



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-106523

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

TITULO COMPUESTOS NOVEDOSOS

SOLICITANTE PFIZER INC

DIRECCIÓN 235 East 42nd Street, New York NY 10017, E U A

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTA 20 de Octubre de 2006

FN 30 11 2006
Publicación

006/GJC210

SS

OLARTE RAISBECK



COMPTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106523-00000-0000
Feb: 2006-10-20 17:52:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
T12.11 PATENTEIYH
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 455

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒	Patente de Invención.	☐	Patente de Modelo de Utilidad.
☐	Capítulo I.	☒	Capítulo II.

2	Nombre: PFIZER INC	IDENTIFICACIÓN
SOLICITANTE (71)	Dirección: 235 East 42 nd Street, New York, NY 10017 E.U.A.	C.C. NIT
	Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE	C.E. Otro
	Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.	Cual
	Teléfono: Fax:	Número
	E-mail:	

3	Nombre: CARLOS R. OLARTE	IDENTIFICACIÓN
REPRESENTANTE O APODERADO	Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10	C.C. ☒ NIT
	Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799	C.E. Otro
	E-mail: office@olarteraisbeck.com	Cual
		Número 79.782.747Bta TP 74.295

4	Nombre: 1. PAUL VINCENT FISH, 2. MALCOLM CHRISTIAN MACKENNY, 3. ALAN STOBIE, 4. FLORIAN WAKENHUT, 5. GAVIN ALISTAR WHITLOCK	
INVENTOR (ES) (72)	Dirección: RAMSGATE ROAD, SANDWICH, KENT CT13 9NJ, REINO UNIDO	
	Nacionalidad o Domicilio: (1,2,3,5) BRITANICA 4. FRANCESA	

5	PCT (86)	
	Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001154	Fecha Abril 20, 2005
	Publicación Internacional No. WO 2005/105100	Fecha Noviembre 10, 2005

6	Título (54) COMPUESTOS NOVEDOSOS
----------	---

Clasificación Internacional (51) A61K 31/535

AG1 P 25/00

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ N	GB	Abril 30, 2004	0409744.0

9	Comprobante de pago No. 06-78.142	Fecha Octubre 10, 2006
----------	--	-------------------------------

10

ANEXOS

- | x | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- | | Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- | x | Poderes, si fuere el caso. **Ver Expediente 06-051757. Adjunto Copia Simple**
- | x | Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- | | Declaraciones.
- | x | Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- | x | Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- | x | Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- | x | 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.
- | x | Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 7982.147 Bta T.P. 74.295

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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 78,142
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106523- -00000-0000
Fec: 2006-10-20 17:52:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII
Exe: 379 FASE NACIONAL II
Act: 411 PRESENTACION Folios: 453

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198855	10/10/2006	5,644,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct. 1997

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 5A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

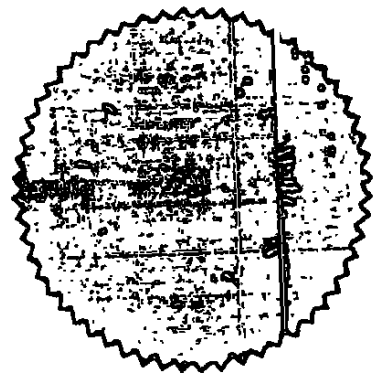
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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 los 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 percibir. 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 presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 84-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
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):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
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 encuentra 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):

NOTARY PUBLIC (Signature):

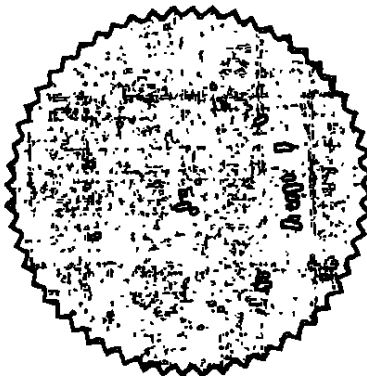
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of

July
2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENOALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G210434**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **R. Bawden**



For the Secretary of State - Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

7 x

CO-1

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED**., sociedad constituida en virtud de las leyes del Inglaterra cuya dirección postal completa es Ramsgate Road, Sándwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS NOVEDOSOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con esta Cesión.



En fe de lo cual, firmo de mi puño y letra,

(Fdo). Paul Vicent FISH - 03 de enero de 2005.
Sándwich Kent, -- Paul Vicent FISH

(Fdo). Malcolm Christian MACKENNY - 03 de enero de 2005.
Sándwich Kent, -- Malcolm Christian MACKENNY

(Fdo). Alan STOBIE - 03 de enero de 2005.
Sándwich Kent, -- Alan STOBIE

(Fdo). Alan STOBIE - 03 de enero de 2005.
Sándwich Kent, -- Florian WAKENHUT



(Fdo). Galván Alistair WHITLOCK - 03 de enero de 2005.
Sándwich Kend, -- Galvin Alistair WHITLOCK

EJECUCION:

Certificado, verificado y autenticado en la ciudad de Egham Surrey el 11 de marzo de 2005.

(Fdo) KENNETH GREWOOD

Notario Público

HORNE ENGALL Y FREEMAN

8 36

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este es documento público

2. Ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**

3. Actuando en calidad de **Notario Público**

4. Lleva el sello/estampilla de **El antedicho Notario Público**



Certificado

5. En Londres

6. El 14 de marzo de 2005

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número **G646281**

9. Sello/Estampilla

10. Firma



(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
Mancomunidad)

(Fdo) **A. Walakira**
Por el secretario de Estado.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **NOVEL COMPOUNDS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this



Paul Fish
Sandwich, Kent, England - Paul Vincent FISH

01.03.2005

Malcolm Christian Mackenny
Sandwich, Kent, England - Malcolm Christian MACKENNY

01.03.2005

Alan Stobie
Sandwich, Kent, England - Alan STOBIE

01.03.2005

Florian Wakenhut
Sandwich, Kent, England - Florian WAKENHUT

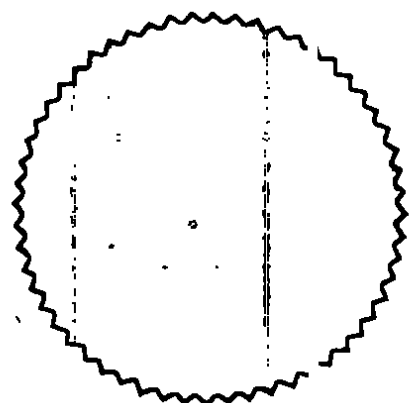
01.03.2005

Gavin Alistair Whitlock
Sandwich, Kent, England - Gavin Alistair WHITLOCK

01.03.2005



116 *[Signature]* March 2005
HONORABLE SECRETARY OF STATE



4215

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **14 March 2005**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G646281**

9. Stamp:
timbre: 10. Signature: **A. Walakira**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER INC**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Delaware, Estados Unidos de América**, cuya dirección postal completa es **235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS NOVEDOSOS**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER INC.**, de conformidad con esta Cesión.



En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

PFIZER LTD.

(Fdo). **DAVID J. WOOD** – 10 de marzo de 2005
Sándwich Kent, England, **DAVID J. WOOD, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO EUROPEO DE PATENTES**

EJECUCION:

Certificado, verificado y autenticado en la ciudad de Egham Surrey el 11 de marzo de 2005.

(Fdo) **KENNETH GREEWOOD**
Notario Público
HORNE ENGALL Y FREEMAN



11 7

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este es documento público

2. Ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**

3. Actuando en calidad de **Notario Público**



4. Lleva el sello/estampilla de **El antedicho Notario Público**

Certificado

5. En Londres

6. El 14 de marzo de 2005

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número **G646282**

9. Sello/Estampilla

10. Firma



(Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad)

(Fdo) **A. Walakira**
Por el secretario de Estado.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

NOVEL COMPOUNDS

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

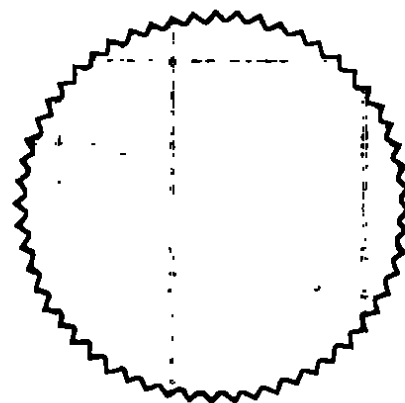
PFIZER LIMITED

D.J. Wood

10.03.2005

Sandwich, Kent, England - **DAVID J. WOOD, DIRECTOR, EUROPEAN PATENTS DEPARTMENT**

1165
11/6/05
March 2005



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **14 March 2005**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G646282**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **A. Walakira**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105100 A1

(51) International Patent Classification?: A61K 31/535

Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2005/001154

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich; Kent CT13 9NJ
(GB).

(22) International Filing Date: 20 April 2005 (20.04.2005)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0409744.0 30 April 2004 (30.04.2004) GB

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

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

(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER, INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FISH, Paul, Vin-
cent [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
MACKENNY, Malcolm, Christian [GB/GB]; Pfizer
Global Research and Development, Ramsgate Road, Sand-
wich, Kent CT13 9NJ (GB). STOBIE, Alan [GB/GB];
Pfizer Global Research and Development, Ramsgate
Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). WAKENHUT,
Florian [FR/GB]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
WHITLOCK, Gavin, Alastair [GB/GB]; Pfizer Global

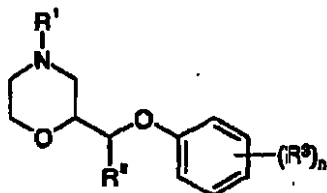
Published:

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

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

WO 2005/105100 A1

(54) Title: MORPHOLINE COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of Formula I:
wherein R¹, R², R³, and n have any of the values defined in the specification,
and pharmaceutically acceptable salts thereof, that are useful as agents in
the treatment of conditions including urinary disorders, pain, premature
ejaculation, ADHD and fibromyalgia. Also provided are pharmaceutical
compositions comprising one or more compounds of Formula I.

MORPHOLINE COMPOUNDS

BACKGROUND OF THE INVENTION

14

The monoamines norepinephrine (noradrenaline) and serotonin (5-HT) have a variety of nervous system effects as neurotransmitters. These monoamines are taken up by neurons after being released into the synaptic cleft. Norepinephrine and serotonin are taken up from the synaptic cleft by their respective norepinephrine and serotonin transporters.

10 Drugs that inhibit the norepinephrine and/or serotonin transporters have been used to treat a variety of nervous system disorders. For example, the serotonin transporter inhibitor fluoxetine has been found to be useful in the treatment of depression, and other central nervous system disorders. The norepinephrine reuptake inhibitor atomoxetine has been
15 approved for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In addition, the norepinephrine and serotonin transporter inhibitor milnacipran is being developed for the treatment of fibromyalgia.

There is an ongoing need in the art for compounds that are norepinephrine transporter inhibitors, serotonin transporter inhibitors, and
20 that inhibit both norepinephrine and serotonin transporters, for the treatment of disorders including ADHD, urinary incontinence disorders, depression, generalised anxiety disorder, fibromyalgia, and pain.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to novel morpholine compounds which inhibit
25 monoamine re-uptake, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in medicine.

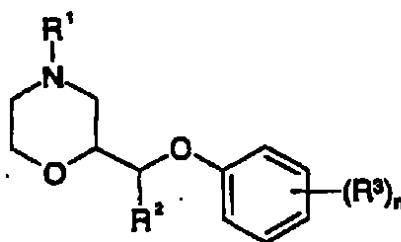
The compounds of the invention exhibit activity as both serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitors and therefore have utility in a
30 variety of therapeutic areas. For example, the compounds of the invention are of use in the treatment of disorders in which the regulation of monoamine transporter function is implicated; more particularly disorders in which inhibition of re-uptake of serotonin or noradrenaline is implicated;

2

and especially disorders in which inhibition of reuptake of both serotonin and noradrenaline is implicated, such as urinary incontinence.

According to a first aspect, the invention provides a use of a compound of Formula I, as defined below in Integers 1 to 10.

- 5 Integer 1: Use of a compound of Formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in mammals in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, wherein the disorder is selected from urinary disorders, pain, premature ejaculation, ADHD and fibromyalgia, and the compound of Formula (I) is:



I

10

and pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof, wherein:

R^1 is H or C_{1-6} alkyl;

- 15 R^2 is aryl, het, $(CH_2)_x$ aryl or R^4 , wherein each of the aryl, het and R^4 groups is optionally substituted by at least one substituent independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_yCF_3$, CN, $CONH_2$, $CON(H)C_{1-6}$ alkyl, $CON(C_{1-6}alkyl)_2$, hydroxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, SCF_3 , $C_{1-6}alkyl-SO_2$, $C_{1-4}alkyl-S-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl-S-$, $C_{1-4}alkylNR^{10}R^{11}$ and $NR^{10}R^{11}$;

- 20 each R^3 is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_yCF_3$, CN, $CONH_2$, $CON(H)C_{1-6}alkyl$, $CON(C_{1-6}alkyl)_2$, hydroxy- $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}alkoxy-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy$, SCF_3 , $C_{1-6}alkylSO_2$, $C_{1-4}alkyl-S-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl-S-$, $C_{1-4}alkylNR^{10}R^{11}$ and $NR^{10}R^{11}$;

- 25 n is an integer between 0 and 4, wherein when n is 2, the two R^3 groups together with the phenyl ring to which they are attached may represent a benzofused bicyclic ring comprising a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group, or a phenyl group fused to a 5- or 6-

3

membered heterocyclic group containing at least one N, O or S heteroatom;

R^4 is a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group, or a phenyl group fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing

5 at least one N, O or S heteroatom;

R^{10} and R^{11} are the same or different and are independently H or C_{1-4} alkyl; y is 1 or 2;

z is an integer from 1 to 3;

aryl is phenyl, naphthyl, anthracyl or phenanthryl; and

10 het is an aromatic or non-aromatic 4-, 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N, O or S heteroatom, optionally fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a second 4-, 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N, O or S heteroatom;

provided that the compound is not 2-[(2-

15 ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine.

Integer 2: Use of a compound according to Integer 1, wherein R^1 is H.

Integer 3: Use of a compound according to Integer 1 or Integer 2, wherein R^2 is aryl or het, each optionally substituted by at least one
20 substituent independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_yCF_3$, CN, $CONH_2$, $CON(H)C_{1-6}$ alkyl, $CON(C_{1-6}alkyl)_2$, hydroxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, SCF_3 , $C_{1-6}alkyl-SO_2$, $C_{1-4}alkyl-S-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl-S$, $C_{1-4}alkylNR^{10}R^{11}$ and $NR^{10}R^{11}$.

25 Integer 4: Use of a compound according to Integer 3, wherein R^2 is phenyl, pyridinyl or thiazole, wherein each of the phenyl, pyridinyl and thiazole groups is optionally substituted by at least one substituent independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_yCF_3$, CN, $CONH_2$, $CON(H)C_{1-6}$ alkyl, $CON(C_{1-6}alkyl)_2$,
30 hydroxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, SCF_3 , $C_{1-6}alkyl-SO_2$, $C_{1-4}alkyl-S-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl-S$, $C_{1-4}alkylNR^{10}R^{11}$ and $NR^{10}R^{11}$.

Integer 5: Use of a compound according to Integer 4, wherein R^2 is phenyl.

4

Integer 6: Use of a compound according to any of Integers 1 to 5, wherein the optional substituents for R^2 are selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN and C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl.

Integer 7: Use of a compound according to any of Integers 1 to 5, wherein each R^3 is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN and C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, or, when n is 2, the two R^3 groups together with the phenyl ring to which they are attached may represent a benzofused bicyclic ring comprising a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group, or a phenyl group fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one N, O or S heteroatom.

Integer 8: Use of a compound according to Integer 7, wherein each R^3 is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN and C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl.

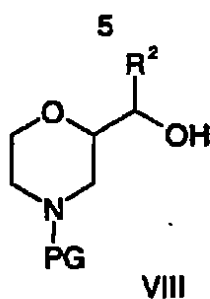
Integer 9: Use of a compound according to Integer 8, wherein each R^3 is independently selected from C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, OH, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN and C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkyl.

Integer 10: Use of a compound according to any of Integers 1 to 9, wherein n is 1, 2 or 3.

Integer 11: Use of a compound according to Integer 10, wherein n is 2 or 3.

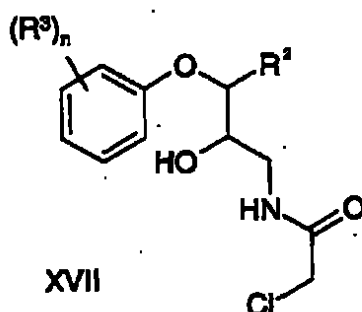
According to a second aspect of the invention, there is provided a method of treatment of urinary disorders, pain, premature ejaculation, ADHD or fibromyalgia, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I as defined in any of Integers 1 to 11 to a mammalian patient in need of such treatment.

According to a third aspect of the invention, there is provided a process for the preparation of a compound of Formula I as defined in any of Integers 1 to 11, the process including either (i) reacting a compound of formula VIII:

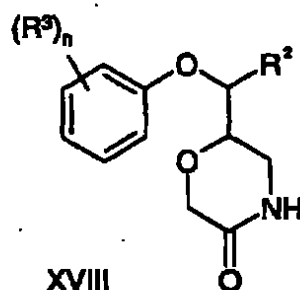


wherein PG is a suitable protecting group, with a phenol compound of formula $(R^3)_n\text{PhOH}$ under suitable conditions, followed by deprotection as necessary; or

- 5 (ii) cyclising a compound of formula XVII:

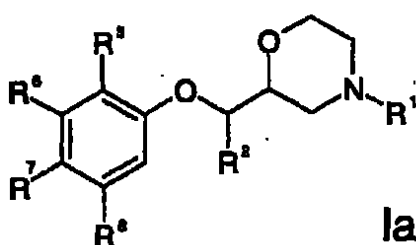


to provide a compound of formula XVIII



- 10 followed by removal of the carbonyl oxygen (=O) from the morpholinone group.

According to a fourth aspect of the invention, there is provided a compound of Formula Ia:



6

and pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof, wherein:

R^1 , R^2 , R^4 , R^{10} , R^{11} , y , z , aryl and het are as defined above in any of integers 1 to 10 in respect of Formula I;

5 R^5 is C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_yCF_3$, CN, hydroxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, SCF_3 , C_{1-6} alkyl- SO_2 , C_{1-4} alkyl-S- C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyl-S-;

R^6 , R^7 , and R^8 are each independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_yCF_3$, CN, hydroxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, SCF_3 , C_{1-6} alkyl- SO_2 , C_{1-4} alkyl-S-

10 C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyl-S-;

or two of R^6 , R^7 , or R^8 together with the phenyl ring to which they are attached may represent a benzofused bicyclic ring comprising a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group, or a phenyl group

15 fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one N, O or S heteroatom,

Provided that at least one of R^6 , R^7 , or R^8 is not H.

In certain embodiments of the fourth aspect of the invention, R^5 is C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN or C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl.

20 In further embodiments, R^6 , R^7 , and R^8 are each independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN and C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl. Of course, the invention specifically includes compounds which have the limited definition of R^5 as defined in the preceding paragraph, together with the limited definitions of R^6 , R^7 and R^8

25 as defined in this paragraph.

Still further embodiments of the fourth aspect of the invention include compounds where R^1 is H. Again, such compounds may also include the more limited definitions of R^5 and/or R^6 , R^7 and R^8 as defined in the preceding two paragraphs.

30 In yet further embodiments, there is provided a compound according to the fourth aspect of the invention, wherein:

R^1 is H;

R^2 is phenyl, optionally substituted by at least one substituent selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$ and CN;

7

R⁶ is C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy, OCF₃ or OCHF₂; and

R⁶, R⁷, and R⁸ are each independently selected from H and halo.

Specific example compounds within the scope of the fourth aspect of the invention include:

- 5 2-[(4-chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-(difluoromethoxy)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
10 2-[(3-chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2,3-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2,4-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
15 2-[(3-chloro-2-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-chloro-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2,3-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2,4-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
20 5-chloro-2-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile;
3-methoxy-4-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile;
8-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]quinoline;
2-[(3-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
25 2-[phenyl(3-(trifluoromethoxy)phenoxy)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-fluoro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
3-chloro-4-[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxybenzonitrile;
2-[(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
30 2-[(2,5-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(3-chlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-chloro-3,5-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine;
and

2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine.

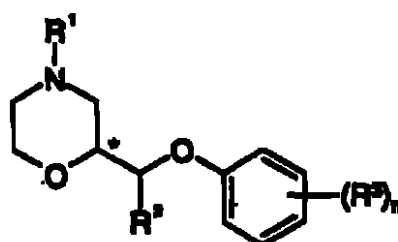
Additional compounds within the scope of the invention include:

- 2-[(2,3-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2,4-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
5 2-[(2,3-dichlorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2,3-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[phenyl[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine;
2-[(2-(difluoromethoxy)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
10 2-[(3-chloro-2-ethoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2,4-dichlorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(3-chloro-2-ethoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2,3-difluorophenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-(methoxymethyl)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
15 2-[phenyl(2,3,4-trifluorophenoxy)methyl]morpholine;
2-[(5-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-methoxy-4-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(3-chloro-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[phenyl(2,3,5-trifluorophenoxy)methyl]morpholine;
20 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(2-fluorophenyl)methyl]morpholine;
5-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]isoquinoline;
2-[(4-chloro-3-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
6-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]quinoline;
2-[(2,3-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
25 2-[(4-fluoro-2-methoxyphenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
7-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]quinoline;
7-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]isoquinoline;
2-[(4-fluoro-2-methoxyphenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-3-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
30 2-[(2,4-dichlorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-chloro-4-fluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
2-[(2,4-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(2-fluorophenyl)methyl]morpholine;
2-[(2,5-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

9

2-[(3-chloro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine,
 2-[(2-chloro-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(5-fluoro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(5-chloro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 5 2-[(2-chloro-3-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(3-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine and
 2-[[2-(difluoromethoxy)-4-fluorophenoxy](phenyl)methyl]morpholine

In a fifth aspect, the present invention provides for a compound of formula Ib



Ib

10

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein

both of the carbons identified with a "*" are of the S conformation

R¹ is H or C₁₋₆alkyl

R² is phenyl or pyridinyl that is optionally substituted by one to three
 15 substituents independently selected from C₁₋₆alkyl C₁₋₆alkoxy OH
 halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂ or CN

n is an integer from one to five and

R³ is independently selected from C₁₋₆alkyl C₁₋₆alkoxy OH halo,
 CF₃, OCF₃, OCHF₂ or CN

20

provided that the compound is not 2-[(2-
 ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

In certain embodiments of a compound of formula Ib R¹ is phenyl
 that is optionally substituted by one to three substituents independently
 selected from fluoro, chloro, methyl, or methoxy R² is methoxy chloro
 25 bromo fluoro methyl, CF₃, n-propyl or CN and R³ is H In other
 embodiments of a compound of formula Ib n is an integer from one to
 three R² is phenyl that is optionally substituted by one to three
 substituents independently selected from fluoro chloro methyl or

10

methoxy. R^5 is methoxy, chloro, bromo, fluoro, methyl, CF_3 , n-propyl or CN and R^1 is H. In still other embodiments of a compound of formula Ib said compound is selected from the group consisting of

- 5 (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine;
 (2S)-2-[(1S)-(2,3-Difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl] morpholine
 (2S)-2-[(1S)-(3-Chloro-2-fluorophenoxy) phenyl methyl] morpholine
 10 (2S)-2-[(1S)-(3-Fluorophenyl)-o-tolyl-oxy-methyl] morpholine;
 (2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-(3-methoxyphenyl) methyl] morpholine
 (2S)-2-[(1S)-(3-Fluorophenyl)(2-methoxy-4-methylphenoxy)-methyl]morpholine
 15 (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine
 (2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-(3-fluorophenyl)methyl] morpholine and
 (2S)-2-[(1S)-(4-Fluoro-2-methoxyphenoxy)(3-fluorophenyl)methyl] morpholine
 20

In one embodiment of a compound of formula Ib is (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Another compound of formula Ib is (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine. The (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine may be a besylate salt. (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine besylate. (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine besylate may exist in a crystalline form.

30 In certain embodiments crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine besylate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuK α radiation: 16.8, 18.9 and 22.4. In certain

embodiments crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine besylate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuK α radiation: 16.6, 18.9, 19.4, 22.4 and 22.9

- 5 In certain embodiments crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine hydrochloride has a X ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuK α radiation: 20.1, 20.9, 23.5, 24.2, and 24.7

- 10 In certain embodiments crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine camsylate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuK α radiation: 12.1, 15.1, 16.4, 18.1 and 25.7

- 15 In certain embodiments, crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine citrate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuK α radiation: 11.7, 19.7, 22.7 and 24.5

- 20 In certain embodiments, crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine tartrate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuK α radiation: 13.1, 20.0, 21.9 and 22.9

- 25 In certain embodiments, crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine fumarate has a X ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuK α radiation: 16.4, 20.0, 23.9 and 27.4

- 30 In certain embodiments, crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine hydrobromide has a X ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuK α radiation: 20.5, 21.1, 23.1, 23.8, and 25.4.

- 35 In certain embodiments crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine edisylate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuK α radiation: 3.4, 4.7, 5.2, 18.5, and 19.9

25th

12

In certain embodiments, crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine succinate has a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuK α radiation: 11.8 18.2 20.0 and 23.5 °

5 Compounds of formula Ib may be present in a composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to formula Ib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier

10 Compounds of formula Ib may be used in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder selected from the group consisting of ADHD genuine stress incontinence, stress urinary incontinence depression generalised anxiety disorder fibromyalgia, and pain. In a particular embodiment, the compound is (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine or a
15 pharmaceutically acceptable salt thereof

According to a sixth aspect of the invention, there is provided a compound of Formula Ia or Ib as defined above for use as a pharmaceutical.

20 According to a seventh aspect of the invention, there is provided a compound of Formula Ia or Ib for use in the treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function in mammals is implicated

25 According to an eighth aspect of the invention there is provided a use of a compound of Formula Ia or Ib as defined above in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function in mammals is implicated

An embodiment of the eighth aspect of the invention includes the treatment of a disorder in which the regulation of serotonin or noradrenaline in mammals is implicated.

30 A further embodiment includes the treatment of a disorder in which the regulation of serotonin and noradrenaline is implicated

A still further embodiment includes the manufacture of a medicament for the treatment of urinary disorders depression pain

13

premature ejaculation ADHD or fibromyalgia in mammals, in particular the treatment of urinary incontinence such as GSI or SUI in mammals and the treatment of fibromyalgia.

According to a ninth aspect of the invention, there is provided a
5 method of treating a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula Ia or Ib as defined above to a patient in need of such treatment.

An embodiment of the ninth aspect of the invention includes a
10 method of treating a disorder in which the regulation of serotonin or noradrenaline is implicated

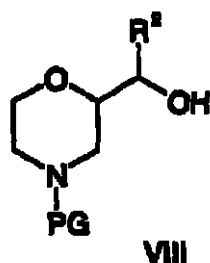
A further embodiment includes a method of treating a disorder wherein the regulation of serotonin and noradrenaline is implicated

A still further embodiment includes a method of treating urinary
15 disorders depression, pain premature ejaculation, ADHD or fibromyalgia which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula Ia as defined above to a patient in need of such treatment, in particular urinary incontinence such as GSI or SUI and fibromyalgia.

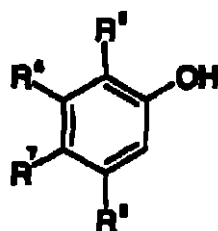
20 In a tenth aspect the present invention provides for methods of treating a disorder selected from the group consisting of ADHD genuine stress incontinence, stress urinary incontinence depression generalised anxiety disorder fibromyalgia, and pain comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a
25 compound of formula Ib and a pharmaceutically acceptable carrier. In certain embodiments the compound is (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In other embodiments the disorder is fibromyalgia and the compound of formula I is (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-
30 methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine or a pharmaceutically acceptable salt thereof

According to an eleventh aspect of the invention, there is provided a process for the preparation of a compound of Formula Ia as defined

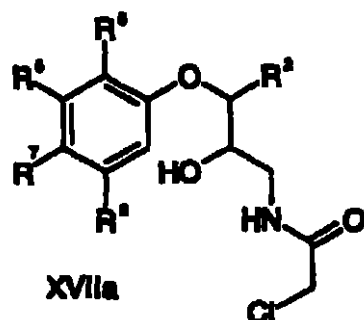
14
above the process including either (i) reacting a compound of formula VIII



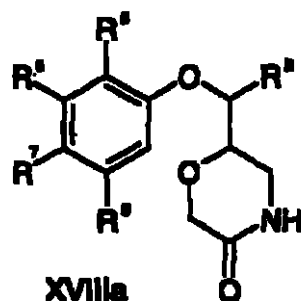
5 wherein PG is a suitable protecting group, with a phenol compound of formula.



under suitable conditions followed by deprotection as necessary or (ii) cyclizing a compound of formula XVlla.



10 to provide a compound of formula XVlla.



followed by removal of the carbonyl oxygen (=O) from the morpholinone group

15

The substituent R^4 is defined above as a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a phenyl group fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one N O or S heteroatom. However in connection with any of the embodiments mentioned above R^4 may be a phenyl group fused to a 6-membered carbocyclic group or a phenyl group fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one N or O heteroatom

In the above definitions of the compounds of Formula I or Formula Ia, the term "aryl" means phenyl naphthyl, anthracyl or phenanthryl. However in connection with any of the embodiments mentioned above "aryl" may be phenyl or naphthyl

The term "het" is defined above as an aromatic or non-aromatic 4- 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N O or S heteroatom optionally fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a second 4- 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N O or S heteroatom. However in connection with any of the embodiments mentioned above, het may be an aromatic or non-aromatic 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N or O heteroatom, optionally fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a second 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N or O heteroatom; or an aromatic or non-aromatic 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N heteroatom, optionally fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a second 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N heteroatom. In the preceding definitions the second heterocycle to which the first heterocycle may be fused may be either aromatic or non-aromatic.

In the compounds of Formula I or Ia, R^2 may be optionally substituted by at least one substituent independently selected from C_1 alkyl, C_{1-6} alkoxy OH halo CF_3 , CN when R^2 contains a cycloalkyl aryl or het group.

Alternatively R^2 may be aryl, a 5- or 6-membered aromatic or non-aromatic heterocycle containing at least one N or O heteroatom or $(CH_2)_z$ aryl wherein z is an integer from 1 to 3 and aryl is as defined above

According to a further aspect of the invention there is provided one or more metabolites of the compounds of Formula I Ia or Ib when formed *in vivo*.

By pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivative it is meant any pharmaceutically or veterinarily acceptable salt or solvate of the compounds of Formula I Ia or Ib

For pharmaceutical or veterinary use, the salts referred to above will be the pharmaceutically or veterinarily acceptable salts but other salts may find use for example in the preparation of compounds of Formula I Ia, or Ib and the pharmaceutically or veterinarily acceptable salts thereof

The aforementioned pharmaceutically or veterinarily acceptable salts include the acid addition and base salts thereof

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, camoylate, citrate, edisylate, hemiedisylate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, 2-napoylate, nicotinate, nitrate, orotate, pamoylate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate and tosylate salts

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts

For a review on suitable salts see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I Ia, or Ib may be readily prepared by mixing together solutions of the compound and the desired acid or base as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the salt may vary from completely ionised to almost non-ionised

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include hydrates and solvates of the compounds of Formula I Ia, or Ib

Also within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein in contrast to the aforementioned solvates the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included in this invention are complexes of the pharmaceutical drug which contain two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised partially ionised or non-ionised. For a review of such complexes see J Pharm Sci 64 (8) 1269-1288 by Halebian (August 1975)

The compounds of Formula I Ia, or Ib may be modified to provide pharmaceutically or veterinarily acceptable derivatives thereof at any of the functional groups in the compounds. Examples of such derivatives are described in: Drugs of Today Volume 19 Number 9 1983, pp 499 - 538, Topics in Chemistry Chapter 31 pp 308 - 816 and in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier 1985 Chapter 1 (the disclosures in which documents are incorporated herein by reference) and include: esters carbonate esters, hemi-esters, phosphate esters, nitro esters, sulfate esters, sulfoxides, amides sulphonamides carbamates, azo-compounds phosphamides, glycosides ethers acetals and ketals.

It will be further appreciated by those skilled in the art, that certain moieties known in the art as "pro-moieties" for example as described by H. Bundgaard in "Design of Prodrugs" (Ibid) may be placed on appropriate functionalities when such functionalities are present within compounds of the invention.

The compounds of Formula I Ia or Ib may contain one or more chiral centers. Such compounds exist in a number of stereoisomeric forms (e.g. in the form of a pair of optical isomers, or enantiomers). Unless otherwise specified it is to be understood that the present invention encompasses all isomers of the compounds of the invention, including all geometric, tautomeric and optical forms, and mixtures thereof (e.g. tautomeric or racemic mixtures)

18

The compounds of Formula I Ia or Ib may exist in one or more tautomeric forms. All tautomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention. For example, a claim to 2-hydroxypyridinyl would also cover its tautomeric form α -pyridonyl.

5 It is to be understood that the present invention includes radiolabelled compounds of Formula I Ia or Ib.

The compounds of Formula I Ia or Ib and their pharmaceutically and veterinarily acceptable derivatives thereof may also be able to exist in more than one crystal form, a characteristic known as polymorphism. All such polymorphic forms ("polymorphs") are encompassed within the scope of the invention. Polymorphism generally can occur as a response to changes in temperature or pressure or both, and can also result from variations in the crystallisation process. Polymorphs can be distinguished by various physical characteristics, and typically the x-ray diffraction patterns, solubility behaviour and melting point of the compound are used to distinguish polymorphs.

Unless otherwise indicated, any alkyl group may be straight or branched and is of 1 to 8 carbon atoms, such as 1 to 8 carbon atoms or 1 to 4 carbon atoms, for example, a methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl or t-butyl group. Where the alkyl group contains more than one carbon atom, it may be unsaturated. Thus, the term C_{1-8} alkyl includes C_{2-8} alkenyl and C_{2-8} alkynyl. Similarly, the term C_{1-6} alkyl includes C_{2-6} alkenyl and C_{2-6} alkynyl, and the term C_{1-4} alkyl includes C_{2-4} alkenyl and C_{2-4} alkynyl.

25 The term halogen is used to represent fluorine, chlorine, bromine or iodine.

Unless otherwise indicated, the term het includes any aromatic, saturated or unsaturated 4-, 5- or 6-membered heterocycle which contains up to 4 heteroatoms selected from N, O and S. Examples of such heterocyclic groups included furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, pyridyl, piperidinyl, dioxanyl, morpholino, dithianyl, thiomorpholino, pyridazinyl, pyrimidinyl,

19

pyrazinyl piperazinyl, sulfolanyl tetrazolyl, triazinyl azepinyl oxazapinyl, thiazepinyl diazepinyl and thiazolynyl. In addition, the term heterocycle includes fused heterocyclyl groups for example benzimidazolyl, benzoxazolyl, imidazopyridinyl, benzoxazinyl, benzothiazinyl, 5 oxazolopyridinyl, benzofuranyl, quinolynyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, dihydroquinazolinyl, benzothiazolyl, phthalimido, benzodiazepinyl, indolyl and isoindolyl. The terms het, heterocyclyl and heterocyclic should be similarly construed.

For the avoidance of doubt, unless otherwise indicated the term "substituted" means substituted by one or more defined groups. In the 10 case where groups may be selected from a number of alternative groups, the selected groups may be the same or different. Further the term "independently" means that where more than one substituent is selected from a number of possible substituents those substituents may be the 15 same or different.

Hereinafter the compounds of Formula I Ia or Ib and their pharmaceutically and veterinarily acceptable derivatives, the radiolabelled analogues of the foregoing, the isomers of the foregoing, and the polymorphs of the foregoing may be referred to as the compounds of the 20 invention."

In one embodiment of the invention, the compounds of the invention are the pharmaceutically and veterinarily acceptable derivatives of compounds of Formula I Ia, or Ib such as the pharmaceutically or veterinarily acceptable salts or solvates of compounds of Formula I Ia, or 25 Ib (e.g. pharmaceutically or veterinarily acceptable salts of compounds of Formula I, Ia, or Ib).

In a still further embodiment of the invention, there is provided a compound of Formula I Ia, or Ib which is an inhibitor of serotonin and/or noradrenaline monoamine re-uptake having SRI or NRI KI values of 200 30 nM or less. In a further embodiment, the compound has SRI and/or NRI KI values of 100 nM or less. In a yet further embodiment, the compound has SRI or NRI KI values of 50nM or less. In a still further embodiment the compound has SRI and NRI KI values of 50 nM or less. In a still yet

20

further embodiment, the compound has SRI and NRI KI values of 25 nM or less

Without wishing to be bound by theory it is believed that the utility of the compounds of the invention in the aforementioned indications is a result of their combined SRI and NRI activities

BRIEF DESCRIPTIONS OF THE DRAWINGS

Figures 1-9 are powder x-ray diffraction (PXRD) spectra of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine besylate (Figure 1) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrochloride (Figure 2) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine camsylate (Figure 3) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine citrate (Figure 4) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine L-tartrate (Figure 5) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine fumarate (Figure 6) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrobromide (Figure 7) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine edisylate (Figure 8) and (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine succinate (Figure 9). The X-axis is the 2-theta scale and the y-axis is the linear (Ln) counts.

Figures 10-18 are differential scanning calorimetry thermal profiles of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine besylate (Figure 10) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrochloride (Figure 11) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine camsylate (Figure 12) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine citrate (Figure 13) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine L-tartrate (Figure 14) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine fumarate (Figure 14) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrobromide (Figure 15) (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-

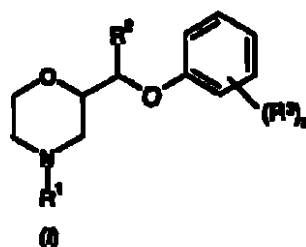
21

methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine edisylate (Figure 16) and
 (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 succinate (Figure 17)

Figure 18 is a calculated powder x-ray diffraction (PXRD) spectrum
 of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 besylate

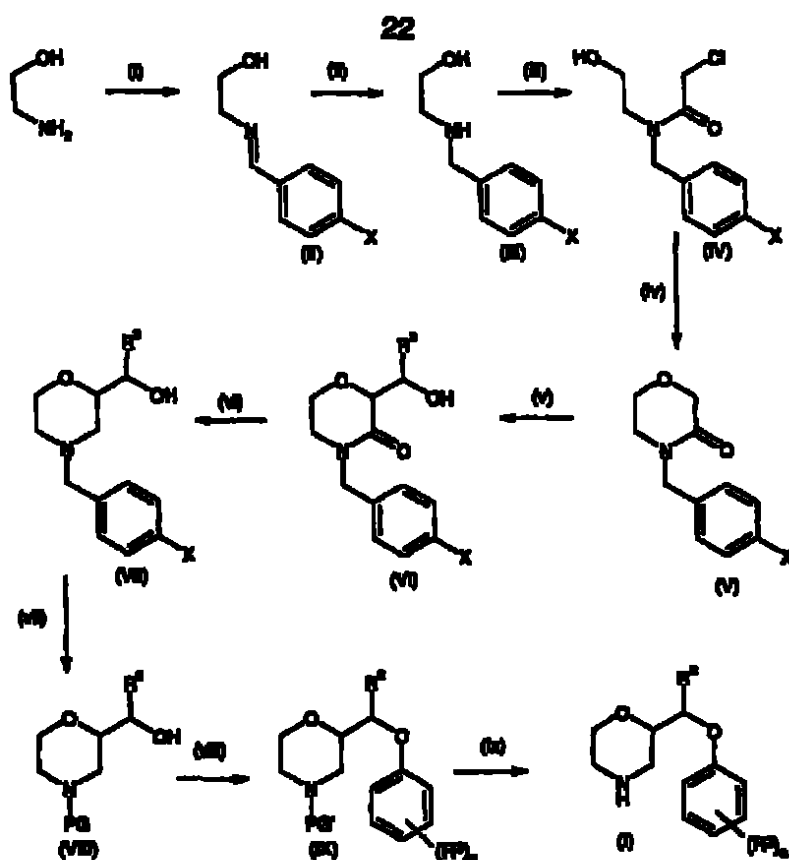
DETAILED DESCRIPTION

According to Scheme 1 compounds of Formula I



may be prepared in a variety of ways. The routes below illustrate one such
 way of preparing these compounds, the skilled man will appreciate that
 other routes may be equally as practicable

Racemic compounds of general formula (I) where $R^1 = H$ and R^2
 and R^3 are as described herein may be prepared according to reaction
 Scheme 1



X = OCH₃ or H

Compounds of general formula (II) can be prepared from ethanolamine by process steps (I)- Reaction with aldehyde ArC(O)H in a suitable solvent such as methanol or ethanol at ambient temperature for 10-24 hours. Typical conditions consist of 1.0 equivalent of ethanolamine with 1.0 equivalent of aldehyde in methanol at room temperature for 18 hours

Compounds of general formula (III) can be prepared from compounds of general formula (II) by process steps (II)- Reduction with a suitable reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride or alternatively hydrogen gas in the presence of a suitable hydrogenation catalyst such as platinum oxide or Pd/C in a suitable solvent such as methanol, ethanol or tetrahydrofuran at ambient temperature for 4-8 hours. Typical conditions consist of 1.0 equivalent of compound (II) in the presence of 30 psi hydrogen gas and platinum oxide (cat) in methanol, at room temperature for 4 hours.

Alternatively when X=H, compound (III) is commercially available

23

Compounds of general formula (IV) can be prepared from compounds of general formula (III) by process steps (iii)- Reaction with chloroacetyl chloride in the presence of a suitable base such as sodium hydroxide or N-methylmorpholine in a suitable biphasic system such as dichloromethane or tetrahydrofuran and water at ambient temperature for 3-18 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (III) 1.0-1.3 equivalents of chloroacetyl chloride and 1.0 equivalent of sodium hydroxide in dichloromethane and water at room temperature for 3 hours.

10 Compounds of general formula (V) can be prepared from compounds of general formula (IV) by process steps (iv)- Reaction with a suitable base such as potassium hydroxide or caesium carbonate in a suitable solvent such as ethanol or methanol at ambient temperature for 4-80 hours. Typical conditions consist of 1.0 equivalent of compound (IV) 15 with 1.0 equivalent of potassium hydroxide in methanol at room temperature for 6 hours

Compounds of general formula (VI) can be prepared from compounds of general formula (V) by reaction step (v)- De-protonation with a suitable base optionally generated *in situ*, such as lithium diisopropylamide or sodium hexamethyldisilazane and reaction with a suitable aldehyde R^2CHO in presence a suitable solvent such tetrahydrofuran, at low temperature for 1-6 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (V) 1.0-2.0 equivalents of generated lithium diisopropylamide and 1.0-2.0 equivalents of aldehyde 25 R^2CHO in tetrahydrofuran at $-78^{\circ}C$ for 3 hours.

Compounds of general formula (VII) can be prepared from compounds of general formula (VI) by reaction step (vi)- Reduction with a suitable reducing agent such as borane in tetrahydrofuran lithium aluminium hydride or Red Al^{TM} in a suitable solvent such as tetrahydrofuran methanol or diethyl ether at ambient temperature for 2-48 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (IV) 30 and 4.0 equivalents of borane in tetrahydrofuran, at room temperature for 48 hours

24

Compounds of general formula (VII) can be prepared from compounds of general formula (VI) by process step (vi)- Aryl group can be optionally substituted with a protecting group PG such as t-BOC or CBz. Aryl group can be removed by hydrogenation in the presence of a suitable hydrogen donor such as 1-methyl-1,4-cyclohexadiene or ammonium formate and a hydrogenation catalyst such as 10% Pd/C and the 'free' morpholine can be treated with a source of protecting group such as di-tert-butyl dicarbonate in a suitable solvent such as methanol or ethanol at elevated temperature for 3-24 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (VII) 3.0-3.5 equivalents of 1-methyl-1,4-cyclohexadiene 10% Pd/C and 1.0-1.2 equivalents of di-tert-butyl dicarbonate in ethanol heated under reflux for 2-8 hours

Compounds of general formula (VIII) can also undergo an inversion in their stereochemistry to the more preferred diastereoisomer (VIIIb) as shown in Scheme 3

Compounds of general formula (IX) can be prepared from compounds of general formula (VIII) by process step (vii)- A Mitsunobu reaction with a suitable phenol (R^3)_nPh-OH in the presence of a suitable phosphine such as tri-n-butyl phosphine or triphenyl phosphine and a suitable azo compound such as diisopropylazodicarboxylate di-tert-butyl azodicarboxylate or 1,1'-azobis(N,N-dimethylformamide) in a solvent such as toluene, tetrahydrofuran or N,N-dimethylformamide at temperatures between 25-115°C for 1-48 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (VIII) 1.0-2.0 equivalents of (R^3)_nPh-OH 1.0-1.5 equivalents of tri-phenylphosphine and 1.0-1.3 equivalents of diisopropylazodicarboxylate in toluene at 25°C for 18 hours.

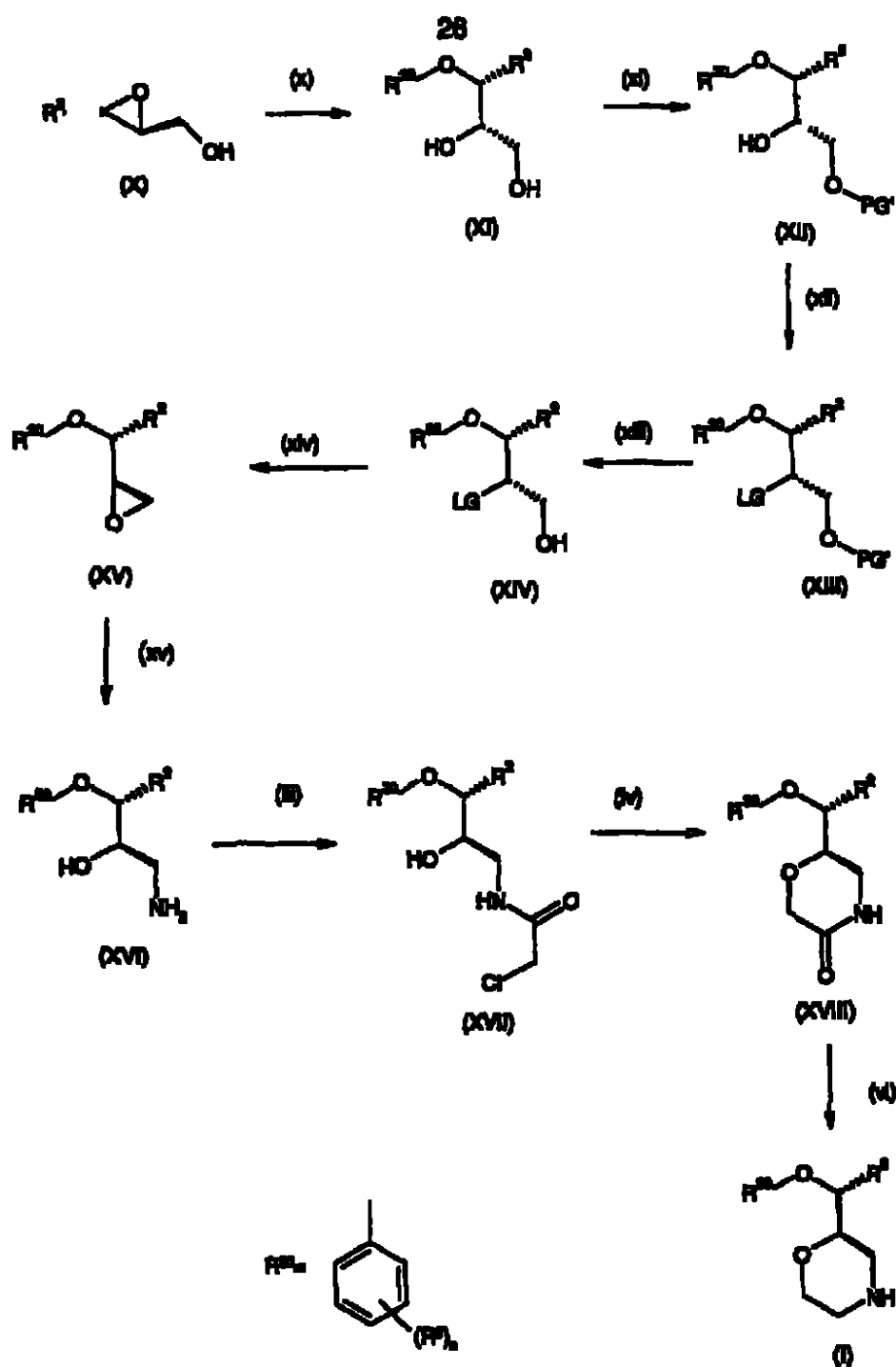
Compounds of general formula (I) can be prepared from compounds of general formula (IX) by process step (ix)- De-protection of compound (IX) may be achieved using standard methodology as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz. When PG= t-BOC typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (IX) in the presence of hydrochloric acid (4M in dioxan) in dichloromethane at room temperature for 18 hours.

25

Alternatively when PG= benzyl typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (IX) 2.0 equivalents of Chloroethyl chloroformate and 1.0 equivalent of Proton sponge™ in dichloromethane, at room temperature for 18 hours

5 Alternatively homochiral compounds of general formula (I) where $R^1=H$ and R^2 and R^3 are as described herein, may also be prepared according to reaction Scheme 2

Scheme 2 shows the homochiral route to the (1*R*, 2*R*) diastereoisomer but a man skilled in the art will appreciate that the (1*S*,
10 2*S*) diastereoisomer may also be prepared using a similar route



Scheme 2

PG' = trimethylsilane or *tert*-butyldimethylsilane

LG = mesylate or tosylate

6 Compounds of general formula (X) are either commercial or can be prepared as described in the literature

27

Compounds of general formula (XI) can be prepared from compounds of general formula (X) by process step (x)- Reaction with a suitable phenol ($(R^3)_n\text{Ph-OH}$) in the presence of a suitable base such as sodium hydroxide or potassium hydroxide and a suitable phase transfer catalyst such as methyltri-n-butylammonium chloride or tetrabutyl ammonium chloride in a biphasic solvent system such as dichloromethane and water at elevated temperature for 1 to 10 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (X) 2.0 equivalents of phenol $(R^3)_n\text{Ph-OH}$ excess sodium hydroxide and methyltri-n-butylammonium chloride (cat) in dichloromethane and water (50:50) heated under reflux for 7 hours.

Compounds of general formula (XII) can be prepared from compounds of general formula (XI) by process step (xi)- Introduction of a suitable protecting group using standard methodology as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T W Greene and P Wutz. When PG= trialkylsilyl, such as trimethylchlorosilane or tert-butyldimethylchlorosilane and preferably trimethylchlorosilane typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (XI) 1.1 to 1.2 equivalents of triethylamine and 1.1 to 1.2 equivalents of trimethylchlorosilane in ethyl acetate at 0°C for 30 minutes.

Compounds of general formula (XIII) can be prepared from compounds of general formula (XII) by process step (xii) - Conversion of alcohol to a suitable leaving group such as mesylate or tosylate by reaction with a sulfonyl chloride such as tosyl chloride or mesyl chloride in the presence of a suitable base such as triethylamine or pyridine in a suitable solvent such as ethyl acetate or diethyl ether at ambient temperature for 30-60 minutes. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (XII) 1.1 to 1.2 equivalents of triethylamine and 1.1 to 1.2 equivalents of methanesulfonyl chloride in ethyl acetate at room temperature for 30 minutes.

Compounds of general formula (XIV) can be prepared from compounds of general formula (XIII) by process step (xiii) - De-protection of compound (XIII) may be achieved using standard methodology as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T W Greene

and P Wutz. When PG¹=TMS typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (XIII) and an excess of dilute hydrochloric acid in ethyl acetate, at room temperature for 30 minutes

Compounds of general formula (XV) can be prepared from compounds of general formula (XIV) by process step (xiv) – Epoxidation in the presence of a suitable base such as concentrated sodium or potassium hydroxide solution and a phase transfer catalyst such as methyltri-n-butylammonium chloride or tetrabutyl ammonium chloride in a suitable solvent such as toluene or xylene at ambient temperature for 30-60 minutes. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (XIV) 4.0-5.0 equivalents of 5M sodium hydroxide solution and methyltri-n-butylammonium (cat) in toluene at 25°C for 30 minutes

Compounds of general formula (XVI) can be prepared from compounds of general formula (XV) by process step (xv)– Reaction with ammonium hydroxide solution, in a suitable solvent such as methanol or ethanol at elevated temperature for 12-48 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (XV) and excess of ammonium hydroxide solution in methanol for 48 hours at 40°C

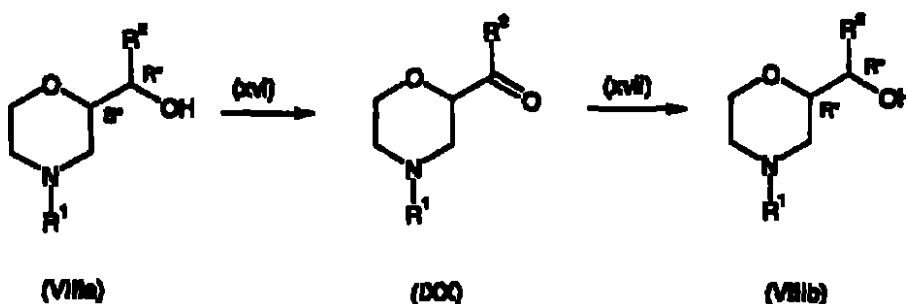
Compounds of general formula (XVII) can be prepared from compounds of general formula (XVI) by process step (iii) as described in Scheme 1

Compounds of general formula (XVIII) can be prepared from compounds of general formula (XVII) by process step (iv) as described in Scheme 1

Compounds of general formula (I) can be prepared from compounds of general formula (XVIII) by process step (vi) as described in Scheme

29

Scheme 3 shows the route to the diastereoisomer (R^*S) but a man skilled in the art will appreciate that this route is also applicable to the isolation of the (R^*R^*) diastereoisomer



5

Scheme 3

Compounds of general formula (VIIa) can be prepared as described in Scheme 1

Compounds of general formula (IXX) can be prepared from
 10 compounds of general formula (VIIa) by process step (xvi)- Reaction with a suitable oxidising agent such as 4-methylmorpholine N -oxide in the presence of a suitable catalyst such as tetrapropylammonium perruthenate and dehydrating agent such as molecular sieves, magnesium sulfate or sodium sulfate in a suitable solvent such as
 15 dichloromethane or acetonitrile at ambient temperature for 12-24 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (VIIa), 1.0-2.0 equivalents of 4-methylmorpholine N -oxide and tetrapropylammonium perruthenate, in the presence of molecular sieves in dichloromethane for 18 hours at room temperature.

20 Compounds of general formula (VIIIb) can be prepared from compounds of general formula (IXX) by process step (xvii)- Reduction with a suitable selective reducing agent such as zinc borohydride in a suitable solvent such as diethyl ether or tetrahydrofuran at ambient temperature for 1-18 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound
 25 (IXX), 0.3 equivalents of zinc borohydride (generated from 1.0 equivalent of zinc chloride and 2.0 equivalents of sodium borohydride) in diethyl ether at room temperature for 18 hours.

30

A skilled person will appreciate that compounds of formula I where R^1 is other than hydrogen can be similarly prepared

Unless otherwise provided herein

CDI means N,N'-carbonyldiimidazole

5 WSCDI means 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride;

DCC means N,N'-dicyclohexylcarbodiimide

HOAT means 1-hydroxy-7-azabenzotriazole;

HOBt means 1-hydroxybenzotriazole hydrate

10 Hünig's base means N-ethyl-diisopropylamine

Et_3N means triethylamine

NMM means N-methylmorpholine

DIBAL means diisobutylaluminum hydride;

15 Dess-Martin periodinane means 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one

BSA means N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamide

Boc means *tert*-butoxycarbonyl;

CBz means benzyloxycarbonyl

MeOH means methanol,

20 EtOH means ethanol

EtOAc means ethyl acetate

THF means tetrahydrofuran

DMSO means dimethyl sulphoxide

DCM means dichloromethane

25 DMF means N,N-dimethylformamide

AcOH means acetic acid and

TFA means trifluoroacetic acid

Certain intermediates described above are novel compounds and it is to be understood that all novel intermediates herein are to be
30 considered as further aspects of the present invention

Racemic compounds may be separated either using preparative HPLC and a column with a chiral stationary phase or resolved to yield individual enantiomers utilizing methods known to those skilled in the art

In addition chiral intermediate compounds may be resolved and used to prepare chiral compounds of the invention

The compounds of the invention may have the advantage that they are more potent, have a longer duration of action, have a broader range of activity are more stable, have fewer side effects or are more selective or have other more useful properties than the compounds of the prior art.

The compounds of the invention are useful because they have pharmacological activity in mammals, including humans. Thus, they are useful in the treatment or prevention of disorders in which the regulation of monoamine transporter function is implicated more particularly disorders in which inhibition of re-uptake of serotonin or noradrenaline is implicated, and especially those in which inhibition of serotonin and noradrenaline re-uptake is implicated

Accordingly the compounds of the invention are useful in the treatment of urinary incontinence such as genuine stress incontinence (GSI), stress urinary incontinence (SUI) or urinary incontinence in the elderly overactive bladder (OAB), including idiopathic detrusor instability detrusor overactivity secondary to neurological diseases (e.g. Parkinson's disease multiple sclerosis, spinal cord injury and stroke) and detrusor overactivity secondary to bladder outflow obstruction (e.g. benign prostatic hyperplasia (BPH) urethral stricture or stenosis) nocturnal enuresis, urinary incontinence due to a combination of the above conditions (e.g. genuine stress incontinence associated with overactive bladder) and urinary symptoms, such as frequency and urgency

The compounds are also useful in the treatment of faecal incontinence

In view of their aforementioned pharmacological activity the compounds of Formula Ia and Ib are also useful in the treatment of depression, such as major depression recurrent depression single episode depression subyndromal symptomatic depression, depression in cancer patients depression in Parkinson's patients postmyocardial infarction depression, paediatric depression, child abuse induced depression, depression in infertile women post partum depression premenstrual dysphoria and grumpy old man syndrome

Additionally the compounds of the invention are useful in the treatment of patients suffering from depression or anxiety with one or more concomitant condition, disease or disorder or from post traumatic stress disorder. Said condition, disease or disorder concomitant with
 5 depression includes, but is not limited to, anxiety and sleep disorders including insomnia, alone or in combination.

The condition, disease or disorder can be selected from: generalized anxiety disorder, major depressive disorder, dysthymia, premenstrual dysphoric disorder, depression with concomitant anxiety,
 10 post traumatic stress disorder, panic disorder, specific phobias, obsessive compulsive disorder (OCD), borderline personality disorder, sleep disorders including insomnia, psychosocial seizures, dyskinesia, symptoms of Huntington's or Parkinson's diseases, spasticity, suppression of seizures resulting from epilepsy, cerebral ischemia, anorexia, faintness,
 15 attacks, hypokinesia, cranial traumas, deteriorated cerebral function in geriatric patients, chemical dependencies, premature ejaculation, premenstrual syndrome (PMS), associated mood and appetite disorder, hot flashes, cancer, post myocardial infarction, regulation of immune response, immune system disorders, prevention of stenosis, modification
 20 of feeding behavior, blocking carbohydrate cravings, late luteal phase dysphoric disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with or without comorbid anxiety, tobacco withdrawal-associated symptoms, circadian rhythm disorders, psychoactive substance abuse and dependence, schizophrenia, paraphilias, sexual dysfunctions, stress
 25 related illnesses and personality disorders manifested by anger, rejection sensitivity, low mental or physical energy, circadian rhythm disorders, personality disorders including borderline and antisocial personality disorders, hypochondriasis, late luteal phase dysphoric disorder, psychoactive substance use disorders, sexual disorders, and
 30 schizophrenia, and related symptoms including stress, worry, lack of mental or physical energy, somatoform disorders, somatization disorder, conversion disorder, body dysmorphic disorder, glaucoma, or ocular hypertension, senile dementia and other forms of memory impairment, neurodegenerative diseases, amyotrophic lateral sclerosis, cerebellar

dysfunction glutamate neurotoxicity in pathophysiology of spinal cord injury induced by aortic cross-clamping neurological lesions related to traumatic injuries especially spinal cranial or cranial-spinal injuries mitochondrial diseases including Kearns-Sayre syndrome MERRF syndrome MELAS syndrome and Leber's disease, cerebrovascular disorders, neuro-AIDs including disorders involving dementia, cognitive disorders myopathies ocular disorders and all neurological symptoms associated with the HIV 1 virus, the cough that is observed in patients who are being maintained on an ACE inhibitor, benign positional vertigo

5 inflammatory diseases, physiological conditions associated with the use, or sequelae of use of cocaine or other psychomotor stimulants, mania in all its various forms whether acute or chronic, single or recurrent, bipolar disorder phencyclidine (PCP) addiction addiction to alcohol cocaine addiction nicotine addiction drug-induced, electroshock-induced light-

10 induced, amygdala-kindled, and audiogenic seizures perinatal asphyxia, Alzheimer's disease, affective illness including cyclothymia to prevent episodes of cyclothymia, mania with exhibited irritability distractibility and poor judgment, bipolar depression persons predisposed to bipolar disorder to prevent episodes of bipolar disorder, effects of ethanol

15 withdrawal syndrome including tremor anxiety attention deficit disorder (ADHD) with or without comorbid anxiety convulsions, stroke ischemia (in order to prevent neuronal damage) acute and chronic treatment of obesity partial onset seizures primary generalized tonic-clonic seizures, anxiety disorders such as panic disorder with or without agoraphobia,

20 agoraphobia without history of panic disorder animal and other phobias, social phobias including the generalized and non-generalized subtypes obsessive-compulsive disorder acute stress disorder generalized or substance-induced anxiety disorder neuroses, convulsions, and depressive or bipolar disorders, for example single-episode or recurrent

25 major depressive disorder dysthymic disorder bipolar I and bipolar II manic disorders, cyclothymic disorder cardiac disorders such as myocardial infarction, angina, stroke pulmonary embolism, transient ischemic attack, deep vein thrombosis thrombotic re-occlusion subsequent to a coronary intervention procedure (heart surgery or

30

vascular surgery), peripheral vascular thrombosis, Syndrome X, heart failure a disorder in which a narrowing of at least one coronary artery occurs sleep apnea, depression, seasonal affective disorders and dysthymia, avoidant personality disorder social phobia, memory disorders

5 including dementia, amnesic disorders and age-associated memory impairment; disorders of eating behavior including anorexia nervosa and bulimia nervosa, obesity neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias, endocrine disorders such as hyperprolactinaemia, vasospasm (particularly in the cerebral vasculature) asthma,

10 atherosclerosis stuttering, chronic fatigue alcohol abuse appetite disorders, weight loss agoraphobia amnesia, smoking cessation nicotine withdrawal syndrome symptoms, depressed mood and/or carbohydrate craving associated with pre-menstrual syndrome disturbances of mood

15 disturbances of appetite or disturbances which contribute to recidivism associated with nicotine withdrawal, pre-menstrual dysphoric disorder trichotillomania, symptoms following discontinuation of antidepressants aggressive/intermittent explosive disorder compulsive gambling, compulsive spending compulsive sex, psychoactive substance use disorder psychiatric symptoms such as worry anger rejection sensitivity

20 and lack of mental or physical energy psychoactive substance abuse disorders and obsessive compulsive disorders abuse of anabolic steroids and dementia of aging either alone or in any combination or concomitant with depression

Anxiety disorders include panic disorder with or without

25 agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder specific phobias including specific animal phobias social anxiety social phobia including social anxiety disorder obsessive-compulsive disorder and related spectrum disorders, stress disorders including post-traumatic stress disorder acute stress disorder and chronic stress disorder and

30 generalized anxiety disorders.

In view of their aforementioned pharmacological activity the compounds of the invention are also useful in the treatment of cognitive disorders such as dementia, particularly degenerative dementia (including senile dementia, Alzheimer's disease Pick's disease, Huntington's

chorea, Parkinson's disease and Creutzfeldt-Jakob disease) and vascular dementia (including multi-infarct dementia) as well as dementia associated with Intracranial space occupying lesions trauma, infections and related conditions (including HIV infection) metabolism toxins anoxia and vitamin deficiency mild cognitive impairment associated with ageing particularly age associated memory impairment (AAMI) amnesic disorder and age-related cognitive decline (ARCD) psychotic disorders such as schizophrenia and mania; anxiety disorders, such as generalised anxiety disorder phobias (e.g. agoraphobia, social phobia and simple phobias) panic disorder obsessive compulsive disorder post traumatic stress disorder and mixed anxiety personality disorders such as avoidant personality disorder and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) sexual dysfunction, such as premature ejaculation, male erectile dysfunction (MED) and female sexual dysfunction (FSD) (e.g. female sexual arousal disorder (FSAD)); premenstrual syndrome; seasonal affective disorder (SAD) eating disorders such as anorexia nervosa and bulimia nervosa, obesity appetite suppression chemical dependencies resulting from addiction to drugs or substances of abuse such as addictions to nicotine alcohol cocaine heroin phenobarbital and benzodiazepines withdrawal syndromes such as those that may arise from the aforementioned chemical dependencies; cephalic pain such as migraine cluster headache chronic paroxysmal hemicrania headache associated with vascular disorders headache associated with chemical dependencies or withdrawal syndromes resulting from chemical dependencies, and tension headache pain Parkinson's diseases, such as dementia in Parkinson's disease neuroleptic-induced Parkinsonism and tardive dyskinesias) endocrine disorders, such as hyperprolactinaemia, vasospasm such as in the cerebral vasculature; cerebellar ataxia, Tourette's syndrome, trichotillomania, kleptomania, emotional lability pathological crying sleeping disorder (cataplexy) and shock.

In view of their aforementioned pharmacological activity the compounds of the invention are also useful in the treatment of a number of other conditions or disorders including hypotension, gastrointestinal tract disorders (involving changes in motility and secretion) such as irritable bowel syndrome (IBS) ileus (e.g. post-operative ileus and ileus during sepsis) gastroparesis (e.g. diabetic gastroparesis) peptic ulcer gastroesophageal reflux disease (GORD or its synonym GERD)

4849

36

flatulence and other functional bowel disorders such as dyspepsia (e.g. non-ulcerative dyspepsia (NUD)) and non-cardiac chest pain (NCCP) and fibromyalgia syndrome

In view of their aforementioned pharmacological activity the
5 compounds of the invention are also useful in the treatment of pain. For example pain from strains/sprains post-operative pain (pain following any type of surgical procedure) posttraumatic pain burns, myocardial infarction, acute pancreatitis and renal colic. Also cancer related acute pain syndromes commonly due to therapeutic interactions such as
10 chemotherapy toxicity immunotherapy hormonal therapy and radiotherapy. Further examples include tumour related pain (e.g. bone pain headache and facial pain viscera pain) or associated with cancer therapy (e.g. postchemotherapy syndromes chronic postsurgical pain syndromes post radiation syndromes), back pain which may be due to
15 herniated or ruptured intervertebral discs or abnormalities of the lumbar facet joints sacroiliac joints, paraspinal muscles or the posterior longitudinal ligament

In addition the compounds of the invention are useful in the treatment of neuropathic pain. This is defined as pain initiated or caused
20 by a primary lesion or dysfunction in the nervous system (IASP definition). Nerve damage can be caused by trauma and disease and thus the term 'neuropathic pain' encompasses many disorders with diverse aetiologies. These include but are not limited to, diabetic neuropathy post herpetic neuralgia, back pain, cancer neuropathy chemotherapy-induced
25 neuropathy HIV neuropathy Phantom limb pain Carpal Tunnel Syndrome chronic alcoholism, hypothyroidism, trigeminal neuralgia, uremia, trauma-induced neuropathy or vitamin deficiencies

Other types of pain include but are not limited to:

Inflammatory pain such as arthritic pain including rheumatoid
30 arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) and inflammatory bowel disease (IBD),

-Musculo-skeletal disorders including but not limited to myalgia, fibromyalgia, spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies,

37

non-articular rheumatism, dystrophinopathy Glycogenolysis polymyositis
pyomyositis

-Central pain or 'thalamic pain' as defined by pain caused by lesion
or dysfunction of the nervous system including but not limited to central
5 post-stroke pain multiple sclerosis, spinal cord injury Parkinson's disease
and epilepsy

-Heart and vascular pain including but not limited to angina
myocardical infarction, mitral stenosis pericarditis Raynaud's
phenomenon, scleroderma, skeletal muscle ischemia,

10 Visceral pain, and gastrointestinal disorders including the pain
associated with dysmenorrhea, pelvic pain cystitis and pancreatitis

-Head pain including but not limited to migraine migraine with
aura, migraine without aura, cluster headache tension-type
headache and

15 -Orofacial pain including but not limited to dental pain
temporomandibular myofascial pain

Disorders of particular interest include incontinence particularly
urinary incontinence such as mixed incontinence, GSI and SUI pain,
fibromyalgia, depression anxiety disorders such as obsessive-compulsive
20 disorder and post traumatic stress disorder; personality disorders such as
ADHD sexual dysfunction and chemical dependencies and withdrawal
syndromes resulting from chemical dependencies

Thus according to further aspects, the invention provides:

i) a compound of the invention for use in human or
25 veterinary medicine;

ii) a compound of the invention for use in the treatment of a
disorder in which the regulation of monoamine transporter function is
implicated such as urinary incontinence

30 iii) the use of a compound of the invention in the manufacture
of a medicament for the treatment of a disorder in which the
regulation of monoamine transporter function is implicated;

iv) a compound of the invention for use in the treatment of a
disorder in which the regulation of serotonin or noradrenaline is
implicated,

501

38

v) the use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the regulation of serotonin or noradrenaline is implicated;

5 vi) a compound of the invention for use in the treatment of a disorder in which the regulation of serotonin and noradrenaline is implicated

vii) the use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the regulation of serotonin and noradrenaline is implicated

10 viii) a compound of the invention for use in the treatment of urinary incontinence such as GSI or SUI

ix) the use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of urinary incontinence such as GSI or SUI

15 x) a compound of the invention for use in the treatment of depression or anxiety

xi) the use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of depression or anxiety

20 xii) a method of treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a patient in need of such treatment;

25 xiii) a method of treatment of a disorder in which the regulation of serotonin or noradrenaline is implicated which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a patient in need of such treatment;

xiv) a method of treatment of a disorder in which the regulation of serotonin and noradrenaline is implicated which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a patient in need of such treatment;

30 xv) a method of treatment of urinary incontinence such as GSI or SUI which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a patient in need of such treatment; and

35 xvi) a method of treatment of depression or anxiety which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a patient in need of such treatment.

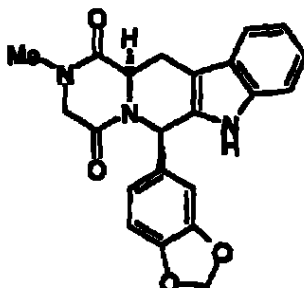
It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment, unless explicitly stated otherwise

The compounds of the invention may be administered alone or as part of a combination therapy. If a combination of therapeutic agents is administered, then the active ingredients may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

- Examples of suitable agents for adjunctive therapy include
- an estrogen agonist or selective estrogen receptor modulator (e.g. HRT therapies or lasofoxifene)
 - an alpha-adrenergic receptor agonist, such as
 - 10 phenylpropanolamine or R-450
 - an alpha-adrenergic receptor antagonist (e.g. phentolamine, doxazosin, tamsulosin, terazosin and prazosin) including a selective alpha_{1L}-adrenergic receptor antagonist (e.g. Example 19 of WO98/30560)
 - a beta-adrenergic agonist (e.g. clenbuterol)
 - 15 a muscarinic receptor antagonist (e.g. tolterodine or oxybutynin) including a muscarinic M3 receptor antagonist (e.g. darifenacin)
 - a Cox inhibitor such as a Cox-2 inhibitor (e.g. celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib or etoricoxib)
 - a tachykinin receptor antagonist such as a neurokinin antagonist
 - 20 (e.g. an NK1, NK2 or NK3 antagonist),
 - a beta 3 receptor agonist;
 - a 5HT₁ ligand (e.g. buspirone)
 - a 5HT₁ agonist, such as a triptan (e.g. sumatriptan or naratriptan)
 - a dopamine receptor agonist (e.g. apomorphine, teachings on the
 - 25 use of which as a pharmaceutical may be found in US-A-5945117) including a dopamine D2 receptor agonist (e.g. pramipexole, Pharmacal Upjohn compound number PNU95666 or ropinirole);
 - a melanocortin receptor agonist (e.g. melanotan II)
 - a PGE receptor antagonist;
 - 30 a-PGE1 agonist (e.g. alprostadil)
 - a further monoamine transport inhibitor such as an noradrenaline re-uptake inhibitor (e.g. reboxetine), a serotonin re-uptake inhibitor (e.g. sertraline, fluoxetine or paroxetine) or a dopamine re-uptake inhibitors
 - a 5-HT₃ receptor antagonist (e.g. ondansetron, granisetron,
 - 35 tropisetron, azasetron, dolasetron or alosetron)
 - a phosphodiesterase (PDE) inhibitor such as PDE2 inhibitor (e.g. erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)-adenine or Example 100 of EP 0771789 incorporated herein by reference) and in particular a PDE5 inhibitor (e.g.

40

sildenafil: 1-([3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl)-4-ethylpiperazine i.e. vardenafil also known as Bayer BA 38-8456 or Icos Lilly's IC351 see structure below)



IC351 (Icos Lilly)

- 5 The compounds of the present invention may also be administered as part of a combination therapy for the treatment of fibromyalgia with one or more agents useful for treating one or more indicia of fibromyalgia selected from the group consisting of non-steroidal anti-inflammatory agents (hereinafter NSAID's) such as piroxicam, ibuprofen, diclofenac, propionic acids such as naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen, 10 and ibuprofen, ketorolac, nimesulide, acetaminophen, fenamates such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, pyrazolones such as phenylbutazone, salicylates such as aspirin, COX-2 inhibitors such as CELEBREX® (celecoxib), and etoricoxib, steroids, cortisone, prednisone, 15 NEURONTIN®, LYRICA®, muscle relaxants including cyclobenzaprine and tizanidine, hydrocodone, dextropropoxyphene, lidocaine, opioids, morphine, Fentanyl, tramadol, codeine, Paroxetine (PAXIL®), Diazepam, Femoxetine, Carbamazepine, Milnacipran (IXEL®), Venlafaxine (EFFEXOR®), Duloxetine (CYMBALTA®), Topisetron (NAVOBAN®), 20 Interferon alpha (Veldona), Cyclobenzaprine, CPE-215, Sodium oxbate (XYREM®), Celexa™ (citalopram HBr), ZOLOFT® (sertraline HCl), antidepressants, tricyclic antidepressants, Amitriptyline, Fluoxetine (PROZAC®), topiramate, escitalopram, benzodiazepines including diazepam, bromazepam, and tetrazepam, mianserin, clomipramine, 25 imipramine, topiramate, and nortriptyline.

The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of the invention together with a further therapeutic agent.

- 30 For human use the compounds of the invention can be administered alone but in human therapy will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier.

SA
53

selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice

For example the compounds of the invention can be administered orally buccally or sublingually in the form of tablets, capsules (including soft gel capsules) ovules, elidra, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents for immediate- delayed- modified- sustained dual-, controlled-release or pulsatile delivery applications. The compounds of the invention may also be administered via intracavernosal injection. The compounds of the invention may also be administered via fast dispersing or fast dissolving dosage forms.

Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose lactose sodium citrate calcium carbonate dibasic calcium phosphate glycine and starch (preferably corn, potato or tapioca starch) disintegrants such as sodium starch glycolate croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) hydroxypropylcellulose (HPC) sucrose gelatin and acacia. Additionally lubricating agents such as magnesium stearate stearic acid glyceryl behenate and talc may be included

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules Preferred excipients in this regard include lactose starch, a cellulose milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elidra the compounds of the invention, and their pharmaceutically acceptable salts may be combined with various sweetening or flavouring agents colouring matter or dyes with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water ethanol, propylene glycol and glycerin and combinations thereof

Modified release and pulsatile release dosage forms may contain excipients such as those detailed for immediate release dosage forms together with additional excipients that act as release rate modifiers these being coated on and/or included in the body of the device Release rate modifiers include but are not exclusively limited to, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose sodium carboxymethylcellulose, ethyl cellulose cellulose acetate polyethylene oxide Xanthan gum, Carbomer ammonio methacrylate copolymer hydrogenated castor oil carnauba wax, paraffin wax, cellulose acetate phthalate hydroxypropylmethyl cellulose phthalate methacrylic acid copolymer and mixtures thereof Modified release and pulsatile release dosage forms may contain one or a

55
59

combination of release rate modifying excipients. Release rate modifying excipients may be present both within the dosage form i.e. within the matrix, and/or on the dosage form i.e. upon the surface or coating.

Fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs) may
5 contain the following ingredients: aspartame, acesulfame potassium, citric acid, croscarmellose sodium, crospovidone, diascorbic acid, ethyl acrylate, ethyl cellulose, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose, magnesium stearate, mannitol, methyl methacrylate, mint flavouring, polyethylene glycol, fumed silica, silicon dioxide, sodium starch glycolate,
10 sodium stearyl fumarate, sorbitol, xylitol. The terms dispersing or dissolving as used herein to describe FDDFs are dependent upon the solubility of the drug substance used i.e. where the drug substance is insoluble a fast dispersing dosage form can be prepared and where the drug substance is soluble a fast dissolving dosage form can be prepared.

15 The compounds of the invention can also be administered parenterally for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intraesternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously or they may be administered by infusion techniques. For such parenteral administration they are best
20 used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9) if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily
25 accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

For oral and parenteral administration to human patients, the daily dosage level of the compounds of the invention or salts or solvates thereof will usually be from 10 to 500 mg (in single or divided doses).

30 Thus, for example, tablets or capsules of the compounds of the invention or salts or solvates thereof may contain from 5 mg to 250 mg of active compound for administration singly or two or more at a time as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with
35 the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention. The skilled person will also

appreciate that, in the treatment of certain conditions (including PE) compounds of the invention may be taken as a single dose on an "as required" basis (i.e. as needed or desired).

Example Tablet Formulation

5 In general a tablet formulation could typically contain between about 0.01mg and 500mg of a compound according to the present invention (or a salt thereof) whilst tablet fill weights may range from 50mg to 1000mg. An example formulation for a 10mg tablet is illustrated:

10	<u>Ingredient</u>	<u>%w/w</u>
	Free base or salt of compound	10.000*
	Lactose	64.125
	Starch	21.375
	Croscarmellose Sodium	3.000
15	Magnesium Stearate	1.500

This quantity is typically adjusted in accordance with drug activity and is based on the weight of the free base.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container pump spray or nebulizer with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container pump, spray or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 1 to 50 mg of a compound of the invention for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 1 to 50 mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

57
56

The compounds of the invention may also be formulated for delivery via an atomiser. Formulations for atomiser devices may contain the following ingredients as solubilisers, emulsifiers or suspending agents: water, ethanol, glycerol, propylene glycol, low molecular weight polyethylene glycols, sodium chloride, fluorocarbons, polyethylene glycol ethers, sorbitan trioleate, oleic acid.

Alternatively, the compounds of the invention can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The compounds of the invention may also be dermally or transdermally administered, for example by the use of a skin patch. They may also be administered by the ocular, pulmonary or rectal routes.

For ophthalmic use, the compounds can be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, or preferably as solutions in isotonic pH adjusted sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum.

For application topically to the skin, the compounds of the invention can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they can be formulated as a suitable lotion or cream suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 80, cetyl esters, wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

The compounds of the invention may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

S8
57

45

For oral or parenteral administration to human patients the daily dosage levels of compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts, will be from 0.01 to 30 mg/kg (in single or divided doses) and preferably will be in the range 0.01 to 5 mg/kg. Thus tablets will contain 1mg to 0.4g of compound for administration singly or two or more at a time as appropriate. The physician will in any event determine the actual dosage which will be most suitable for any particular patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are, of course only exemplary of the average case and there may be instances where higher or lower doses are merited and such are within the scope of the invention.

Oral administration is preferred.

For veterinary use a compound of the invention is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal.

Thus according to a further aspect, the invention provides a pharmaceutical formulation containing a compound of the invention and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The combinations referred to above may also conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

When a compound of the invention is used in combination with a second therapeutic the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

The invention is illustrated by the following non-limiting examples in which the following abbreviations and definitions may be used

APCI	Atmospheric pressure chemical ionisation
Arbocel®	filter agent
br	Broad
BOC	tert-butoxycarbonyl

58
59

CDI	carbonyldiimidazole
δ	chemical shift
d	doublet
Δ	heat
DCCI	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
ES ⁺	electrospray ionisation positive scan
ES ⁻	electrospray ionisation negative scan
h	hours
HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high pressure liquid chromatography
m/z	mass spectrum peak
min	minutes
MS	mass spectrum
NMM	<i>N</i> -methyl morpholine
NMR	nuclear magnetic resonance
q	quartet
s	singlet
t	triplet
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TS ⁺	thermospray ionisation positive scan
WSCDI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride

The Preparations and Examples that follow illustrate the invention but do not limit the invention in any way. All temperatures are in °C. For the Preparations 1-79 and Examples 1-38 the following was used. Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (9385).
 5 Solid Phase Extraction (SPE) chromatography was carried out using Varian Mega Bond Elut (81) cartridges (Anachem) under 15mmHg vacuum. Thin layer chromatography (TLC) was carried out on Merck silica gel 60 plates (5729). Melting points were determined using a Gallenkamp

47

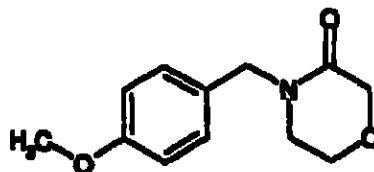
MPD350 apparatus and are uncorrected. NMR was carried out using a Varian-Unity Inova 400MHz nmr spectrometer or a Varian Mercury 400MHz nmr spectrometer. Mass spectroscopy was carried out using a Finnigan Navigator single quadrupole electrospray mass spectrometer or a Finnigan aQa APCI mass spectrometer.

Conveniently compounds of the invention are isolated following work-up in the form of the free base but pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the invention may be prepared using conventional means. Solvates (e.g. hydrates) of a compound of the invention may be formed during the work-up procedure of one of the aforementioned process steps.

Where compounds were prepared in the manner described for an earlier Example, the skilled person will appreciate that it may nevertheless be necessary or desirable to employ different work-up or purification conditions.

Preparation 1

4-(4-Methoxybenzyl)morpholin-3-one



Ethanolamine (22.42g, 367mmol) was added to a solution of *p*-methoxybenzaldehyde (50g, 367mmol) in methanol (500mL) and the solution was stirred at 20°C for 16 hours. The reaction mixture was then evaporated under reduced pressure to give a viscous orange oil. Platinum oxide (8.5g, 28.6mmol) was added to a solution of this oil dissolved in methanol (1L) and the mixture was stirred under 30 psi of hydrogen gas for 4 hours. The reaction mixture was then filtered through Celite, washing through with methanol, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give a colourless oil. This oil was dissolved in a mixture of dichloromethane (200mL) and water (500mL) and solutions of chloroacetyl chloride (137.4g, 1.22mol) in dichloromethane (600mL) and sodium hydroxide (48.62g, 1.22mol) in water (500mL) were added simultaneously over 2

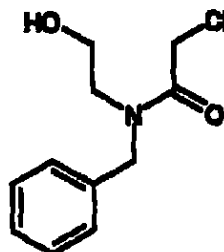
48

hours using dropping funnels. Throughout the addition the temperature of the reaction was maintained at 20°C with an ice-bath. After stirring for 1 hour the aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (2x400mL). The combined organic extracts were washed with 1M sodium hydroxide solution, 2M hydrochloric acid water and brine. The organic phase was then dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure to give a yellow liquid. This liquid was dissolved in methanol (2.1L) and potassium hydroxide (98.4g, 1.76mol) was added portionwise. The resulting suspension was stirred at 20°C for 8 hours and was then filtered washing through with methanol. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between hydrochloric acid (0.5M, 600mL) and dichloromethane (600mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. Re-crystallisation of the residue from hot cyclohexane/ethyl acetate afforded the title compound as a colourless solid in 65% yield 158.8g. ¹HNMR(CDC₃, 400MHz) δ 3.21(m, 2H) 3.77(s, 3H) 3.79(m, 2H) 4.19(s, 2H) 4.52(s, 2H) 6.83(d, 2H) 7.17(d, 2H). MS ES⁺ m/z 222 [MH]⁺.

Preparation 2

20

N-Benzyl-3-chloro-N-(2-hydroxyethyl)propanamide



A solution of sodium hydroxide (10.56g, 264mmol) in water (200mL) was added to a solution N-benzylethanolamine (37.6mL, 263mmol) in dichloromethane (150mL). The mixture was cooled to 0°C and chloroacetyl chloride (20mL, 264mmol) was added dropwise over a 3-hour period. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was then acidified to pH 2 with 2M hydrochloric acid and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x150mL) and the combined organic extracts were dried

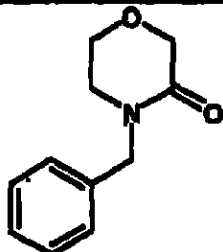


62

49

over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Trituration with diethyl ether afforded the title compound as a white solid in 82% yield 49.0g
¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.22(m, 1H) 3.60(m, 2H) 4.14(s, 2H) 4.88(m, 4H) 7.18-7.42(m, 5H). MS APCI⁺ m/z 226 [MH]⁺

5

Preparation 34-Benzylmorpholin-3-one

A suspension of potassium hydroxide (12.08g, 215mmol) in ethanol (200mL) was warmed until a solution was formed. The solution was then
 10 added to a solution of the product of preparation 2 (48g, 215mmol) in ethanol (200mL) and the mixture was stirred at room temperature for 90 hours. Additional potassium hydroxide (2.41g, 43mmol) in ethanol (20mL) was then added and the mixture was sonicated for 30 minutes. The mixture was then filtered washing through with ethyl acetate and the
 15 filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with water and the aqueous layer was re-extracted with ethyl acetate (x2). The combined organic solutions were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title product as a pale yellow oil in 81% yield 41.16g. ¹HNMR(CDCl₃,
 20 400MHz) δ: 3.27(m, 2H) 3.63(m, 2H) 4.27(s, 2H) 4.63(s, 2H) 7.22-7.40(m, 5H). MS APCI⁺ m/z 192 [MH]⁺

Preparations 4 and 5

n-Butyl lithium (2.5M in hexane 4.32mL, 10.8mmol) was added to an ice-cold solution of diisopropylamine (1.65mL, 11.7mmol) in tetrahydrofuran
 25 (8mL) and the mixture was stirred for 30 minutes, allowing the temperature to rise to 25°C. The reaction mixture was then cooled to -78°C and a solution of the product of preparation 1 (2g 9mmol) in tetrahydrofuran (18mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 minutes, maintaining an internal temperature of below -

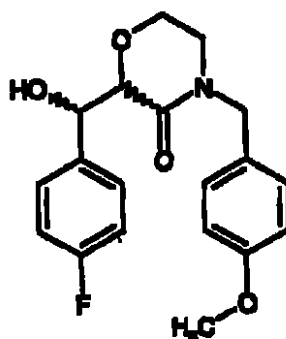
62
63

50

70°C 4-Fluorobenzaldehyde (1.21 mL, 11.25 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for a further hour at -78°C. The reaction was then quenched with isopropanol (5 mL) and allowed to warm to -30°C whereupon ammonium chloride solution (25 mL) was added. The resulting
 5 precipitate was dissolved with the addition of 2M hydrochloric acid and the reaction mixture was extracted with diethyl ether (3x100 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a viscous brown oil. Purification of the oil by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:hexane 33:66 to
 10 66:33 firstly afforded the compound of preparation 4 as a white solid in 14% yield, 428 mg. Further elution then afforded the compound of preparation 5 in 18% yield, 546 mg.

Preparation 4

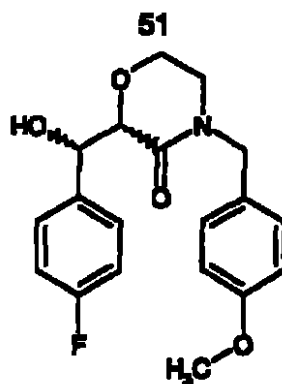
(2S)-2-[(1R)-[4-(4-fluorophenyl)(hydroxymethyl)-4-(4-methoxybenzyl)morpholin-3-yl]-
 15 2-(1R)-[4-(4-fluorophenyl)(hydroxymethyl)-4-(4-methoxybenzyl)morpholin-3-yl]-



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.80 (d, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.42 (m, 2H). MS APCI⁺ m/z 345

20 [MH]⁺Preparation 5

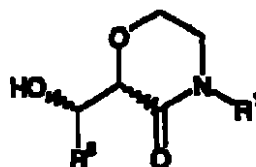
(2R)-2-[(1R)-[4-(4-fluorophenyl)(hydroxymethyl)-4-(4-methoxybenzyl)morpholin-3-yl]-
2-(1R)-[4-(4-fluorophenyl)(hydroxymethyl)-4-(4-methoxybenzyl)morpholin-3-yl]-



$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$ 3.03(d 1H) 3.36(m, 1H) 3.62(m 1H) 3.81(a, 3H) 3.89(m 1H) 4.18(d 1H) 4.58(d, 2H), 4.94(d 1H) 6.85(m 2H)
5 7.01(m, 2H) 7.10(d 2H) 7.40(m 2H)
MS APCI $^+$ m/z 345 [MH] $^+$

Preparations 6 to 11

The following compounds of the general formula shown below were prepared from the product of preparation 1 and the appropriate aldehyde
10 using a similar method to that described for preparations 4 and 5



The diastereoisomers were separated using the chromatography conditions described for preparation 4 and 5. Table 1 represents
15 compounds with (1*R'*, 2*S'*) relative stereochemistry and Table 2 represents compounds with (1*R'*, 2*R'*) relative stereochemistry

Table 1 (1*R'*, 2*S'*)

No	R ¹	R ²	Data	Yield
6			$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$ δ 3.09(d 1H) 3.59(m 1H) 3.75(m, 4H) 3.95(m 1H), 4.27(m, 1H) 4.37(d, 1H) 4.65(d 1H) 5.21(d 1H) 6.89(d 2H) 7.21(m 3H) 7.30(d, 2H) 7.40(d 2H) MS APCI $^+$ m/z 328 [MH] $^+$	48%

65

52

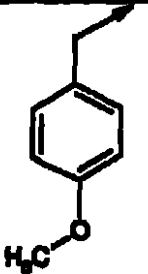
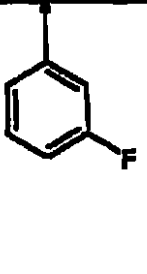
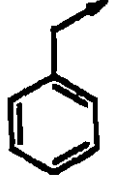
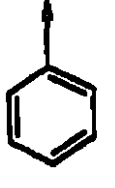
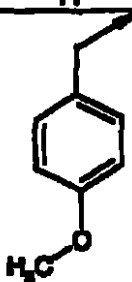
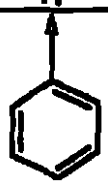
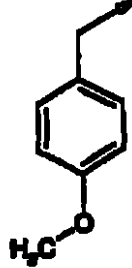
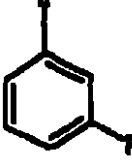
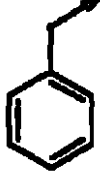
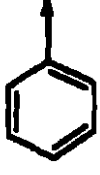
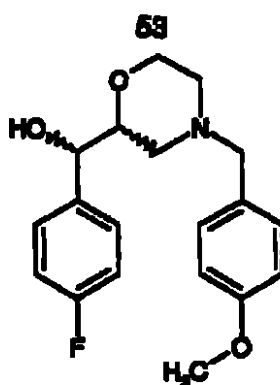
7			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 2.92(d, 1H) 3.20(m, 1H) 3.78(m, 4H) 3.97(m, 1H) 4.23(d, 1H) 4.48(d, 1H) 4.52(d, 1H) 4.70(d, 1H) 5.17(d, 1H) 6.78(d, 2H) 6.90(d, 2H) 6.90(m, 1H) 7.18-7.38(m, 3H)	53%
8			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 2.94(d, 1H) 3.28(m, 1H) 3.75(m, 1H) 3.98(m, 1H) 4.31(d, 1H) 4.58(d, 1H) 4.78(d, 1H), 5.21(d, 1H) 6.98(m, 2H) 7.20-7.40(m, 6H) 7.47(d, 2H) MS APCI ⁺ m/z 298 [MH] ⁺	57%

Table 2-(1R', 2R')

No.	R ¹	R ²	Data	Yield
9			¹ H NMR(DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 2.89(m, 2H), 3.61(m, 1H), 3.73-4.00(m, 4H) 4.18(m, 1H) 4.40(s, 1H) 4.66(d, 1H) 5.10(m, 1H) 5.54(m, 1H) 6.79(d, 2H) 6.90(d, 2H) 7.18-7.38(m, 5H)	20%
10			¹ H NMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 2.92-3.09(m, 2H), 3.66-3.80(m, 4H) 3.85-3.94(m, 1H), 4.04-4.19(m, 1H) 4.53(d, 1H) 4.70(d, 1H) 5.24(d, 1H), 6.78(d, 2H) 6.90(d, 2H) 7.00(m, 1H) 7.14-7.30(m, 3H)	82%
11			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 3.05(d, 1H) 3.39(m, 1H) 3.57(m, 1H) 3.89(m, 1H) 4.27(d, 1H) 4.61(s, 2H) 4.99(d, 1H) 7.18(m, 2H) 7.22-7.40(m, 6H), 7.45(d, 2H) MS APCI ⁺ m/z 298 [MH] ⁺	21%

Preparation 12

5 (1R')-(4-Fluorophenyl)(2S')-4-(4-methoxybenzyl)morpholin-2-ylmethanol



Borane (1M in tetrahydrofuran, 32.2mL, 32.3mmol) was added dropwise to an ice-cold solution of preparation 5 (2.79g, 8.07mmol) in tetrahydrofuran (20mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The analysis showed that there was still starting material left after this time and so further portions of borane (1M in tetrahydrofuran 8.1mL, 8.10mmol) were added at 24-hour intervals over a 72-hour period. The reaction mixture was then cooled to 0°C quenched by the careful addition of methanol and evaporated under reduced pressure. The residue was re-dissolved in methanol and the mixture was heated under reflux for 85°C. The reaction mixture was then cooled to room temperature and evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between 1M sodium hydroxide solution (100mL) and ethyl acetate (100mL) and the aqueous layer was re-extracted with ethyl acetate (2x100mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a colourless oil. Purification of the oil by column chromatography on silica gel, eluting with diethyl ether:pentane 10:90 to 100:0, afforded the title compound in 35% yield. 0.936g. ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 2.18(m, 2H), 2.60(d, 2H), 3.31(d, 1H), 3.51(d, 1H), 3.73(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.97(m, 1H), 5.82(d, 1H), 6.83(d, 2H), 7.00(m, 2H), 7.18(d, 2H), 7.30(m, 2H). MS APCI⁺ m/z 332 [MH]⁺.

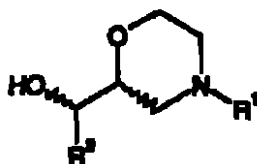
Preparations 13 to 19

The following compounds of the general formula shown below were prepared from the appropriate morphine-3-one using a similar method to that described for preparation 12. Table 3 represents compounds with

66
67

54

(1*R*' 2*R*') relative stereochemistry and Table 4 represents compounds with (1*R*' 2*S*') relative stereochemistry

Table 3-(1*R*', 2*R*')

No	R ¹	R ²	Data	Yield
13			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 2.16(m 1H) 2.42(d 1H) 2.57(d 1H) 3.26(d 1H) 3.47(d 1H) 3.64(m, 3H) 3.78(s 3H), 3.94(m, 1H) 4.58(d 1H) 6.82(d 2H) 7.01(m 2H) 7.15(d, 2H) 7.30(m, 2H) MS APCI ⁺ m/z 332 [MH] ⁺	Quant.
14			¹ H NMR(CD ₃ OD 400MHz) δ 1.40(m, 1H) 1.52(m 1H), 1.97(m 1H) 2.13(m 1H) 2.42(d, 1H) 2.60(d 1H) 3.30-3.40(m, 2H) 3.78(s 3H) 3.89(m, 1H) 4.58(d 1H), 6.81(d 2H), 6.97(m 1H) 7.14-7.20(m, 4H) 7.30(m 1H) MS APCI ⁺ m/z 332 [MH] ⁺	Quant
15			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ 2.02-2.18(m 2H) 2.45(d 1H), 2.58(d 1H) 3.24(d 1H), 3.50(m 1H), 3.68(m 2H) 3.80(s 3H) 3.95(m, 1H) 4.58(d 1H) 6.82(d, 2H), 7.17(d, 2H), 7.22 7.40(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 314 [MH] ⁺	Quant.
16			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ 2.00-2.20(m, 2H) 2.46(m, 1H), 2.59(m, 1H) 3.30(d, 1H) 3.54(m, 1H), 3.68(m, 2H) 3.94(m, 1H), 4.59(d 1H), 7.20-7.40(m, 10H)	85%

5

Table 4-(1*R*', 2*S*')

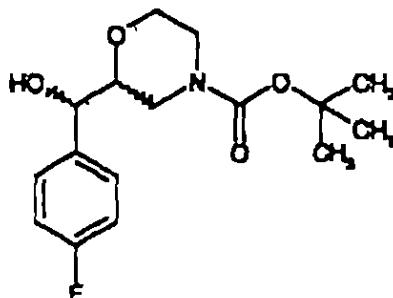
No.	R ¹	R ²	Data	Yield
-----	----------------	----------------	------	-------

85

17			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 2.10-2.24(m, 2H) 2.57(m, 2H) 3.25(d, 1H) 3.41-3.55(m, 1H) 3.69(m, 2H) 3.80(s, 3H) 3.99(m, 1H) 4.88(d, 1H) 6.82(d, 2H) 7.10-7.40(m, 7H) MS APCI ⁺ m/z 314 [MH] ⁺	Quant
18			¹ H NMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 2.62(m, 2H) 2.68(d, 1H) 3.43(d, 2H), 3.50-3.64(m, 2H) 3.78(s, 3H) 4.01 4.14(m, 2H) 4.56(d, 1H) 6.71 7.03(m, 3H), 7.03-7.44(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 332 [MH] ⁺	Quant
19			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 2.14-2.30(m, 2H) 2.52-2.69(m, 2H) 3.35(d, 1H) 3.58(d, 1H) 3.71(m, 1H) 3.82(m, 1H) 3.98(m, 1H) 4.88(d, 1H) 7.20-7.40(m, 10H) MS APCI ⁺ m/z 284 [MH] ⁺	Quant

Preparation 20

tert-Butyl ((2S)-2-((1F)-4-fluorophenyl)hydroxymethyl)morpholin-4-ylacetate

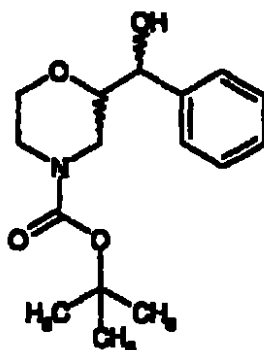


5

Dl-tert-butyl dicarbonate (661mg, 3.03mmol), 1-methyl-1,4-cyclohexadiene (1.08mL, 8.65mmol) and 10% Pd/C (138mg) were added to a solution of the product of preparation 12 (0.92g, 2.78mmol) in ethanol (14mL) and the mixture was heated under reflux for 3 hours and at room temperature
10 for 18 hours. The reaction mixture was then filtered through Arbocel[®] washing through with ethanol and the filtrate was concentrated *in vacuo*.

58

Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate 83:17 to 50:50 afforded the title compound as a white solid in 84% yield, 651mg. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.40(s 9H) 2.77(m 1H) 2.90(m, 1H) 3.53(m, 2H) 3.76(m, 2H) 3.90(m 1H) 5 4.84(m 1H) 7.04(m, 2H) 7.31(m, 2H).

Preparation 21tert-Butyl (2S)-2-[(1R)-hydroxy(phenyl)methyl]morpholine-4-carboxylate

Di-tert-butyl dicarbonate (6.8g, 31.2mmol) 1-methyl-1,4-cyclohexadiene
 10 (12mL, 108.8mmol) and 10% Pd/C (2.5g) were added to a solution of the product of preparation 17 (9g, 28.7mmol) in ethanol (150mL) and the mixture was heated under reflux for 8 hours and at 60°C for 18 hours. A further portion of 10% Pd/C (1g) was then added and the mixture was heated under reflux for 5 hours and at 60°C for 18 hours. The cooled
 15 reaction mixture was then filtered through Arbocel® washing through with ethanol and the filtrate was concentrated in vacuo. Purification of the residue by column chromatography on silica gel eluting with pentane:diethyl ether 90:10 to 0:100, afforded the title compound as a white solid in quantitative yield

20

Alternative method

Zinc chloride (1M in diethyl ether, 50mL, 50mmol) was added to a suspension of sodium borohydride (3.7g, 97.5mmol) in diethyl ether (200mL) cooled to 0°C. The mixture was then stirred at 25°C for 48 hours and then left to stand until the precipitate settled to the bottom of the
 25 reaction vessel. A portion (75mL) of the supernatant layer was removed and added dropwise to an ice-cold solution of the product of preparation 79 (14.3g, 49.1mmol) in diethyl ether (100mL). The mixture was stirred at

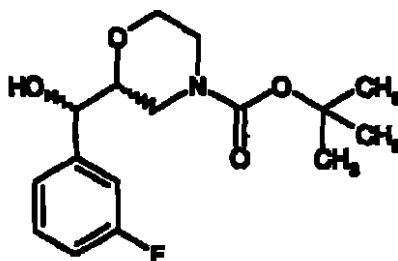
57

room temperature for 18 hours and was then cooled to 0°C. Ethyl acetate and ammonium chloride solution (50 mL) were added and the layers were separated. The organic solution was washed with brine and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica

- 5 gel eluting with ethyl acetate/pentane 25:75 to 50:50 to afford the title compound as a white solid in 60% yield, 8.85 g. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38(s, 9H) 2.78-2.97(m, 2H) 3.45-3.60(m, 2H) 3.70-3.82(m, 3H) 4.88(m, 1H) 7.26-7.40(m, 5H). MS ES⁺ m/z 316 [MNa]⁺

Preparation 22

- 10 *tert*-Butyl ((2*S*)-2-((1*R*)-(3-fluorophenyl)hydroxymethyl)morpholine-4-carboxylate

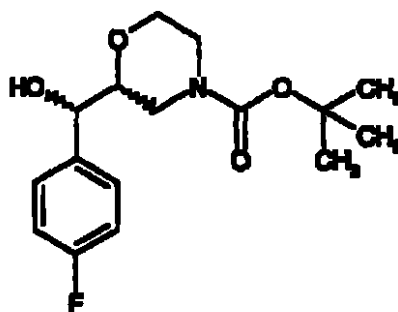


The title compound was prepared from the product of preparation 18, using a similar method to that of preparation 21 as a white solid in 30%

- 15 yield. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.40(s, 9H), 2.50(m, 1H), 2.80(m, 1H), 2.91(m, 1H), 3.48-3.61(m, 2H), 3.82-3.98(m, 3H), 4.83(d, 1H), 6.97(m, 1H), 7.11(m, 2H), 7.31(m, 1H). MS APCI⁺ m/z 312 [MH]⁺

Preparation 23

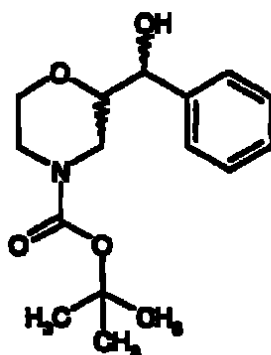
- 20 *tert*-Butyl ((2*R*)-2-((1*R*)-(4-fluorophenyl)hydroxymethyl)morpholine-4-yl)acetate



70
71

58

- Di-*tert*-butyl dicarbonate (1.63g 7.45mmol) 1-methyl-1,4-cyclohexadiene (2.66mL, 23.7mmol) and 10% Pd/C (340mg) were added to a solution of the product of preparation 13 (2.25g 6.77mmol) in ethanol (34mL) and the mixture was heated under reflux for 3 hours and at room temperature for 18 hours. Further portions of di-*tert*-butyl dicarbonate (295mg 1.35mmol) 1-methyl-1,4-cyclohexadiene (0.78mL, 6.77mmol) and 10% Pd/C (68mg) were then added and the mixture was heated under reflux for 5 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature filtered through Arbocel® washing through with ethanol, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane/ethyl acetate, 75:25 afforded the title compound as a white solid in 66% yield 1.39g.
- ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.34(s, 9H) 2.98(m, 2H) 3.41(m, 1H) 3.56(m, 2H), 3.80(m, 1H) 3.97(d, 1H), 4.54(d, 1H) 7.05(m, 2H) 7.30(m, 2H) MS APCI⁺ m/z 312 [MH]⁺

Preparation 24***tert*-Butyl (2*R*)-2-((1*R*)-hydroxy(phenyl)methyl)morpholine-4-carboxylate**

- Di-*tert*-butyl dicarbonate (4g 18.3mmol) 1-methyl-1,4-cyclohexadiene (6.7mL, 60mmol) and 10% Pd/C (845mg) were added to a solution of the product of preparation 15 (5.3g, 16.9mmol) in ethanol (85mL) and the mixture was heated under reflux for 3 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature filtered through Arbocel® washing through with ethanol and the filtrate was concentrated *in vacuo*.
- Purification of the residue by column chromatography on silica gel eluting with pentane/diethyl ether 80:40 to 0:100, afforded the title compound as a white solid in 67% yield, 3.3g. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.39(s, 9H),

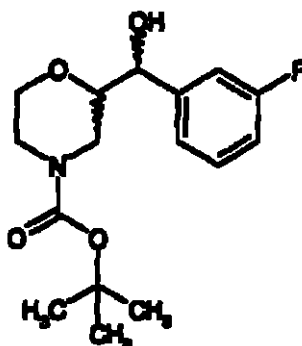
50

2.82-2.78(m 1H) 2.95(m 1H) 3.41-3.60(m 3H) 3.81(d 1H) 3.98(d 1H)
4.57(d, 1H) 7.28-7.40(m 5H) MS APCI⁺ m/z 294 [MH]⁺

Preparation 25

tert-Butyl (2R)-2-[(1R)-(3-fluorophenyl)(hydroxymethyl)morpholine-4-
carboxylate

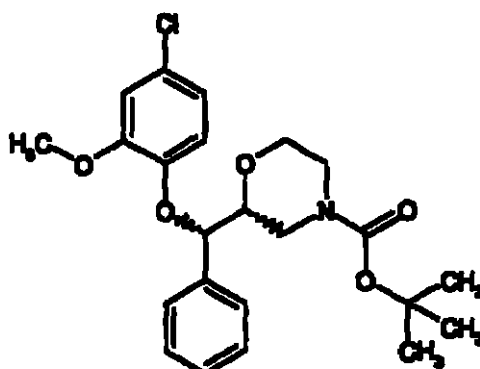
5



The title compound was prepared from the product of preparation 14, using a similar method to that described for preparation 24 in 90% yield
¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.38(s, 9H) 2.61-2.76(m 1H) 2.83-2.98(m,
10 1H) 3.41-3.64(m 3H) 3.78(d 1H), 3.91(d, 1H) 4.58(d 1H), 7.01(m 1H)
7.16(m 2H) 7.35(m 1H) MS APCI⁺ m/z 312 [MH]⁺

Preparation 26

tert-Butyl (2R)-2-[(1R)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methylmorpholine-4-carboxylate



15

Triphenylphosphine (2.39g 9.10mmol) and 2-methoxy-4-chlorophenol (1.58mL, 13mmol) were added to a solution of the product of preparation 21 (1.91g, 6.50mmol) in toluene (33mL). The mixture was cooled to 0°C and diisopropylazodicarboxylate (1.6mL, 8.13mmol) was added dropwise.
20 The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes and at room

80

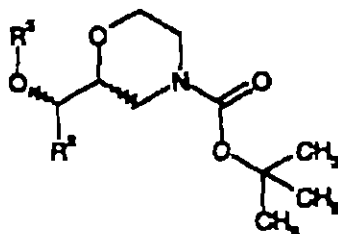
temperature for 18 hours. The mixture was then diluted with ethyl acetate (350mL) and washed with 2M sodium hydroxide (2x200mL) and 10% potassium carbonate solution (200mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane diethyl ether 100:0 to 85:15 to afford the title compound as a colourless gum in 78% yield 2.14g. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 1.40(s, 9H) 2.77(m, 1H) 2.95(m, 1H) 3.56(m, 2H) 3.83(m, 5H) 3.98(m, 1H) 5.09(d, 1H) 6.85(m, 2H), 6.79(d, 1H) 7.26-7.38(m, 5H). MS APCI $^+$ m/z 434 [MH] $^+$

10

Preparations 27 to 53

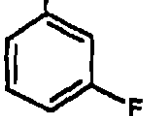
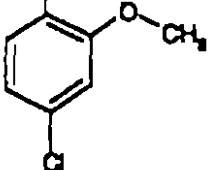
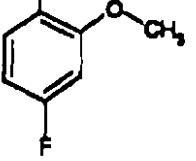
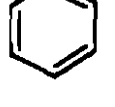
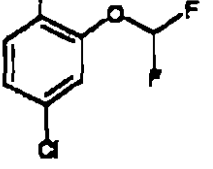
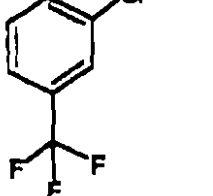
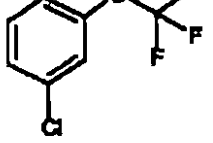
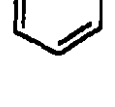
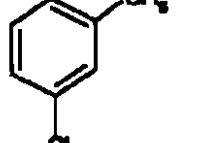
The following compounds of the general formula shown below were prepared from the appropriate BOC-protected morpholine and appropriate phenol using a similar method to preparation 26. The progress of each reaction was monitored by tic analysis and if required, the reaction mixture was treated with further amounts of diisopropylazodicarboxylate triphenylphosphine and phenol at regular intervals, until all of the starting material had been consumed.

Table 5 represents compounds with (1*R*, 2*R*) relative stereochemistry and Table 6 represents compounds with (1*R*, 2*S*) relative stereochemistry.

Table 5-(1*R*, 2*R*)

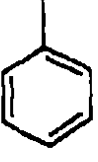
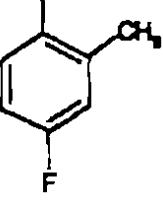
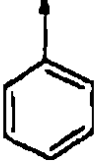
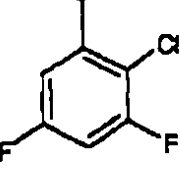
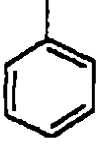
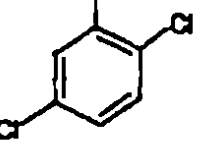
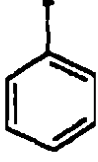
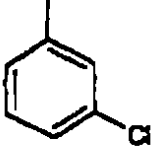
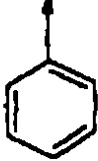
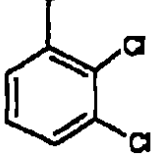
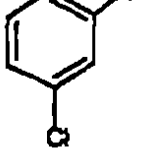
No.	R ¹	R ²	Data	Yield
27			$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 1.41(s, 9H) 2.78(m, 1H) 2.95(m, 1H) 3.54(m, 1H) 3.71(m, 2H) 3.78(m, 1H), 3.80(s, 3H) 3.98(m, 1H) 5.07(d, 1H) 6.82(m, 2H) 6.78(s, 1H) 7.08(m, 2H) 7.33(m, 2H) MS APCI $^+$ m/z 452 [MH] $^+$	82%

81

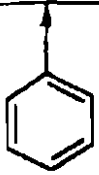
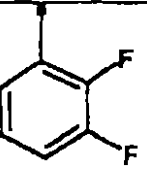
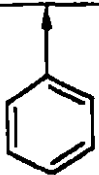
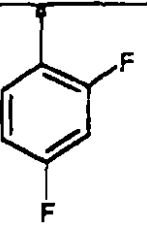
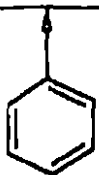
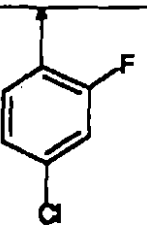
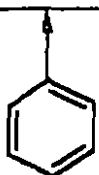
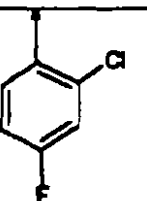
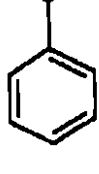
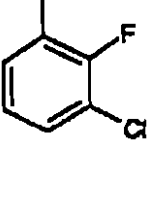
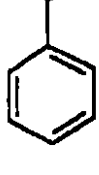
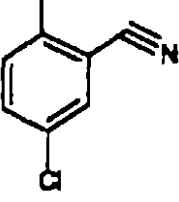
28			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41(s, 9H) 2.78(m, 1H) 2.85(m, 1H) 3.55(m, 1H) 3.84(m, 8H) 3.94(d, 1H) 5.09(m, 1H) 6.81-6.70(m, 2H) 6.80(s, 1H) 6.97(m, 1H) 7.12(m, 2H) 7.27(m, 1H) MS APCI ⁺ m/z 452 [MH] ⁺	Quant.
29			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40(s, 9H), 2.78(m, 1H) 2.88(m, 1H) 2.57(m, 1H) 3.81(m, 8H) 3.89(d, 1H) 5.14(d, 1H) 6.39(d, 1H), 6.58(m, 1H), 6.65(d, 1H) 7.27-7.40(m, 5H) MS ES ⁺ m/z 440 [MNa] ⁺	75%
30			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40(s, 9H) 2.83-3.03(m, 2H) 3.48-3.80(m, 2H) 3.75- 3.85(m, 2H), 3.84(d, 1H) 5.25(d, 1H) 5.49(s, 1H) 6.98(m, 1H) 7.06(m, 2H) 7.29-7.46(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 470 [MH] ⁺	81%
31			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.42(s, 9H) 2.73(m, 1H) 2.91(m, 1H) 3.58(m, 1H) 3.84(m, 4H) 5.28(d, 1H) 6.62(d, 1H) 7.25-7.38(m, 5H) 7.59(s, 1H) MS APCI ⁺ m/z 472 [MH] ⁺	95%
32			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.38(s, 9H), 2.50(m, 1H) 2.89(m, 1H) 3.40-3.80(m, 2H) 3.72-4.05(m, 3H), 5.22(d, 1H) 6.98(d, 1H), 7.08(m, 1H) 7.19(d, 1H) 7.28-7.42(m, 5H) MS ES ⁺ m/z 510 [MNa] ⁺	34%
33			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41(s, 9H) 2.30(s, 3H) 2.88(m, 1H), 2.90(m, 1H) 3.58(m, 1H), 3.70-3.88(m, 3H), 3.95(m, 1H), 5.10(d, 1H), 6.55(d, 1H) 6.90(d, 1H) 7.07(s, 1H) 7.22-7.38(m, 5H) MS ES ⁺ m/z 440 [MNa] ⁺	51%

7A
75

62

34			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.42(s, 9H) 2.29(s, 3H) 2.88(m, 1H) 2.90(m, 1H) 3.58(m, 1H) 3.82(m, 2H) 3.73(d, 1H) 3.95(m, 1H), 5.05(d, 1H) 5.55(m, 1H), 6.83(m, 1H), 6.80(d, 1H), 7.33(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 400 [M-H] ⁺	48%
35			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40(s, 9H) 2.88(m, 1H) 2.90(m, 1H) 3.58(m, 1H) 3.84(m, 4H) 5.18(d, 1H) 6.35(d, 1H) 6.45(m, 1H) 7.34(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 440 442 [MH] ⁺	85%
36			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41(s, 9H) 2.70(m, 1H) 2.90(m, 1H), 3.57(m, 1H) 3.74(d, 1H) 3.84(m, 3H) 5.18(d, 1H), 6.78(s, 1H), 6.81(d, 1H), 7.23(d, 1H), 7.30-7.40(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 438, 442 [MH] ⁺	82%
37			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41(s, 9H) 2.73(m, 1H) 2.89(m, 1H), 3.43(m, 1H) 3.53(m, 1H) 3.78(m, 2H) 3.83(d, 1H), 5.10(d, 1H) 6.74(d, 1H) 6.84(d, 1H) 6.90(s, 1H) 7.08(m, 1H) 7.30-7.42(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 402 [M-H] ⁺	52%
38			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41(s, 9H) 2.71(m, 1H) 2.89(m, 1H) 3.58(m, 1H) 3.85-3.99(m, 4H), 5.21(d, 1H) 6.70(d, 1H), 6.98(m, 2H) 7.27-7.40(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 438 [MH] ⁺	78%
39			¹ H NMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.40(s, 9H) 2.74(m, 1H) 2.89(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.68(d, 1H) 3.90(m, 2H) 3.82(d, 1H) 5.38(d, 1H) 6.80(d, 1H) 7.08(d, 1H) 7.30-7.42(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 438 [MH] ⁺	69%

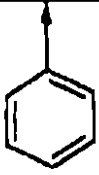
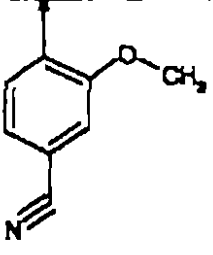
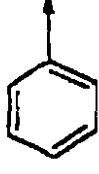
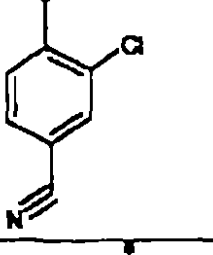
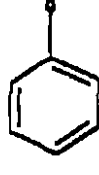
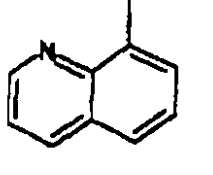
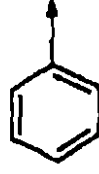
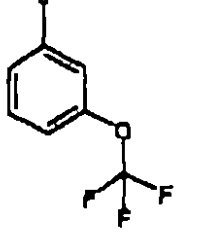
63

40			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40(s, 9H) 2.70(m, 1H) 2.95(m, 1H) 3.50-3.70(m, 2H) 3.77-3.90(m, 2H) 3.98(m, 1H), 5.18(d, 1H) 6.58-6.83(m, 3H) 7.22-7.40(m, 5H) MS ES ⁺ m/z 428 [MNa] ⁺	88%
41			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40(s, 9H) 2.70(m, 1H) 2.98(m, 1H), 3.60(m, 2H) 3.82(m, 2H) 3.98(m, 1H) 5.04 (d, 1H) 6.60(m, 1H) 6.80(m, 2H) 7.25-7.40(m, 5H) MS ES ⁺ m/z 428 [MNa] ⁺	Quant.
42			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40(s, 9H) 2.62(m, 1H) 2.85(m, 1H) 3.58(m, 2H) 3.84(m, 2H) 3.98(m, 1H) 5.09(d, 1H) 6.77(m, 1H) 6.85(m, 1H), 7.03(m, 1H) 7.28-7.40(m, 5H) MS ES ⁺ m/z 444 [MNa] ⁺	84%
43			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.42(s, 9H) 2.71(m, 1H) 2.90(m, 1H) 3.60(m, 1H) 3.70-4.00(m, 4H) 5.12(d, 1H) 6.71(m, 2H) 7.07(m, 1H) 7.21-7.41(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 422 [MH] ⁺	Quant.
44			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40(s, 9H) 2.72(m, 1H), 2.95(m, 1H) 3.53-3.70(m, 2H), 3.83(m, 2H) 3.98(m, 1H) 5.13 (d, 1H) 6.70-6.85(m, 2H) 6.90(m, 1H) 7.28-7.40(m, 5H) MS ES ⁺ m/z 444 [MNa] ⁺	83%
45			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40(s, 9H), 2.68(m, 1H) 2.89(m, 1H), 3.60(m, 2H) 3.91(m, 3H) 5.18(m, 1H) 6.80(d, 1H) 7.22-7.40(m, 6H) 7.48(s, 1H) MS ES ⁺ m/z 451 [MNa] ⁺	Quant.

75
76

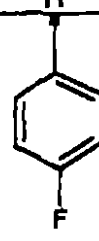
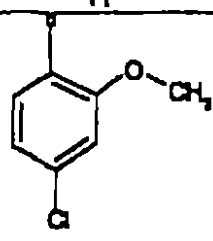
26
77

64

46			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ 1.40(s 9H) 2.71(m 1H) 2.94(m 1H) 3.53-4.00(m, 8H) 5.20(d 1H) 6.73(d 1H) 7.05(m, 2H) 7.24-7.40(m 5H) MS ES ⁺ m/z 447 [MNa] ⁺	81%
47			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ 1.41(s 9H), 2.70(m 1H) 2.90(m 1H) 3.57(m 1H) 3.85-3.98(m 4H) 5.25(d 1H) 6.80(d 1H) 7.28(s 1H) 7.30-7.42(m 5H) 7.82(s, 1H) MS APCI ⁺ m/z 429 [MH] ⁺	Quant.
48			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.38(s, 9H) 2.58(m 1H) 3.00(m, 1H) 3.80-3.90(m, 3H) 3.99(m, 1H), 4.16(m, 1H) 5.47(d 1H) 6.97(d 1H) 7.21-7.38(m 5H) 7.42(m, 1H) 7.50(d 2H) 8.10(d, 1H) 9.02(s 1H) MS ES ⁺ m/z 443 [MNa] ⁺	58%
49			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ. 1.40(s, 9H) 2.73(m, 1H) 2.92(m, 1H), 3.58(m, 2H) 3.79(m, 2H), 3.95(d 1H) 5.10(d 1H) 6.78(m 3H) 7.14(m, 1H) 7.25-7.40(m 5H) MS APCI ⁺ m/z 454 [MH] ⁺	78%

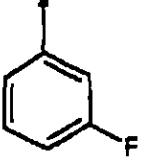
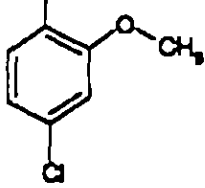
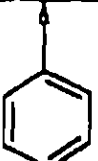
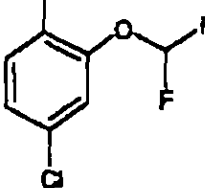
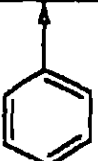
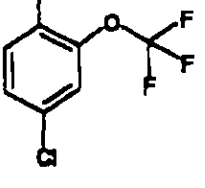
Preparation 34 Crude product was further purified by additional column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane-methanol-0.88 ammonia to afford title compound

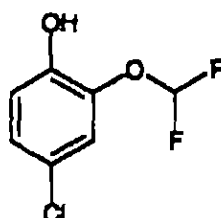
Table 6- (1R, 2S')

No.	R ¹	R ²	Data	Yield
50			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ 1.44(s 9H) 2.93(m, 2H) 3.44(m 1H) 3.67(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.83(m, 1H) 4.39(d, 1H) 4.98(m 1H), 6.53(d, 1H) 6.85(m, 1H) 6.78(d, 1H) 6.98(m, 2H) 7.32(m, 2H) MS APCI ⁺ m/z 452 [MH] ⁺	42%

77
78

85

51			¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ 1.45(s, 9H) 2.85(m, 2H) 3.48(m, 1H) 3.71(m, 1H) 3.84(s, 5H) 4.30(d, 1H) 5.00(m, 1H) 6.57(d, 1H) 6.87(m, 1H) 6.81(d, 1H) 6.97(m, 1H) 7.14(m, 2H) 7.30(m, 1H) MS APCI ⁺ m/z 452 [M-H] ⁺	Quant.
52			¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ 1.41(s, 9H) 2.85-3.08(m, 2H), 3.50(m, 1H) 3.70(m, 1H) 3.87(d, 2H) 4.07(d, 1H) 5.11(m, 1H) 6.62(m, 2H) 6.86(d, 1H) 7.15(s, 1H) 7.29-7.40(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 470 [M-H] ⁺	84%
53			¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ 1.41(s, 9H) 2.96(m, 3H) 3.70(m, 1H) 3.88(m, 1H) 4.21(m, 2H) 5.05(d, 1H) 6.68(d, 1H) 7.01(d, 1H) 7.19-7.40(m, 6H) MS APCI ⁺ m/z 488 [M-H] ⁺	20%

Preparation 544-Chloro-2-(difluoromethoxy)phenol

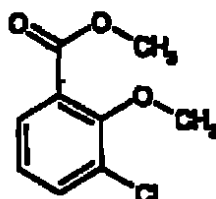
- 5 Sulfuryl chloride (2.65mL, 33mmol) was added portionwise to a mixture of 2-(difluoromethoxy)phenol (4.9g, 30.6mmol) aluminum chloride (31.3mg, 0.234mmol) and diphenyl sulfide (5 drops). The reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature to give a dark brown solution. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate 98:2 to 0:100 to yield some title compound as a colourless oil. The remaining fractions were re-purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane diethyl ether:ethyl acetate, 90:10:0 to 70:30:0 to 0:0:100, to afford a further amount of title compound giving a combined yield of 82% 3.72g.

70
79

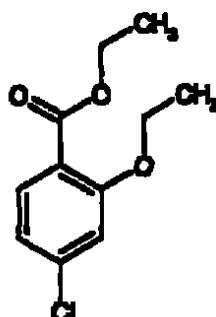
¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 5.44(s, 1H) 6.55(s, 1H) 6.95(d, 1H) 7.12(m, 2H)

Preparation 55**Methyl 3-chloro-2-methoxybenzoate**

5



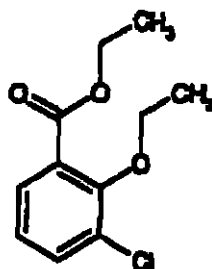
3-Chloro-2-hydroxybenzoic acid (5.5g, 31.9mmol) methyl iodide (8.6mL, 138mmol) and potassium carbonate (27.5g, 199mmol) were suspended in N,N-dimethylformamide (45mL) and the mixture was heated at 80°C for 18 hours. Additional methyl iodide (4mL, 64.2mmol) was added and the mixture was heated for a further 5 hours at 80°C. The mixture was then cooled to room temperature, diluted with water and extracted with ethyl acetate (x2). The combined organic extracts were washed with water (x2), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a brown oil in quantitative yield, 6.63g. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 3.95(m, 6H) 7.09(m, 1H) 7.58(d, 1H) 7.70(d, 1H)

Preparation 56**Ethyl 4-chloro-2-ethoxybenzoate**

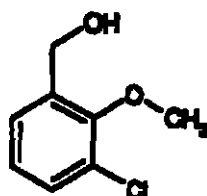
The title compound was prepared from 4-chlorosalicylic acid and ethyl iodide, using a method similar to preparation 55, as an orange oil in 98% yield. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.37(t, 3H) 1.48(t, 3H) 4.09(q, 2H) 4.34(q, 2H) 6.95(m, 2H), 7.72(d, 1H)

26/80

67

Preparation 57Ethyl 3-chloro-2-ethoxybenzoate

The title compound was prepared from 3-chlorobenzoic acid and ethyl
5 iodide using a method similar to preparation 55, as a yellow oil in 92%
yield. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.42(m, 3H) 4.10(q, 2H) 4.38(q, 2H)
7.09(m, 1H) 7.53(d, 1H) 7.70(d, 1H)

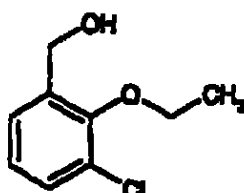
Preparation 58(3-Chloro-2-methoxyphenyl)methanol

10

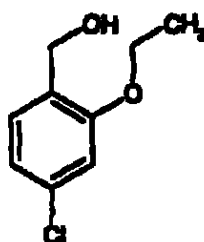
Diisobutylaluminum hydride (1M in dichloromethane, 70mL, 70mmol) was
added to a solution of the product of preparation 55 (6.83g, 34mmol) in
dichloromethane (130mL) and the mixture was stirred at -78°C for 45
minutes and at room temperature for 1 hour. Ammonium chloride solution
15 (20mL) was added portionwise and the mixture was stirred for 5 minutes.
2M Hydrochloric acid (20mL) was added and the mixture was stirred for a
further 5 minutes. The mixture was then stirred over an excess of sodium
sulfate for 10 minutes and was filtered, washing through with
dichloromethane. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title
20 compound as a yellow oil in 97% yield. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ
1.90(brs, 1H) 3.95(s, 3H) 4.77(s, 2H) 7.07(m, 1H) 7.22-7.38(m, 2H)

25

68

Preparation 58(3-Chloro-2-ethoxyphenyl)methanol

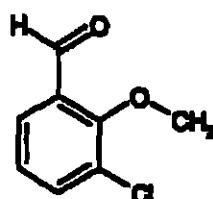
The title compound was prepared from the product of preparation 57 using
 5 a method similar to that of preparation 58. Further purification of the crude
 product by column chromatography on silica gel, eluting with
 pentane/diethyl ether 90:10 to 60:40 afforded the title compound as a
 colourless oil in 91% yield. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ δ 1.46(t, 3H)
 1.88(brs, 1H) 4.10(d, 2H) 4.72(s, 2H), 7.05(m, 1H) 7.24-7.35(m, 2H)
 10 MS ES $^+$ m/z 209 [MNa] $^+$

Preparation 59(4-Chloro-2-ethoxyphenyl)methanol

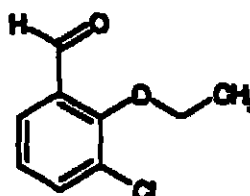
The product of preparation 58 (5.5g, 24.1mmol) was added dropwise to an
 15 ice-cold solution of lithium aluminium hydride (1M in tetrahydrofuran
 48mL, 48mmol) in tetrahydrofuran (30mL). The mixture was warmed to
 room temperature and was stirred for 3 hours. The mixture was then re-
 cooled to 0°C and water (2mL), 1M sodium hydroxide solution (2mL) and
 water (6mL) were carefully added. The mixture was diluted with diethyl
 20 ether, filtered and the filtrate was concentrated in vacuo to afford the title
 compound as a white solid in quantitative yield. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$
 δ : 1.44(t, 3H) 1.82(s, 1H), 4.08(q, 2H) 4.85(s, 2H) 6.82(s, 1H) 6.92(d,
 1H) 7.19(d, 1H) MS APCI $^+$ m/z 188 [MH] $^+$

81
82

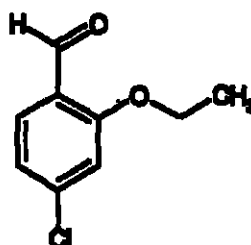
60

Preparation 613-Chloro-2-methoxybenzaldehyde

- Manganese dioxide (18g 184mmol) was added to a solution of the product of preparation 58 (5.68g, 33mmol) in dichloromethane (300mL) and the mixture was heated for 45°C for 2.5 hours and at room temperature for 18 hours. The mixture was then filtered through Arbocel® washing through with dichloromethane and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow oil in 82% yield 5.2g.
- 10 ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 4.02(s 3H), 7.18(m 1H) 7.63(d 1H) 7.78(d 1H) 10.40(s 1H)

Preparation 623-Chloro-2-ethoxybenzaldehyde

- 15 The title compound was prepared from the product of preparation 59 using a similar method to that of preparation 61 as a colourless oil in 91% yield. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.48(t, 3H) 4.18(q, 2H) 7.18(s, 1H) 7.64(d 1H) 7.78(d 1H) 10.40(s 1H) MS APCI⁺ m/z 185 [MH]⁺

Preparation 634-Chloro-2-ethoxybenzaldehyde

The title compound was prepared from the product of preparation 60, using a similar method to that of preparation 61 as a yellow solid in 73%

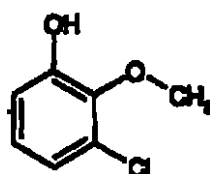
82
83

70

yield ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.44(t 3H) 4.10(q 2H) 7.00(m 2H)
7.78(d 1H) 10.40(s 1H)

Preparation 64

3-Chloro-2-methoxyphenol

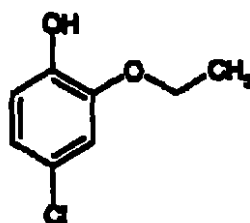


5

meta-Chloroperbenzoic acid (50-55%, 1.34g 4.08mmol) was added to a solution of the product of preparation 61 (5.2g 30.5mmol) in dichloromethane (120mL) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then diluted with
10 dichloromethane and washed with sodium sulphite sodium hydrogen carbonate solution and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (120mL), triethylamine (0.5mL) was added and the mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in 1M sodium
15 hydroxide solution and washed with diethyl ether (x2). The aqueous phase was acidified to pH1 with concentrated hydrochloric acid and extracted with diethyl ether (x2). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a brown oil in 62% yield. 3g ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 3.98(s, 3H)
20 6.89-6.99(m 3H)

Preparation 65

4-Chloro-2-ethoxyphenol

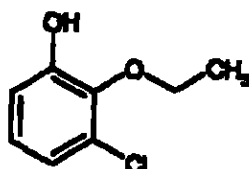


The title compound was prepared from the product of preparation 62,
25 using a similar method to that of preparation 64. Additional purification of the crude compound by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:diethyl diethyl ether 100:0 to 90:10 afforded the title compound

as a brown solid in 44% yield. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.42(t, 3H) 4.08(m, 2H), 5.57(s, 1H) 6.82(m, 3H) MS APCI m/z 171 [M-H]⁺

Preparation 66

3-Chloro-2-ethoxyphenol



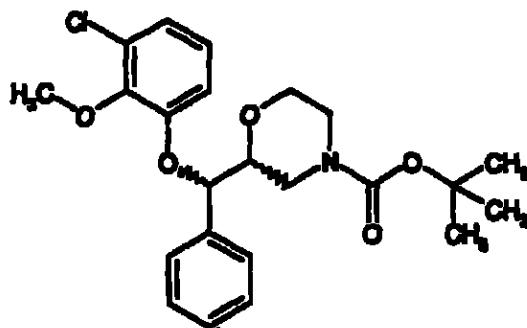
5

The title compound was prepared from the product of preparation 63, using a similar method to that of preparation 64 as a colourless oil in 86% yield. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.42(t, 3H) 4.18(q, 2H) 5.77(s, 1H) 6.82-6.97(m, 3H) MS APCI m/z 171 [M-H]⁺

10

Preparation 67

tert-Butyl ((2R)-2-((1R)-3-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methylmorpholin-4-yl)acetate



15 Di-tert-butyl azodicarboxylate (230mg, 1mmol) was added portionwise to a solution of the products of preparations 21 (260mg 0.9mmol) and 64 (300mg, 1.9mmol), and 4-(diphenylphosphino)pyridine (285g 1.03mmol) in toluene (5mL) and the mixture was stirred at room temperature for 48 hours. Additional 4-(diphenylphosphino)pyridine (80mg 0.23mmol) and di-tert-butyl azodicarboxylate (50mg, 0.22mmol) were then added and the mixture was stirred for an additional 30 minutes. The mixture was then diluted diethyl ether washed with 1M sodium hydroxide solution and 2M hydrochloric acid (x2). The organic extract was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound in quantitative yield. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.42(s, 9H) 2.70(m, 1H) 2.82(m, 1H)

25

84
85

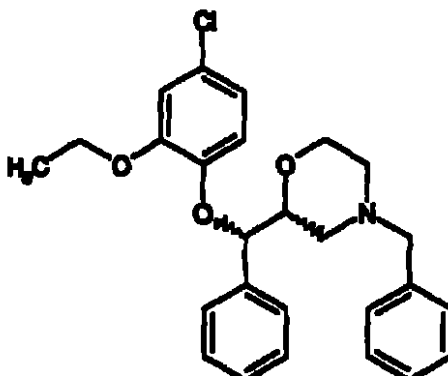
72

3.58(m 1H) 3.88(d 1H) 3.82(m 2H) 3.95(m 4H) 5.13(d 1H) 6.65(d 1H) 6.78(m 1H) 6.92(d, 1H) 7.25-7.40(m 5H) MS ES⁺ m/z 458 [MNa]⁺

Preparation 68

(2R)-4-Benzyl-2-[(1R)-4-chloro-2-ethoxyphenoxy](phenyl)methylmorpholine

5

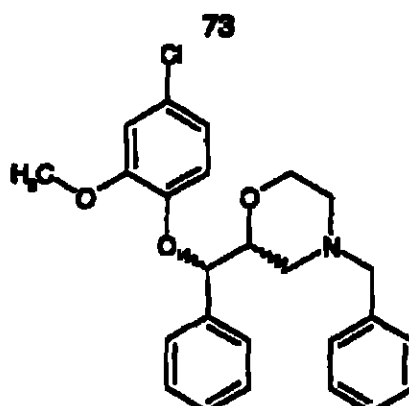


A suspension of the products of preparation 19 (700mg, 2.47mmol) and 65 (653mg, 4.94mmol) di-tert-butyl azodicarboxylate (651mg, 4.94mmol) and tributyl phosphine (1.23mL, 4.94mmol) in toluene (20mL) was heated under reflux for 30 hours and then stirred at room temperature for 60 hours. The reaction mixture was diluted with diethyl ether and washed with 2M sodium hydroxide solution. The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. The oil was purified by column chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane ethyl acetate 98:2 to 65:35 to afford the title compound in 40% yield. 404mg ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.39(t 3H), 2.10(m 2H), 2.59(m 2H), 3.35(m, 1H), 3.52(m 1H), 3.69(m, 1H), 3.99(m, 4H), 5.11(d 1H), 6.68(m 2H), 6.79(m 1H), 7.18-7.40(m 10H) MS APCI⁺ m/z 438 [MH]⁺

20

Preparation 69

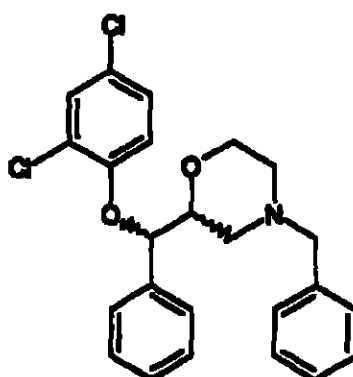
(2S)-4-Benzyl-2-[(1R)-4-chloro-2-ethoxyphenoxy](phenyl)methylmorpholine



The title compound was prepared from the product of preparation 16 and 2-methoxy-4-chlorophenol using a method similar to that of preparation 5 68 as a pale yellow oil in 54% yield. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{ MHz})$ δ 2.13-2.30(m, 2H) 2.60(m, 2H) 3.19(m, 1H) 3.43(m, 1H) 3.60(m, 2H) 3.78(s, 3H) 3.83(d, 1H) 5.02(d, 1H) 6.58(d, 1H), 6.65(d, 1H) 6.80(s, 1H) 7.20-7.42(m, 10H)

Preparation 70

10 (2S)-4-Benzyl-2-((1R)-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenylmethyl)morpholine



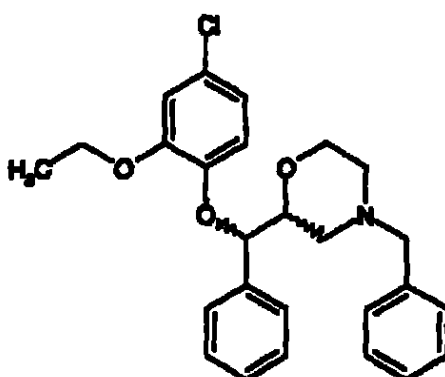
A suspension of the product of preparation 16 (500mg, 1.75mmol) and 2,4-dichlorophenol (595mg, 3.50mmol) 1,1'-azobis(N,N dimethylformamide) (600mg, 3.50mmol) and tributyl phosphine (0.8mL, 3.50mmol) in toluene (10mL) was heated under reflux for 30 hours and then stirred at room temperature for 60 hours. The reaction mixture was diluted with diethyl ether and washed with 2M sodium hydroxide solution. The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel

74

eluting with cyclohexane ethyl acetate 80:20 to afford the title compound as a pale yellow oil in 53% yield 400mg ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.19(m 1H) 2.38(m 1H) 2.60(d 1H) 3.16(d 1H) 3.42(d 1H) 3.60(m 2H) 3.80-3.98(m, 2H) 5.11(d 1H) 6.61(d 1H) 6.97(d 1H) 7.21 7.39(m, 5 11H)

Preparation 71

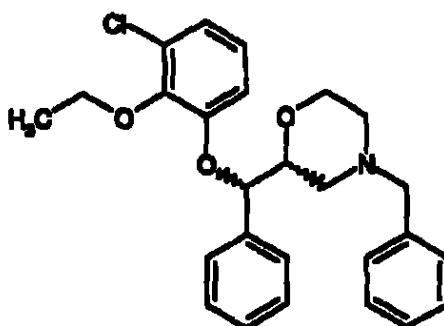
(2S)-4-Benzyl-2-((1R)-4-chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methylmorpholine



- 10 The title compound was prepared from the products of 18 and 65 using a similar method to that of preparation 68, as a colourless oil in 49% yield. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.39(t, 3H) 2.15(m 1H) 2.30(m, 1H), 2.61(m 1H) 3.21(m 1H) 3.43(m, 1H) 3.62(m 1H) 3.82(m, 1H) 3.97(m, 4H) 5.01(d 1H) 6.57(d, 1H) 6.64(d, 1H) 6.79(s, 1H) 7.22-7.40(m 10H) MS
- 15 APCI⁺ m/z 438 [MH]⁺

Preparation 72

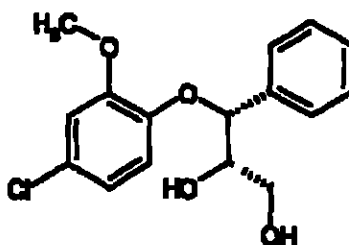
(2S)-4-Benzyl-2-((1R)-3-chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methylmorpholine



75

The title compound was prepared from the products of 16 and 66, using a similar method to that of preparation 66 as a colourless oil in 40% yield.

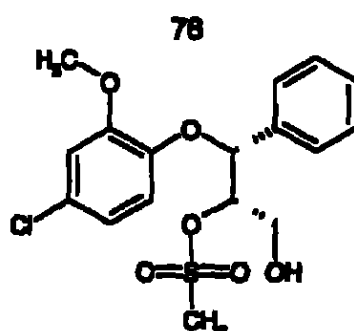
¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.93(t, 3H) 2.18(m 1H) 2.32(m 1H) 2.64(m, 1H) 3.06(m 1H) 3.46(m 1H) 3.60(m 2H) 3.80-3.97(m 2H) 4.05(m 2H) 5.18(d 1H) 6.58(d 1H) 6.77(m 1H) 6.90(d 1H) 7.22-7.40(m, 10H). MS ES⁺ m/z 480 [MNa]⁺

Preparation 73(2S,3R)-3-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-3-phenylpropane-1,2-diol

10

Dichloromethane (30mL) and tributylmethylammonium chloride (75% in water 0.5mL, 5mol%) were added to a suspension of 4-chloro-2-methoxyphenol (81mL, 66.6mmol) in 1M sodium hydroxide solution (30mL) heated to 60°C. (2S, 3S)-3-Phenylglycidol (5g 33.3mmol) in dichloromethane (15mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 40°C for 2 hours and at 75°C for 90 minutes. The dichloromethane was distilled off and the reaction mixture was heated at 75°C for a further 5 hours. The mixture was then diluted with ethyl acetate and washed with 2M sodium hydroxide solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Trituration of the residue with a mixture of diethyl ether/pentane afforded the title compound in 61% yield 6.27g. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 3.47(m 2H), 3.70(m, 1H) 3.88(s 3H) 5.22(d 1H), 6.52(d, 1H) 6.67(d 1H) 6.88(s 1H) 7.30-7.49(m 5H) MS APCI⁺ m/z 326 [MNH₄]⁺

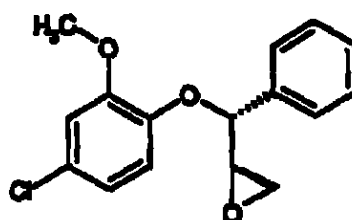
Preparation 74(1S,2R)-2-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-1-(hydroxymethyl)-2-phenylvinyl methanesulfonate



The product of preparation 73 (5.9g, 19.11mmol) and triethylamine (3.2mL, 22.93mmol) were suspended in ethyl acetate (80mL) and the mixture was cooled to 0°C. Chlorotrimethylsilane (2.54mL, 20.07mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at 0°C for 5 minutes and at room temperature for 25 minutes. The mixture was then re-cooled to 0°C and methanesulfonyl chloride (1.77mL, 22.93mmol) was added dropwise followed by further triethylamine (3.2mL, 22.93mmol). The mixture was stirred at 0°C for 5 minutes and at room temperature for 25 minutes. 1M Hydrochloric acid was added to the mixture and stirring continued for a further 30 minutes. The mixture was then diluted with ethyl acetate and the organic phase was separated and washed with sodium hydrogen carbonate solution and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped with toluene to afford the title compound as a colourless oil in quantitative yield 7.9g. ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.52(s, 3H) 3.75(s, 3H) 4.00(m, 2H) 4.82(m, 1H) 5.19(d, 1H) 6.42(d, 1H) 6.58(d, 1H) 6.75(s, 1H) 7.20-7.35(m, 5H). MS APC⁺ m/z 404 [MNH₄]⁺.

Preparation 75

(2R,3R)-2-((R)-4-chloro-2-methoxyphenoxy)-1-phenylpropane-1-oxide

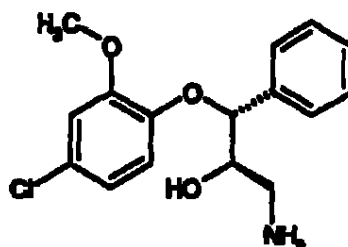


5M Sodium hydroxide solution (17mL, 85mmol) and tributylmethyammonium chloride (75% in water 0.5mL, 10mol%) were added to a solution of the product of preparation 74 (7.39g, 19.11mmol) in

77

toluene (38mL) and the mixture was stirred for 30 minutes. The mixture was then diluted with toluene and brine. The organic layer was separated and washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to afford the title compound as a colourless oil in quantitative yield.

5 6.7g. ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 2.70(m, 1H), 2.83(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.84(d, 1H), 6.10(m, 2H), 6.85(s, 1H), 7.30-7.45(m, 5H).

Preparation 76(1R,2R)-3-Amino-1-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-1-phenylpropan-2-ol

10

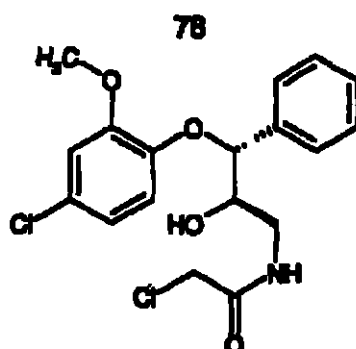
A solution of the product of preparation 75 (6.7g, 19mmol) in methanol (45mL) was added dropwise to concentrated ammonium hydroxide solution over a 10-minute period. The resulting mixture was stirred for 48 hours at room temperature. The mixture was then diluted with a mixture of dichloromethane and methanol (95:5) and loaded onto a column of silica gel. Elution with dichloromethane:ethyl acetate, 100:0 to 0:100, followed by ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 80:20:2, afforded the title compound as a white solid in 68% yield.

15 ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 2.55-2.73(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.95(m, 1H), 4.82(d, 1H), 6.52(d, 1H), 6.88(d, 1H), 6.95(s, 1H), 7.30-7.42(m, 5H). MS APCI⁺ m/z 308 [M+]⁺.

20

Preparation 77

2-Chloro-N-(2R,3R)-3-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-phenylpropylacetamide

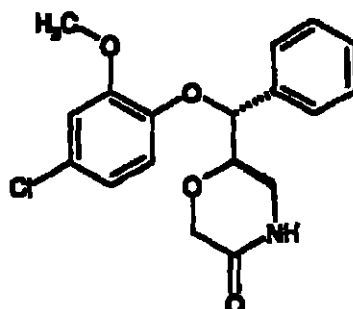
90
91

Chloroacetyl chloride (869 μ L, 10.81 mmol) in tetrahydrofuran (18 mL) was added dropwise to a solution of the product of preparation 76 (3.6 g, 10.8 mmol) in tetrahydrofuran (38 mL) cooled to -5°C . The mixture was stirred for 20 minutes and was then quenched with water (30 mL) and evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in ethyl acetate and washed with water and brine and the organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was then azeotroped with toluene to afford the title compound in 97% yield. 4.85 g

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.25 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.70 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.02 (brs, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H). MS (APCI) m/z 420 [MCI].

Preparation 78

(6R)-6-((R)-4-chloro-2-methoxyphenyl)(phenyl)methylmorpholin-3-one



15

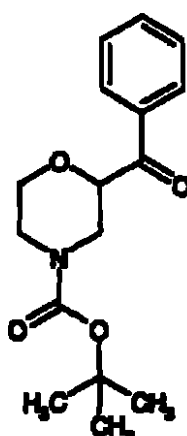
A solution of potassium *tert*-butoxide (3.24 g, 28.84 mmol) in isopropyl alcohol (30 mL) was added dropwise to an ice-cold solution of the product of preparation 77 (3.98 g, 10.3 mmol) in a mixture of toluene (10 mL) and isopropyl alcohol (20 mL). The reaction mixture was stirred for 1 hour as the temperature rose to room temperature. The mixture was then acidified to pH 6 with 2M hydrochloric acid and the solvent was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was then diluted with toluene.

92

79

(100mL) and washed with sodium hydrogen carbonate solution and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a pale brown foam in 88% yield.

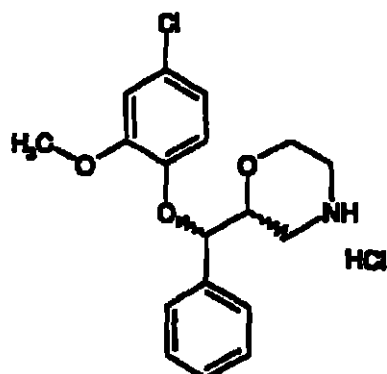
¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 3.00(m, 1H) 3.35(m, 1H) 3.84(s, 3H) 4.15-4.22(m, 1H) 4.31(m, 2H) 5.18(d, 1H) 6.30(brs, 1H) 6.66(m, 2H) 6.81(s, 1H) 7.28-7.40(m, 5H) MS APCI⁺ m/z 348 [MH]⁺

Preparation 79tert-Butyl 2-benzoylmorpholine-4-carboxylate

- 10 Acetonitrile (50mL) and 4-methylmorpholine N-oxide (9g, 76.70mmol) were added to a solution of the product of preparation 24 (15g, 51.13mmol) in dichloromethane (150mL). Molecular sieves (4Å, 25g) were added and the reaction mixture was cooled to 0°C. Tetrapropylammonium permethanate (720mg, 4mol%) was then added
- 15 portionwise and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was filtered twice through a pad of silica, washing through with ethyl acetate and the combined filtrates were concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white solid in 98% yield, 14.35g.
- 20 ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.45(s, 9H) 3.07(m, 2H), 3.70(m, 1H) 3.87(d, 1H) 4.03(m, 1H) 4.22(m, 1H) 4.78(d, 1H) 7.45(m, 2H) 7.68(m, 1H) 8.00(d, 2H) MS APCI⁺ m/z 314 [MNa]⁺

92
93

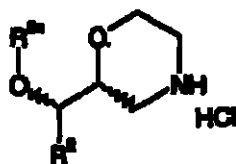
80

Example 1(2*R*)-2-[(1*R*)-(4-Chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
hydrochloride

- 5 Hydrochloric acid (4M in dioxan 25mL) was added to a solution of the product of preparation 26 (21g, 4.84mmol) in dichloromethane (25mL) and the mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* to give a white foam in quantitative yield. ¹HNMR(CD₃OD 400MHz) δ: 3.05-3.20(m, 3H), 3.25(d 1H), 3.76-3.87(m, 4H), 4.08-4.20(m, 2H), 5.31(d, 1H), 6.70(m, 2H), 6.95(s 1H), 7.26-7.44(m, 5H). MS APCI⁺ m/z 334 [MH]⁺.
- 10

Examples 2 to 21

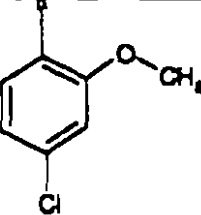
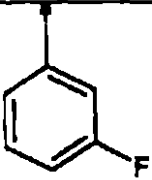
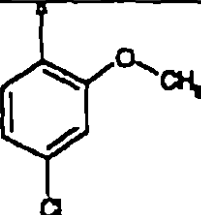
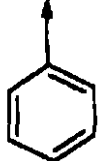
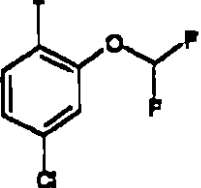
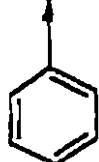
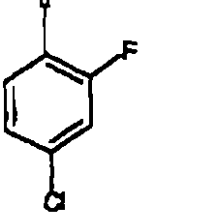
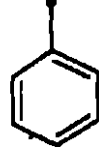
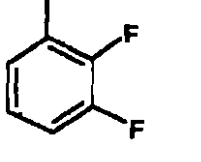
- The following compounds of general formula shown below were prepared from the appropriate BOC protected starting material, using a similar method to example 1. Table 7 represents compounds with (1*R*, 2*R*) relative stereochemistry and Table 8 represents compounds with (1*R*, 2*S*) relative stereochemistry.
- 15

Table 7 (1*R*, 2*R*) isomers

20

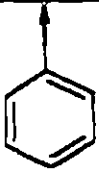
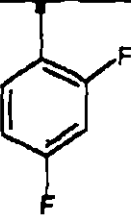
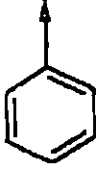
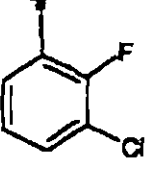
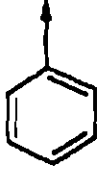
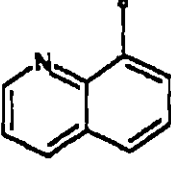
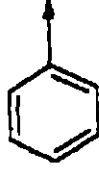
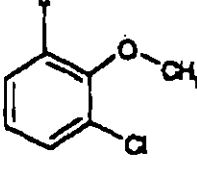
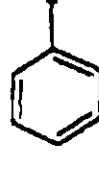
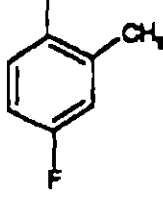
No.	R ¹	R ²	Data	Yield
-----	----------------	----------------	------	-------

81

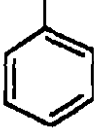
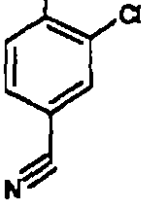
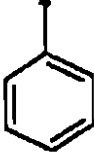
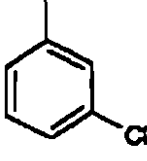
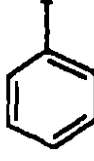
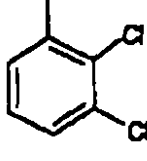
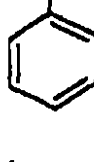
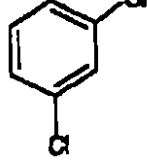
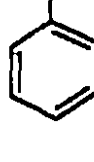
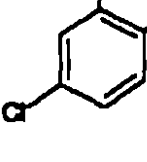
2			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ 3.08(m, 2H) 3.23(m, 2H) 3.77(m, 1H) 3.87(s, 3H) 4.12(m, 2H) 5.34(d, 1H) 6.73(m, 2H) 6.98(d, 1H), 7.08(m, 2H) 7.42(m, 2H) MS APCI ⁺ m/z 352 [MH] ⁺ Micro analysis found (%) C(54.84), H(5.45) N(3.38) C ₁₈ H ₁₅ ClFNO ₂ .HCl 0.50 H ₂ O requires (%) C(54.45) H(5.33) N(3.53)	68%
3			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ: 3.13(m, 2H), 3.27(m, 3H) 3.88(s, 3H) 4.10-4.18(m, 2H) 5.38(d, 1H) 6.74(m, 2H) 6.89(d, 1H) 7.08(m, 1H), 7.20(m, 1H) 7.37(m, 2H) MS APCI ⁺ m/z 352 [MH] ⁺	77%
4			¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ. 3.00-3.15(m, 3H) 3.23-3.32(m 1H) 3.84(m, 1H), 4.08-4.21(m 2H) 5.49(d, 1H) 6.88(m, 2H) 7.01 7.12(m, 2H) 7.33-7.48(m 5H) MS ES ⁺ m/z 370 [MH] ⁺	Quant.
5			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ: 3.00-3.20(m, 3H) 3.22-3.33(m 1H) 3.85(m, 1H) 4.18(m, 2H) 5.38(d, 1H), 6.96(m, 2H) 7.18(m, 1H) 7.30-7.42(m, 5H) MS ES ⁺ m/z 322 [MH] ⁺	96%
6			¹ HNMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ- 3.03-3.20(m, 3H), 3.35(m, 1H) 3.83(m, 1H) 4.10-4.28(m, 2H) 5.42(d, 1H) 6.73-6.83(m, 3H) 7.31 7.48(m, 5H) MS ES ⁺ m/z 308 [MH] ⁺ Micro analysis found (%) C(57.99) H(5.34) N(3.98) C ₁₇ H ₁₇ F ₂ NO ₂ .HCl 0.50 H ₂ O requires (%) C(58.21) H(5.48) N(3.99)	Quant.

4A
95

82

7			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ 3.00-3.20(m 3H) 3.22-3.35(m 1H) 3.88(m, 1H) 4.10-4.23(m, 2H) 5.34 (d 1H) 6.70(m 1H) 6.91(m 2H), 7.30-7.44(m 5H) MS ES ⁺ m/z 308 [MH] ⁺	Quant.
8			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ 3.01-3.21(m, 3H), 3.29(m 1H), 3.89(m 1H) 4.17(m 1H) 4.23(m 1H) 5.42 (d 1H) 6.85-7.00(m, 3H) 7.30-7.45(m 5H) MS ES ⁺ m/z 322 [MH] ⁺	99%
9			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ 3.08(m 1H) 3.10-3.28(m, 2H) 3.35(m 1H) 4.03(m 1H) 4.17(m, 1H) 4.62(m 1H) 5.82(d 1H) 7.42(m, 3H) 7.58(d, 1H) 7.63(d 2H) 7.78(m 1H), 7.89(d, 1H) 8.19(m, 1H) 8.21(d, 1H) 9.26(d, 1H) MS APCI ⁺ m/z 321 [MH] ⁺	99%
10			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ 3.02-3.18(m 3H) 3.28(m 1H) 3.85(m, 1H) 3.91(s, 3H) 4.14(m 1H) 4.22(m 1H), 5.39 (d, 1H), 6.75(d 1H) 6.85(m, 1H) 6.95(d 1H), 7.30-7.50(m 5H) MS APCI ⁺ m/z 334 [MH] ⁺	90%
11			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ 2.30(s, 3H) 2.99(m, 1H) 3.10(m, 2H) 3.22(d 1H) 3.82(m 1H), 4.15(m 2H) 5.28(d, 1H) 6.64(m 2H) 6.83(d, 1H) 7.37(m 5H) Micro analysis found (%) C(82.61) H(8.38) N(4.31); C ₁₈ H ₁₉ FNO ₂ ·HCl 0.50 H ₂ O requires (%) C(82.34), H(8.39) N(4.04)	Quant.

83

12			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ 3.10(m 3H) 3.25(s, 1H) 3.82(m 1H) 4.17(m, 1H) 4.22(m, 1H) 5.82(d, 1H), 7.04(d 1H) 7.38(m 5H) 7.48(d, 1H) 7.80(s 1H) Micro analysis found (%) C(57.88) H(5.15) N(7.31) C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ .HCl.0.50 H ₂ O requires (%) C(57.77), H(5.12) N(7.48)	Quant.
13			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ 3.08(m 3H) 3.25(d, 1H) 3.80(m, 1H), 4.12(m 2H) 5.38(d 1H) 6.61(d 1H), 6.63(m 2H) 7.14(m 1H) 7.38(m 5H) Micro analysis found (%) C(58.78) H(5.74), N(4.07) C ₁₇ H ₁₇ ClNO ₂ .HCl.0.50 H ₂ O requires (%); C(58.63) H(5.50) N(4.02)	Quant.
14			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ. 3.02-3.38(m, 4H), 3.85(m, 1H) 4.19(m, 2H) 5.52(d 1H) 6.85(d, 1H) 7.08(m, 2H) 7.30- 7.42(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 339 [MH] ⁺ Micro analysis found (%) C(54.20), H(4.99) N(3.78) C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂ .HCl requires (%), C(54.49), H(4.84), N(3.74)	Quant.
15			¹ HNMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 3.01-3.30(m, 4H) 3.82(m, 1H) 4.19(m, 2H), 5.50(d 1H) 6.89(d 1H) 7.09(m, 2H) 7.32- 7.42(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 339 [MH] ⁺	Quant.
16			¹ HNMR(CD ₃ OD 400MHz) δ 3.09(m, 3H) 3.25(d, 1H) 3.82(m, 1H) 4.17(m 2H) 5.54(d 1H), 6.92(m, 2H) 7.38(m, 6H) Micro analysis found (%) C(54.01) H(5.08) N(3.57) C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂ .HCl 0.25 H ₂ O requires (%) C(53.85) H(4.82) N(3.88)	Quant.

84

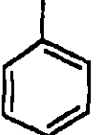
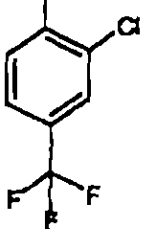
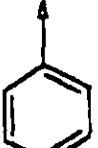
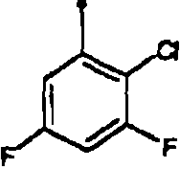
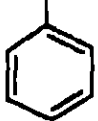
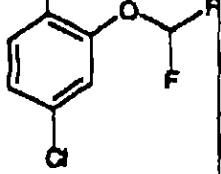
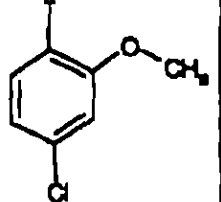
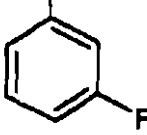
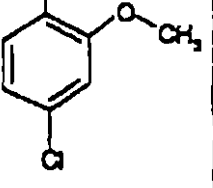
17			¹ H NMR(CD ₃ OD 400MHz) δ: 3.10(m, 3H) 3.28(d, 1H), 3.84(m, 1H) 4.15(m, 1H) 4.23 (m, 1H) 5.82(d, 1H) 7.05(d, 1H) 7.40(m, 8H) 7.68(s, 1H) Micro analysis found (%) C(52.45) H(4.50) N(3.38) C ₁₈ H ₁₇ ClF ₃ NO ₂ ·HCl·0.25 H ₂ O requires (%), C(52.38) H(4.52) N(3.38)	80%
18			¹ H NMR(CD ₃ OD 400MHz) δ: 3.08(m, 3H) 3.28(d, 1H), 3.83(m, 1H) 4.17(m, 2H) 5.59(d, 1H) 6.82(m, 1H), 6.70(m, 1H) 7.41(m, 5H) Micro analysis found (%) C(54.18), H(4.57) N(3.87), C ₁₇ H ₁₆ ClF ₂ NO ₂ ·HCl requires (%), C(54.27), H(4.55), N(3.72)	Quant.

Table B- [(1*R*, 2*S*) isomers]

No.	R ¹	R ^{2a}	Data	Yield
19			¹ H NMR(CD ₃ OD 400MHz) δ: 3.10-3.20(m, 1H) 3.23- 3.38(m, 2H) 3.48(d, 1H) 3.80(m, 1H), 4.10(m, 2H) 5.42(d, 1H) 6.87(m, 2H) 7.08(m, 1H) 7.20(s, 1H) 7.30-7.48(m, 5H) MS ES ⁺ m/z 370 [MH] ⁺	45%
20			¹ H NMR(CD ₃ OD 400MHz) δ: 3.20(m, 3H) 3.63(d, 1H) 3.72(m, 1H), 3.83(s, 3H) 4.03(m, 2H), 5.16(d, 1H) 6.87(m, 2H) 6.87(s, 1H) 7.08(m, 2H) 7.40(m, 2H) MS APCI ⁺ m/z 352 [MH] ⁺ Micro analysis found (%) C(54.95) H(5.43) N(3.85) C ₁₈ H ₁₆ ClFNO ₂ ·HCl, 0.25 H ₂ O requires (%) C(55.04) H(5.28), N(3.57)	54%

97
98

85				
21			¹ H NMR(CD ₃ OD 400MHz) δ 3.14-3.28(m, 3H), 3.63(d 1H) 3.75(m 1H) 3.87(s 3H) 4.01-4.20(m, 2H) 5.22(d 1H) 6.72(m 2H) 6.98(d 1H), 7.05(m 1H) 7.18(m 1H) 7.38(m 2H) MS APCI ⁺ m/z 352 [MH] ⁺	Quant

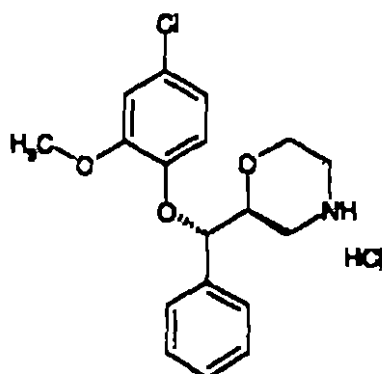
Examples 22 and 23

The product of example 1 was purified by chiral HPLC on a Chiralpak AS-HTM column eluting with isopropyl alcohol:hexane:diethylamine 20:80:0.1

- 5 The relevant fraction was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 90:10:1. Hydrochloric acid (10mL in diethyl ether) was added to a solution of the crude compound in dichloromethane and the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The
 - 10 residue was then azeotroped with diethyl ether to afford compound 22.
- Further elution of the chiral HPLC column afforded a second compound that was purified in a similar manner to compound 22, to afford compound 23.

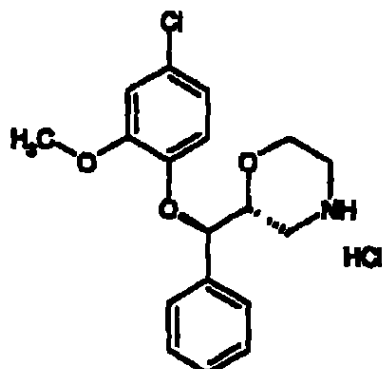
Example 22

- 15 (2S)-2-((1S)-(4-Chloro-2-methoxyphenoxy)(phenylmethyl)morpholine hydrochloride



- 20 ¹H NMR(CD₃OD 400MHz) δ: 3.05-3.20(m 3H) 3.25(d 1H) 3.78-3.87(m, 4H) 4.08-4.20(m 2H) 5.31(d 1H) 6.70(m 2H) 6.85(s 1H) 7.28-7.44(m 5H) MS APCI⁺ m/z 334 [MH]⁺ [α]_D²⁰ +14.4 (c=0.20 in MeOH) Yield 238mg (18%) (>99.5% ee by chiral HPLC)

88

Example 23(2*R*)-2-[(1*R*)-(4-Chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
hydrochloride

- 5 ¹HNMR(CD₃OD 400MHz) δ: 3.05-3.20(m, 3H) 3.25(d, 1H) 3.78-3.87(m, 4H) 4.08-4.20(m, 2H) 5.91(d, 1H), 6.70(m, 2H), 6.95(s, 1H) 7.28-7.44(m, 5H) MS APCI⁺ m/z 334 [MH]⁺ [α]_D²⁰ = 14.8 (c=0.20 in MeOH) Yield 216mg (13%) (96.4%ee by chiral HPLC)

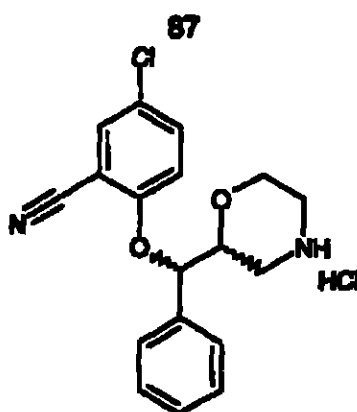
Alternative method

- 10 A solution of the product of preparation 78 (3.37g, 8.77mmol) in toluene (20mL) was added dropwise to an ice cooled solution of Red AlTM (65%wt in toluene 15mL) and the mixture was stirred at 5°C for 1 hour. 2M Sodium hydroxide solution was then carefully added to the reaction mixture allowing the temperature to rise to 45°C. The mixture was diluted
15 with toluene (50mL) and the organic phase was separated, washed with 10% potassium carbonate solution and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:methanol, 0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1 followed by dichloromethane:methanol, 0.88 ammonia, 90:10:1 to afford the title
20 compound as a gum 1.86g (58% yield) (>99.5%ee by chiral HPLC) ¹HNMR(CDC₃ 400MHz) δ: 2.54-2.68(m, 2H) 2.78-2.91(m, 2H) 3.68(m, 1H) 3.82(s, 3H), 3.90-4.01(m, 2H), 5.05(d, 1H) 6.65(m, 2H) 6.78(s, 1H) 7.24-7.35(m, 5H) MS APCI⁺ m/z 334 [MH]⁺

Example 24

- 25 5-Chloro-2-[(1*R*)-(2*R*)-morpholin-2-yl](phenyl)methoxybenzonitrile
hydrochloride

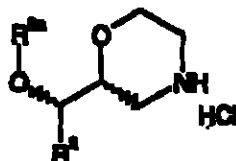
89
100



The product of preparation 45 (800mg, 1.40mmol) was dissolved in a mixture of trifluoroacetic acid (8mL) and dichloromethane (4mL) and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was then evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane washed with sodium hydrogen carbonate solution (x2) and concentrated *in vacuo* to give a colourless oil. This oil was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1. The relevant fractions were evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane. 1M Hydrochloric acid (10mL in diethyl ether) was added and the solution was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white solid in 42% yield. ¹HNMR(CD₃OD 400MHz) δ 3.07-3.20(m, 3H) 3.29(m, 1H) 3.88(m, 1H) 4.17(m, 1H) 4.25(m, 1H) 5.58(d, 1H) 7.01(d, 1H) 7.30-7.53(m, 6H) 7.63(s, 1H). MS ES⁺ m/z 329 [M+]⁺

Examples 25 to 31

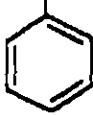
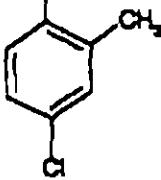
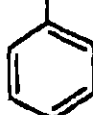
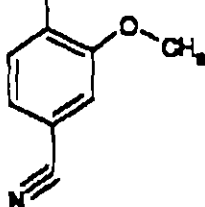
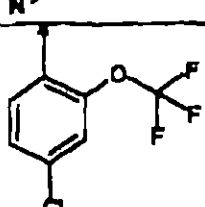
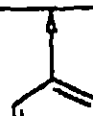
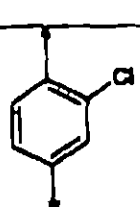
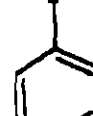
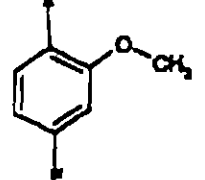
The following compounds of the general formula shown below were prepared from the appropriate BOC protected starting material using a similar method to example 24. Table 9 contains compounds that display (1*R*, 2*R*) relative stereochemistry and Table 10 contains compounds that display (1*R*, 2*S*) relative stereochemistry.



108
101

88

Table 9 (1R' 2R')

No.	R ²	R ³	Data	Yield
25			¹ H NMR(CD ₃ OD 400MHz) δ: 2.30(s, 3H) 2.88-3.19(m, 3H) 3.21-3.37(m, 1H), 3.88(m, 1H) 4.08-4.21(m, 2H) 5.35(d, 1H) 6.85(d, 1H) 6.91(d, 1H) 7.11(s, 1H) 7.30-7.42(m, 5H) MS ES ⁺ m/z 318 [MH] ⁺	34%
26			¹ H NMR(CD ₃ OD 400MHz) δ: 3.01-3.19(m, 2H) 3.22-3.32(m, 2H) 3.79-3.90(m, 4H) 4.18(m, 1H) 4.21(m, 1H) 5.45(d, 1H) 6.90(d, 1H) 7.12(m, 1H) 7.27(m, 1H) 7.28-7.42(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 325 [MH] ⁺	96%
27			¹ H NMR(CD ₃ OD 400MHz) δ: 2.77(m, 1H) 2.89(m, 1H) 3.08(m, 1H) 3.23(m, 1H) 3.82(m, 1H) 4.07(m, 1H) 4.32(m, 1H) 5.34(d, 1H) 7.30(m, 1H) 7.39-7.52(m, 7H) MS APCI ⁺ m/z 388 [MH] ⁺	47%
28			¹ H NMR(CD ₃ OD 400MHz) δ: 3.01-3.20(m, 4H) 3.83(m, 1H) 4.18(m, 2H) 5.45(d, 1H) 6.89(m, 2H) 7.19(m, 1H) 7.30-7.46(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 322 [MH] ⁺	80%
29			¹ H NMR(CD ₃ OD 400MHz) δ: 3.09-3.21(m, 4H), 3.78-3.88(m, 4H) 4.14(m, 2H) 5.25(d, 1H) 6.42(m, 1H) 6.75(m, 2H) 7.30-7.42(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 318 [MH] ⁺ Micro analysis found (%) C(61.03) H(5.03), N(3.90) C ₁₅ H ₁₀ FNO ₃ ·HCl requires (%) C(61.10), H(5.98), N(3.96)	82%

101
102

88

30			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 3.01-3.20(m, 3H) 3.30(m, 1H) 3.83(m, 1H) 4.12(m, 2H) 5.40(d, 1H) 6.79(m, 2H) 6.88(d, 1H) 7.25(m, 1H) 7.30-7.45(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 354 [MH] ⁺ Micro analysis found (%) C(55.38) H(5.08) N(3.53) C ₁₅ H ₁₃ F ₃ NO ₂ ·HCl requires (%) C(55.48) H(4.91) N(3.59) MS APCI ⁺ m/z 354 [MH] ⁺	Quant
----	--	--	---	-------

Examples 29 and 30 Free base was purified (column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5) before preparing hydrochloride salt.

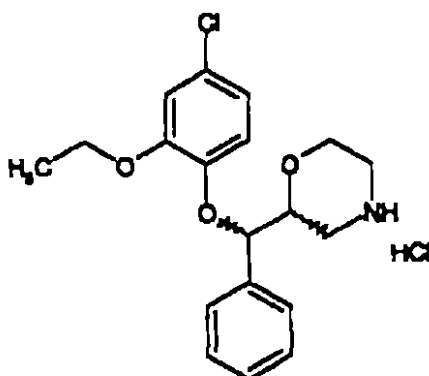
5

Table 10 (1F, 2S)

No.	R ¹	R ²	Data	Yield
31			¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 3.29(m, 3H) 3.48(d, 1H) 3.79(m, 1H) 4.10(m, 2H), 5.45(d, 1H) 6.84(d, 1H) 7.18(d, 1H) 7.30-7.45(m, 6H) MS APCI ⁺ m/z 488 [MH] ⁺	Quant

Example 32

(2*R*)-2-[(1*R*)-(4-Chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrochloride



10

Chloroethyl chloroformate (0.20mL, 1.85mmol) was added to a solution of the product of preparation 88 (400mg, 0.92mmol) and Proton sponge[®] (188mg, 0.92mmol) in dichloromethane (20mL) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was then diluted

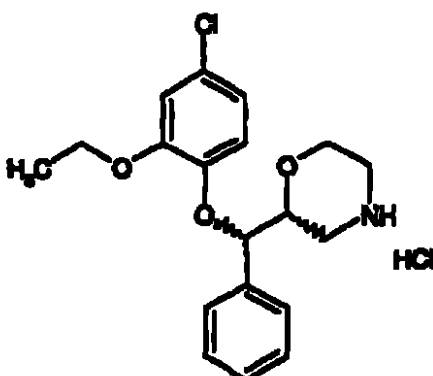
102
103

90

with dichloromethane and washed with 5% citric acid. The aqueous layer was separated and re-extracted with dichloromethane and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5 to 80:10:1. The relevant fractions were concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in methanol (5mL). Hydrochloric acid (1M in diethyl ether) was added and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was then azeotroped with dichloromethane (x3) diethyl ether (x3) and di-isopropyl ether to afford the title compound as a white solid in 50% yield 178mg. ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.43(t, 3H) 3.02-3.27(m, 4H) 3.81(m, 1H) 4.08(q, 2H) 4.18(m, 2H) 5.30(d, 1H) 6.69(m, 1H) 6.75(d, 1H) 6.85(m, 1H) 7.28-7.45(m, 5H). MS APC⁺ m/z 348 [MH]⁺. Micro analysis found (%): C(59.25) H(6.29) N(3.53). C₁₈H₁₈ClNO₂·HCl requires (%): C(59.38) H(6.03) N(3.64).

Example 33.

(2S)-2-[(1R)-[4-chloro-2-ethoxyphenoxy](phenyl)methyl]morpholine hydrochloride



Chloroethyl chloroformate (0.25mL, 2.28mmol) was added to a solution of the product of preparation 71 (500mg, 1.14mmol) and Proton sponge[®] (245mg, 1.14mmol) in dichloromethane (20mL) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was then diluted with dichloromethane and washed with 5% citric acid. The aqueous layer was separated, extracted with dichloromethane and the combined organic solutions were dried over sodium sulfate and evaporated under reduced

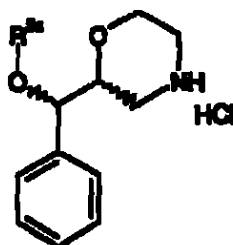
103
104

91

pressure The residue was then dissolved in methanol and heated under reflux for 3 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was taken up in 1M sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane. The aqueous layer was separated and re-
 5 extracted with dichloromethane and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5 to 90:10:1. The relevant fractions were concentrated *in vacuo* and the residue was
 10 dissolved in methanol (5mL). Hydrochloric acid (1M in diethyl ether) was added and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was then azeotroped with dichloromethane (x3) diethyl ether (x3) and di-isopropyl ether to afford the title compound as a white solid in 54% yield 214mg ¹HNMR(CD₃OD 400MHz) δ: 1.45(t 3H), 3.10-3.28(m 3H)
 15 3.84(m, 1H) 3.78(m, 1H) 4.08(m, 4H) 5.19(d 1H) 6.67(m 2H) 6.83(s, 1H) 7.22-7.42(m 5H). MS APC⁺ m/z 348 [MH]⁺
 Micro analysis found (%) C(59.38) H(6.13) N(3.55) C₁₇H₂₂ClNO₂.HCl requires (%) C(59.38) H(6.03) N(3.64).

Examples 34 to 36

20 The following compounds of general formula shown below were prepared from the appropriate benzyl protected starting material using a similar method to example 33. All compounds display (1*R*, 2*S*) relative stereochemistry and are represented by Table 11



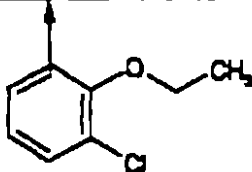
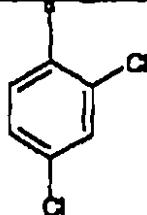
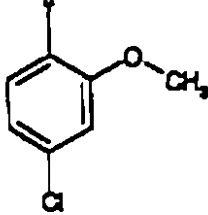
25

Table 11 (1*R*, 2*S*)

No.	R ²	Data	Yield
-----	----------------	------	-------

102
105

82

34		¹ H NMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.45(t, 3H) 3.16(m, 1H) 3.30(m, 1H) 3.49(m, 2H) 3.82(m, 1H) 4.04-4.20(m, 4H) 5.19(d, 1H) 6.73(d, 1H) 6.82(m, 1H) 6.98(s, 1H) 7.30-7.50(m, 5H) MS APCI ⁺ m/z 348 [MH] ⁺ Micro analysis found (%) C(59.12) H(8.03) N(3.64) C ₁₅ H ₁₃ ClNO ₂ ·HCl requires (%) C(59.38), H(8.03), N(3.64)	Quant.
35		¹ H NMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 3.20(m, 1H) 3.30(m, 2H) 3.82(d, 1H) 3.80(m, 1H) 4.10(m, 2H) 5.48(d, 1H) 6.85(d, 1H) 7.10(d, 1H) 7.30-7.42(m, 6H) MS ES ⁺ m/z 338 [MH] ⁺	69%
36		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 3.00-3.32(m, 3H) 3.64(d, 1H) 3.84(s, 3H) 4.00(m, 2H) 4.25(m, 1H) 5.07(d, 1H) 6.50(d, 1H) 6.83(d, 1H) 6.80(s, 1H) 7.21-7.39(m, 5H) 10.03(brs, 2H) MS ES ⁺ m/z 334 [MH] ⁺	34%

Example 37

The NRI K_i and SRI K_i values of the compounds of Examples 1-36 were determined as follows. All of the compounds exhibited a K_i value less than 200 nM at the serotonin transporter and a K_i value less than 200 nM at the noradrenaline transporter

Biological Activity

10

The compounds were tested for biological activity by their ability to compete with and inhibit the binding of [³H]Necostine to the human noradrenaline transporter [³H]Citalopram to the human serotonin transporter and [³H]WIN-35428 to the human dopamine transporter as follows.

15

105
106

93

(i) Membrane preparation

Human embryonic kidney cells (HEK-293) stably transfected with either the human serotonin transporter (hSERT) noradrenaline transporter (hNET) or dopamine transporter (hDAT) were cultured under standard cell culture techniques (cells were grown at 37°C and 5% CO₂ in either Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) culture media supplemented with 10% dialysed foetal calf serum (FCS) 2mM L-glutamine and 250µg/ml geneticin (hSERT and hNET cells) or DMEM-culture media supplemented with 5% FCS 5% newborn calf serum, 2mM L-glutamine and 2.5mg/ml puromycin (hDAT cells)) Cells were harvested pelleted by centrifugation and re-suspended in ice-cold membrane prep buffer The cell suspension was then homogenized large particulate matter removed by low speed centrifugation and the supernatant re-centrifuged (35 000 x g, 30 minutes at 4°C) The pelleted membranes were re-suspended in membrane prep buffer protein concentrations measured (Sigma protein kit) and the membrane suspension stored frozen in aliquots.

(i) Determination of inhibitor potency

Prior to assay membranes containing the respective human transporter protein were pre-coupled to the appropriate scintillation-proximity assay (SPA) bead. i.e. PVT WGA SPA beads (Amersham) for hNET and hDAT and YSI WGA SPA beads (Amersham) for hSERT so as to minimise ligand depletion and maximise the assay window for the corresponding [³H] ligand. SPA beads re-suspended (~50mg/ml) in assay buffer (1.5x) were pre-coupled with membranes (typically 5-40µg membrane per mg of bead) by incubating with gentle shaking for 2 hours at 4°C After coupling, the beads/membranes were collected by centrifugation and washed and re-suspended in assay buffer (1.5x) with gentle stirring at the required concentration for the assay (typically 5-40mg beads/ml) Also prior to assay each [³H] ligand was diluted in assay buffer (1.5x) to give a stock concentration of 5x the final assay concentration

106
107

94

(typical final concentrations = 12nM [³H]Nicotine (Amersham), 2.5nM [³H]Citalopram (Amersham) and 10 nM [³H]WIN-35428 (Perkin Elmer) which were confirmed by scintillation counting) Finally all test compounds were dissolved in 100% DMSO at 4mM and diluted down in 1% DMSO in water to give appropriate test concentrations

Assays were carried out in 384-well NBS plates (Costar) For each assay 20µl of the appropriate dilution of either test compound a standard inhibitor (positive control) or compound vehicle (DMSO in water final DMSO concentration was 0.25% in each assay well) was added to 20µl of the appropriate stock of [³H] ligand 20µl of the corresponding bead/membrane preparation was then added and the plate sealed prior to incubation with shaking for 1 hour The assay plates were then incubated at room temperature for at least a further 6 hours (to attain equilibrium) with dark adaptation before direct scintillation counting.

Potency of test compounds was quantified as IC₅₀ values (concentration of test compound required to inhibit the specific binding of radio-labelled ligand to the respective transporter protein by 50% relative to maximum (compound vehicle only) and minimum (complete inhibition by standard inhibitor) responses) The KI value was derived for each compound by conversion of the IC₅₀ value using the Cheng-Prusoff equation and the experimentally measured free ligand concentration and Kd for the batch of membrane used in assay (typical Kd values. ~30nM Nicotine, ~8nM Citalopram and ~15nM WIN-35428)

(iii) Membrane Prep Buffer

HEPES (20 mM) HEPES

1 complete protease inhibitor tablet (Roche) / 50ml
pH 7.4 at room temperature, store at 4°C

Assay Buffer (1.5x assay concentration)

107
108

HEPES (30mM)
NaCl (180mM)
pH 7.4 at room temperature store at 4°C

5 (iv) Summary of Assay Parameters

	hNET assay	hSERT assay	hDAT assay
Transporter membrane / SPA bead type	hNET / PVT WGA	hSERT / YSI WGA	hDAT / PVT WGA
Ligand / concentration	³ H-Nisoxetine (12nM)	³ H-citalopram (2.5nM)	³ H- WIN-35428 (10nM)
Incubation time (hrs)	7	7	7

Example 37

(2S)-2-[(1S)-(2-chloro-4-fluorophenyl)-(3-fluorophenyl)methyl]
morpholine hydrochloride

10



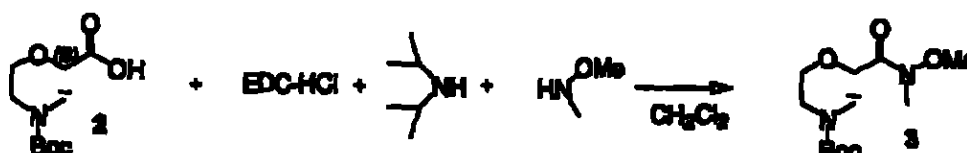
A 500 ml flask was charged with 5.0 g (23 mmol) of (S)-2-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1) (Beard Research) 0.219 g
16 KBr (1.64 mmol) 0.3518 g (1.27 mmol) Bu₄NI 54 mg (0.35 mmol)
TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1 piperidinyloxy free radical), 150 ml
dichloromethane and 50 ml 1M sodium bicarbonate solution. The
biphasic solution was stirred and cooled in a 0 °C bath. To this biphasic
solution was added dropwise a mixture of 50 ml 10% sodium hypochlorite,
20 50 ml saturated NaCl solution, and 25 ml 1M sodium bicarbonate over
about 45 minutes. The solution was stirred overnight. The layers were
separated, and the aqueous layer was washed with dichloromethane. The
aqueous layer was then acidified (with concentrated HCl) slowly to a pH of
2. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane, and the

108
109

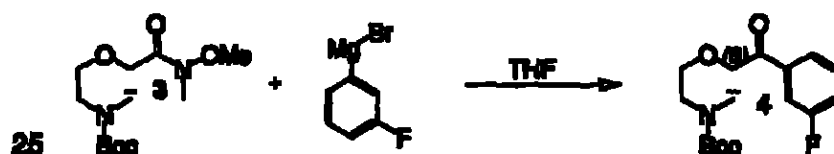
98

combined organic layers were dried with sodium sulfate. The drying agent was removed by filtration, and the solvent was removed under reduced pressure yielding 1.60 g (6.92 mmol) of (S)-morpholine-2,4-dicarboxylic acid 4-tert-butyl ester **2** as a white/yellow solid. The acid was carried on

5 with no further purification



- 10 1.60 g (6.92 mmol) of (S)-morpholine-2,4-dicarboxylic acid 4-tert-butyl ester was placed in a 100 ml flask. To this flask was added 30 ml dry dichloromethane, 1.18 ml (6.78 mmol) diisopropylethylamine, 662 mg (6.78 mmol) N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride, and 1.37 g (7.12 mmol) 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
- 15 (EDC-HCl). The mixture was stirred for 5 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed three times with water, once with saturated aqueous NH₄Cl, and then once with brine. The dichloromethane layers were dried over sodium sulfate. The drying agent was removed by filtration, and the solvent was removed under reduced
- 20 pressure. The crude material was purified by column chromatography using 1:1 hexanes/ethyl acetate as the eluent. This procedure provided 1.06 g (3.94 mmol) (S)-2-(methoxy-methyl-carbamoyl)-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester **3** as a clear oil.

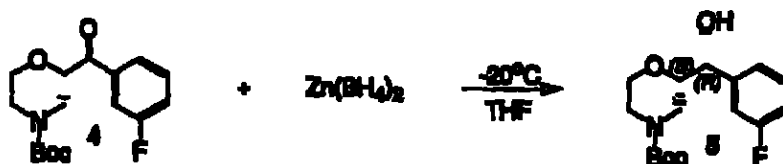


A 250 ml flask was charged with 4.14 g (15.1 mmol) of (S)-2-(methoxy-methyl-carbamoyl)-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester and 40 ml dry THF (tetrahydrofuran). The mixture was cooled to -78 °C and 30 ml 1

109
110

97

M (30 mmol) 3-fluorophenylmagnesium bromide was added slowly. The mixture was allowed to stir at 78 °C for 30 min, and then was transferred to a -20 °C bath and stirred for 1 hour. The reaction mixture was cooled back to 78 °C and quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The reaction mixture was then allowed to warm to 20 °C and the THF was removed under reduced pressure. The resulting crude material was partitioned between water and dichloromethane. The dichloromethane layer was collected and the aqueous layer was extracted washed three times with with dichloromethane. The combined dichloromethane layers were dried over MgSO₄. The drying agent was removed by filtration and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude material was purified by column chromatography using 3:1 hexanes/ ethyl acetate as the eluent. This procedure provided 3.63 g (12.4 mmol) of (S)-2-(3-fluoro-benzoyl)-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester 4 as a white solid.

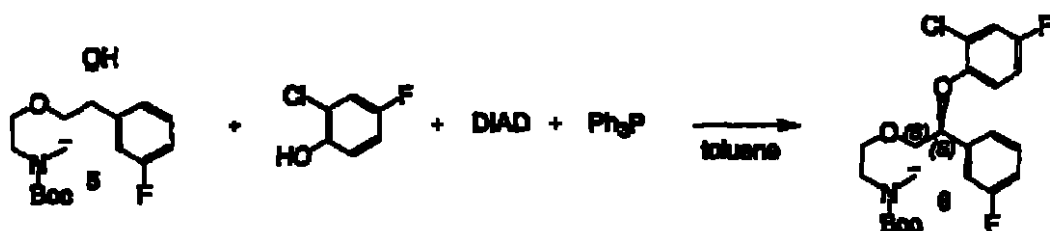


A 250 ml flask was charged with 2.13 g (6.89 mmol) of the ketone 4 and 40 ml dry THF. The resulting solution was cooled in a -20 °C bath. Slowly 15 ml of 0.5 M (7.5 mmol) zinc borohydride (Zn(BH₄)₂) solution in THF was added and the resulting mixture was stirred for 1 hour. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous ammonium chloride. The reaction mixture was allowed to warm to 20 °C and the THF was removed under reduced pressure. The resulting crude material was partitioned between water and dichloromethane. The dichloromethane layer was collected and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined dichloromethane layers were dried with MgSO₄. The drying agent was removed by filtration, and the dichloromethane was removed under reduced pressure. The resulting crude oil was purified by column chromatography using a 4:1 mixture of 25% dichloromethane-hexanes/ ethyl acetate. This procedure provided

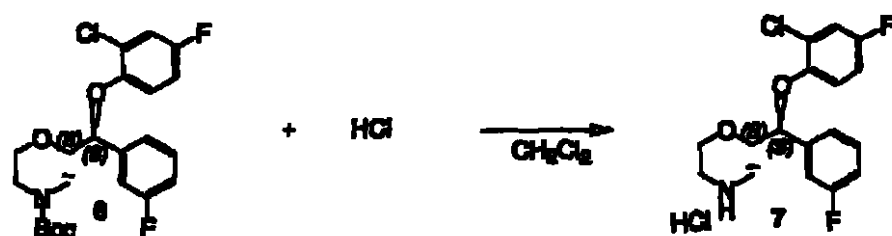
110
111

88

1.46 g (1.66 mmol) of (2S)-2-[(1R)-(3-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester **5** as a white solid



- 5 A 50 ml flask was charged with 400 mg (1.29 mmol) (2S)-2-[(1R)-(3-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester **5** and 15 ml toluene. To the solution was added 543 μ l (5.14 mmol) 2-chloro-4-fluorophenol and 876 mg (3.34 mmol) triphenyl phosphine. This mixture was cooled in a 0 °C bath and 822 μ l (3.21 mmol) diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) was added slowly. The mixture was allowed to warm slowly to room temperature overnight (by the melting of the ice). The mixture was stirred until the chiral alcohol **5** was no longer detectable by thin layer chromatography. The toluene was removed under reduced pressure and the resulting crude oil was purified directly using column chromatography and 9:1 Hexanes/ Ethyl Acetate as the eluent. This procedure provided 351 mg of **6** (2S)-2-[(1S)-(2-chloro-4-fluorophenoxy)-(3-fluorophenyl)methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester as a foam.



20

- A 50 ml flask containing 340 mg (0.77 mmol) of (2S)-2-[(1S)-(2-chloro-4-fluorophenoxy)-(3-fluorophenyl)methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (**6**) was charged with 15 ml dichloromethane and 1.55 ml (3.1 mmol) 2 M HCl in diethyl ether. The flask was capped and stirred overnight. The solvent was then removed under reduced pressure leaving 308 mg (0.82 mmol) of the hydrochloride salt **7** ((2S)-2-[(1S)-(2-chloro-4-

25

117
112

99

fluorophenoxy)-(3-fluorophenyl)methyl] morpholine hydrochloride) as a yellowish solid

Examples 38-79

The compounds of Examples 38-79 were made in a manner analogous to the synthesis of the compound of Example 37

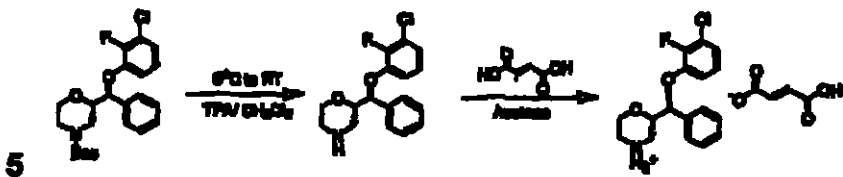
Ex. No.	Compound
38	(2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine hydrochloride
39	(2S)-2-[(1S)-(2,6-Difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl] morpholine hydrochloride
40	(2S)-2-[(1S)-(2-Methoxy-4-methylphenoxy) phenylmethyl] morpholine hydrochloride
41	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-5-fluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl] morpholine hydrochloride
42	(2S)-2-[(1S)-(2-methoxy-4-methylphenoxy)4-fluorophenyl] methyl] morpholine hydrochloride
43	(2R)-2-[(1R)-(2-Methoxy-4-methylphenoxy)4-Fluorophenyl] methyl] morpholine hydrochloride
44	(2S)-2-[(1S)-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl] morpholine hydrochloride
45	(2S)-2-[(1S)-(4-Chloro-2-methoxyphenoxy)(3-fluorophenyl)methyl] morpholine hydrochloride
46	(2S)-2-[(1S)-(4-Fluoro-2-methoxyphenoxy)(3-fluorophenyl)methyl] morpholine hydrochloride
47	(2S)-2-[(1S)-(2,6-Difluorophenoxy)-(3-fluorophenyl)methyl] morpholine hydrochloride
48	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-3,5-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl] morpholine hydrochloride
49	(2S)-2-[(1S)-(3-Fluorophenyl)-o-tolyl-methyl] morpholine hydrochloride
50	(2S)-2-[(1S)-(2-Fluoro-6-methoxyphenoxy)(3-fluorophenyl)methyl] morpholine hydrochloride
51	(2S)-2-[(1S)-(3-Fluorophenyl)-(2-methoxy-5-methylphenoxy)methyl] morpholine hydrochloride
52	(2S)-2-[(1S)-(3-Chlorophenyl) (4-fluoro-2-methoxyphenoxy) methyl] morpholine hydrochloride
53	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-5-fluorophenoxy) (3-chlorophenyl) methyl] morpholine hydrochloride
54	(2S)-2-[(1S)-(4-Chloro-2-methoxy phenoxy)-m-tolyl-methyl] morpholine hydrochloride
55	(2S)-2-[(1S)-(2-Methoxy-4-methyl phenoxy)-m-tolyl-methyl] morpholine hydrochloride
56	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-m-tolyl-methyl] morpholine hydrochloride
57	(2S)-2-[(1S)-(4-Fluoro-2-methoxy phenoxy)-m-tolyl-methyl] morpholine hydrochloride
58	(2S)-2-[(1S)-(2,4-Dimethoxy phenoxy)-m-tolyl-methyl] morpholine hydrochloride
59	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-5-fluorophenoxy)-m-tolyl-methyl] morpholine hydrochloride
60	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-5-fluorophenoxy) (3-fluorophenyl) methyl] morpholine hydrochloride
61	(2S)-2-[(1S)-(4-Chloro-2-methoxyphenoxy) (3-methoxyphenyl) methyl] morpholine hydrochloride

113

62	(2S)-2-[(1S)-(2-Methoxy-4-methylphenoxy)-(3-methoxyphenyl)methyl]morpholine hydrochloride
63	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-(3-methoxyphenyl)methyl]morpholine hydrochloride
64	(2S)-2-[(1S)-(2,4-Difluorophenoxy)-(3-fluoro-phenyl)methyl]morpholine hydrochloride
65	(2S)-2-[(1S)-(3-Fluorophenyl)-(2,4,6-trifluorophenoxy)methyl]morpholine hydrochloride
66	(2S)-2-[(1S)-(3-Fluorophenyl)-(2-propylphenoxy)methyl]morpholine hydrochloride
67	(2S)-2-[(1S)-(3-Fluorophenyl)-(4-trifluoromethylphenoxy)methyl]morpholine hydrochloride
68	(2S)-2-[(1S)-(4-Fluoro-2-methoxyphenoxy)-(3-methoxyphenyl)methyl]morpholine hydrochloride
69	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-5-fluorophenoxy)-(3-methoxyphenyl)methyl]morpholine hydrochloride
70	(2S)-2-[(1S)-(2-Bromo-4-fluorophenoxy)-(3-methoxyphenyl)methyl]morpholine hydrochloride
71	(2S)-2-[(1S)-(4-Chloro-phenyl)-(4-fluoro-2-methoxyphenoxy)methyl]morpholine hydrochloride
72	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-(4-chlorophenyl)methyl]morpholine hydrochloride
73	(2S)-2-[(1S)-(4-Chloro-2-methoxyphenoxy)-(4-chlorophenyl)methyl]morpholine hydrochloride
74	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-(4-fluorophenyl)methyl]morpholine hydrochloride
75	(2S)-2-[(1S)-(4-Chlorophenyl)-(2-methoxy-4-methylphenoxy)methyl]morpholine hydrochloride
76	(2S)-2-[(1S)-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)-(4-chlorophenyl)methyl]morpholine hydrochloride
77	(2S)-2-[(1S)-(2-Bromo-4-chlorophenoxy)-(4-chlorophenyl)methyl]morpholine hydrochloride
78	2-[(1S)-(3-Fluorophenyl)-[(2S)-morpholin-2-yl]methoxy]benzonitrile hydrochloride
79	(2S)-2-[(1S)-(3-Fluorophenyl)-(2-methoxy-4-methylphenoxy)methyl]morpholine hydrochloride

Example 80

(2S)-2-[(1S)-(3-chloro-2-fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine
lumarate salt



The (2S)-2-[(1S)-(3-chloro-2-fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester was prepared in a manner analogue to that used in the preparation of (2S)-2-[(1S)-(2-chloro-4-fluorophenoxy)-(3-fluorophenyl)methyl]morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester in the synthesis of the compound of Example 37

10 (2S)-2-[(1S)-(3-Chloro-2-fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl

113
114

101

ester (0.54 g, 1.28 mmol) was taken up in 10 ml dichloromethane cooled to 0°C and 4 ml trifluoroacetic acid (TFA) was added. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent and acid were removed under reduced pressure. To the residual oil was added 15 ml H₂O and 15 ml CH₂Cl₂. The biphasic mixture was shaken and the aqueous layer collected. The pH value of the mixture was adjusted to 13 by adding 1.0 M NaOH solution. The aqueous phase was extracted using 15 ml CH₂Cl₂. The organic phase was washed with 20 ml H₂O and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure providing 0.41 g (1.24 mmol) (2S)-2-[(1S)-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine as an oil. The (2S)-2-[(1S)-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was then dissolved in 5 ml acetone. The resulting solution was added to a solution of 144 mg (1.24 mmol) fumaric acid in 30 ml acetone and stirred at room temperature. A white precipitate gradually appeared. The precipitate was collected by filtration, washed by four times with 5 ml of acetone, and dried under vacuum for at least 24 hours to give 0.46 g (1.05 mmol) of (2S)-2-[(1S)-(3-chloro-2-fluorophenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine fumarate salt.

20

Examples 81-102

The compounds of Examples 81-102 were made in a manner analogous to the synthesis of the compound of Example 80.

Ex. No.	Compound
81	(2S)-2-[(1S)-(2,3-Dichlorophenoxy)phenylmethyl] morpholine fumarate
82	(2S)-2-[(1S)-(3-Chloro-2-methylphenoxy)phenylmethyl] morpholine fumarate
83	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-3,5-difluorophenoxy)phenyl methyl]morpholine fumarate
84	(2S)-2-[(1S)-(5-Chloro-2-methoxyphenoxy)phenylmethyl]morpholine fumarate
85	(2S)-2-[(1S)-(Pentafluorophenoxy) (phenyl) methyl] morpholine fumarate
86	(2S)-2-[(1S)-Phenyl-(2,4,6-trifluorophenoxy) methyl] morpholine fumarate
87	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-5-methylphenoxy) phenyl methyl] morpholine fumarate
88	(2S)-2-[(1S)-(3-Chloro-5-trifluoromethyl phenoxy) phenyl methyl] morpholine fumarate
89	(2S)-2-[(1S)-(2,5-Dichloro phenoxy) phenyl methyl] morpholine fumarate
90	(2S)-2-[(1S)-(3-Chloro-2-fluorophenoxy) phenyl methyl] morpholine fumarate
91	(2S)-2-[(1S)-Phenyl-(3,4,6-trichloro-2-methoxyphenoxy) methyl] morpholine fumarate
92	(2S)-2-[(1S)-(3-Chloro-2-methoxy phenoxy) phenyl methyl] morpholine fumarate

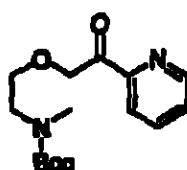
114
115

102

93	(2S)-2-[(1S)-(4,5-Dichloro-2-methoxyphenoxy) phenyl methyl] morpholine fumarate
94	(2S)-2-[(1S)-(4-Bromo-2-methoxyphenoxy) phenyl methyl] morpholine fumarate
95	(2S)-2-[(1S)-Pentachlorophenoxy phenyl methyl] morpholine fumarate
96	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-4-methoxyphenoxy) phenyl methyl] morpholine fumarate
97	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-6-methoxyphenoxy) phenyl methyl] morpholine fumarate
98	(2S)-2-[(1S)-Phenyl-(2,4,6-trichlorophenoxy) methyl] morpholine fumarate
99	(2S)-2-[(1S)-(2-Methoxy-4-trifluoromethylphenoxy) phenyl methyl] morpholine fumarate
100	(2S)-2-[(1S)-(4-Chloro-2-methoxyphenoxy) (3-chloro phenyl) methyl] morpholine fumarate
101	(2S)-2-[(1S)-(3-Chlorophenyl) (2-methoxy-4-methylphenoxy) methyl] morpholine fumarate
102	(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-4-fluorophenoxy) (3-chlorophenyl) methyl] morpholine fumarate

Example 103

(2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine fumarate



5

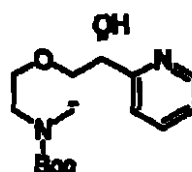
To a solution of 2-iodopyridine (8.73 g 32.8 mmol) in THF (tetrahydrofuran) (150 ml) was added a 2.0M solution of ethylmagnesium chloride in THF (15.9 ml 31.9 mmol) over 15 minutes. The solution was stirred at room temperature for 30 minutes. This mixture was added dropwise over 60 minutes to a cold (-40°C bath) solution of tert-butyl (2S)-2-[(methoxy(methyl)amino)carbonyl]morpholine-4-carboxylate in THF (100 ml). The mixture was stirred an additional 30 minutes at -40°C. Saturated aqueous NH₄Cl (150 ml) was added to the cold solution, the cold bath removed and the reaction warmed to room temperature. The layers were separated and the organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (100 ml). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with 20-50% EtOAc in hexanes to provide tert-butyl (2S)-2-(pyridin-2-ylcarbonyl)morpholine-4-carboxylate as a white solid (4.38 g). ¹H NMR (400 MHz,

20

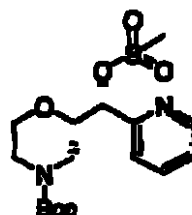
CHLOROFORM-D) δ ppm 1.4 (s, 9 H) 2.9 (bs, 1 H) 3.1 (ddd, J=13.4, 10.9, 3.5 Hz, 1 H) 3.7 (td, J=11.2, 2.9 Hz, 1 H) 3.9 (d, J=11.4 Hz, 1 H) 4.1 (d, J=11.3 Hz, 1 H) 4.5 (d, J=12.6 Hz, 1 H) 5.4 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.5 (ddd,

115
116

δ 7.6 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.9 (td, $J=7.7$ Hz, 1 H) 8.1 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.7 (d, $J=4.1$ Hz, 1 H) MS(APCI) 293.1 (M+1)



In a glove box, tert-butyl (2S)-2-(pyridin-2-ylcarboxyl)morpholine-4-carboxylate (4.3 g, 15 mmol), K_2CO_3 (0.508 g) and dichloro[(S)-(-)-2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl][(2S)-(+)-1,1-bis(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2-butanedi-amine]ruthenium (II) (0.033 g) were combined in isopropyl alcohol (IPA) (80 ml) and THF (20 ml). The mixture was stirred under an atmosphere of H_2 (50 psi) for 16 hours, then filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with 40-75% EtOAc in hexanes to provide tert-butyl (2S)-2-[(1R)-hydroxy(pyridin-2-yl)methyl]morpholine-4-carboxylate as a white solid (4.1 g). 1H NMR (400 MHz, $METHANOL-D_4$) δ ppm 1.4 (s, 9 H) 2.9 (br, 2 H) 3.4 (td, $J=11.7$ Hz, 1 H) 3.6 (ddd, $J=10.5$ Hz, 5.9 Hz, 2.5 Hz, 1 H) 3.8 (m, 2 H) 3.9 (dt, $J=13.2$ Hz, 2.1 Hz, 1 H) 4.7 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H) 7.3 (ddd, $J=7.6$ Hz, 4.9 Hz, 1.2 Hz, 1 H) 7.5 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.8 (td, $J=7.7$ Hz, 1.8 Hz, 1 H) 8.5 (dt, $J=4.9$ Hz, 0.9 Hz, 1 H) MS(APCI) 295.1 (M+1)



To a cold ($10^\circ C$) solution of triethylamine (2.4 ml, 17.3 mmol) and tert-butyl (2S)-2-[(1R)-hydroxy(pyridin-2-yl)methyl]morpholine-4-carboxylate (4.0 g, 14 mmol) in CH_2Cl_2 (140 ml) was added a solution of methanesulfonyl chloride (1.22 ml, 15.6 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml). The mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred until no starting alcohol remained by thin-layer chromatography. Water (100 ml) was added and the mixture was stirred rapidly for 1 minute at which time saturated aqueous $NaHCO_3$ (5 ml) was added and the mixture stirred for

116
117

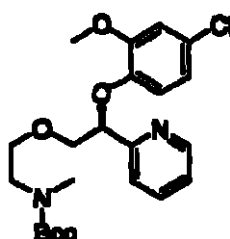
104

an additional minute. The layers were separated and the aqueous was extracted with CH_2Cl_2 (100 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to an oil which solidified on standing to give tert-butyl (2S)-2-[(1R)-

5 [(methylsulfonyl)oxy](pyridin-2-yl)methyl]morpholine-4-carboxylate (5.0 g)

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- D_4) δ ppm 1.4 (s, 9 H) 3.0 (s, 2 H) 3.1 (s, 3 H) 3.5 (td, $J=11.6, 2.9$ Hz, 1 H) 3.8 (m, $J=13.4, 2.9, 1.4, 1.4$ Hz, 1 H) 3.9 (m, 1 H) 4.0 (m, 1 H) 5.6 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.4 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.1$ Hz, 1 H) 7.6 (dt, $J=7.9, 1.0$ Hz, 1 H) 7.9 (td, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1 H) 8.6 (ddd

10 $J=4.9, 1.7, 0.9$ Hz, 1 H) MS(APCI) 373.1 ($\text{M}+1$)



Tert-butyl (2S)-2-[(1R)-[(methylsulfonyl)oxy](pyridin-2-

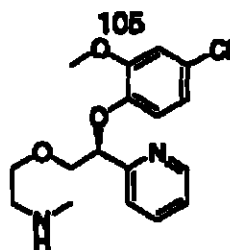
yl)methyl]morpholine-4-carboxylate (0.375 g, 1.0 mmol), 4-chloro-2-methoxyphenol (0.216 g, 1.35 mmol), K_2CO_3 (0.56 g, 4.0 mmol) and tert-

15 butanol (0.10 ml, 1.0 mmol) were combined in toluene (10 ml) and heated to 105 °C. After 24 hours, additional 4-chloro-2-methoxyphenol (0.100 g), K_2CO_3 (0.56 g) and tert-butanol (0.20 ml) were added. The mixture was heated for another 24 hr (48 hours total) then cooled to room temperature and filtered. Silica gel chromatography eluting with 15-50% EtOAc in

20 hexanes to provided tert-butyl (2S)-2-[(1R)-(4-chloro-2-

methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine-4-carboxylate as an oil (0.245 g). ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- D_3) δ ppm 1.4 (s, 9 H) 3.0 (t, $J=12.4$ Hz, 1 H) 3.5 (t, $J=11.7$ Hz, 1 H) 3.8 (d, $J=15.5$ Hz, 5 H) 3.9 (d, $J=11.5$ Hz, 2 H) 5.2 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H) 6.6 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 6.7 (m, 1 H)

25 6.8 (s, 1 H) 7.2 (m, 1 H) 7.5 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.6 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.6 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) MS(APCI) 435.1 ($\text{M}+1$)

H9
118

- To a solution of tert-butyl (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine-4-carboxylate (0.223 g 0.51 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) was added 2 M HCl in diethyl ether (2.0 ml, 4.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18 h then concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between 5% aqueous NaOH (10 ml) and CH_2Cl_2 (50 ml). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in IPA (3 ml) and treated with 0.2M fumaric acid in IPA (2.3 ml, 0.9 equiv). This solution was stirred at room temperature for 15 minutes then concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in acetonitrile (10 ml), warmed to reflux then cooled to room temperature. The resulting solid was filtered and washed with cold acetonitrile to provide (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine as the fumaric acid salt (0.160 g). ^1H NMR (400 MHz, METHANOL-D_4) δ ppm 3.1 (td, $J=12.4, 3.8$ Hz, 1 H) 3.2 (m, 1 H) 3.2 (m, 2 H) 3.7 (m, 4 H) 4.0 (ddd, $J=12.7, 4.0, 1.1$ Hz, 1 H) 4.2 (dt, $J=8.8, 4.5$ Hz, 1 H) 5.3 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H) 6.6 (dd, $J=9.1, 2.9$ Hz, 1 H) 6.6 (s, 2 H) 6.7 (m, 1 H) 6.9 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H) 7.3 (ddd, $J=7.6, 4.9, 1.1$ Hz, 1 H) 7.5 (dt, $J=7.9, 0.9$ Hz, 1 H) 7.8 (td, $J=7.7, 1.9$ Hz, 1 H) 8.5 (ddd, $J=4.9, 1.7, 0.9$ Hz, 1 H). MS (APCI) 335.1 ($M+1$).

Examples 104-108

- The compounds of Examples 104-108 were made in a manner analogous to the synthesis of the compound of Example 103 ((2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine as the fumaric acid salt).

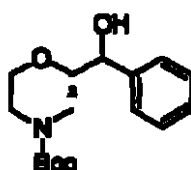
Ex. No.	Compound
---------	----------

118
119

106

104	(2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine fumarate
105	(2S)-2-[(1S)-(2-chloro-4-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine fumarate
106	(2S)-2-[(1S)-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine fumarate

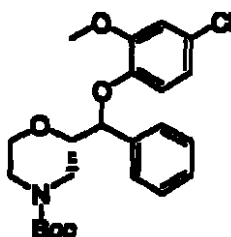
Example 107

(2S)-2-[(1R)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrochloride

5

Tert-butyl (2S)-2-benzoylmorpholine-4-carboxylate (1.4 g 4.8 mmol) was dissolved in EtOH (50 ml) and cooled in an ice bath. Then NaBH₄ (0.41 g 10.8 mmol) was added in one portion and stirred the mixture at 0°C for 30 minutes then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 ml). The mixture was stirred for 5 minutes then warmed to room temperature. The mixture was then extracted three times with 100 ml of diethylether. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to provide tert-butyl (2S)-[(2R)-[hydroxy(phenyl)methyl]]morpholine-4-carboxylate and tert-butyl (2S)-[(2S)-[hydroxy(phenyl)methyl]]morpholine-4-carboxylate in a 2.5 to 1 ratio.

15



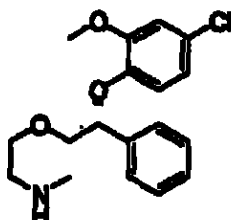
Tert-butyl (2S)-2-[(1R)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine-4-carboxylate from above (1.4 g 4.8 mmol) was combined with triphenylphosphine (3.3 g, 12 mmol) and 4-chloro-2-methoxyphenol (3.0 g 19 mmol) in 45 ml toluene and cooled in an ice bath. Diisopropylazodicarboxylate (2.8 ml 12 mmol) was added dropwise and then the mixture was warmed slowly to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture was concentrated.

20

107

under reduced pressure and the residue purified by silica gel chromatography eluting with 5%-30% EtOAc in hexanes, providing tert-butyl (2S)-2-[(R)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine-4-carboxylate and tert-butyl (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-

5 methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine-4-carboxylate separately as clear oils.



Tert-butyl (2S)-2-[(R)-(4-chloro-2-

methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine-4-carboxylate from above

10 (10 g, 23 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (10 ml) and treated with 2M HCl in ether (3 ml, 6 mmol) and then stirred at room temperature for 18 hours

Concentration under reduced pressure and recrystallization from

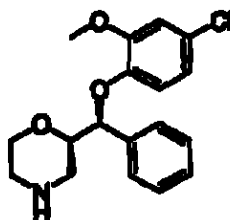
EtOAc/MeOH provided (2S)-2-[(1R)-(4-chloro-2-

methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrochloride as a white

15 solid. ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- D_4) δ ppm 3.2 (m, 3 H) 3.6 (m, 1 H) 3.7 (td, $J=12.6, 3.4$ Hz, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 4.1 (m, 2 H) 5.2 (d, $J=6.2$ Hz, 1 H) 6.7 (m, 2 H) 7.0 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H) MS(APCI) 334.1 (M+1)

Example 108

20 (2R)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrochloride



(2R)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

hydrochloride was prepared in a manner similar to the preparation of the

25 compound of Example 107 using tert-butyl (2R)-2-benzoylmorpholine-4-carboxylate ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- D_4) δ ppm 3.2 (m, 3 H) 3.6

120
121

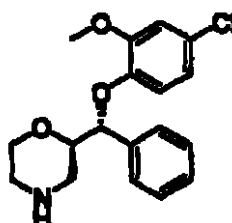
108

(m 1 H) 3.7 (td $J=12.6, 3.4$ Hz, 1 H) 3.9 (s 3 H) 4.1 (m 2 H) 5.2 (d $J=8.2$ Hz, 1 H) 6.7 (m 2 H) 7.0 (d $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H). MS(APCI) 334.1 (M+1)

5

Example 109

(2R)-2-[(1R)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine succinate



Tert-butyl (2R)-2-[(1R)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4-carboxylate was prepared in a manner similar to the preparation of tert-butyl (2S)-2-[(R)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine-4-carboxylate in Example 107 using tert-butyl (2R)-2-benzoylmorpholine-4-carboxylate. Tert-butyl (2R)-2-[(1R)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4-carboxylate was dissolved in CH_2Cl_2 . 2M HCl in Et_2O was added to the solution and stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and neutralized with 5% NaOH. Silica gel chromatography (5% MeOH: CH_2Cl_2 , 1000 mL) of the material afforded (2R)-2-[(1R)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine as a clear oil (230 mg). The oil was dissolved in about 5 mL of diethylether. A 1 mL solution of succinic acid (81 mg) was added, and the mixture was stirred at room temperature. A precipitate formed after about 5 minutes. The precipitate was filtered and washed with diethylether and dried in a vacuum oven to provide 256 mg of (2R)-2-[(1R)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine succinate as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- D_4) δ ppm 3.1 (m 3 H) 3.2 (m 1 H) 3.8 (ddd $J=13.0, 12.0, 2.5$ Hz, 1 H) 3.9 (s 3 H) 4.1 (ddd, $J=10.8, 5.0, 2.5$ Hz, 2 H) 5.3 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H) 6.7 (m, 1 H) 6.7 (m, 1 H) 7.0 (d $J=2.3$ Hz, 1 H) 7.4 (m, 5 H). MS(APCI) 334.1 (M+1).

30

121
122

109
Examples 37-109

Ex. No.	MS and Combustion analysis (CHN) (Calculated, Experimental)	NMR
37	[M+1] ⁺ = 340	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.00 (s, 2 H) 3.29 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 3.40 (d, J=11.89 Hz, 1 H) 4.06 (m, 2 H) 4.41 (m, 1 H) 5.17 (d, J=3.70 Hz, 1 H) 6.63 (m, 1 H) 6.76 (m, 1 H) 7.03 (m, 1 H) 7.09 (m, 3 H) 7.33 (m, 1 H) 10.17 (s, 2 H)
38	MS/APCI M+1 = 334.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 3.1 (m, 3 H) 3.2 (m, 1 H) 3.6 (m, 1 H) 3.8 (s, 3 H) 4.1 (m, J=10.9, 5.3, 3.1 2.8 Hz, 2 H) 5.3 (d, J=4.9 Hz, 1 H) 6.7 (m, 2 H) 6.9 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H)
39	[M+1] ⁺ = 324	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.00 (m, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.09 (m, 2 H) 4.41 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 5.22 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.54 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 6.80 (m, 2 H) 7.03 (m, 1 H) 7.11 (m, 2 H) 7.33 (m, 1 H) 10.17 (bs, 2 H)
40	MS (APCI) M+1 = 314.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.2 (s, 3 H) 2.9 (m, 3 H) 3.2 (d, J=12.5 Hz, 1 H) 3.7 (ddd, J=12.3, 2.3 Hz, 1 H) 3.8 (s, 3 H) 4.0 (dd, J=13.2, 3.0 Hz, 1 H) 4.1 (m, 1 H) 5.3 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 6.5 (ddd, J=8.2, 2.0, 0.8 Hz, 1 H) 6.7 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.8 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H) 9.1 (bs, 2 H)
41	[M+1] ⁺ = 340	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.00 (d, J=17.8 Hz, 2 H) 3.30 (d, J=11.91 Hz, 1 H) 3.40 (d, J=11.91 Hz, 1 H) 4.06 (m, 2 H) 4.41 (dd, J=8.98, 2.93 Hz, 1 H) 5.21 (d, J=9.90 Hz, 1 H) 6.41 (dd, J=8.98, 2.78 Hz, 1 H) 6.61 (ddd, J=8.78, 7.81 2.73 Hz, 1 H) 7.06 (m, 3 H) 7.31 (m, 2 H) 10.16 (s, 2 H)
42	M+1 (332) C(82.04, 81.85) H(8.30, 8.21) N(3.61, 3.66)	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.2 (s, 3 H) 3.1 (m, 1 H) 3.2 (t, J=10.1 Hz, 1 H) 3.3 (d, J=10.2 Hz, 1 H) 3.4 (d, J=12.1 Hz, 1 H) 3.8 (s, 3 H) 4.0 (t, J=12.0 Hz, 1 H) 4.1 (m, 1 H) 4.3 (d, J=10.3 Hz, 1 H) 5.1 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 6.5 (m, 2 H) 6.7 (s, 1 H) 7.0 (t, J=8.8 Hz, 2 H) 7.3 (m, 2 H)
43	M+1 (332) C(82.04, 81.83) H(8.30, 8.22) N(3.61, 3.74) Cl(9.84, 9.88)	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.2 (s, 3 H) 3.1 (d, J=12.1 Hz, 1 H) 3.2 (m, 1 H) 3.3 (d, J=12.3 Hz, 1 H) 3.4 (d, J=12.1 Hz, 1 H) 3.8 (s, 3 H) 4.0 (t, J=12.1 Hz, 1 H) 4.1 (m, 1 H) 4.3 (d, J=10.5 Hz, 1 H) 5.1 (d, J=3.9 Hz, 1 H) 6.5 (m, 2 H) 6.7 (s, 1 H) 7.0 (t, J=8.8 Hz, 2 H) 7.3 (m, 2 H)
44	[M+1] ⁺ = 340.	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.00 (m, 2 H) 3.32 (m, 2 H) 4.06 (m, 2 H) 4.38 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 6.69 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=8.88, 1.90 Hz, 1 H) 7.06 (m, 4 H) 7.32 (m, 1 H) 10.13 (s, 2 H)

122
123

45	[M+1] ⁺ = 352	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.08 (m, 2 H) 3.29 (m, 1 H) 3.37 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.05 (m, 2 H) 4.32 (m, 1 H) 5.09 (s, 1 H) 6.59 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 6.88 (m, 1 H) 6.82 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.09 (d, J=8.39 Hz, 2 H) 7.30 (td, J=7.81, 5.88 Hz, 1 H) 10.11 (s, 2 H)
46	[M+1] ⁺ = 336	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.06 (m, 1 H) 3.15 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.38 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.08 (m, 2 H) 4.32 (m, 1 H) 5.05 (s, 1 H) 6.40 (td, J=8.35, 2.83 Hz, 1 H) 6.81 (m, 2 H) 7.00 (td, J=8.33, 2.05 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=7.13 Hz, 2 H) 7.29 (m, 1 H) 10.12 (m, 2 H)
47	[M+1] ⁺ = 324	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 3.14 (m, 3 H) 3.28 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 3.82 (td, J=12.89, 2.73 Hz, 1 H) 4.16 (m, 2 H) 5.38 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 6.80 (m, 2 H) 7.00 (m, 1 H) 7.08 (m, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 7.38 (m, 1 H) (NH-proton obscured by solvent peak.)
48	[M+1] ⁺ = 358	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.98 (m, 2 H) 3.33 (m, 2 H) 4.07 (m, 2 H) 4.42 (m, 1 H) 5.21 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 6.25 (d, J=9.88, 2.10 Hz, 1 H) 6.54 (td, J=8.84, 2.84 Hz, 1 H) 7.08 (m, 3 H) 7.36 (ddd, J=8.98, 7.81, 5.88 Hz, 1 H) 10.20 (m, 2 H)
49	[M+1] ⁺ = 302	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 2.95 (m, 2 H) 3.27 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 3.34 (m, 1 H) 4.04 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 5.21 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 6.51 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 6.83 (m, 1 H) 6.98 (m, 2 H) 7.05 (d, J=8.37 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=8.05 Hz, 2 H) 7.30 (m, 1 H) 10.13 (m, 2 H)
50	[M+1] ⁺ = 336	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.05 (m, 2 H) 3.28 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 3.39 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 4.08 (m, 2 H) 4.38 (dd, J=10.36, 3.12 Hz, 1 H) 5.27 (d, J=4.49 Hz, 1 H) 6.01 (m, 2 H) 6.80 (td, J=8.38, 8.05 Hz, 1 H) 6.88 (td, J=8.30, 2.16 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.25 (m, 2 H) 10.11 (m, 2 H)
51	[M+1] ⁺ = 332	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.13 (s, 3 H) 3.08 (m, 1 H) 3.15 (m, 1 H) 3.89 (d, J=12.48 Hz, 1 H) 3.42 (d, J=11.91 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.03 (m, 2 H) 4.31 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=3.32 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.72 (m, 2 H) 6.89 (m, 1 H) 7.14 (m, 2 H) 7.30 (m, 1 H) 10.02 (bs, 1 H) 10.19 (bs, 1 H)
52	[M+1] ⁺ = 352.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 3.15 (m, 2 H) 3.24 (m, 1 H) 3.30 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.12 (m, 2 H) 4.83 (b, 2 H) 5.27 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 6.45 (td, J=8.43, 2.83 Hz, 1 H) 6.77 (m, 2 H) 7.32 (m, 3 H) 7.46 (s, 1 H)
53	[M+1] ⁺ = 358.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 3.11 (m, 2 H) 3.25 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.82 (td, J=12.82, 2.44 Hz, 1 H) 4.17 (m, 2 H) 4.84 (b, 2 H) 5.55 (d, J=4.87 Hz, 1 H) 6.70 (m, 2 H) 7.37 (m, 3 H) 7.45 (m, 2 H)

54	[M+1] ⁺ -348.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 3.10 (m, 2 H) 3.24 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.13 (ddd, J=10.82, 5.07, 2.83 Hz, 2 H) 4.84 (b, 2 H) 5.25 (d, J=5.28 Hz, 1 H) 6.70 (m, 2 H) 6.95 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.18 (m, 4 H)
55	[M+1] ⁺ -328.2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 3.10 (m, 2 H) 3.21 (m, 2 H) 3.78 (dd, J=12.98, 2.44 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.11 (m, 2 H) 4.84 (b, 2 H) 5.20 (d, J=5.07 Hz, 1 H) 6.51 (m, 1 H) 6.82 (d, J=6.38 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 7.11 (m, 1 H) 7.19 (m, 3 H)
56	[M+1] ⁺ -336.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 3.05 (m, 1 H) 3.12 (m, 2 H) 3.26 (m, 1 H) 3.83 (dd, J=12.82, 2.83 Hz, 1 H) 4.17 (m, 2 H) 4.84 (b, 2 H) 5.37 (d, J=5.48 Hz, 1 H) 6.88 (m, 2 H) 7.17 (dd, J=8.14, 5.36 Hz, 3 H) 7.25 (m, 2 H)
57	[M+1] ⁺ -332.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 3.12 (m, 3 H) 3.24 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.12 (ddd, J=10.38, 5.02, 2.73 Hz, 2 H) 4.84 (b, 2 H) 5.18 (d, J=5.07 Hz, 1 H) 6.42 (td, J=8.48, 2.82 Hz, 1 H) 6.74 (m, 2 H) 7.13 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 7.21 (m, 3 H)
58	[M+1] ⁺ -344.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 3.13 (m, 3 H) 3.21 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.80 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.12 (m, 2 H) 4.83 (b, 2 H) 5.12 (d, J=5.07 Hz, 1 H) 6.24 (dd, J=8.77, 2.82 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=2.82 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 7.20 (m, 3 H)
59	[M+1] ⁺ -336.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 3.09 (m, 3 H) 3.23 (m, 1 H) 3.83 (td, J=12.82, 2.84 Hz, 1 H) 4.17 (m, 2 H) 4.84 (b, 2 H) 5.43 (d, J=5.48 Hz, 1 H) 6.88 (m, 2 H) 7.21 (m, 2 H) 7.27 (m, 2 H) 7.34 (m, 1 H)
60	[M+1] ⁺ -340, 342	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.88 (m, 1 H) 2.98 (m, 1 H) 3.25 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 4.06 (d, J=7.42 Hz, 2 H) 4.42 (dd, J=10.84, 4.98 Hz, 1 H) 5.34 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.89 (m, 2 H) 7.00 (td, J=8.95, 2.44 Hz, 1 H) 7.07 (m, 1 H) 7.16 (m, 2 H) 7.27 (td, J=8.05, 5.76 Hz, 1 H) 10.14 (bs, 2 H).
61	[M+1] ⁺ -364.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.11 (m, 3 H) 3.22 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.81 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.13 (m, 2 H) 4.83 (b, 2 H) 5.27 (d, J=5.07 Hz, 1 H) 6.78 (m, 2 H) 6.88 (dd, J=8.48, 2.44 Hz, 1 H) 6.96 (m, 3 H) 7.28 (t, J=7.80 Hz, 1 H)
62	[M+1] ⁺ -344.2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 3.12 (m, 3 H) 3.22 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.81 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.13 (m, 2 H) 4.83 (b, 2 H) 5.23 (d, J=4.87 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=8.19 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=8.19 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=1.58 Hz, 1 H) 6.85 (dd, J=6.18, 2.34 Hz, 1 H) 6.97 (m, 2 H) 7.24 (t, J=7.80 Hz, 1 H)
63	[M+1] ⁺ -352.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.05 (m, 1 H) 3.13 (m, 2 H) 3.28 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.84 (m, 1 H) 4.17 (m, 2 H) 4.84 (b, 2 H) 5.40 (d, J=5.28 Hz, 1 H) 6.88 (m, 3 H) 6.87 (dd, J=8.80, 2.14 Hz, 2 H) 7.18 (td, J=8.14, 1.39 Hz, 1 H) 7.27 (m, 1 H)

124
125

112

64	[M+1] ⁺ 324	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.01 (m, 2 H) 3.32 (m, 2 H) 4.07 (m, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 5.10 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 6.63 (m, 1 H) 6.73 (m, 1 H) 6.81 (ddd, J=11.08, 8.24, 2.82 Hz, 1 H) 7.03 (td, J=6.29, 2.34 Hz, 1 H) 7.10 (m, 2 H) 7.32 (td, J=7.99, 5.85 Hz, 1 H) 10.16 (s, 2 H)
65	[M+1] ⁺ 342	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.00 (m, 2 H) 3.25 (m, 2 H) 4.10 (m, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 5.13 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 6.58 (m, 2 H) 7.04 (m, 1 H) 7.14 (m, 2 H) 7.30 (m, 1 H) 10.18 (s, 2 H)
66	[M+1] ⁺ 330	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.99 (t, J=5.58 Hz, 3 H) 1.87 (m, 2 H) 2.67 (m, 2 H) 2.95 (m, 2 H) 3.38 (m, 2 H) 4.07 (m, 2 H) 4.38 (ddd, J=2.44, 1.46 Hz, 1 H) 5.18 (s, 1 H) 6.82 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 6.85 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 6.98 (m, 2 H) 7.05 (d, J=8.39 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=7.22 Hz, 2 H) 7.30 (m, 1 H) 10.12 (s, 2 H)
67	[M+1] ⁺ 358	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.88 (m, 2 H) 3.32 (m, 2 H) 4.07 (m, 2 H) 4.37 (m, 1 H) 5.24 (s, 1 H) 6.87 (d, J=8.39 Hz, 2 H) 7.08 (m, 3 H) 7.33 (m, 1 H) 7.48 (d, J=8.00 Hz, 2 H) 10.18 (s, 2 H)
68	[M+1] ⁺ 348.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.11 (m, 2 H) 3.23 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.80 (dd, J=12.96, 2.63 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.13 (m, 2 H) 4.83 (b, 2 H) 5.21 (d, J=5.07 Hz, 1 H) 6.43 (m, 1 H) 6.78 (m, 2 H) 6.87 (m, 1 H) 6.97 (m, 2 H) 7.25 (t, J=7.90 Hz, 1 H)
69	[M+1] ⁺ 352.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.10 (m, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.84 (td, J=12.87, 2.63 Hz, 1 H) 4.17 (m, 2 H) 4.83 (b, 2 H) 5.48 (d, J=5.48 Hz, 1 H) 6.85 (m, 1 H) 6.73 (dd, J=10.43, 2.83 Hz, 1 H) 6.91 (ddd, J=8.29, 2.53, 0.88 Hz, 1 H) 6.95 (m, 2 H) 7.32 (m, 2 H)
70	[M+1] ⁺ 368.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.08 (m, 2 H) 3.20 (s, 1 H) 3.26 (d, J=12.87 Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.84 (td, J=12.87, 2.63 Hz, 1 H) 4.18 (m, 2 H) 4.83 (b, 2 H) 5.42 (d, J=5.29 Hz, 1 H) 6.90 (m, 3 H) 6.97 (dd, J=4.48, 2.02 Hz, 2 H) 7.31 (m, 2 H)
71	[M+1] ⁺ 352.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.13 (m, 2 H) 3.25 (m, 2 H) 3.78 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.11 (m, 2 H) 4.83 (b, 2 H) 5.25 (d, J=3.70 Hz, 1 H) 6.43 (td, J=8.53, 2.63 Hz, 1 H) 6.78 (m, 2 H) 7.37 (m, 4 H)
72	[M+1] ⁺ 358.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.10 (m, 2 H) 3.24 (m, 2 H) 3.83 (m, 1 H) 4.10 (d, J=0.78 Hz, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 4.83 (b, 2 H) 5.47 (s, 1 H) 6.88 (m, 2 H) 7.17 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.37 (t, J=7.51 Hz, 4 H)
73	[M+1] ⁺ 368.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.11 (m, 2 H) 3.22 (m, 2 H) 3.78 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.10 (m, 2 H) 4.83 (b, 2 H) 5.32 (s, 1 H) 6.70 (m, 2 H) 6.95 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 7.36 (m, 4 H)
74	[M+1] ⁺ 340	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.00 (m, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 4.08 (m, 2 H) 4.39 (d, J=5.85 Hz, 1 H) 5.16 (s, 1 H) 6.82 (dd, J=9.08, 4.78 Hz, 1 H) 6.74 (m, 1 H) 7.08 (m, 3 H) 7.31 (dd, J=8.08, 5.17 Hz, 2 H) 10.14 (s, 2 H)

113

75	[M+1]=348.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 3.12 (m, 2 H) 3.23 (m, 1 H) 3.78 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.11 (m, 2 H) 4.83 (b, 2 H) 5.27 (d, J=4.48 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=8.14, 1.00 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=7.99 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.38 (m, 4 H)
76	[M+1]=358.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.18 (m, 4 H) 3.81 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.83 (b, 2 H) 5.41 (d, J=4.87 Hz, 1 H) 6.82 (m, 2 H) 7.17 (dd, J=11.01, 2.24 Hz, 1 H) 7.38 (m, 4 H)
77	[M+1]=417.9	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.09 (m, 2 H) 3.28 (m, 2 H) 3.82 (td, J=12.82, 2.44 Hz, 1 H) 4.12 (dd, J=13.08, 3.51 Hz, 1 H) 4.18 (ddd, J=11.26, 4.73, 2.14 Hz, 1 H) 4.84 (s, 2 H) 5.53 (d, J=4.87 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=8.97 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=8.97, 2.53 Hz, 1 H) 7.39 (s, 4 H) 7.58 (d, J=2.53 Hz, 1 H)
78	[M+1]= 313.	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.00 (m, 2 H) 3.35 (d, J=11.31 Hz, 1 H) 3.54 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 4.07 (m, 2 H) 4.48 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 5.40 (s, 1 H) 6.73 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.02 (m, 2 H) 7.11 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.41 Hz, 1 H) 7.36 (m, 2 H) 7.63 (dd, J=7.70, 1.27 Hz, 1 H) 10.08 (bs, 1 H) 10.26 (bs, 1 H)
79	[M+1]= 332	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 3.07 (m, 1 H) 3.18 (m, 1 H) 3.29 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 3.42 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 3.84 (m, 3 H) 4.00 (t, J=11.71 Hz, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.30 (d, J=8.37 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=2.83 Hz, 1 H) 6.50 (dd, J=8.20, 1.17 Hz, 1 H) 6.58 (m, 1 H) 6.86 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 6.98 (m, 1 H) 7.13 (m, 2 H) 7.28 (m, 1 H) 10.09 (m, 1 H) 10.80 (m, 1 H)
80	[M+1]=322.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.03 (m, 2 H) 3.11 (dd, J=12.20, 4.00 Hz, 1 H) 3.22 (d, J=12.93, 1.24 Hz, 1 H) 3.82 (td, J=12.54, 2.84 Hz, 1 H) 4.11 (dd, J=13.08, 3.12 Hz, 1 H) 4.17 (ddd, J=8.88, 5.88, 3.81 Hz, 1 H) 4.88 (b, 3 H) 5.39 (d, J=6.47 Hz, 1 H) 6.67 (s, 2 H) 6.88 (m, 2 H) 6.98 (m, 1 H) 7.37 (m, 5 H)
81	[M+1]=338.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.04 (m, 2 H) 3.12 (m, 1 H) 3.21 (m, 1 H) 3.82 (td, J=12.54, 2.44 Hz, 1 H) 4.10 (dd, J=12.88, 3.51 Hz, 1 H) 4.18 (ddd, J=11.13, 5.27, 2.34 Hz, 1 H) 4.85 (b, 3 H) 5.48 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.88 (s, 2 H) 6.84 (dd, J=8.15, 3.61 Hz, 1 H) 7.04 (m, 2 H) 7.35 (m, 5 H)
82	[M+1]=318.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 2.98 (dd, J=12.59, 11.22 Hz, 1 H) 3.08 (m, 2 H) 3.21 (m, 1 H) 3.82 (td, J=12.48, 2.84 Hz, 1 H) 4.11 (m, 1 H) 4.18 (ddd, J=8.95, 5.51, 2.73 Hz, 1 H) 4.85 (b, 3 H) 5.35 (d, J=6.47 Hz, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 6.88 (s, 2 H) 6.90 (m, 2 H) 7.34 (m, 5 H)
83	[M+1]=340.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.08 (m, 3 H) 3.22 (m, 1 H) 3.82 (td, J=12.59, 2.54 Hz, 1 H) 4.11 (dd, J=12.88, 3.38 Hz, 1 H) 4.18 (ddd, J=10.88, 5.81, 2.83 Hz, 1 H) 4.88 (b, 3 H) 5.50 (d, J=5.88 Hz, 1 H) 6.81 (m, 4 H) 7.37 (m, 5 H)

125
126

114

84	[M+1] ⁺ -334.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.08 (m, 3 H) 3.21 (m, 1 H) 3.78 (dd, J=12.78, 2.84 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.13 (m, 2 H) 4.85 (b, 3 H) 5.32 (d, J=5.08 Hz, 1 H) 6.87 (s, 2 H) 6.77 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.87 (m, 2 H) 7.38 (m, 5 H)
85	[M+1] ⁺ -360.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.78 (m, 1 H) 2.94 (m, 1 H) 3.08 (td, J=12.48, 3.90 Hz, 1 H) 3.18 (m, 1 H) 3.82 (td, J=12.40, 2.84 Hz, 1 H) 4.11 (d, J=15.81 Hz, 1 H) 4.22 (ddd, J=10.88, 6.78, 2.34 Hz, 1 H) 4.85 (b, 3 H) 5.28 (d, J=6.83 Hz, 1 H) 6.88 (s, 2 H) 7.42 (m, 5 H)
86	[M+1] ⁺ -324.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.89 (m, 1 H) 2.98 (m, 1 H) 3.09 (td, J=12.48, 3.90 Hz, 1 H) 3.21 (td, J=12.83, 1.20 Hz, 1 H) 3.82 (td, J=12.44, 2.84 Hz, 1 H) 4.11 (dd, J=12.88, 3.32 Hz, 1 H) 4.18 (ddd, J=10.88, 6.88, 2.84 Hz, 1 H) 4.85 (b, 3 H) 5.22 (d, J=6.25 Hz, 1 H) 6.87 (s, 2 H) 6.78 (m, 2 H) 7.38 (m, 5 H)
87	[M+1] ⁺ -318.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.14 (s, 3 H) 3.05 (m, 2 H) 3.18 (m, 2 H) 3.81 (td, J=12.48, 2.84 Hz, 1 H) 4.10 (dd, J=12.88, 3.51 Hz, 1 H) 4.17 (ddd, J=11.13, 6.17, 2.24 Hz, 1 H) 4.85 (b, 3 H) 5.45 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.88 (m, 4 H) 7.18 (d, J=6.00 Hz, 1 H) 7.38 (m, 5 H)
88	[M+1] ⁺ -372.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.08 (m, 3 H) 3.22 (m, 1 H) 3.83 (td, J=12.48, 2.84 Hz, 1 H) 4.12 (dd, J=12.88, 3.12 Hz, 1 H) 4.21 (ddd, J=6.61, 5.81, 3.90 Hz, 1 H) 4.85 (b, 3 H) 5.88 (d, J=5.47 Hz, 1 H) 6.88 (s, 2 H) 7.17 (m, 2 H) 7.38 (m, 5 H) 7.54 (d, J=8.20 Hz, 1 H)
89	[M+1] ⁺ -338.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.08 (m, 3 H) 3.22 (m, 1 H) 3.81 (td, J=12.48, 2.84 Hz, 1 H) 4.16 (m, 2 H) 4.85 (b, 3 H) 5.48 (d, J=5.47 Hz, 1 H) 6.88 (s, 2 H) 6.90 (m, 2 H) 7.37 (m, 5 H)
90	[M+1] ⁺ -322.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.03 (m, 2 H) 3.11 (dd, J=12.20, 4.00 Hz, 1 H) 3.22 (td, J=12.83, 1.24 Hz, 1 H) 3.82 (td, J=12.54, 2.84 Hz, 1 H) 4.11 (dd, J=13.08, 3.12 Hz, 1 H) 4.17 (ddd, J=6.88, 6.88, 3.81 Hz, 1 H) 4.85 (b, 3 H) 5.39 (d, J=5.47 Hz, 1 H) 6.87 (s, 2 H) 6.88 (m, 2 H) 6.98 (m, 1 H) 7.37 (m, 5 H)
91	[M+1] ⁺ -402.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.87 (d, J=7.08 Hz, 2 H) 3.04 (td, J=12.58, 3.90 Hz, 1 H) 3.16 (s, 1 H) 3.80 (m, 4 H) 4.05 (dd, J=12.88, 3.08 Hz, 1 H) 4.24 (q, J=6.84 Hz, 1 H) 4.85 (b, 3 H) 5.82 (d, J=6.84 Hz, 1 H) 6.88 (s, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.38 (m, 3 H) 7.42 (m, 2 H)
92	[M+1] ⁺ -334.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.87 (d, J=7.42 Hz, 2 H) 3.00 (dd, J=12.01, 3.81 Hz, 1 H) 3.08 (m, 1 H) 3.78 (td, J=12.15, 2.83 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 4.07 (m, 2 H) 4.84 (b, 3 H) 5.30 (d, J=5.88 Hz, 1 H) 6.85 (s, 2 H) 6.78 (m, 2 H) 6.91 (m, 1 H) 7.35 (m, 3 H) 7.43 (m, 2 H)
93	[M+1] ⁺ -368.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.08 (m, 2 H) 3.10 (m, 1 H) 3.17 (m, 1 H) 3.77 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.11 (t, J=6.88 Hz, 2 H) 4.84 (b, 3 H) 5.32 (d, J=6.47 Hz, 1 H) 6.88 (s, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.38 (m, 5 H)

94	[M+1] ⁺ =378.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.07 (m, 3 H) 3.80 (m, 1 H) 3.78 (dd, J=12.78, 2.84 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.12 (m, 2 H) 4.85 (b, 3 H) 5.28 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.67 (m, 3 H) 6.83 (dd, J=6.59, 2.34 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.35 (m, 5 H)
95	[M+1] ⁺ =441.9	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.61 (m, 1 H) 2.82 (m, 1 H) 3.00 (m, 1 H) 3.12 (m, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.82 (m, 1 H) 4.37 (m, 1 H) 4.84 (b, 3 H) 5.40 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 6.69 (s, 2 H) 7.44 (m, 3 H) 7.53 (m, 2 H)
96	[M+1] ⁺ =334.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.05 (m, 2 H) 3.17 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.82 (td, J=12.59, 2.54 Hz, 1 H) 4.10 (dd, J=12.88, 3.12 Hz, 1 H) 4.17 (ddd, J=11.08, 5.12, 2.15 Hz, 1 H) 4.85 (b, 3 H) 5.33 (d, J=5.08 Hz, 1 H) 6.83 (dd, J=6.18, 2.93 Hz, 1 H) 6.67 (s, 2 H) 6.80 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=3.12 Hz, 1 H) 7.35 (m, 5 H)
97	[M+1] ⁺ =334.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.05 (m, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.82 (td, J=12.48, 2.54 Hz, 1 H) 4.11 (dd, J=12.79, 3.22 Hz, 1 H) 4.17 (ddd, J=11.13, 5.08, 2.34 Hz, 1 H) 4.85 (b, 3 H) 5.44 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.43 (td, J=7.91, 2.73 Hz, 2 H) 6.68 (s, 2 H) 7.20 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 7.37 (m, 5 H)
98	[M+1] ⁺ =372.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.71 (d, J=1.58 Hz, 1 H) 2.82 (m, 1 H) 3.02 (td, J=12.59, 3.90 Hz, 1 H) 3.17 (m, 1 H) 3.80 (td, J=12.59, 2.54 Hz, 1 H) 3.88 (dd, J=12.88, 3.71 Hz, 1 H) 4.37 (ddd, J=11.22, 7.22, 2.44 Hz, 1 H) 4.88 (b, 3 H) 5.45 (d, J=7.22 Hz, 1 H) 6.67 (s, 2 H) 7.40 (m, 5 H) 7.80 (m, 2 H)
99	[M+1] ⁺ =368.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.08 (m, 3 H) 3.18 (m, 1 H) 3.82 (td, J=12.43, 2.83 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.15 (m, 2 H) 4.85 (b, 3 H) 5.43 (d, J=5.48 Hz, 1 H) 6.88 (s, 2 H) 6.89 (d, J=6.38 Hz, 1 H) 7.01 (m, 1 H) 7.18 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 7.37 (m, 5 H)
100	[M+1] ⁺ =388.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.07 (m, 2 H) 3.21 (m, 2 H) 3.77 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.10 (d, J=12.48 Hz, 2 H) 4.84 (b, 3 H) 5.31 (d, J=4.48 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=0.97 Hz, 2 H) 6.74 (s, 2 H) 6.97 (m, 1 H) 7.32 (m, 3 H) 7.44 (m, 1 H)
101	[M+1] ⁺ =348.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 3.12 (m, 2 H) 3.23 (m, 1 H) 3.78 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.10 (m, 2 H) 4.85 (b, 3 H) 5.35 (d, J=4.48 Hz, 1 H) 6.53 (dd, J=8.19, 1.38 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 6.88 (s, 2 H) 6.78 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 7.30 (m, 3 H) 7.45 (d, J=1.38 Hz, 1 H)
102	[M+1] ⁺ =388.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.07 (td, J=12.57, 4.09 Hz, 2 H) 3.21 (d, J=12.57 Hz, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.85 (b, 3 H) 5.44 (d, J=4.57 Hz, 1 H) 6.68 (s, 2 H) 6.88 (m, 2 H) 7.20 (m, 1 H) 7.34 (m, 3 H) 7.44 (s, 1 H)

127
128

116

103	MS(APCI) M+1= 335.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.1 (m, 2 H) 3.2 (m, 2 H) 3.7 (ddd, J=12.9, 11.5, 2.8 Hz, 1 H) 3.8 (s, 3 H) 4.0 (ddd, J=12.7, 3.8, 1.8 Hz, 1 H) 4.2 (ddd, J=10.2, 4.2, 3.1 Hz, 1 H) 5.3 (d, J=4.2 Hz, 1 H) 6.7 (s, 2 H) 6.7 (m, 2 H) 7.0 (dd, J=1.8, 0.8 Hz, 1 H) 7.3 (ddd, J=7.8, 4.9, 1.2 Hz, 1 H) 7.5 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.8 (td, J=7.7, 1.7 Hz, 1 H) 8.5 (ddd, J=4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1 H)
104	MS(APCI) M+1= 323.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.1 (m, 4 H) 3.7 (ddd, J=12.8, 11.8, 2.9 Hz, 1 H) 4.1 (ddd, J=12.8, 3.7, 1.2 Hz, 1 H) 4.2 (d, J=8.4, 4.8 Hz, 1 H) 5.4 (d, J=4.7 Hz, 1 H) 6.7 (s, 2 H) 6.8 (t, J=8.8 Hz, 1 H) 7.0 (ddd, J=8.8, 2.5, 1.8 Hz, 1 H) 7.2 (dd, J=11.0, 2.5 Hz, 1 H) 7.4 (ddd, J=7.8, 4.9, 1.1 Hz, 1 H) 7.5 (d, J=7.8, 1.0 Hz, 1 H) 7.8 (td, J=7.8, 1.8 Hz, 1 H) 8.6 (ddd, J=4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1 H)
105	MS(APCI) M+1= 323.0	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.1 (m, 1 H) 3.2 (m, 1 H) 3.2 (m, 2 H) 3.7 (m, 1 H) 4.0 (ddd, J=12.8, 3.8, 0.9 Hz, 1 H) 4.2 (m, J=13.2, 7.3, 7.1, 4.5 Hz, 1 H) 5.4 (d, J=4.5 Hz, 1 H) 6.8 (s, 2 H) 6.8 (dd, J=9.2, 4.9 Hz, 1 H) 6.8 (ddd, J=9.2, 7.9, 3.0 Hz, 1 H) 7.2 (dd, J=8.2, 2.9 Hz, 1 H) 7.3 (ddd, J=7.8, 4.9, 1.1 Hz, 1 H) 7.5 (d, J=7.9, 0.9 Hz, 1 H) 7.8 (td, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H) 8.5 (ddd, J=4.9, 1.7, 1.0 Hz, 1 H)
106	MS(APCI) M+1= 335.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.1 (td, J=12.4, 3.8 Hz, 1 H) 3.2 (m, 1 H) 3.2 (m, 2 H) 3.7 (m, 4 H) 4.0 (ddd, J=12.7, 4.0, 1.1 Hz, 1 H) 4.2 (d, J=8.8, 4.5 Hz, 1 H) 5.3 (d, J=4.4 Hz, 1 H) 6.8 (dd, J=9.1, 2.9 Hz, 1 H) 6.8 (s, 2 H) 6.7 (m, 1 H) 6.9 (d, J=2.8 Hz, 1 H) 7.3 (ddd, J=7.8, 4.9, 1.1 Hz, 1 H) 7.5 (d, J=7.9, 0.8 Hz, 1 H) 7.8 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1 H) 8.5 (ddd, J=4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1 H)
107	MS(APCI) M+1= 334.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.2 (m, 3 H) 3.6 (m, 1 H) 3.7 (td, J=12.8, 3.4 Hz, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 4.1 (m, 2 H) 5.2 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.7 (m, 2 H) 7.0 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H)
108	MS(APCI) M+1= 334.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 3.2 (m, 3 H) 3.6 (m, 1 H) 3.7 (td, J=12.8, 3.4 Hz, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 4.1 (m, 2 H) 5.2 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.7 (m, 2 H) 7.0 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H)

129
130

117

109	MS(APCI) M+1= 334.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 2.8 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 2.9 (s, 1 H) 3.0 (m, 1 H) 3.1 (m, 1 H) 3.7 (m, 1 H) 3.8 (s, 3 H) 4.0 (m, 2 H) 5.2 (d, J=6.4 Hz, 1 H) 6.7 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 6.7 (m, 1 H) 6.9 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H)
-----	------------------------	---

Example 110

The compounds of Examples 37-74 and 79-109 were tested as follows for their NET and SERT binding activity

5 hNET Receptor Binding:

Cell pastes of HEK-293 cells transfected with a human norepinephrine transporter cDNA were prepared. The cell pastes were resuspended in 400 to 700 ml of Krebe-HEPES assay buffer (25 mM HEPES, 122 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.2 mM MgSO₄, 1.3 mM CaCl₂, and 11 mM glucose, pH 7.4) with a Polytron homogenizer at setting 7 for 30 seconds. Aliquots of membranes (5 mg/ml protein) were stored in liquid nitrogen until used.

The binding assay was set up in Beckman deep-well polypropylene plates with a total volume of 250 μl containing drug (10⁻⁸M to 10⁻¹²M), cell membranes, and 50 pM [¹²⁵I]-RTI-55 (Perkin Elmer NEX-272, specific activity 2200 Ci/mmol). The reaction was incubated by gentle agitation for 90 minutes at room temperature and was terminated by filtration through Whatman GF/C filter plates using a Brandel 96-well plate harvester. Scintillation fluid (100 μl) was added to each well, and bound [¹²⁵I]-RTI-55 was determined using a Wallac TriLux Beta Plate Counter. Test compounds were run in duplicate and specific binding was defined as the difference between binding in the presence and absence of 10 μM desipramine.

Excel and GraphPad Prism software were used for data calculation and analysis. IC₅₀ values were converted to K_i values using the Cheng-Prusoff equation. The K_i values (nM) for the hNET are reported below in Table 1.

hSERT Receptor Binding

Cell pastes of HEK-293 cells transfected with a human serotonin transporter cDNA were prepared. The cell pastes were resuspended in

120
131

118

400 to 700 ml of Krebs-HEPES assay buffer (25 mM HEPES 122 mM NaCl 3 mM KCl, 1.2 mM MgSO₄, 1.3 mM CaCl₂ and 11 mM glucose pH 7.4) with a Polytron homogenizer at Setting 7 for 30 seconds. Aliquots of membranes (~2.5 mg/ml protein) were stored in liquid nitrogen until used.

- 5 Assays were set up in FlashPlates pre-coated with 0.1% PEI in a total volume of 250 µl containing drug (10⁻⁶M to 10⁻¹²M) cell membranes and 50 pM [¹²⁵I]-FTI-55 (Perkin Elmer NEX-272, specific activity 2200 Ci/mmol). The reaction was incubated and gently agitated for 90 minutes at room temperature and terminated by removal of assay volume. Plates
- 10 were covered, and bound [¹²⁵I]-FTI-55 was determined using a Wallac Trilux Beta Plate Counter. Test compounds were run in duplicate and specific binding was defined as the difference between binding in the presence and absence of 10 µM citalopram.

Excel and GraphPad Prism software were used for data calculation and

- 15 analysis. IC₅₀ values were converted to K_i values using the Cheng-Prusoff equation. The K_i values (nM) for the hSERT are reported below in Table 1

Table 1

Ex. No.	NET K _i (nM)	SERT K _i (nM)	Ex. No.	NET K _i (nM)	SERT K _i (nM)	Ex. No.	NET K _i (nM)	SERT K _i (nM)
37	13.1	52.2	60	1.91	313.6	87	18.0	184.2
38	7.8	32.7	61	20.14	38.05	88	430.0	759.9
39	3.77	142.5	62	15.27	152.8	89	20.3	171.0
40	4.3	157.5	63	3.21	124.4	90	4.4	127.2
41	7.3	125.8	64	13.83	510.5	91	238.1	28.7
42	11.4	69.2	65	15.89	511.3	92	83.8	71.7
43	1898.0	4.7	66	18.88	1036	93	184.2	70.0
44	33.3	74.5	67	360.4	35.55	94	12.1	22.3
45	10.5	30.0	68	20.05	408	95	587.0	39.8
46	15.1	222.0	69	7.52	887.1	96	25.7	47.0
47	6.8	887.2	70	11.85	110.8	97	42.5	133.9
48	16.5	80.0	71	29.55	77.98	98	755.2	49.8
49	6.5	163.7	72	81.85	78.9	99	187.9	35.8
50	8.0	1088.0	73	78.74	14	100	32.97	32.9
51	28.8	1088.0	74	18.83	138.3	101	19.4	67.1
52	5.48	163.8	75	12.8	100.2	102	48.28	221.5
53	28.57	344.4	80	4.4	127.2	103	12.8	101
54	23.73	41.74	81	7.1	28.4	104	21.1	488
55	20.38	109	82	11.9	12.1	105	3.5	821

127
132

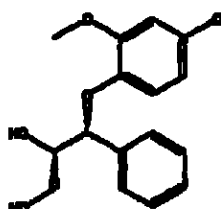
119

56	13.59	161.5	83	8.9	222.5	106	13.8	218
57	19.67	544.5	84	10.1	438.8	107	182.8	10.8
58	42.89	474.3	85	10.9	388.3	108	2022.0	14.8
59	10.36	524	86	14.3	662.4	109	97.9	0.92

Example 111

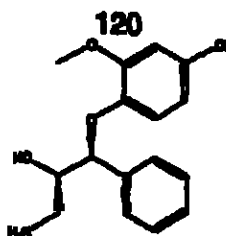
(2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
benzene sulfonate

6

**(2R,3S)-3-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-3-phenylpropane-1,2-diol**

Sodium hydroxide (1.44 g, 36 mmol) was dissolved in water (75 ml). 4-

- 10 Chloro-2-methoxyphenol (12 g, 76 mmol) was added and the mixture was warmed to 70 °C. To this solution was added (2R,3R)-phenylglycidol (5.4 g, 36 mmol). The mixture was stirred at 70 °C for 2.5 hours, then cooled to room temperature and poured into 5% aqueous NaOH (100 ml). The solution was extracted three times with 100 ml of CH₂Cl₂. The combined
- 15 organic layers were washed with 5% aqueous NaOH (100 ml) and brine (100 ml) then dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure provided an oily solid that was suspended in toluene (75 ml) and stirred for 5 minutes at 60 °C. The suspension was cooled in an ice bath and then filtered providing (2R,3S)-3-(4-chloro-2-
- 20 methoxyphenoxy)-3-phenylpropane-1,2-diol (8.4 g) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.6 (s, 2 H) 2.8 (dd, J=8.4, 3.7 Hz, 1 H) 3.0 (ddd, J=7.4, 2.0, 1.9 Hz, 1 H) 3.7 (m, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 3.9 (m, 2 H) 5.2 (d, J=4.3 Hz, 1 H) 6.5 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 6.7 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1 H) 6.8 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H)



(1S,2S)-3-amino-1-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-1-phenylpropan-2-ol
(2R,3S)-3-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-3-phenylpropane-1,2-diol (23 g
74 mmol) was suspended in CH_2Cl_2 (250 ml). Triethylamine (12.5 ml 89
5 mmol) was added and the slightly cloudy solution was cooled to -30°C
(internal). A solution of chlorotrimethylsilane (9.9 ml 78 mmol) in CH_2Cl_2
(40 ml) was added dropwise over 45 minutes. The mixture was stirred at
 -30°C for an additional 10 minutes, at which time no starting diol
remained by TLC (thin-layer chromatography) to yield the silyl ether
10 ((1S,2R)-1-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-1-phenyl-3-
[(trimethylsilyl)oxy]propan-2-ol)

To the cold solution of silyl ether was added triethylamine (12.5 ml
89 mmol). A solution of methanesulfonyl chloride (6.9 ml 89 mmol) in
 CH_2Cl_2 (30 ml) was then added dropwise over 15 minutes. The mixture
15 was stirred at -30°C for an additional 45 minutes, at which time no starting
silyl ether remained by TLC, to yield the mesylate ((1R,2S)-2-(4-chloro-2-
methoxyphenoxy)-2-phenyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]methyl
methanesulfonate)

To the cold solution of mesylate was added 1M HCl (75 ml). The
20 mixture was warmed to room temperature and stirred for an additional 1
hour. The organic layer was separated and washed with 10% aqueous
 NaHCO_3 and then concentrated under reduced pressure to an oil
((1R,2S)-2-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl
methanesulfonate)

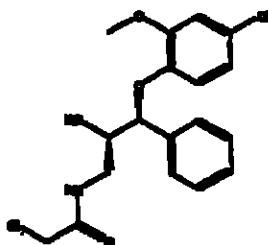
25 To a toluene (150 ml) solution of the oil to yield ((2R)-2-[(S)-(4-
chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]oxirane) was added
tetrabutylammonium chloride (1 g, 3.7 mmol), water (50 ml) and 50%
aqueous NaOH (20 g, 250 mmol). The biphasic mixture was stirred
rapidly at room temperature for 18 hours. The organic layer was
30 separated and washed with brine. The solution was concentrated under

133
134

121

reduced pressure to one-quarter of its original volume. MeOH (300 ml) was added and the solution was again concentrated under reduced pressure to one-quarter of its original volume.

- The solution above was diluted with MeOH (250 ml) and treated with concentrated NH_4OH (250 ml). The heterogeneous mixture was warmed to 40°C and stirred at that temperature for 3 hours during which time the mixture became homogenous. The solution was cooled to room temperature and stirred for an additional 18 hours. CH_2Cl_2 (200 ml) was added and the layers separated. The aqueous layer was extracted twice with 300 ml of CH_2Cl_2 . The combined organic layers were concentrated under reduced pressure to a paste that was suspended in ether (300 ml). The suspension was treated with aqueous HCl (500 ml, pH 4) and stirred rapidly at room temperature until all solids dissolved. The layers were separated and the aqueous layer was made basic with 5% aqueous NaOH. The resulting precipitate was extracted twice into 300 ml of CH_2Cl_2 . The organic solution was concentrated under reduced pressure to a gelatinous solid that was suspended in toluene (150 ml) and reconcentrated to provide (1S,2S)-3-amino-1-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-1-phenylpropan-2-ol (20 g) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.7 (dd, $J=13.0, 6.7$ Hz, 1 H), 2.8 (m, 1 H), 3.9 (s, 3 H), 4.0 (td, $J=6.8, 3.7$ Hz, 1 H), 4.8 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 6.5 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 6.7 (dd, $J=8.6, 2.5$ Hz, 1 H), 6.8 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.3 (m, 5 H). MS(APCI) 308.1 ($M+1$).

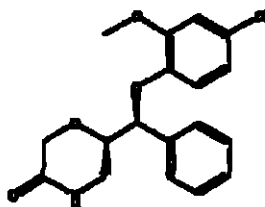


- 25 2-chloro-N-[(2S,3S)-3-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-phenylpropyl]acetamide.
(1S,2S)-3-amino-1-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-1-phenylpropan-2-ol (20 g, 65 mmol) was suspended in toluene (200 ml). Aqueous Na_2CO_3 solution (11 g in 150 ml water) was added to the mixture. The rapidly

135

122

stirred mixture was cooled in an ice bath. A solution of chloroacetylchloride (5.4 ml 67 mmol) in toluene (30 ml) was added dropwise over 10-15 minutes. The mixture was stirred for an additional 10 minutes at 0 °C then warmed to room temperature and stirred for an additional 1.5 hours. The layers were separated and the organic layer was washed with water and brine. The combined aqueous layers were washed with toluene. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to provide 2-chloro-N-[(2S,3S)-3-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-phenylpropyl]acetamide as a thick oil (25 g). ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.2 (ddd $J=13.8$ 6.9 5.3 Hz, 1 H) 3.4 (ddd $J=13.8$, 5.8 3.9 Hz, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 4.0 (s, 2 H) 4.1 (m, 1 H) 4.7 (d $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.5 (d $J=8.6$ Hz, 1 H) 6.7 (dd $J=8.5$ 2.4 Hz, 1 H) 6.9 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.4 (m, 5 H). MS(APCI) 420.0(M+36(HCl)) 382.1 (M-2).

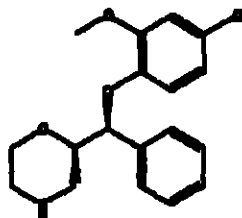


(6S)-6-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholin-3-one.
2-Chloro-N-[(2S,3S)-3-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-phenylpropyl]acetamide (25 g 85 mmol) from above was dissolved in isopropanol (200 ml). To this was added a solution of potassium tert-butoxide (15 g 130 mmol) isopropanol (200 ml) dropwise over 1 hour. The mixture was stirred at room temperature for an additional 1.5 hours then acidified with 10% aqueous HCl. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between water 250 ml and 1:1 EtOAc: CH_2Cl_2 (500 ml). The aqueous layer was extracted with EtOAc (200 ml) and the combined organics were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to provide (6S)-6-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholin-3-one as a thick oil (22 g). ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.0 (dt, $J=11.8$ 3.5

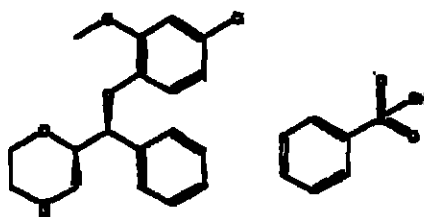
135
136

123

Hz, 1 H) 3.3 (m, 1 H) 3.8 (s, 3 H) 4.2 (ddd, $J=10.4$, 6.4, 3.2 Hz, 1 H) 4.3 (d, $J=17.0$ Hz, 1 H) 4.4 (m, 1 H) 5.2 (d, $J=6.2$ Hz, 1 H) 6.3 (s, 1 H) 6.7 (m, 2 H) 6.8 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H) MS(APCI) 348.1 (M+1)



- 5 (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
(6S)-6-[(S)-(4-Chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholin-3-one
(1.7 g, 4.8 mmol) prepared as above was dissolved in toluene (75 ml). To
this was added a toluene solution of Red-Al (sodium bis(2-
methoxyethoxy)aluminum hydride Aldrich) (4.5 ml 65% solution diluted to
10 15 ml 14.7 mmol) dropwise over 15 minutes. The mixture was stirred at
room temperature for 2 hours then quenched with 5% aqueous NaOH (15
ml). The layers were separated and the aqueous washed with toluene (50
ml). The combined organics were dried over Na_2SO_4 , filtered and
concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica
15 gel chromatography eluting with 5%-15% isopropanol in CH_2Cl_2 , providing
(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine (1.13
g) as a clear viscous oil. ^1H NMR (400 MHz, CH_2Cl_2 -d₂) δ ppm
2.0 (s, 2 H) 2.7 (m, 2 H) 2.8 (m, 2 H) 3.7 (td, $J=11.2$, 3.2 Hz, 1 H) 3.8 (s, 3
H) 4.0 (m, 2 H) 5.1 (d, $J=6.2$ Hz, 1 H) 6.6 (m, 2 H) 6.8 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H)
20 7.3 (m, 5 H) MS(APCI) 334.1 (M+1)



(2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
benzene sulfonate.

- (2S)-2-[(S)-(4-Chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine (7 g,
25 21 mmol) prepared as above was dissolved in isopropanol (50 ml) and
then diluted with tert-butyl methyl ether (100 ml). A isopropanol solution of

136
137

124

benzenesulfonic acid (3.5 g, 22 mmol, 20 ml) was then added and the mixture stirred at room temperature. The resulting precipitate was filtered and recrystallized from acetonitrile to provide (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine benzene sulfonate (6.25 g) as fine needles. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.0 (s, 2 H) 2.7 (m, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.7 (td, J=11.2, 3.2 Hz, 1 H) 3.8 (s, 3 H) 4.0 (m, 2 H) 5.1 (d, J=6.2 Hz, 1 H) 6.6 (m, 2 H) 6.8 (d, J=1.4 Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H). MS(APCI) 334.1 (M+1).

Example 112

10 (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine fumarate

(2S)-2-[(1S)-(4-Chloro-2-methoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester was prepared in a manner analogous to that used in the preparation of (2S)-2-[(1S)-(2-chloro-4-fluorophenoxy)-(3-fluorophenyl)methyl]morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester in the synthesis of Example 38. (2S)-2-[(1S)-(4-Chloro-2-methoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (0.09 g, 0.21 mmol) was taken up in 5 ml dichloromethane cooled to 0°C and 2 ml trifluoroacetic acid (TFA) was added. The ice bath was removed, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent and acid were removed under reduced pressure. To the residual oil was added 10 ml H₂O and 10 ml CH₂Cl₂. The biphasic mixture was shaken, and the aqueous layer collected. The pH value of the mixture was adjusted to 13 by adding 1-2 ml 1.0 M NaOH solution. The aqueous phase was extracted using 10 ml CH₂Cl₂. The organic phase was washed with 10 ml H₂O and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure providing 0.068 g (0.20 mmol) 2-[(4-Chloro-2-methoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine as an oil. The 2-[(4-Chloro-2-methoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was then dissolved in 1 ml acetone. The resulting solution was added to a solution of 24 mg (0.20 mmol) fumaric acid in 5 ml acetone and stirred at room temperature. A white gel-like precipitate appeared in about 1 minute. The precipitate was collected by filtration, washed by three times with 1 ml of acetone, and

137
138

125

dried under vacuum to give 89 mg (0.20 mmol) of (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine fumarate salt as a white solid (MP=135-139°C)

Example 113

5 (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine besylate

Approximately 146 mg of benzenesulfonic acid was added to 309 mg of (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine (as a clear oil). Approximately 2 ml of methanol was added and solution was
10 sonicated for less than 1 minute. The solution was placed under stream of N₂ gas until precipitation was observed. The suspension was then placed in a 40 °C vacuum oven for approximately 30 minutes (a vacuum was pulled but pressure was not controlled). Approximately 15 ml of isopropyl alcohol was added and suspension was stirred for approximately 2
15 hours. A solid was collected on a 0.2 µm polypropylene membrane using vacuum filtration. The solid was dried in 40 °C vacuum oven (approximately 1 hour vacuum was pulled but pressure was not controlled) to give (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine besylate

20

Example 114

(2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrochloride

8.05 mg of concentrated HCl was added to 10.25 mg of (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine in 1 ml MeOH.
25 The solution placed under stream of N₂ gas until solvent had evaporated. A mixture of white solid and gel was observed. Approximately 1 ml of methyl tert-butyl ether and approximately 750 µL of isopropyl alcohol were added and solution was capped and stirred overnight. The solid was recovered on a 0.2 µm filter membrane using vacuum filtration and then
30 dried in a vacuum oven at 40 °C for approximately 1 hour to give (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrochloride

Example 115

139

128

(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
camsylate

- 800 μ L of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine in MeOH (concentration = 10.25 mg/ml) was added to 5.8 mg of camphorsulfonic acid). The solution was placed under stream of N_2 gas until solvent had evaporated. A clear gel remained. Approximately 1 ml of methyl tert-butyl ether and 200 μ L of isopropyl alcohol (IPA) was added and solution was sonicated for about 1 minute. A white precipitate was observed. 400 μ L more IPA was added and solution was stirred overnight. The solution was placed under stream of N_2 gas until solvent had evaporated and resultant solid was dried in a 40 °C vacuum oven for approximately 2 hours to give (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine camsylate.

Example 116

- 15 (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
citrate, (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine L-tartrate, and (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine fumarate
- 500 μ L aliquots of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine in MeOH (concentration = 31.7 mg/ml) were added to 5.7 mg citric acid, 4.5 mg L-tartaric acid, and 3.5 mg fumaric acid. The solutions were then placed under stream of N_2 gas until the solvent had evaporated. Approximately 2 ml of methyl tert-butyl ether was added each vial. Each vial was then subsequently sonicated for about 1 minute. A white precipitate was observed in all vials. The precipitate in the citric acid solution formed a thick gum. The solutions were again placed under stream of N_2 gas until the solvent had evaporated. Solid was observed in vials with L-tartaric acid and fumaric acid. Approximately 1.5 ml dichloromethane (DCM) was pipetted into all vials and solutions were stirred overnight. Solid was observed in all vials. The solids were recovered with 0.2 μ m PTFE (polytetrafluoroethylene) membrane filters using vacuum filtration. The solids were then dried in a vacuum oven at 40°C for approximately 20 minutes to respectively give

139
140

127

(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine citrate (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine L-tartrate, and (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine fumarate.

5

Example 117

(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine L-Tartrate, Phosphate, and Citrate

Equimolar aliquots (820 μ L, 790 μ L and 850 μ L) of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine in MeOH (concentration = 31.7 mg/ml) were added to 7.36 mg phosphoric acid (MW = 98) 12.15 mg citric acid (MW = 192) and 10.25 mg L-tartaric acid (MW = 150) respectively. The solutions were placed under streams of N₂ gas until solvents had evaporated. Approximately 1 ml of methyl tert-butyl ether was added to each and solutions were sonicated for about 5 minutes. Approximately 4 ml of isopropyl alcohol was added to each and solutions were sonicated again (<1 minute). The solutions were stirred overnight, uncapped. Precipitate was observed in all vials. The solids were collected from remaining solvents using vacuum filtration and all were observed to deliquesce upon exposure to air.

20

Example 118

(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrobromide

880 μ L of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine in MeOH (concentration = 31.7 mg/ml) was added to 11.85 mg of concentrated hydrobromic acid. The solution was placed under stream of N₂ gas until solvent had evaporated. Approximately 1 ml of methyl tert-butyl ether was added and solution was placed in hood uncapped overnight to evaporate the solvent. Approximately 2 ml of isopropyl alcohol was added and suspension was stirred overnight, uncovered. The solvent evaporated to give (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrobromide as a white solid.

Example 119

140
141

128

**(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
ediyate**

880 μ L of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine in MeOH (concentration = 31.7 mg/ml) was added to 13.4 mg of ethane disulfonic acid (MW = 190). The solution placed under stream of N_2 gas until solvent had evaporated. Approximately 1 ml of methyl tert-butyl ether was added and solution was sonicated for about 5 minutes. Approximately 4 ml of isopropyl alcohol was added and solution was sonicated again (<1 minute). The solution was stirred overnight, uncapped. The solid was collected from remaining solvent using vacuum filtration. The solid was dried for approximately 20 minutes in a desiccator chamber attached to a vacuum pump to give (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine ediyate.

Example 120

**(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
succinate**

830 μ L of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine in MeOH (concentration = 31.7 mg/ml) was added to 7.87 mg of succinic acid. The solution placed under stream of N_2 gas until solvent had evaporated. Approximately 1 ml of dichloromethane was added and vial was left uncapped in hood for approximately 48 hours. Solvent had evaporated and white solid remained ((2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine succinate).

25

Example 121

Powder X-ray Diffraction (PXRD)

The experimental powder x-ray diffractions of the compounds of Examples 113-116, 118 and 120 were carried out utilizing a Bruker D8 X-ray powder diffractometer with GADDS (General Area Diffraction Detector System) C2 system with a single Goebel mirror configuration. The scans were run with the detector at 15.0 cm. Theta 1 or the collimator was at

7° and Theta 2 or the detector was at 17°. The scan axis was 2-omega with a width of 3°. At the end of each scan theta 1 is at 10° and theta 2 is at 14°. Samples were run for 60 seconds at 40 kV and 40 mA with CuK α radiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Scans were integrated from 6.4° to 41° 2 θ . The samples were run in ASC-6 sample holders purchased from Gem Dugout (State College PA). The samples were placed in the cavity in the middle of the sample holder and flattened with a spatula to be even with the surface of the holder. All analyses were conducted at room temperature (generally 20°C - 30°C). Scans were evaluated using DiffracPlus software release 2003, with Eva version 9.0 0.2.

The experimental powder x-ray diffractions of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine edisylate (Example 119) was carried out utilizing a Rigaku Ultima + diffractometer with CuK α (40 mA, 40 kV $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) radiation. Diffractometer had an IBM compatible interface and was equipped with 6 position autosampler. Sample was tapped out of vial and pressed onto zero-background alicon in aluminum holder. Holder was purchased from Gem Dugout (State College PA). Sample width was 5 mm. The scans were run using a continuous $\theta/2\theta$ coupled scan 3.00° to 45.00° in 2 θ scan rate of 1°/min: 1 2 sec/0.04 step. Slits I and II were at 0.5°, slit III at 0.6°. Samples were stored and run at room temperature. Samples were spun at 40 rpm around vertical axis during data collection. The scan was evaluated using DiffracPlus software release 2003 with Eva version 9 0.0.2.

Summaries of the angle (2theta) values and intensity values (as a % of the value of the tallest peak) from the spectra are reported below in Table 2-((2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine besylate) Table 3 ((2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrochloride) Table 4 ((2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine camsylate) Table 5 ((2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine citrate), Table 6 ((2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine L-tartrate) Table 7 ((2S)-2-

At
142

130

[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine fumarate)

Table 8 ((2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-

methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrobromide) Table 9 (

(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

5 ediyate) and Table 10 ((2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-

methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine succinate)

Table 2

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
8.9 °	11.1	19.9 °	42.4
10.8	15.8	20.8 °	45.5
12.0 °	14.9	21.5	31.5
13.9 °	19.3	22.4 °	71.2
14.3 °	23.8	22.9 °	60.2
15.1 °	14	23.9 °	55.1
16.8 °	59.1	25.7 °	44.9
17.0 °	40.3	27.0 °	40.1
17.8 °	54	28.5 °	18.6
18.9 °	100	31.0 °	22.2
19.4 °	66.4		

10

Table 3

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
9.1 °	31.1	24.2	64.6
11.9 °	24.3	24.7 °	71.7
13.9	17.8	25.8 °	55.3
16.0 °	40.8	27.8 °	43.8
17.1 °	51.8	28.9 °	32.9
19.0	27.5	30.4 °	22
19.8	57.9	31.5 °	24.2
20.1 °	71.3	32.8 °	44.2
20.9 °	100	35.7 °	26.7
23.5 °	58.2	37.4 °	18.6

Table 4

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
12.1°	49.3	21.2 °	39.4
13.8 °	26.8	22.5 °	44.9

143
144

131

15.1	64.9	24.2 °	28.2
16.4	49.8	25.7	46.9
17.5 °	39.1	27.1	29.8
18.1	100	29.9	16.9
18.9 °	36	30.8	18.4
19.7 °	45.1	35.6	21.5
20.4	39.5	38.0	19

Table 5

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
11.2 °	98.3	19.7 °	91.9
11.7 °	83.5	20.9 °	52.2
12.6	40.6	22.7 °	100
14.2 °	34.1	24.5	82.8
16.7	58.2	25.9 °	47.9
17.6 °	49.9	28.1 °	37.2
18.7 °	58.2		

Table 6

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
8.7 °	22.9	20.9	49.1
10.5 °	15.3	21.9 °	82.4
12.4	26.8	22.9 °	73
13.1	100	23.9	45.6
14.6 °	36.3	24.7 °	25.4
15.9 °	35.4	25.6	35.4
16.9	22.8	26.6 °	30.4
17.9 °	41.5	27.1 °	25.2
18.4 °	31.3	29.3	27.2
19.3 °	36.7	31.0	23.3
20.0 °	50.6	32.9 °	17.9
20.9 °	49.1	37.3 °	19.4
21.9 °	62.4		

5

Table 7

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
12.0 °	45.8	22.2	46.9
13.7 °	32	23.9 °	61
15.0 °	31.7	25.1 °	34.5
15.7 °	25.7	26.1 °	34.9

132

18.4	58.7	27.4	49.4
19.4 °	100	35.4	24.8
20.0	82.1		

Table 8

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
10.6 °	15.5	29.8	75.3
11.9 °	12.8	25.4	63.9
13.8 °	20.5	27.1 °	23.2
14.8 °	11.3	28.3	21.2
16.8 °	20.2	28.7 °	23.5
17.5 °	27.4	29.8 °	32.8
19.2 °	23.8	31.5°	21.8
19.7	23.8	33.8	20.5
20.5 °	42.1	35.1 °	18.6
21.1	100	36.0 °	13.6
23.1 °	79.3	38.3 °	14.3

Table 9

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
3.4 °	100	18.5 °	57.9
4.7 °	53.8	19.9	60.1
5.2 °	53.3	22.1	47.3
6.8	21.8	23.1 °	30.6
8.5	22.7	25.2 °	32.5
9.5	27	25.9	31.4
11.8 °	25.4	28.7 °	21.3
13.8 °	30.9	28.7	18.3
15.9 °	12.3	42.4	13.9
17.0 °	28.7		

Table 10

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
11.8 °	58.1	24.8	27.2
13.8 °	20.5	26.0 °	20.8
14.8 °	28.9	26.7 °	20.4
15.7 °	14.8	27.4	47
18.2 °	57.2	28.9	20.8
19.4 °	76.5	29.9	18.3
20.0 °	77.5	32.3	17.4

183

22.6	41	33.5	13.8
23.5	100	35.1	20
24.8 °	27.2	37.5	12.3
28.0 °	20.8		

Example 122**Differential Scanning Calorimetry**

- Differential scanning calorimetry (DSC) was carried out on a TA Instruments DSC Q1000 V8.1 Build 281. Samples were prepared by weighing a sample into an aluminum pan which was then covered with a pierced aluminum lid (TA Instruments' part nos. 900786.901 (bottom) and 900779.901 (top)). The experiment started at ambient temperature and heated the sample at 10 °C/minute to 250 °C under a nitrogen gas purge (flow rate was 50 ml/min). Data was analyzed using Universal Analysis 2000 for Windows 85/88/2000/NT/Ma/XP version 3.8B Build 3.8.019. The DSC analyses of the camphylate and HCl salts were carried out as for the besylate salt, except the samples were scanned from ambient temperature to 200 °C. The DSC analyses of the HBr L-tartrate salt, and citrate salts were carried out as for the besylate salt, except the samples were scanned from ambient temperature to 175 °C. The DSC analyses of the succinate, and fumarate salts were carried out as for the besylate salt, except the samples were scanned from ambient temperature to 150 °C. The DSC analysis of the edylate salt was carried out as for the besylate salt, except the samples were scanned from ambient temperature to 300 °C. The melting point onset (°C) for the salts and the amount of the material analyzed are reported in Table 11.

Table 11

#	Name	Melting Peak Onset (°C)	Amount (mg)
1	(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine besylate	180.97	2.85
2	(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrochloride	148.11	2.18

146
147

134

3	(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine besylate	182.03	2.54
4	(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine citrate	119.29	2.66
5	(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine L-tartrate	92.68	1.52
6	(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine fumarate	119.88	1.24
7	(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine hydrobromide	106.48	2.75
8	(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine edisylate	189.23	2.68
9	(2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine succinate	98.24	1.93

Example 123

Vapor Sorption Analysis of besylate, HCl, edisylate, and fumarate salts of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

- 5 The propensity of besylate, hydrochloride, edisylate and fumarate salts of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine to absorb water vapor was studied at various relative humidities (RH). The besylate hydrochloride and edisylate salts were analysed using a VTI Corporation SGA-100 Symmetric Vapor Sorption Analyzer equipped with
- 10 a CI Electronics Limited, CI MK2, 1 Gram Microbalance an EdgeTech MODEL 2000 DEWPRIME DF DEWPOINT HYGROMETER, and an JULABO USA Inc F25-HE Refrigerated and Heated Circulator. The following method was used:

Drying Temp	60 °C
Heating Rate	5 °C/min
Max Drying Time -	60 min
Equil Crit	0.0100 wt % in 2 min
Expt Temp	25 °C
Max Equil Time	180 min
Equil Crit -	0.0100 wt % in 5 min
RH Steps (Besylate and Hydrochloride Salts)	10 30, 50 70 80 70 50 30
-	10

147
148

RH Steps (Edisylate Salt) 10, 30 50 70 90, 70
Data Logging Interval 1 00 min or 0 0100 wt %

The propensity of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine edisylate to absorb water was similarly analyzed using a VTI Corporation SGA-100 Symmetric

- 5 Vapor Sorption Analyzer equipped with a CAHN INSTRUMENTS INC INC D-200 Digital Recording Balance an EdgeTech MODEL 2000 DEWPRIME DF DEWPOINT HYGROMETER, and a JULABO USA, Inc F25-HD Refrigerated and Heated Circulator The following method was used:

Drying Temp 80 °C
Heating Rate 5 °C/min
Max Drying Time 120 min
Equil Crit 0.0100 wt % in 5 min
Expt Temp 25 °C
Max Equil Time 60 min
Equil Crit 0.0100 wt % in 5 min
RH Steps 10 to 90 to 10 by 10
Data Logging Interval -2.00 min or 0.0100 wt %

10

The percent mass change at 90% relative humidity (RH) as compared to the original mass of the sample is reported in Table 12. The calculated moles of water uptake per total moles of the sample is reported in Table 12.

15

Table 12

salt	% mass change at 90% RH	moles water uptake per total moles of sample at 90% RH
besylate	0.84	0.17
HCl	3.8	0.77
edisylate	4.6	1.32
fumaric	2.8	0.69

Example 124

A single crystal structure of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine besylate was solved from
20 material made as in Example 110. The data were collected at room

148
149

138

temperature using an APEX (Bruker-AXS) diffractometer. The structure was solved in the orthorhombic space group $P2_12_12_1$ with $Z=4$ ($a=5.9086(18)$ Å, $b=16.755(5)$ Å, $c=49.587(15)$ Å). The structure solution contains two free-form besylate counterion pairs in the asymmetric unit. Hydrogen atoms were placed in calculated positions. The crystal structure shows that there is one besylate counter ion per (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine molecule.

The crystal structure (not shown) is consistent with the molecular formula of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine.

The final model was refined to a goodness fit of 0.959 with $R_1=0.0874$ ($>2\sigma(I)$) and $wR_2=0.1246$ ($>2\sigma(I)$). The absolute configuration of (2S)-2-[(S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine besylate was determined from the flack parameter 0.0108 (esd 0.1279) vs 0.9798 (esd 0.1298) for the inverted structure. A calculated PXRD pattern was obtained from Material Studio software suite (Figure 19).

Summaries of the angle (2theta) values and intensity values (as a % of the value of the tallest peak) from the spectra are reported below in Table 13.

Table 13

Angle (2theta)	Intensity %	Angle (2theta)	Intensity %
8.9°	20.8	19.9°	30.6
10.7	28.0	20.6	30.7
12.0°	10.0	21.5°	14.1
13.9	12.5	22.4°	42.3
14.3	17.3	22.9°	41.2
15.1°	17.6	23.9°	33.9
16.6°	70.35	25.7	22.1
17.0°	32.9	27.0	22.0
17.7°	42.0	28.5°	8.8
18.9	100	31.0°	8.7
19.4°	47.2		

Example 124

Compounds of the present invention may be assayed for their ability to treat fibromyalgia – like pain in a rat model of capsaicin-induced mechanical allodynia (e.g. Sluka KA, (2002) *J of Neuroscience*, 22(13) 5687-5693). For example, a

137

rat model of capsaicin-induced mechanical allodynia) was be carried out as follows

On day 0 male Sprague-Dawley rats (~150 g) in the dark cycle were placed in suspended wire-bottom cages and allowed to acclimate for 0.5 hour in a darkened, quiet room. The day 0 paw withdrawal threshold (PWT) was determined on the left hind paw by Von Frey hair assessment using the Dixon up and down method. After assessment, the plantar muscle of the right hind paw was injected with 100 µl capsaicin (0.25% (w/v) in 10% ethanol, 10% Tween 80 in sterile saline). On day 6 the PWT of the left hindpaw (contralateral from injection site) was determined for each animal. Animals from the day 6 prereads with PWT ≤ 11.7 g were considered allodynic responders and were regrouped so that each cage had similar mean PWT values. On day 7 responders were dosed subcutaneously with 10 mg compound/kg body weight, or with vehicle alone. The vehicle was phosphate buffered saline containing 2% Cremophor® EL (BASF). The contralateral PWT values were determined at 1 hour after the single dose with the investigator blinded to the dosing scheme.

For each animal the day 6 PWT value was subtracted from the 1 hour PWT value to give a delta PWT value that represents the change in PWT due to the 1 hour drug treatment. In addition, the day 6 PWT was subtracted from the day 0 PWT to give the baseline window of allodynia present in each animal. To determine % inhibition of allodynia of each animal normalized for vehicle controls the following formula was used: % Inhibition of Allodynia = 100 x [(Delta PWT(drug) - mean Delta PWT(vehicle)) / (Baseline - mean Delta PWT(vehicle))]

The mean percent inhibition of allodynia values (for eight animals assayed for each compound) are shown in table 14. Values above 30% inhibition were found to be significant when compared to vehicle controls (evaluated by ANOVA and Dunnett's tests)

Table 14

Example Number	% Inhibition
37	80.3
38	59
41	21.1

150
151

W 2003/105100

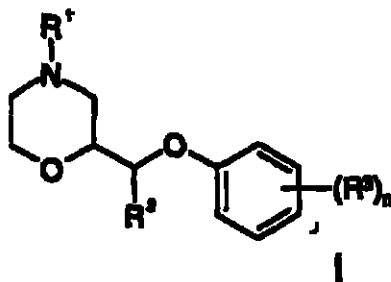
PCT/IB2003/001154

138

45	54.8
48	48.1
48	6.5
62	7
68	35.8
62	40.5
70	27.3
79	99.5
80	40
87	9.3
89	27.8
83	39
102	68.5
105	13.7
110	71.1
(2S)-2-((1S)-2-ethoxyphenyl)(phenylmethyl)morpholine	17

Claims

- 1 Use of a compound of Formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in mammals in which the regulation of monoamine transporter function is implicated, wherein the disorder is selected from urinary disorders, pain, premature ejaculation, ADHD and fibromyalgia and the compound of Formula (I) is



- and pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof wherein:

- R^1 is H or C_{1-6} alkyl;
- R^2 is aryl, het, $(CH_2)_n$ aryl or R^4 wherein each of the aryl, het and R^4 groups is optionally substituted by at least one substituent independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_nCF_3$, CN, $CONH_2$, $CON(H)C_{1-6}$ alkyl, $CON(C_{1-6}alkyl)_2$, hydroxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, SCF_3 , $C_{1-6}alkyl-SO_2$, $C_{1-4}alkyl-S-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl-S-C_{1-4}alkylNR^{10}R^{11}$ and $NR^{10}R^{11}$;
- each R^3 is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_nCF_3$, CN, $CONH_2$, $CON(H)C_{1-6}$ alkyl, $CON(C_{1-6}alkyl)_2$, hydroxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, SCF_3 , $C_{1-6}alkylSO_2$, $C_{1-4}alkyl-S-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl-S-C_{1-4}alkylNR^{10}R^{11}$ and $NR^{10}R^{11}$;
- n is an integer between 0 and 4 wherein when n is 2, the two R^3 groups together with the phenyl ring to which they are attached may represent a benzofused bicyclic ring comprising a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a phenyl group

140

fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one N, O or S heteroatom

R⁴ is a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a phenyl group fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one N, O or S heteroatom,

R¹⁰ and R¹¹ are the same or different and are independently H or C₁₋₄alkyl

y is 1 or 2,

z is an integer from 1 to 3

aryl is phenyl, naphthyl, anthracyl or phenanthryl; and

het is an aromatic or non-aromatic 4-, 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N, O or S heteroatom, optionally fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a second 4-, 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N, O or S heteroatom;

provided that the compound is not 2-[(2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2. Use of a compound according to Claim 1 wherein R¹ is H

3. Use of a compound according to Claim 1 or Claim 2 wherein R² is phenyl or an aromatic 5- or 6-membered heterocycle containing at least one N, O or S heteroatom, each optionally substituted by at least one substituent independently selected from C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₃, O(CH₂)₃CF₃, CN, CONH₂, CON(H)C₁₋₄alkyl, CON(C₁₋₄alkyl)₂, hydroxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy, SCF₃, C₁₋₄alkyl-SO₂-, C₁₋₄alkyl-S-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl-S-C₁₋₄alkylNR¹⁰R¹¹ and NR¹⁰R¹¹

4. Use of a compound according to Claim 3 wherein R² is phenyl, pyridinyl or thiazole, wherein each of the phenyl, pyridinyl and thiazole groups is optionally substituted by at least one substituent independently selected from C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₃, O(CH₂)₃CF₃, CN, CONH₂, CON(H)C₁₋₄alkyl, CON(C₁₋₄alkyl)₂

152
153

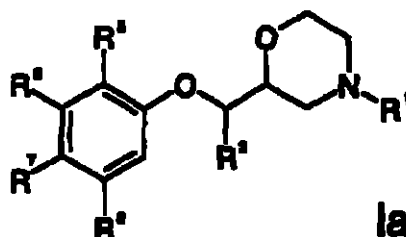
153
154

141

alkyl)₂, hydroxy-C₁₋₆alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy
 SCF₃, C₁₋₆alkyl-SO₂, C₁₋₄alkyl-S-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl-S-, C₁₋₄alkylNR¹⁰R¹¹ and NR¹⁰R¹¹

- 5 5 Use of a compound according to any preceding claim, wherein the optional substituents for R² are selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₃, CN and C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl
- 10 6. Use of a compound according to any preceding claim wherein each R³ is independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₃, CN and C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl or when n is 2, the two R³ groups together with the phenyl ring to which they are attached may represent a benzofused bicyclic ring comprising a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a phenyl group fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one N, O or S heteroatom.
- 15 7 Use of a compound according to Claim 6, wherein each R³ is independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₃, CN and C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl
- 20 8 Use of a compound according to Claim 7 wherein each R³ is independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, OH, F, Cl, CF₃, OCF₃, OCHF₃, CN and C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl
- 25 9. Use of a compound according to any preceding claim, wherein n is 1, 2 or 3.
- 30 10. Use of a compound according to Claim 9 wherein n is 2 or 3.
- 11 A method of treatment of urinary disorders, pain, premature ejaculation, ADHD or fibromyalgia, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I as defined in any of Claims 1 to 10

12. A compound of Formula Ia.



and pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof wherein.

R^1 R^2 R^4 R^{10} R^{11} y z aryl and het are as defined in any of Claims 1 to 10.

R^5 is C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_3CF_3$, CN, hydroxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkoxy, SCF_3 , C_{1-6} alkyl- SO_2 , C_{1-6} alkyl-S- C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkyl-S-

R^6 R^7 and R^8 are each independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_3CF_3$, CN, hydroxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkoxy, SCF_3 , C_{1-6} alkyl- SO_2 , C_{1-6} alkyl-S- C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkyl-S-

or two of R^6 R^7 or R^8 together with the phenyl ring to which they are attached may represent a benzofused bicyclo ring comprising a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a phenyl group fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one N O or S heteroatom.

provided that at least one of R^6 R^7 or R^8 is not H

13. A compound according to Claim 12 wherein R^5 is C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN or C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl.

14. A compound according to Claim 12 or Claim 13, wherein R^6 R^7 and R^8 are each independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN and C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl.

143

15 A compound according to any of Claims 12 to 14 wherein R¹ is H

16. A compound according to any of Claims 12 to 15 wherein R¹ is H

R² is phenyl optionally substituted by at least one substituent selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂ and CN;

R² is C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, OCF₃ or OCHF₂, and

10 R³, R⁷ and R⁸ are each independently selected from H and halo

17 A compound according to Claim 12 wherein the compound is selected from

2-[(4-chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine,

15 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

2-[(4-chloro-2-(difluoromethoxy)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine,

2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

2-[(4-chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(3-chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

20 2-[(4-chloro-2-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

2-[(2,3-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine,

2-[(4-chloro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(2,4-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

2-[(3-chloro-2-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

25 2-[(2-chloro-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(2,3-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

2-[(2,4-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

6-chloro-2-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile;

30 3-methoxy-4-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile,

6-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]quinoline

2-[(3-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[phenyl[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine

156
157

144

- 2-[[4-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine
 2-[(4-fluoro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 3-chloro-4-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]benzonitrile
 2-[[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine
 5 2-[(2,5-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
 2-[(3-chlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(2-chloro-3,5-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine
 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine
 10 2-[(2,3-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(2,4-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(2,3-dichlorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine,
 2-[(2,3-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[phenyl[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine
 15 2-[[2-(difluoromethoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
 2-[(3-chloro-2-ethoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine
 2-[(2,4-dichlorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine,
 2-[(3-chloro-2-ethoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine
 20 2-[(2,3-difluorophenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine
 2-[[4-chloro-2-(methoxymethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine
 2-[phenyl(2,3,4-trifluorophenoxy)methyl]morpholine
 2-[(5-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
 2-[(2-methoxy-4-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
 25 2-[(3-chloro-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine,
 2-[phenyl(2,3,5-trifluorophenoxy)methyl]morpholine,
 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(2-fluorophenyl)methyl]morpholine
 5-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]isoquinoline
 2-[(4-chloro-3-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
 30 6-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]quinoline
 2-[(2,3-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
 2-[(4-fluoro-2-methoxyphenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine
 7-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]quinoline
 7-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]isoquinoline

157
158

145

2-[(4-fluoro-2-methoxyphenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine
2-[(4-chloro-3-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
2-[(2,4-dichlorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine
2-[(2-chloro-4-fluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine
5 2-[(2,4-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine
2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(2-fluorophenyl)methyl]morpholine
2-[(2,5-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
2-[(3-chloro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
2-[(2-chloro-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
10 2-[(5-fluoro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
2-[(5-chloro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
2-[(2-chloro-3-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
2-[(3-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine and
2-[(2-difluoromethoxy)-4-fluorophenoxy](phenyl)methyl]morpholine.

15

18. A compound according to Claim 17 which is 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

20

19. A compound of Formula Ia as defined in any of Claims 12 to 18 for use as a medicament.

25

20. Use of a compound of Formula Ia as defined in any of Claims 12 to 18 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated

30

21. Use of a compound according to any of Claims 20 wherein the monoamine transporter function includes serotonin or noradrenaline reuptake.

22. Use of a compound according to Claim 21 wherein the monoamine transporter function includes serotonin and noradrenaline reuptake

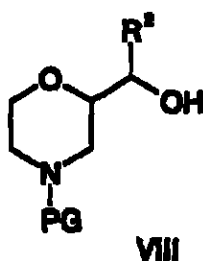
158
159

146

23. Use of a compound according to Claim 22 wherein the disorder is urinary incontinence

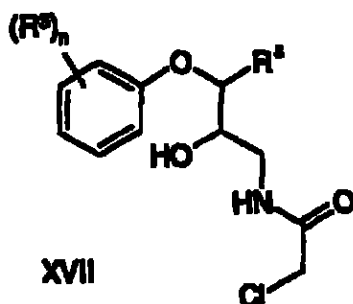
24 Use of a compound according to Claim 23, wherein the disorder is genuine stress incontinence or stress urinary incontinence.

25 A process for the preparation of a compound of Formula I as defined in any of Claims 1 to 10 the process including either (i) reacting a compound of formula VIII

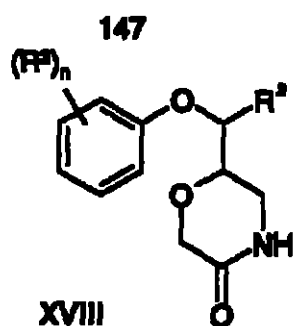


wherein PG is a suitable protecting group with a phenol compound of formula $(R^2)_n\text{PhOH}$ under suitable conditions followed by deprotection as necessary or

(ii) cyclizing a compound of formula XVII

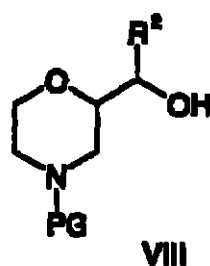


to provide a compound of formula XVIII

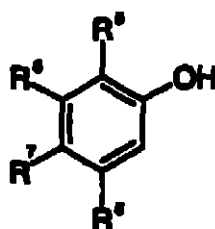
154
160

followed by removal of the carbonyl oxygen (=O) from the morpholinone group

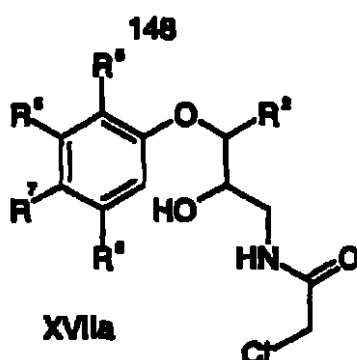
- 5 26. A process for the preparation of a compound of Formula Ia as defined in any of Claims 12 to 18 the process including either (i) reacting a compound of formula VIII.



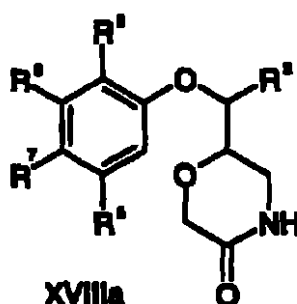
- 10 wherein PG is a suitable protecting group, with a phenol compound of formula.



under suitable conditions followed by deprotection as necessary or (ii) cyclising a compound of formula XVlla.

161
168

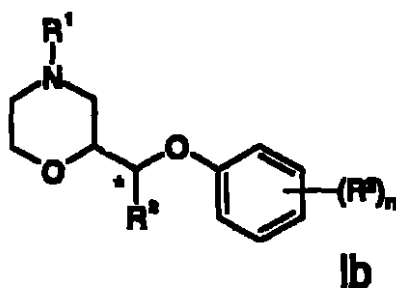
to provide a compound of formula XVIIa.



5

followed by removal of the carbonyl oxygen (=O) from the morpholinone group

27 A compound of formula Ib:



10

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein.

both of the carbons identified with a * are of the S conformation

R¹ is H or C₁₋₆alkyl

R² is phenyl or pyridinyl that is optionally substituted by one to three substituents independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₃, or CN

15

n is an integer from one to five and

162
161

149

R^2 is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, or CN;

provided that the compound is not 2-[(2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine.

5

28. A compound according to claim 27 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein n is an integer from one to three wherein R^2 is phenyl that is optionally substituted by one to three substituents independently selected from fluoro, chloro, methyl, or methoxy; R^3 is independently selected from methoxy, chloro, bromo, fluoro, methyl, CF_3 , n-propyl, or CN; and R^1 is H.

10

29. A compound according to claim 28, or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein n is two or three; R^2 is phenyl that is optionally substituted by one to three substituents independently selected from fluoro, chloro, methyl, or methoxy; R^3 is independently selected from methoxy, chloro, bromo, fluoro, methyl, CF_3 , n-propyl, or CN; and R^1 is H.

15

30. A compound according to claim 27 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein said compound is selected from the group consisting of:

20

(28)-2-[(18)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

25

(28)-2-[(15)-(2,3-Difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine

(28)-2-[(15)-(3-Chloro-2-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

(28)-2-[(15)-(3-Fluorophenyl)-o-tolyl(methyl)morpholine

30

(28)-2-[(18)-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-(3-methoxyphenyl)methyl]morpholine

(28)-2-[(15)-(3-Fluorophenyl)(2-methoxy-4-methylphenoxy)methyl]morpholine

163
162

150

(2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine

(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-(3-fluorophenyl)methyl] morpholine and

5 (2S)-2-[(1S)-(4-Fluoro-2-methoxyphenoxy)(3-fluorophenyl)methyl] morpholine.

31 (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

10

32 (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine.

33 (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine besylate.

15

34. Crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine besylate.

20

35. A crystalline (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine besylate having a X-ray powder diffraction spectrum comprising the following 2-theta values ± 0.1 measured using CuK α radiation: 16.6 18.9 and 22.4

25

36. A composition comprising:

a therapeutically effective amount of a compound according to claim 27 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier

30

37 A composition according to claim 36, wherein said compound is (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine or a pharmaceutically acceptable salt thereof

164
X63

151

38 A composition according to claim 37 wherein said compound is (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine besylate.

5 39 Use of a compound of Formula Ib as defined in any one of Claims 27-33 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder selected from the group consisting of ADHD genuine stress incontinence stress urinary incontinence depression generalised anxiety disorder fibromyalgia, and pain.

10

40 Use of a compound according to Claim 39 wherein said compound is (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine or a pharmaceutically acceptable salt thereof

15

41 Use of a compound according to Claim 40 wherein said disorder is fibromyalgia.

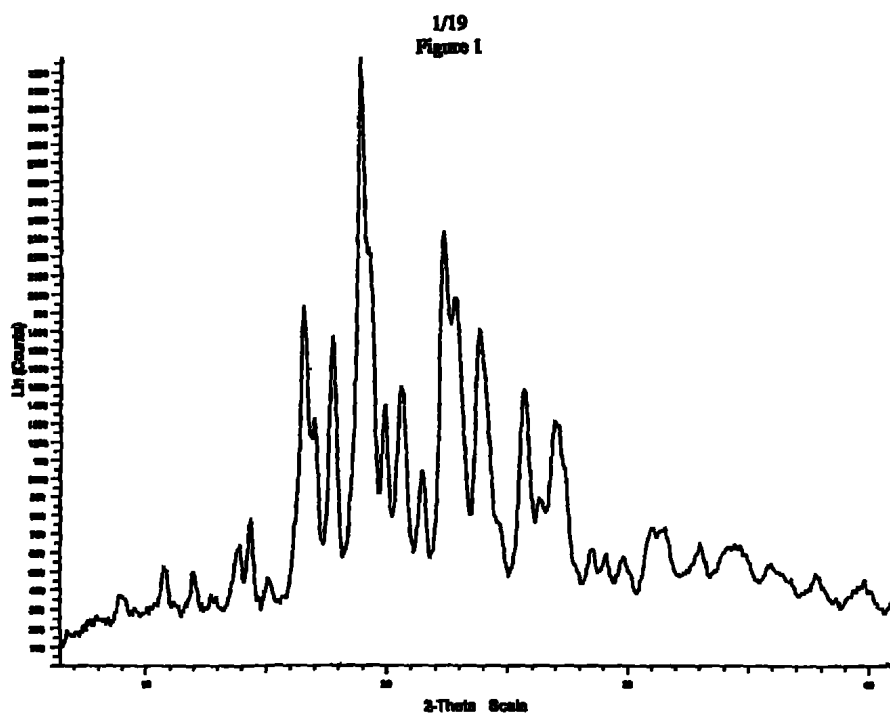
20

42 Use of (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl] morpholine besylate in the manufacture of a medicament for the treatment of fibromyalgia.

WID 2005/05100

PCT/IB2005/001154

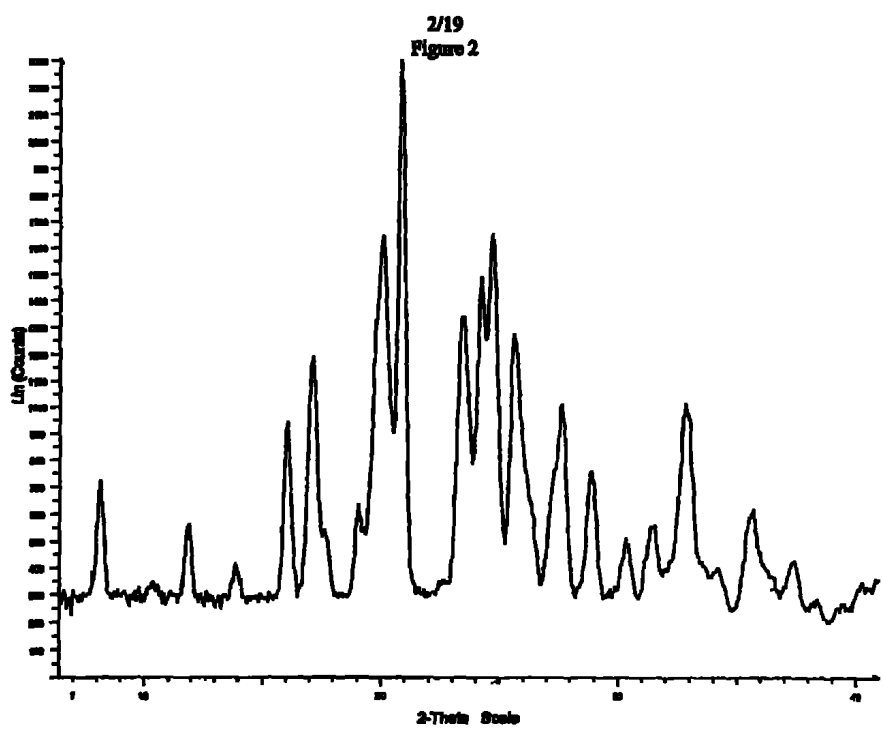
165



W/O 2005/05100

PC/10005/001154

~~5~~

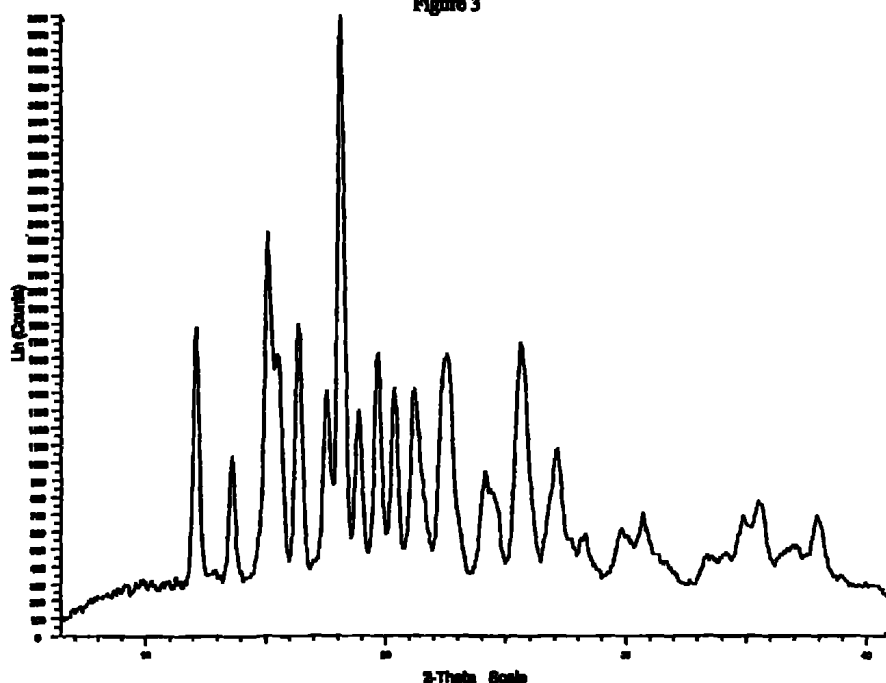


W/D 2005/105180

PCT/IB2005/001154

[Handwritten signature]

3/19
Figure 3

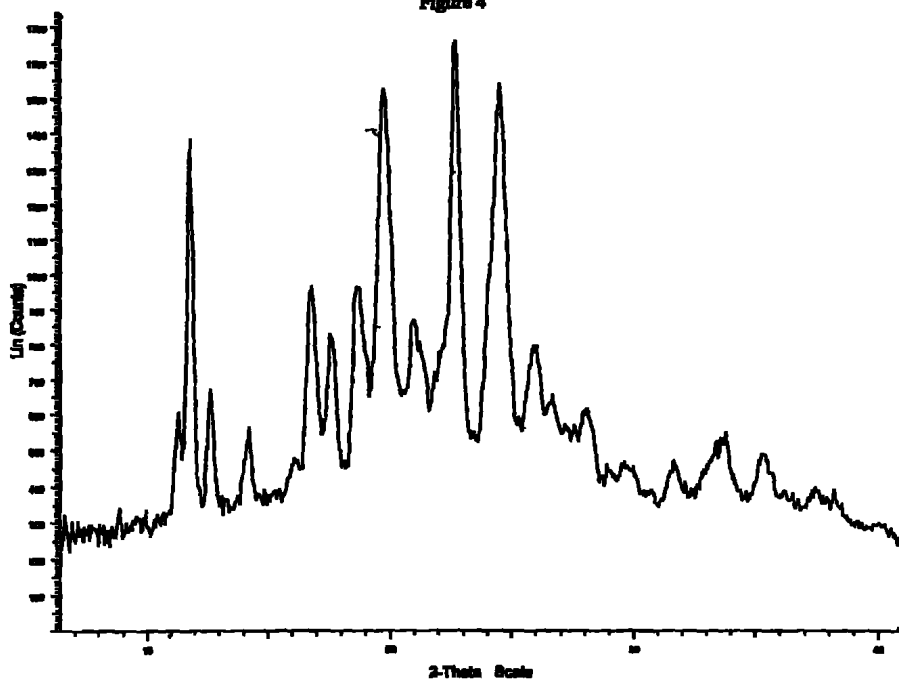


WO 2004/061100

PCT/JP2003/001154

~~168~~

4/19
Figure 4

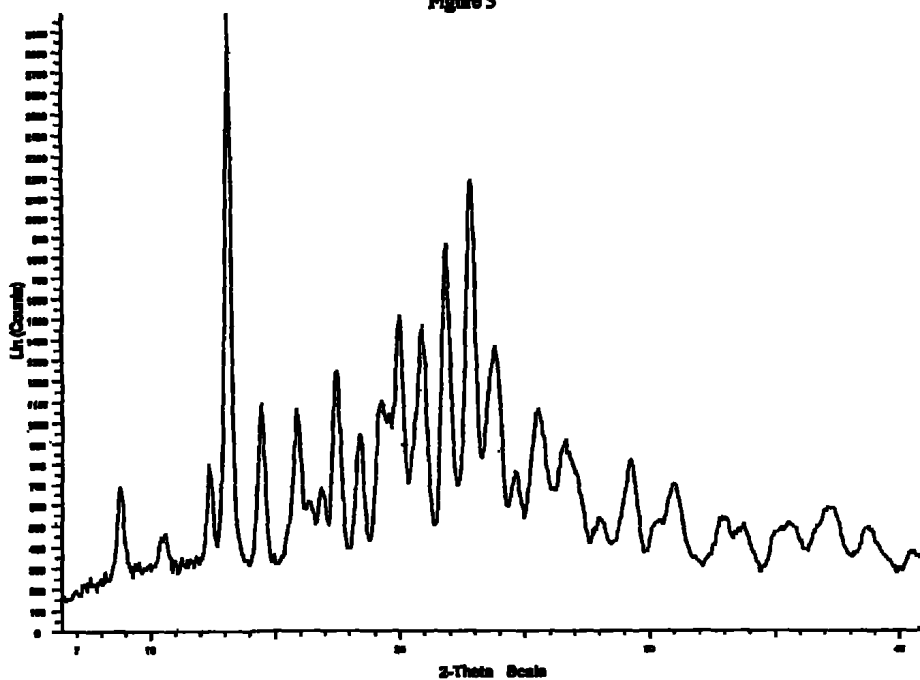


W 2003/05100

PC/1102005/001154

168

5/19
Figure 5



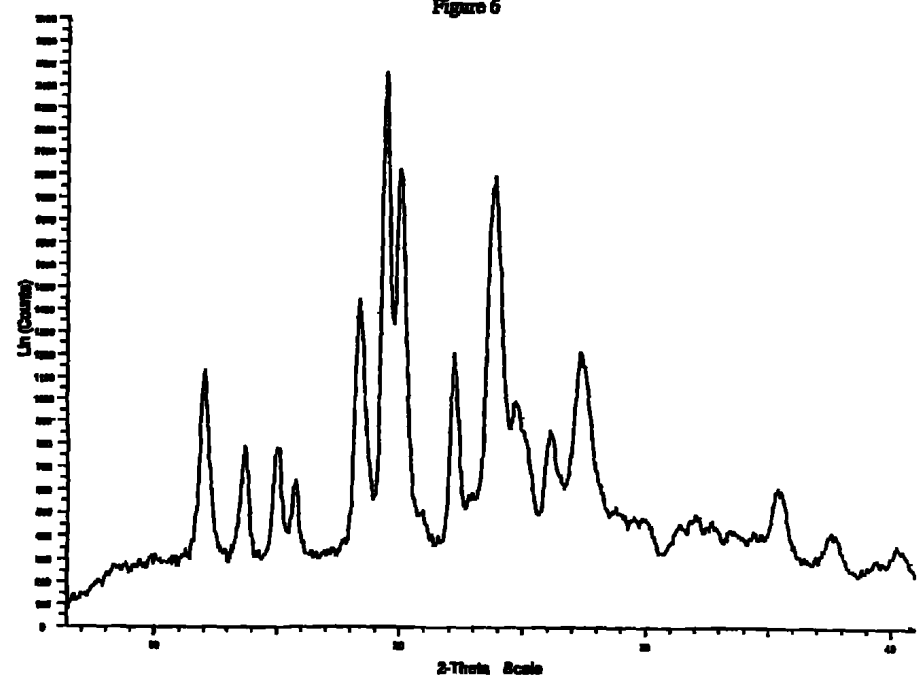
170

W/O 2005/105100

PCT/JP2006/01154

X/a

6/19
Figure 6

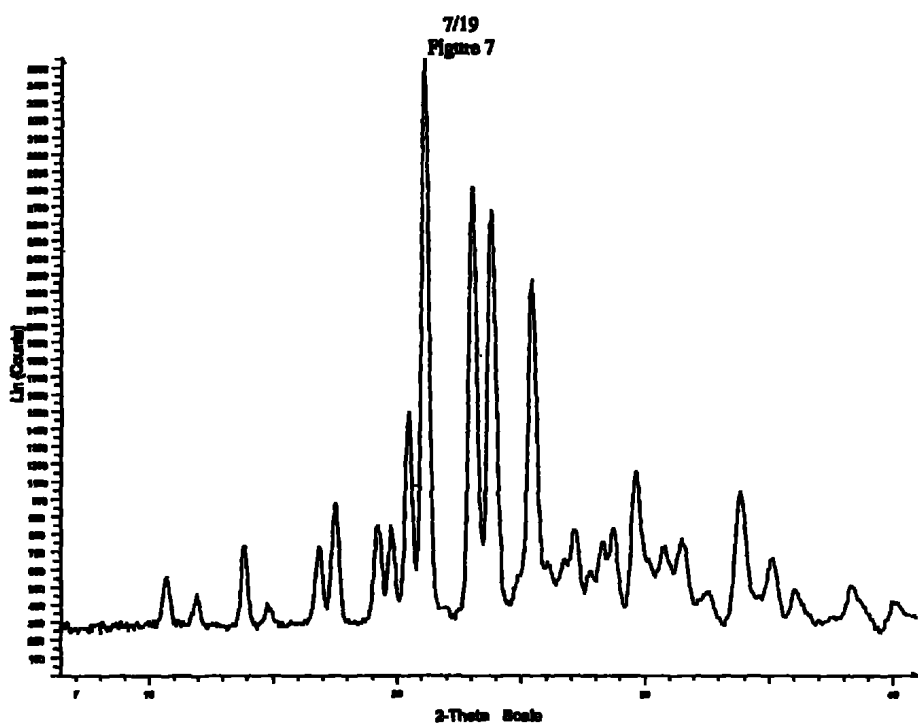


17

W/O 2005/103100

PCT/JP2005/01154

12/2

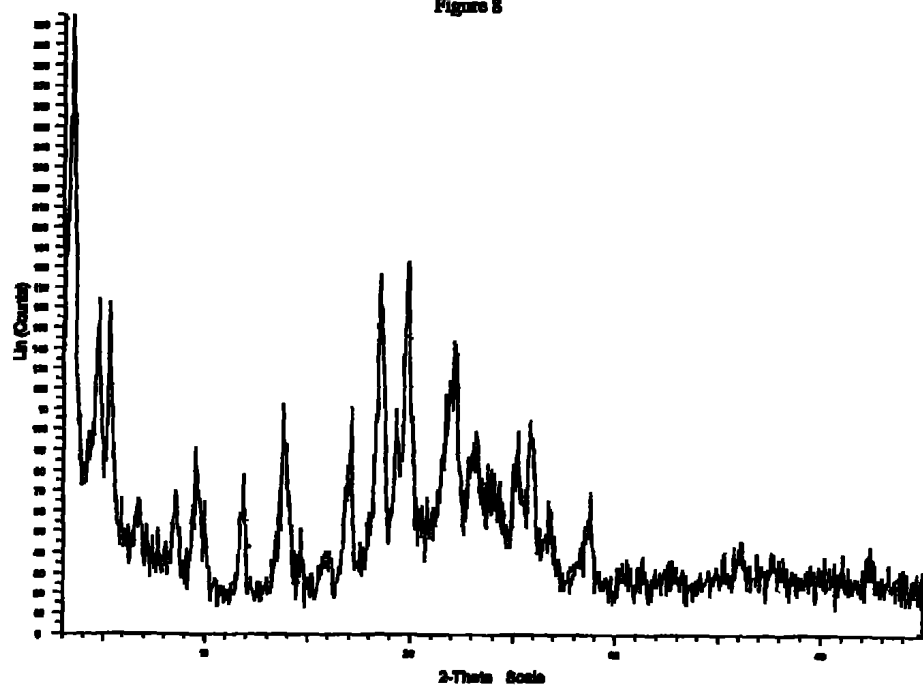


W/O 2004/05100

PC/IDB2005/001154

~~SP~~

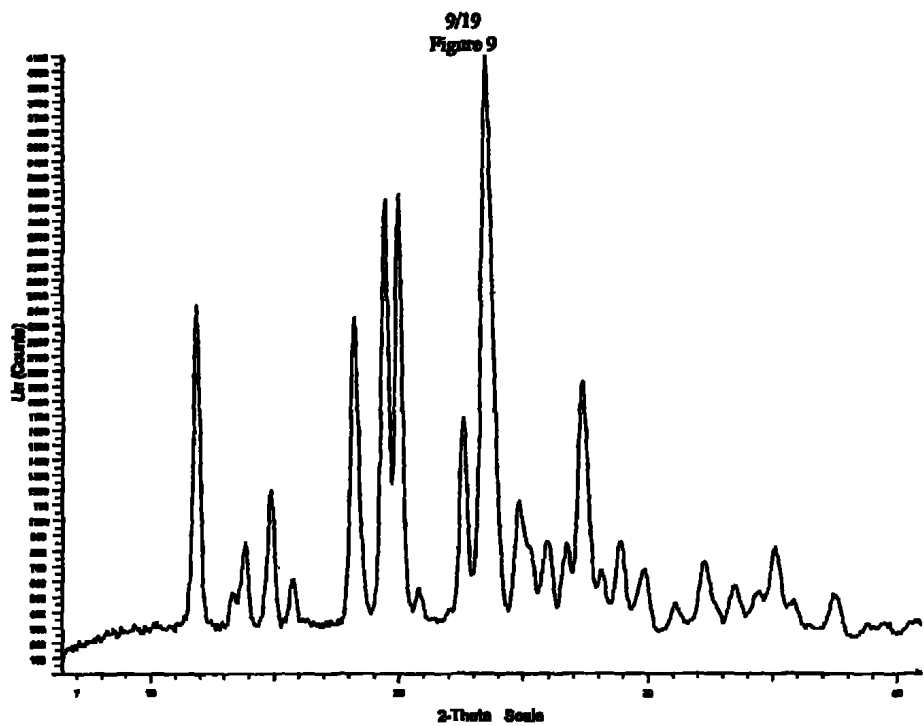
8/19
Figure 8



W0 2005/0515160

PC1/0200500154

[Handwritten signature]

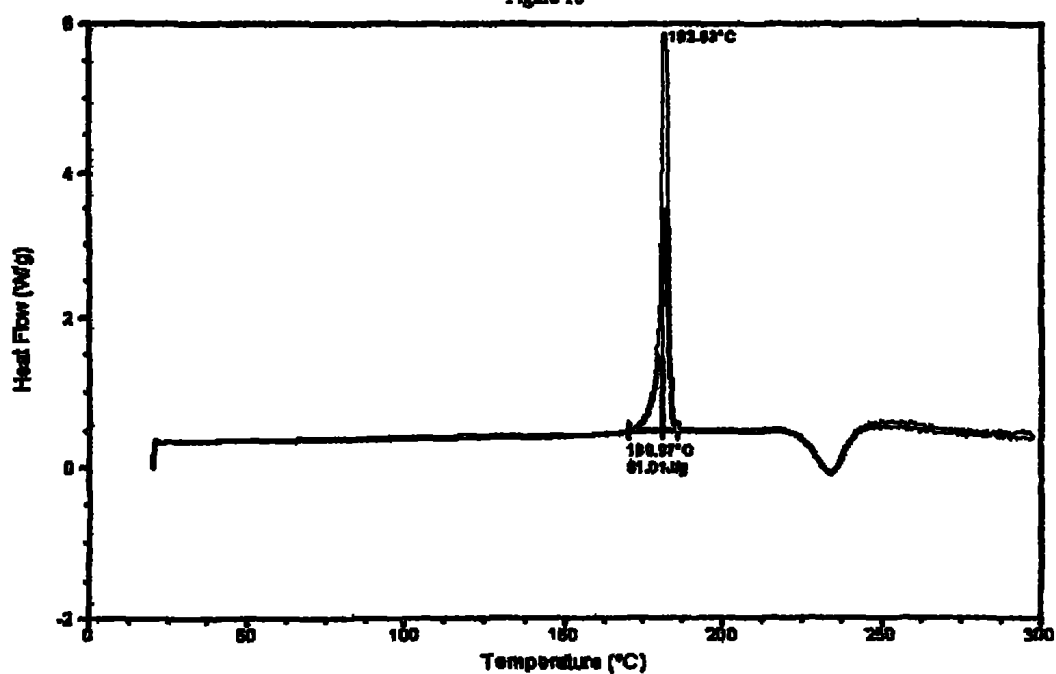


WFO 2002/10/10

PCF/IDB/2002/01154

~~JS~~

10/19
Figure 10

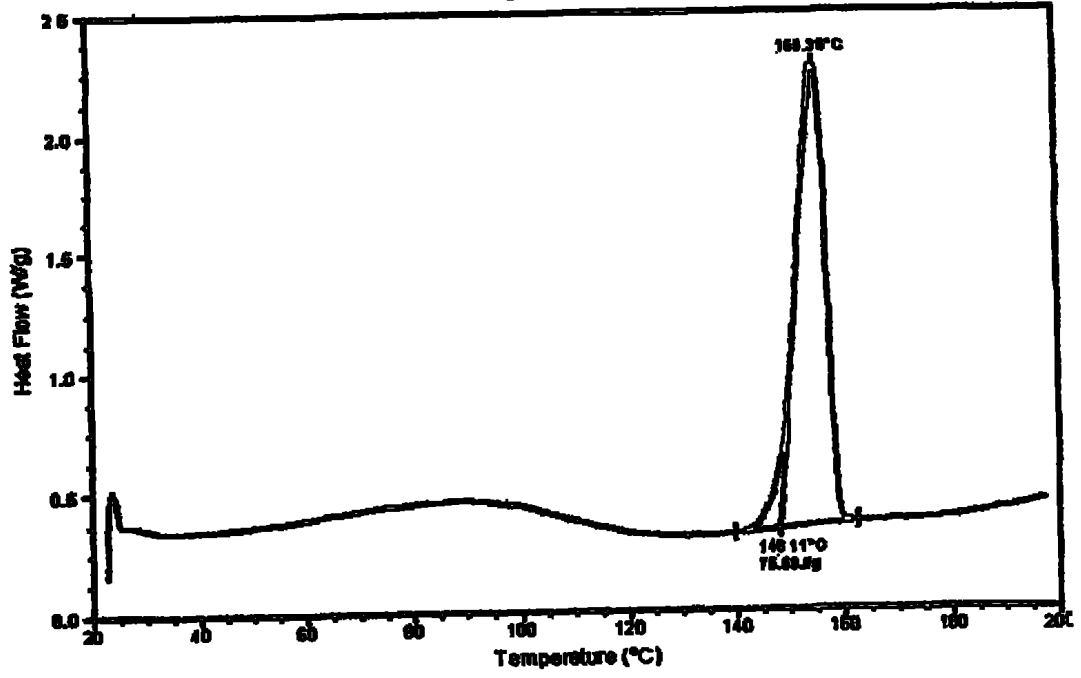


W/O 2003/103100

PCT/IB2004/001154

~~125~~

11/19
Figure 11



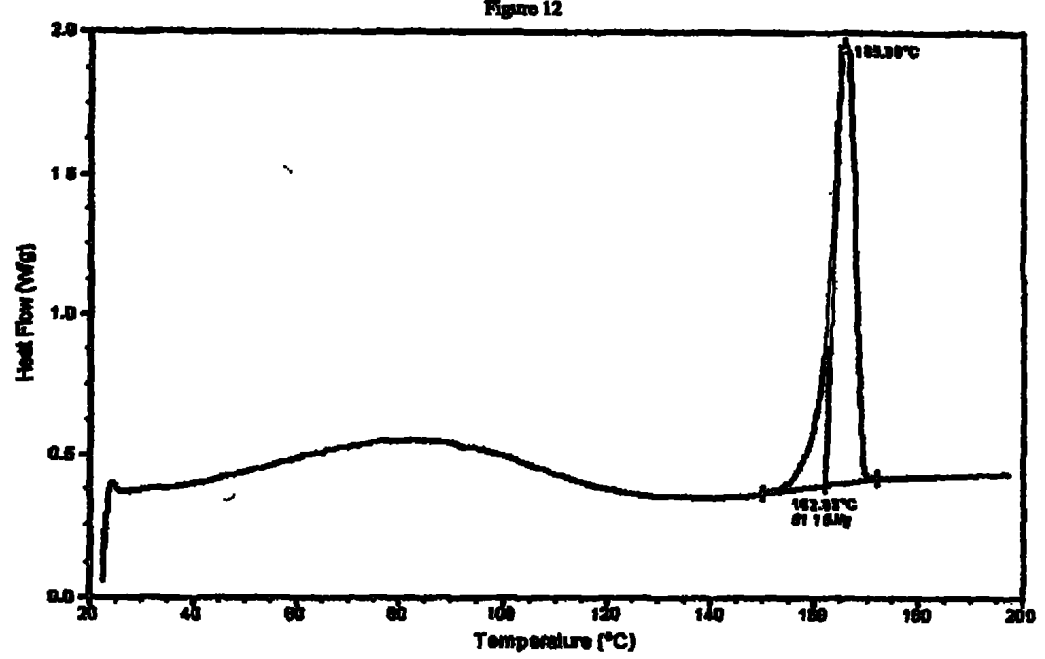
AF

W0 2005/053100

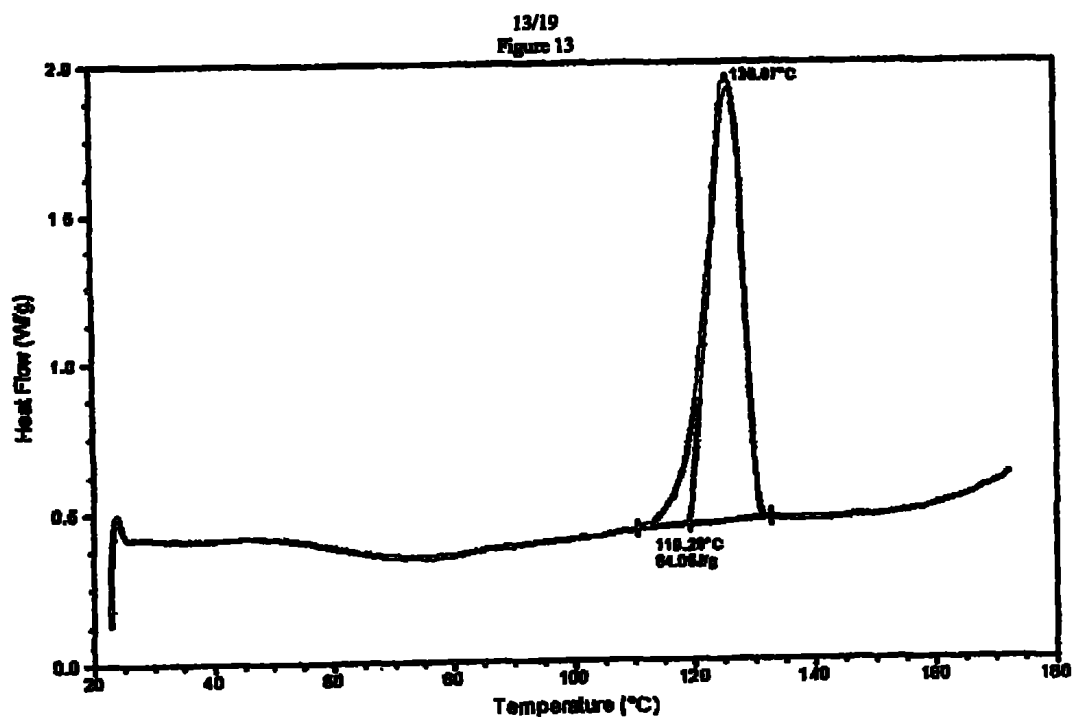
PCT/JP2005/001154

5/1

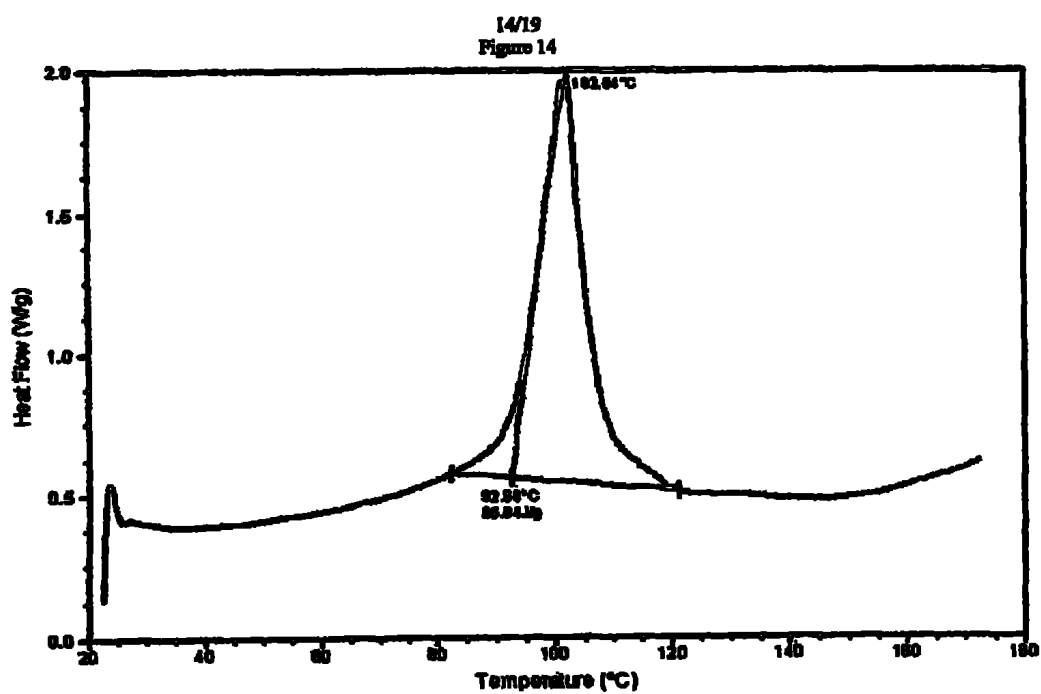
12/19
Figure 12



26



178

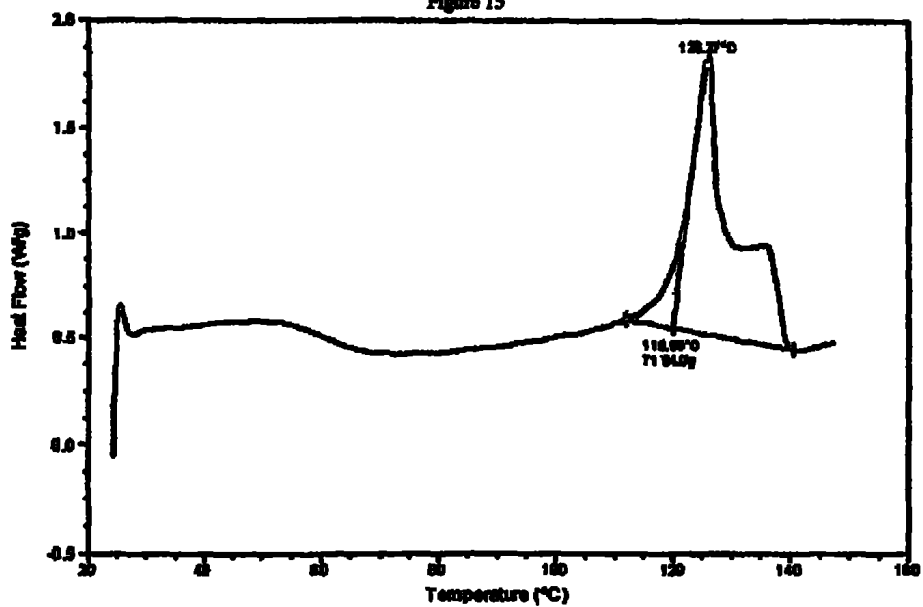


W 2006/05109

PC/IB2005/001154

~~178~~

15/19
Figure 15

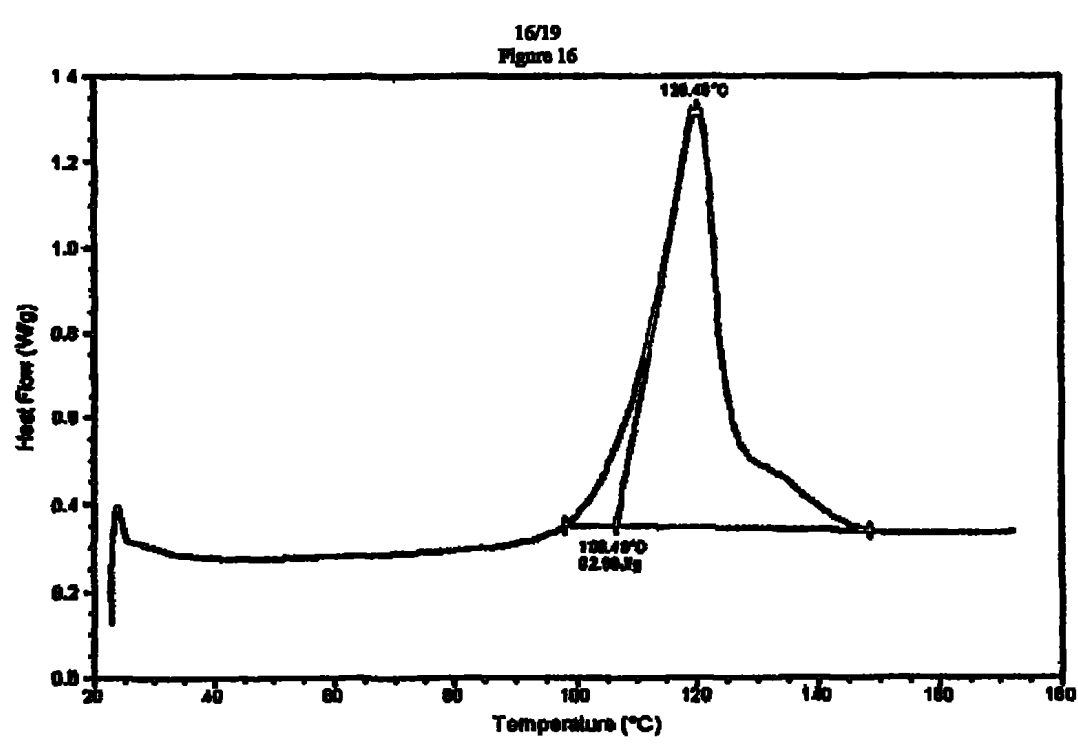


180

W/O 2005/105100

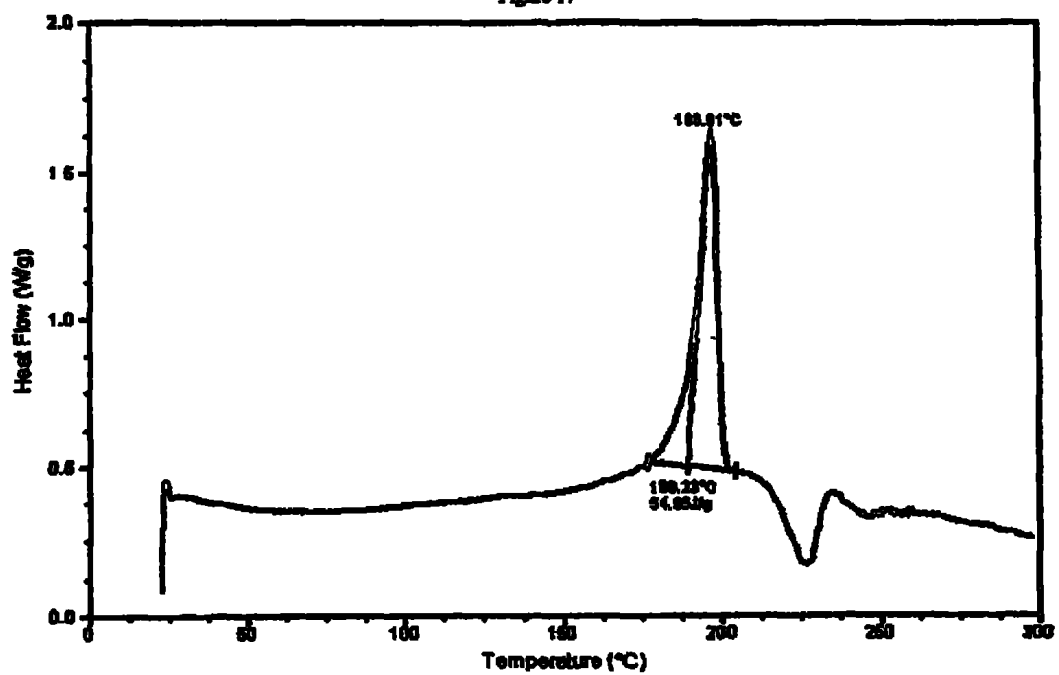
PCT/JP2005/001154

~~180~~



181

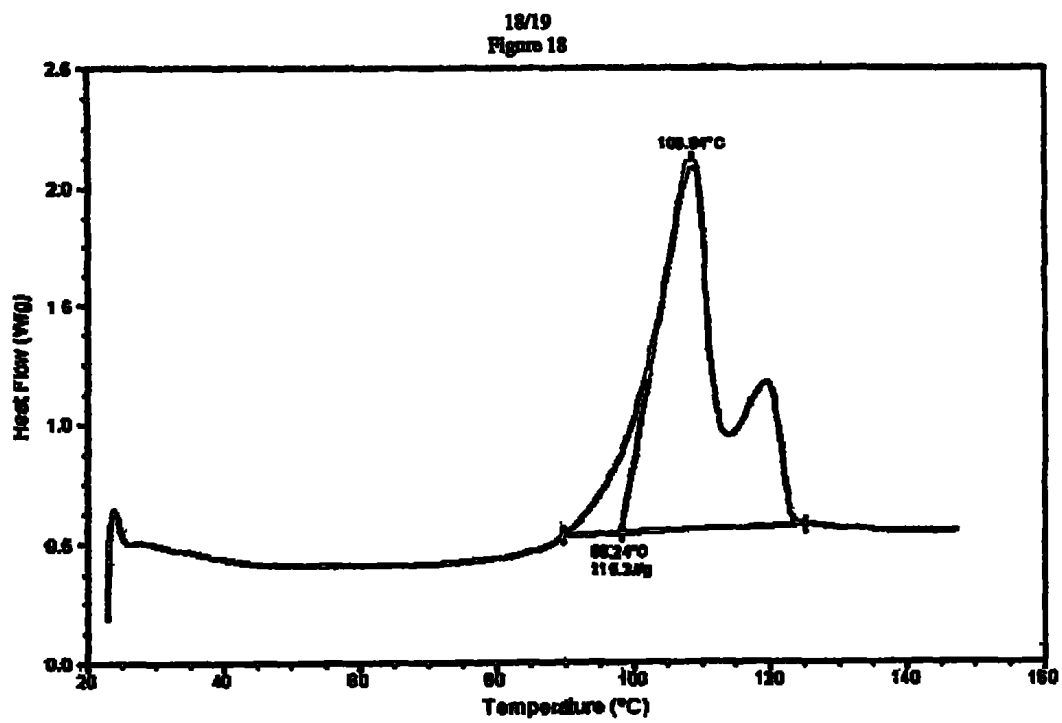
17/19
Figure 17



V/O 2006/05180

PCT/IB2006/001154

182

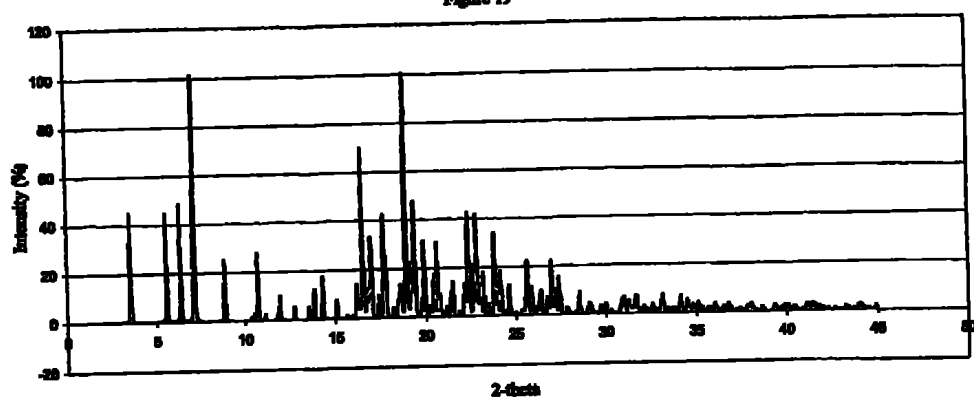


W/O 2005/05100

PC1/02005/00154

78

19/19
Figure 19



183
184

NUEVOS COMPUESTOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las monoaminas norepinefrina (noradrenalina) y serotonina (5-HT) tienen diversos efectos en el sistema nervioso como neurotransmisores. Estas monoaminas se recogen por las neuronas después de ser liberadas en la hendidura sináptica. La norepinefrina y la serotonina se recogen de la hendidura sináptica por sus respectivos transportadores de norepinefrina y serotonina.

Los fármacos que inhiben los transportadores de norepinefrina y/o serotonina se han usado para tratar diversos trastornos del sistema nervioso. Por ejemplo, se ha descubierto que el inhibidor del transportador de serotonina fluoxetina es útil en el tratamiento de la depresión y otros trastornos del sistema nervioso central. El inhibidor de la recaptación de norepinefrina atomoxetina se ha aprobado para el tratamiento del trastorno por falta de atención con hiperactividad (ADHD). Además, se está desarrollando el inhibidor del transportador de norepinefrina y serotonina milnacipran para el tratamiento de fibromialgia.

En la técnica sigue existiendo la necesidad de compuestos que sean inhibidores del transportador de norepinefrina, inhibidores del transportador de serotonina y que inhiban ambos transportadores de norepinefrina y serotonina para el tratamiento de trastornos que incluyen ADHD, trastornos de incontinencia urinaria, depresión, trastorno de ansiedad generalizado, fibromialgia y dolor.

SUMARIO DE LA INVENCION

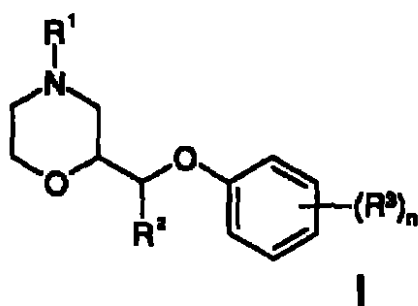
Esta invención se refiere a nuevos compuestos de morfina que

inhiben la recaptación de monoamina a procedimientos para su preparación a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina

Los compuestos de la invención muestran actividad como inhibidores de la recaptación de tanto serotonina como de noradrenalina y por lo tanto tienen
5 utilidad en diversas áreas terapéuticas. Por ejemplo los compuestos de la invención sirven en el tratamiento de trastornos en los que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas más particularmente trastornos en los que está implicada la inhibición de la recaptación de serotonina o noradrenalina y especialmente trastornos en los que está
10 implicada la inhibición de la recaptación de tanto serotonina como noradrenalina tales como incontinencia urinaria

De acuerdo con un primer aspecto la invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I como se define a continuación con los números enteros 1 a 10

15 Número entero 1 Uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en mamíferos en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas donde el trastorno se selecciona entre trastornos urinarios dolor eyaculación precoz, ADHD y fibromialgia y el
20 compuesto de Fórmula (I) es



y derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptables de los mismos donde

R^1 es H o alquilo C_{1-6}

R^2 es anilo het, $(CH_2)_x$ arilo o R^4 donde cada uno de los grupos anilo het
5 y R^4 está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado
independientemente entre alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , OH halo CF_3 OCF_3
 $OCHF_2$ $O(CH_2)_yCF_3$, CN $CONH_2$ $CON(H)$ -alquilo C_{1-6} , CON (alquil C_{1-6})₂
hidrox-alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} SCF_3 alquil
 C_{1-6} - SO_2 alquil C_{1-4} -S-alquilo C_{1-4} alquil C_{1-4} -S- alquil C_{1-4} $NR^{10}R^{11}$ y $NR^{10}R^{11}$

10 cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6}
OH halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ $O(CH_2)_yCF_3$ CN $CONH_2$ $CON(H)$ -alquilo C_{1-6} ,
 CON (alquil C_{1-6})₂, hidrox-alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-4} -alcoxi
 C_{1-4} SCF_3 alquil C_{1-6} - SO_2 alquil C_{1-4} -S-alquilo C_{1-4} alquil C_{1-4} -S alquil C_{1-4}
 $NR^{10}R^{11}$ y $NR^{10}R^{11}$

15 n es un número entero entre 0 y 4 donde cuando n es 2 los dos grupos
 R^3 junto con el anillo de fenilo al que están unidos pueden representar un anillo
bicíclico benzocondensado que comprende un grupo fenilo condensado con un
grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado con un
grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo

20 N O o S

R^4 es un grupo fenilo condensado con un grupo carbocíclico de 5 ó 6
miembros o un grupo fenilo condensado con un grupo heterocíclico de 5 ó 6
miembros que contiene al menos un heteroátomo N O o S

R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y son independientemente H o alquilo

25 C_{1-4}

186
187

y es 1 ó 2,

z es un número entero de 1 a 3

anilo es fenilo naftilo antracilo o fenantilo y

het es un heterociclo aromático o no aromático de 4 5 ó 6 miembros que

5 contiene al menos un heteroátomo N O o S opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un segundo heterociclo de 4 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N O o S

con la condición de que el compuesto no sea 2-[(2 etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

10 Número entero 2 Uso de un compuesto de acuerdo con el Número entero 1 en el que R¹ es H

Número entero 3. Uso de un compuesto de acuerdo con el Número entero 1 o con el Número entero 2 en el que R² es anilo o het, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado

15 independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, OH halo CF₃, OCF₃ OCHF₂ O(CH₂)_yCF₃ CN CONH₂ CON(H)-alquilo C₁₋₆ CON(alquil C₁₋₆)₂ hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ SCF₃ alquil C₁₋₆-SO₂- alquil C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄ alquil C₁₋₄-S- alquil C₁₋₄-NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹

Número entero 4 Uso de un compuesto de acuerdo con el Número
20 entero 3 en el que R² es fenilo piridinilo o tiazol donde cada uno de los grupos fenilo piridinilo y tiazol está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆, OH halo CF₃ OCF₃ OCHF₂ O(CH₂)_yCF₃ CN CONH₂ CON(H)-alquilo C₁₋₆, CON(alquil C₁₋₆)₂ hidroxi-alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ SCF₃ alquil C₁₋₆-SO₂- alquil C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄ alquil C₁₋₄-S- alquil C₁₋₄
25

NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹

Número entero 5 Uso de un compuesto de acuerdo con el Número entero 4 en el que R² es fenilo

Número entero 6 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los Números enteros 1 a 5 en el que los sustituyentes opcionales para R² se seleccionan entre alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN y alcoxí C₁₋₄-alquilo C₁₋₆.

Número entero 7 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los Números enteros 1 a 6 en el que cada R³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN y alcoxí C₁₋₄-alquilo C₁₋₆ o cuando n es 2 los dos grupos R³ junto con el anillo de fenilo al que están unidos pueden representar un anillo bícíclico benzocondensado que comprende un grupo fenilo condensado con un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado con un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N, O o S.

Número entero 8 Uso de un compuesto de acuerdo con el Número entero 7 en el que cada R³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN y alcoxí C₁₋₄-alquilo C₁₋₆.

Número entero 9 Uso de un compuesto de acuerdo con el Número entero 8 en el que cada R³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃, alcoxí C₁₋₃, OH, F, Cl, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN y alcoxí C₁₋₃-alquilo C₁₋₃.

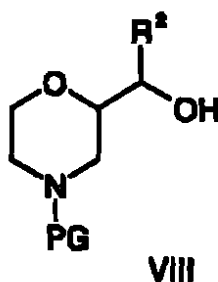
Número entero 10 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los Números enteros 1 a 9 donde n es 1, 2 ó 3.

Número entero 11 Uso de un compuesto de acuerdo con el Número

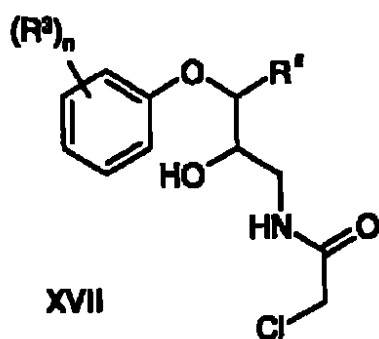
entero 10 donde n es 2 ó 3

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos urinarios dolor eyaculación precoz ADHD o fibromialgia que comprende administrar una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I como se define en cualquiera de los Números enteros 1 a 11 a un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento

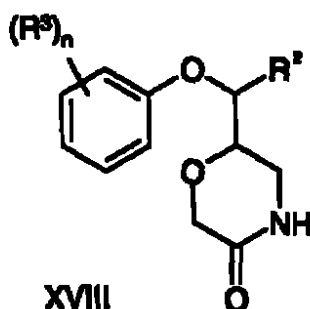
De acuerdo con un tercer aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I como se
10 define en cualquiera de los Números enteros 1 a 11 incluyendo el procedimiento (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII



en la que PG es un grupo protector adecuado con un compuesto fenol de
fórmula $(R^3)_n\text{PhOH}$ en condiciones adecuadas seguido de desprotección
15 según sea necesario o
(ii) ciclar un compuesto de fórmula XVII

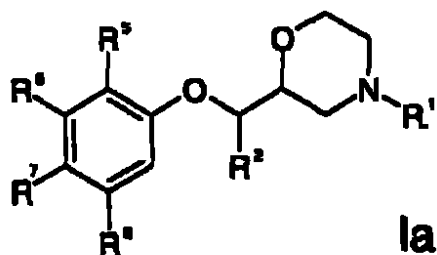


para proporcionar un compuesto de fórmula XVIII



seguido de la retrada del oxígeno del carbonilo (= O) del grupo morfolinona

5 De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula Ia



y derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptables de mismo donde

10 R¹ R² R⁴ R¹⁰ R¹¹ y z, arilo y het son como se han definido anteriormente en cualquiera de los Números enteros 1 a 10 con respecto a la Fórmula I

R^5 es alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-8} halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ $O(CH_2)_yCF_3$ CN hidroxialquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-4} alcoxi C_{1-4} SCF_3 alquil $C_{1-8}SO_2$ alquil $C_{1-4}S$ alquilo C_{1-4} o alquil $C_{1-4}S$ y

5 cada uno de R^6 R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre H alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-8} halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ $O(CH_2)_yCF_3$, CN hidroxialquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-4} alcoxi C_{1-4} SCF_3 , alquil $C_{1-8}SO_2$ alquil $C_{1-4}S$ alquilo C_{1-4} o alquil $C_{1-4}S$

10 o dos de R^6 R^7 o R^8 junto con el anillo de fenilo al que están unidos pueden representar un anillo bicíclico benzocondensado que comprende un grupo fenilo condensado con un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado con un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N O o S

Con la condición de que al menos uno de R^6 R^7 o R^8 no sea H

15 En ciertas realizaciones del cuarto aspecto de la invención R^6 es alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-8} , halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ CN o alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-8} .

20 En otras realizaciones cada uno de R^6 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre H alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} halo CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$ CN y alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-8} . Por supuesto la invención incluye específicamente los compuestos que tienen la definición limitada de R^6 como se ha definido en el párrafo anterior junto con las definiciones limitadas de R^6 R^7 y R^8 como se han definido en este párrafo

25 Otras realizaciones más del cuarto aspecto de la invención incluyen compuestos en los que R^1 es H De nuevo tales compuestos también pueden incluir las definiciones más limitadas de R^6 y/o R^6 R^7 y R^8 como se han definido en los dos párrafos anteriores

En otras realizaciones más se proporciona un compuesto de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención donde

R^1 es H

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
5 seleccionado entre alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-8} OH halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ y CN

R^5 es alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-8} OCF_3 o $OCHF_2$ y

cada uno de R^6 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre H y halo

Los compuestos ilustrativos específicos dentro del alcance del cuarto
10 aspecto de la invención incluyen

2-[(4-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

2 [(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

2 [(4-cloro-2 (difluorometoxi)fenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

15 2-[(4-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[(3-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[(4-cloro-2 fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[(2 3-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[(4-cloro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina

20 2-[(2 4-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[(3-cloro-2 fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[(2 3-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

25 2 [(2 4-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

- 5-cloro-2-[morfolin-2-il(fenil)metoxi]benzonitrilo
 3-metoxi-4-[morfolin-2 il(fenil)metoxi]benzonitrilo
 8-[morfolin-2-il(fenil)metoxi]quinolina
 2-[(3-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
 5 2-[(4-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-{fenil[3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina
 2 [[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina
 2 [(4-fluoro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
 3-cloro-4-[[morfolin-2 il(fenil)metil]oxi]benzonitrilo
 10 2 [[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi](fenil)metil]morfolina
 2 [(2 5-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(3-clorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(2-cloro-3 5-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina y
 15 2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina

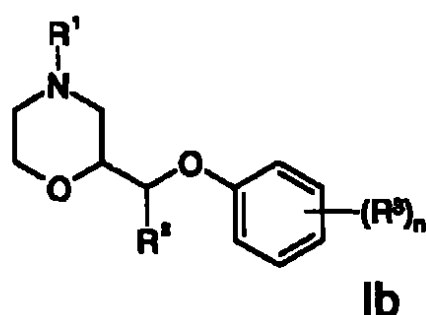
Otros compuestos dentro del alcance de la invención incluyen

- 2-[(2 3-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(2 4-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(2 3-diclorofenoxi)(pindin 2 il)metil]morfolina
 20 2-[(2 3-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-{fenil[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina
 2-[[2 (difluorometoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina
 2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2 [(3-cloro-2-etoxifenoxi)(pindin-2 il)metil]morfolina
 25 2-[(2 4-diclorofenoxi)(pindin 2-il)metil]morfolina

- 2-[(3-cloro-2-etoxifenoxi)(pindin-2-il)metil]morfolina
 2-[(2 3-difluorofenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina
 2-[[4-cloro-2-(metoximetil)fenoxi](fenil)metil]morfolina
 2-{fenil(2 3 4-trifluorofenoxi)metil]morfolina
 5 2-[(5-fluoro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(2-metoxi-4-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(3-cloro-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2 [fenil(2 3 5-trifluorofenoxi)metil]morfolina
 2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)(2 fluorofenil)metil]morfolina
 10 5-[[morfolin-2-il(fenil)metil]oxi]isoquinolina
 2-[(4-cloro-3-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
 6-[[morfolin-2-il(fenil)metil]oxi]quinolina
 2-[(2 3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
 2-[(4-fluoro-2-metoxifenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
 15 7-[[morfolin-2-il(fenil)metil]oxi]quinolina
 7-[[morfolin-2-il(fenil)metil]oxi]isoquinolina
 2-[(4-fluoro-2-metoxifenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina
 2-[(4-cloro-3-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(2 4-diclorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
 20 2-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
 2-[(2 4-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
 2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)(2 fluorofenil)metil]morfolina
 2 [(2 5-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(3-cloro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
 25 2-[(2-cloro-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

- 2 [(5-fluoro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(5-cloro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(2-cloro-3-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
 2-[(3-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina y
 5 2-[[2 (difluorometoxi)-4-fluorofenoxi](fenil)metil]morfolina

En un quinto aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ib



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde
- 10 los dos carbonos identificados con un "*" tienen la conformación S
 R¹ es H o alquilo C₁₋₆
 R² es fenilo o pindinilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres
 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆
 OH halo CF₃ OCF₃ OCHF₂ o CN
- 15 n es un número entero de uno a cinco y
 R³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ OH
 halo CF₃ OCF₃ OCHF₂ o CN
 con la condición de que el compuesto no sea 2-[(2
 etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 20 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula Ib R² es fenilo que

está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro cloro metilo o metoxi R^3 es metoxi cloro bromo fluoro metilo CF_3 , n -propilo o CN y R^1 es H En otras realizaciones de un compuesto de fórmula Ib n es un número entero de uno a tres R^2 es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro cloro metilo o metoxi R^3 es metoxi cloro bromo fluoro metilo CF_3 , n -propilo o CN y R^1 es H En otras realizaciones más de un compuesto de fórmula Ib dicho compuesto se selecciona entre el grupo compuesto por

- 10 (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
(2S)-2-[(1S)-(2,3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
(2S)-2-[(1S)-(3-cloro-2 fluorofenoxi)fenilmetil]morfolina
(2S)-2-[(1S)-(3-fluorofenil)-o-toliloxi-metil]morfolina
(2S)-2-[(1S)-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-(3-metoxifenil)metil]morfolina
15 (2S)-2-[(1S)-(3-fluorofenil)(2-metoxi-4-metilfenoxi)-metil]morfolina
(2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina
(2S)-2-[(1S)-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-(3-fluorofenil)metil]morfolina y
(2S)-2-[(1S)-(4-fluoro-2 metoxifenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina.

En una realización un compuesto de fórmula Ib es (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo Otro compuesto de fórmula Ib es (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina La (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina puede ser una sal besilato besilato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina El besilato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina puede existir en una forma

196
197

cnstalina

En ciertas realizaciones el besilato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino tiene un espectro de difracción por rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2 theta $\pm$ 0.1 medidos usando radiación CuK α 16.6 18.9 y 22.4 En ciertas realizaciones el besilato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino tiene un espectro de difracción por rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2 theta $\pm$ 0.1 medidos usando radiación CuK α 16.6 18.9 19.4 22.4 y 22.9

10 En ciertas realizaciones el clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino tiene un espectro de difracción por rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2 theta $\pm$ 0.1 medidos usando radiación CuK α 20.1 20.9 23.5 24.2 y 24.7

En ciertas realizaciones el camsilato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino tiene un espectro de difracción por rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2-theta $\pm$ 0.1 medidos usando radiación CuK α 12.1 15.1 16.4 18.1 y 25.7

En ciertas realizaciones el citrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino tiene un espectro de difracción por rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2 theta $\pm$ 0.1 medidos usando radiación CuK α 11.7 19.7 22.7 y 24.5

En ciertas realizaciones el tartrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino tiene un espectro de difracción por rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2 theta $\pm$ 0.1 medidos usando radiación CuK α 13.1 20.0 21.9 y 22.9

25

En ciertas realizaciones, el fumarato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino tiene un espectro de difracción por rayos X en polvo que comprende los siguientes valores $2\theta \pm 0.1$ medidos usando radiación CuK α : 18.4, 20.0, 23.9 y 27.4

5 En ciertas realizaciones el bromhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino tiene un espectro de difracción por rayos X en polvo que comprende los siguientes valores $2\theta \pm 0.1$ medidos usando radiación CuK α : 20.5, 21.1, 23.1, 23.8 y 25.4

En ciertas realizaciones el edisilato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino tiene un espectro de difracción por rayos X en polvo que comprende los siguientes valores $2\theta \pm 0.1$ medidos usando radiación CuK α : 3.4, 4.7, 5.2, 18.5 y 19.9

En ciertas realizaciones el succinato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino tiene un espectro de difracción por rayos X en polvo que comprende los siguientes valores $2\theta \pm 0.1$ medidos usando radiación CuK α : 11.8, 18.2, 20.0 y 23.5°

Los compuestos de fórmula Ib pueden presentarse en una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable

Los compuestos de fórmula Ib pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo compuesto por ADHD, incontinencia genuina por estrés, incontinencia urinaria por estrés, depresión, trastorno de ansiedad generalizado, fibromialgia y dolor

25 En realizaciones particulares el compuesto es (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2

metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

De acuerdo con un sexto aspecto de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula Ia o Ib como se ha definido anteriormente para uso
5 como un agente farmacéutico

De acuerdo con un séptimo aspecto de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula I Ia o Ib para uso en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas en mamíferos

10 De acuerdo con un octavo aspecto de la invención se proporciona un uso de un compuesto de Fórmula Ia o Ib como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas en mamíferos

15 Una realización del octavo aspecto de la invención incluye el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de serotonina o noradrenalina en mamíferos

Una realización adicional incluye el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de serotonina y noradrenalina

20 Una realización más incluye la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos humanos depresión dolor eyaculación precoz, ADHD o fibromialgia en mamíferos en particular el tratamiento de incontinencia urinaria tal como GSI o SUI en mamíferos y el tratamiento de fibromialgia

25 De acuerdo con un noveno aspecto de la invención se proporciona un

199
200

procedimiento para tratar un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ia o Ib como se ha definido anteriormente a un paciente en necesidad de tal tratamiento

- 5 Una realización del noveno aspecto de la invención incluye un procedimiento para tratar un trastorno en el que está implicada la regulación de serotonina o noradrenalina

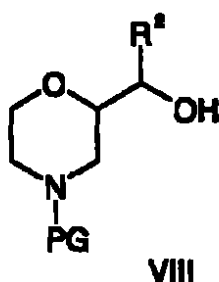
Una realización más incluye un procedimiento para tratar un trastorno en el que está implicada la regulación de serotonina y noradrenalina.

- 10 Una realización más incluye un procedimiento para tratar trastornos urinarios depresión dolor eyaculación precoz, ADHD o fibromialgia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ia como se ha definido anteriormente a un paciente en necesidad de tal tratamiento en particular incontinencia urinaria tal como GSI o SUI y
- 15 fibromialgia

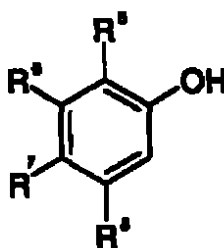
- En un décimo aspecto la presente invención proporciona procedimientos para tratar un trastorno seleccionado entre el grupo compuesto por ADHD incontinencia genuina por estrés incontinencia urinaria por estrés depresión trastorno de ansiedad generalizada fibromialgia y dolor que
- 20 comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula Ib y un vehículo farmacéuticamente aceptable En ciertas realizaciones el compuesto es (2S) 2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo En otras realizaciones el trastorno es
- 25 fibromialgia y el compuesto de fórmula I es (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2

metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

De acuerdo con un undécimo aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula Ia como se ha
5 definido anteriormente incluyendo el procedimiento (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII



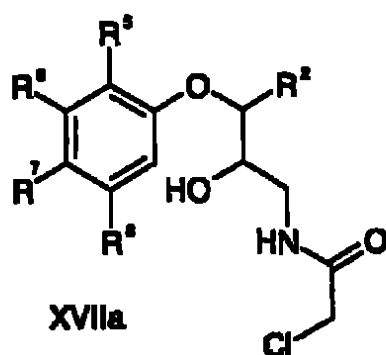
en la que PG es un grupo protector adecuado con un compuesto fenol de fórmula



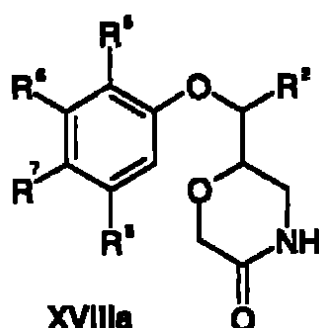
10

en condiciones adecuadas seguido de desprotección cuando sea necesario o
(ii) ciclar un compuesto de fórmula XVIIa

201
202



para proporcionar un compuesto de fórmula XVIIIa



seguido de la retirada del oxígeno del carbonilo (=O) del grupo morfolinona

- 5 El sustituyente R^4 se ha definido anteriormente como un grupo fenilo condensado con un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado con un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N O o S Sin embargo con respecto a cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente R^4 puede ser un grupo fenilo
- 10 condensado con un grupo carbocíclico de 6 miembros o un grupo fenilo condensado con un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N u O

- En las definiciones anteriores de los compuestos de Fórmula I o Fórmula la el término anilo significa fenilo naftilo antracilo o fenantrilo Sin embargo
- 15 con respecto a cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente

202
203

anilo puede ser fenilo o naftilo

El término "het" se ha definido anteriormente como un heterociclo aromático o no aromático de 4, 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N, O o S, opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un segundo heterociclo de 4, 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N, O o S. Sin embargo, con respecto a cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, het puede ser un heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N u O, opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un segundo heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N u O, o un heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N, opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un segundo heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N. En las definiciones anteriores, el segundo heterociclo con el que puede condensarse el primer heterociclo puede ser aromático o no aromático.

En los compuestos de Fórmula I o la R^2 puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , OH, halo, CF_3 , CN, cuando R^2 contiene un grupo cicloalquilo, anilo o het.

Como alternativa, R^2 puede ser anilo, un heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N u O, o $(CH_2)_z$ anilo, donde z es un número entero de 1 a 3 y anilo es como se ha definido anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona

207
204

uno o más metabolitos de los compuestos de Fórmula I la o Ib cuando se forman *in vivo*

Por derivado farmacéutica y/o veterinariamente aceptable se entiende cualquier sal o solvato farmacéutica o veterinariamente aceptable de los
5 compuestos de Fórmula I la o Ib

Para uso farmacéutico o veterinario las sales indicadas anteriormente serán las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables pero también pueden encontrar uso otras sales por ejemplo en la preparación de compuestos de Fórmula I la o Ib y las sales farmacéutica o veterinariamente
10 aceptables de los mismos

Las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables mencionadas anteriormente incluyen sales de adición de ácidos y bases de las mismas

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato
15 aspartato benzoato besilato bicarbonato/carbonato bisulfato/sulfato camisilato citrato edisilato hemiedisilato esilato fumarato gluceptato gluconato glucuronato hibenzoato clorhidrato/cloruro bromhidrato/bromuro yodhidrato/yoduro isetionato lactato malato maleato malonato mesilato metilsulfato 2-napilato nicotinato nitrato orotato pamoato
20 fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato sacarato estearato succinato tartrato y tosilato

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio arginina benzatrina calcio colina dietilamina diolamina glicina lisina magnesio
25 meglumina olamina potasio sodio trometamina y cinc

Para un análisis sobre sales adecuadas véase Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH Weinheim Alemania 2002)

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I la
5 o Ib puede prepararse fácilmente mezclando conjuntamente soluciones del compuesto y el ácido o base deseados según sea apropiado La sal puede precipitarse a partir de la solución y puede recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada

10 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos de los compuestos de Fórmula I la o Ib

Dentro del alcance de la invención también están complejos tales como clatratos complejos de inclusión fármaco-huésped en los que al contrario que en los solvatos mencionados anteriormente el fármaco y el huésped están
15 presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas También se incluyen en esta invención los complejos del fármaco farmacéutico que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas Los complejos resultantes pueden estar ionizados parcialmente ionizados o no ionizados
20 Para una revisión de tales complejos véase J Pharm Sci 64 (8) 1269-1288 por Halebian (agosto de 1975)

Los compuestos de Fórmula I la o Ib pueden modificarse para proporcionar derivados farmacéutica o veterinariamente aceptables de los mismos en cualquiera de los grupos funcionales en los compuestos Los
25 ejemplos de tales derivados se describen en Drugs of Today Volumen 19

106
296

Número 9 1983 págs 499 538 Topics in Chemistry Capítulo 31 págs 306
316 y en Design of Prodrugs por H Bundgaard Elsevier 1985 Capítulo 1
(las descripciones de los documentos se incorporan en este documento como
referencia) e incluyen ésteres ésteres carbonato, hemiésteres ésteres fosfato
5 nitroésteres ésteres sulfato sulfóxidos amidas sulfonamidas carbamatos
compuestos azo fosfamidas glucósidos éteres acetales y cetales

Se apreciará además por parte de los especialistas en la técnica que
ciertos restos conocidos en la técnica como pro-restos por ejemplo como se
describen por H Bundgaard en Design of Prodrugs (ibid) pueden colocarse
10 en funcionalidades apropiadas cuando tales funcionalidades están presentes
en los compuestos de la invención

Los compuestos de Fórmula I Ia o Ib pueden contener uno o más
centros quirales Tales compuestos se muestran en diversas formas
estereoisoméricas (por ejemplo en forma de un par de isómeros ópticos o
15 enantiómeros) A menos que se especifique otra cosa se entenderá que la
presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de la
invención incluyendo todas las formas geométricas tautoméricas y ópticas y
mezclas de las mismas (por ejemplo mezclas tautoméricas o racémicas)

Los compuestos de Fórmula I Ia o Ib pueden existir en una o más
20 formas tautoméricas Todos los tautómeros y mezclas de los mismos se
incluyen en el alcance de la presente invención Por ejemplo una reivindicación
a 2 hidroxipindinilo también cubriría su forma tautomérica α -pindonilo

Se entenderá que la presente invención incluye compuestos
radiomarcados de Fórmula I Ia o Ib

25 Los compuestos de Fórmula I Ia o Ib y sus derivados farmacéutica y

206
207

vetennanamente aceptables de los mismos también pueden existir en más de una forma cristalina una característica conocida como polimorfismo Todas estas formas polimórficas ("polimorfos") están abarcadas dentro del alcance de la invención El polimorfismo puede producirse generalmente como respuesta a cambios en la temperatura o presión o ambos y también puede ser el resultado de variaciones en el procedimiento de cristalización Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas y típicamente para distinguir los polimorfos se usan patrones de difracción por rayos X comportamiento de solubilidad y punto de fusión del compuesto

10 A menos que se indique otra cosa cualquier grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y es de 1 a 8 átomos de carbono tal como de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono por ejemplo un grupo metilo etilo *n*-propilo *i*-propilo *n*-butilo *i*-butilo *s*-butilo o *t*-butilo Cuando el grupo alquilo contiene más de un átomo de carbono puede ser insaturado De esta manera el término alquilo C₁₋₈ incluye alquenoilo C₂₋₈ y alquinoilo C₂₋₈ De igual forma el término alquilo C₁₋₈ incluye alquenoilo C₂₋₈ y alquinoilo C₂₋₈ y el término alquilo C₁₋₄ incluye alquenoilo C₂₋₄ y alquinoilo C₂₋₄

El término halógeno se usa para representar flúor cloro bromo o yodo

A menos que se indique otra cosa el término het incluye cualquier heterociclo aromático saturado o insaturado de 4 5 ó 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre N O y S Los ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen furilo benilo pirrolilo pirrolinilo pirrolidinilo imidazolilo dioxolanilo oxazolilo triazolilo imidazolilo imidazolinilo imidazolidinilo pirazolilo pirazolinilo pirazolidinilo isoxazolilo isotiazolilo oxadiazolilo triazolilo triadiazolilo piranilo pindilo pependinilo dioxanilo

207
208

morfolino ditanilo tomorfolino pindazinilo pirimidinilo pirazinilo piperazinilo
sulfolanilo tetrazolilo triazinilo azepinilo oxazapinilo tiazepinilo diazepinilo y
tiazolinilo Además el término heterociclo incluye grupos heterocíclicos
condensados por ejemplo bencimidazolilo benzoxazolilo imidazopiridinilo
5 benzoxazinilo benzotiazinilo oxazolopindinilo benzofuranilo quinolinilo
quinazolinilo quinoxalinilo dihidroquinazolidinilo benzotiazolilo ftalimido
benzodiazepinilo indolilo e isoindolilo Los términos het, heterociclo y
heterocíclico deben interpretarse de igual forma

Para evitar cualquier duda a menos que se indique otra cosa el término
10 "sustituido significa sustituido con uno o más de los grupos definidos En el
caso de que los grupos puedan seleccionarse entre diversos grupos
alternativos los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes
Además el término independientemente significa que cuando se selecciona
más de un sustituyente entre diversos sustituyentes posibles esos
15 sustituyentes pueden ser iguales o diferentes

En lo sucesivo los compuestos de Fórmula I Ia o Ib y sus derivados
farmacéutica y veterinariamente aceptables los análogos radiomarcados de los
anteriores los isómeros de los anteriores y los polimorfos de los anteriores
pueden denominarse compuestos de la invención

20 En una realización de la invención los compuestos de la invención son
los derivados farmacéutica y veterinariamente aceptables de los compuestos
de Fórmula I Ia o Ib tales como las sales o solvatos farmacéutica o
veterinariamente aceptables de los compuestos de Fórmula I Ia o Ib (por
ejemplo sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de compuestos de
25 Fórmula I Ia o Ib)

En otra realización más de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula I la o Ib que es un inhibidor de la recaptación de la monoamina serotonina y/o noradrenalina que tiene valores de K_i de SRI o NRI de 200 nM o menos. En una realización más el compuesto tiene unos valores de K_i de SRI y/o NRI de 100 nM o menos. En otra realización más el compuesto tiene valores de K_i de SRI o NRI de 50 nM o menos. En otra realización más el compuesto tiene valores de K_i de SRI y NRI de 50 nM o menos. En otra realización más el compuesto tiene valores de K_i de SRI y NRI de 25 nM o menos.

10 Sin desear estar ligados a la teoría se cree que la utilidad de los compuestos de la invención en las indicaciones mencionadas anteriormente es el resultado de sus actividades de SRI y NRI combinadas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las figuras 1-9 son espectros de difracción por rayos X en polvo (PXRD) de: basiato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 1) clorhidrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 2) camsilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 3) citrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 4) L-tartrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 5) fumarato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 6) bromhidrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 7) edisilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 8) y succinato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 9). El eje X es la escala 2-theta y el eje Y son los recuentos lineales (Lin).

20
210

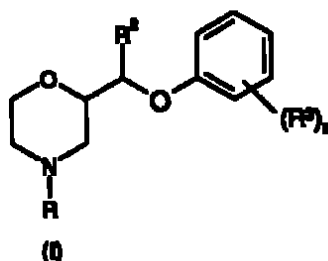
Las Figuras 10-18 son perfiles térmicos de calorimetría por barrido diferencial de besilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 10) clorhidrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 11) camsilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 12) citrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 13) L tartrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 14) fumarato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 14) bromhidrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 15) edisilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 16) y succinato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Figura 17)

La Figura 19 es un espectro de difracción por rayos X en polvo (PXRD) calculado de besilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA

De acuerdo con el Esquema 1 los compuestos de Fórmula I

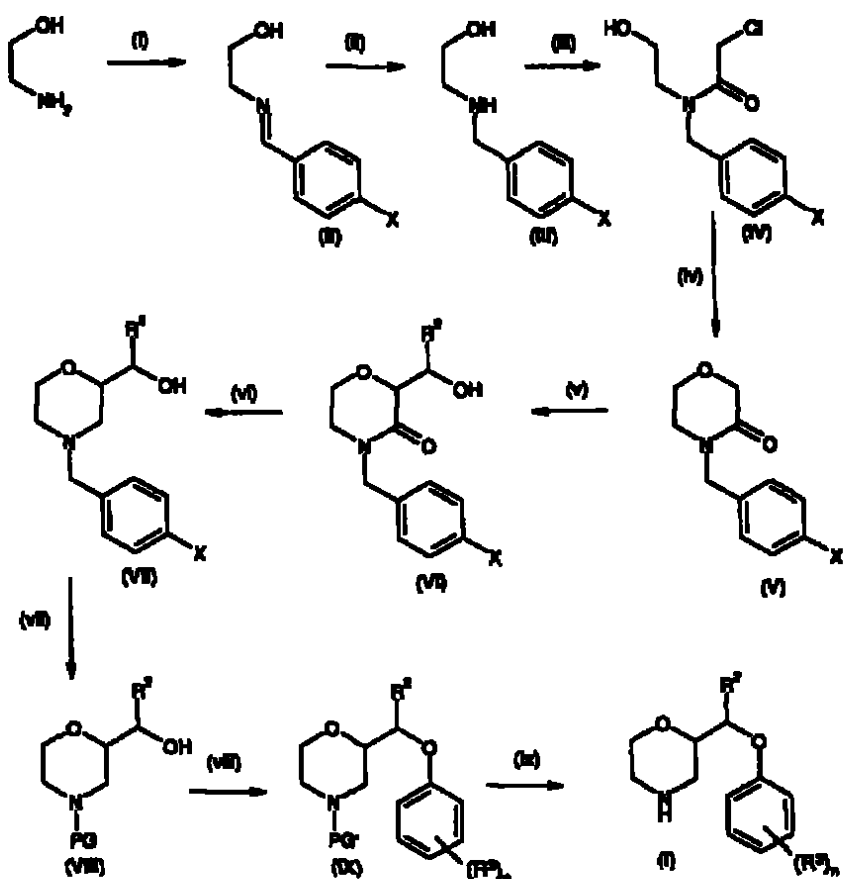


15 pueden prepararse de diversas formas Las vías mostradas a continuación ilustran una forma para preparar estos compuestos los especialistas apreciarán que pueden practicarse igualmente otras vías

20 Los compuestos racémicos de fórmula general (I) en la que $R^1 = H$ y R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente en este documento pueden

212

prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 1



Esquema 1

$X = \text{OCH}_3$ o H

- 5 Los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse a partir de etanolamina mediante las etapas de procedimiento (i) Reacción con aldehído ArC(O)H en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol a temperatura ambiente durante 10-24 horas Las condiciones típicas constan de 1 0 equivalente de etanolamina con 1 0 equivalente de aldehído en metanol a
- 10 temperatura ambiente durante 18 horas

Los compuestos de fórmula general (III) pueden prepararse a partir de

- compuestos de fórmula general (II) mediante las etapas de procedimiento (ii) Reducción con un agente de reducción adecuado tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico o como alternativa gas hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como óxido de platino o Pd/C en un disolvente adecuado tal como metanol etanol o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 4-8 horas Las condiciones típicas constan de 1.0 equivalente del compuesto (II) en presencia de 206.842 kPa (30 psi) de gas hidrógeno y óxido de platino (cat) en metanol a temperatura ambiente durante 4 horas
- 5
- 10 Como alternativa cuando $X = H$ el compuesto (III) está disponible en el mercado
- Los compuestos de fórmula general (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (III) mediante las etapas de procedimiento (iii)- Reacción con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base adecuada tal como hidróxido sódico o *N*-metilmorfolina en un sistema bifásico adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano y agua a temperatura ambiente durante 3-18 horas Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente del compuesto (III) 1.0-1.3 equivalentes de cloruro de cloroacetilo y 1.0 equivalente de hidróxido sódico en diclorometano y agua a temperatura ambiente durante 3
- 15
- 20 horas
- Los compuestos de fórmula general (V) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (IV) mediante las etapas de procedimiento (iv) Reacción con una base adecuada tal como hidróxido potásico o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como etanol o metanol a temperatura ambiente durante 4-90 horas Las condiciones típicas constan de 1.0
- 25

equivalente del compuesto (IV) con 1.0 equivalente de hidróxido potásico en metanol a temperatura ambiente durante 6 horas

- Los compuestos de fórmula general (VI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (V) mediante la etapa de reacción (v)
- 5 Desprotonación con una base adecuada opcionalmente generada *in situ* tal como diisopropilamido de litio o hexametildisilazano sódico y reacción con un aldehído adecuado R^2CHO en presencia de un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a baja temperatura durante 1-6 horas. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente de compuesto (V), 1.0-2.0 equivalentes de
- 10 diisopropilamido de litio generado y 1.0-2.0 equivalentes de aldehído R^2CHO en tetrahidrofurano a $78^\circ C$ durante 3 horas

- Los compuestos de fórmula general (VII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (VI) mediante la etapa de reacción (vi)-Reducción con un agente reductor adecuado tal como borano en
- 15 tetrahidrofurano, hidruro de litio y aluminio o Red Al™ en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, metanol o éter dietílico a temperatura ambiente durante 2-48 horas. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente del compuesto (IV) y 4.0 equivalentes de borano en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 48 horas

- 20 Los compuestos de fórmula general (VIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (VII) mediante la etapa de procedimiento (vii)-el grupo anillo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo protector PG tal como tBOC o CBz. El grupo anillo puede retirarse por hidrogenación en presencia de un donador de hidrógeno adecuado tal como 1-metil-1,4-
- 25 ciclohexadieno o formiato amónico y un catalizador de hidrogenación tal como

Pd al 10%/C y la morfolina libre puede tratarse con una fuente de grupo protector tal como dicarbonato de di-*terc*-butilo en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol a temperatura elevada durante 3-24 horas. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente de compuesto (VII). 3.0-3.5 equivalentes de 1-metil-1,4-ciclohexadieno. Pd al 10%/C y 1.0-1.2 equivalentes de dicarbonato de di-*terc*-butilo en etanol y se calientan a reflujo durante 2-8 horas.

Los compuestos de fórmula general (VIII) también pueden experimentar una inversión en su estereoquímica hacia el diastereoisómero más preferido (VIIIb) como se muestra en el Esquema 3.

Los compuestos de fórmula general (IX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (VIII) mediante la etapa de procedimiento (viii). Una reacción de Mitsunobu con un fenol adecuado (R^3)_nPh-OH en presencia de una fosfina adecuada tal como *tri n*-butilfosfina o trifenilfosfina y un compuesto azo adecuado tal como diisopropilazodicarboxilato, azodicarboxilato de di-*terc*-butilo o 1,1'-azobis(*N,N*-dimetilformamida) en un disolvente tal como tolueno, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida a temperaturas entre 25-115°C durante 1-48 horas. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente de compuesto (VIII), 1.0-2.0 equivalentes de (R^3)_nPh-OH, 1.0-1.5 equivalentes de *tri*-fenilfosfina y 1.0-1.3 equivalentes de diisopropilazodicarboxilato en tolueno a 25°C durante 18 horas.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (IX) mediante la etapa de procedimiento (ix). La desprotección del compuesto (IX) puede realizarse usando la metodología convencional como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis".

por T W Greene y P Wutz Cuando PG = *t* BOC las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente del compuesto (IX) en presencia de ácido clorhídrico (4 M en dioxano) en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 horas

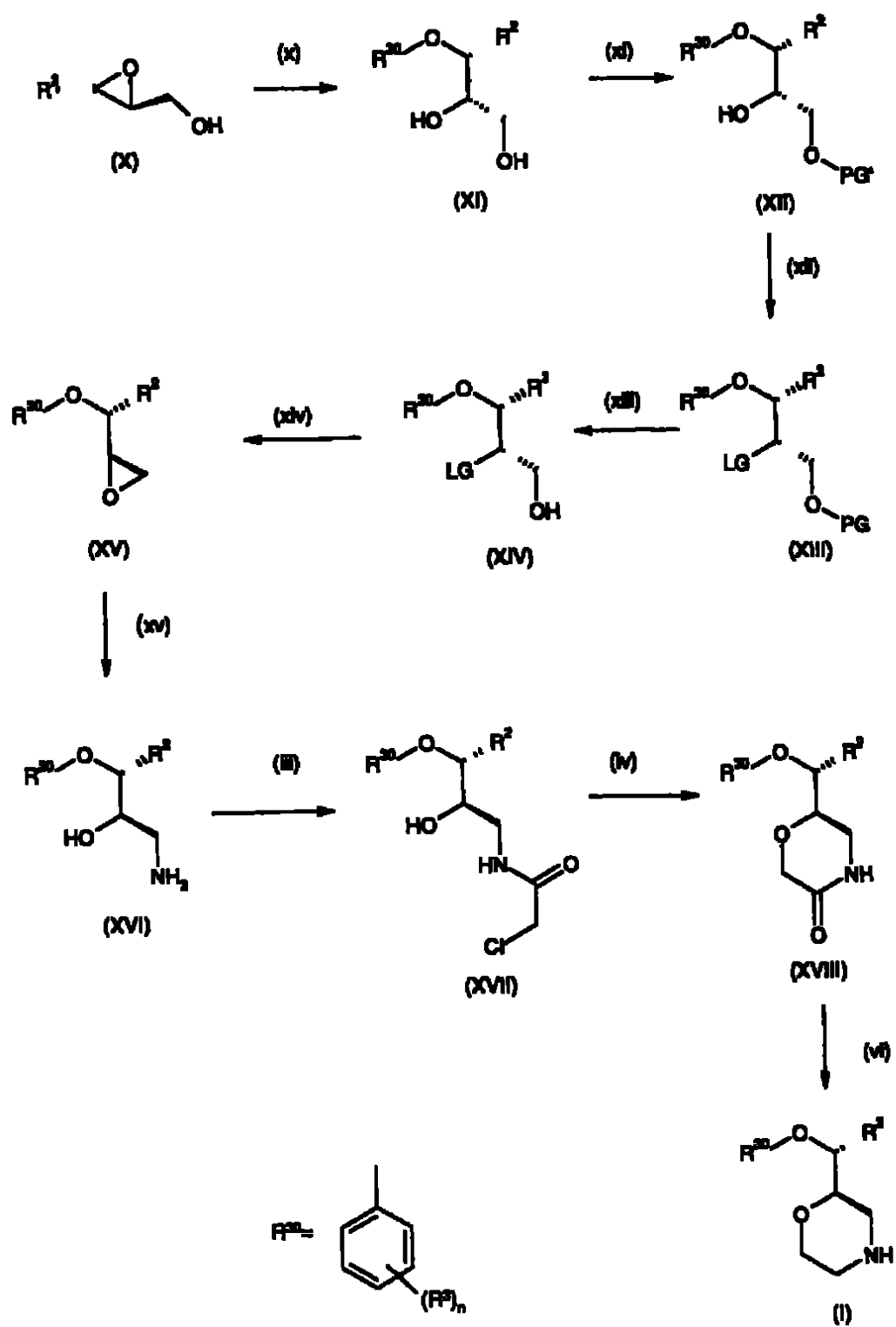
- 5 Como alternativa cuando PG = bencilo las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente del compuesto (IX) 2.0 equivalentes de cloroformiato de cloroetilo y 1.0 equivalente de Proton sponge™ en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 horas

- 10 Como alternativa los compuestos homocirales de fórmula general (I) en la que $R^1 = H$ y R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente en este documento también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 2

- 15 El Esquema 2 muestra la vía homociral hacia el diastereoisómero (1*R* 2*R*) pero un especialista en la técnica apreciará que el diastereoisómero (1*S*, 2*S*) también puede prepararse usando una vía similar
-

275
216

33



Esquema 2

PG = trimetilsilano o *tert*-butildimetilsilano LG = mesilato o tosilato

Los compuestos de fórmula general (X) están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe en la bibliografía

- 5 Los compuestos de fórmula general (XI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (X) mediante la etapa de procedimiento (x) Reacción con un fenol adecuado ($(R^3)_n\text{Ph-OH}$) en presencia de una base adecuada tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico y un catalizador de transferencia de fase adecuado tal como cloruro de metil-*tri-n*-butilamonio o
- 10 cloruro de tetrabutilamonio en un sistema de disolvente bifásico tal como diclorometano y agua a temperatura elevada durante 1 10 horas Las condiciones típicas comprenden 1 0 equivalente del compuesto (X) 2 0 equivalentes de fenol $(R^3)_n\text{Ph-OH}$ exceso de hidróxido sódico y cloruro de metil *tri-n*-butilamonio (cat) en diclorometano y agua (50 50) y calentamiento a
- 15 reflujo durante 7 horas

- Los compuestos de fórmula general (XII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (XI) mediante la etapa de procedimiento (xi) Introducción de un grupo protector adecuado usando la metodología convencional como se describe en *Protecting Groups in Organic Synthesis*
- 20 por T W Greene y P Wutz Cuando PG = trialkilsililo tal como trimetildorosilano o *tert*-butildimetildorosilano y preferiblemente trimetildorosilano las condiciones típicas comprenden 1 0 equivalente del compuesto (XI) 1 1 1 2 equivalentes de trietilamina y 1 1 1 2 equivalentes de trimetildorosilano en acetato de etilo a 0°C durante 30 minutos

- 25 Los compuestos de fórmula general (XIII) pueden prepararse a partir de

compuestos de fórmula general (XII) mediante la etapa de procedimiento (xi)-
Conversión del alcohol en un grupo saliente adecuado tal como mesilato o
tosilato por reacción con un cloruro de sulfonylo tal como cloruro de tosilato o
cloruro de mesilo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o
5 piridina en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo o éter dietílico a
temperatura ambiente durante 30-60 minutos. Las condiciones típicas
comprenden 1.0 equivalentes de compuesto (XII), 1.1-1.2 equivalentes de
triethylamina y 1.1-1.2 equivalentes de cloruro de metanosulfonylo en acetato de
etilo a temperatura ambiente durante 30 minutos.

10 Los compuestos de fórmula general (XIV) pueden prepararse a partir de
compuestos de fórmula general (XIII) mediante la etapa de procedimiento (xii).
La desprotección del compuesto (XIII) puede realizarse usando la metodología
convencional como se describe en *Protecting Groups in Organic Synthesis*
por T. W. Greene y P. Wuts. Cuando PG = TMS, las condiciones típicas
15 comprenden 1.0 equivalente del compuesto (XIII) y un exceso de ácido
clorhídrico diluido en acetato de etilo a temperatura ambiente durante 30
minutos.

Los compuestos de fórmula general (XV) pueden prepararse a partir de
compuestos de fórmula general (XIV) mediante la etapa de procedimiento (xiv).
20 Epoxidación en presencia de una base adecuada tal como una solución
concentrada de hidróxido sódico o potásico y un catalizador de transferencia de
fase tal como cloruro de metil-*tri-n*-butilamonio o cloruro de tetrabutilamonio en
un disolvente adecuado tal como tolueno o xileno a temperatura ambiente
durante 30-60 minutos. Las condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente del
25 compuesto (XIV), 4.0-5.0 equivalentes de una solución 5 M de hidróxido sódico

y metil *tri-n*-butilamonio (cat) en tolueno a 25°C durante 30 minutos

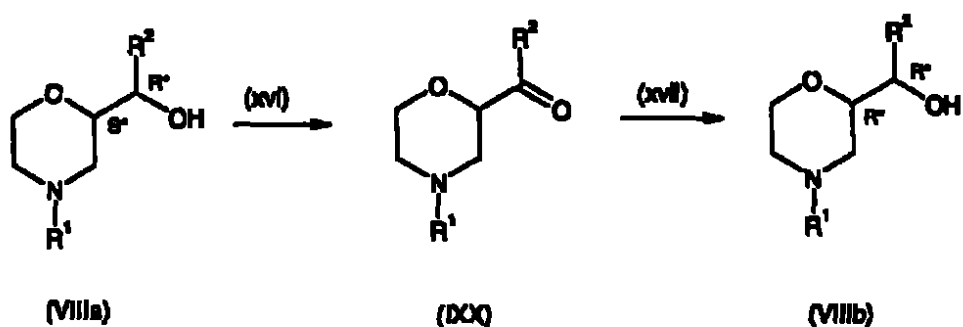
Los compuestos de fórmula general (XVI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (XV) mediante la etapa de procedimiento (xv)-
Reacción con una solución de hidróxido amónico en un disolvente adecuado tal
5 como metanol o etanol a temperatura elevada durante 12-48 horas Las
condiciones típicas comprenden 1 0 equivalente de compuesto (XV) y una
solución en exceso de hidróxido amónico en metanol durante 48 horas a 40°C

Los compuestos de fórmula general (XVII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (XVI) mediante la etapa de procedimiento (ii)
10 como se ha descrito en el Esquema 1

Los compuestos de fórmula general (XVIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (XVII) mediante la etapa de procedimiento (iv) como se ha descrito en el Esquema 1

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse a partir de los
15 compuestos de fórmula general (XVIII) mediante la etapa de procedimiento (vi) como se ha descrito en el Esquema 1

El Esquema 3 muestra la vía hacia el diastereoisómero (R S) pero un especialista en la técnica apreciará que esta vía también puede aplicarse al aislamiento del diastereoisómero (R^{*}R^{*})



Esquema 3

Los compuestos de fórmula general (VIIIa) pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 1

Los compuestos de fórmula general (IXX) pueden prepararse a partir de
5 compuestos de fórmula general (VIIIa) mediante la etapa de procedimiento (xvi)
Reacción con un agente oxidante adecuado tal como *N*-óxido de 4-
metilmorfolina en presencia de un catalizador adecuado tal como permanganato
de tetrapropilamonio y un agente deshidratante tal como tamices moleculares
sulfato de magnesio o sulfato sódico en un disolvente adecuado tal como
10 diclorometano o acetonitrilo a temperatura ambiente durante 12-24 horas. Las
condiciones típicas comprenden 1.0 equivalente del compuesto (VIIIa), 1.0-2.0
equivalentes de *N*-óxido de 4-metilmorfolina y permanganato de tetrapropilamonio
en presencia de tamices moleculares en diclorometano durante 18 horas a
temperatura ambiente.

15 Los compuestos de fórmula general (VIIIb) pueden prepararse a partir de
compuestos de fórmula general (IXX) mediante la etapa de procedimiento (xvii)
Reducción con un agente reductor selectivo adecuado tal como borohidruro de
cinc en un disolvente adecuado tal como éter dietílico o tetrahidrofurano a
temperatura ambiente durante 1-18 horas. Las condiciones típicas comprenden
20 1.0 equivalente del compuesto (IXX), 0.3 equivalentes de borohidruro de cinc
(generado a partir de 1.0 equivalente de cloruro de cinc y 2.0 equivalentes de
borohidruro sódico) en éter dietílico a temperatura ambiente durante 18 horas.

Un especialista en la técnica apreciará que los compuestos de fórmula I
en la que R¹ es diferente de hidrógeno pueden prepararse de forma similar.

25 A menos que se proporcione otra cosa en este documento.

220
221

- CDI significa *N N'*-carbonyldiimidazol
- WSCI significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
etilcarbodiimida
- 5 DCC significa *N N'*-diciclohexylcarbodiimida
- HOAT significa 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
- HOBt significa 1-hidroxibenzotriazol hidrato
- Base de Hunig significa *N*-etildisopropilamina
- Et₃N significa trietilamina
- NMM significa *N*-metilmorfolina
- 10 DIBAL significa hidruro de diisobutilammonio
- Periodinano de Dess-Martin significa 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-
benciodoxol-3(1H)-ona
- BSA significa *N O*-Bis(trimetilsilil)acetamida
- Boc significa *tert*-butoxicarbonilo
- 15 CBz significa bencloxicarbonilo
- MeOH significa metanol
- EtOH significa etanol
- EtOAc significa acetato de etilo
- THF significa tetrahidrofurano
- 20 DMSO significa dimetilsulfóxido
- DCM significa diclorometano
- DMF significa *N N*-dimetilformamida
- AcOH significa ácido acético y
- TFA significa ácido trifluoroacético
- 25 Ciertos intermediarios descritos anteriormente son nuevos compuestos y

22X
222

se entenderá que todos los nuevos intermedios de este documento son aspectos adicionales de la presente invención

Los compuestos racémicos pueden separarse usando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral o resolviéndose para producir
5 los enantiómeros individuales utilizando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica

Además pueden resolverse y usarse compuestos intermedios quirales para preparar los compuestos quirales de la invención

Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que son más
10 potentes tienen una duración de acción más larga tienen una gama de actividad más amplia son más estables tienen menos efectos secundarios o son más selectivos o tienen otras propiedades más útiles que los compuestos de la técnica anterior

Los compuestos de la invención son útiles porque tiene actividad
15 farmacológica en mamíferos incluyendo seres humanos De esta manera son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos en los que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas más particularmente trastornos en los que está implicada la inhibición de la recaptación de serotonina o noradrenalina y especialmente aquellos en los que está implicada
20 la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Por consiguiente los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de incontinencia urinaria tal como incontinencia genuina por estrés (GSI) incontinencia urinaria por estrés (SUI) o incontinencia urinaria en ancianos vejiga sobreactiva (OAB) incluyendo inestabilidad del detrusor
25 idiopático sobreactividad del detrusor secundario a enfermedades neurológicas

(por ejemplo enfermedad de Parkinson esclerosis múltiple lesión de la médula espinal y apoplejía) y sobreactividad del detrusor secundaria a obstrucción de la salida de flujo de la vejiga (por ejemplo hiperplasia prostática benigna (BPH) estrechamiento uretral o estenosis) enuresis nocturna
5 incontinencia urinaria debida a una combinación de las afecciones anteriores (por ejemplo incontinencia genuina por estrés asociada con vejiga sobreactiva) y síntomas urinarios tales como frecuencia y urgencia

Los compuestos también son útiles en el tratamiento de incontinencia fecal

10 En vista de la actividad farmacológica mencionada anteriormente los compuestos de Fórmula Ia y Ib también son útiles en el tratamiento de la depresión tal como depresión mayor depresión recurrente depresión de un único episodio depresión sintomática subsindromal depresión en pacientes con cáncer depresión en pacientes con Parkinson depresión después de
15 infarto de miocardio depresión pediátrica depresión inducida por abuso a menores depresión en mujeres infértiles depresión post parto disforia premenstrual y síndrome de anciano malhumorado

Además los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de pacientes que padecen depresión o ansiedad con una o más afecciones
20 enfermedades o trastornos concomitantes o trastorno de estrés post traumático Dicha afección enfermedad o trastorno concomitante con depresión incluye pero sin limitación ansiedad y trastornos del sueño que incluyen insomnio, solo o en combinación

La afección enfermedad o trastorno puede seleccionarse entre
25 trastorno de ansiedad generalizada trastorno depresivo mayor distimia

- trastorno disfórico premenstrual depresión con ansiedad concomitante
trastorno de estrés post traumático trastorno del pánico fobias específicas
trastorno obsesivo compulsivo (OCD) trastorno de la personalidad límite
trastornos del sueño incluyendo insomnio psicosis ataques disquinesias
5 síntomas de enfermedades de Huntington o Parkinson espasticidad supresión
de ataques resultantes de epilepsia isquemia cerebral anorexia ataques de
desmayo hipoquinesia traumatismos craneales función cerebral detenorada
en pacientes genátricos dependencias de agentes químicos eyaculación
precoz trastorno del estado emocional y del apetito asociado con síndrome
10 premenstrual (PMS) sofocos cáncer post infarto de miocardio regulación de
la respuesta inmune trastornos del sistema inmune prevención de estenosis
modificación del comportamiento alimentario bloqueo del antojo de
carbohidratos trastorno disfórico de la fase lútea tardía trastorno por falta de
atención con hiperactividad (ADHD) con o sin ansiedad comórbida síntomas
15 asociados con la abstinencia al tabaco trastornos del ritmo circadiano abuso y
dependencia de sustancias psicoactivas esquizofrenia parafilias disfunciones
sexuales enfermedades relacionadas con el estrés y trastornos de
personalidad manifestados mediante ira sensibilidad al rechazo baja energía
mental o física trastornos del ritmo circadiano trastornos de personalidad
20 incluyendo trastornos de personalidad límite y antisocial hipocondriasis
trastorno disfórico de fase lútea tardío trastornos por uso de sustancias
psicoactivas trastornos sexuales y esquizofrenia y síntomas relacionados
incluyendo estrés preocupación carencia de energía mental o física
trastornos somatoformes trastorno de somatización trastorno de conversión
25 trastorno dismórfico corporal glaucoma o hipertensión ocular demencia senil y

otras formas de deterioro de la memoria enfermedades neurodegenerativas
 esclerosis lateral amiotrófica disfunción cerebelar neurotoxicidad por
 glutamato en patofisiología de lesión de médula espinal inducida por
 pinzamiento cruzado de la aorta lesiones neurológicas relacionadas con
 5 lesiones traumáticas especialmente lesiones espinales craneales o cráneo-
 espinales enfermedades mitocondriales incluyendo síndrome de Kearns-
 Sayre síndrome de MERRF síndrome de MELAS y enfermedad de Leber
 trastornos cerebrovasculares neuro-SIDA incluyendo trastornos que implican
 demencia trastornos cognitivos miopatías trastornos oculares y todos los
 10 síntomas neurológicos asociados con el virus VIH 1 la tos que se observa en
 pacientes que están siendo mantenidos con un inhibidor de ACE vértigo
 posicional benigno enfermedades inflamatorias afecciones fisiológicas
 asociadas con el uso o secuelas del uso de cocaína u otros estimulantes
 psicomotores manía en todas sus diversas formas aguda o crónica unitaria o
 15 recurrente trastorno bipolar adicción a fenclidina (PCP) adicción al alcohol
 adicción a la cocaína adicción a la nicotina ataques inducidos por fármacos,
 inducidos por electrochoque inducidos por la luz, de amígdala encendida y
 audlogénicos asfixia perinatal enfermedad de Alzheimer enfermedad afectiva
 incluyendo ciclotimia para prevenir episodios de ciclotimia manía que
 20 manifiesta irritabilidad distractibilidad y juicio pobre depresión bipolar
 personas predispuestas al trastorno bipolar para prevenir episodios de
 trastorno bipolar efectos del síndrome de abstinencia a etanol incluyendo
 temblor ansiedad trastorno de falta de atención (ADHD) con o sin ansiedad
 comórbida convulsiones apoplejía isquemia (con el fin de prevenir una lesión
 25 neuronal) tratamiento agudo y crónico de la obesidad ataques de comienzo

parcial ataques tónicos-clónicos primarios generalizados trastornos de
 ansiedad tales como trastorno del pánico con o sin agorafobia agorafobia sin
 historial de trastorno del pánico fobias a animales y otras fobias sociales
 incluyendo los subtipos generalizado y no generalizado trastorno obsesivo-
 5 compulsivo trastorno de estrés agudo trastorno de ansiedad generalizado o
 inducido por sustancias neurosis convulsiones y trastornos depresivos o
 bipolares por ejemplo trastorno depresivo mayor de un sólo episodio o
 recurrente trastorno distímico trastornos maníacos bipolar I y bipolar II
 trastorno ciclotímico trastornos cardíacos tales como infarto de miocardio
 10 angina apoplejía embolia pulmonar ataque isquémico transitorio trombosis
 de vena profunda re-oclusión trombótica después de un procedimiento de
 intervención coronaria (cirugía cardíaca o cirugía vascular) trombosis vascular
 periférica síndrome X, insuficiencia cardíaca un trastorno en el que se produce
 un estrechamiento de al menos una arteria coronaria apneas del sueño
 15 depresión trastornos afectivos estacionales y distimia trastorno de la
 personalidad por evitación fobia social trastornos de memoria que incluyen
 demencia trastornos amnésicos y deterioro de la memoria asociado con la
 edad trastornos del comportamiento alimentario incluyendo anorexia nerviosa
 y bulimia nerviosa obesidad parkinsonismo inducido por neurolepticos y
 20 disquinesias tardías trastornos endocrinos tales como hiperprolactinemia
 vasoespasmo (particularmente en la vasculatura cerebral) asma
 aterosclerosis tartamudeo fatiga crónica abuso de alcohol trastornos del
 apetito pérdida de peso agorafobia amnesia dejar de fumar síntomas del
 síndrome de abstinencia a nicotina humor deprimido y/o antojo de
 25 carbohidratos asociado con síndrome pre-menstrual trastornos del estado

226
227

- emocional trastornos del apetito o trastornos que contribuyen a la reincidencia asociada con la abstinencia a nicotina trastorno disfórico pre-menstrual tricotilomanía síntomas después de la interrupción de antidepresivos trastorno explosivo agresivo/intermitente juego compulsivo gasto compulsivo sexo
- 5 compulsivo trastorno de uso de sustancias psicoactivas síntomas psiquiátricos tales como preocupación ira sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física trastornos por abuso de sustancias psicoactivas y trastornos obsesivo compulsivos abuso de esteroides anabólicos y demencia de la edad sola o en cualquier combinación o concomitante con depresión
- 10 Los trastornos de ansiedad incluyen trastorno del pánico con o sin agorafobia agorafobia sin historial de trastorno de pánico fobias específicas incluyendo fobias animales específicas ansiedad social fobia social incluyendo trastorno de ansiedad social trastorno obsesivo compulsivo y trastornos de espectro relacionado trastornos de estrés incluyendo trastorno de estrés post
- 15 traumático trastorno de estrés agudo y trastorno de estrés crónico y trastornos de ansiedad generalizados

- En vista de la actividad farmacológica mencionada anteriormente los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos cognitivos tales como demencia particularmente demencia degenerativa
- 20 (incluyendo demencia senil enfermedad de Alzheimer enfermedad de Pick corea de Huntington enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt Jakob) y demencia vascular (incluyendo demencia multi-ínfarto) así como demencia asociada con lesiones que ocupan espacio intracraneal traumatismo infecciones y afecciones relacionadas (incluyendo infección por
- 25 VIH) metabolismo toxinas anoxia y deficiencia de vitaminas deterioro

cognitivo leve asociada con la edad particularmente deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI) trastorno amnésico y deterioro cognitivo relacionado con la edad (ARCD) trastornos psíquicos tales como esquizofrenia y manía trastornos de ansiedad tales como trastorno de
5 ansiedad generalizada fobias (por ejemplo agorafobia fobia social y fobias simples) trastorno del pánico trastorno obsesivo compulsivo trastorno de estrés post traumático y ansiedad mixta trastornos de personalidad tales como trastorno de la personalidad por evitación y trastorno por falta de atención con hiperactividad (ADHD) disfunción sexual tal como eyaculación precoz,
10 disfunción eréctil masculina (MED) y disfunción sexual femenina (FSD) (por ejemplo trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD)) síndrome premenstrual trastorno afectivo estacional (SAD) trastornos alimentarios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa obesidad supresión del apetito dependencias de agentes químicos resultantes de la adicción a drogas o
15 sustancias de abuso tales como adicciones a la nicotina alcohol cocaína heroína fenobarbital y benzodiazepinas síndromes de abstinencia tales como los que pueden surgir de las dependencias de agentes químicos mencionadas anteriormente dolor cefálico tal como migraña cefalea en acúmulos hemicrania paroxísmica crónica dolor de cabeza asociado con trastornos
20 vasculares dolor de cabeza asociado con dependencias de agentes químicos o síndromes de abstinencia que resultan de dependencias de agentes químicos y dolor de cabeza por tensión dolor enfermedades de Parkinson tales como demencia en la enfermedad de Parkinson Parkinsonismo inducido por neurolepticos y disquinesias tardías) trastornos endocrinos tales como
25 hiperprolactinemia vasoespasmo tal como en la vasculatura cerebral ataxia

cerebelar síndrome de Tourette tricotilomanía cleptomanía labilidad emocional llanto patológico trastorno del sueño (cataplexia) y choque

En vista de su actividad farmacológica mencionada anteriormente los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de otras

5 afecciones o trastornos diversos incluyendo hipotensión trastornos del tracto gastrointestinal (implicando cambios en la motilidad y secreción) tales como síndrome del intestino irritable (IBS) íleo (por ejemplo íleo post-operativo e íleo durante sepsis) gastroparesis (por ejemplo gastroparesis diabética) úlcera péptica enfermedad de reflujo gastroesofágico (GORD o su sinónimo GERD)

10 flatulencia y otros trastornos funcionales del intestino tales como dispepsia (por ejemplo dispepsia no ulcerosa (NUD)) y dolor de pecho no cardíaco (NCCP) y síndrome de fibromialgia

En vista de su actividad farmacológica mencionada anteriormente los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento del dolor Por

15 ejemplo dolor de esguinces/torceduras dolor post-operativo (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico) dolor post traumático quemaduras infarto de miocardio pancreatitis aguda y cólico renal También los síndromes de dolor agudo relacionados con el cáncer se deben normalmente a interacciones terapéuticas tales como toxicidad por

20 quimioterapia inmunoterapia terapia hormonal y radioterapia Otros ejemplos incluyen dolor relacionado con tumores (por ejemplo dolor óseo dolor de cabeza y dolor facial dolor de vísceras) o asociado con terapia de cáncer (por ejemplo síndromes post-quimioterapia síndromes de dolor post-quirúrgico crónicos síndromes post radiación) dolor de espalda que puede deberse a

25 discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las articulaciones

facetarias lumbares articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior

Además los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del dolor neuropático. Esto se define como dolor iniciado o provocado por una
 5 lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso (definición IASP) La lesión nerviosa puede provocarse por un traumatismo y enfermedad y de esta manera el término dolor neuropático abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Éstos incluyen pero sin limitación neuropatía diabética neuralgia post-herpética dolor de espalda neuropatía por cáncer neuropatía inducida
 10 por quimioterapia neuropatía por VIH dolor de extremidad fantasma Síndrome del túnel carpiano alcoholismo crónico hipotiroidismo neuralgia del trigémino uremia neuropatía inducida por traumatismo o deficiencias vitamínicas

Otros tipos de dolor incluyen pero sin limitación

Dolor inflamatorio tal como dolor artrítico incluyendo artritis
 15 reumatoide (RA) y osteoartritis (OA) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD)

Trastornos músculo-esqueléticos incluyendo pero sin limitación
 mialgia fibromialgia espondilitis artropatías sero-negativas (no reumatoideas)
 reumatismo no articular distrofinopatía glucogenólisis polimiositis plomiositis

20 Dolor central o dolor talámico como se define por el dolor provocado por una lesión o disfunción del sistema nervioso que incluye pero sin limitación dolor post-apoplejía central esclerosis múltiple lesión de la médula espinal enfermedad de Parkinson y epilepsia

Dolor cardíaco y vascular incluyendo pero sin limitación angina
 25 infarto de miocardio estenosis mitral pericarditis fenómeno de Raynaud

230
231

esclerodermia isquemia muscular esquelética

Dolor visceral y trastornos gastrointestinales incluyendo el dolor asociado con dismenorrea dolor pélvico cistitis y pancreatitis

Dolor de cabeza incluyendo pero sin limitación migraña migraña con aura migraña sin aura cefalea en acúmulos dolor de cabeza de tipo tensión y

Dolor orofacial incluyendo pero sin limitación dolor dental dolor miofacial temporomandibular

Los trastornos de particular interés incluyen incontinencia particularmente incontinencia urinaria tal como incontinencia mixta GSI y SUI dolor fibromialgia depresión trastornos de ansiedad tales como trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés post-traumático trastornos de personalidad tales como ADHD disfunción sexual y dependencias de agentes químicos y síndromes de abstinencia que resultan de dependencias de agentes químicos

De esta manera de acuerdo con otros aspectos la invención proporciona

- i) un compuesto de la invención para uso en medicina humana o veterinaria**
- ii) un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas tal como incontinencia urinaria**
- iii) el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas**

- iv) un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de serotonina o noradrenalina
- v) el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la
5 regulación de serotonina o noradrenalina
- vi) un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de serotonina y noradrenalina
- vii) el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la
10 regulación de serotonina y noradrenalina
- viii) un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de la incontinencia urinaria tal como GSI o SUI
- ix) el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria tal como GSI o
15 SUI
- x) un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de depresión o ansiedad
- xi) el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresión o ansiedad
- 20 xii) un procedimiento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento
- xiii) un procedimiento para el tratamiento de un trastorno en el que
25 está implicada la regulación de serotonina o noradrenalina que comprende

232
233

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento

xiv) un procedimiento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de serotonina y noradrenalina que comprende
5 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento

xv) un procedimiento para el tratamiento de la incontinencia urinaria tal como GSI o SUI que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un paciente en necesidad de tal
10 tratamiento y

xvi) un procedimiento para el tratamiento de depresión o ansiedad que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento

Se apreciará que todas las referencias en este documento a tratamiento
15 incluyen tratamiento curativo paliativo y profiláctico a menos que se especifique explícitamente otra cosa

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o como parte de una terapia de combinación. Si se administra una combinación de agentes terapéuticos entonces los ingredientes activos pueden administrarse
20 secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas

Los ejemplos de agentes adecuados para terapia auxiliar incluyen
un agonista de estrógenos o modulador selectivo del receptor de estrógenos (por ejemplo terapias HRT o lasofoxfeno)
25 un agonista del receptor alfa-adrenérgico tal como fenilpropanolamina o

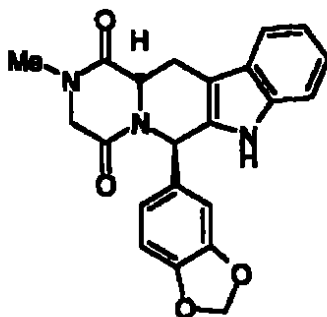
R-450

- un antagonista del receptor alfa-adrenérgico (por ejemplo fentolamina doxazasina, tamsulosina terazasina y prazasina) incluyendo un antagonista selectivo del receptor alfa_{1L}-adrenérgico (por ejemplo Ejemplo 19 del documento WO98/30560)
- un agonista beta-adrenérgico (por ejemplo clenbuterol)
- un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo tolterodina u oxibutinina) incluyendo un antagonista del receptor muscarínico M3 (por ejemplo danfenacina)
- un inhibidor de Cox, tal como un inhibidor de Cox 2 (por ejemplo celecoxib rofecoxib valdecoxib parecoxib o etoncoxib)
- un antagonista del receptor de taquiquinina tal como un antagonista de neuroquinina (por ejemplo un antagonista de NK1 NK2 o NK3)
- un agonista del receptor beta 3
- un ligando de 5HT₁ (por ejemplo buspirona)
- un agonista de 5HT₁ tal como triptano (por ejemplo sumatriptano o naratriptano)
- un agonista del receptor de dopamina (por ejemplo apomorfina en el documento US-A-5945117 pueden encontrarse enseñanzas sobre el uso de la misma como compuesto farmacéutico) incluyendo un agonista del receptor de dopamina D2 (por ejemplo premiprival Pharmacia Upjohn número de compuesto PNU95666 o ropinirol)
- un agonista del receptor de melanocortina (por ejemplo melanotan II)
- un antagonista del receptor de PGE,
- un agonista de PGE1 (por ejemplo alprostadil)

un inhibidor del transporte de monoamina adicional tal como un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (por ejemplo reboxetina) un inhibidor de la recaptación de serotonina (por ejemplo sertralina fluoxetina o paroxetina) o un inhibidor de la recaptación de dopamina

- 5 un antagonista del receptor de 5-HT₃ (por ejemplo ondansetron granisetron tropisetron azasetron dolasetron o alosetron)

un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como un inhibidor de PDE2 (por ejemplo entro-9-(2 hidroxil-3-nonil)-adenina o el Ejemplo 100 del documento EP 0771799 incorporado en este documento como referencia) y en particular un inhibidor de PDE5 (por ejemplo sildenafil 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonyl]-4-etilpiperazina es decir vardenafil también conocido como Bayer BA 38-9456 o IC351 de Icos Lilly véase la estructura mostrada a continuación)



IC351 (Icos Lilly)

- 15 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse como parte de una terapia de combinación para el tratamiento de la fibromialgia con uno o más agentes útiles para tratar uno o más signos de fibromialgia seleccionados entre el grupo compuesto por agentes anti-inflamatorios no esteroideos (en lo sucesivo AINE) tales como piroxicam loxoprofen diclofenac, 20 ácidos propiónicos tales como naproxeno flurbiprofeno fenoprofeno

235
236

ketoprofeno e ibuprofeno ketorolac, nimesulida acetaminofeno fenamatos
tales como ácido mefenámico indometacina sulindac apazona pirazolonas
tales como fenilbutazona salicilatos tal como aspirina inhibidores de COX 2
tales como CELEBREX® (celecoxib) y etoricoxib esteroides cortisona
5 prednisona NEURONTIN® LYRICA® relajantes musculares incluyendo
ciclobenzaprina y tizanidina hidrocodona, dextropropoxifeno lidocaína
opioides morfina Fentanilo tramadol codeína Paroxetina (PAXIL®)
Diazepam Femoxetina Carbamacepina Milnacipran (IXEL®) Vestra®
Venlafaxina (EFFEXOR®) Duloxetina (CYMBALTA®) Topisetron
10 (NAVOBAN®) Interferón alfa (Veldona) Ciclobenzaprina CPE 215 oxbato
sódico (XYREM®) Celexa™ (citalopram HBr) ZOLOFT® (sertralina HCl)
antidepresivos antidepresivos tricíclicos Amitriptilina Fluoxetina (PROZAC®)
topiramato escitalopram benzodiazepinas incluyendo diazepam bromazepam
y tetrazepam mianserina clomipramina imipramina topiramato y nortriptilina

15 De esta manera la invención proporciona, en un aspecto más una
combinación que comprende un compuesto de la invención junto con otro
agente terapéutico

Para el uso humano los compuestos de la invención pueden
administrarse solos pero en la terapia humana generalmente se administrarán
20 mezclados con un excipiente diluyente o vehículo farmacéutico adecuado
seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y a la práctica
farmacéutica convencional

Por ejemplo los compuestos de la invención pueden administrarse por
vía oral bucal o sublingual en forma de comprimidos cápsulas (incluyendo
25 cápsulas de gel blandas) óvulos elixires soluciones o suspensiones que

pueden contener agentes aromatizantes o colorantes para liberación inmediata retardada modificada sostenida dual controlada o para aplicaciones de liberación en pulsos Los compuestos de la invención también pueden administrarse por inyección intracaverosa Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante formas de dosificación de dispersión rápida o disolución rápida

Tales comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina lactosa citrato sódico carbonato cálcico fosfato cálcico dibásico glicina y almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca) disgregantes tales como almidón glicolato sódico croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) hidroxipropilcelulosa (HPC) sacarosa gelatina y goma arábiga Además pueden incluirse agentes de lubricación tales como estearato de magnesio ácido esteárico behenato de glicerilo y talco

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina Los excipientes preferidos en este ámbito incluyen lactosa almidón una celulosa azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular Para suspensiones y/o elixires acuosos los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes material colorante o tintas con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua etanol propilenglicol y glicerina y combinaciones de los mismos

Las formas de dosificación de liberación modificada y de liberación por

pulsos pueden contener excipientes tales como los detallados para las formas de dosificación de liberación inmediata junto con otros excipientes que actúan como modificadores de la velocidad de liberación recubriéndose y/o incluyéndose en el cuerpo del dispositivo. Los modificadores de la velocidad de liberación incluyen pero no se limitan exclusivamente hidroxipropilmetilcelulosa metilcelulosa carboximetilcelulosa sódica etilcelulosa celulosa de acetato óxido de polietileno goma de xantano Carbomer copolímero de metacrilato de amonio aceite de ricino hidrogenado cera de carnauba cera de parafina celulosa de acetato ftalato hidroxipropilmetilcelulosa ftalato copolímero de ácido metacrílico y mezclas de los mismos. Las formas de dosificación de liberación modificada y de liberación por pulsos pueden contener uno o una combinación de excipientes que modifican la velocidad de liberación. Los excipientes que modifican la velocidad de liberación pueden estar presentes dentro de la forma de dosificación es decir dentro de la matriz, y/o sobre la forma de dosificación es decir por encima de la superficie o recubrimiento.

Las formulaciones de dosificación de dispersión o disolución rápida (FDDF) pueden contener los siguientes ingredientes: aspartamo acesulfamo potásico ácido cítrico croscarmelosa sódica crospovidona ácido diascórbico acrilato de etilo etilcelulosa gelatina hidroxipropilmetilcelulosa estearato de magnesio manitol metacrilato de metilo aromatizante de menta polietilenglicol sílice de pirólisis dióxido de silicio almidón glicolato sódico estearil fumarato sódico sorbitol y xilitol. Los términos dispersión o disolución como se usan en este documento para describir FDDF dependen de la solubilidad de la sustancia del fármaco usada es decir cuando la sustancia del

fármaco es insoluble puede prepararse una forma de dosificación de dispersión rápida y cuando la sustancia del fármaco es soluble puede prepararse una forma de dosificación de disolución rápida

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral por ejemplo por vía intravenosa intra arterial intrapentoneal intratecal intraventricular intrauretral intraesternal intracraneal intramuscular o subcutánea o pueden administrarse por técnicas de infusión Para tal administración parenteral se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias por ejemplo suficientes sales o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre Las soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente a un pH de 3 a 9) si es necesario La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica

Para administración oral y parenteral a pacientes humanos el nivel de dosificación diario de los compuestos de la invención o sales o solvatos de los mismos será normalmente de 10 a 500 mg (en dosis unitarias o divididas)

De esta manera por ejemplo los comprimidos o cápsulas de los compuestos de la invención o sales o solvatos de los mismos pueden contener de 5 mg a 250 mg del compuesto activo para administración unitaria o de dos o más a la vez, según sea apropiado En cualquier caso el médico determinará la dosificación real que será más adecuada para cualquier paciente individual y ésta variará con la edad el peso y la respuesta del paciente particular Las dosificaciones anteriores son ilustrativas del caso medio Puede haber por supuesto casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación

superiores o inferiores y éstos están dentro del alcance de la invención. El especialista también apreciará que en el tratamiento de ciertas afecciones (incluyendo PE) los compuestos de la invención pueden tomarse como una dosis unitaria en una base según se requiera (es decir según se necesite o se desee).

Ejemplo de formulación de comprimidos

En general una formulación en comprimidos podrá contener típicamente entre aproximadamente 0.01 mg y 500 mg de un compuesto de acuerdo con la presente invención (o una sal del mismo) mientras que los pesos del relleno del comprimido pueden variar de 50 mg a 1000 mg. Se ilustra una formulación ilustrativa para un comprimido de 10 mg.

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/p</u>
Base libre o sal del compuesto	10.000*
Lactosa	64.125
Almidón	21.375
Croscarmelosa sódica	3.000
Estearato de magnesio	1.500

* Esta cantidad se ajusta típicamente de acuerdo con la actividad del fármaco y se basa en el peso de la base libre.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación y se liberan convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano.

tríclorofluorometano diclorotetra-fluoro-etano un hidrofluoroalcano tal como 1 1 1 2 tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1 1 1 2 3 3 3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]) dióxido de carbono u otro gas adecuado En el caso de un aerosol presunzado la unidad de dosificación
5 puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida El recipiente presunzado bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo por ejemplo usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente que puede contener además un lubricante por ejemplo trioleato de sorbitano Las cápsulas y
10 cartuchos (hechas por ejemplo de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón

Las formulaciones en aerosol o polvo seco se disponen preferiblemente
15 de forma que cada dosis medida o "puff" contenga de 1 a 50 mg de un compuesto de la invención para liberación al paciente La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 1 a 50 mg que pueden administrarse en una dosis unitaria o más normalmente en dosis divididas a lo largo de día

Los compuestos de la invención también pueden formularse para
20 liberarse mediante un atomizador Las formulaciones para dispositivos atomizadores pueden contener los siguientes ingredientes como agentes solubilizantes emulsionantes o de suspensión agua etanol glicerol propilenglicol polietilenglicoles de bajo peso molecular cloruro sódico fluorocarbonos éteres de polietilenglicol trioleato de sorbitano y ácido oleico

25 Como alternativa los compuestos de la invención pueden administrarse

en forma de un supositorio o pesano o pueden aplicarse tópicamente en forma de un gel hidrogel loción solución crema pomada o polvo fino Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía dérmica o transdérmica por ejemplo mediante el uso de un parche cutáneo También
5 pueden administrarse por vía ocular pulmonar o rectal

Para uso oftálmico los compuestos pueden formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado o preferiblemente en forma de soluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado opcionalmente en combinación con un conservante tal como
10 cloruro de benzalconio Como alternativa pueden formularse en una pomada tal como vaselina

Para aplicación tópica en la piel los compuestos de la invención pueden formularse en forma de una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en por ejemplo una mezcla con uno o más de los
15 siguientes aceite mineral vaselina líquida vaselina blanca propilenglicol compuesto polioxetileno polioxipropileno cera emulsionante y agua Como alternativa pueden formularse en forma de una loción o crema adecuada suspendida o disuelta en por ejemplo una mezcla de uno o más de los
siguientes aceite mineral monoestearato de sorbitano un polietilenglicol
20 parafina líquida polisorbato 60 ésteres de cetilo cera alcohol cetílico 2 octildodecanol alcohol bencílico y agua

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con una ciclodextrina Se sabe que la ciclodextrinas forman complejos de inclusión y no inclusión con moléculas de fármaco La formación de un
25 complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad velocidad de

disolución biodisponibilidad y/o propiedad de estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, por ejemplo, en forma de un vehículo diluyente o solubilizador. Alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas son las más usadas comúnmente y los ejemplos adecuados se describen en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

Para administración oral o parenteral a pacientes humanos, los niveles de dosificación diarios de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables serán de 0.01 a 30 mg/kg (en dosis unitarias o divididas) y preferiblemente estarán en el intervalo de 0.01 a 5 mg/kg. De esta manera, los comprimidos contendrán de 1 mg a 0.4 g de compuesto para administración unitaria o dos o más a la vez, según sea apropiado. El médico determinará en cualquier caso la dosificación real que será más adecuada para cualquier paciente particular y ésta variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son por supuesto únicamente ilustrativas del caso medio y puede haber casos en los que se requieran dosis superiores o inferiores y tales casos están dentro del alcance de la invención.

Se prefiere administración oral.

Para uso veterinario, un compuesto de la invención se administra en forma de una formulación adecuadamente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal y el veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración que será más apropiada para un animal particular.

243
244

De esta manera de acuerdo con aspecto más la invención proporciona una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y un adyuvante diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

Las combinaciones indicadas anteriormente también pueden estar
5 convenientemente presentes para uso en forma de una formulación farmacéutica y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un adyuvante diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto más de la invención Los componentes individuales de tales
10 combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas

Cuando un compuesto de la invención se usa en combinación con un segundo agente terapéutico la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se usa cuando el compuesto se administra solo Las dosis apropiadas se
15 apreciarán fácilmente por parte de los especialistas en la técnica

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los que pueden usarse las siguientes abreviaturas y definiciones

	IQPA	Ionización química a presión atmosférica
	Arbacel®	Agente de filtración
20	a	Ancho
	BOC	terc-butoxicarbonilo
	CDI	carbonyldiimidazol
	δ	desplazamiento químico
	d	doblete
25	Δ	calor

244
245

	DCCI	diciclohexilcarbodiimida	
	DCM	diclorometano	
	DMF	<i>N N</i> -dimetilformamida	
	DMSO	dimetilsulfóxido	
5	EN	ionización por electronebulización de exploración positiva	
	EN ⁻	ionización por electronebulización de exploración negativa	
	h	horas	
	HOAT	1-hidroxi 7-azabenzotriazol	
	HOBt	1 hidroxibenzotriazol	
10	HPLC	cromatografía líquida de alta presión	
	m/z	pico de espectro de masas	
	min	minutos	
	EM	espectro de masas	
	NMM	<i>N</i> -metilmorfolina	
15	RMN	resonancia magnética nuclear	
	c	cuadruplete	
	s	singlete	
	t	tripleto	
	TBTU	tetrafluoroborato de 2 (1 <i>H</i> -benzotriazol-1- <i>il</i>)-1,1,3,3-	
20		tetrametiluronio	
	Tf	trifluorometanosulfonilo	
	TFA	ácido trifluoroacético	
	THF	tetrahidrofurano	
	CCF	cromatografía de capa fina	
25	TS ⁺	ionización por termonebulización de exploración positiva	

2AF
246

WSCDI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

Las Preparaciones y Ejemplos siguientes ilustran la invención pero no limitan de forma alguna la invención Todas las temperaturas están en °C Para las Preparaciones 1-79 y los Ejemplos 1-36 se usa lo siguiente la

5 cromatografía ultrarrápida en columna se realizó usando gel de sílice Merck 60 (9385) La cromatografía de extracción de fase sólida (EFS) se realizó usando cartuchos Varian Mega Bond Elut (Si) (Anachem) a 15 mm de Hg (2KPa) al vacío La cromatografía de capa fina (CCF) se realizó sobre placas de gel de sílice Merck 60 (5729) Los puntos de fusión se determinaron usando un

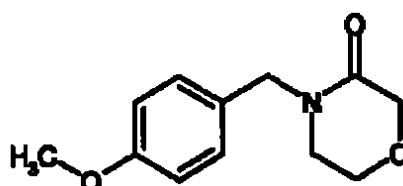
10 aparato Gallenkamp MPD350 y están sin corregir La RMN se realizó usando un espectrómetro de RMN Varian-Unity Inova de 400 MHz o un espectrómetro de RMN Varian Mercury de 400 MHz La espectroscopía de masas se realizó usando un espectrómetro de masas por electronebulización de cuadrupolo unitario Finnigan Navigator o un espectrómetro de masas IQPA Finnigan aQa

15 Convenientemente los compuestos de la invención se aíslan siguiendo el tratamiento en forma de la base libre pero pueden prepararse sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención usando medios convencionales Los solvatos (por ejemplo hidratos) de un compuesto de la invención pueden formarse durante el procedimiento de

20 tratamiento de una de las etapas de procedimiento mencionadas anteriormente

Cuando los compuestos se prepararon de la manera descrita para un Ejemplo anterior el especialista apreciará que no obstante puede ser necesario o deseable emplear condiciones de tratamiento o purificación

25 diferentes

Preparación 14-(4-Metoxibencil)morfolin-3-ona

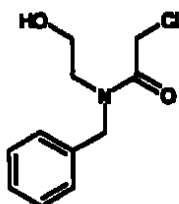
- Se añadió etanolamina (22.42 g 367 mmol) a una solución de *p*-metoxibenzaldehído (50 g 367 mmol) en metanol (500 ml) y la solución se agitó a 20°C durante 16 horas. Después la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida dando un aceite naranja viscoso. Se añadió óxido de platino (6.5 g 28.6 mmol) a una solución de este aceite disuelto en metanol (1 l) y la mezcla se agitó a 206.842 kPa (30 psi) de gas hidrógeno durante 4 horas.
- Después la mezcla de reacción se filtró a través de Celite lavando con metanol y el filtrado se concentró al vacío dando un aceite incoloro. Este aceite se disolvió en una mezcla de diclorometano (200 ml) y agua (500 ml) y se añadieron simultáneamente soluciones de cloruro de cloroacetilo (137.4 g 1.22 mol) en diclorometano (600 ml) e hidróxido sódico (48.62 g 1.22 mol) en agua (500 ml) durante 2 horas usando embudos de adición. A lo largo de la adición la temperatura de la reacción se mantuvo a 20°C con un baño de hielo. Después de agitar durante 1 hora la fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 2 M, agua y salmuera.
- Después la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida dando un líquido amarillo. Este líquido se disolvió en metanol (2.1 l) y se le añadió en porciones hidróxido potásico (98.4 g 1.76 mol). La

suspensión resultante se agitó a 20°C durante 6 horas y después se filtró lavando con metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico (0.5 M, 600 ml) y diclorometano (600 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La recristalización del residuo en ciclohexano caliente/acetato de etilo produjo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 65%. 158.8 g. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.21 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.17 (d, 2H). EM EN m/z 222 $[\text{MH}]^+$.

10

Preparación 2

N-Bencil-3-cloro-N-(2-hidroxietil)propanamida



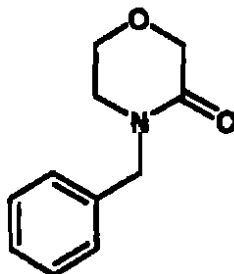
Una solución de hidróxido sódico (10.56 g, 264 mmol) en agua (200 ml) se añadió a una solución de N-bencil-etanolamina (37.6 ml, 263 mmol) en diclorometano (150 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (20 ml, 264 mmol) durante un periodo de 3 horas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después la mezcla se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La trituración con éter dietílico produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 82%. 49.0 g. ^1H

20

RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.22 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.68 (m, 4H), 7.18-7.42 (m, 5H). EM IQPA m/z 228 [MH]⁺

Preparación 3

4-Benzalmorfolin-3-ona



5

Una suspensión de hidróxido potásico (12.06 g, 215 mmol) en etanol (200 ml) se calentó hasta que se formó una solución. Después la solución se añadió a una solución del producto de la preparación 2 (49 g, 215 mmol) en etanol (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 horas.

10 Después se añadió más hidróxido potásico (2.41 g, 43 mmol) en etanol (20 ml) y la mezcla se soncó durante 30 minutos. Después la mezcla se filtró lavando con acetato de etilo y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (x 2). Las soluciones orgánicas combinadas se

15 secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío produciendo el producto del título en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 81%. 41.16 g. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.27 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.22-7.40 (m, 5H). EM IQPA⁺ m/z 192 [MH]

Preparaciones 4 y 5

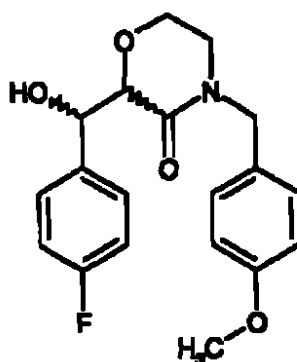
20 Se añadió *n*-butillito (2.5 M en hexano, 4.32 ml, 10.8 mmol) a una solución enfriada con hielo de diisopropilamina (1.65 ml, 11.7 mmol) en

289
280

tetrahidrofurano (6 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos dejando que la temperatura alcanzara 25°C. Después la mezcla de reacción se enfrió a 78°C y se añadió gota a gota una solución del producto de la preparación 1 (2 g 9 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos manteniendo una temperatura interna por debajo de 70°C. Se añadió gota a gota 4-fluorobenzaldehído (1.21 ml 11.25 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora más a 78°C. Después la reacción se interrumpió con isopropanol (5 ml) y se dejó calentar a -30°C tras lo cual se le añadió una solución de cloruro amónico (25 ml). El precipitado resultante se disolvió mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M y la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío dando un aceite pardo viscoso. La purificación del aceite por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/pentano de 33/66 a 66/33 produjo primeramente el compuesto de la preparación 4 en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 14% (426 mg). Después una elución adicional produjo el compuesto de la preparación 5 con un rendimiento del 18% (546 mg).

Preparación 4

(2S)-2-[(1R)-[4-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona]

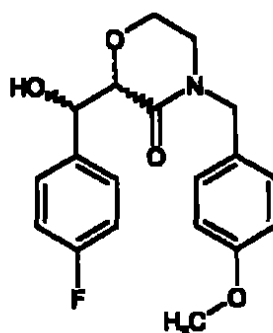


280
251

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) δ 2.90 (d 1H) 3.16 (m 1H) 3.73 (m 1H) 3.77 (s 3H) 3.98 (m 1H) 4.19 (d 1H) 4.50 (d 1H) 4.70 (d 1H) 5.10 (m 1H) 6.79 (d 2H) 6.87 (d 2H) 7.00 (m 2H) 7.42 (m 2H) EM IQPA $^+$ m/z 345

Preparación 5

5 (2R)-2-[(1R)-(4-Fluorofenil)(hidroximetil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona

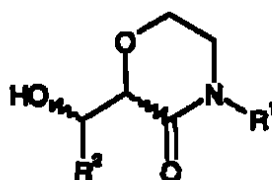


^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) δ 3.03 (d 1H) 3.36 (m 1H) 3.62 (m 1H) 3.81 (s 3H) 3.89 (m 1H) 4.18 (d 1H) 4.56 (d 2H) 4.94 (d 1H) 6.85 (m 2H) 7.01 (m 2H) 7.10 (d 2H) 7.40 (m 2H) EM IQPA m/z 345 $[\text{MH}]^+$

10

Preparaciones 6 a 11

Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon a partir del producto de la preparación 1 y el aldehído apropiado usando un procedimiento similar al descrito para las preparaciones 4 y 5



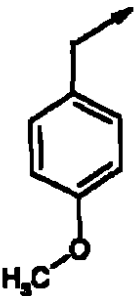
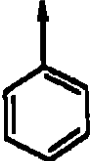
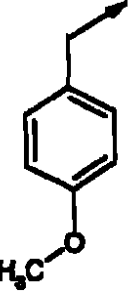
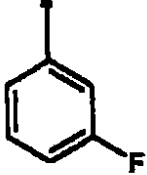
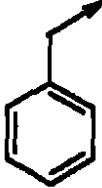
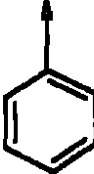
15

Los diastereoisómeros se separaron usando las condiciones de cromatografía descritas para las preparaciones 4 y 5. La Tabla 1 representa

281
62

compuestos con estereoquímica relativa (1*R* 2*S*) y la Tabla 2 representa compuestos con estereoquímica relativa (1*R* 2*R*)

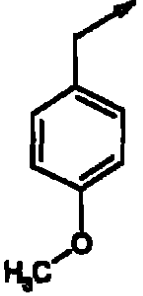
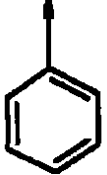
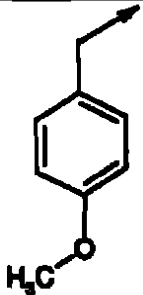
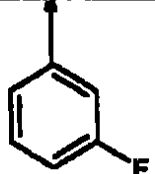
Tabla 1 (1*R*,2*S*)

Nº	R ¹	R ²	Datos	Rendimiento
6			¹ H RMN (DMSO-D ₆ 400 MHz) δ 3.09 (d 1H) 3.59 (m 1H) 3.75 (m 4H) 3.95 (m 1H) 4.27 (m 1H) 4.37 (d 1H) 4.65 (d 1H) 5.21 (d 1H) 6.89 (d 2H) 7.21 (m 3H) 7.30 (d 2H) 7.40 (d 2H) EM IQPA ⁺ m/z 328 [MH] ⁺	48%
7			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 2.92 (d 1H) 3.20 (m 1H) 3.78 (m 4H) 3.97 (m 1H) 4.23 (d 1H) 4.48 (d 1H) 4.52 (d 1H) 4.70 (d 1H) 5.17 (d 1H) 6.78 (d 2H) 6.90 (d 2H) 6.90 (m 1H) 7.18-7.38 (m 3H)	53%
8			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 2.94 (d 1H) 3.28 (m 1H) 3.75 (m 1H) 3.96 (m 1H) 4.31 (d 1H) 4.56 (d	57%

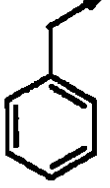
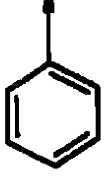
253

			¹ H) 4.79 (d 1H) 5.21 (d 1H) 6.98 (m 2H) 7.20-7.40 (m 6H) 7.47 (d 2H) EM IQPA m/z 298 [MH] ⁺	
--	--	--	---	--

Tabla 2 (1R,2R)

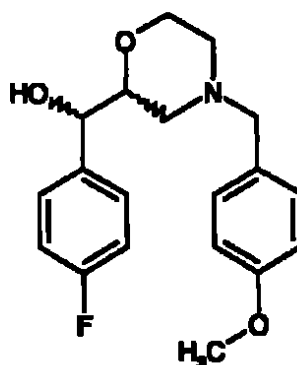
Nº	R ¹	R ²	Datos	Rendimiento
9			¹ H RMN (DMSO-D ₆ 400 MHz) δ 2.89 (m 2H) 3.61 (m 1H) 3.73-4.00 (m 4H) 4.18 (m 1H) 4.40 (s 1H) 4.66 (d 1H) 5.10 (m 1H) 5.54 (m 1H) 6.79 (d 2H) 6.90 (d 2H) 7.18-7.38 (m 5H)	20%
10			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 2.92-3.09 (m 2H) 3.86-3.80 (m 4H) 3.85-3.94 (m 1H) 4.04-4.19 (m 1H) 4.53 (d 1H) 4.70 (d 1H) 5.24 (d 1H) 6.78 (d 2H) 6.90 (d 2H) 7.00 (m 1H) 7.14-7.30 (m 3H)	82%

257
BA

11			¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 3.05 (d 1H) 3.39 (m 1H) 3.67 (m 1H) 3.89 (m 1H) 4.27 (d 1H) 4.61 (s 2H) 4.99 (d 1H) 7.18 (m 2H) 7.22 7.40 (m 6H) 7.45 (d 2H) EM IQPA ⁺ m/z 298 [MH] ⁺	21%
----	---	---	---	-----

Preparación 12

(1R)-(4-Fluorofenil)[(2S)-4-(4-metoxibencil)morfolin-2-il]metanol



- 5 Se añadió gota a gota borano (1 M en tetrahydrofurano 32.2 ml 32.3 mmol) a una solución enfriada con hielo de la preparación 5 (2.79 g 8.07 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El análisis ccf mostró que aún quedaba material de partida después de este tiempo y por tanto se añadieron
- 10 más porciones de borano (1 M en tetrahydrofurano 8.1 ml 8.10 mmol) a intervalos de 24 horas durante un periodo de 72 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a 0°C se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol

259
255

y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en metanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 85°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre una solución 1 M de hidróxido sódico (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando un aceite incoloro. La purificación del aceite por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter dietílico pentano de 10/90 a 100/0 produjo el compuesto del título con un rendimiento del 35%. 0.936 g. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.18 (m, 2H), 2.60 (d, 2H), 3.31 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.30 (m, 2H). EM IQPA m/z 332 [MH]⁺.

Preparaciones 13 a 19

Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon a partir de la morfina-3-ona apropiada usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 12. La Tabla 3 representa compuestos con estereoquímica relativa (1*R*, 2*R*) y la Tabla 4 representa compuestos con estereoquímica relativa (1*R*, 2*S*).

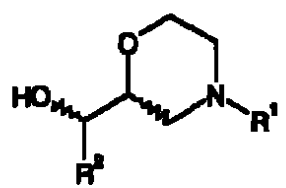
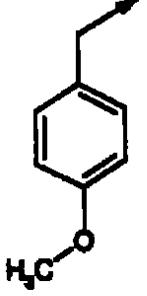
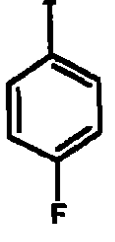
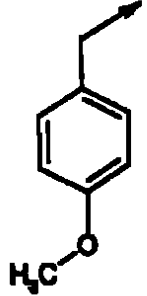
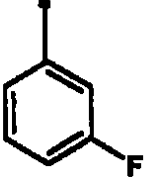
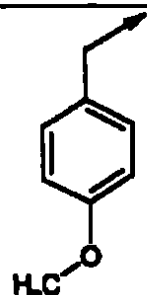
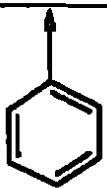


Tabla 3 (1*R*, 2*R*)

Nº	R ¹	R ²	Datos	Rendimiento
----	----------------	----------------	-------	-------------

265
266

13			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ. 2.16 (m 1H) 2.42 (d 1H) 2.57 (d 1H) 3.26 (d 1H) 3.47 (d 1H) 3.64 (m 3H) 3.78 (s 3H) 3.94 (m 1H) 4.56 (d 1H) 6.82 (d 2H) 7.01 (m 2H) 7.15 (d 2H) 7.30 (m 2H) EM IQPA ⁺ m/z 332 [MH] ⁺	Cuant.
14			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 1.40 (m 1H) 1.52 (m 1H) 1.97 (m 1H) 2.13 (m 1H) 2.42 (d 1H) 2.60 (d 1H) 3.30-3.40 (m 2H) 3.78 (s 3H) 3.89 (m 1H) 4.58 (d 1H) 6.81 (d 2H) 6.97 (m 1H) 7.14-7.20 (m 4H) 7.30 (m 1H) EM IQPA ⁺ m/z 332 [MH] ⁺	Cuant.
15			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 2.02 2.18 (m 2H) 2.45 (d 1H) 2.58 (d 1H) 3.24 (d 1H) 3.50 (m 1H) 3.68 (m 2H) 3.80 (s 3H) 3.95 (m 1H) 4.58 (d 1H) 6.82 (d	Cuant.

256
257

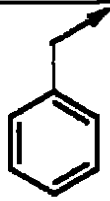
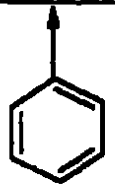
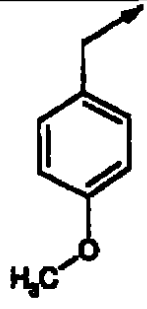
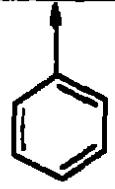
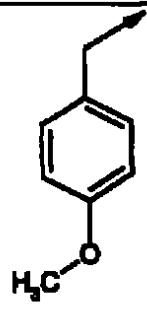
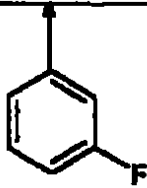
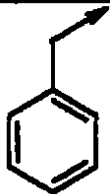
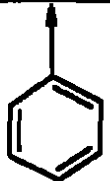
			2H) 7.17 (d 2H) 7.22-7.40 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 314 [MH] ⁺	
16			¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 2.00-2.20 (m 2H) 2.46 (m 1H) 2.59 (m 1H) 3.30 (d 1H) 3.54 (m 1H) 3.68 (m 2H) 3.94 (m 1H) 4.59 (d 1H) 7.20-7.40 (m 10H)	85%

Tabla 4 (1R,2S)

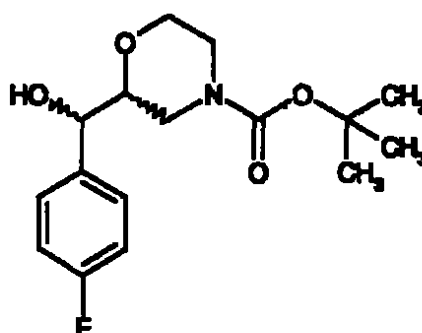
Nº	R ¹	R ²	Datos	Rendimiento
17			¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 2.10-2.24 (m 2H) 2.57 (m 2H) 3.25 (d 1H) 3.41-3.55 (m 1H) 3.69 (m 2H) 3.80 (s 3H) 3.99 (m 1H) 4.88 (d 1H) 6.82 (d 2H) 7.10-7.40 (m 7H) EM IQPA ⁺ m/z 314 [MH]	Cuant.
18			¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 2.62 (m 2H) 2.88 (d 1H) 3.43 (d 2H) 3.50-3.64 (m 2H) 3.78 (s 3H) 4.01-4.14 (m 2H) 4.56 (d 1H) 6.71 7.03 (m 3H) 7.03-7.44 (m	Cuant.

287
288

			5H) EM IQPA ⁺ m/z 332 [MH] ⁺	
19			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 2 14-2 30 (m 2H) 2 52 2 69 (m 2H) 3 35 (d 1H) 3 59 (d 1H) 3 71 (m 1H) 3 82 (m 1H) 3 96 (m 1H) 4 89 (d 1H) 7 20-7 40 (m 10H) EM IQPA ⁺ m/z 284 [MH]	Cuant.

Preparación 20

{{(2S)-2-[(1R)-(4-fluorofenil)](hidroxil)metil]morfolin-4-il}acetato de terc-butilo

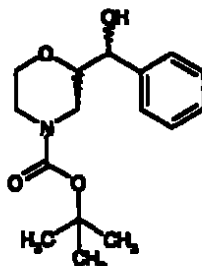


Se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (661 mg 3 03 mmol) 1 metil-
5 1 4-ciclohexadieno (1 08 ml 9 65 mmol) y Pd al 10%/C (138 mg) a una solución
del producto de la preparación 12 (0 92 g 2 76 mmol) en etanol (14 ml) y la
mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y a temperatura ambiente durante
18 horas Después la mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel®
lavando con etanol y el filtrado se concentró al vacío La purificación del residuo
10 por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con
pentano acetato de etilo de 83 17 a 50 50 produjo el compuesto del título en
forma de un sólido blanco con un rendimiento del 84% 651 mg ¹H RMN

(CDCl₃ 400 MHz) δ 1.40 (s 9H) 2.77 (m 1H) 2.90 (m 1H) 3.53 (m 2H) 3.78 (m 2H) 3.90 (m 1H) 4.84 (m 1H) 7.04 (m 2H) 7.31 (m 2H)

Preparación 21

(2S)-2-[(1R)-Hidroxi(fenil)metil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo



5

Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (6.8 g 31.2 mmol) 1-metil 1,4-ciclohexadieno (12 ml 106.8 mmol) y Pd al 10%/C (2.5 g) a una solución del producto de la preparación 17 (9 g 28.7 mmol) en etanol (150 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas y a 60°C durante 18 horas

10 Después se añadió una porción más de Pd al 10%/C (1 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas y a 60°C durante 18 horas. Después la mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Arbocel® lavando con etanol y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano éter dietílico de 90/10 a

15 0/100 produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con rendimiento cuantitativo

Procedimiento alternativo

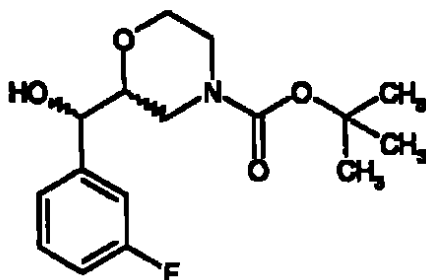
Se añadió cloruro de cinc (1 M en éter dietílico 50 ml 50 mmol) a una suspensión de borohidruro sódico (3.7 g 97.5 mmol) en éter dietílico (200 ml)

20 enfriado a 0°C. Después la mezcla se agitó a 25°C durante 48 horas y después se dejó en reposo hasta que el precipitado se posó al fondo del recipiente de

reacción Se retiró una porción (75 ml) de la fase sobrenadante y se añadió
gota a gota a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 79
(14.3 g 49.1 mmol) en éter dietílico (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante 18 horas y después se enfrió a 0°C. Se añadieron acetato de
5 etilo y una solución de cloruro amónico (50 ml) y las fases se separaron. La
solución orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se
purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato
de etilo pentano de 25:75 a 50:50 produciendo el compuesto del título en
forma de un sólido blanco con un rendimiento del 60% 8.65 g. ¹H RMN (CDCl₃
10 400 MHz) δ 1.38 (s, 9H), 2.78-2.97 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.70-3.92 (m,
3H), 4.86 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H). EM EN⁺ m/z 316 [MNa]⁺.

Preparación 22

(2S)-2-((1R)-3-Fluorofenil)-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo

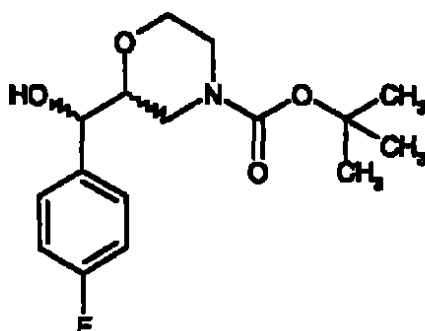


15 El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación
18 usando un procedimiento similar al de la preparación 21 en forma de un
sólido blanco con un rendimiento del 30%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.40
(s, 9H), 2.50 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.62-3.96
(m, 3H), 4.83 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.31 (m, 1H). EM IQPA m/z
20 312 [MH]⁺.

Preparación 23

260
261

{(2R')-2-[(1R')-(4-Fluorofenil)](hidroxil)metil]morfolin-4-il}acetato de *tert*-butilo



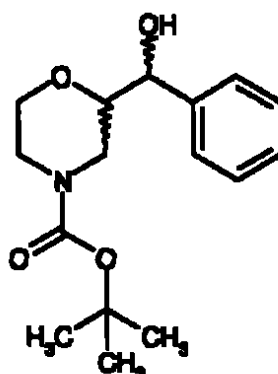
Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.63 g 7.45 mmol) 1-metil-1,4-ciclohexadieno (2.66 ml 23.7 mmol) y Pd al 10%/C (340 mg) a una solución
5 del producto de la preparación 13 (2.25 g 6.77 mmol) en etanol (34 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añadieron más porciones de dicarbonato de di-*tert*-butilo (295 mg 1.35 mmol) 1-metil-1,4-ciclohexadieno (0.76 ml 6.77 mmol) y Pd al 10%/C (68 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después
10 la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Arbocel® lavando con etanol y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano acetato de etilo 75/25 produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 66%. 1.39 g. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ
15 1.34 (s, 9H), 2.98 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.97 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.30 (m, 2H). EM IQPA m/z 312 [MH].

Preparación 24

{(2R')-2-[(1R')-Hidroxil(fenil)metil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo

261
262

78



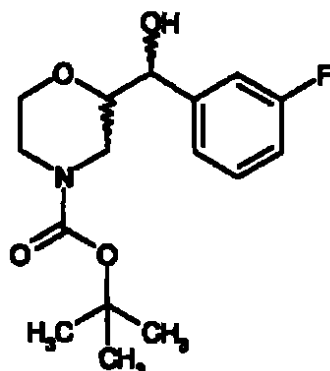
Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (4 g 18.3 mmol) 1-metil 1,4-ciclohexadieno (6.7 ml 60 mmol) y Pd al 10%/C (845 mg) a una solución del producto de la preparación 15 (5.3 g 16.9 mmol) en etanol (85 ml) y la mezcla
5 se calentó a reflujo durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente se filtró a través de Arbocel® lavando con etanol y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano éter dietílico de 60/40 a 0/100 produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un
10 rendimiento del 67%. 3.3 g ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.39 (s, 9H) 2.62-2.78 (m, 1H) 2.95 (m, 1H) 3.41-3.60 (m, 3H) 3.81 (d, 1H) 3.98 (d, 1H) 4.57 (d, 1H) 7.28-7.40 (m, 5H). EM IQPA⁺ m/z 294 [MH]⁺.

Preparación 25

(2*R*)-2-[(1*R*)-(3-Fluorofenil)(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo

262
263

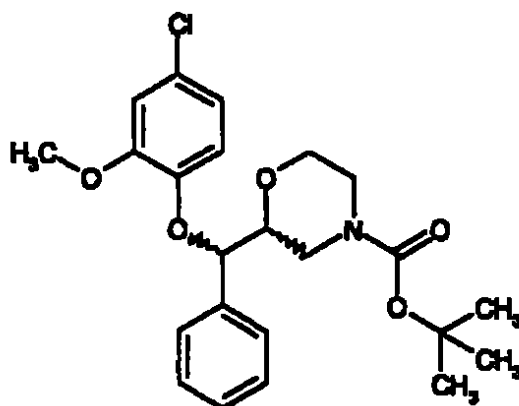
80



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 14 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 24 con un rendimiento del 90% ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.38 (s, 9H) 2.61-2.76 (m, 1H) 2.83-2.98 (m, 1H) 3.41-3.64 (m, 3H) 3.78 (d, 1H) 3.91 (d, 1H) 4.59 (d, 1H) 7.01 (m, 1H) 7.16 (m, 2H) 7.35 (m, 1H) EM IQPA $^+$ m/z 312 $[\text{MH}]^+$

Preparación 26

(2R)-2-((1R)-4-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)fenil)metilmorfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo



10

Se añadieron trifenilfosfina (2.39 g, 9.10 mmol) y 2-metoxi-4-clorofenol (1.58 ml, 13 mmol) a una solución del producto de la preparación 21 (1.91 g, 6.50 mmol) en tolueno (33 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (1.6 ml, 8.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó

a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 18 horas. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo (350 ml) y se lavó con hidróxido sódico 2 M (2 x 200 ml) y una solución al 10% de carbonato potásico (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano éter dietílico de 100/0 a 85/15 produciendo el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 76%. 2.14 g ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.40 (s, 9H), 2.77 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.83 (m, 5H), 3.96 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H). EM IQPA⁺ m/z 434 [MH]⁺.

Preparaciones 27 a 53

Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon a partir de la morfolina BOC-protégida apropiada y el fenol apropiado usando un procedimiento similar al de la preparación 26. El progreso de cada reacción se controló por análisis cc-f y si se requirió la mezcla de reacción se trató con más cantidades de diisopropilazodicarboxilato, trifenilfosfina y fenol a intervalos regulares hasta que todo el material de partida se había consumido.

La Tabla 5 representa compuestos con estereoquímica relativa (1*R*, 2*R*) y la Tabla 6 representa compuestos con estereoquímica relativa (1*R*, 2*S*).

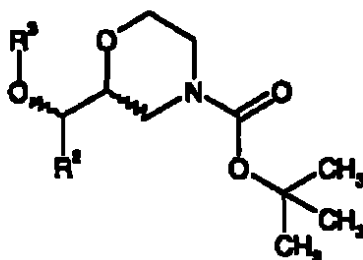
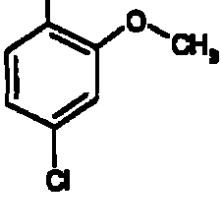
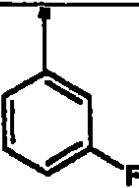
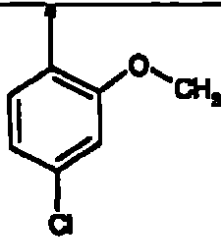
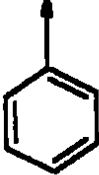
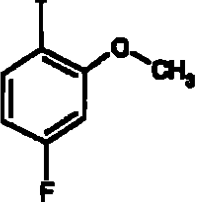
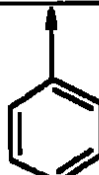
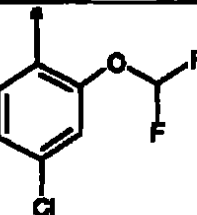
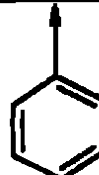
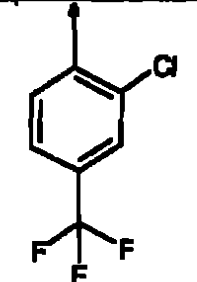


Tabla 5 (1*R*, 2*R*)

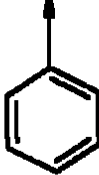
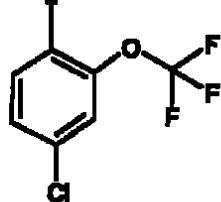
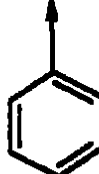
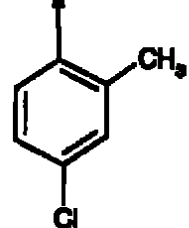
264
265

Nº	R ²	R ³	Datos	Rendimiento
27			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ. 1.41 (s 9H) 2.76 (m 1H) 2.95 (m 1H) 3.54 (m 1H) 3.71 (m 2H) 3.78 (m 1H) 3.80 (s 3H) 3.96 (m 1H) 5.07 (d 1H) 6.62 (m 2H) 6.78 (s 1H) 7.08 (m 2H) 7.33 (m 2H) EM IQPA m/z 452 [MH]	62%
28			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.41 (s 9H) 2.78 (m 1H) 2.95 (m 1H) 3.55 (m 1H) 3.84 (m 6H) 3.94 (d 1H) 5.09 (m 1H) 6.61-6.70 (m 2H) 6.80 (s 1H) 6.97 (m 1H) 7.12 (m 2H) 7.27 (m 1H) EM IQPA m/z 452 [MH] ⁺	Cuant.

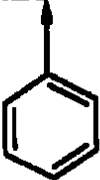
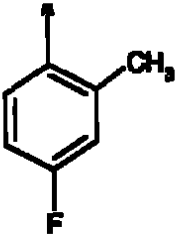
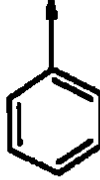
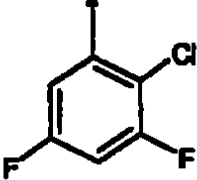
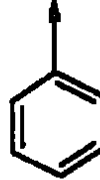
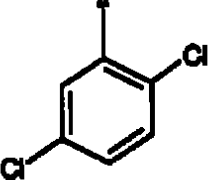
265
266

29			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.40 (s 9H) 2.79 (m 1H) 2.96 (m 1H) 2.57 (m 1H) 3.81 (m 6H) 3.99 (d 1H) 5.14 (d 1H) 6.39 (d 1H) 6.58 (m 1H) 6.65 (d 1H) 7.27 7.40 (m 5H) EM EN ⁺ m/z 440 [MNa] ⁺	75%
30			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.40 (s 9H) 2.63-3.03 (m 2H) 3.49-3.60 (m 2H) 3.75-3.85 (m 2H) 3.94 (d 1H) 5.25 (d 1H) 5.49 (s 1H) 6.96 (m 1H) 7.08 (m 2H) 7.29-7.46 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 470 [MH] ⁺	81%
31			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.42 (s 9H) 2.73 (m 1H) 2.91 (m 1H) 3.58 (m 1H) 3.84 (m 4H) 5.28 (d 1H)	95%

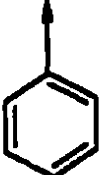
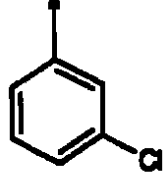
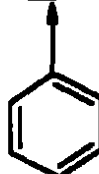
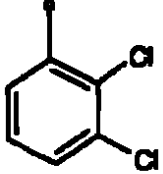
260
267

			6.62 (d 1H) 7.25-7.38 (m 6H) 7.59 (s 1H) EM IQPA m/z 472 [MH] ⁺	
32			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.38 (s 9H) 2.50 (m 1H) 2.89 (m 1H) 3.40-3.60 (m 2H) 3.72-4.05 (m 3H) 5.22 (d 1H) 6.98 (d 1H) 7.08 (m 1H) 7.19 (d 1H) 7.28-7.42 (m 5H) EM EN ⁺ m/z 510 [MNa] ⁺	34%
33			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.41 (s 9H) 2.30 (s 3H) 2.68 (m 1H) 2.90 (m 1H) 3.58 (m 1H) 3.70-3.88 (m 3H) 3.95 (m 1H) 5.10 (d 1H) 6.55 (d 1H) 6.90 (d 1H) 7.07 (s 1H) 7.22-7.38 (m 5H) EM EN m/z 440 [MNa] ⁺	51%

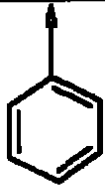
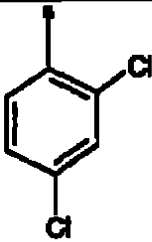
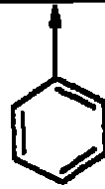
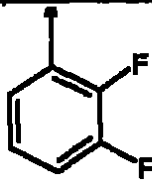
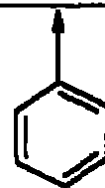
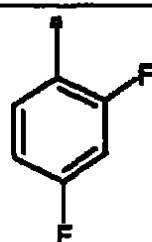
267
268

34			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.42 (s 9H) 2.29 (s 3H) 2.66 (m 1H) 2.90 (m 1H) 3.56 (m 1H) 3.62 (m 2H) 3.73 (d 1H) 3.95 (m 1H) 5.05 (d 1H) 6.55 (m 1H) 6.63 (m 1H) 6.80 (d 1H) 7.33 (m 5H) EM IQPA m/z 400 [M H] ⁺	48%
35			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.40 (s 9H) 2.69 (m 1H) 2.90 (m 1H) 3.56 (m 1H) 3.84 (m 4H) 5.18 (d 1H) 6.35 (d 1H) 6.45 (m 1H) 7.34 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 440 442 [MH] ⁺	85%
36			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.41 (s 9H) 2.70 (m 1H) 2.90 (m 1H) 3.57 (m 1H) 3.74 (d 1H) 3.84 (m 3H)	92%

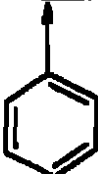
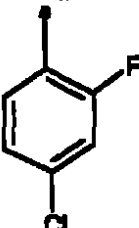
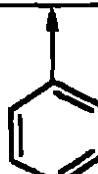
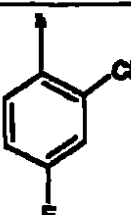
269

			5.18 (d 1H) 6.78 (s 1H) 6.81 (d 1H) 7.23 (d 1H) 7.30-7.40 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 438 442 [MH] ⁺	
37			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.41 (s 9H) 2.73 (m 1H) 2.93 (m 1H) 3.43 (m 1H) 3.53 (m 1H) 3.78 (m 2H) 3.93 (d 1H) 5.10 (d 1H) 6.74 (d 1H) 6.84 (d 1H) 6.90 (s 1H) 7.06 (m 1H) 7.30-7.42 (m 5H) EM IQPA m/z 402 [M-H] ⁺	52%
38			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.41 (s 9H) 2.71 (m 1H) 2.90 (m 1H) 3.58 (m 1H) 3.85-3.99 (m 4H) 5.21 (d 1H) 6.70 (d 1H) 6.98 (m 2H) 7.27-7.40 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 438	79%

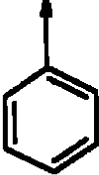
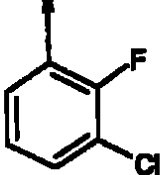
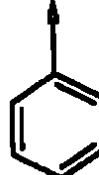
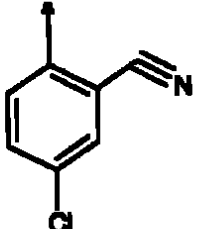
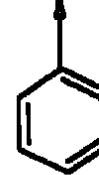
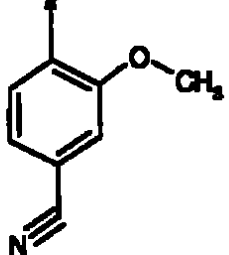
263
20

			[MH] ⁺	
39			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 1.40 (s 9H) 2.74 (m 1H) 2.89 (m 1H) 3.52 (m 1H) 3.68 (d 1H) 3.80 (m 2H) 3.92 (d 1H) 5.38 (d 1H) 6.90 (d 1H) 7.08 (d 1H) 7.30-7.42 (m 6H) EM IQPA m/z 438 [MH] ⁺	69%
40			¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ. 1.40 (s 9H) 2.70 (m 1H) 2.95 (m 1H) 3.50-3.70 (m 2H) 3.77-3.90 (m 2H) 3.98 (m 1H) 5.16 (d 1H) 6.58-6.83 (m 3H) 7.22 7.40 (m 5H) EM EN ⁺ m/z 428 [MNa] ⁺	88%
41			¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 1.40 (s 9H) 2.70 (m 1H) 2.98 (m 1H) 3.60 (m 2H) 3.82 (m 2H) 3.99 (m 1H)	Cuant.

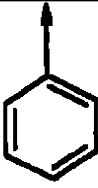
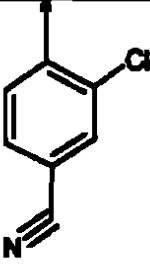
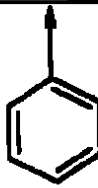
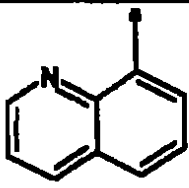
26
271

			5.04 (d 1H) 6.60 (m 1H) 6.80 (m 2H) 7.25-7.40 (m 5H) EM EN m/z 428 [MNa]	
42			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.40 (s 9H) 2.62 (m 1H) 2.95 (m 1H) 3.58 (m 2H) 3.84 (m 2H) 3.98 (m 1H) 5.09 (d 1H) 6.77 (m 1H) 6.85 (m 1H) 7.03 (m 1H) 7.28-7.40 (m 5H) EM EN m/z 444 [MNa] ⁺	94%
43			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.42 (s 9H) 2.71 (m 1H) 2.90 (m 1H) 3.60 (m 1H) 3.70-4.00 (m 4H) 5.12 (d 1H) 6.71 (m 2H) 7.07 (m 1H) 7.21-7.41 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 422 [MH]	Cuant.

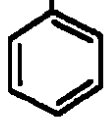
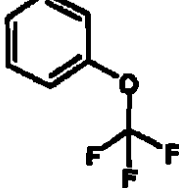
265
272

44			¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 1.40 (s 9H) 2.72 (m 1H) 2.95 (m 1H) 3.53-3.70 (m 2H) 3.83 (m 2H) 3.98 (m 1H) 5.13 (d 1H) 6.70-6.85 (m 2H) 6.90 (m 1H) 7.28-7.40 (m 5H) EM EN ⁺ m/z 444 [MNa] ⁺	83%
45			¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 1.40 (s 9H) 2.68 (m 1H) 2.89 (m 1H) 3.60 (m 2H) 3.91 (m 3H) 5.18 (m 1H) 6.80 (d 1H) 7.22-7.40 (m 6H) 7.49 (s 1H) EM EN m/z 451 [MNa]	Cuant.
46			¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 1.40 (s 9H) 2.71 (m 1H) 2.94 (m 1H) 3.53-4.00 (m 8H) 5.20 (d 1H) 6.73 (d 1H) 7.05 (m 2H) 7.24-7.40 (m 5H) EM EN ⁺ m/z 447	81%

28
293

			[MNa] ⁺	
47			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.41 (s 9H) 2.70 (m 1H) 2.90 (m 1H) 3.57 (m 1H) 3.65-3.98 (m 4H) 5.25 (d 1H) 6.80 (d 1H) 7.26 (s 1H) 7.30-7.42 (m 5H) 7.62 (s 1H) EM IQPA m/z 429 [MH] ⁺	Cuant.
48			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.39 (s 9H) 2.58 (m 1H) 3.00 (m 1H) 3.60-3.90 (m 3H) 3.99 (m 1H) 4.16 (m 1H) 5.47 (d 1H) 6.97 (d 1H) 7.21-7.38 (m 5H) 7.42 (m 1H) 7.50 (d 2H) 8.10 (d 1H) 9.02 (s 1H) EM EN m/z 443 [MNa] ⁺	56%

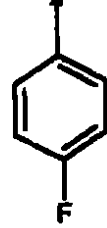
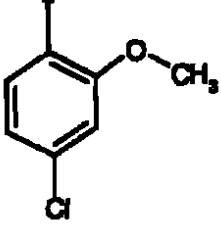
267
274

49			^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) δ 1.40 (s 9H) 2.73 (m 1H) 2.92 (m 1H) 3.58 (m 2H) 3.79 (m 2H) 3.95 (d 1H) 5.10 (d 1H) 6.76 (m 3H) 7.14 (m 1H) 7.25-7.40 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 454 [MH]	76%
----	---	---	---	-----

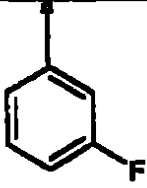
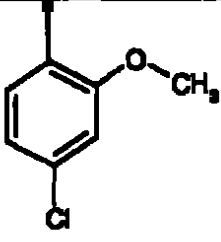
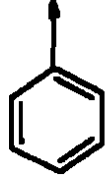
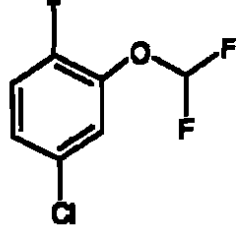
Preparación 34 El producto bruto se purificó de nuevo mediante otra cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol amoniaco 0.88 produciendo el compuesto del título

5

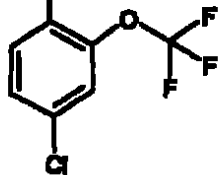
Tabla 6 (1R,2S)

Nº	R ²	R ³	Datos	Rendimiento
50			^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) δ 1.44 (s 9H) 2.93 (m 2H) 3.44 (m 1H) 3.67 (m 2H) 3.80 (s 3H) 3.83 (m 1H) 4.39 (d 1H) 4.96 (m 1H) 6.53 (d 1H) 6.65 (m 1H) 6.79 (d 1H) 6.99 (m 2H) 7.32 (m 2H) EM IQPA m/z 452	42%

269
235

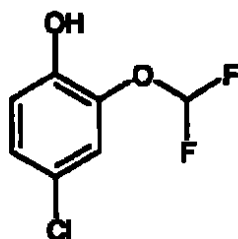
			[MH] ⁺	
51			¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 1.45 (s 9H) 2.95 (m 2H) 3.46 (m 1H) 3.71 (m 1H) 3.84 (s 5H) 4.30 (d 1H) 5.00 (m 1H) 6.57 (d 1H) 6.67 (m 1H) 6.81 (d 1H) 6.97 (m 1H) 7.14 (m 2H) 7.30 (m 1H) EM IQPA ⁺ m/z 452 [MH] ⁺	Cuant.
52			¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 1.41 (s 9H) 2.95-3.08 (m 2H) 3.50 (m 1H) 3.70 (m 1H) 3.87 (d 2H) 4.07 (d 1H) 5.11 (m 1H) 6.82 (m 2H) 6.96 (d 1H) 7.15 (s 1H) 7.29-7.40 (m 5H) EM IQPA m/z 470 [MH] ⁺	84%

269
275

53			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 1.41 (s 9H) 2.96 (m 3H) 3.70 (m 1H) 3.88 (m 1H) 4.21 (m 2H) 5.05 (d 1H) 6.68 (d 1H) 7.01 (d 1H) 7.19-7.40 (m 6H) EM IQPA ⁺ m/z 488 [MH] ⁺	20%
----	---	---	--	-----

Preparación 54

4-Cloro-2-(difluorometoxi)fenol



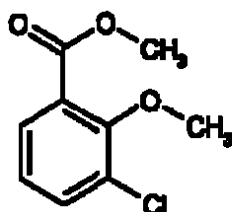
Se añadió en porciones cloruro de sulfonio (2.65 ml 33 mmol) a una
 5 mezcla de 2-(difluorometoxi)fenol (4.9 g 30.6 mmol) cloruro de aluminio (31.3
 mg 0.234 mmol) y sulfuro de difenilo (5 gotas). La mezcla de reacción se agitó
 durante 18 horas a temperatura ambiente dando una solución parda oscura.
 Después el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel
 de sílice eluyendo con pentano acetato de etilo de 98:2 a 0:100 produciendo
 10 algo del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Las fracciones
 restantes se purificaron de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de
 sílice eluyendo con pentano éter dietílico acetato de etilo de 90:10:0 a 70:30:0
 a 0:0:100 produciendo otra cantidad del compuesto del título dando un

270
277

rendimiento combinado del 82% 3.72 g ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) δ . 5.44 (s 1H) 6.55 (s 1H) 6.95 (d 1H) 7.12 (m 2H)

Preparación 55

3-Cloro-2-metoxibenzoato de metilo



5

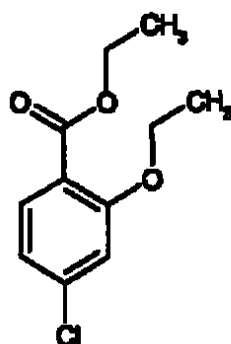
Se suspendieron ácido 3-cloro-2-hidroxibenzoico (5.5 g 31.9 mmol) yoduro de metilo (8.6 ml 138 mmol) y carbonato potásico (27.5 g 198 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (45 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 18 horas. Se añadió más yoduro de metilo (4 ml 64.2 mmol) y la mezcla se calentó durante 5 horas más a 80°C. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x 2) se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío produciendo el compuesto del título en forma de un aceite pardo con rendimiento cuantitativo 6.83 g ^1H RMN (10 CDCl_3 400 MHz) δ 3.95 (m 6H) 7.09 (m 1H) 7.58 (d 1H) 7.70 (d 1H)

Preparación 56

4-Cloro-2-etoxibenzoato de etilo

206
278

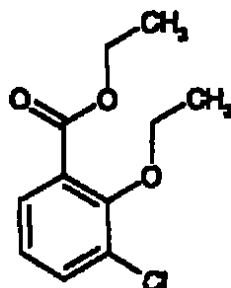
95



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-clorosalicílico y yoduro de etilo usando un procedimiento similar al de la preparación 55 en forma de un aceite naranja con un rendimiento del 98% ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) δ 1.37 (t, 3H) 1.48 (t, 3H) 4.09 (c, 2H) 4.34 (c, 2H) 6.95 (m 2H) 7.72 (d 1H)

Preparación 57

3-Cloro-2-etoxibenzoato de etilo



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-clorosalicílico y yoduro de etilo usando un procedimiento similar al de la preparación 55 en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 92% ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) δ 1.42 (m 6H) 4.10 (c, 2H) 4.38 (c, 2H) 7.09 (m 1H) 7.53 (d 1H) 7.70 (d 1H)

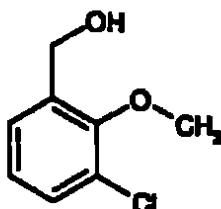
15

Preparación 58

(3-Cloro-2-metoxifenil)metanol

28x
279

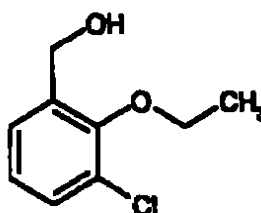
96



Se añadió hidruro de diisobutiraluminio (1 M en diclorometano 70 ml 70 mmol) a una solución del producto de la preparación 55 (6.83 g 34 mmol) en diclorometano (130 ml) y la mezcla se agitó a 78°C durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió en porciones una solución de cloruro amónico (20 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos más. Después la mezcla se agitó sobre un exceso de sulfato sódico durante 10 minutos y se filtró lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 97%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 2H).

Preparación 59

(3-Cloro-2-etoxifenil)metanol



15

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 57 usando un procedimiento similar al de la preparación 58. Otra purificación del producto bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano éter dietílico de 90/10 a 60/40 produjo el compuesto del título en

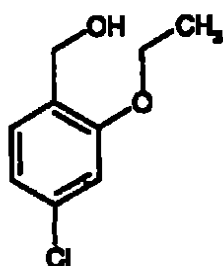
202
280

forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 91% ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48 (t, 3H) 1.98 (s a 1H) 4.10 (d 2H) 4.72 (s 2H) 7.05 (m 1H) 7.24-7.35 (m 2H) EM EN $^+$ m/z 209 [MNa]

Preparación 60

5

(4-Cloro-2-etoxifenil)metanol



El producto de la preparación 56 (5.5 g 24.1 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de hidruro de litio y aluminio (1 M en tetrahydrofurano 48 ml 48 mmol) en tetrahydrofurano (30 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió de nuevo a 0°C y se le añadieron cuidadosamente agua (2 ml) una solución 1 M de hidróxido sódico (2 ml) y agua (6 ml). La mezcla se diluyó con éter dietílico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con rendimiento cuantitativo.

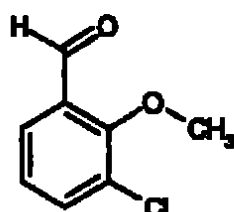
15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.44 (t, 3H) 1.62 (s 1H) 4.08 (q, 2H) 4.65 (s 2H) 6.82 (s 1H) 6.92 (d 1H) 7.19 (d 1H) EM IQPA m/z 186[MH] $^+$

Preparación 61

3-Cloro-2-metoxibenzaldehído

283
281

98

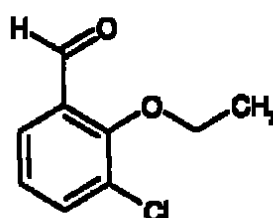


Se añadió dióxido de manganeso (16 g 184 mmol) a una solución del producto de la preparación 58 (5.68 g 33 mmol) en diclorometano (300 ml) y la mezcla se calentó a 45°C durante 2.5 horas y a temperatura ambiente durante 5 18 horas. Después la mezcla se filtró a través de Arbocel® lavando con diclorometano y el filtrado se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 92% (5.2 g). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.02 (s, 3H) 7.19 (m, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.79 (d, 1H) 10.40 (s, 1H).

10

Preparación 62

3-Cloro-2-etoxibenzaldehído



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 59 usando un procedimiento similar al de la preparación 61 en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 91%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.48 (t, 3H) 4.18 (c, 2H) 7.18 (s, 1H) 7.64 (d, 1H) 7.79 (d, 1H) 10.40 (s, 1H). EM IQPA⁺ m/z 185 [MH]⁺.

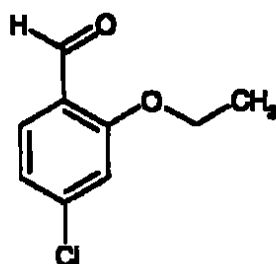
15

Preparación 63

4-Cloro-2-etoxibenzaldehído

281
282

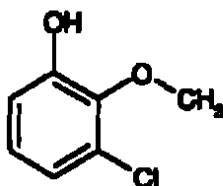
98



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 60 usando un procedimiento similar al de la preparación 61 en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 73% ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz) δ 1.44 (t, 3H) 4.10 (c 2H) 7.00 (m 2H) 7.78 (d 1H) 10.40 (s 1H)

Preparación 64

3-Cloro-2-metoxifenol



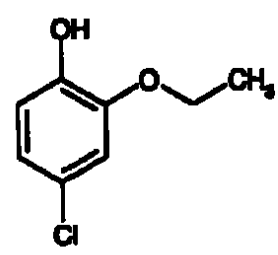
Se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (50-55% 1.34 g 40.9 mmol) a una solución del producto de la preparación 61 (5.2 g 30.5 mmol) en diclorometano (120 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con sulfito sódico y con una solución de carbonato ácido sódico y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (120 ml) se le añadió trietilamina (0.5 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla después se concentró al vacío y el residuo se disolvió en una solución 1 M de hidróxido sódico y se lavó con éter dietílico (x 2). La fase acuosa se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter dietílico (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre

sulfato sódico y se concentraron al vacío produciendo el compuesto del título en forma de un aceite pardo con un rendimiento del 62% 3 g ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.98 (s, 3H) 6.89-6.99 (m, 3H)

Preparación 65

5

4-Cloro-2-etoxifenol

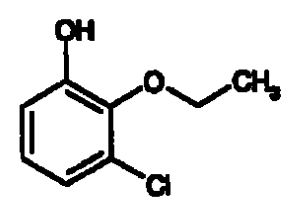


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 62 usando un procedimiento similar al de la preparación 64. Otra purificación del compuesto bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano éter dietílico de 100/0 a 90/10 produjo el compuesto del título en forma de un sólido pardo con un rendimiento del 44% ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.42 (t, 3H) 4.09 (m, 2H) 5.57 (s, 1H) 6.82 (m, 3H) EM IQPA m/z 171 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Preparación 66

15

3-Cloro-2-etoxifenol

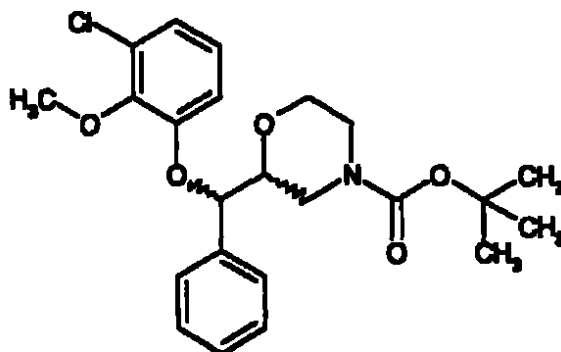


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 63 usando un procedimiento similar al de la preparación 64 en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 86% ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.42

(t, 3H) 4.18 (c, 2H) 5.77 (s, 1H) 6.82-6.97 (m, 3H) EM IQPA m/z 171 [M-H]⁻

Preparación 67

[(2R)-2-[(1R)-[3-cloro-2-metoxifenoxi](fenil)metil]morfolin-4-il]acetato de *tert*-butilo



5

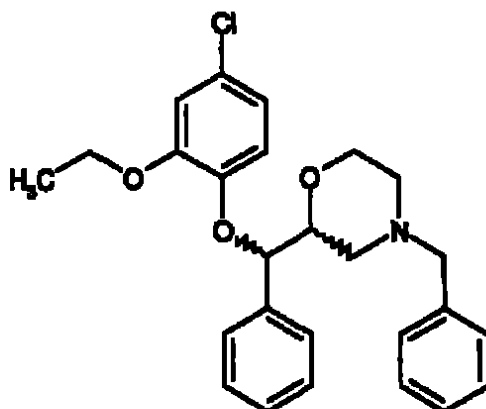
Se añadió en porciones azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (230 mg, 1 mmol) a una solución de los productos de las preparaciones 21 (260 mg, 0.9 mmol) y 64 (300 mg, 1.9 mmol) y 4-(difenilfosfino)piridina (285 g, 1.03 mmol) en tolueno (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas.

- 10 Después se añadieron más 4-(difenilfosfino)piridina (60 mg, 0.23 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (50 mg, 0.22 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. Después la mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución 1 M de hidróxido sódico y ácido clorhídrico 2 M (x 2). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío.
- 15 produciendo el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.42 (s, 9H) 2.70 (m, 1H) 2.92 (m, 1H) 3.58 (m, 1H) 3.66 (d, 1H) 3.82 (m, 2H) 3.95 (m, 4H) 5.13 (d, 1H) 6.65 (d, 1H) 6.78 (m, 1H) 6.92 (d, 1H) 7.25-7.40 (m, 5H) EM EN⁺ m/z 456 [MNa]⁺

Preparación 68

20 [(2R)-4-Bencil-2-[(1R)-[4-cloro-2-etoxifenoxi](fenil)metil]morfolina

285
285



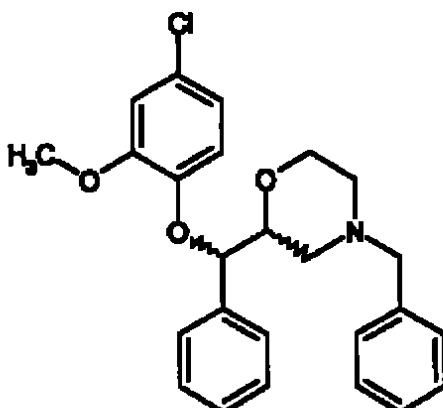
Una suspensión de los productos de la preparación 19 (700 mg 2.47 mmol) y 65 (853 mg 4.94 mmol) azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (851 mg 4.94 mmol) y tributilfosfina (1.23 ml 4.94 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 30 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución 2 M de hidróxido sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano acetato de etilo de 98:2 a 65:35 produciendo el compuesto del título con un rendimiento del 40% (404 mg). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.39 (t, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 5.11 (d, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 7.18-7.40 (m, 10H). EM IQPA⁺ m/z 438 [MH]⁺.

15

Preparación 69

(2S)-4-Bencl-2-[(1R)-(4-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

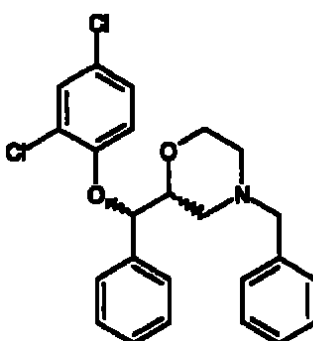
238
286



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 16 y 2-metoxi-4-clorofenol usando un procedimiento similar al de la preparación 68 en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 54% ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.13-2.30 (m, 2H) 2.60 (m, 2H) 3.19 (m, 1H) 3.43 (m, 1H) 3.60 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.83 (d, 1H) 5.02 (d, 1H) 6.58 (d, 1H) 6.65 (d, 1H) 6.80 (s, 1H) 7.20-7.42 (m, 10H)

Preparación 70

(2S)-4-Benzyl-2-[(1R)-2-(2,4-diclorofenoxy)(fenil)etil]morfolina



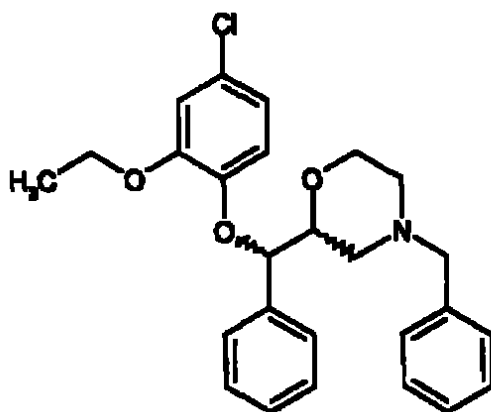
10

Una suspensión del producto de la preparación 16 (500 mg, 1.75 mmol) y 2,4-diclorofenol (595 mg, 3.50 mmol), 1,1-azobis(N,N-dimetilformamida) (600 mg, 3.50 mmol) y tributilfosfina (0.8 ml, 3.50 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 30 horas y después se agitó a temperatura ambiente

durante 60 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución 2 M de hidróxido sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano-acetato de etilo
5 80/20 produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 53%. 400 mg ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.19 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.60 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.80-3.98 (m, 2H), 5.11 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.21-7.39 (m, 11H).

Preparación 71

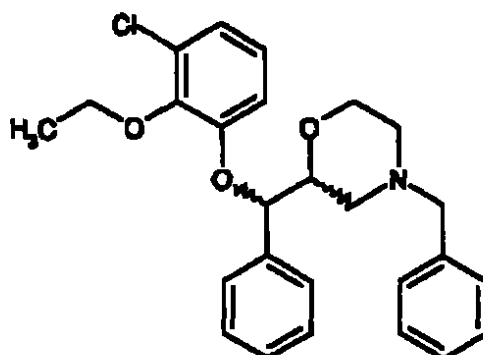
10 (2S)-4-Bencil-2-[(1R)-(4-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil] morfolina



El compuesto del título se preparó a partir de los productos de 16 y 65 usando un procedimiento similar al de la preparación 68 en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 49%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.39 (t, 3H),
15 2.15 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 5.01 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 10H). EM IQPA $^+$ m/z 438 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 72

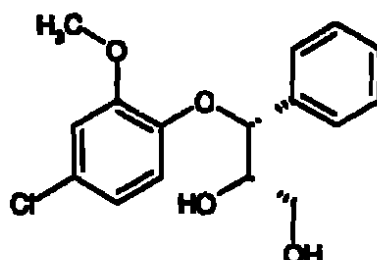
(2S)-4-Bencil-2-[(1R)-(3-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil] morfolina



El compuesto del título se preparó a partir de los productos de 16 y 66 usando un procedimiento similar al de la preparación 68 en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 40% ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.33 (t, 3H) 2.18 (m, 1H) 2.32 (m, 1H) 2.64 (m, 1H) 3.06 (m, 1H) 3.46 (m, 1H) 3.60 (m, 2H) 3.80-3.97 (m, 2H) 4.05 (m, 2H) 5.18 (d, 1H) 6.58 (d, 1H) 6.77 (m, 1H) 6.90 (d, 1H) 7.22-7.40 (m, 10H) EM EN m/z 460 $[\text{MNa}]^+$

Preparación 73

(2S,3R)-3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-fenilpropano-1,2-diol



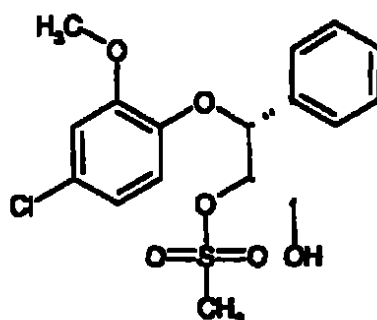
10

Se añadieron diclorometano (30 ml) y cloruro de tributimetilamonio (al 75% en agua 0.5 ml 5% mol) a una suspensión de 4-cloro-2 metoxifenol (8.1 ml 66.6 mmol) en una solución 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y se calentaron a 60°C. Se añadió gota a gota (2S,3S)-3-fenilglicidol (5 g 33.3 mmol) en 15 diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas y a 75°C

durante 90 minutos. El diclorometano se retiró por destilación y la mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 5 horas más. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución 2 M de hidróxido sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La trituración del residuo con una mezcla de éter dietílico/pentano produjo el compuesto del título con un rendimiento del 61%. 6.27 g. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.47 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.22 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H). EM IQPA m/z 326 $[\text{MNH}_4]^+$.

Preparación 74

10 Metanosulfonato de (1S,2R)-2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-1-(hidroximetil)-2-feniletilo



El producto de la preparación 73 (5.9 g, 19.11 mmol) y trietilamina (3.2 ml, 22.93 mmol) se suspendieron en acetato de etilo (60 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (2.54 ml, 20.07 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 25 minutos. Después la mezcla se enfrió de nuevo a 0°C y se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1.77 ml, 22.93 mmol) seguido de más trietilamina (3.2 ml, 22.93 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 25 minutos. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1 M y la agitación se continuó durante 30 minutos más. Después la

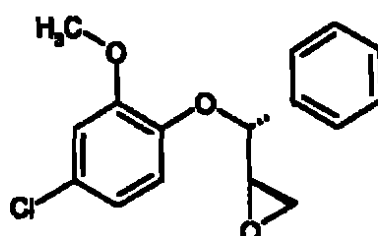
290
292

mezcla se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se lavó con una solución de carbonato ácido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo 7.9 g. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.52 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H). EM IQPA m/z 404 $[\text{MNH}_4]^+$.

Preparación 75

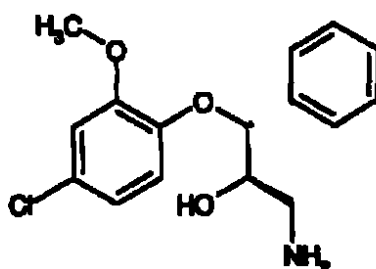
10

(2R)-2-[(R)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]oxirano



Se añadieron una solución 5 M de hidróxido sódico (17 ml, 85 mmol) y cloruro de *tributylmetilamonio* (al 75% en agua, 0.5 ml, 10% en moles) a una solución del producto de la preparación 74 (7.39 g, 19.11 mmol) en tolueno (38 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después la mezcla se diluyó con tolueno y salmuera. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo 6.7 g. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.70 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.84 (d, 1H), 6.10 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H).

Preparación 76

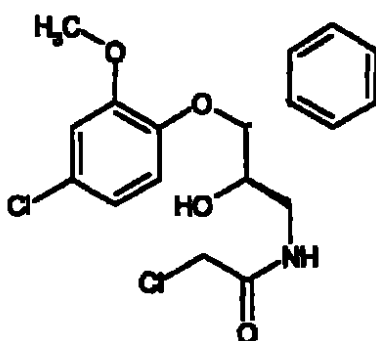
(1*R*,2*R*)-3-Amino-1-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-1 fenilpropan-2-ol

Una solución del producto de la preparación 75 (6.7 g 19 mmol) en metanol (45 ml) se añadió gota a gota a una solución concentrada de hidróxido amónico durante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después la mezcla se diluyó con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5) y se cargó en una columna de gel de sílice. La elución con diclorometano/acetato de etilo de 100/0 a 0/100 seguido de acetato de etilo/metanol/amoniaco 0/88/80/20/2 produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 68%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.55-2.73 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H). EM IQPA m/z 308 [MH]⁺.

Preparación 77

15 2-Cloro-N-[(2*R*,3*R*)-3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-fenilpropil]acetamida

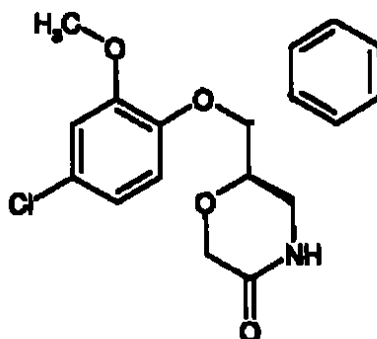


292
2019

Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (869 μ l 10.91 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) a una solución del producto de la preparación 76 (3.8 g 10.8 mmol) en tetrahidrofurano (36 ml) enfriada a -5°C . La mezcla se agitó durante 20 minutos y después se inactivó con agua (30 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Después el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno produciendo el compuesto del título con un rendimiento del 97% 4.95 g ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.25 (m, 1H) 3.35 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.04 (s, 2H) 4.13 (m, 1H) 4.70 (d, 1H) 6.53 (d, 1H) 6.68 (d, 1H) 6.77 (s, 1H) 7.02 (s, 1H) 7.32 7.42 (m, 5H) EM IQPA m/z 420 [MCI]

Preparación 78

(6R)-6-[(R)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolin-3-ona



15

Una solución de *tert*-butoxido potásico (3.24 g 28.84 mmol) en isopropilalcohol (30 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 77 (3.96 g 10.3 mmol) en una mezcla de tolueno (10 ml) e isopropilalcohol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora según la temperatura alcanzaba la temperatura ambiente

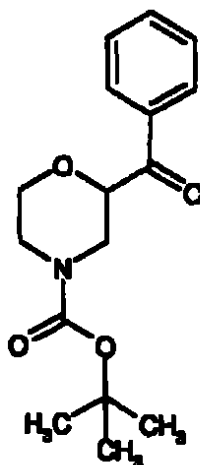
293
295

Después la mezcla se acidificó a pH 6 con ácido clorhídrico 2 M y el disolvente se evaporó a presión reducida. Después el residuo acuoso se diluyó con tolueno (100 ml) y se lavó con una solución de carbonato ácido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma parda pálida con un rendimiento del 88%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.00 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 5.18 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H). EMIQPA $^+$ m/z 348 [MH] $^+$.

Preparación 79

10

2-Benzolmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo



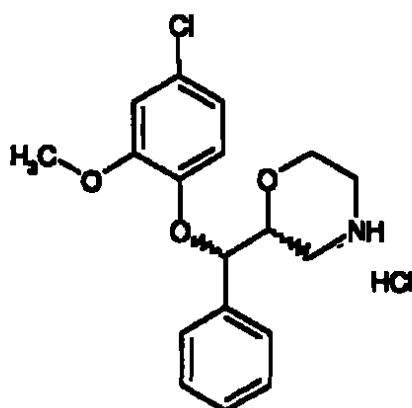
Se añadieron acetonitrilo (50 ml) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (9 g, 76.70 mmol) a una solución del producto de la preparación 24 (15 g, 51.13 mmol) en diclorometano (150 ml). Se añadieron tamices moleculares (4 Å, 25 g) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Después se añadió en porciones permutenato de tetrapropilamonio (720 mg, 4% en moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró dos veces a través de una capa de sílice lavando con acetato de etilo y los filtrados

294

combinados se concentraron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 96% 14.35 g ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.45 (s, 9H) 3.07 (m, 2H) 3.70 (m, 1H) 3.87 (d, 1H) 4.03 (m, 1H) 4.22 (m, 1H) 4.76 (d, 1H) 7.45 (m, 2H) 7.68 (m, 1H) 8.00 (d, 2H) EM IQPA m/z 314 $[\text{MNa}]^+$

Ejemplo 1

Clorhidrato de (2R)-2-[(1R)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina



Se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano 25 ml) a una solución del producto de la preparación 26 (2.1 g 4.84 mmol) en diclorometano (25 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se concentró al vacío dando una espuma blanca con rendimiento cuantitativo ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz) δ 3.05-3.20 (m, 3H) 3.25 (d, 1H) 3.78-3.87 (m, 4H) 4.08-4.20 (m, 2H) 5.31 (d, 1H) 6.70 (m, 2H) 6.95 (s, 1H) 7.28-7.44 (m, 5H) EM IQPA m/z 334 $[\text{MH}]^+$

Ejemplos 2 a 21

Los siguientes compuestos de fórmula general mostrada a continuación se prepararon a partir del material de partida protegido con BOC apropiado usando un procedimiento similar al del ejemplo 1. La Tabla 7 representa

297
295

compuestos con estereoquímica relativa (1*R* 2*R* y la Tabla 8 representa compuestos con estereoquímica relativa (1*R* 2*S*)

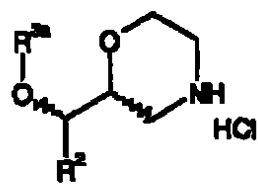
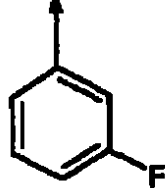
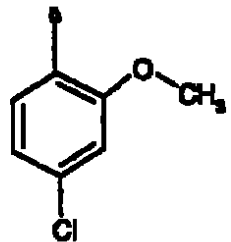
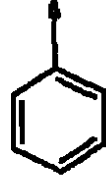
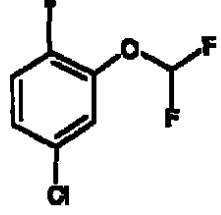
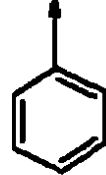
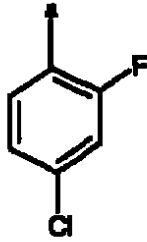


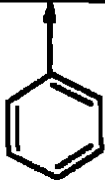
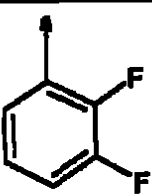
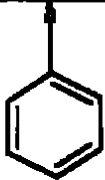
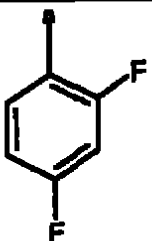
Tabla 7 [isómeros (1*R*, 2*R*)]

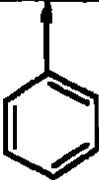
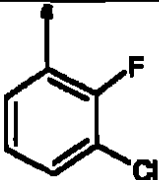
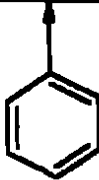
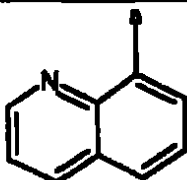
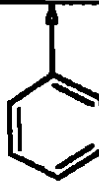
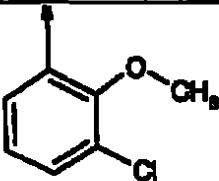
N	R ²	R ³	Datos	Rendimiento
2			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 3.09 (m 2H) 3.23 (m 2H) 3.77 (m 1H) 3.87 (s 3H) 4.12 (m 2H) 5.34 (d 1H) 6.73 (m 2H) 6.98 (d 1H) 7.09 (m 2H) 7.42 (m 2H) EM IQPA ⁺ m/z 352 [MH] Microanálisis encontrado (%) C(54.84) H(5.45) N(3.38) C ₁₈ H ₁₉ ClFNO ₃ HCl 0.50 H ₂ O requiere (%) C(54.45) H(5.33) N(3.53)	68%

298
296

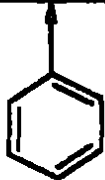
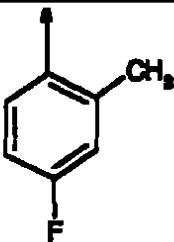
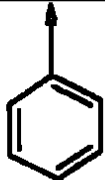
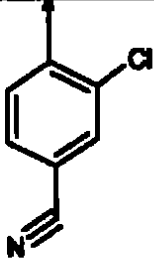
3			^1H RMN (CD_3OD 400 MHz) δ 3.13 (m 2H) 3.27 (m 3H) 3.86 (s 3H) 4.10-4.16 (m 2H) 5.36 (d 1H) 6.74 (m 2H) 6.99 (d 1H) 7.06 (m 1H) 7.20 (m 1H) 7.37 (m 2H) EM IQPA $^+$ m/z 352 [MH] $^+$	77%
4			^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) δ 3.00-3.15 (m 3H) 3.23-3.32 (m 1H) 3.84 (m 1H) 4.08-4.21 (m 2H) 5.49 (d 1H) 6.88 (m 2H) 7.01 7.12 (m 2H) 7.33-7.48 (m 5H) EM EN $^+$ m/z 370 [MH] $^+$	Cuant.
5			^1H RMN (CD_3OD 400 MHz) δ 3.00-3.20 (m 3H) 3.22-3.33 (m 1H) 3.85 (m 1H) 4.18 (m 2H) 5.38 (d 1H) 6.96 (m 2H) 7.18 (m 1H) 7.30-7.42 (m 5H) EM EN m/z	98%

297
298

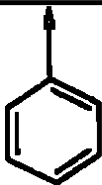
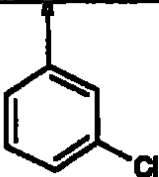
			322 [MH] ⁺	
6			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 3.03-3.20 (m 3H) 3.35 (m 1H) 3.83 (m 1H) 4.10-4.28 (m 2H) 5.42 (d 1H) 6.73-6.93 (m 3H) 7.31-7.48 (m 5H) EM EN ⁺ m/z 306 [MH] ⁺ Microanálisis encontrado (%) C(57.99) H(5.34) N(3.96) C ₁₇ H ₁₇ F ₂ NO ₂ HCl 0.50 H ₂ O requiere (%) C(58.21) H(5.46) N(3.99)	Cuant.
7			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 3.00-3.20 (m 3H) 3.22-3.35 (m 1H) 3.88 (m 1H) 4.10-4.23 (m 2H) 5.34 (d 1H) 6.70 (m 1H) 6.91 (m 2H) 7.30-7.44 (m 5H) EM EN m/z 306 [MH]	Cuant.

8			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ. 3.01-3.21 (m 3H) 3.29 (m 1H) 3.89 (m 1H) 4.17 (m 1H) 4.23 (m 1H) 5.42 (d 1H) 6.85-7.00 (m 3H) 7.30-7.45 (m 5H) EM EN ⁺ m/z 322 [MH] ⁺	99%
9			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ. 3.08 (m 1H) 3.10-3.28 (m 2H) 3.35 (m 1H) 4.03 (m 1H) 4.17 (m 1H) 4.62 (m 1H) 5.82 (d 1H) 7.42 (m 3H) 7.58 (d 1H) 7.63 (d 2H) 7.78 (m 1H) 7.89 (d 1H) 8.19 (m 1H) 9.21 (d 1H) 9.26 (d 1H) EM IQPA ⁺ m/z 321 [MH] ⁺	99%
10			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ. 3.02-3.18 (m 3H) 3.28 (m 1H) 3.85 (m 1H) 3.91 (s 3H) 4.14 (m 1H) 4.22 (m 1H)	90%

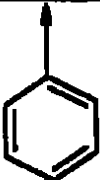
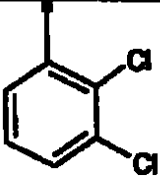
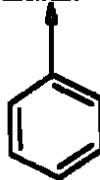
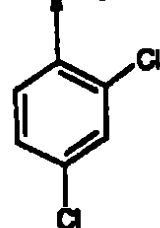
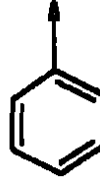
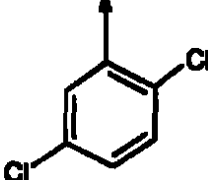
299
201

			5.39 (d 1H) 6.75 (d 1H) 6.85 (m 1H) 6.95 (d 1H) 7.30-7.50 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 334 [MH] ⁺	
11			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 2.30 (s 3H) 2.99 (m 1H) 3.10 (m 2H) 3.22 (d 1H) 3.82 (m 1H) 4.15 (m 2H) 5.28 (d 1H) 6.64 (m 2H) 6.83 (d 1H) 7.37 (m 5H) Microanálisis encontrado (%) C(62.61) H(6.38) N(4.31) C ₁₈ H ₂₀ FNO ₂ HCl 0.50 H ₂ O requiere (%) C(62.34) H(6.39) N(4.04)	Cuant.
12			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 3.10 (m 3H) 3.25 (s 1H) 3.82 (m 1H) 4.17 (m 1H) 4.22 (m 1H) 5.62 (d 1H) 7.04 (d	Cuant.

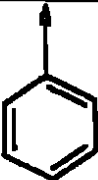
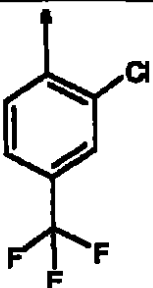
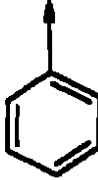
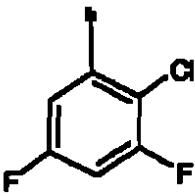
300
202

			1H) 7 38 (m 5H) 7 48 (d 1H) 7 80 (s 1H) Microanálisis encontrado (%) C(57 88) H(5 15) N(7 31) C₁₈H₁₇ClN₂O₂ HCl 0 50 H₂O requiere (%) C(57 77) H(5 12) N(7 48)	
13			¹H RMN (CD₃OD 400 MHz) δ 3 09 (m 3H) 3 25 (d 1H) 3 80 (m 1H) 4 12 (m 2H) 5 38 (d 1H) 6 61 (d 1H) 6 63 (m 2H) 7 14 (m 1H) 7 38 (m 5H) Microanálisis encontrado (%) C(58 78) H(5 74) N(4 07) C₁₇H₁₇ClNO₂ HCl 0 50 H₂O requiere (%) C(58 63) H(5 50) N(4 02)	Cuant.

30/3/07

14			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 3.02-3.38 (m 4H) 3.85 (m 1H) 4.19 (m 2H) 5.52 (d 1H) 6.85 (d 1H) 7.06 (m 2H) 7.30-7.42 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 339 [MH] ⁺ Microanálisis encontrado (%) C(54.20) H(4.99) N(3.78) C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂ HCl requiere (%) C(54.49) H(4.84) N(3.74)	Cuant.
15			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 3.01-3.30 (m 4H) 3.82 (m 1H) 4.19 (m 2H) 5.50 (d 1H) 6.89 (d 1H) 7.09 (m 2H) 7.32-7.42 (m 5H) EM IQPA m/z 339 [MH] ⁺	Cuant.
16			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 3.09 (m 3H) 3.25 (d 1H) 3.82 (m 1H) 4.17 (m 2H) 5.54 (d 1H) 6.92 (m 2H)	Cuant.

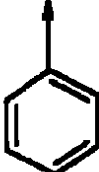
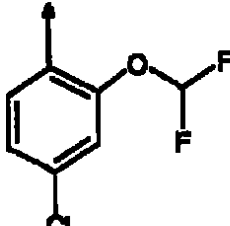
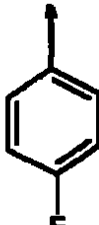
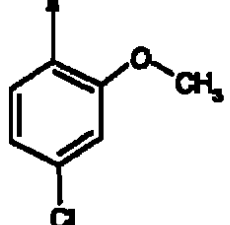
302
2/2

			7.38 (m, 6H) Microanálisis encontrado (%) C(54.01) H(5.06) N(3.57) $C_{17}H_{17}Cl_2NO_2 \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$ requiere (%) C(53.85) H(4.92) N(3.69)	
17			1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 3.10 (m, 3H) 3.28 (d, 1H) 3.64 (m, 1H) 4.15 (m, 1H) 4.23 (m, 1H) 5.62 (d, 1H) 7.05 (d, 1H) 7.40 (m, 6H) 7.68 (s, 1H) Microanálisis encontrado (%) C(52.45) H(4.50) N(3.38) $C_{18}H_{17}ClF_3NO_2 \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$ requiere (%) C(52.38) H(4.52) N(3.39)	80%
18			1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 3.08 (m, 3H) 3.26 (d, 1H) 3.63 (m, 1H) 4.17 (m, 2H) 5.53	Cuant.

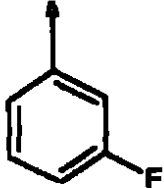
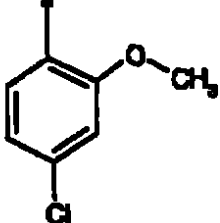
303
205

			(d 1H) 6.62 (m 1H) 6.70 (m 1H) 7.41 (m 5H) Microanálisis encontrado (%) C(54.18) H(4.57) N(3.67) C ₁₇ H ₁₆ ClF ₂ NO ₂ ·HCl requiere (%) C(54.27) H(4.55) N(3.72)	
--	--	--	---	--

Tabla 8 [(isómeros (1*R*,2*S*))]

Nº	R ²	R ^{3a}	Datos	Rendimiento
19			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 3.10-3.20 (m 1H) 3.23-3.38 (m 2H) 3.48 (d 1H) 3.80 (m 1H) 4.10 (m 2H) 5.42 (d 1H) 6.87 (m 2H) 7.08 (m 1H) 7.20 (s 1H) 7.30-7.48 (m 5H) EM EN ⁺ m/z 370 [MH] ⁺	45%
20			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ. 3.20 (m 3H) 3.63 (d 1H) 3.72 (m 1H) 3.83 (s 3H) 4.03 (m 2H) 5.16 (d	54%

354
28

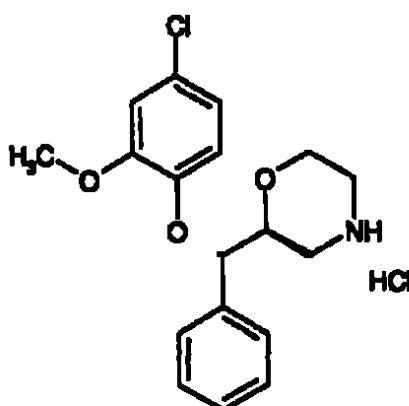
			1H) 6 67 (m 2H) 6 97 (s 1H) 7 06 (m 2H) 7 40 (m 2H) EM IQPA⁺ m/z 352 [MH]⁺ Microanálisis encontrado (%) C(54 95) H(5 43) N(3 35) C₁₈H₁₈ClFNO₃ HCl 0 25 H₂O requiere (%) C(55 04) H(5 26) N(3 57)	
21			¹H RMN (CD₃OD 400 MHz) δ 3 14-3 26 (m 3H) 3 63 (d 1H) 3 75 (m 1H) 3 87 (s 3H) 4 01-4 20 (m 2H) 5 22 (d 1H) 6 72 (m 2H) 6 98 (d 1H) 7 05 (m 1H) 7 19 (m 1H) 7 38 (m 2H) EM IQPA 352 [MH]⁺	Cuant.

Ejemplos 22 y 23

El producto del ejemplo 1 se purificó por HPLC quiral sobre una columna Chiralpak AS-H™ eluyendo con isopropilalcohol hexano dietilamina 20 80 0 1 La fracción relevante se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol amoniac 0 88 90 10 1 Se añadió ácido clorhídrico (10 ml en éter dietílico) a una solución del compuesto bruto en diclorometano y la mezcla de reacción se concentró al vacío. Después el residuo se destiló azeotrópicamente con éter dietílico produciendo compuesto 22 Otra elución de la columna de HPLC quiral produjo un segundo compuesto que se purificó de una manera similar al compuesto 22 produciendo compuesto el 23

Ejemplo 22

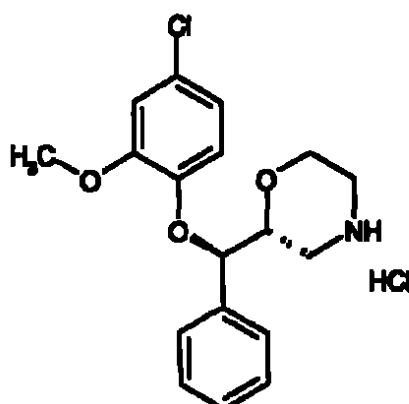
Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina



^1H RMN (CD_3OD 400 MHz) δ 3 05-3 20 (m 3H) 3 25 (d 1H) 3 78-3 87 (m 4H) 4 08-4 20 (m 2H) 5 31 (d 1H) 6 70 (m 2H) 6 95 (s 1H) 7 28-7 44 (m 5H) EM IQPA m/z 334 [MH] $[\alpha]_D = +14.4$ (c = 0.20 en MeOH)
Rendimiento 298 mg (19%) (>99.5% de ee por HPLC quiral)

Ejemplo 23

Clorhidrato de (2R)-2-[(1R)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina



¹H RMN (CD₃OD 400 MHz) δ 3.05-3.20 (m 3H) 3.25 (d 1H) 3.78-3.87 (m 4H) 4.08-4.20 (m 2H) 5.31 (d 1H) 6.70 (m 2H) 6.95 (s 1H) 7.28-7.44 (m 5H) EM IQPA⁺ m/z 334 [MH] [α]_D = 14.8 (c = 0.20 en MeOH)

5 Rendimiento 216 mg (13%) (96.4% de ee por HPLC quiral)

Procedimiento alternativo

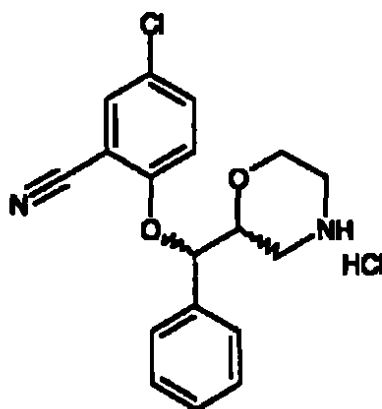
Una solución del producto de la preparación 78 (3.37 g 8.77 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de Red AlTM (al 65% en peso en tolueno 15 ml) y la mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora. Después a la mezcla de reacción se le añadió cuidadosamente una solución 2 M de hidróxido sódico dejando que la temperatura alcanzara 45°C. La mezcla se diluyó con tolueno (50 ml) y la fase orgánica se separó se lavó con una solución al 10% de carbonato potásico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo metanol amoniacal 0.88 de 100:0 a 90:10 seguido de diclorometano metanol amoniacal 0.88 90:10 produciendo el compuesto del título en forma de una goma 1.86 g (rendimiento del 58%) (>99.5% de ee por HPLC quiral) ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.54-2.68 (m 2H) 2.75-2.91 (m 2H) 3.68 (m 1H) 3.82 (s 3H) 3.90-4.01 (m 2H) 5.05 (d 1H) 6.65 (m 2H)

307
309

6.78 (s, 1H) 7.24-7.35 (m, 5H) EM IQPA⁺ m/z 334 [MH]⁺

Ejemplo 24

Clorhidrato de 5-cloro-2-[(1R)-(2R)-morfolin-2-il(fenil)metoxi]benzonitrilo



- 5 El producto de la preparación 45 (600 mg, 1.40 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético (8 ml) y diclorometano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución de carbonato ácido sódico (x 2) y se concentró al vacío dando un aceite incoloro. Este aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco 0.88 de 100/0/0 a 90/10/1. Las fracciones relevantes se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (10 ml en éter dietílico) y la solución se concentró al vacío produciendo el
- 15 compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 42%. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 3.07-3.20 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.58 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.30-7.53 (m, 6H), 7.63 (s, 1H). EM EN m/z 329 [MH]

Ejemplos 25 a 31

Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon a partir del material de partida protegido con BOC apropiado usando un procedimiento similar al del ejemplo 24. La Tabla 9 contiene compuestos que muestran una estereoquímica relativa (1*R*, 2*R*) y la

5 Tabla 10 contiene compuestos que muestran una estereoquímica relativa (1*R*, 2*S*)

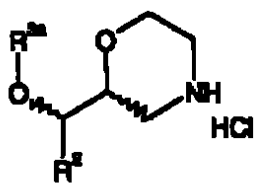
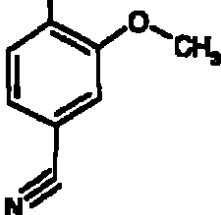
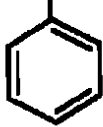
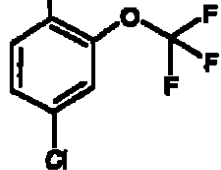
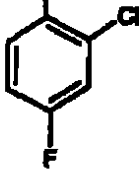
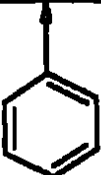
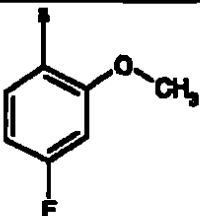
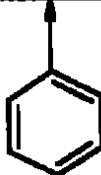
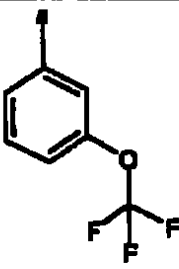


Tabla 9 (1*R*, 2*R*)

Nº	R ²	R ³	Datos	Rendimiento
25			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 2.30 (s, 3H) 2.98-3.19 (m, 3H) 3.21 3.37 (m, 1H) 3.88 (m, 1H) 4.09-4.21 (m, 2H) 5.35 (d, 1H) 6.65 (d, 1H) 6.91 (d, 1H) 7.11 (s, 1H) 7.30-7.42 (m, 5H) EM EN m/z 318 [MH] ⁺	34%

309

26			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ. 3.01-3.19 (m 2H) 3.22-3.32 (m 2H) 3.79-3.90 (m 4H) 4.18 (m 1H) 4.21 (m 1H) 5.45 (d 1H) 6.90 (d 1H) 7.12 (m 1H) 7.27 (m 1H) 7.28-7.42 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 325 [MH] ⁺	95%
27			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ. 2.77 (m 1H) 2.89 (m 1H) 3.08 (m 1H) 3.23 (m 1H) 3.82 (m 1H) 4.07 (m 1H) 4.32 (m 1H) 5.34 (d 1H) 7.30 (m 1H) 7.39-7.52 (m 7H) EM IQPA m/z 388 [MH] ⁺	47%
28			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ. 3.01-3.20 (m 4H) 3.83 (m 1H) 4.18 (m 2H) 5.45 (d 1H) 6.89 (m 2H) 7.19 (m 1H) 7.30-7.45 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 322 [MH] ⁺	60%

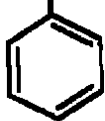
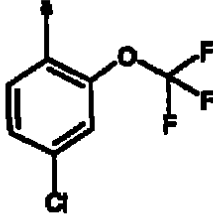
29			¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 3.08-3.21 (m 4H) 3.78-3.88 (m 4H) 4.14 (m 2H) 5.25 (d 1H) 6.42 (m 1H) 6.75 (m 2H) 7.30-7.42 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 318 [MH] ⁺ Microanálisis encontrado (%) C(61.03) H(6.03) N(3.90) C ₁₈ H ₂₀ FNO ₃ HCl requiere (%) C(61.10) H(5.98) N(3.96)	82%
30			¹ H RMN (CDCl ₃ 400 MHz) δ 3.01-3.20 (m 3H) 3.30 (m 1H) 3.83 (m 1H) 4.12 (m 2H) 5.40 (d 1H) 6.79 (m 2H) 6.88 (d 1H) 7.25 (m 1H) 7.30-7.45 (m 5H) EM IQPA ⁺ m/z 354 [MH] ⁺ Microanálisis encontrado (%) C(55.36) H(5.08) N(3.53)	Cuant.

311
3/3

			$C_{19}H_{19}F_3NO_3 \cdot HCl$ requiere (%) C(55.46) H(4.91) N(3.59) EM IQPA ⁺ m/z 354 [MH] ⁺	
--	--	--	---	--

Ejemplos 29 y 30 La base libre se purificó (cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol amoniaco 0.88 95.5 0.5) antes de preparar la sal clorhidrato

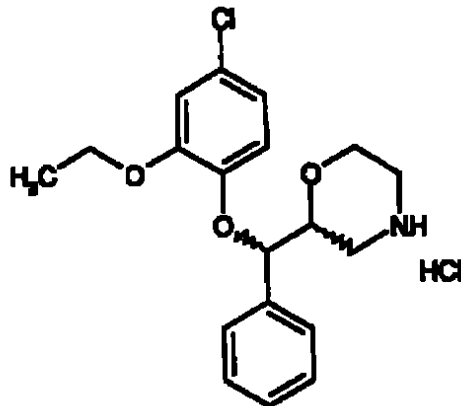
Tabla 10 (1*R*,2*S*)

Nº	R ¹	R ²	Datos	Rendimiento
31			¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ. 3.29 (m 3H) 3.48 (d 1H) 3.79 (m 1H) 4.10 (m 2H) 5.45 (d 1H) 6.94 (d 1H) 7.18 (d 1H) 7.30-7.45 (m 6H) EM IQPA m/z 488 [MH] ⁺	Cuant.

5

Ejemplo 32

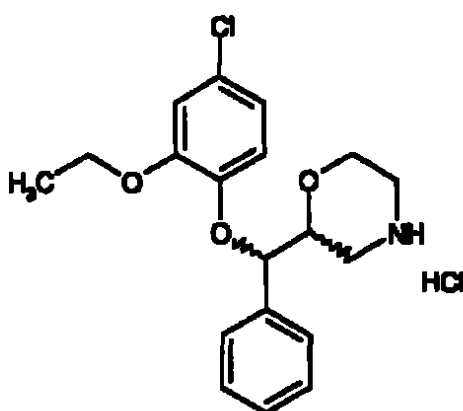
Clorhidrato de (2*R*)-2 [(1*R*)-(4-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina



Se añadió cloroformiato de cloroetilo (0.20 ml 1.85 mmol) a una solución del producto de la preparación 88 (400 mg 0.92 mmol) y Proton sponge® (198 mg 0.92 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con ácido cítrico al 5%. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol amoníaco 0.88 de 95:5.0.5 a 90:10.1. Las fracciones relevantes se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió ácido clorhídrico (1 M en éter dietílico) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Después el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x 3) éter dietílico (x 3) y di-isopropil éter produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 50%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.43 (t, 3H) 3.02-3.27 (m, 4H) 3.81 (m, 1H) 4.08 (c, 2H) 4.18 (m, 2H) 5.30 (d, 1H) 6.69 (m, 1H) 6.75 (d, 1H) 6.95 (m, 1H) 7.28-7.45 (m, 5H). EM IQPA⁺ m/z 348 [MH]⁺. Microanálisis encontrado (%): C(59.25) H(6.29) N(3.53) C₁₈H₂₂ClNO₃ HCl requiere (%): C(59.38)

H(6 03) N(3 64)

Ejemplo 33Clorhidrato de (2S)-2-[(1R)-(4-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

- 5 Se añadió cloroformiato de cloroetilo (0.25 ml, 2.28 mmol) a una solución del producto de la preparación 71 (500 mg, 1.14 mmol) y Proton sponge® (245 mg, 1.14 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con ácido cítrico al 5%. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano y las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en metanol y se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en una solución 1 M de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco 0.88/0.5/0.5 a 90/10/1. Las fracciones relevantes se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en metanol (5 ml).

314
216

Se añadió ácido clorhídrico (1 M en éter dietílico) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Después el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x 3) éter dietílico (x 3) y di-isopropil éter produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 54%.

5 214 mg ¹H RMN (CD₃OD 400 MHz) δ 1.45 (t, 3H) 3.10-3.28 (m, 3H) 3.64 (m, 1H) 3.76 (m, 1H) 4.06 (m, 4H) 5.19 (d, 1H) 6.67 (m, 2H) 6.93 (s, 1H) 7.22-7.42 (m, 5H). EM IQPA m/z 348 [MH]⁺

Microanálisis encontrado (%) C(59.38) H(6.13) N(3.55)
C₁₉H₂₂ClNO₃ HCl requiere (%) C(59.38) H(6.03) N(3.64)

10 Ejemplos 34 a 36

Los siguientes compuestos de fórmula general mostrada a continuación se prepararon a partir del material de partida protegido con bencilo apropiado usando un procedimiento similar al del ejemplo 33. Todos los compuestos muestran una estereoquímica relativa (1*R*, 2*S*) y se representan por la Tabla

15 11

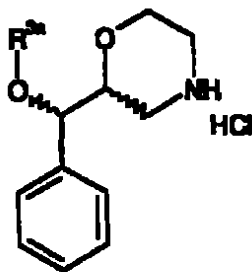
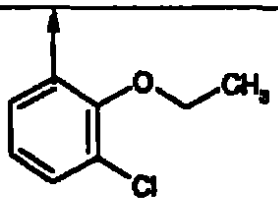
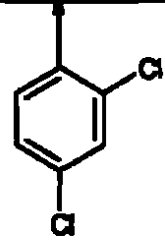
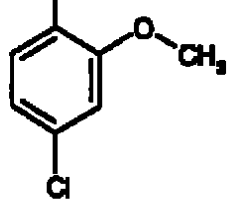


Tabla 11. (1*R*, 2*S*)

Nº	R ^{3a}	Datos	Rendimiento
----	-----------------	-------	-------------

35
277

34		¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 1.45 (t, 3H) 3.16 (m 1H) 3.30 (m 1H) 3.49 (m 2H) 3.82 (m 1H) 4.04-4.20 (m 4H) 5.19 (d 1H) 6.73 (d 1H) 6.82 (m 1H) 6.96 (s 1H) 7.30-7.50 (m 5H) EM IQPA m/z 348 [MH] ⁺ Microanálisis encontrado (%) C(59.12) H(6.03) N(3.64) C ₁₀ H ₁₁ ClNO ₂ HCl requiere (%) C(59.38) H(6.03) N(3.64)	Cuant
35		¹ H RMN (CD ₃ OD 400 MHz) δ 3.20 (m 1H) 3.30 (m 2H) 3.62 (d 1H) 3.80 (m 1H) 4.10 (m 2H) 5.48 (d 1H) 6.85 (d 1H) 7.10 (d 1H) 7.30-7.42 (m 6H) EM EN ⁺ m/z 338 [MH] ⁺	69%

36		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 3.00-3.32 (m, 3H) 3.64 (d, 1H) 3.84 (s, 3H) 4.00 (m, 2H) 4.25 (m, 1H) 5.07 (d, 1H) 6.50 (d, 1H) 6.63 (d, 1H) 6.80 (s, 1H) 7.21-7.39 (m, 5H) 10.03 (s, 2H) EM EN m/z 334 [MH] 34%
----	---	---

Ejemplo 37

Los valores de K_i de NRI y K_i de SRI de los compuestos de los ejemplos 1-36 se determinaron como se muestra a continuación. Todos los compuestos mostraron un valor de K_i inferior a 200 nM en el transportador de serotonina y un valor de K_i inferior a 200 nM en el transportador de noradrenalina.

Actividad Biológica

Los compuestos se ensayaron con respecto a la actividad biológica mediante su capacidad para competir con e inhibir la unión de [³H]Nisoxetina al transportador de noradrenalina humano, [³H]Citalopram al transportador de serotonina humano y [³H]WIN-35428 al transportador de dopamina humano como se muestra a continuación.

(i) Preparación de la membrana

Se cultivaron células de riñón embrionarias humanas (HEK 293) transfectadas de forma estable con el transportador de serotonina humano.

- (hSERT) el transportador de noradrenalina (hNET) o el transportador de dopamina (hDAT) según técnicas de cultivo celular convencionales (las células se cultivaron a 37°C y CO₂ al 5% en medio de cultivo de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con suero de ternera fetal dializado al 10% (FCS) L-glutamina 2 mM y 250 µg/ml de geneticina (células hSERT y hNET) o medio de cultivo de DMEM suplementado con FCS al 5% suero de ternera recién nacida al 5% L-glutamina 2 mM y 2.5 mg/ml de puromicina (células hDAT) Las células se recogieron se sedimentaron por centrifugación y se resuspendieron en tampón de preparación de membrana enfriado con hielo
- Después la suspensión celular se homogeneizó las partículas grandes se retiraron mediante centrifugación a velocidad lenta y el sobrenadante se volvió a centrifugar (35 000 x g 30 minutos a 4°C) Las membranas sedimentadas se resuspendieron en tampón de preparación de membrana se midieron las concentraciones proteicas (kit de proteína Sigma) y la suspensión de membrana se almacenó congelada en alícuotas

(ii) Determinación de la potencia del inhibidor

- Antes del ensayo las membranas que contenían la proteína transportadora humana respectiva se preacoplaron a la perla mediante el ensayo de proximidad por escintilación apropiado (SPA) es decir perlas PVT WGA SPA (Amersham) para hNET y hDAT y perlas YSI WGA SPA (Amersham) para hSERT de forma que se minimice el agotamiento del ligando y se maximice la ventana del ensayo para el correspondiente ligando [³H] Las perlas SPA resuspendidas (~50 mg/ml) en tampón de ensayo (1.5x) se preacoplaron con membranas (típicamente 5-40 µg de membrana por miligramo de perla) incubando con agitación suave durante 2 horas a 4°C

318
270

Después del acoplamiento las perlas/membranas se recogieron por centrifugación y se lavaron y se resuspendieron en tampón de ensayo (1 5x) con agitación suave a la concentración requerida para el ensayo (típicamente 5-40 mg de perla/ml) También antes del ensayo cada ligando [^3H] se diluyó en
5 tampón de ensayo (1 5x) para dar una concentración de la disolución madre de 3x la concentración del ensayo final (concentraciones finales típicas = [^3H] Nisoxetine 12 nM (Amersham) [^3H] Citalopram 2 5 nM (Amersham) y [^3H] WIN 35428 10 nM (Perkin Elmer) que se confirmó por recuento de escintilación) Finalmente todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100%
10 a 4 mM y se diluyeron en DMSO al 1% en agua para dar las concentraciones del ensayo apropiadas

Los ensayos se realizaron en placas NBS de 384 pocillos (Costar) Para cada ensayo se añadieron 20 μl de la dilución apropiada de cualquier compuesto de ensayo un inhibidor convencional (control positivo) o vehículo del compuesto (DMSO en agua la concentración de DMSO final fue del 0 25%
15 en cada pocillo de ensayo) a 20 μl de la solución madre apropiada del ligando [^3H] Después se añadieron 20 μl de la correspondiente preparación de perla/membrana y la placa se cerró herméticamente antes de la incubación con agitación durante 1 hora Después las placas de ensayo se incubaron a
20 temperatura ambiente durante al menos 6 horas más (hasta conseguir el equilibrio) con adaptación de oscuridad antes del recuento de escintilación directo

La potencia de los compuestos de ensayo se cuantificó como valores de CI_{50} (concentración del compuesto de ensayo requerida para inhibir la unión
25 específica del ligando radiomarcado a la respectiva proteína transportadora en

un 50% con respecto a las respuestas máxima (solo en vehículo de compuesto) y mínima (inhibición completa mediante inhibidor convencional)) El valor de K_i se derivó para cada compuesto mediante la conversión del valor de CI_{50} usando la ecuación Cheng-Prusoff y la concentración sin ligando medida experimentalmente y K_d para el lote de la membrana usado en el ensayo (valores de K_d típicos Nisoxetina ~30 nM Citalopram ~8 nM y WIN-35428 ~15 nM)

(iii) Tampón de preparación de membrana

HEPES (20 mM) HEPES

10 Un comprimido inhibidor de proteasa completo (Roche) / 50ml
pH 7.4 a temperatura ambiente almacenar a 4°C

Tampón de ensayo (1.5x concentración de ensayo)

HEPES (30 mM)

NaCl (180 mM)

15 pH 7.4 a temperatura ambiente almacenar a 4°C

(iv) Resumen de los parámetros de ensayo

	Ensayo de hNET	Ensayo de hSERT	Ensayo de hDAT
Membrana del transportador/tipo de perla SPA	hNET/PVT WGA	hSERT/YSI WGA	hDAT/PVT WGA
Ligando/concentración	³ H-Nisoxetina (12 nM)	³ H-Citalopram (2.5 nM)	³ H-WIN-35428 (10 nM)
Tiempo de incubación	7	7	7

320
321

(h)			
-----	--	--	--

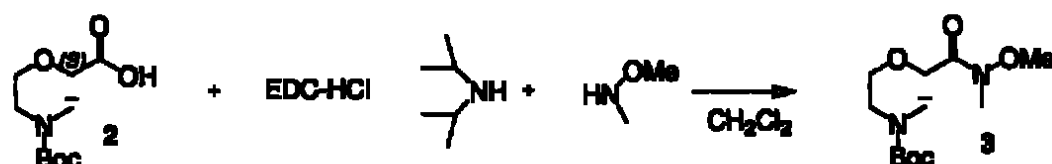
Ejemplo 37

Clorhidrato de (2S) 2-[(1S)-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-(3-fluorofenil)metil]morfolina

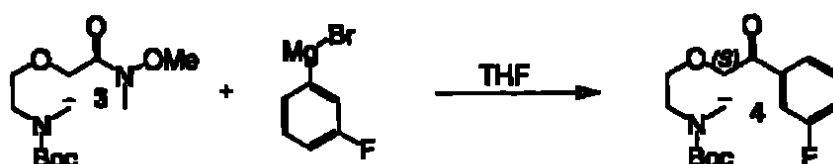


Un matraz de 500 ml se cargó con 5.0 g (23 mmol) de éster *tert*-butilico
5 del ácido (S)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (1) (Beard Research) 0.219
g de KBr (1.84 mmol) 0.3518 g (1.27 mmol) de Bu₄NCl 54 mg (0.35 mmol) de
TEMPO (radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) 150 ml de
diclorometano y 50 ml de una solución 1 M de bicarbonato sódico. La solución
bifásica se agitó y se enfrió en un baño a 0°C. A esta solución bifásica se le
10 añadió gota a gota una mezcla de 50 ml de hipoclorito sódico al 10% 50 ml de
una solución saturada de NaCl y 25 ml de bicarbonato sódico 1 M durante
aproximadamente 45 minutos. La solución se agitó durante una noche. Las
fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Después la
fase acuosa se acidificó (con HCl concentrado) lentamente a un pH de 2. La
15 fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas
combinadas se secaron con sulfato sódico. El agente secante se retiró por
filtración y el disolvente se retiró a presión reducida produciendo 1.60 g (6.92
mmol) de 4-*tert*-butil éster del ácido (S)-morfolina 2,4-dicarboxílico 2 en forma
de un sólido blanco/amarillo. El ácido se usó sin purificación adicional.

321
322

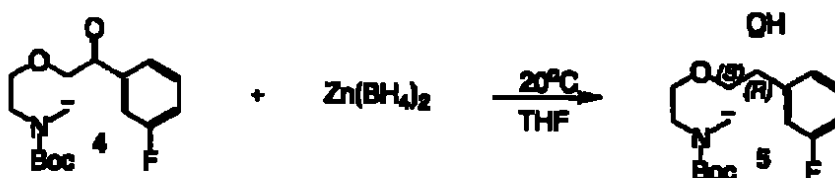


Se pusieron 160 g (692 mmol) de 4-*tert*-butil éster del ácido (S)-
 morfolina 2,4-dicarboxílico en un matraz de 100 ml. A este matraz se le
 añadieron 30 ml de diclorometano seco, 118 ml (678 mmol) de
 diisopropiletilamina, 662 mg (678 mmol) de clorhidrato de *N*,*O*-
 dimetilhidroxilamina y 137 g (712 mmol) de clorhidrato de 1-[3-
 (dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC-HCl). La mezcla se agitó durante
 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó tres veces
 con agua, una vez con NH_4Cl saturado acuoso y después una vez con
 10 salmuera. Las fases de diclorometano se secaron sobre sulfato sódico. El
 agente secante se retiró por filtración y el disolvente se retiró a presión
 reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna usando 1:1
 de hexanos/acetato de etilo como eluyente. Este procedimiento proporcionó
 108 g (394 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-(metoxi-metil-
 15 carbamoyl)-morfolina-4-carboxílico 3 en forma de un aceite transparente.



Un matraz de 250 ml se cargó con 414 g (151 mmol) de éster *tert*-
 butílico del ácido (S)-2-(metoxi-metil-carbamoyl)-morfolina-4-carboxílico y 40 ml
 de THF seco (tetrahidrofurano). La mezcla se enfrió a -78°C y se le añadieron

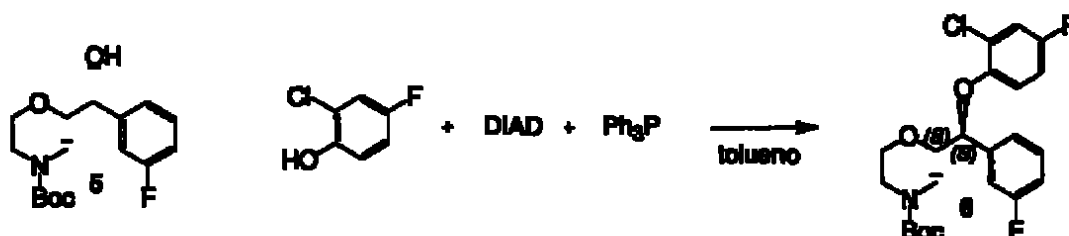
lentamente 30 ml (30 mmol) de bromuro de 3-fluorofenilmagnesio 1 M La mezcla se dejó en agitación a 78°C durante 30 min y después se transfirió a un baño a 20°C y se agitó durante 1 hora La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 78°C y se inactivó con NH₄Cl saturado acuoso Después la mezcla
5 de reacción se dejó calentar a 20°C y el THF se retiró a presión reducida El material bruto resultante se repartió entre agua y diclorometano La fase de diclorometano se recogió y la fase acuosa se extrajo y se lavó tres veces con diclorometano Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre MgSO₄ El agente secante se retiró por filtración y el disolvente se retiró a
10 presión reducida El material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando 3:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente Este procedimiento proporcionó 3.83 g (12.4 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-(3-fluoro-benzil)-morfolina-4-carboxílico 4 en forma de un sólido blanco



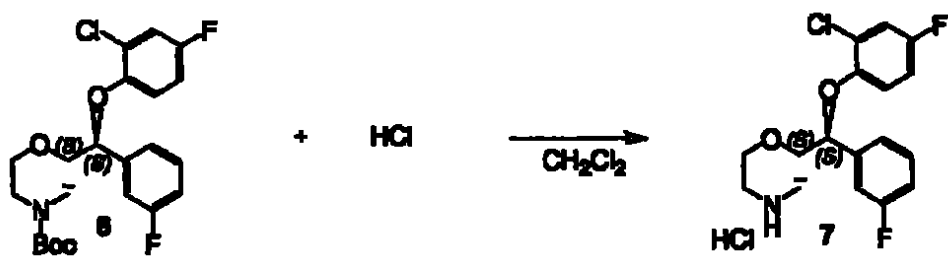
15 Un matraz de 250 ml se cargó con 2.13 g (6.89 mmol) de la cetona 4 y 40 ml de THF seco La solución resultante se enfrió en un baño a 20°C Se añadieron lentamente 15 ml de una solución 0.5 M (7.5 mmol) de borohidruro de cinc (Zn(BH₄)₂) en THF y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro amónico saturado
20 acuoso La mezcla de reacción se dejó calentar a 20°C y el THF se retiró a presión reducida El material bruto resultante se repartió entre agua y diclorometano La fase de diclorometano se recogió y la fase acuosa se extrajo

323
325

dos veces con diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se
secaron con MgSO_4 . El agente secante se retiró por filtración y el
diclorometano se retiró a presión reducida. El aceite bruto resultante se purificó
por cromatografía en columna usando una mezcla 4:1 de diclorometano al
5 25%-hexanos/acetato de etilo. Este procedimiento proporcionó 1.46 g (1.66
mmol) de éster *terc*-butilico del ácido (2*S*)-2-[(1*R*)-(3-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-
morfolina-4-carboxílico **5** en forma de un sólido blanco.



Un matraz de 50 ml se cargó con 400 mg (1.29 mmol) de éster *terc*-
10 butílico del ácido (2*S*)-2-[(1*R*)-(3-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-morfolina-4-
carboxílico **5** y 15 ml de tolueno. A la solución se le añadieron 543 μl (5.14
mmol) de 2-cloro-4-fluorofenol y 876 mg (3.34 mmol) de trietilfosfina. Esta
mezcla se enfrió en un baño a 0°C y se le añadieron lentamente 822 μl (3.21
mmol) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD). La mezcla se dejó calentar
15 lentamente a temperatura ambiente durante una noche (mediante la fusión del
hielo). La mezcla se agitó hasta que el alcohol quiral **5** dejó de ser detectable
por cromatografía de capa fina. El tolueno se retiró a presión reducida y el
aceite bruto resultante se purificó directamente usando cromatografía en
columna y 9:1 de Hexanos/Acetato de Etilo como eluyente. Este procedimiento
20 proporcionó 351 mg de **6** éster *terc*-butilico del ácido ((2*S*)-2-[(1*S*)-(2-cloro-4-
fluorofenoxi)-(3-fluorofenil)metil]morfolina-4-carboxílico) en forma de una
espuma.



Un matraz de 50 ml que contenía 340 mg (0.77 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (2*S*)-2-[(1*S*)-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-(3-fluorofenil)metil]morfolina-4-carboxílico (6) se cargó con 15 ml de diclorometano y 1.55 ml (3.1 mmol) de HCl 2 M en éter dietílico. El matraz se tapó y se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida dejando 308 mg (0.82 mmol) de la sal clorhidrato 7 (clorhidrato de (2*S*)-2-[(1*S*)-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-(3-fluorofenil)metil]morfolina) en forma de un sólido amarillento.

Ejemplos 38-79

Los compuestos de Ejemplos 38-79 se fabricaron de manera análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 37.

Ej N°	Compuesto
38	Clorhidrato de (2 <i>S</i>)-2-[(1 <i>S</i>)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
39	Clorhidrato de (2 <i>S</i>)-2-[(1 <i>S</i>)-(2,3-difluorofenoxy)-(3-fluorofenil)metil]morfolina
40	Clorhidrato de (2 <i>S</i>)-2-[(1 <i>S</i>)-(2-metoxi-4-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
41	Clorhidrato de (2 <i>S</i>)-2-[(1 <i>S</i>)-(2-cloro-5-fluorofenoxy)-(3-fluorofenil)metil]morfolina
42	Clorhidrato de (2 <i>S</i>)-2-[(1 <i>S</i>)-(2-metoxi-4-metilfenoxi)-(4-fluorofenil)metil]morfolina

325
327

43	Clorhidrato de (2R)-2 [(1R)-(2-metoxi-4-metilfenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina
44	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2 fluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
45	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
46	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
47	Clorhidrato de (2S)-2 [(1S)-(2,6-Difluorofenoxi)-(3-fluorofenil)metil]morfolina
48	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-3 5-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
49	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(3-fluorofenil)-o-toliloxi-metil]morfolina
50	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2 fluoro-6-metoxifenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
51	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(3-fluorofenil)-(2-metoxi-5-metilfenoxi)metil]morfolina
52	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(3-clorofenil)(4-fluoro-2 metoxifenoxi)metil]morfolina
53	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-5-fluorofenoxi)(3-clorofenil)metil]morfolina
54	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-m-tolil metil]morfolina
55	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2-metoxi-4-metil fenoxi)-m-tolil metil]morfolina

326
328

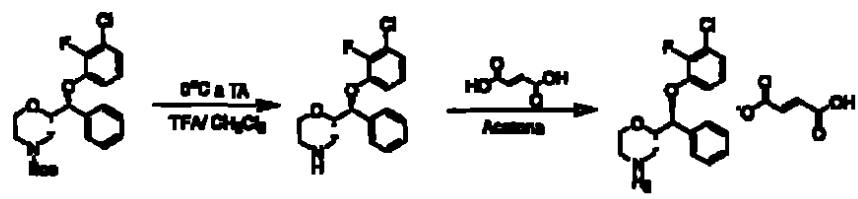
56	Clorhidrato de (2S)-2 [(1S)-(2-cloro-4-fluorofenoxi)- <i>m</i> -tolil-metil]morfolina
57	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)- <i>m</i> -tolil-metil]morfolina
58	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2,4-dimetoxifenoxi)- <i>m</i> -tolil-metil]morfolina
59	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-5-fluorofenoxi)- <i>m</i> -tolil-metil]morfolina
60	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-6-fluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
61	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(3-metoxifenil)metil]morfolina
62	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2-metoxi-4-metilfenoxi)(3-metoxifenil)metil]morfolina
63	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-(3-metoxifenil)metil]morfolina
64	Clorhidrato de (2S)-2 [(1S)-(2,4-Difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
65	Clorhidrato de (2S)-2 [(1S)-(3-fluorofenil)(2,4,6-trifluorofenoxi)metil]morfolina
66	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(3-fluorofenil)(2-propilfenoxi)metil]morfolina
67	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(3-fluorofenil)(4-trifluorometilfenoxi)metil]morfolina
68	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)(3-metoxifenil)metil]morfolina
69	Clorhidrato de (2S)-2 [(1S)-(2-cloro-5-fluorofenoxi)(3-metoxifenil)metil]morfolina
70	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2-Bromo-4-fluorofenoxi)(3-

327
~~299~~
328

	metoxifenil)metil]morfolina
71	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-fenil)(4-fluoro-2 metoxifenoxi)metil]morfolina
72	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-4-fluorofenoxi)(4-clorofenil)metil]morfolina
73	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(4-clorofenil)metil]morfolina
74	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-4-fluorofenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina
75	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-clorofenil)-(2-metoxi-4-metilfenoxi)metil]morfolina
76	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2 fluorofenoxi)(4-clorofenil)metil]morfolina
77	Clorhidrato de (2S)-2-[(1S)-(2-Bromo-4-clorofenoxi)(4-clorofenil)metil]morfolina
78	Clorhidrato de 2-[(1S)-(3-fluorofenil)][(2S)-morfolin-2-il]metoxi] benzonitrilo
79	Clorhidrato de (2S) 2-[(1S)-(3-fluorofenil)(2 metoxi-4-metilfenoxi) metil]morfolina

Ejemplo 80

Sal fumarato de (2S) 2-[(1S)-(3-cloro-2 fluoro-fenoxi) fenil-metil]-morfolina



328
255

El éster *terc*-butílico del ácido (2*S*)-2-[(1*S*)-(3-cloro-2 fluoro-fenoxi)-fenil metil]-morfolina-4-carboxílico se preparó de manera análoga a la usada en la preparación de éster *terc*-butílico del ácido (2*S*)-2-[(1*S*)-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-(3-fluorofenil)metil]morfolina-4-carboxílico en la síntesis del compuesto del

5 **Ejemplo 37** El éster *terc*-butílico del ácido (2*S*) 2-[(1*S*)-(3-cloro-2 fluoro-fenoxi)-fenil metil]-morfolina-4-carboxílico (0 54 g 1 28 mmol) se recogió en 10 ml de diclorometano se enfrió a 0°C y se le añadieron 4 ml de ácido trifluoroacético (TFA) El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora El disolvente y el ácido se

10 retiraron a presión reducida Al acerte residual se le añadieron 15 ml de H₂O y 15 ml de CH₂Cl₂ La mezcla bifásica se agitó y la fase acuosa se recogió El valor de pH de la mezcla se ajustó a 13 mediante la adición de una solución 1 0 M de NaOH La fase acuosa se extrajo usando 15 ml de CH₂Cl₂ La fase orgánica se lavó con 20 ml de H₂O y se secó sobre Na₂SO₄ El disolvente se

15 retiró a presión reducida proporcionando 0 41 g (1 24 mmol) de (2*S*) 2-[(1*S*)-(3-cloro-2 fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina en forma de un acerte Después la (2*S*)-2-[(1*S*)-(3-cloro-2 fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina se disolvió en 5 ml de acetona La solución resultante se añadió a una solución de 144 mg (1 24 mmol) de ácido fumánico en 30 ml de acetona y se agitó a temperatura

20 ambiente Apareció gradualmente un precipitado blanco El precipitado se recogió por filtración se lavó cuatro veces con 5 ml de acetona y se secó al vacío durante al menos 24 horas dando 0 46 g (1 05 mmol) de la sal fumarato de (2*S*)-2-[(1*S*)-(3-cloro-2 fluoro-fenoxi) fenil-metil]-morfolina

Ejemplos 81 102

25 Los compuestos de Ejemplos 81 102 se fabricaron de una manera

329
327

análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 80

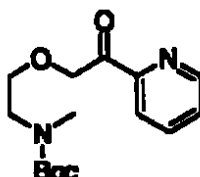
Ej Nº	Compuesto
81	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(2,3-diclorofenoxi)fenilmetil]morfolina
82	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(3-cloro-2-metilfenoxi)fenilmetil]morfolina
83	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)fenilmetil]morfolina
84	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(5-cloro-2-metoxifenoxi)fenilmetil]morfolina
85	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(pentafluorofeniloxi)fenilmetil]morfolina
86	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-fenil-(2,4,6-trifluorofenoxi)metil]morfolina
87	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-5-metilfenoxi)fenilmetil]morfolina
88	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-5-trifluorometilfenoxi)fenilmetil]morfolina
89	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(2,5-diclorofenoxi)fenilmetil]morfolina
90	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(3-cloro-2-fluorofenoxi)fenilmetil]morfolina
91	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-fenil-(3,4,6-tricloro-2-metoxifenoxi)metil]morfolina
92	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(3-cloro-2-metoxifenoxi)fenilmetil]morfolina
93	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(4,5-dicloro-2-metoxifenoxi)fenilmetil]morfolina
94	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(4-bromo-2-metoxifenoxi)fenilmetil]morfolina
95	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-pentaclorofeniloxi]fenilmetil]morfolina
96	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-4-metoxifenoxi)fenilmetil]morfolina
97	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-5-metoxifenoxi)fenilmetil]morfolina
98	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-fenil-(2,4,6-triclorofenoxi)metil]morfolina
99	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(2-metoxi-4-

222
330

	trifluorometilfenoxi)fenilmetil]morfolina	
100	Fumarato de	(2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(3-clorofenil)metil]morfolina
101	Fumarato de	(2S)-2-[(1S)-(3-clorofenil)(2-metoxi-4-metilfenoxi)metil]morfolina
102	Fumarato de	(2S)-2-[(1S)-(2-cloro-4-fluorofenoxi)(3-clorofenil)metil]morfolina

Ejemplo 103

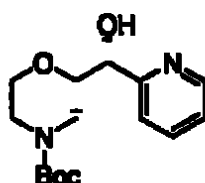
Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(4-Cloro-2 metoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina



A una solución de 2 yodopindina (6.73 g 32.8 mmol) en THF
5 (tetrahidrofurano) (150 ml) se le añadió una solución 2.0 M de cloruro de
etil magnesio en THF (15.9 ml 31.9 mmol) durante 15 minutos. La solución se
agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mezcla se añadió gota
a gota durante 60 minutos a una solución enfriada (baño de -40°C) de (2S)-2-
[[metoxi(metil)amino]carbonil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo en THF (100
10 ml). La mezcla se agitó 30 minutos más a -40°C. A la solución enfriada se le
añadió NH₄Cl saturado acuoso (150 ml); el baño de refrigeración se retiró y la
mezcla se calentó a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase
orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (100 ml). La fase orgánica se
secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se
15 purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-50% en
hexanos proporcionando (2S)-2-(piridin-2-ilcarbonil)morfolina-4-carboxilato de

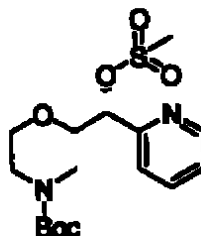
331 277

tert-butilo en forma de un sólido blanco (4.38 g) ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.4 (s, 9H) 2.9 (s, 1H) 3.1 (ddd, J = 13.4, 10.9, 3.5 Hz, 1H) 3.7 (td, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H) 3.9 (d, J = 11.4 Hz, 1H) 4.1 (d, J = 11.3 Hz, 1H) 4.5 (d, J = 12.6 Hz, 1H) 5.4 (d, J = 7.7 Hz, 1H) 7.5 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H) 7.9 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H) 8.1 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 8.7 (d, J = 4.1 Hz, 1H) EM (IQPA) 293.1 (M+1)



En una caja de manipulación con guantes se combinaron (2*S*)-2-(pindol-2-ilcarbonyl)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (4.3 g, 15 mmol) K₂CO₃ (0.508 g) y dicloro[(*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil][(2*S*)-(+)-1,1'-bis(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-butanodiamina]rutenio (II) (0.033 g) en isopropilalcohol (IPA) (80 ml) y THF (20 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (344.737 kPa (50 psi)) durante 16 horas y después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40-75% en hexanos proporcionando (2*S*)-2-[(1*R*)-hidroxipindol-2-il]metil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco (4.1 g) ¹H RMN (400 MHz, METANOL D₄) δ ppm 1.4 (s, 9H) 2.9 (s, 2H) 3.4 (td, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H) 3.6 (ddd, J = 10.5, 5.9, 2.5 Hz, 1H) 3.8 (m, 2H) 3.9 (dt, J = 13.2, 2.1 Hz, 1H) 4.7 (d, J = 5.8 Hz, 1H) 7.3 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H) 7.5 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 7.8 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H) 8.5 (dt, J = 4.9, 0.9 Hz, 1H) EM (IQPA) 295.1 (M+1)

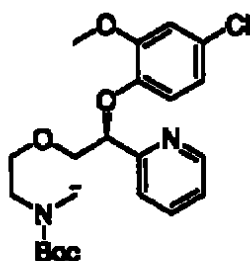
332
334



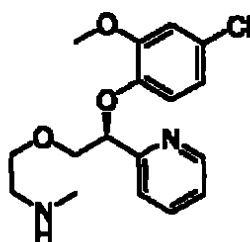
A una solución enfriada (10°C) de trietilamina (2.4 ml 17.3 mmol) y (2S)-2-[(1R)-hidroxi(piridin-2-il)metil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (4.0 g 14 mmol) en CH₂Cl₂ (140 ml) se le añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (1.22 ml 15.6 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó hasta que no quedó alcohol de partida por cromatografía de capa fina. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 1 minuto momento en el que se le añadió NaHCO₃ saturado acuoso (5 ml) y la mezcla se agitó durante un minuto más.

Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta un aceite que solidificó tras el reposo dando (2S)-2-[(1R)-[(metilsulfoni)oxi](piridin-2-il)metil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (5.0 g). ¹H RMN (400 MHz, METANOL D₄) δ ppm 1.4 (s, 9H), 3.0 (s, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.5 (td, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.8 (m, J = 13.4, 2.9, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 5.6 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.4 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.6 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.9 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.6 (ddd, J = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H). EM (IQPA) 373.1 (M+1).

325
333



Se combinaron (2S)-2-[(1R)-[(metilsulfoni)oxi](piridin-2 il)metil]morfolina
4-carboxilato de *tert*-butilo (0 375 g 1 0 mmol) 4-cloro-2-metoxifenol (0 216 g
1 35 mmol) K₂CO₃ (0 56 g 4 0 mmol) y *tert*-butanol (0 10 ml 1 0 mmol) en
5 tolueno (10 ml) y se calentaron a 105°C Después de 24 horas se añadieron
más 4-cloro-2-metoxifenol (0 100 g) K₂CO₃ (0 56 g) y *tert*-butanol (0 20 ml) La
mezcla se calentó durante 24 h más (total 48 horas) y después se enfrió a
temperatura ambiente y se filtró La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo
con EtOAc al 15-50% en hexanos proporcionó (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2
10 metoxifenoxi)(piridin-2 il)metil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo en forma de
un aceite (0 245 g) ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1 4 (s 9H)
3 0 (t, J = 12 4 Hz 1H) 3 5 (t, J = 11 7 Hz 1H) 3 8 (d J = 15 5 Hz, 5H) 3 9 (d J
= 11 5 Hz 2H) 5 2 (d J = 4 4 Hz, 1H) 6 6 (d J = 8 7 Hz, 1H) 6 7 (m 1H) 6 8 (s
1H) 7 2 (m 1H) 7 5 (d J = 7 9 Hz 1H) 7 6 (t, J = 7 1 Hz, 1H) 8 6 (d J = 5 0 Hz
15 1H) EM (IQPA) 435 1 (M+1)



A una solución de (2S)-2 [(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(piridin-2
il)metil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo (0 223 g 0 51 mmol) en CH₂Cl₂ (5

336
334

ml) se le añadió HCl 2.0 M en éter dietílico (2.0 ml 4.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre NaOH acuoso al 5% (10 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en IPA (3 ml) y se trató con ácido fumárico 0.2 M en IPA (2.3 ml 0.9 equiv.). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetonitrilo (10 ml), se calentó a reflujo y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo frío proporcionando (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina en forma de la sal del ácido fumárico (0.160 g). ¹H RMN (400 MHz, METANOL D₄) δ ppm 3.1 (td, J = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.7 (m, 4H), 4.0 (ddd, J = 12.7, 4.0, 1.1 Hz, 1H), 4.2 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 5.3 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.6 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.6 (s, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.9 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.3 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.5 (dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.8 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 8.5 (ddd, J = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H). EM (IQPA) 335.1 (M+1).

Ejemplos 104-106

Los compuestos de Ejemplos 104-106 se fabricaron de manera análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 103 ((2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina en forma de la sal del ácido fumárico).

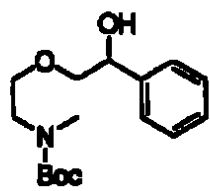
Ej Nº	Compuesto
104	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2 fluorofenoxi)(piridin-2 il)metil]morfolina

33A
335

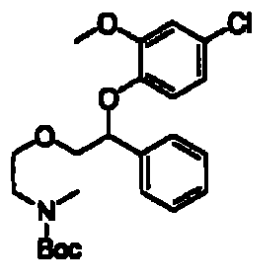
105	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-4-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina
106	Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-4-metoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina

Ejemplo 107

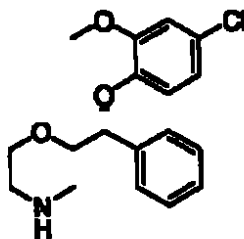
Clorhidrato de (2S)-2-[(1R)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina



- 5 Se disolvió (2S)-2-benzoilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (1.4 g 4.8 mmol) en EtOH (50 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Después se añadió en una porción NaBH_4 (0.41 g 10.8 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se inactivó con NH_4Cl saturado acuoso (50 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se calentó a temperatura ambiente.
- 10 Después la mezcla se extrajo tres veces con 100 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando (2S)-[(2R)-[hidroxi(fenil)metil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo y (2S)-[(2S)-[hidroxi(fenil)metil]morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo en una relación 2.5 a 1.



Se combinó el (2*S*)-2 [hidroxi(fenil)metil]morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo anterior (1.4 g 4.8 mmol) con trifenilfosfina (3.3 g 12 mmol) y 4-cloro-2-metoxifenol (3.0 g 19 mmol) en 45 ml de tolueno y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (2.3 ml 12 mmol) y después la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílica eluyendo con EtOAc al 5%-30% en hexanos proporcionando (2*S*)-2-[(*R*)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo y (2*S*)-2-[(*S*)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo de forma separada en forma de aceites transparentes.

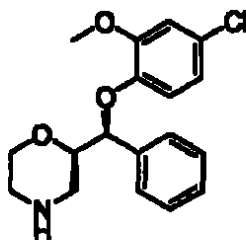


Se disolvió el (2*S*)-2 [(*R*)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo anterior (1.0 g 2.3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se trató con HCl 2 M en éter (3 ml 6 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La concentración a presión reducida y la recristalización en EtOAc/MeOH proporcionaron clorhidrato de (2*S*)-2-[(1*R*)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL D₄) δ ppm 3.2 (m 3H) 3.6 (m 1H) 3.7 (td J = 12.6 3.4 Hz 1H) 3.9 (s 3H) 4.1 (m 2H) 5.2 (d J = 6.2 Hz 1H) 6.7 (m 2H) 7.0 (d J = 2.0 Hz 1H) 7.3 (m 5H). EM (IQPA) 334.1 (M+1).

Ejemplo 108

339
339

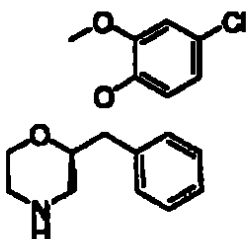
Clorhidrato de (2R)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina



Se preparó clorhidrato de (2R)-2 [(1S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina de manera similar a la preparación del compuesto del Ejemplo 107 usando (2R) 2-benzoilmorfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo ^1H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3.2 (m, 3H) 3.6 (m, 1H) 3.7 (td, $J = 12.6, 3.4$ Hz, 1H) 3.9 (s, 3H) 4.1 (m, 2H) 5.2 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H) 6.7 (m, 2H) 7.0 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) 7.3 (m, 5H) EM (IQPA) 334.1 (M+1)

Ejemplo 109

10 Succinato de (2R)-2-[(1R)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina



Se preparó (2R)-2-[(1R)-(4-cloro-2-metoxi fenoxi) fenil-metil]-morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo de manera similar a la preparación de (2S) 2 [(R)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo en el Ejemplo 107 usando (2R)-2-benzoilmorfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo. Se disolvió (2R)-2-[(1R)-(4-cloro-2-metoxi fenoxi)-fenil-metil] morfolina 4-carboxilato de *terc*-butilo en CH_2Cl_2 . A la solución se le añadió HCl 2 M en Et_2O y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se

238
240

diluyó con CH₂Cl₂ y se neutralizó con NaOH al 5%. La cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5% CH₂Cl₂ 1000 ml) del material produjo (2*R*)-2-[(1*R*)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en forma de un aceite transparente (230 mg). El aceite se disolvió en aproximadamente 5 ml de éter dietílico. Se añadió una solución de 1 ml de ácido succínico (81 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se formó un precipitado después de aproximadamente 5 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico y se secó en un horno de vacío proporcionando 256 mg de succinato de (2*R*)-2-[(1*R*)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz METANOL-D₄) δ ppm 3.1 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.8 (ddd, J = 13.0, 12.0, 2.5 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.1 (ddd, J = 10.8, 5.0, 2.5 Hz, 2H), 5.3 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 7.0 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.4 (m, 5H). EM (IQPA) 334.1 (M+1).

Ejemplos 37-109

Ej. N°	EM y análisis de combustión (CHN) (Calculado Experimental)	RMN
37	[M+1] = 340	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3.00 (s, 2H), 3.29 (d, J = 12.28 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.89 Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 5.17 (d, J = 3.70 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 10.17 (s, 2H).
38	EM (IQPA)	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 3.1 (m, 3H)

339
540

	M+1= 334 1	3 2 (m 1H) 3 8 (m 1H) 3,8 (s 3H) 4 1 (m J = 10 9 5 3 3 1 2 8 Hz, 2H) 5 3 (d J = 4 9 Hz, 1H) 6 7 (m 2H) 6 9 (d J = 2 2 Hz, 1H) 7 3 (m 5H)
39	[M+1] = 324	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3 00 (m 2H) 3 34 (m 2H) 4 08 (m 2H) 4 41 (d J = 7 80 Hz, 1H) 5 22 (d J = 2 53 Hz, 1H) 6 54 (t, J = 7 60 Hz 1H) 6 80 (m 2H) 7 03 (m 1H) 7 11 (m 2H) 7 33 (m 1H) 10 17 (sa 2H)
40	EM (IQPA) M+1 = 314 2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2 2 (s 3H) 2 9 (m 3H) 3 2 (d J = 12 5 Hz 1H) 3 7 (ddd J = 12 3 2 3 Hz, 1H) 3 8 (s 3H) 4 0 (dd J = 13 2 3 0 Hz 1H) 4 1 (m 1H) 5 3 (d J = 5 1 Hz 1H) 6 5 (ddd J = 8 2 2 0 0 8 Hz 1H) 6 7 (d J = 8 2 Hz, 1H) 6 8 (d J = 1 8 Hz, 1H) 7 3 (m 5H) 9 1 (sa 2H)
41	[M+1] = 340	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3 00 (d J = 1 76 Hz, 2H) 3 30 (d J = 11 91 Hz, 1H) 3,40 (d J = 11 91 Hz, 1H) 4 06 (m 2H) 4 41 (dd J = 9 96 2 93 Hz 1H) 5 21 (d J = 3 90 Hz 1H) 6 41 (dd J = 9 96 2 73 Hz, 1H) 6 61 (ddd J = 8 78 7 81 2 73 Hz, 1H) 7 06 (m 3H) 7 31 (m 2H) 10 16 (s 2H)
42	M+1 (332) C(62 04 61 85) H(6 30 6 21) N(3 81 3 66)	¹ H RMN (400 MHz CLOROFORMO-D) δ ppm 2 2 (s 3H) 3 1 (m 1H) 3 2 (t, J = 10 1 Hz, 1H) 3 3 (d J = 10 2 Hz 1H) 3 4 (d J = 12,1 Hz, 1H) 3 8 (s 3H) 4 0 (t, J = 12,0 Hz 1H) 4 1 (m 1H) 4 3 (d J = 10 3 Hz, 1H) 5 1 (d J = 3 7 Hz 1H) 6 5 (m 2H) 6 7 (s 1H) 7 0

340
342

		(t, J = 8.6 Hz, 2H) 7.3 (m, 2H)
43	M+1 (332) C(62.04, 61.93) H(6.30, 6.62) N(3.81, 3.74) Cl(9.64, 9.66)	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2.2 (s, 3H) 3.1 (d, J = 12.1 Hz, 1H) 3.2 (m, 1H) 3.3 (d, J = 12.3 Hz, 1H) 3.4 (d, J = 12.1 Hz, 1H) 3.8 (s, 3H) 4.0 (t, J = 12.1 Hz, 1H) 4.1 (m, 1H) 4.3 (d, J = 10.5 Hz, 1H) 5.1 (d, J = 3.9 Hz, 1H) 6.5 (m, 2H) 6.7 (s, 1H) 7.0 (t, J = 8.6 Hz, 2H) 7.3 (m, 2H)
44	[M+1] = 340	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3.00 (m, 2H) 3.32 (m, 2H) 4.06 (m, 2H) 4.38 (d, J = 7.42 Hz, 1H) 5.15 (d, J = 3.51 Hz, 1H) 6.69 (t, J = 8.78 Hz, 1H) 6.88 (dt, J = 8.88, 1.90 Hz, 1H) 7.06 (m, 4H) 7.32 (m, 1H) 10.13 (s, 2H)
45	[M+1] = 352	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3.06 (m, 2H) 3.29 (m, 1H) 3.37 (m, 1H) 3.84 (s, 3H) 4.05 (m, 2H) 4.32 (m, 1H) 5.09 (s, 1H) 6.59 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 6.68 (m, 1H) 6.82 (d, J = 2.34 Hz, 1H) 7.00 (m, 1H) 7.09 (d, J = 8.39 Hz, 2H) 7.30 (td, J = 7.81, 5.66 Hz, 1H) 10.11 (s, 2H)
46	[M+1] = 336	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3.06 (m, 1H) 3.15 (m, 1H) 3.29 (m, 1H) 3.38 (m, 1H) 3.84 (s, 3H) 4.06 (m, 2H) 4.32 (m, 1H) 5.05 (s, 1H) 6.40 (td, J = 8.35, 2.83 Hz, 1H) 6.61 (m, 2H) 7.00 (td, J = 8.35, 2.05 Hz, 1H) 7.11 (t, J = 7.13 Hz, 2H) 7.29 (m, 1H) 10.12 (m, 2H)
47	[M+1] = 324	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3.14 (m

341
542

		3H) 3.26 (d J = 12.88 Hz, 1H) 3.82 (td J = 12.58 2.73 Hz, 1H) 4.16 (m, 2H) 5.36 (d J = 5.27 Hz, 1H) 6.90 (m, 2H) 7.00 (m, 1H) 7.08 (m, 1H) 7.24 (m, 2H) 7.36 (m, 1H) (NH-protón oscurecido por pico de disolvente)
48	[M+1] = 358	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2.98 (m, 2H) 3.33 (m, 2H) 4.07 (m, 2H) 4.42 (m, 1H) 5.21 (d J = 4.10 Hz, 1H) 6.25 (dt, J = 9.88, 2.10 Hz, 1H) 6.54 (td J = 8.64, 2.64 Hz, 1H) 7.08 (m, 3H) 7.36 (ddd J = 8.98, 7.81, 5.66 Hz, 1H) 10.20 (m, 2H)
49	[M+1] = 302	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2.31 (s, 3H) 2.95 (m, 2H) 3.27 (d J = 12.10 Hz, 1H) 3.34 (m, 1H) 4.04 (d J = 9.76 Hz, 2H) 4.36 (m, 1H) 5.21 (d J = 3.90 Hz, 1H) 6.51 (d J = 8.20 Hz, 1H) 6.83 (m, 1H) 6.98 (m, 2H) 7.05 (d J = 9.37 Hz, 1H) 7.11 (t, J = 6.05 Hz, 2H) 7.30 (m, 1H) 10.13 (m, 2H)
50	[M+1] = 336	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3.05 (m, 2H) 3.28 (d J = 12.88 Hz, 1H) 3.39 (m, 1H) 3.80 (s, 3H) 4.08 (m, 2H) 4.35 (dd J = 10.35, 3.12 Hz, 1H) 5.27 (d J = 4.49 Hz, 1H) 6.61 (m, 2H) 6.90 (td J = 8.39, 6.05 Hz, 1H) 6.98 (td J = 8.30, 2.15 Hz, 1H) 7.15 (d J = 7.61 Hz, 1H) 7.25 (m, 2H) 10.11 (m, 2H)
51	[M+1] = 332	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2.13 (s, 3H) 3.08 (m, 1H) 3.15 (m, 1H) 3.29 (d J = 12.49 Hz, 1H) 3.42 (d J = 11.91 Hz, 1H) 3.82 (s, 3H) 4.03

342
343

		(m 2H) 4.31 (d J = 8.78 Hz 1H) 5.14 (d J = 3.32 Hz 1H) 6.50 (s 1H) 6.72 (m 2H) 6.99 (m 1H) 7.14 (m 2H) 7.30 (m 1H) 10.02 (sa 1H) 10.19 (sa 1H)
52	[M+1] = 352.1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 3.15 (m 2H) 3.24 (m 1H) 3.30 (m 1H) 3.78 (m 1H) 3.85 (s 3H) 4.12 (m 2H) 4.83 (a 2H) 5.27 (d J = 4.29 Hz, 1H) 6.45 (td J = 8.43 2.83 Hz, 1H) 6.77 (m 2H) 7.32 (m 3H) 7.46 (s 1H)
53	[M+1] = 356.0	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 3.11 (m 2H) 3.25 (m 1H) 3.48 (m 1H) 3.82 (td J = 12.62 2.44 Hz, 1H) 4.17 (m 2H) 4.84 (a 2H) 5.55 (d J = 4.87 Hz 1H) 6.70 (m 2H) 7.37 (m 3H) 7.45 (m 2H)
54	[M+1] = 348.1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 2.31 (s 3H) 3.10 (m 2H) 3.24 (m 1H) 3.48 (m 1H) 3.81 (m 1H) 3.85 (s 3H) 4.13 (ddd J = 10.62 5.07 2.63 Hz, 2H) 4.84 (a 2H) 5.25 (d J = 5.26 Hz 1H) 6.70 (m 2H) 6.95 (d J = 2.14 Hz 1H) 7.18 (m 4H)
55	[M+1] = 328.2	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 2.20 (s 3H) 2.31 (s 3H) 3.10 (m 2H) 3.21 (m 2H) 3.78 (dd J = 12.96 2.44 Hz, 1H) 3.83 (s 3H) 4.11 (m 2H) 4.84 (a 2H) 5.20 (d J = 5.07 Hz 1H) 6.51 (m 1H) 6.62 (d J = 8.38 Hz 1H) 6.77 (s 1H) 7.11 (m 1H) 7.19 (m 3H)
56	[M+1] = 336.1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 2.32 (s 3H) 3.05 (m 1H) 3.12 (m 2H) 3.26 (m 1H) 3.83 (td

343
344

		J = 12 62 2 63 Hz, 1H) 4 17 (m 2H) 4 84 (a 2H) 5 37 (d J = 5 46 Hz 1H) 6 86 (m 2H) 7 17 (td J = 8 14 5 36 Hz, 3H) 7 25 (m 2H)
57	[M+1] = 332 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 2 31 (s 3H) 3 12 (m 3H) 3 24 (m 1H) 3 81 (m 1H) 3 84 (s 3H) 4 12 (ddd J = 10 38 5 02 2 73 Hz 2H) 4 84 (a 2H) 5 19 (d J = 5 07 Hz 1H) 6 42 (td J = 8 48 2 92 Hz, 1H) 6 74 (m 2H) 7 13 (d J = 7 21 Hz, 1H) 7 21 (m 3H)
58	[M+1] = 344 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 2 31 (s 3H) 3 13 (m 3H) 3 21 (m 1H) 3 67 (s 3H) 3 80 (m 1H) 3 82 (s 3H) 4 12 (m 2H) 4 83 (a 2H) 5 12 (d J = 5 07 Hz, 1H) 6 24 (dd J = 8 77 2 92 Hz 1H) 6 52 (d J = 2 92 Hz, 1H) 6 67 (d J = 8 77 Hz 1H) 7 11 (d J = 7 21 Hz, 1H) 7 20 (m 3H)
59	[M+1] = 336 1	¹ H RMN (400 MHz METANOL D4) δ ppm 2 33 (s 3H) 3 09 (m 3H) 3 23 (m 1H) 3 83 (td J = 12 62 2 24 Hz, 1H) 4 17 (m 2H) 4 84 (a 2H) 5 43 (d J = 5 46 Hz, 1H) 6 66 (m 2H) 7 21 (m 2H) 7 27 (m 2H) 7 34 (m 1H)
60	[M+1] = 340 342	¹ H RMN (400 MHz CLOROFORMO-D) δ ppm 2 88 (m 1H) 2 98 (m 1H) 3 25 (d J = 12 30 Hz, 2H) 4 06 (d J = 7 42 Hz 2H) 4 42 (dd J = 10 64 4 98 Hz 1H) 5 34 (d J = 5 27 Hz, 1H) 6 89 (m 2H) 7 00 (td J = 8 35 2 44 Hz 1H) 7 07 (m 1H) 7 16 (m 2H) 7 27 (td

344
345

		J = 8.05 5.76 Hz, 1H) 10.14 (sa 2H)
61	[M+1] = 364.1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3.11 (m 3H) 3.22 (m 1H) 3.76 (s 3H) 3.81 (m 1H) 3.85 (s 3H) 4.13 (m 2H) 4.83 (a 2H) 5.27 (d J = 5.07 Hz, 1H) 6.72 (m 2H) 6.88 (dd J = 8.48 2.44 Hz, 1H) 6.96 (m 3H) 7.26 (t, J = 7.80 Hz, 1H)
62	[M+1] = 344.2	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 2.21 (s 3H) 3.12 (m 3H) 3.22 (m 1H) 3.76 (s 3H) 3.81 (m 1H) 3.84 (s 3H) 4.13 (m 2H) 4.83 (a 2H) 5.23 (d J = 4.87 Hz, 1H) 6.52 (d J = 8.19 Hz, 1H) 6.65 (d J = 8.19 Hz, 1H) 6.77 (d J = 1.56 Hz, 1H) 6.85 (dd J = 8.19 2.34 Hz, 1H) 6.97 (m 2H) 7.24 (t, J = 7.90 Hz, 1H)
63	[M+1] = 352.1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3.05 (m 1H) 3.13 (m 2H) 3.26 (m 1H) 3.77 (s 3H) 3.84 (m 1H) 4.17 (m 2H) 4.84 (a 2H) 5.40 (d J = 5.26 Hz, 1H) 6.88 (m 3H) 6.97 (dd J = 3.90 2.14 Hz, 2H) 7.18 (dt, J = 8.14 1.39 Hz, 1H) 7.27 (m 1H)
64	[M+1] = 324	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO D) δ ppm 3.01 (m 2H) 3.32 (m 2H) 4.07 (m 2H) 4.38 (m 1H) 5.10 (d J = 3.90 Hz, 1H) 6.63 (m 1H) 6.73 (m 1H) 6.81 (ddd J = 11.06 8.24 2.92 Hz, 1H) 7.03 (td J = 8.29 2.34 Hz, 1H) 7.10 (m 2H) 7.32 (td J = 7.99 5.85 Hz, 1H) 10.16 (s 2H)
65	[M+1] = 342	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3.00

345
246

		(m 2H) 3.25 (m 2H) 4.10 (m 2H) 4.38 (m 1H) 5.13 (d J = 4.88 Hz 1H) 6.59 (m 2H) 7.04 (m 1H) 7.14 (m 2H) 7.30 (m 1H) 10.18 (s 2H)
66	[M+1] = 330	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0.89 (t, J = 5.56 Hz 3H) 1.67 (m 2H) 2.67 (m 2H) 2.95 (m 2H) 3.26 (m 2H) 4.07 (m 2H) 4.38 (dd J = 2.44 1.46 Hz, 1H) 5.19 (s 1H) 6.52 (d J = 7.81 Hz 1H) 6.85 (t J = 7.32 Hz, 1H) 6.98 (m 2H) 7.05 (d J = 8.39 Hz 1H) 7.12 (d J = 7.22 Hz 2H) 7.30 (m 1H) 10.12 (s 2H)
67	[M+1] = 358	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2.98 (m 2H) 3.32 (m 2H) 4.07 (m 2H) 4.37 (m 1H) 5.24 (s 1H) 6.87 (d J = 8.39 Hz, 2H) 7.06 (m 3H) 7.33 (m 1H) 7.46 (d J = 8.00 Hz, 2H) 10.18 (s 2H)
68	[M+1] = 348.1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 3.11 (m 2H) 3.23 (m 1H) 3.76 (s 3H) 3.80 (dd J = 12.96 2.63 Hz, 2H) 3.85 (s 3H) 4.13 (m 2H) 4.83 (a 2H) 5.21 (d J = 5.07 Hz 1H) 6.43 (m 1H) 6.76 (m 2H) 6.87 (m 1H) 6.97 (m 2H) 7.25 (t, J = 7.90 Hz, 1H)
69	[M+1] = 352.1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 3.10 (m 3H) 3.26 (m 1H) 3.77 (s 3H) 3.84 (td J = 12.67 2.53 Hz, 1H) 4.17 (m 2H) 4.83 (a 2H) 5.46 (d J = 5.46 Hz 1H) 6.65 (m 1H) 6.73 (dd J = 10.43 2.83 Hz 1H) 6.91 (ddd J = 8.29 2.53 0.88 Hz 1H) 6.98 (m 2H) 7.32 (m 2H)

346
347

70	[M+1] = 398 0	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 3 09 (m 2H) 3 20 (s 1H) 3 26 (d J = 12 87 Hz 1H) 3 76 (s 3H) 3 84 (td J = 12 67 2 53 Hz, 1H) 4 18 (m 2H) 4 83 (a 2H) 5 42 (d J = 5 26 Hz, 1H) 6 90 (m 3H) 6 97 (dd J = 4 48 2 92 Hz, 2H) 7 31 (m 2H)
71	[M+1] = 352 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3 13 (m 2H) 3 25 (m 2H) 3 78 (m 1H) 3 83 (s 3H) 4 11 (m 2H) 4 83 (a 2H) 5 25 (d J = 3 70 Hz, 1H) 6 43 (td J = 8 53 2 83 Hz, 1H) 6 75 (m 2H) 7 37 (m 4H)
72	[M+1] = 356 0	¹ H RMN (400 MHz METANOL D4) δ ppm 3 10 (m 2H) 3 24 (m 2H) 3 83 (m 1H) 4 10 (d J = 0 78 Hz 1H) 4 21 (m 1H) 4 83 (a 2H) 5 47 (s 1H) 6 88 (m 2H) 7 17 (d J = 7 80 Hz, 1H) 7 37 (t, J = 7 51 Hz, 4H)
73	[M+1] = 368 0	¹ H RMN (400 MHz METANOL D4) δ ppm 3 11 (m 2H) 3 22 (m 2H) 3 78 (m 1H) 3 84 (s 3H) 4 10 (m 2H) 4 83 (a 2H) 5 32 (s 1H) 6 70 (m 2H) 6 95 (d J = 1 17 Hz, 1H) 7 36 (m 4H)
74	[M+1] = 340	¹ H RMN (400 MHz CLOROFORMO-D) δ ppm 3 00 (m 2H) 3 34 (m 2H) 4 06 (m 2H) 4 39 (d J = 5 85 Hz, 1H) 5 16 (s 1H) 6 62 (dd J = 9 06 4 78 Hz, 1H) 6 74 (m 1H) 7 06 (m 3H) 7 31 (dd J = 8 09 5 17 Hz, 2H) 10 14 (s 2H)
75	[M+1] = 348 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 2 21 (s 3H) 3 12 (m 2H) 3 23 (m 1H) 3 78 (m 2H) 3 83 (s 3H) 4 11 (m 2H) 4 83 (a 2H) 5 27 (d J = 4 48 Hz,

347
240
312

		1H) 6.52 (dt, J = 8.14, 1.00 Hz, 1H) 6.63 (d, J = 7.89 Hz, 1H) 6.78 (d, J = 1.75 Hz, 1H) 7.36 (m, 4H)
76	[M+1] = 356.0	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 3.13 (m, 4H) 3.81 (m, 1H) 4.14 (m, 2H) 4.83 (s, 2H) 5.41 (d, J = 4.87 Hz, 1H) 6.92 (m, 2H) 7.17 (dd, J = 11.01, 2.24 Hz, 1H) 7.39 (m, 4H)
77	[M+1] = 417.9	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 3.09 (m, 2H) 3.26 (m, 2H) 3.82 (td, J = 12.62, 2.44 Hz, 1H) 4.12 (dd, J = 13.06, 3.51 Hz, 1H) 4.18 (ddd, J = 11.26, 4.73, 2.14 Hz, 1H) 4.84 (s, 2H) 5.53 (d, J = 4.87 Hz, 1H) 6.63 (d, J = 8.97 Hz, 1H) 7.15 (dd, J = 8.97, 2.53 Hz, 1H) 7.39 (s, 4H) 7.56 (d, J = 2.53 Hz, 1H)
78	[M+1] = 313	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3.00 (m, 2H) 3.35 (d, J = 11.31 Hz, 1H) 3.54 (d, J = 7.80 Hz, 1H) 4.07 (m, 2H) 4.49 (d, J = 7.60 Hz, 1H) 5.40 (s, 1H) 6.73 (d, J = 8.58 Hz, 1H) 7.02 (m, 2H) 7.11 (d, J = 8.38 Hz, 1H) 7.17 (d, J = 7.41 Hz, 1H) 7.35 (m, 2H) 7.53 (dd, J = 7.70, 1.27 Hz, 1H) 10.05 (sa, 1H) 10.25 (sa, 1H)
79	[M+1] = 332	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2.23 (s, 3H) 3.07 (m, 1H) 3.19 (m, 1H) 3.29 (d, J = 12.30 Hz, 1H) 3.42 (d, J = 12.30 Hz, 1H) 3.84 (m, 3H) 4.00 (t, J = 11.71 Hz, 1H) 4.08 (m, 1H) 4.30 (d, J = 9.37 Hz, 1H) 5.08 (d, J = 2.93 Hz, 1H) 6.50 (dd, J = 8.20

308
309

		1 17 Hz 1H) 6 56 (m 1H) 6 66 (d J = 1 56 Hz, 1H) 6 98 (m 1H) 7 13 (m 2H) 7 29 (m 1H) 10 03 (m 1H) 10 20 (m 1H)
80	[M+1] = 322 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3 03 (m 2H) 3 11 (dd J = 12 20 4 00 Hz, 1H) 3 22 (dt, J = 12 93 1 24 Hz, 1H) 3 82 (td J = 12 54 2 64 Hz 1H) 4 11 (dd J = 13 08 3 12 Hz, 1H) 4 17 (ddd J = 9 66 5 66 3 81 Hz 1H) 4 86 (s 3H) 5 39 (d J = 5 47 Hz, 1H) 6 67 (s 2H) 6 88 (m 2H) 6 96 (m 1H) 7 37 (m 5H)
81	[M+1] = 338 0	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3 04 (m 2H) 3 12 (m 1H) 3 21 (m 1H) 3 82 (td J = 12 54 2 44 Hz 1H) 4 10 (dd J = 12 88 3 51 Hz, 1H) 4 18 (ddd J = 11 13 5 27 2 34 Hz 1H) 4 85 (s 3H) 5 49 (d J = 5 27 Hz 1H) 6 68 (s 2H) 6 84 (dd J = 6 15 3 61 Hz, 1H) 7 04 (m 2H) 7 35 (m 5H)
82	[M+1] = 318 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 2 36 (s 3H) 2 96 (dd J = 12 59 11 22 Hz, 1H) 3 08 (m 2H) 3 21 (m 1H) 3 82 (td J = 12 49 2 54 Hz, 1H) 4 11 (m 1H) 4 16 (ddd J = 8 35 5 51 2 73 Hz, 1H) 4 85 (s 3H) 5 35 (d J = 5 47 Hz 1H) 6 65 (m 1H) 6 68 (s 2H) 6 90 (m 2H) 7 34 (m 5H)
83	[M+1] = 340 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3 06 (m 3H) 3 22 (m 1H) 3 82 (td J = 12 59 2 54 Hz, 1H) 4 11 (dd J = 12 88 3 32 Hz 1H) 4 19 (ddd J =

349
350

		10 59 5 61 2 93 Hz, 1H) 4 86 (a 3H) 5 50 (d J = 5 66 Hz, 1H) 6 61 (m 4H) 7 37 (m 5H)
84	[M+1] = 334 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 3 08 (m 3H) 3 21 (m 1H) 3 79 (dd J = 12 79 2 64 Hz, 1H) 3 84 (s 3H) 4 13 (m 2H) 4 85 (a 3H) 5 32 (d J = 5 08 Hz, 1H) 6 67 (s 2H) 6 77 (d J = 2 34 Hz 1H) 6 87 (m 2H) 7 36 (m 5H)
85	[M+1] = 360 1	¹ H RMN (400 MHz METANOL-D4) δ ppm 2 79 (m 1H) 2 94 (m 1H) 3 08 (td J = 12 49 3 90 Hz, 1H) 3 19 (m 1H) 3 82 (td J = 12 40 2 54 Hz, 1H) 4 11 (d J = 15 81 Hz, 1H) 4 22 (ddd J = 10 98 6 78 2 34 Hz, 1H) 4 85 (a 3H) 5 29 (d J = 6 83 Hz, 1H) 6 68 (s 2H) 7 42 (m 5H)
86	[M+1] = 324 1	¹ H RMN (400 MHz METANOL-D4) δ ppm 2 89 (m 1H) 2 96 (m 1H) 3 09 (td J = 12 49 3 90 Hz 1H) 3 21 (dt, J = 12 83 1 20 Hz, 1H) 3 82 (td J = 12 44 2 64 Hz, 1H) 4 11 (dd J = 12 88 3 32 Hz, 1H) 4 19 (ddd J = 10 93 6 25 2 54 Hz, 1H) 4 85 (a 3H) 5 22 (d J = 6 25 Hz, 1H) 6 67 (s 2H) 6 78 (m 2H) 7 38 (m 5H)
87	[M+1] = 318 1	¹ H RMN (400 MHz METANOL-D4) δ ppm 2 14 (s 3H) 3 05 (m 2H) 3 18 (m 2H) 3 81 (td J = 12 49 2 54 Hz, 1H) 4 10 (dd J = 12 88 3 51 Hz, 1H) 4 17 (ddd J = 11 13 5 17 2 24 Hz 1H) 4 85 (a 3H) 5 46 (d J = 5 27 Hz 1H) 6 69 (m 4H) 7 18 (d J = 8 00

350
25

		Hz, 1H) 7 36 (m 5H)
88	[M+1] = 372 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 3 08 (m 3H) 3 22 (m 1H) 3 83 (td J = 12 49 2 54 Hz, 1H) 4 12 (dd J = 12 88 3 12 Hz 1H) 4 21 (ddd J = 9 61 5 61 3 90 Hz, 1H) 4 85 (a 3H) 5 56 (d J = 5 47 Hz, 1H) 6 68 (s 2H) 7 17 (m 2H) 7 39 (m 5H) 7 54 (d J = 8 20 Hz 1H)
89	[M+1] = 338 0	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3 08 (m 3H) 3 22 (m 1H) 3 81 (td J = 12 49 2 54 Hz, 1H) 4 16 (m 2H) 4 85 (a 3H) 5 48 (d J = 5 47 Hz, 1H) 6 68 (s 2H) 6 90 (m 2H) 7 37 (m 6 H)
90	[M+1] = 322 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3 03 (m 2H) 3 11 (dd J = 12 20 4 00 Hz 1H) 3 22 (dt, J = 12 93 1 24 Hz, 1H) 3 82 (td J = 12 54 2 64 Hz 1H) 4 11 (dd J = 13 08 3 12 Hz, 1H) 4 17 (ddd J = 9 66 5 66 3 81 Hz 1H) 4 86 (a 3H) 5 39 (d J = 5 47 Hz 1H) 6 67 (s 2H) 6 88 (m 2H) 6 96 (m 1H) 7 37 (m 5H)
91	[M+1] = 402 0	¹ H RMN (400 MHz METANOL D4) δ ppm 2 87 (d J = 7 03 Hz, 2H) 3 04 (td J = 12 59 3 90 Hz, 1H) 3 16 (s 1H) 3 80 (m 4H) 4 05 (dd J = 12 98 3 03 Hz 1H) 4 24 (c, J = 6 64 Hz 1H) 4 85 (a 3H) 5 52 (d J = 6 64 Hz, 1H) 6 68 (s 2H) 7 09 (s 1H) 7 35 (m 3H) 7 42 (m 2H)
92	[M+1] = 334 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 2 87 (d J

351
252

		= 7.42 Hz, 2H) 3.00 (dd, J = 12.01, 3.81 Hz, 1H) 3.06 (m, 1H) 3.76 (td, J = 12.15, 2.83 Hz, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.07 (m, 2H) 4.84 (a, 3H) 5.30 (d, J = 5.86 Hz, 1H) 6.65 (s, 2H) 6.78 (m, 2H) 6.91 (m, 1H) 7.35 (m, 3H) 7.43 (m, 2H)
93	[M+1] = 368.0	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D ₄) δ ppm 3.02 (m, 2H) 3.10 (m, 1H) 3.17 (m, 1H) 3.77 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 4.11 (t, J = 9.66 Hz, 2H) 4.84 (a, 3H) 5.32 (d, J = 5.47 Hz, 1H) 6.68 (s, 2H) 6.90 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.36 (m, 5H)
94	[M+1] = 378.0	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D ₄) δ ppm 3.07 (m, 3H) 3.20 (m, 1H) 3.78 (dd, J = 12.79, 2.64 Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.12 (m, 2H) 4.85 (a, 3H) 5.29 (d, J = 5.27 Hz, 1H) 6.67 (m, 3H) 6.83 (dd, J = 8.59, 2.34 Hz, 1H) 7.06 (d, J = 2.15 Hz, 1H) 7.35 (m, 5H)
95	[M+1] = 441.9	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D ₄) δ ppm 2.61 (m, 1H) 2.82 (m, 1H) 3.00 (m, 1H) 3.12 (m, 1H) 3.74 (m, 1H) 3.92 (m, 1H) 4.37 (m, 1H) 4.84 (a, 3H) 5.49 (d, J = 7.81 Hz, 1H) 6.69 (s, 2H) 7.44 (m, 3H) 7.53 (m, 2H)
96	[M+1] = 334.1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D ₄) δ ppm 3.05 (m, 2H) 3.17 (m, 2H) 3.67 (s, 3H) 3.82 (td, J = 12.59, 2.54 Hz, 1H) 4.10 (dd, J = 12.88, 3.12 Hz, 1H) 4.17 (ddd, J = 11.08, 5.12, 2.15 Hz, 1H) 4.85 (a, 3H) 5.33 (d, J = 5.08 Hz, 1H) 6.63 (dd, J = 9.18, 2.93 Hz, 1H) 6.67 (s, 2H) 6.80 (d, J = 8.98 Hz, 1H) 6.91 (d, J =

352
353

		3 12 Hz, 1H) 7 35 (m 5H)
97	[M+1] = 334 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 3 05 (m 2H) 3 20 (m 2H) 3 61 (s 3H) 3 82 (td J = 12 49 2 54 Hz, 1H) 4 11 (dd J = 12 79 3 22 Hz, 1H) 4 17 (ddd J = 11 13 5 08 2,34 Hz, 1H) 4 85 (a 3H) 5 44 (d J = 5 27 Hz, 1H) 6 43 (td J = 7 91 2 73 Hz, 2H) 6 68 (s 2H) 7 20 (d J = 8 59 Hz, 1H) 7 37 (m 5H)
98	[M+1] = 372 0	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 2 71 (d J = 1 56 Hz 1H) 2 82 (m 1H) 3 02 (td J = 12 59 3 90 Hz, 1H) 3 17 (m 1H) 3 80 (td J = 12 59 2 54 Hz, 1H) 3 98 (dd J = 12,88 3 71 Hz 1H) 4 37 (ddd J = 11 22 7 22 2,44 Hz, 1H) 4 86 (a 3H) 5 45 (d J = 7 22 Hz, 1H) 6,67 (s 2H) 7 40 (m 5H) 7 50 (m 2H)
99	[M+1] = 368 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 3 08 (m 3H) 3 19 (m 1H) 3 82 (td J = 12 43 2 63 Hz 1H) 3 91 (s 3H) 4 15 (m 2H) 4 85 (a 3H) 5 43 (d J = 5 46 Hz, 1H) 6 68 (s 2H) 6 89 (d J = 8 38 Hz, 1H) 7 01 (m 1H) 7 16 (d J = 1 75 Hz, 1H) 7 37 (m 5H)
100	[M+1] = 368 0	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3 07 (m 2H) 3 21 (m 2H) 3 77 (m 1H) 3 85 (s 3H) 4 10 (d J = 12 48 Hz 2H) 4 84 (a 3H) 5 31 (d J = 4 48 Hz, 1H) 6 68 (d J = 0 97 Hz, 2H) 6 74 (s, 2H) 6 97 (m 1H) 7 32 (m 3H) 7 44 (m 1H)
101	[M+1] = 348 1	¹ H RMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 2 21 (s 3H) 3 12 (m 2H) 3 23 (m 1H) 3 78 (m 2H) 3 83 (s

353

170

		3H) 4.10 (m, 2H) 4.85 (a, 3H) 5.26 (d, J = 4.48 Hz, 1H) 6.53 (dd, J = 8.19, 1.36 Hz, 1H) 6.65 (d, J = 7.99 Hz, 1H) 6.68 (s, 2H) 6.78 (d, J = 1.75 Hz, 1H) 7.30 (m, 3H) 7.45 (d, J = 1.36 Hz, 1H)
102	[M+1] = 358.0	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 3.07 (td, J = 12.57, 4.09 Hz, 2H) 3.21 (d, J = 12.67 Hz, 2H) 3.80 (m, 1H) 4.14 (m, 2H) 4.85 (a, 3H) 5.44 (d, J = 4.87 Hz, 1H) 6.68 (s, 2H) 6.88 (m, 2H) 7.20 (m, 1H) 7.34 (m, 3H) 7.44 (s, 1H)
103	EM (IQPA) M + 1 = 335.1	¹ HRMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 3.1 (m, 2H) 3.2 (m, 2H) 3.7 (ddd, J = 12.9, 11.5, 2.8 Hz, 1H) 3.8 (s, 3H) 4.0 (ddd, J = 12.7, 3.8, 1.6 Hz, 1H) 4.2 (ddd, J = 10.2, 4.2, 3.1 Hz, 1H) 5.3 (d, J = 4.2 Hz, 1H) 6.7 (s, 2H) 6.7 (m, 2H) 7.0 (dd, J = 1.6, 0.6 Hz, 1H) 7.3 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H) 7.5 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.8 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H) 8.5 (ddd, J = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H)
104	EM (IQPA) M + 1 = 323.0	¹ HRMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 3.1 (m, 4H) 3.7 (ddd, J = 12.8, 11.6, 2.9 Hz, 1H) 4.1 (ddd, J = 12.9, 3.7, 1.2 Hz, 1H) 4.2 (dt, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H) 5.4 (d, J = 4.7 Hz, 1H) 6.7 (s, 2H) 6.8 (t, J = 8.8 Hz, 1H) 7.0 (ddd, J = 8.8, 2.5, 1.6 Hz, 1H) 7.2 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H) 7.4 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H) 7.5 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H) 7.8 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H) 8.6 (ddd, J = 4.9, 1.6, 0.9 Hz, 1H)

255
354

105	EM (IQPA) M + 1 = 323 0	¹ H RMN (400 MHz METANOL D4) δ ppm 3 1 (m 1H) 3 2 (m 1H) 3 2 (m 2H) 3 7 (m 1H) 4 0 (ddd J = 12 8 3 8 0 9 Hz, 1H) 4 2 (m J = 13 2 7 3 7 1 4 5 Hz 1H) 5 4 (d J = 4 5 Hz 1H) 6 6 (s, 2H) 6 8 (dd J = 9 2 4 9 Hz, 1H) 6 8 (ddd J = 9 2 7 9 3 0 Hz 1H) 7 2 (dd J = 8 2 2 9 Hz 1H) 7 3 (ddd J = 7 6, 4 9 1 1 Hz 1H) 7 5 (dt, J = 7 9 0 9 Hz, 1H) 7 8 (td J = 7 8 1 7 Hz 1H) 8 5 (ddd J = 4 9 1 7 1 0 Hz 1H)
106	EM (IQPA) M + 1 = 335 1	¹ HRMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3 1 (td J = 12 4 3 8 Hz, 1H) 3 2 (m 1H) 3 2 (m 2H) 3 7 (m 4H) 4 0 (ddd J = 12 7 4 0 1 1 Hz 1H) 4 2 (dt, J = 8 8 4 5 Hz 1H) 5 3 (d J = 4 4 Hz, 1H) 6 6 (dd J = 9 1 2 9 Hz, 1H) 6 6 (s 2H) 6 7 (m 1H) 6 9 (d J = 2 8 Hz 1H) 7 3 (ddd J = 7 6 4 9 1 1 Hz, 1H) 7 5 (dt, J = 7 9 0 9 Hz, 1H) 7 8 (td J = 7 7 1 9 Hz, 1H) 8 5 (ddd J = 4 9 1 7 0 9 Hz, 1H)
107	EM (IQPA) M + 1 = 334 1	¹ HRMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 3 2 (m 3H) 3 6 (m 1H) 3 7 (td J = 12 6 3 4 Hz, 1H) 3 9 (s 3H) 4 1 (m 2H) 5 2 (d J = 6 2 Hz 1H) 6 7 (m 2H) 7 0 (d J = 2 0 Hz 1H) 7 3 (m 5H)
108	EM (IQPA) M + 1 = 334 1	¹ H RMN (400 MHz METANOL D4) δ ppm 3 2 (m 3H) 3 6 (m 1H) 3 7 (td J = 12 6 3 4 Hz, 1H) 3 9 (s 3H) 4 1 (m 2H) 5 2 (d J = 6 2 Hz, 1H) 6 7 (m 2H) 7 0 (d J = 2 0 Hz, 1H) 7 3 (m 5H)
109	EM (IQPA) M +	¹ HRMN (400 MHz, METANOL D4) δ ppm 2 9 (d J =

356
355

	1 = 334 1	6 6 Hz, 1H) 2 9 (s 1H) 3 0 (m 1H) 3 1 (m 1H) 3 7 (m 1H) 3 8 (s 3H) 4 0 (m 2H) 5 2 (d J = 5 4 Hz, 1H) 6 7 (dd J = 8 7 2 3 Hz 1H) 6 7 (m 1H) 6 9 (d J = 2 4 Hz 1H) 7 3 (m 5H)
--	-----------	---

Ejemplo 110

Los compuestos de los Ejemplos 37 74 y 79-109 se ensayaron como se indica a continuación para evaluar la actividad de unión a NET y SERT

Unión del Receptor hNET

- 5
- Se prepararon pastas celulares de células HEK 293 transfectadas con un ADNc transportador de norepinefina humano Las pastas celulares se reasuspendieron en de 400 a 700 ml de tampón de ensayo Krebs-HEPES (HEPES 25 mM NaCl 122 mM KCl 3 mM MgSO₄ 1 2 mM CaCl₂ 1 3 mM y glucosa 11 mM pH 7 4) con un homogeneizador Polytron en la posición 7
- 10
- durante 30 segundos Se almacenaron alícuotas de membrana (5 mg/ml de proteína) en nitrógeno líquido hasta su uso

- El ensayo de unión se estableció en placas de polipropileno de pocillos profundos Beckman con un volumen total de 250 µl que contenían fármaco (10⁻⁶ M a 10⁻¹² M) membranas celulares y [¹²⁵I] RTI-55 50 pM (Perkin Elmer
- 15
- NEX 272 actividad específica 2200 Ci/mmol) La reacción se incubó con agitación suave durante 90 minutos a temperatura ambiente y se finalizó mediante la filtración a través de placas de filtro GF/C Whatman usando un recolector de placas de 96 pocillos Brandel Se añadió fluido de escintilación (100 µl) a cada pocillo y se determinó el [¹²⁵I]-RTI-55 unido usando un Contador
- 20
- de Placas Beta Wallac Trilux Los compuestos de ensayo se ensayaron por duplicado y la unión específica se definió como la diferencia entre la unión en

presencia y ausencia de desipramina 10 μ M

Se usó Excel y el software GraphPad Prism para el cálculo y análisis de los datos. Los valores de IC_{50} se convirtieron en valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Los valores de K_i (nM) para hNET se presentan a continuación en la Tabla 1

Unión del Receptor hSERT

Se prepararon pastas celulares de células HEK-293 transfectadas con un ADNc transportador de serotonina humano. Las pastas celulares se resuspendieron en de 400 a 700 ml de tampón de ensayo Krebs-HEPES (HEPES 25 mM, NaCl 122 mM, KCl 3 mM, $MgSO_4$ 1.2 mM, $CaCl_2$ 1.3 mM y glucosa 11 mM, pH 7.4) con un homogeneizador Polytron en la posición 7 durante 30 segundos. Se almacenaron alícuotas de membranas (~2.5 mg/ml de proteína) en nitrógeno líquido hasta su uso. Los ensayos se realizaron en FlashPlates pre-recubiertas con PEI al 0.1% en un volumen total de 250 μ l que contenían fármaco (de 10^{-5} M a 10^{-2} M), membranas celulares y [125 I]-RTI-55 50 pM (Perkin Elmer NEX 272, Actividad específica 2200 Ci/mmol). La reacción se incubó y se agitó suavemente durante 90 minutos a temperatura ambiente y se finalizó mediante la retrada del volumen de ensayo. Las placas se cubrieron y se determinó el [125 I]-RTI-55 unido usando un contador de placas Beta Wallac Trilux. Los compuestos de ensayo se ensayaron por duplicado y la unión específica se definió como la diferencia entre la unión en presencia y ausencia de citalopram 10 μ M.

Se usaron Excel y el software GraphPad Prism para calcular los datos y para el análisis. Los valores de IC_{50} se convirtieron en valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Los valores de K_i (nM) para hSERT se muestran a

357

continuación en la Tabla 1

Tabla 1

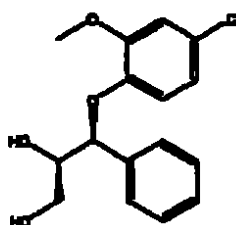
Ej N°	K _i de NET (nM)	K _i de SERT (nM)	Ej N°	K _i de NET (nM)	K _i de SERT (nM)	Ej N°	K _i de NET (nM)	K _i de SERT (nM)
37	13,1	52,2	60	1 91	313 6	87	18 0	184 2
38	7 6	38 7	61	20 14	38 05	88	420 0	759 9
39	3 77	142 5	62	15 27	152 8	89	20 3	171 0
40	4 3	157 8	63	3 21	124 4	90	4 4	127 2
41	7 3	125 8	64	13 83	510 5	91	228 1	26 7
42	11 4	69 2	65	15 69	511 3	92	86 8	71 7
43	1696 0	4 7	66	19 88	1035	93	164 2	70 0
44	33 3	74 8	67	390 4	35 55	94	12 1	22 3
45	10 5	30 0	68	20 05	408	95	587 0	39 6
46	15 1	222 0	69	7 92	687 1	96	25 7	47 0
47	6 9	987 2	70	11 85	110 8	97	42 5	133 9
48	16 5	80 0	71	28 55	77 68	98	755 2	49 6
49	6 8	193 7	72	91 65	78 9	99	187 9	35 8
50	8 0	1068 0	73	75 74	14	100	32 97	32 9
51	26 6	1036 0	74	18 63	138 3	101	19 4	67 1
52	5 49	193 6	79	12 6	100 2	102	48 28	221 8
53	26 57	344 4	80	4 4	127 2	103	12 8	101
54	23 73	41 74	81	7 1	26 4	104	21 1	488
55	20 38	109	82	11 9	12 1	105	3 5	621
56	13 59	151 5	83	8 9	222 5	106	13 8	216

25A
358

57	19 67	544 5	84	10 1	436 8	107	182 6	10 3
58	42 89	474 3	85	10 9	385 3	108	2022 0	14 6
59	10 35	524	86	14 3	652,4	109	97 9	0 92

Ejemplo 111

Bencenosulfonato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

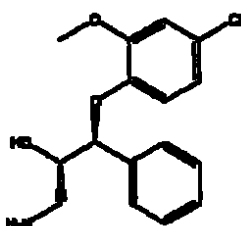


(2R,3S)-3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-fenilpropano-1,2-diol

- 5 Se disolvió hidróxido sódico (1 44 g 36 mmol) en agua (75 ml) Se
añadió 4-cloro-2-metoxifenol (12 g 76 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C A
esta solución se le añadió (2R,3R)-fenilglicidol (5 4 g 36 mmol) La mezcla se
agitó a 70°C durante 2 5 horas después se enfrió a temperatura ambiente y se
vertió en NaOH acuoso al 5% (100 ml) La solución se extrajo tres veces con
10 100 ml de CH₂Cl₂ Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH
acuoso al 5% (100 ml) y salmuera (100 ml) y después se secaron sobre
Na₂SO₄ La filtración y la concentración a presión reducida proporcionaron un
sólido oleoso que se suspendió en tolueno (75 ml) y se agitó durante 5 minutos
a 60°C La suspensión se enfrió en un baño de hielo y después se filtró
15 proporcionando (2R,3S)-3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-fenilpropano-1,2-diol (8 4
g) en forma de un sólido blanco ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm
1 6 (s 2H) 2 8 (dd J = 9 4 3 7 Hz, 1H) 3 0 (ddd J = 7 4 2 0 1 9 Hz 1H) 3 7
(m 1H) 3 9 (s 3H) 3 9 (m 2H) 5 2 (d J = 4 3 Hz 1H) 6 5 (d J = 8 6 Hz, 1H) 6 7

258
359

(dd $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H) 6.9 (d $J = 2.3$ Hz, 1H) 7.3 (m, 5H)



(1S,2S)-3-amino-1-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-2-ol

Se suspendió (2R,3S)-3-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-3-phenylpropano-1,2-diol
 5 (23 g, 74 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml). Se añadió trietilamina (12.5 ml, 89 mmol) y la solución ligeramente turbia se enfrió a -30°C (temperatura interna). Se añadió gota a gota una solución de clorotrimetilsilano (9.9 ml, 78 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) durante 45 minutos. La mezcla se agitó a -30°C durante 10 minutos más. momento en el que no quedaba diol de partida
 10 por CCF (cromatografía de capa fina) produciendo el éter de sililo ((1S,2R)-1-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]propan-2-ol)

A la solución enfriada del éter de sililo se le añadió trietilamina (12.5 ml, 89 mmol). Después se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (6.9 ml, 89 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) durante 15 minutos. La
 15 mezcla se agitó a -30°C durante 45 minutos más. momento en el que no quedaba éter de sililo de partida por CCF produciendo el mesilato (metanosulfonato de (1R,2S)-2-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-2-phenyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethyl)

A la solución enfriada del mesilato se le añadió HCl 1 M (75 ml). La
 20 mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 10% y después se concentró a presión reducida hasta un aceite (metanosulfonato de (1R,2S)-2-

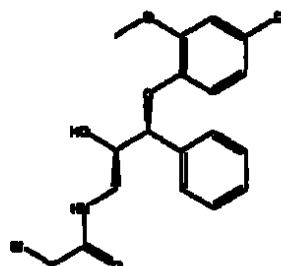
360
360

(4-cloro-2-metoxifenoxi)-1-(hidroximetil)-2 feniletio)

- A una solución en tolueno (150 ml) del aceite para producir ((2*R*)-2-[(*S*)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]oxirano) se le añadieron cloruro de tetrabutilamonio (1 g 3.7 mmol) agua (50 ml) y NaOH acuoso al 50% (20 g 250 mmol) La mezcla bifásica se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 18 horas La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera La solución se concentró a presión reducida hasta un cuarto de su volumen original Se añadió MeOH (300 ml) y la solución se concentró de nuevo a presión reducida hasta un cuarto de su volumen original
- La solución anterior se diluyó con MeOH (250 ml) y se trató con NH₄OH concentrado (250 ml) La mezcla heterogénea se calentó a 40°C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas tiempo durante el cual se volvió homogénea La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas más Se añadió CH₂Cl₂ (200 ml) y las fases se separaron La fase acuosa se extrajo dos veces con 300 ml de CH₂Cl₂ Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida hasta una pasta que se suspendió en éter (300 ml) La suspensión se trató con HCl acuoso (500 ml pH 4) y se agitó rápidamente a temperatura ambiente hasta que se disolvieron todos los sólidos Las fases se separaron y la fase acuosa se hizo básica con NaOH acuoso al 5% El precipitado resultante se extrajo dos veces en 300 ml de CH₂Cl₂ La solución orgánica se concentró a presión reducida hasta un sólido gelatinoso que se suspendió en tolueno (150 ml) y se reconcentró proporcionando (1*S* 2*S*)-3-amino-1-(4-cloro-2 metoxifenoxi)-1 fenilpropan 2-ol (20 g) en forma de un sólido blanco ¹H RMN (400 MHz CLOROFORMO-D) δ ppm 2.7 (dd *J* = 13.0 6.7 Hz, 1H) 2.8 (m 1H) 3.9 (s 3H) 4.0 (td *J* = 6.8 3.7

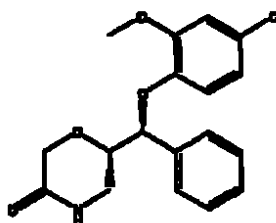
367
361

Hz 1H) 4.8 (d $J = 7.2$ Hz, 1H) 6.5 (d $J = 8.6$ Hz, 1H) 6.7 (dd $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H) 6.8 (d $J = 2.3$ Hz, 1H) 7.3 (m, 5H) EM (IQPA) 308.1 (M+1)



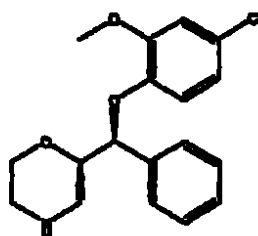
- 2-Chloro-N-[(2S,3S)-3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-fenilpropil]acetamida
- Se suspendió (1S,2S)-3-amino-1-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-2-ol (20 g, 65 mmol) en tolueno (200 ml). A la mezcla se le añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 (11 g en 150 ml de agua). La mezcla agitada rápidamente se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de cloroacetilo (5.4 ml, 67 mmol) en tolueno (30 ml) durante 10-15 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos más a 0°C , después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas más. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Las fases acuosas combinadas se lavaron con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 2-cloro-N-[(2S,3S)-3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-fenilpropil]acetamida en forma de un aceite denso (25 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.2 (ddd $J = 13.8, 6.9, 5.3$ Hz, 1H) 3.4 (ddd $J = 13.8, 5.8, 3.9$ Hz, 1H) 3.9 (s, 3H) 4.0 (s, 2H) 4.1 (m, 1H) 4.7 (d $J = 7.8$ Hz, 1H) 6.5 (d $J = 8.6$ Hz, 1H) 6.7 (dd $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H) 6.9 (d $J = 2.3$ Hz, 1H) 7.0 (m, 1H) 7.4 (m, 5H) EM (IQPA) 420.0 (M+36 (HCl)) 382.1 (M-2)

367
362



(6S)-6-[(S)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolin-3-ona

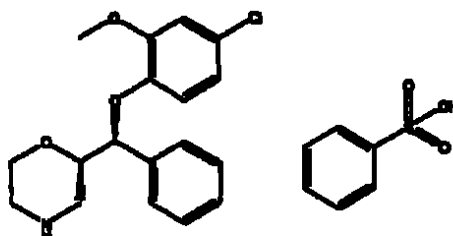
La 2-cloro-N-[(2S,3S)-3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2 hidroxi-3-fenilpropil]acetamida (25 g 65 mmol) anterior se disolvió en isopropanol (200 ml). A esto se le añadió gota a gota una solución de *terc*-butoxido potasio (15 g 130 mmol) en isopropanol (200 ml) durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas más y después se acidificó con HCl acuoso al 10%. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre 250 ml de agua y 1 l de EtOAc:CH₂Cl₂ (500 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando (6S)-6-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolin-3-ona en forma de un aceite denso (22 g). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3.0 (dt, J = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (ddd, J = 10.4, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 4.3 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.4 (m, 1H), 5.2 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.8 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.3 (m, 5H). EM (IQPA) 348.1 (M+1).



(2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

264
363

La (6S)-6-[(S)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolin-3-ona (1.7 g 4.9 mmol) preparada como antes se disolvió en tolueno (75 ml). A esto se le añadió gota a gota una solución en tolueno de Red-Al (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sodio Aldrich) (4.5 ml de una solución al 65% diluida a 15 ml 14.7 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se inactivó con NaOH acuoso al 5% (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con tolueno (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con isopropanol al 5%-15% en CH₂Cl₂ proporcionando (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (1.13 g) en forma de un aceite viscoso transparente. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2.0 (s, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.7 (td, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (m, 2H), 5.1 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.8 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.3 (m, 5H). EM (IQPA) 334.1 (M+1).



Bencenosulfonato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

La (2S)-2-[(S)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (7 g 21 mmol) preparada como antes se disolvió en isopropanol (50 ml) y después se diluyó con *tert*-butilmetiléter (100 ml). Después se añadió una solución en isopropanol de ácido bencenosulfónico (3.5 g 22 mmol, 20 ml) y la mezcla se

265
364

agitó a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se recristalizó en acetonitrilo proporcionando bencenosulfonato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (8.25 g) en forma de agujas finas. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm: 2.0 (s, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.7 (td, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (m, 2H), 5.1 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.8 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.3 (m, 5H). EM (IQPA) 334.1 (M+1).

Ejemplo 112

Fumarato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

Se preparó éster *terc*-butilico del ácido (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-fenil-metil]-morfolina-4-carboxílico de manera análoga a la usada en la preparación de éster *terc*-butilico del ácido (2S)-2-[(1S)-(2-cloro-4-fluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina-4-carboxílico en la síntesis del Ejemplo 38. El éster *terc*-butilico del ácido (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-fenil-metil]-morfolina-4-carboxílico (0.09 g, 0.21 mmol) se recogió en 5 ml de diclorometano, se enfrió a 0°C y se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético (TFA). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente y el ácido se retiraron a presión reducida. Al aceite residual se le añadieron 10 ml de H₂O y 10 ml de CH₂Cl₂. La mezcla bifásica se agitó y la fase acuosa se recogió. El valor del pH de la mezcla se ajustó a 13 mediante la adición de 1.2 ml de una solución 1.0 M de NaOH. La fase acuosa se extrajo usando 10 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con 10 ml de H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida proporcionando 0.068 g (0.20 mmol) de 2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)-fenil-metil]-morfolina en forma de un aceite. Después, la 2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)-fenil-metil]-morfolina se disolvió en 1 ml de acetona. La solución

365

resultante se añadió a una solución de 24 mg (0.20 mmol) de ácido fumárico en 5 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente. Apareció un precipitado de tipo gel blanco en aproximadamente 1 minuto. El precipitado se recogió por filtración, se lavó tres veces con 1 ml de acetona y se secó al vacío dando 89 mg (0.20 mmol) de la sal fumarato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en forma de un sólido blanco (P.F. = 135-139°C).

Ejemplo 113

Besilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

10 Se añadieron aproximadamente 146 mg de ácido benzenosulfónico a 309 mg de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (en forma de un aceite transparente). Se añadieron aproximadamente 2 ml de metanol y la solución se sonizó durante menos de 1 minuto. La solución se puso en una atmósfera de gas N₂ hasta que se observó la precipitación. Después la
15 suspensión se puso en un horno de vacío a 40°C durante aproximadamente 30 minutos (se hizo el vacío pero no se controló la presión). Se añadieron aproximadamente 15 ml de isopropilalcohol y la suspensión se suspendió durante aproximadamente 2 horas. Se recogió un sólido sobre una membrana de 0.2 µm de polipropileno usando filtración al vacío. El sólido se secó en un
20 horno de vacío a 40°C (aproximadamente 1 hora, se hizo el vacío pero no se controló la presión) dando el besilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina.

Ejemplo 114

Clorhidrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

25 Se añadieron 8.05 mg de HCl concentrado a 10.25 mg de (2S)-2-[(S)-(4-

258
366

cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en 1 ml de MeOH. La solución se puso en una atmósfera de gas N₂ hasta que el disolvente se evaporó. Se observó una mezcla de sólido blanco y gel. Se añadieron aproximadamente 1 ml de metil *terc*-butiléter y aproximadamente 750 µl de isopropilalcohol y la solución se tapó y se agitó durante una noche. El sólido se recuperó sobre una membrana de filtro de 0.2 µm usando filtración al vacío y después se secó en un horno de vacío a 40°C durante aproximadamente 1 hora dando el clorhidrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina.

Ejemplo 115

10 Camsilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

Se añadieron 800 µl de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en MeOH (concentración = 10.25 mg/ml) a 5.6 mg de ácido alcanforsulfónico. La solución se puso en una atmósfera de gas N₂ hasta que el disolvente se evaporó. Quedó un gel transparente. Se añadieron aproximadamente 1 ml de metil *terc*-butiléter y 200 µl de isopropilalcohol (IPA) y la solución se sonicó durante aproximadamente 1 minuto. Se observó un precipitado blanco. Se añadieron 400 µl más de IPA y la solución se agitó durante una noche. La solución se puso en una atmósfera de gas N₂ hasta que el disolvente se evaporó y el sólido resultante se secó en un horno de vacío a 40°C durante aproximadamente 2 horas dando el camsilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina.

Ejemplo 116

Citrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina, L-tartrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina y fumarato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

25

Se añadieron alícuotas de 500 μ l de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en MeOH (concentración = 31.7 mg/ml) a 5.7 mg de ácido cítrico, 4.5 mg de ácido L-tartárico y 3.5 mg de ácido fumárico. Después las soluciones se pusieron en una atmósfera de gas N₂ hasta que el disolvente se evaporó. A cada vial se le añadieron aproximadamente 2 ml de metil *terc*-butil éter. Después cada vial se sonizó posteriormente durante aproximadamente 1 minuto. Se observó un precipitado blanco en todos los viales. El precipitado en la solución de ácido cítrico formó una goma densa. Las soluciones se pusieron de nuevo en una atmósfera de gas N₂ hasta que el disolvente se evaporó. Se observó un sólido en los viales con ácido L-tartárico y ácido fumárico. Se pipetaron aproximadamente 1.5 ml de diclorometano (DCM) en todos los viales y las soluciones se agitaron durante una noche. Se observó un sólido en todos los viales. Los sólidos se recuperaron con filtros de membrana PTFE (politetrafluoroetileno) de 0.2 μ m usando filtración al vacío. Después los sólidos se secaron en un horno de vacío a 40°C durante aproximadamente 20 minutos para dar respectivamente citrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina, L-tartrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina y fumarato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina.

20

Ejemplo 117

L-tartrato, fosfato y citrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

Se añadieron alícuotas equimolares (820 μ l, 790 μ l y 850 μ l) de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en MeOH (concentración = 31.7 mg/ml) a 7.36 mg de ácido fosfónico (PM = 98), 12.15 mg de ácido cítrico

25

256
368

(PM = 192) y 10 25 mg de ácido L tartárico (PM = 150) respectivamente Las soluciones se pusieron en atmósferas de gas N₂ hasta que todos los disolventes se evaporaron A cada uno se le añadió aproximadamente 1 ml de metil *terc*-butil éter y las soluciones se sonicaron durante aproximadamente 5 minutos A cada uno se le añadieron aproximadamente 4 ml de isopropilalcohol y las soluciones se sonicaron de nuevo (<1 minuto) Las soluciones se agitaron durante una noche destapadas Se observó un precipitado en todos los viales Los sólidos se recogieron de los disolventes restantes usando filtración al vacío y se observó que todos se licuaban tras la exposición al aire

10

Ejemplo 118

Bromhidrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

Se añadieron 880 µl de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en MeOH (concentración = 31 7 mg/ml) a 11 85 mg de ácido bromhídrico concentrado La solución se puso en una atmósfera de gas N₂ hasta que el disolvente se evaporó Se añadió aproximadamente 1 ml de metil *terc*-butil éter y la solución se puso destapada en una campana durante una noche para evaporar el disolvente Se añadieron aproximadamente 2 ml de isopropilalcohol y la suspensión se agitó durante una noche destapada El disolvente se evaporó dando el bromhidrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en forma de un sólido blanco

20

Ejemplo 119

Edisilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

Se añadieron 880 µl de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en MeOH (concentración = 31 7 mg/ml) a 13 4 mg de ácido etanodisulfónico (PM = 190) La solución se puso en una

25

atmósfera de gas N₂ hasta que el disolvente se evaporó. Se añadió aproximadamente 1 ml de metil *terc*-butil éter y la solución se soncó durante aproximadamente 5 minutos. Se añadieron aproximadamente 4 ml de isopropilalcohol y la solución se soncó de nuevo (<1 minuto). La solución se
5 agitó durante una noche destapada. El sólido se recogió del disolvente restante usando filtración al vacío. El sólido se secó durante aproximadamente 20 minutos en una cámara desecadora unida a una bomba de vacío dando el edisilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina.

Ejemplo 120

10 Succinato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

Se añadieron 830 µl de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en MeOH (concentración = 31.7 mg/ml) a 7.87 mg de ácido succínico. La solución se puso en una atmósfera de gas N₂ hasta que el disolvente se evaporó. Se añadió aproximadamente 1 ml de
15 diclorometano y el vial se dejó destapado en una campana durante aproximadamente 48 horas. El disolvente se evaporó y quedó un sólido blanco (succinato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina).

Ejemplo 121

Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

20 Se realizaron difracciones de rayos X en polvo experimentales de los compuestos de los Ejemplos 113-116, 118 y 120 utilizando un difractómetro de rayos X en polvo Bruker D8 con el sistema C2 GADDS (Sistema Detector de Difracción de Área General) con una sola configuración especular Goebel. Las exploraciones se realizaron con el detector a 15.0 cm. Theta 1 o el colimador
25 estaba a 7° y Theta 2 o el detector estaba a 17°. El eje de exploración fue de

377
320

2-omega con un anchura de 3°. Al final de cada exploración theta 1 está a 10° y theta 2 está a 14°. Las muestras se procesaron durante 60 segundos a 40 kV y 40 mA con radiación CuK α ($\lambda = 1.5419 \text{ \AA}$). Las exploraciones se integraron desde un valor de 2 θ de 6.4° a 41°. Las muestras se procesaron en soportes para muestra ASC-6 adquiridos en Gem Dugout (State College PA). Las muestras se colocaron en el hueco en la mitad del soporte de la muestra y se alisaron con una espátula para nivelarlas con la superficie del soporte. Todos los análisis se realizaron a temperatura ambiente (generalmente 20°C-30°C). Las exploraciones se evaluaron usando el software DiffracPlus licencia de 2003 con la versión Eva 9.0.0.2.

Las difracciones de rayos X en polvo experimentales de edisilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina (Ejemplo 119) se llevaron a cabo utilizando un Rigaku Ultima + difractómetro con radiación CuK α (40 mA, 40 kV $\lambda = 1.5419 \text{ \AA}$). El difractómetro tenía una interfaz compatible IBM y estaba equipado con un equipo de toma de muestras automático de 6 posiciones. La muestra se extrajo del vial y se sometió a presión en silicio de fondo cero en un soporte de aluminio. El soporte se adquirió en Gem Dugout (State College PA). El ancho de la muestra fue de 5 mm. Las exploraciones se realizaron usando una exploración acoplada continua $\theta/2\theta$ de 3.00° a 45.00° en 2 θ una velocidad de exploración de 1°/min 1.2 s/0.04° etapa. Las ranuras I y II estaban a 0.5° la ranura III a 0.6°. Las muestras se almacenaron y se procesaron a temperatura ambiente. Las muestras se centrifugaron a 40 rpm alrededor de un eje vertical durante la recogida de datos. La exploración se evaluó usando un software DiffracPlus licencia de 2003 con versión Eva 9.0.0.2.

222
371

Los resúmenes de los valores del ángulo (2theta) y los valores de intensidad (como % del valor del pico más alto) de los espectros se indican a continuación en la Tabla 2 (besilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina) Tabla 3 (clorhidrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina) Tabla 4 (cansilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina) Tabla 5 (citrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina) Tabla 6 (L tartrato de ((2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina) Tabla 7 (fumarato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina) Tabla 8 (bromhidrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina) Tabla 9 (edisilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina) y Tabla 10 (succinato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina)

Tabla 2

Angulo (2theta)	Intensidad %	Angulo (2theta)	Intensidad %
8 9°	11 1	18 9°	42 4
10 8°	15 8	20 6°	45 5
12 0°	14 9	21 5°	31 5
13 9°	19 3	22 4°	71 2
14 3°	23 8	22 9°	60 2
15 1°	14	23 9°	55 1
16 6°	59 1	25 7°	44 9
17 0°	40 3	27 0°	40 1
17 8°	54	28 5°	18 6
18 9°	100	31 0°	22 2

237
372

19 4°	68 4		
-------	------	--	--

Tabla 3

Angulo (2theta)	Intensidad %	Angulo (2theta)	Intensidad %
8 1°	31 1	24 2°	64 6
11 9°	24 3	24 7°	71 7
13 9°	17 8	25 6°	55 3
16 0°	40 8	27 6°	43 8
17 1°	51 6	28 9°	32 9
19 0°	27 5	30 4°	22
19 8°	57 9	31 5°	24 2
20 1°	71 3	32 8°	44 2
20 9°	100	35 7°	26 7
23 5°	58 2	37 4°	18 6

Tabla 4

Angulo (2theta)	Intensidad %	Angulo (2theta)	Intensidad %
12 1°	49 3	21 2°	39 4
13 6°	28 6	22 5°	44 9
15 1°	64 9	24 2°	26 2
16 4°	49 8	25 7°	46 9
17 5°	39 1	27 1°	29 8

37
303

18 1°	100	29 9°	16 9
18 9°	36	30 8°	19 4
19 7°	45 1	35 6°	21 5
20 4°	39 5	38 0°	19

Tabla 5

Angulo (2theta)	Intensidad %	Angulo (2theta)	Intensidad %
11 2°	36 3	19 7°	91 9
11 7°	83 5	20 9°	52 2
12 6°	40 5	22 7°	100
14 2°	34 1	24 5°	92 8
16 7°	58 2	25 9°	47 9
17 6°	49 9	28 1°	37 2
18 7°	58 2		

Tabla 6

Angulo (2theta)	Intensidad %	Angulo (2theta)	Intensidad %
8 7°	22 9	20 9°	49 1
10 5°	15 3	21 9°	62 4
12 4°	26 6	22 9°	73
13 1°	100	23 9°	45 6
14 5°	36 3	24 7°	25 4

374
275

15 9°	35 4	25 6°	35 4
16 9°	22 6	26 6°	30 4
17 9°	41 5	27 1°	25 2
18 4°	31 3	29 3°	27 2
19 3°	36 7	31 0°	23 3
20 0°	50 6	32 9°	17 9
20 9°	49 1	37 3°	19 4
21 9°	62 4		

Tabla 7

Angulo (2theta)	Intensidad %	Angulo (2theta)	Intensidad %
12 0°	45 8	22 2°	48 9
13 7°	32	23 9°	81
15 0°	31 7	25 1°	34 5
15 7°	25 7	26 1°	34 9
18 4°	58 7	27 4°	49 4
19 4°	100	35 4°	24 6
20 0°	82 1		

Tabla 8

Angulo (2theta)	Intensidad %	Angulo (2theta)	Intensidad %
10 6°	15 5	23 8°	75 3

376
375

11 8°	12 8	25 4°	63 9
13 8°	20 5	27 1°	23 2
14 8°	11 3	28 3°	21 2
16 8°	20 2	28 7°	23 5
17 5°	27 4	29 6°	32 6
19 2°	23 8	31 5°	21 6
19 7°	23 6	33 8°	29 5
20 5°	42,1	35 1°	18 6
21 1°	100	36 0°	13 6
23 1°	79 3	38 3°	14 3

Tabla 9

Angulo (2theta)	Intensidad %	Angulo (2theta)	Intensidad %
3 4°	100	18 5°	57 9
4 7°	53 8	19 9°	60 1
5 2°	53 3	22 1°	47 3
6 6°	21 6	23 1°	30 6
8 5	22 7	25 2°	32,5
9 5°	27	25 9°	31 4
11 8°	25 4	28 7°	21 3
13 8°	30 9	28 7°	18 3
15 9°	12 3	42 4°	13 9
17 0°	28 7		

237
376

Tabla 10

Angulo (2theta)	Intensidad %	Angulo (2theta)	Intensidad %
11 8°	59 1	24 8°	27 2
13 8°	20 5	26 0°	20 8
14 8°	28 9	26 7°	20 4
15 7°	14 8	27 4°	47
18 2°	57 2	28 9°	20 8
19 4°	76 5	29 9°	16 3
20 0°	77 5	32 3°	17 4
22 6°	41	33 5°	13 8
23 5°	100	35 1°	20
24 8°	27 2	37 5°	12 3
28 0°	20 8		

Ejemplo 122

Calorimetría de Exploración Diferencial

Se realizó la calorimetría de exploración diferencial (DSC) en un aparato

5 TA Instruments DSC Q 1000 V8 1 Build 261 Las muestras se prepararon pesando una muestra en un recipiente de aluminio que después se cubrió con una tapa de aluminio agujereada (partes TA Instruments N° 900786 901 (partes inferiores) y 900779 901 (superior)) El experimento se comenzó a temperatura ambiente y la muestra se calentó a 10°C/minuto hasta 250°C bajo una purga de

10 gas nitrógeno (el caudal fue de 50 ml/min) Los datos se analizaron usando el Universal Analysis 2000 para Windows 95/98/2000/NT/Me/XP versión 3 8B Build 3 8 019 Los análisis por DSC de las sales camsilato y HCl se realizaron

378
377

como para la sal besilato, excepto que las muestras se sometieron a exploración de temperatura ambiente a 200°C Los análisis por DSC de las sales HBr L tartrato y citrato se realizaron como para la sal besilato excepto que las muestras se sometieron a exploración desde temperatura ambiente a 5 175°C Los análisis por DSC de las sales succinato y fumarato se realizaron como para la sal besilato excepto que las muestras se sometieron a exploración de temperatura ambiente a 150°C El análisis por DSC de la sal edisilato se realizó como para la sal besilato excepto que las muestras se sometieron a exploración de temperatura ambiente a 300°C En la Tabla 11 se 10 indica el comienzo del punto de fusión (°C) para las sales y la cantidad de material analizado

Tabla 11

Nº	Nombre	Comienzo del pico de fusión (°C)	Cantidad (mg)
1	besilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina	180 97	2 95
2	clorhidrato de (2S)-2 [(S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina	148 11	2 18
3	camisilato de (2S)-2-[(S) (4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina	182 03	2 54
4	citrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina	119 29	2 68
5	L tartrato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina	92 68	1 52
6	fumarato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2	119 96	1 24

274
378

	metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina		
7	Bromhidrato de (2S) 2-[(S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina	106 48	2,75
8	edisilato de (2S) 2 [(S) (4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina	189 23	2 68
9	succinato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina	98 24	1 93

Ejemplo 123

Análisis de Absorción de Vapor de sales besilato, HCl, edisilato y fumarato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

Se estudió la propensión de la sales besilato clorhidrato edisilato y fumarato de (2S)-2 [(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina para absorber vapor de agua a diversas humedades relativas (HR) Las sales besilato clorhidrato y edisilato se analizaron usando un Analizador de Absorción de Vapor Simétrico SGA-100 de VTI Corporation equipado con una Microbalanza de 1 gramo de CI Electronics Limited CI MK2 un HIGRÓMETRO DE PUNTO DE ROCÍO de Edge Tech MODELO 2000 DEWPRIME DF y un Distribuidor Refrigerado y Calentado F25-HE de JULABO USA, Inc Se usó el siguiente procedimiento

Temperatura de Secado-	60°C
Velocidad de Calentamiento-	5°C/min
Tiempo de Secado Máximo-	60 min
Crit Equil	0 0100% en peso en 2 min
Temperatura Expt	25°C
Tiempo de Equil Máximo-	180 min

370
379

Crit. Equil-	0 0100% en peso en 5 min
Etapas de HR (Sales Besilato y Clorhidrato)	10 30 50 70 90 70 50 30 10
Etapas de HR (Sal Edisilato)	10 30 50 70 90 70
Intervalo de anotación de datos	1 00 min o 0 0100% en peso

Se analizó de una manera similar la propensión de edisilato de (2S)-2 [(S) (4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil] morfolina para absorber agua usando un Analizador de Absorción de Vapor Simétrico SGA-100 de VTI Corporation equipado con una Balanza de Registro Digital D-200 de CAHN INSTRUMENTS INC INC un HIGRÓMETRO DE PUNTO DE ROCÍO de Edge Tech MODELO 2000 DEWPRIME DF y un Distribuidor Refrigerado y Calentado F25-HD de JULABO USA, Inc Se usó el siguiente procedimiento

Temperatura de Secado-	60°C
Velocidad de Calentamiento-	5 °C/min
Tiempo de Secado Máximo-	120 min
Crit. Equil	0 0100% en peso en 5 min
Temperatura Expt	25°C
Tiempo de Equil Máximo-	60 min
Crit. Equil	0 0100% en peso en 5 min
Etapas de HR	de 10 a 90 y de 10 por 10
Intervalo de anotación de datos	2 00 min o 0 0100% en peso

En la Tabla 12 se muestra el porcentaje de cambio de masa a una humedad relativa del 90% (HR) en comparación con la masa original de la muestra En la Tabla 12 se muestran los moles calculados de la absorción de agua por moles totales de la muestra

380

Tabla 12

Sal	% cambio de masa a una HR del 90%	absorción de agua en moles por moles totales de muestra a una HR del 90%
besilato	0.64	0.17
HCl	3.8	0.77
edisilato	4.6	1.32
fumárico	2.8	0.69

Ejemplo 124

Se disolvió una estructura cristalina sencilla de besilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina a partir de un material hecho como en el Ejemplo 110. Los datos se recogen a temperatura ambiente usando un difractómetro APEX (Bruker-AXS). La estructura se disolvió en el grupo espacial ortorrómbico $P2_12_12_1$ con $Z=4$ ($a=5.9086(18)$ Å, $b=16.755(5)$ Å, $c=49.587(15)$ Å). La solución de la estructura contiene dos pares de contraiones besilato en forma libre en la unidad asimétrica. Los átomos de hidrógeno se colocan en las posiciones calculadas. La estructura cristalina muestra que hay un contraión besilato por molécula de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina. La estructura cristalina (no mostrada) es coherente con la fórmula molecular de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina. El modelo final se refinó a un ajuste de calidad de 0.959 con $R_1=0.0874$ ($I>2\sigma(I)$) y $wR_2=0.1248$ ($I>2\sigma(I)$). La configuración absoluta de besilato de (2S)-2-[(S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina se determinó a partir de un parámetro de Flack de 0.0108 (esd 0.1279) contra 0.9798 (esd 0.1298) para la estructura

381

invertida El patrón de PXRD calculado se obtuvo a partir de la serie de programas Material Studios (Figura 19) En la siguiente Tabla 13 se presentan los resúmenes de los valores del ángulo (2theta) y los valores de intensidad (como un % del valor del pico más alto) a partir de los espectros

5

Tabla 13

Angulo (2theta)	Intensidad %	Angulo (2theta)	Intensidad %
8.9°	20.8	19.9	30.6
10.7°	28.0	20.6	30.7
12.0°	10.0	21.5	14.1
13.9°	12.5	22.4	42.3
14.3°	17.3	22.9	41.2
15.1°	17.6	23.9	33.9
16.6°	70.35	25.7	22.1
17.0°	32.9	27.0	22.0
17.7°	42.0	28.5	8.8
18.9°	100	31.0	6.7
19.4°	47.2		

Ejemplo 124

Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse con respecto a su capacidad para tratar el dolor de tipo fibromialgia en un modelo de rata de alodinia mecánica inducida por capsaicina (por ejemplo Sluka KA, (2002) *J of Neuroscience* 22(13) 5687-5693) Por ejemplo se realizó un modelo de rata de alodinia mecánica inducida por capsaicina como se muestra

10

287
382

a continuación

En el día 0 se colocaron ratas Sprague-Dawley macho (~150g) en el ciclo de oscuridad en jaulas con el fondo de alambre suspendidas y se dejó que se aclimataran durante 0.5 horas en una habitación oscura en silencio. En el día 0 se determinó el umbral de retirada de la pata (PWT) en la pata trasera izquierda mediante la evaluación de los filamentos de Von Frey usando un procedimiento de arriba-debajo de Dixon. Después de la evaluación, al músculo plantar de la pata trasera derecha se le inyectaron 100 µl de capsaicina (0.25% (p/v) en etanol al 10%, Tween 80 al 10% en solución salina estéril). En el día 6 se determinó el PWT de la pata trasera izquierda (contralateral al sitio de la inyección) para cada animal. A los animales con prelecturas a partir del día 6 de $PWT \leq 11.7$ g se les consideró como respondedores alodínicos y se reagruparon de forma que cada jaula tuviera valores medios de PWT similares. En el día 7 a los respondedores se le administró por vía subcutánea 10 mg de compuesto/kg de peso corporal o vehículo solo. El vehículo era solución salina tamponada con fosfato que contenía Cremophor® EL (BASF) al 2%. Los valores de PWT contralaterales se determinaron 1 hora después de la dosis unitaria, desconociendo el investigador el esquema de dosificación.

Para cada animal se restó el valor de PWT del día 6 del valor de PWT de 1 hora para dar un valor de delta PWT que representa el cambio en PWT debido al tratamiento de 1 hora con el fármaco. Además se restó el valor de PWT del día 6 del valor de PWT del día 0 para dar la ventana de medida inicial de la alodinia presente en cada animal. Para determinar el % de inhibición de alodinia de cada animal normalizado para los controles de vehículo se usó la siguiente fórmula: % inhibición de alodinia = $100 \times [(\text{Delta de PWT (fármaco)})$

28A
383

Delta de PWT medio (vehículo) / (medida inicial Delta de PWT medio (vehículo))]

En la Tabla 14 se muestran los valores del porcentaje medio de inhibición de alodinia (para 8 animales ensayados con respecto a cada compuesto) Se descubrió que los valores por debajo de una inhibición del 30% eran significativos cuando se compararon con los controles de vehículo (evaluados por ensayos ANOVA y Dunnetta)

Tabla 14

Ejemplo Número	% Inhibición
37	80.3
38	59
41	21.1
45	54.6
46	46.1
48	6.5
52	7
56	35.6
62	40.5
70	27.3
79	99.5
80	40
87	9.3
89	27.8
93	39
102	59.5

385
384

201

105	137
110	711
(2S)-2-[(1S)-(2- etoxyfenoxi)(fenil)metil]morfolina	17

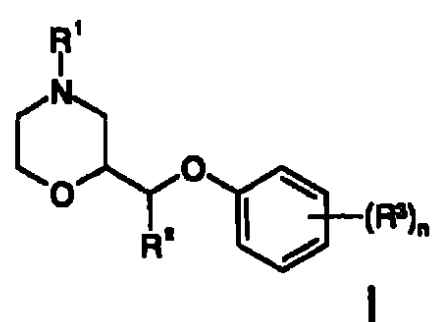
386
385

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1 Uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en mamíferos en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas en el que el trastorno se selecciona entre trastornos unarios dolor eyaculación precoz, ADHD y fibromialgia y el compuesto de Fórmula (I) es



y los derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptables de los mismos en la que

R¹ es H o alquilo C₁₋₆

15 R² es arilo, het, (CH₂)_xarilo o R⁴, donde cada uno de los grupos arilo, het y R⁴ está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, O(CH₂)_yCF₃, CN, CONH₂, CON(H)-alquilo C₁₋₆, CON(alquilo C₁₋₆)₂, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, SCF₃, alquil C₁₋₆-SO₂-, alquil C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-S-, alquil C₁₋₄-NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹

20 cada R³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆

287
386

OH halo CF₃ OCF₃ OCHF₂ O(CH₂)_yCF₃ CN CONH₂ CON(H)-alquilo C₁₋₈
CON(alquilo C₁₋₈)₂ hidroxi-alquilo C₁₋₈ alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₈ alcoxi C₁₋₄ alcoxi
C₁₋₄ SCF₃ alquil C₁₋₈-SO₂ alquil C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄ alquil C₁₋₄-S- alquil C₁₋₄
NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹

5 n es un número entero entre 0 y 4 en la que cuando n es 2 los dos
grupos R³ junto con el anillo fenilo al que están unidos pueden representar un
anillo bicíclico benzocondensado que comprende un grupo fenilo condensado a
un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado a un
grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo

10 N O o S

R⁴ es un grupo fenilo condensado a un grupo carbocíclico de 5 ó 6
miembros o un grupo fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 ó 6
miembros que contiene al menos un heteroátomo N O o S

R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y son independientemente H o alquilo

15 C₁₋₄

y es 1 ó 2;

z es un número entero de 1 a 3

anilo es fenilo naftilo antracilo o fenantrilo y

het es un heterociclo aromático o no aromático de 4 5 ó 6 miembros que

20 contiene al menos un heteroátomo N O o S opcionalmente condensado a un
grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o a un segundo heterociclo de 4 5 ó 6
miembros que contiene al menos un heteroátomo N O o S

con la condición de que el compuesto no es 2-[(2
etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

25

288
387

- 2 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R¹
es H
- 3 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación
5 2 en el que R² es fenilo o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que
contiene al menos un heteroátomo N O o S opcionalmente sustituido cada
uno con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre
alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ OH halo CF₃ OCF₃ OCHF₂ O(CH₂)_yCF₃ CN
CONH₂ CON(H)-alquilo C₁₋₆ CON(alquilo C₁₋₆)₂ hidrox-alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₄
10 alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ SCF₃ alquil C₁₋₆-SO₂- alquil C₁₋₄-S-alquilo
C₁₋₄ alquil C₁₋₄-S- alquil C₁₋₄ NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹
- 4 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R²
es fenilo piridinilo o tiazol en el que cada uno de los grupos fenilo piridinilo y
15 tiazol están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente
seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ OH halo CF₃
OCF₃ OCHF₂ O(CH₂)_yCF₃ CN CONH₂ CON(H)-alquilo C₁₋₆ CON(alquilo C₁
6)₂ hidrox-alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ SCF₃
alquil C₁₋₆-SO₂- alquil C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄ alquil C₁₋₄-S- alquil C₁₋₄ NR¹⁰R¹¹ y
20 NR¹⁰R¹¹
- 5 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación
precedente en el que los sustituyente opcionales para R² se seleccionan entre
alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ OH halo CF₃ OCF₃ OCHF₂ CN y alcoxi C₁₋₄-alquilo
25 C₁₋₆

388

- 6 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN y alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} o
- 5 cuando n es 2 los dos grupos R^3 junto con el anillo fenilo al que están unidos pueden representar un anillo bicíclico benzocondensado que comprende un grupo fenilo condensado a un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N, O o S

10

- 7 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN y alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6}

- 15 8 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , OH, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN y alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3}

- 9 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación
- 20 precedente en el que n es 1, 2 ó 3

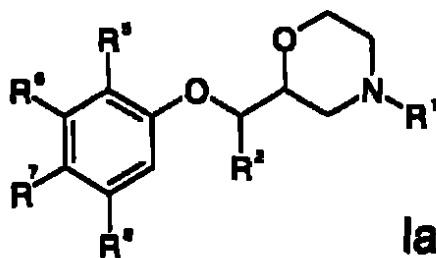
- 10 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que n es

389
389

2 6 3

11 Un procedimiento de tratamiento de trastornos urinarios dolor
eyaculación precoz, ADHD o fibromialgia que comprende administrar una
5 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I como se
define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10

12 Un compuesto de Fórmula Ia



10 y los derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptables del mismo en la
que

R^1 R^2 R^4 R^{10} R^{11} y z anillo y het son como se han definido en
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10

R^6 es alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-8} halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ $O(CH_2)_yCF_3$, CN
15 hidroxi-alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} SCF_3 alquil
 $C_{1-8}-SO_2$ alquil $C_{1-4}-S$ -alquilo C_{1-4} o alquil $C_{1-4}-S$ -

cada uno de R^6 R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre H
alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-8} halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ $O(CH_2)_yCF_3$ CN hidroxi
alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} SCF_3 alquil $C_{1-8}-SO_2$

391
390

alquil C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-S-

o dos de R⁶ R⁷ o R⁸ junto con el anillo fenilo al que están unidos pueden representar un anillo bicíclico benzocondensado que comprende un grupo fenilo condensado a un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N O o S

con la condición de que al menos uno de R⁶ R⁷ o R⁸ no es H

13 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo CF₃ OCF₃ OCHF₂ CN o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆

14 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o reivindicación 13 en el que cada uno de R⁶ R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre H alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo CF₃, OCF₃, OCHF₂ CN y alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆

15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 en el que R¹ es H

20 16 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15 en el que R¹ es H

R² es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, OH halo CF₃ OCF₃ OCHF₂ y CN

R⁵ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, OCF₃ o OCHF₂ y

25 cada uno de R⁶ R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre H y

397
391

halo

17 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el compuesto se selecciona entre

- 5 2-[(4-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2-[(4-cloro-2 (difluorometoxi)fenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2 [(4-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 10 2-[(3-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2 [(4-cloro-2 fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2 [(2 3-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2 [(4-cloro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2-[(2 4-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 15 2 [(3-cloro-2 fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2 [(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2-[(2,3-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2-[(2 4-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 20 5-cloro-2-[morfolin-2-il(fenil)metoxi]benzonitrilo
- 3-metoxi-4-[morfolin-2-il(fenil)metoxi]benzonitrilo
- 8-[morfolin-2-il(fenil)metoxi]quinolina
- 2-[(3-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 2-[(4-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
- 25 2-{fenil[3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina

297
392

- 2-[[4-cloro-2 (trifluorometoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina
2-[(4-fluoro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
3-cloro-4-[[morfolin-2-il(fenil)metil]ossi]benzonitrilo
2-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenossi](fenil)metil]morfolina
5 2-[(2,5-diclorofenossi)(fenil)metil]morfolina
2-[(3-clorofenossi)(fenil)metil]morfolina
2-[(2-cloro-3,5-difluorofenossi)(fenil)metil]morfolina
2-[(4-cloro-2-metossi)fenossi](4-fluorofenil)metil]morfolina
2-[(4-cloro-2 metossi)fenossi](3-fluorofenil)metil]morfolina
10 2-[(2,3-diclorofenossi)(fenil)metil]morfolina
2 [(2,4-diclorofenossi)(fenil)metil]morfolina
2-[(2,3-diclorofenossi)(pindin 2 il)metil]morfolina
2-[(2,3-diclorofenossi)(fenil)metil]morfolina
2-{fenil[2 (trifluorometoxi)fenossi]metil]morfolina
15 2-[[2 (difluorometoxi)fenossi](fenil)metil]morfolina
2-[(4-cloro-2 metossi)fenossi](fenil)metil]morfolina
2 [(3-cloro-2-etossi)fenossi](piridin-2-il)metil]morfolina
2-[(2,4-diclorofenossi)(pindin 2-il)metil]morfolina
2-[(3-cloro-2-etossi)fenossi](piridin-2 il)metil]morfolina
20 2 [(2,3-difluorofenossi)(4-fluorofenil)metil]morfolina
2-[[4-cloro-2-(metossi)metil]fenossi](fenil)metil]morfolina
2-{fenil[2,3,4-trifluorofenossi]metil]morfolina
2 [(5-fluoro-2-metossi)fenossi](fenil)metil]morfolina
2-[(2-metossi-4-metilfenossi)(fenil)metil]morfolina
25 2-[(3-cloro-4-fluorofenossi)(fenil)metil]morfolina

393

- 2-[fenil(2 3 5-trifluorofenoxi)metil]morfolina
2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)(2 fluorofenil)metil]morfolina
5-[morfolin-2-il(fenil)metil]oxi]isoquinolina
2-[(4-cloro-3-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
5 6-[morfolin-2-il(fenil)metil]oxi]quinolina
2-[(2 3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
2-[(4-fluoro-2-metoxifenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
7-[morfolin-2-il(fenil)metil]oxi]quinolina
7-[morfolin-2-il(fenil)metil]oxi]isoquinolina
10 2-[(4-fluoro-2-metoxifenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina
2-[(4-cloro-3-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[(2 4-diclorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
2-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
2-[(2 4-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
15 2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)(2 fluorofenil)metil]morfolina
2-[(2 5-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(3-cloro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[(2-cloro-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[(5-fluoro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
20 2-[(5-cloro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[(2-cloro-3-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[(3-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina y
2-[[2 (difluorometoxi)-4-fluorofenoxi](fenil)metil]morfolina

- 25 18 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 que es 2-[(4-cloro-2

295
394

metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

19 Un compuesto de Fórmula Ia como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 para usar como medicamento

5

20 Uso de un compuesto de Fórmula Ia como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas

10

21 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en el que la función del transportador de monoaminas incluye la recaptación de serotonina o noradrenalina



15 22 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en el que la función del transportador de monoaminas incluye la recaptación de serotonina y noradrenalina

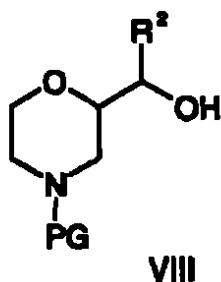
23 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 en el que el
20 trastorno es la incontinencia urinaria

326
345

24 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en el que el trastorno es la incontinencia genuina por estrés o incontinencia urinaria por estrés

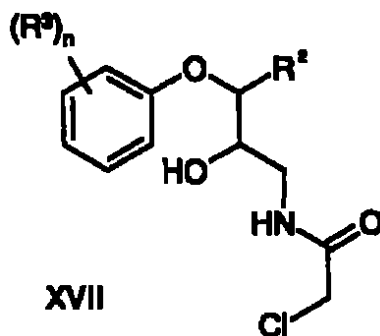
5

25 Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 incluyendo el procedimiento (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII



10 en la que PG es un grupo protector adecuado con un compuesto fenol de fórmula $(R^3)_n\text{PhOH}$ en condiciones adecuadas seguido de desprotección según sea necesario o

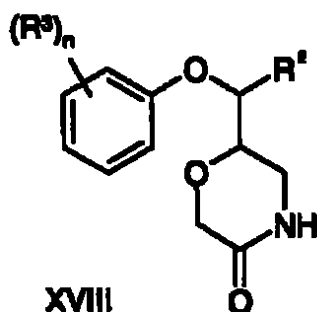
(ii) ciclar un compuesto de fórmula XVII



15 para proporcionar un compuesto de fórmula XVIII

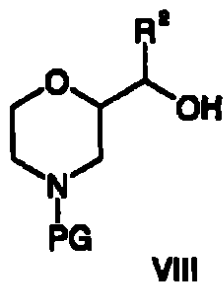
397
396

213

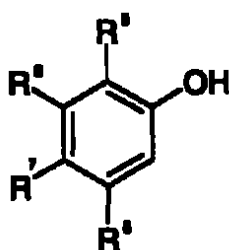


seguido de la retirada del oxígeno del carbonilo (= O) del grupo morfolinona

- 26 Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula Ia
5 como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 incluyendo el procedimiento (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII



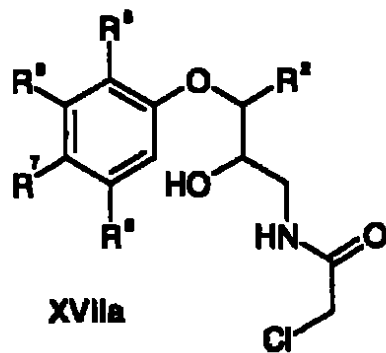
en la que PG es un grupo protector adecuado con un compuesto fenol de fórmula



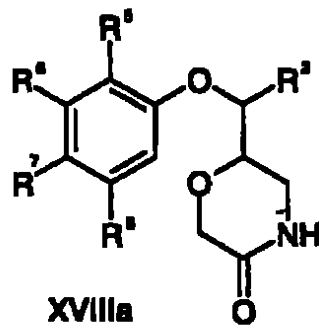
10

en condiciones adecuadas seguido de desprotección según sea necesano o
(ii) ciclar un compuesto de fórmula XVIIa

214



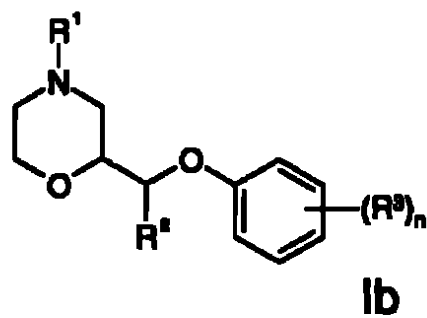
para proporcionar un compuesto de fórmula XVIIIa



seguido de la retirada del oxígeno del carbonilo (=O) del grupo morfolinona

5

27 Un compuesto de fórmula Ib



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que

los dos carbonos identificados con un ^{***} tienen la conformación S

R^1 es H o alquilo C_{1-6}

R^2 es fenilo o piridinilo que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , OH halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ o CN

5 n es un número entero de uno a cinco y

R^3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} OH halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$, o CN

con la condición de que el compuesto no es 2-[(2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

10

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que n es un número entero de uno a tres en el que R^2 es fenilo que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro cloro metilo o metoxi R^3 se selecciona independientemente entre metoxi cloro bromo fluoro metilo CF_3 , n -propilo o CN y R^1 es H

15

29 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que n es dos o tres R^2 es fenilo que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro cloro metilo o metoxi R^3 se selecciona independientemente entre metoxi cloro bromo fluoro metilo CF_3 n -propilo o CN y R^1 es H

20

25 30 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo en la que dicho compuesto se seleccionada entre el grupo compuesto por

(2S)-2-[(1S)-(4-Cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

(2S)-2-[(1S)-(2,3-Difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina

5 (2S)-2-[(1S)-(3-Cloro-2 fluorofenoxi)fenilmetil]morfolina

(2S)-2-[(1S)-(3-Fluorofenil)-o-toliloxi-metil]morfolina

(2S)-2-[(1S)-(2-Cloro-4 fluorofenoxi)-(3-metoxifenil)metil]morfolina

(2S)-2-[(1S)-(3-Fluorofenil)(2-metoxi-4-metilfenoxi)-metil]morfolina

(2S)-2-[(1S)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)(pindol-2-il)metil]morfolina

10 (2S)-2 [(1S)-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)-(3-fluorofenil)metil]morfolina y

(2S)-2-[(1S)-(4-Fluoro-2-metoxifenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina

31 (2S)-2-[(1S)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15

32 (2S)-2-[(1S)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

33 Besilato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

20 34 Besilato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino

35 Un besilato de (2S)-2 [(1S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina cristalino que tiene un espectro de difracción por rayos X en polvo que

25 comprende los siguientes valores $2\theta \pm 0.1$ medidos usando radiación

CuK α 16 6 18 9 y 22 4

**36 Una composición que comprende
una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con
5 la reivindicación 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un
vehículo farmacéuticamente aceptable**

**37 Una composición de acuerdo con la reivindicación 36 en la que dicho
compuesto es (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina o una
10 sal farmacéuticamente aceptable del mismo**

**38 Una composición de acuerdo con la reivindicación 37 en la que dicho
compuesto es besilato de (2S)-2-[(1S) (4-cloro-2
metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina**

15

**39 Uso de un compuesto de fórmula Ib como se ha definido en una
cualquiera de las reivindicaciones 27-33 en la fabricación de un medicamento
para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo compuesto por
ADHD Incontinencia genuina por estrés Incontinencia urinaria por estrés
20 depresión trastorno de ansiedad generalizado fibromialgia y dolor**

**40 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39 en el que
dicho compuesto es (2S) 2-[(1S)-(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo**

25 41 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 en el que

101

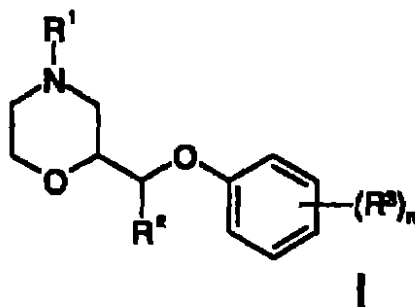
dicho trastorno es fibromialgia

42. Uso de besilato de (2S)-2-[(1S)-(4-cloro-2
metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina en la fabricación de un medicamento para el
5 tratamiento de fibromialgia



Resumen

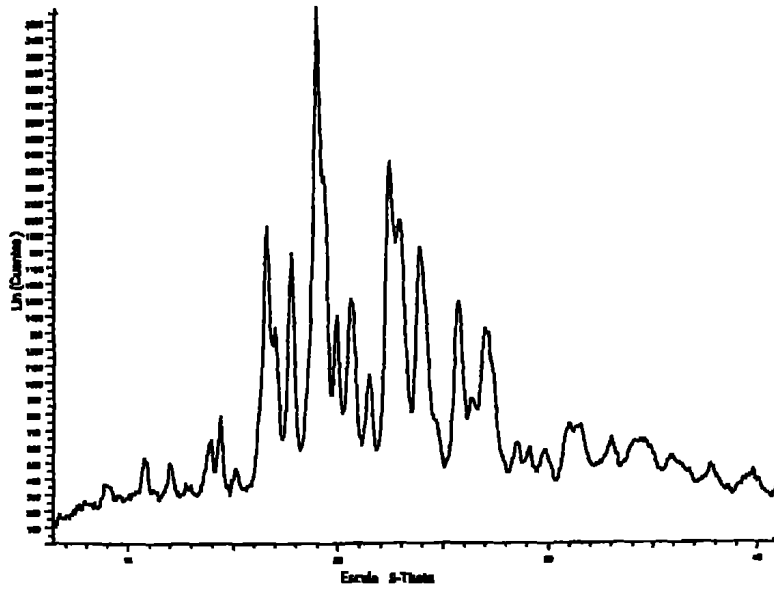
La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I



- 5 en la que R^1 R^2 R^3 y n tienen cualquiera de los valores definidos en la memoria descriptiva y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles como agentes en el tratamiento de afecciones que incluyen trastornos urinarios, dolor eyaculación precoz ADHD y fibromialgia También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más
- 10 compuestos de Fórmula I



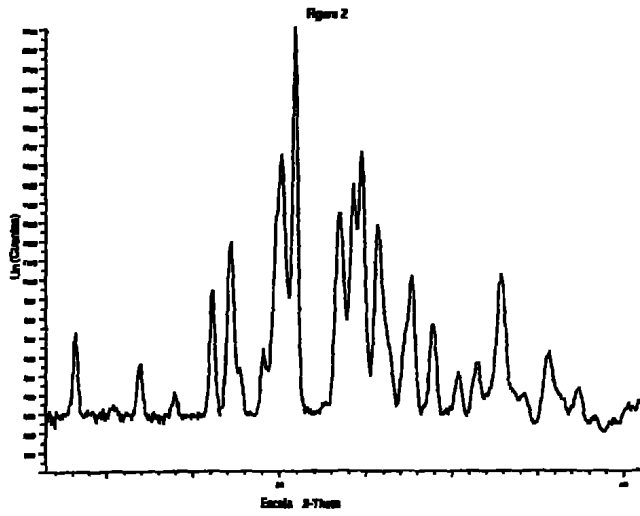
Figure 1



220

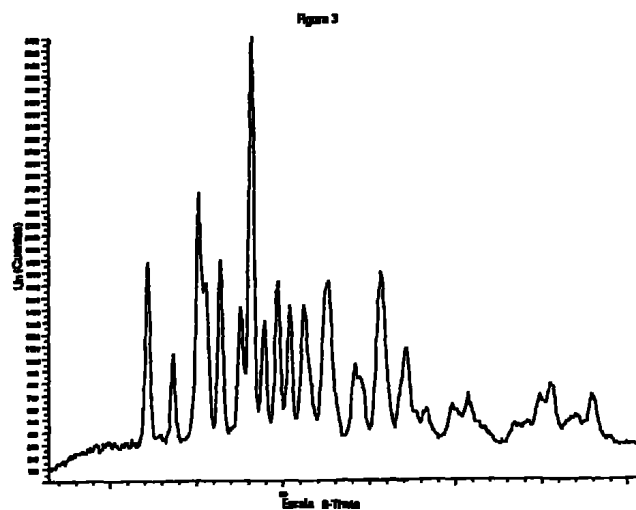
[Handwritten signature]

221

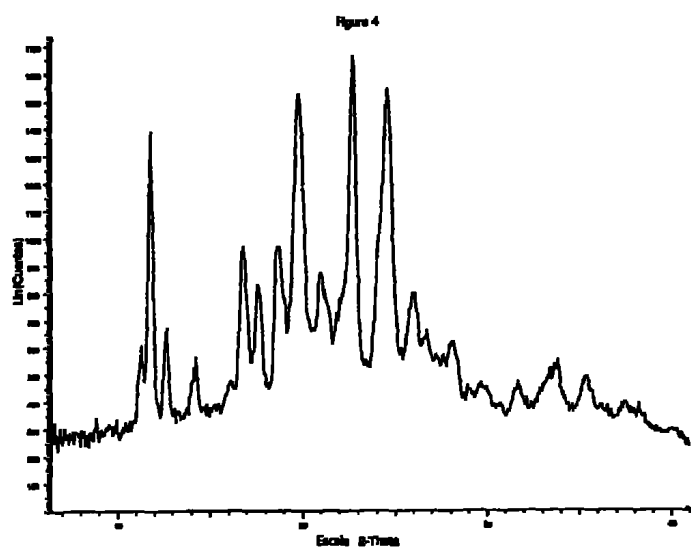


~~404~~

222

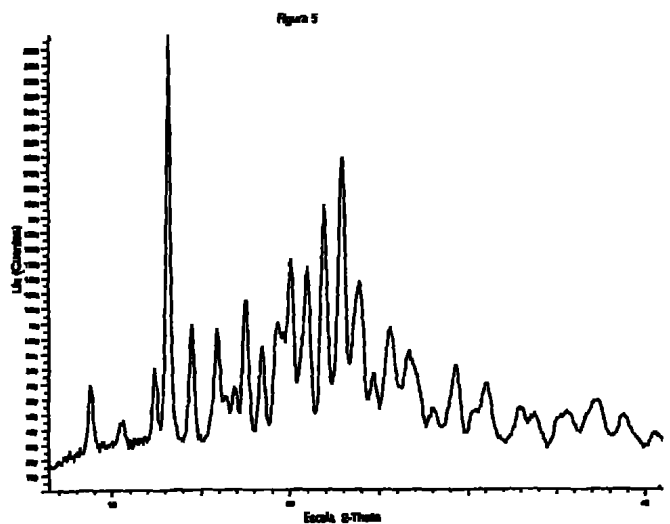


~~405~~



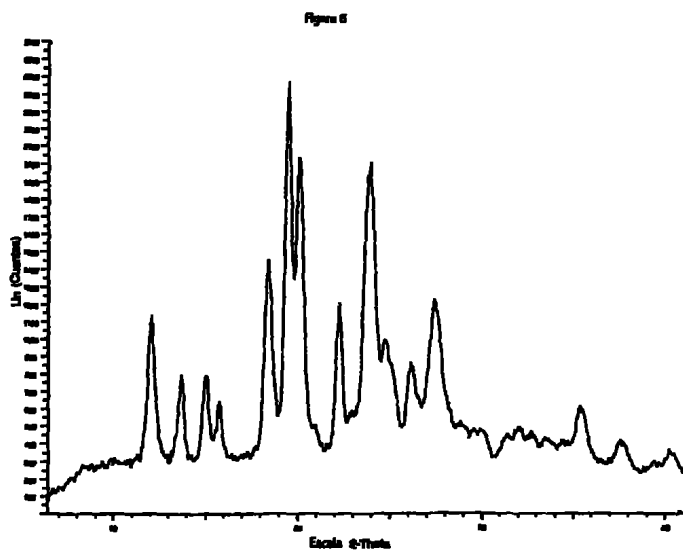
223

~~406~~



224

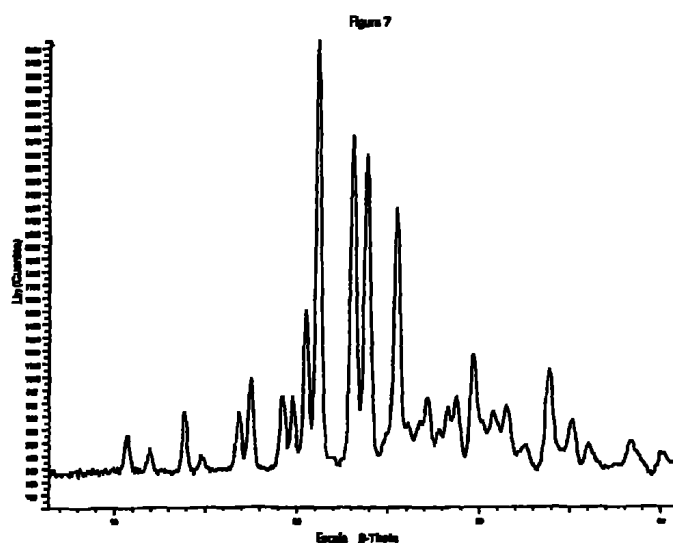
~~407~~



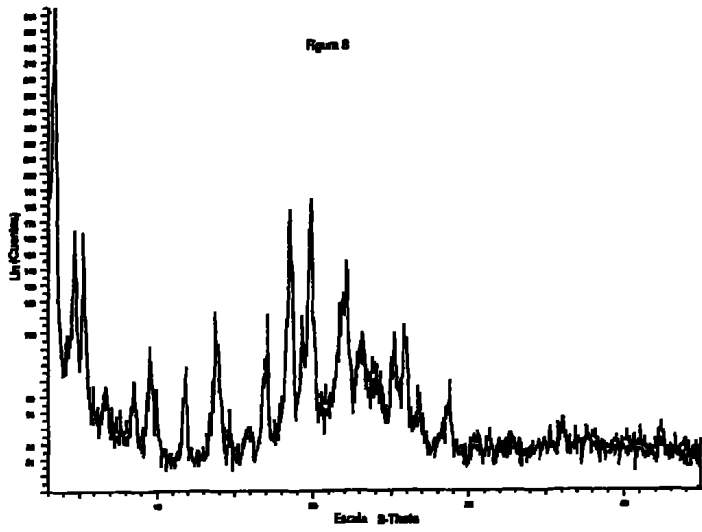
225

1

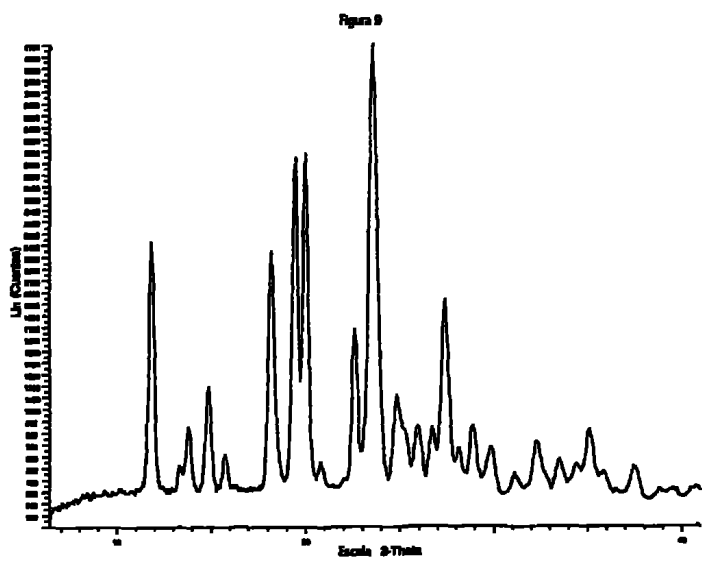
[Handwritten signature]



409



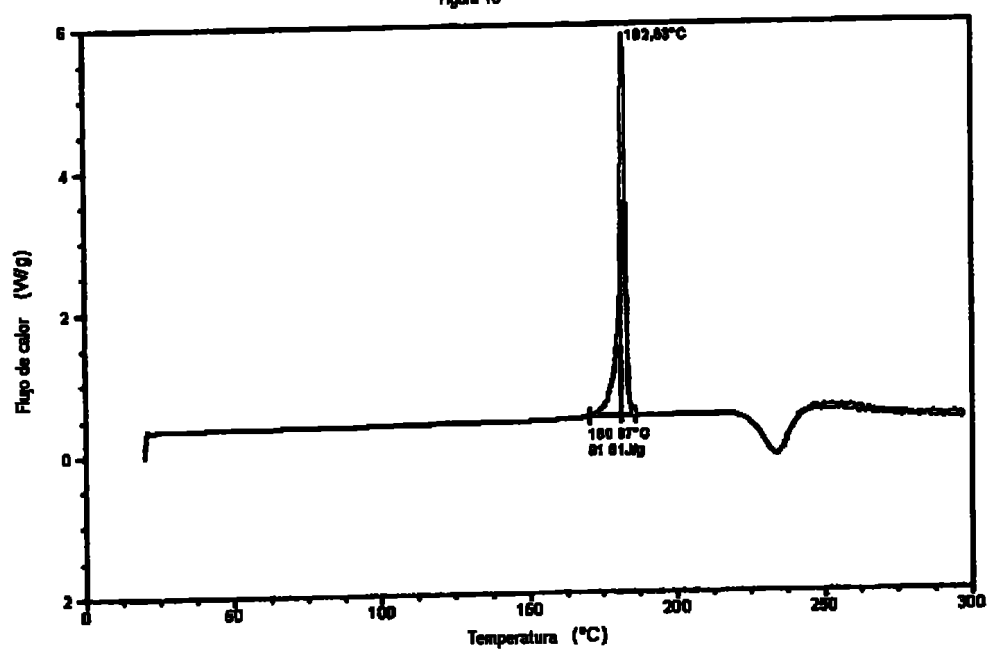
~~40~~



226

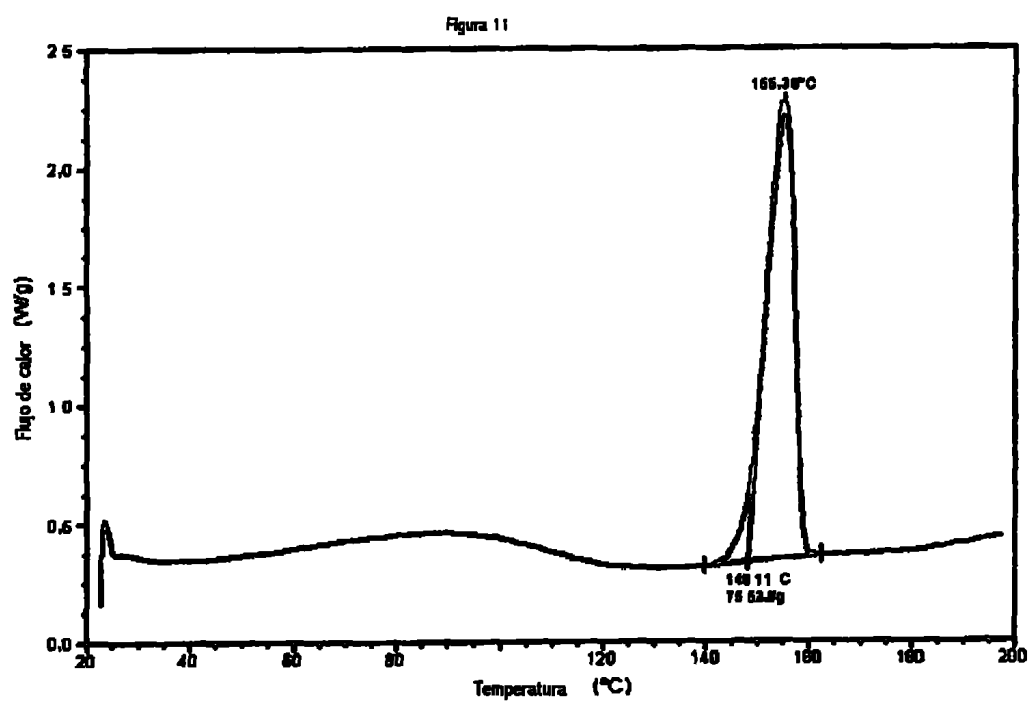
~~1~~

Figura 10



229

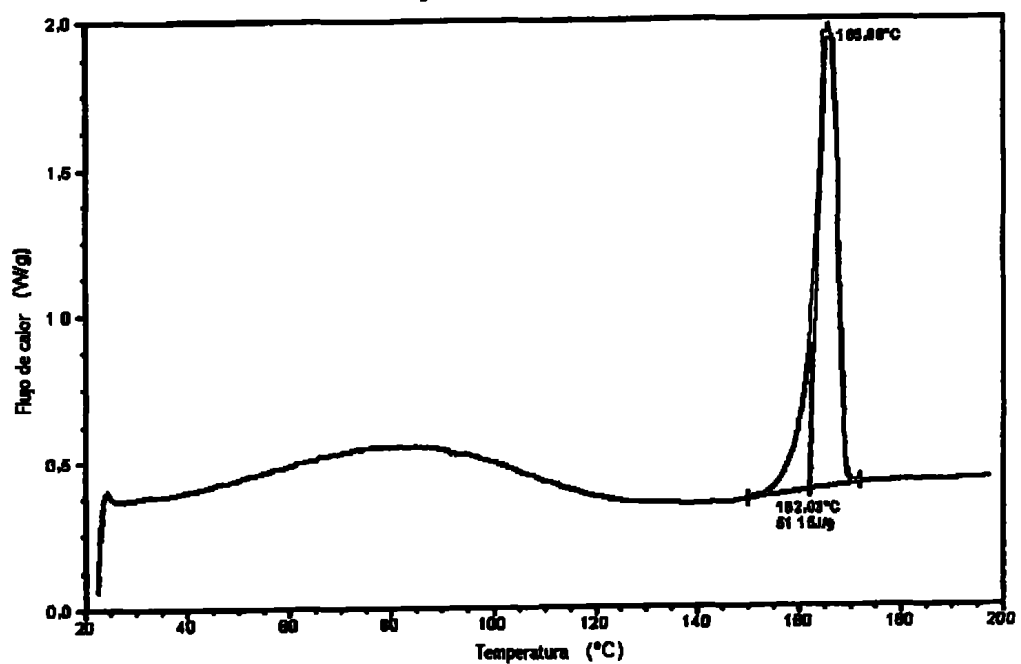
~~4/2~~



230

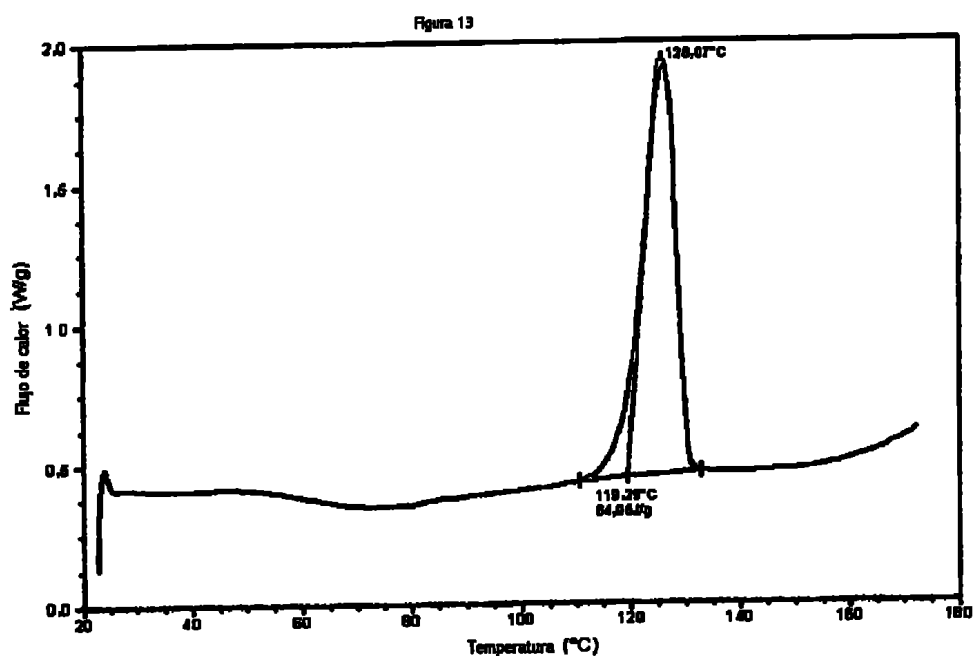
~~43~~

Figura 12



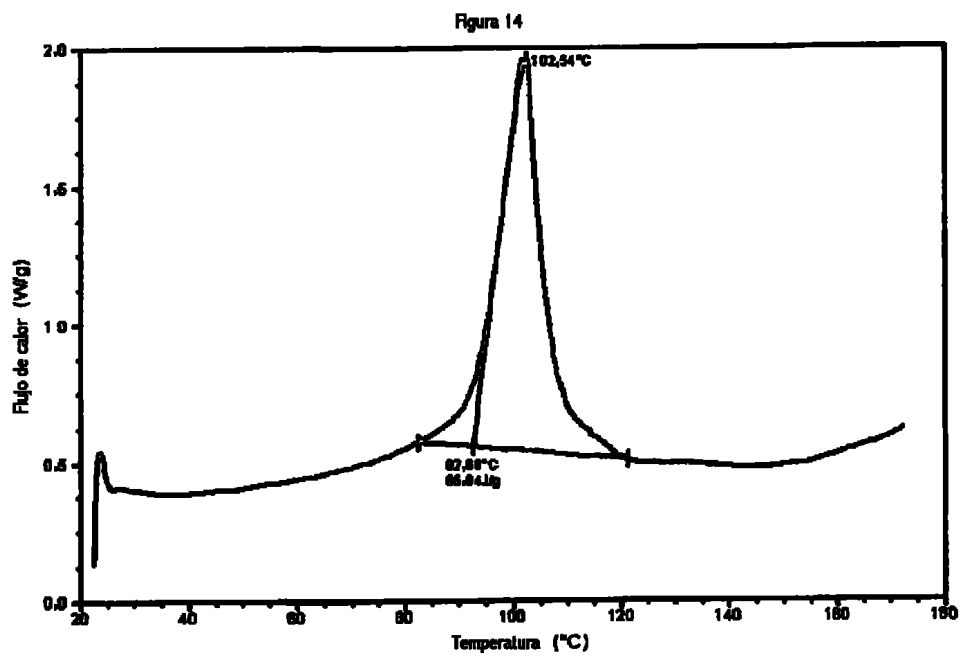
231

X
3



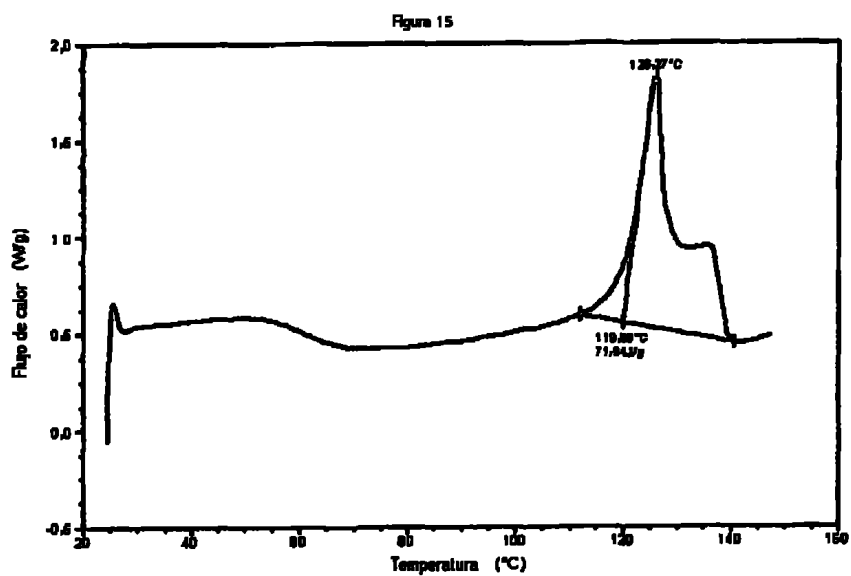
232

~~415~~



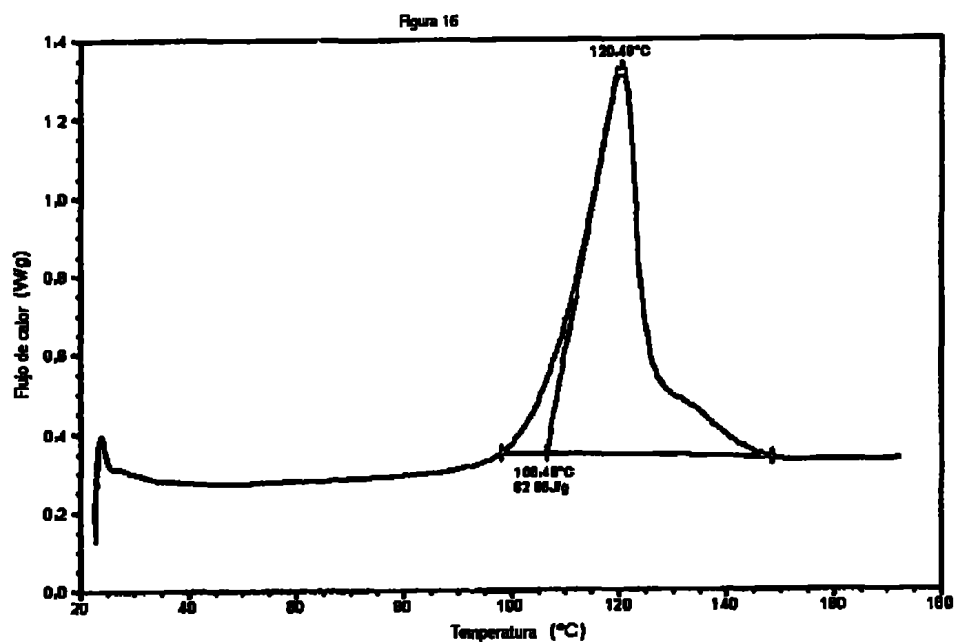
233

~~46~~



234

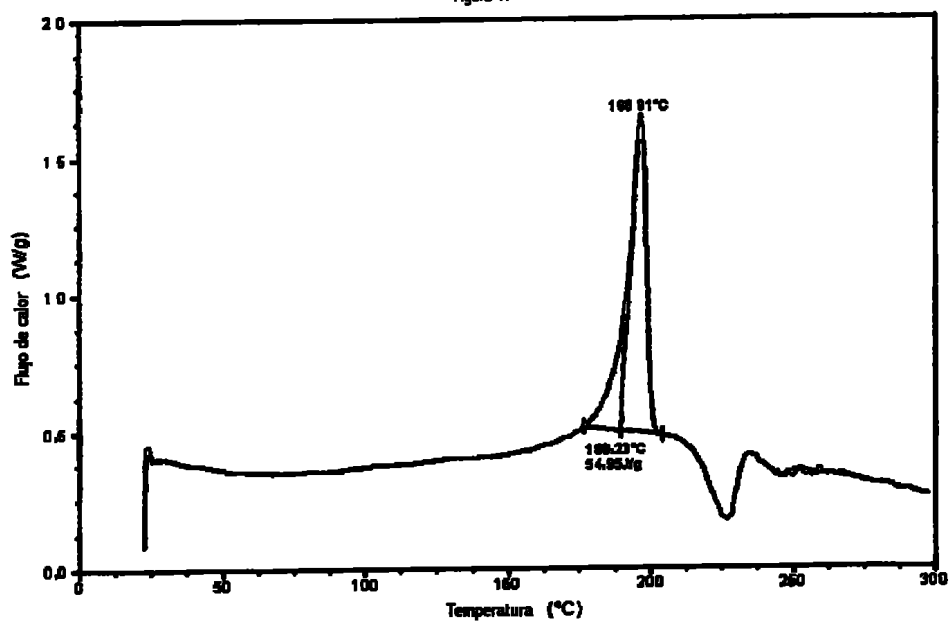
[Handwritten signature]



235

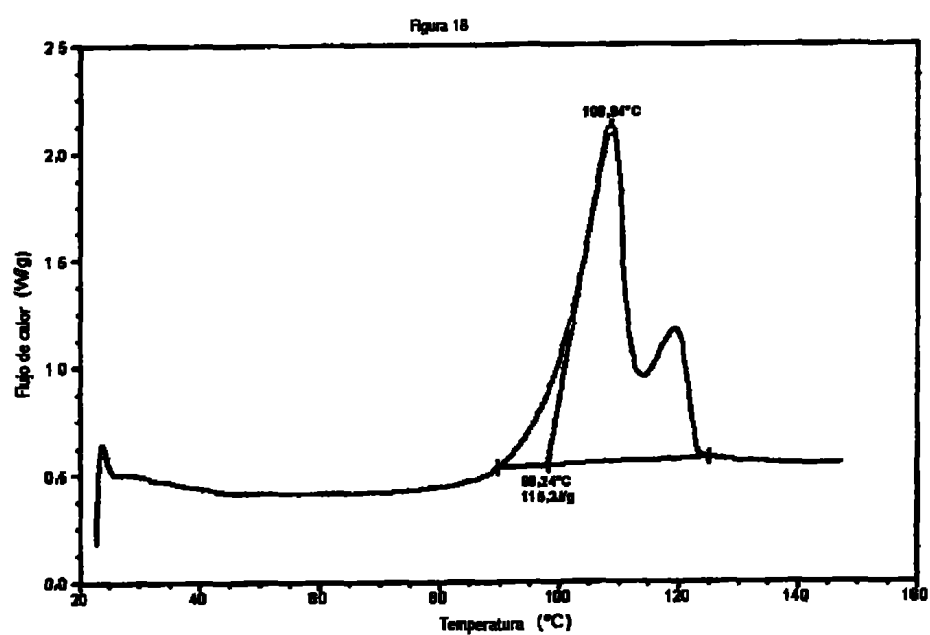
42

Figura 17



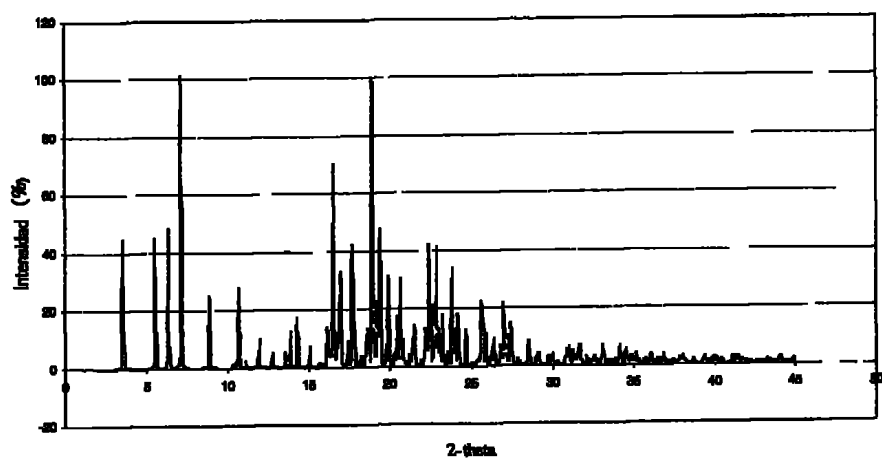
238

419

~~42~~

21

Figura 19



238

21

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

427
422

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

A

WOOD David J
Pfizer Research & Development
Ramsgate Road
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 71 1)

Fecha de envío (día/mes/año)		06.05.2006
Referencia del Solicitante o Agente		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
PC32096A		
Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)
PCT/IB2005/001154	20 04 2005	30 04 2004
Solicitante PFIZER LIMITED et al		

1 Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el Informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional en casos dados con los anexos correspondientes.

2 Una copia del Informe – en casos dados con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.

3 A petición de un organismo seleccionado la Oficina Internacional traducirá el Informe (pero no sus anexos) al Inglés y lo enviará a tal organismo.

4 **RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional el solicitante debe proceder dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301)

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud Internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del Informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido () puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada (ver también artículo 27 (8)). Tales atributos adicionales se pueden referir por ejemplo a excepciones de patentabilidad o requisitos para la revelación de la invención así como a claridad y apoyo de las reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx. 523666 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario Apoderado Morancho Alcaine N Tel. +49.89.2399-7462
--	--

Formulario PCT/PEAM16 (enero 2004)

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

427
423

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes) (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del Solicitante o Agente PC32086A	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA418)	
Referencia Internacional PCT/IB2005/001164	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 20.04.2005	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 30.04.2004
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o Clasificación Nacional y CIP INV C07D 211/00		
Solicitante PFIZER LIMITED et. al.		

1	Este Informe se trata del reporte de Examen Preliminar Internacional confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el Artículo 35 y enviado al solicitante según el Artículo 36.
2	Este INFORME comprende en total, 4 hojas, incluida esta carátula
3.	Además, este Informe posee ANEXOS, los mismos comprenden
a.	☒ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total 8 hojas aquí se trata de ☒ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este Informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de los reglamentos administrativos) ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo contienen una modificación por los motivos indicados en el punto 4 campo N° 1, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.
b.	☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), una lista de secuencias y/o las tablas correspondientes, solo en formato electrónico, tal como está indicado en el campo suplementario relativo a listas de secuencias (ver Instrucción Administrativa 802)

4	Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos
☒	Campo N° I Fundamento del Informe
☐	Campo N° II Prioridad
☐	Campo N° III No formulación de opinión sobre la novedad la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial
☐	Campo N° IV Falta de unidad de la invención
☒	Campo N° V Declaración fundada según el Artículo 35.2 con respecto a la novedad la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta declaración
☐	Campo N° VI Documentos específicos citados
☐	Campo N° VII Defectos específicos de la solicitud internacional
☐	Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 18.08.2005	Fecha de confección de este Informe 05.05.2006
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel ++49 89 2369-0 Tlx 523666 epmu d Fax: ++49 89 2369-4465	Funcionario Apoderado Cattell James Tel ++49 89 2369-8488

Formulario PCT/IPEA408 (carátula)(enero 2004)

027
124

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

- 1 Con respecto al idioma el informe está basado sobre la solicitud Internacional en el idioma en que fue presentada en tanto en este punto no se indique otra cosa
- ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos.
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12 3 y 23 1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud Internacional (según Regla 12 4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Regla 55 2 y/o 55 3)
- 2 Con respecto a los elementos de la Solicitud Internacional el informe se basa en *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el Artículo 14 son válidas como presentadas originalmente en el marco de este informe y no se adjuntan)*

Descripción páginas

1 – 138 presentadas originalmente

Reivindicaciones N°

1 – 28 presentadas con la solicitud

Ilustraciones Hojas

1/19 – 19/19 presentadas originalmente

- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al listado de secuencias ver campo adicional

- 3 ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos.

- ☐ Descripción páginas
- ☐ Reivindicaciones N°
- ☐ Ilustraciones hoja/figura
- ☐ Listado de secuencias (*especificar*)
- ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*)

- 4 ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones dado que las mismas según opinión del organismo y por los motivos expresados exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (Regla 70 2(c)) tal como se indica en el campo suplementario.

- ☐ Descripción páginas
- ☐ Reivindicaciones N
- ☐ Ilustraciones hojas/figuras
- ☐ Listado de secuencias (*especificar*)
- ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*)

Cuando corresponde el punto 4 algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación reemplazada

425

Campo N° V	Declaración fundada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad la actividad inventiva y la aplicabilidad Industrial documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta Declaración		
-------------------	---	--	--

1 Resolución

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	1 9 15-21 24 28
	No	Reivindicaciones	10-14 22 23 25
Actividad inventiva (IS)	Si	Reivindicaciones	
	No	Reivindicaciones	1 28
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	1 28
	No	Reivindicaciones	

2 Documentos y aclaraciones (regla 70 7)

ver hoja adjunta

425
426

- 1) Los documentos citados en el reporte de búsqueda están relacionados como numerados D1 D6 en su orden de citación. La Autoridad de Examen Preliminar Internacional intenta referirse a las secciones de esos documentos resaltados en el reporte de búsqueda a menos que especifique en otra parte.
- 2) D2 página 6 línea 14 revela compuestos y su uso en medicamentos dando el alcance a las reivindicaciones 10 11 12 13 14 22 23 y 25 bajo el Artículo 33(2) PCT similarmente a D4.
- 3) Reboxetina es conocida de D1 como un inhibidor de recaptación de norepinefrina y serotonina y como puede ser usada en el tratamiento de la incontinencia de fibromialgia.

Reboxetina es negada de la reivindicación 1

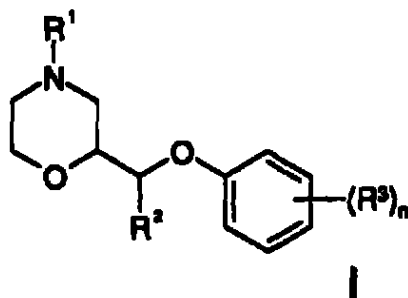
Una persona conocedora del tema sin embargo será conciente de D2 D4 que la reboxetina como compuesto existe. Esto es obvio por consiguiente el uso del compuesto conocido como alternativo de D1. El hombre experimentado llegaría a los compuestos y usos de las reivindicaciones 1-26 bajo el Artículo 33(3) PCT.

Allí parece no ser ningún dato comparativo en la aplicación que muestra cómo las tales alternativas han producido efecto mejorado inesperadamente sobre reboxetina.

- 4) Las reivindicaciones 17 a 19 no son claras bajo la Regla 8 PCT. Un segundo uso médico reivindicado debería definir una clauda condición real médica.
- 5) La reivindicación 9 relacionada al objeto-materia considerado por esta Autoridad puede ser cubierta por las provisiones de la Regla 67 1 (iv) PCT. Por lo tanto no formulará concepto alguno con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

REIVINDICACIONES

1 Uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en mamíferos en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas en el que el trastorno se selecciona entre trastornos humanos dolor eyaculación precoz ADHD y fibromialgia y el compuesto de Fórmula (I) es



y los derivados farmacéuticos y/o veterinariamente aceptables de los mismos en la que

R^1 es H o alquilo C_{1-6}

R^2 es anillo het, $(CH_2)_x$ anillo o R^4 donde cada uno de los grupos anillo het y R^4 está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} OH halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ $O(CH_2)_yCF_3$ CN $CONH_2$ $CON(H)$ -alquilo C_{1-6} CON (alquilo C_{1-6})₂ hidroxi-alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} SCF_3 alquilo C_{1-6} SO_2 - alquilo C_{1-4} -S alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} -S- alquilo C_{1-4} $NR^{10}R^{11}$ y $NR^{10}R^{11}$

cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6} OH halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ $O(CH_2)_yCF_3$ CN $CONH_2$ $CON(H)$ -alquilo C_{1-6} CON (alquilo C_{1-6})₂ hidroxi-alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} alcoxi C_{1-4} alcoxi C_{1-4} SCF_3 alquilo C_{1-6} - SO_2 alquilo C_{1-4} -S-alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} S alquilo C_{1-4} $NR^{10}R^{11}$ y $NR^{10}R^{11}$

n es 2 ó 3 en donde cuando n es 2 los dos grupos R^3 junto con el anillo

fenilo al que están unidos pueden representar un anillo bícíclico benzocondensado que comprende un grupo fenilo condensado a un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N O o S

R⁴ es un grupo fenilo condensado a un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N O ó S

R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y son independientemente H o alquilo C₁₋₄

y es 1 ó 2

z es un numero entero de 1 a 3

arilo es fenilo naftilo antracilo o fenantrilo y

het es un heterociclo aromático o no aromático de 4 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N O ó S opcionalmente condensado a un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o a un segundo heterociclo de 4 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N O ó S

con la condición de que el compuesto no es 2-[(2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

2 Uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R¹ es H

3 Uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó Reivindicación 2 en el que R² es fenilo o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N O ó S opcionalmente sustituido cada uno con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre

A27
428

alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ OH halo CF₃ OCF₃ OCHF₂ O(CH₂)_yCF₃ CN
CONH₂ CON(H)-alquilo C₁₋₆, CON(alquilo C₁₋₆)₂ hidroxi alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ SCF₃ alquilo C₁₋₆-SO₂- alquilo C₁₋₄ S
alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄-S- alquilo C₁₋₄ NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹

428
429

4 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R² es fenilo pindinilo ó tiazol en el que cada uno de los grupos fenilo pindinilo y tiazol están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆, OH halo CF₃, OCF₃ OCHF₂ O(CH₂)_yCF₃ CN CONH₂ CON(H)-alquilo C₁₋₆ CON(alquilo C₁₋₆)₂ hidroxi-alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, SCF₃ alquilo C₁₋₆-SO₂- alquilo C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄-S- alquilo C₁₋₄ NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹

5 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que los sustituyente opcionales para R² se seleccionan entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ OH halo CF₃ OCF₃ OCHF₂ CN y alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆

6 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que cada R³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ OH halo CF₃ OCF₃ OCHF₂ CN y alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆ o cuando n es 2 los dos grupos R³ junto con el anillo fenilo al que están unidos pueden representar un anillo bicíclico benzocondensado que comprende un grupo fenilo condensado a un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N O ó S

7 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que cada R³

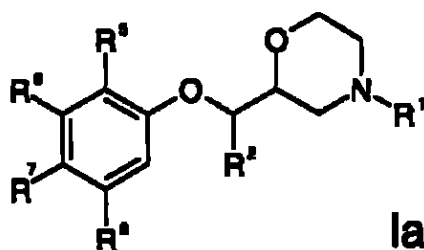
se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN y alcoxí C₁₋₄-alquilo C₁₋₆

429
430

8 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que cada R³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃, alcoxí C₁₋₃, OH, F, Cl, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN y alcoxí C₁₋₃-alquilo C₁₋₃.

9 Un método de tratamiento de trastornos urinarios, dolor, eyaculación precoz, ADHD o fibromialgia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8

10 Un compuesto de Fórmula Ia



y los derivados farmacéuticos y/o veterinariamente aceptables del mismo en la que

R¹, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹ y z anillo y het son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10

R⁵ es alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, O(CH₂)_yCF₃, CN, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₄-alcoxí C₁₋₄, SCF₃, alquilo C₁₋₆-SO₂-, alquilo C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄ ó alquilo C₁₋₄-S-

cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, O(CH₂)_yCF₃, CN, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₄-alcoxí C₁₋₄, SCF₃, alquilo C₁₋₆-SO₂-, alquilo C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄ ó alquilo C₁₋₄-S-

450
431

o dos de R^6 R^7 ó R^8 junto con el anillo fenilo al que están unidos pueden representar un anillo bicíclico benzocondensado que comprende un grupo fenilo condensado a un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N O ó S

con la condición de que al menos uno de R^6 R^7 ó R^8 no es H

11 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que R^5 es alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-8} halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ CN ó alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-8}

12 Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10 ó Reivindicación 11 en el que cada uno de R^6 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre H alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-8} halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ CN y alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-8}

13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 en el que R^1 es H

14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 en el que R^1 es H

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-8} OH halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ y CN

R^6 es alquilo C_{1-8} alcoxi C_{1-8} OCF_3 ó $OCHF_2$ y

cada uno de R^6 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre H y halo

15 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en la que el compuesto se selecciona entre

427
432

2 [(4-cloro-2 etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[(4-cloro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[[4-cloro-2 (difluorometoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina
2-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(4-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(3-cloro-2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(4-cloro-2 fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[(2 3-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[(4-cloro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(2 4-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(3-cloro-2 fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(2-cloro-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(4-cloro-2 (trifluorometoxi)fenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(2 3-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[(2 4-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
5-cloro-2 [morfolin 2-il(fenil)metoxi]benzonitrilo
3-metoxi-4-[morfolin 2 il(fenil)metoxi]benzonitrilo
8-[morfolin 2 il(fenil)metoxi]quinolina
2-[(3-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(4-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[[4-cloro-2 (trifluorometoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina
2 [(4-fluoro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
3-cloro-4-[[morfolin-2 il(fenil)metil]oxi]benzonitrilo
2 [(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(2 5-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(2-cloro-3 5-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(4-cloro-2 metoxifenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina

437
423

2 [(4-cloro-2-metoxifenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina

2 [(2 3-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

2 [(2 4-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

2 [(2 3-diclorofenoxi)(piridin-2 il)metil]morfolina

2 [(2 3-diclorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

2 [(4-cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

2 [(3-cloro-2-etoxifenoxi)(pindin 2 il)metil]morfolina

2-[(2 4-diclorofenoxi)(pindin 2 il)metil]morfolina

2 [(3-cloro-2-etoxifenoxi)(pindin 2-il)metil]morfolina

2 [(2 3-difluorofenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina

2 [(4-cloro-2 (metoximetil)fenoxi)(fenil)metil]morfolina

2 [fenil(2 3 4-trifluorofenoxi)metil]morfolina

2 [(5-fluoro-2 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[(2 metoxi-4-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[(3-cloro-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

2-[fenil(2 3 5-trifluorofenoxi)metil]morfolina

2-[(4-cloro-2 metoxifenoxi)(2 fluorofenil)metil]morfolina

5-[[morfolin-2 il(fenil)metil]oxi]isoquinolina

2-[(4-cloro-3 metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

6-[[morfolin-2 il(fenil)metil]oxi]quinolina

2 [(2 3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina

2 [(4-fluoro-2 metoxifenoxi)(3 fluorofenil)metil]morfolina

7-[[morfolin 2-il(fenil)metil]oxi]quinolina

7-[[morfolin 2 il(fenil)metil]oxi]isoquinolina

2 [(4-fluoro-2 metoxifenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina

2-[(4-cloro-3-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina

2 [(2 4-diclorofenoxi)(3 fluorofenil)metil]morfolina

2-[(2-cloro-4 fluorofenoxi)(3 fluorofenil)metil]morfolina
2 [(2 4-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina
2 [(4-cloro-2-metoxifenoxi)(2 fluorofenil)metil]morfolina
2 [(2 5-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(3-cloro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(2 cloro-5 fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(5-fluoro-2 metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(5-cloro-2-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina
2-[(2-cloro-3-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina
2 [(3-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina y
2 [(2-(difluorometoxi)-4 fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina

16 Un compuesto de Fórmula Ia como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 para usar como medicamento

17 Uso de un compuesto de Fórmula Ia como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la regulación de la función del transportador de monoaminas

18 Uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 20 en el que la función del transportador de monoaminas incluye la recaptación de serotonina o noradrenalina

19 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que la función del transportador de monoaminas incluye la recaptación de serotonina y noradrenalina

20 Uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 19 en el que el

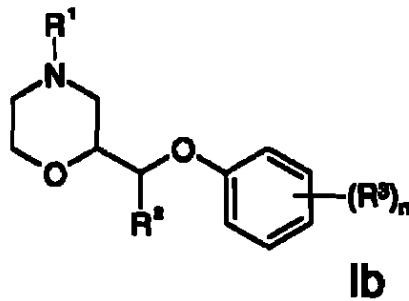
235
434

trastorno es la incontinencia urinaria

~~435~~
435

21 Uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 20 en el que el trastorno es la incontinencia genuina por estrés o incontinencia urinaria por estrés

22 Un compuesto de fórmula Ib



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que

los dos carbonos identificados con un * tienen la conformación S

R¹ es H o alquilo C₁₋₈

R² es fenilo o piridinilo que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂ ó CN

n es dos o tres y

R³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂ ó CN

con la condición de que el compuesto no es 2 [(2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

23 Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 22 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que n es dos ó tres en el que R² es fenilo que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, metilo o metoxi. R³ se

selecciona independientemente entre metoxi cloro bromo fluoro metilo CF₃
n-propilo ó CN y R¹ es H

125
436

24 Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 22 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que dicho compuesto se seleccionada entre el grupo compuesto por

(2S)-2-[(1S)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

(2S)-2-[(1S)-(2,3-Difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina

(2S)-2-[(1S)-(3-Cloro-2-fluorofenoxi)fenilmetil]morfolina

(2S)-2-[(1S)-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)-(3-metoxifenil)metil]morfolina

(2S)-2-[(1S)-(3-Fluorofenil)(2-metoxi-4-metilfenoxi)metil]morfolina

(2S)-2-[(1S)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina

(2S)-2-[(1S)-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)-(3-fluorofenil)metil]morfolina y

(2S)-2-[(1S)-(4-Fluoro-2-metoxifenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina

25 Una composición que comprende

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 22 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable

26 Uso de un compuesto de fórmula Ib como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 21-24 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo compuesto por ADHD, incontinencia genuina por estrés, incontinencia urinaria por estrés, depresión, trastorno de ansiedad generalizado, fibromialgia y dolor.

PATENT COOPERATION TREATY

A26
437From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To

WOOD David J
Pfizer Research and Development
Ramegate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNEEUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

08 MAY 2006

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

05.05.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32098A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/001154International filing date (day/month/year)
20.04.2005Priority date (day/month/year)
30.04.2004Applicant
PFIZER LIMITED et al

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes if any established on the international application
- 2 A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
- 3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices
- 4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301)

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 report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5) which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State the claimed invention is patentable or not (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate for example to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

FILING	☒
DEBIT NOTE	☐
RENEWALS	☐
RECORDABLE	☐

Name and mailing address of the international
preliminary examining authorityEuropean Patent Office
D-80289 Munich
Tel: +49 89 2369 0 Tlx: 523856 apmu d
Fax: +49 89 2369 4465

Authorized Officer

Morancho Alcaine
Tel: +49 89 2369-7482

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

437
438

Applicant's or agent's file reference PC32086A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/IB2005/001154	International filing date (day/month/year) 20.04.2005	Priority date (day/month/year) 30.04.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV C07D211/00		
Applicant PFIZER LIMITED et al		
1 This report is the international preliminary examination report established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2 This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. 3 This report is also accompanied by ANNEXES comprising a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 9 sheets as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto in electronic form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4 This report contains indications relating to the following items. ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 18.05.2005	Date of completion of this report 05.05.2008	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 23699-0 Fax: +49 89 23699-4485	Authorized officer Cattell James Telephone No. +49 89 23699-8488 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/IB2005/001154

239

Box No. I Basis of the report

- 1 With regard to the language this report is based on the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the International application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
- 2 With regard to the elements of the international application this report is based on (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):

Description Pages

1-138 as originally filed

Claims Numbers

1-28 filed with the demand

Drawings Sheets

1/19-18/19 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

- 3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

- 4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

If item 4 applies some or all of these sheets may be marked superseded

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/IB2005/001154

229
440

Box No 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 9 15-21 24 26
	No	Claims	10-14 22,23 25
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-26
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 26
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/IB2005/001154

440
441

- 1) The documents cited in the search report are to be regarded as being numbered D1 D6 in their order of citation. The IPEA intend to refer to the sections of these documents highlighted in the search report unless otherwise specified.
- 2) D2 page 6 lines to 14 discloses compounds and their use in medicine within the scope of claims 10 11 12 13 14 22 23 and 25 under Article 33(2) PCT similarly for D4.
- 3) Reboxetine is known from D1 as a reuptake inhibitor of norepinephrine and serotonin and as such can be used to treat incontinence of fibromyalgia.

Reboxetine is disclaimed from claim 1.

The skilled man however would be aware from D2 D4 that reboxetine like compounds exist. It would be obvious therefore to use such known compounds as alternatives of D1. Hence the skilled man would arrive at the compounds and uses of claims 1 26 under Article 33(3) PCT.

There appears to be no comparative data in the application showing how such alternatives have produced an effect unexpectedly improved over reboxetine.

- 4) Claims 17 to 19 are unclear under Rule 6 PCT. A second medical use claim should define a clear real medical condition.
- 5) Claim 9 relates 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).

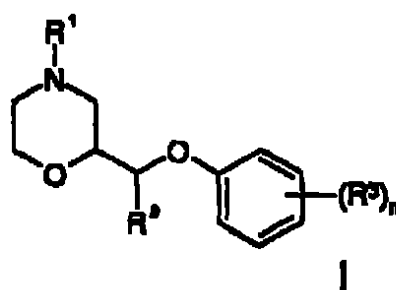
442

PC32088A

135

Claims

- 1 Use of a compound of Formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in mammals in which the regulation of monoamine transporter function is implicated wherein the disorder is selected from urinary disorders pain premature ejaculation ADHD and fibromyalgia and the compound of Formula (I) is



- and pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof wherein.

R¹ is H or C₁-₆alkyl

- R² is aryl het, (CH₂)₂aryl or R⁴ wherein each of the aryl het and R⁴ groups is optionally substituted by at least one substituent independently selected from C₁-₆alkyl C₁-₆alkoxy OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, O(CH₂)₃CF₃, CN, CONH₂, CON(H)C₁-₆alkyl, CON(C₁-₆alkyl)₂, hydroxy-C₁-₆alkyl, C₁-₆alkoxy-C₁-₆alkyl, C₁-₆alkoxy-C₁-₆alkoxy, SCF₃, C₁-₆alkyl-SO₂, C₁-₆alkyl-S-C₁-₆alkyl, C₁-₆alkyl-S, C₁-₆alkylNR¹⁰R¹¹ and NR¹⁰R¹¹

- each R³ is independently selected from C₁-₆alkyl, C₁-₆alkoxy, OH, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, O(CH₂)₃CF₃, CN, CONH₂, CON(H)C₁-₆alkyl, CON(C₁-₆alkyl)₂, hydroxy-C₁-₆alkyl, C₁-₆alkoxy-C₁-₆alkyl, C₁-₆alkoxy-C₁-₆alkoxy, SCF₃, C₁-₆alkylSO₂, C₁-₆alkyl-S-C₁-₆alkyl, C₁-₆alkyl-S, C₁-₆alkylNR¹⁰R¹¹ and NR¹⁰R¹¹

- n is 2 or 3 wherein when n is 2 the two R³ groups together with the phenyl ring to which they are attached may represent a benzofused bicyclic ring comprising a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a phenyl group fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one N, O or S heteroatom

236
19

442

443

PC32096A

136

R^4 is a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a phenyl group fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one N, O or S heteroatom

R^{10} and R^{11} are the same or different and are independently H or C_{1-4} alkyl

5

y is 1 or 2

z is an integer from 1 to 3

aryl is phenyl, naphthyl, anthracyl or phenanthryl and

10

het is an aromatic or non-aromatic 4-, 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N, O or S heteroatom, optionally fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a second 4-, 5- or 6-membered heterocycle which contains at least one N, O or S heteroatom

15

provided that the compound is not 2-[(2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2 Use of a compound according to Claim 1 wherein R^1 is H

d 2

20

3 Use of a compound according to Claim 1 or Claim 2 wherein R^2 is phenyl or an aromatic 5- or 6-membered heterocycle containing at least one N, O or S heteroatom, each optionally substituted by at least one substituent independently selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_yCF_3$, CN, $CONH_2$, $CON(H)C_{1-4}$ alkyl, $CON(C_{1-4}alkyl)_2$, hydroxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, SCF_3 , $C_{1-4}alkyl-SO_2-C_{1-4}alkyl$, $S-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl-S-C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl-S-C_{1-4}alkylNR^{10}R^{11}$ and $NR^{10}R^{11}$

25

a 3

30

4 Use of a compound according to Claim 3 wherein R^2 is phenyl, pyridinyl or thiazole wherein each of the phenyl, pyridinyl and thiazole groups is optionally substituted by at least one substituent independently selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, OH, halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $O(CH_2)_yCF_3$, CN, $CONH_2$, $CON(H)C_{1-4}$ alkyl, $CON(C_{1-4}alkyl)_2$, hydroxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy

a 4

444

PC32098A

137

SCF₃, C₁₋₆alkyl-SO₂- C₁₋₄alkyl-S-C₁₋₄alkyl C₁₋₄alkyl-S- C₁₋₄alkylNR¹⁰R¹¹ and NR¹⁰R¹¹

5 Use of a compound according to any preceding claim wherein
 5 the optional substituents for R² are selected from C₁₋₆alkyl C₁₋₆alkoxy OH, halo CF₃ OCF₃ OCHF₃ CN and C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl C 5

6 Use of a compound according to any preceding claim wherein
 each R³ is independently selected from C₁₋₆alkyl C₁₋₆alkoxy OH
 10 halo CF₃ OCF₃ OCHF₃ CN and C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl or when n is
 2 the two R³ groups together with the phenyl ring to which they are
 attached may represent a benzofused bicyclo ring comprising a
 phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a
 phenyl group fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group
 15 containing at least one N O or S heteroatom C 6

7 Use of a compound according to Claim 6 wherein each R³ is
 independently selected from C₁₋₆alkyl C₁₋₆alkoxy OH halo, CF₃,
 OCF₃, OCHF₃, CN and C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl C 7

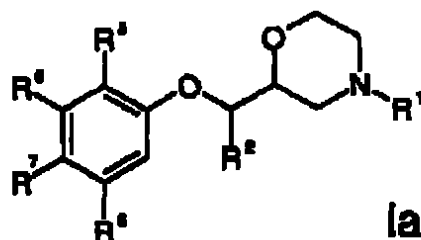
8 Use of a compound according to Claim 7 wherein each R³ is
 independently selected from C₁₋₆alkyl C₁₋₆alkoxy OH F Cl CF₃,
 OCF₃, OCHF₃, CN and C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl C 8

9 A method of treatment of urinary disorders pain premature
 ejaculation ADHD or fibromyalgia which comprises administering a
 therapeutically effective amount of a compound of Formula I as
 defined in any of Claims 1 to 8. C 11

30 10 A compound of Formula Ia

PC32096A

138



and pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof wherein

R^1 R^2 R^6 R^{10} R^{11} y z aryl and het are as defined in any of Claims 1 to 10

R^5 is C_{1-8} alkyl C_{1-8} alkoxy halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ $O(CH_2)_yCF_3$ CN hydroxy- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkoxy SCF_3 C_{1-8} alkyl- SO_2 C_{1-8} alkyl-S- C_{1-8} alkyl or C_{1-8} alkyl-S-

R^6 R^7 and R^8 are each independently selected from H C_{1-8} alkyl C_{1-8} alkoxy halo CF_3 OCF_3 $OCHF_2$ $O(CH_2)_yCF_3$ CN hydroxy- C_{1-8} alkyl C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkoxy SCF_3 C_{1-8} alkyl SO_2 C_{1-8} alkyl-S- C_{1-8} alkyl or C_{1-8} alkyl-S-

or two of R^6 R^7 or R^8 together with the phenyl ring to which they are attached may represent a benzofused bicyclic ring comprising a phenyl group fused to a 5- or 6-membered carbocyclic group or a phenyl group fused to a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one N O or S heteroatom provided that at least one of R^6 R^7 or R^8 is not H

11 A compound according to Claim 10 wherein R^5 is C_{1-8} alkyl C_{1-8} alkoxy halo, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$ CN or C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl

12 A compound according to Claim 10 or Claim 11 wherein R^6 R^7 and R^8 are each independently selected from H C_{1-8} alkyl C_{1-8} alkoxy halo CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN and C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl

13. A compound according to any of Claims 10 to 12, wherein R^1 is H

PC32096A

139

14. A compound according to any of Claims 10 to 13 wherein R¹ is H

R² is phenyl optionally substituted by at least one substituent selected from C₁₋₆alkyl C₁₋₆alkoxy OH halo CF₃, OCF₃, OCHF₃ and CN

R⁵ is C₁₋₆alkyl C₁₋₆alkoxy OCF₃ or OCHF₃, and

R⁶ R⁷ and R⁸ are each independently selected from H and halo

15 A compound according to Claim 10 wherein the compound is selected from:

2-[(4-chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-chloro-2-(difluoromethoxy)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(3-chloro-2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-chloro-2-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(2,3-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-chloro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(2,4-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(3-chloro-2-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(2-chloro-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(2,3-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(2,4-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

3-chloro-2-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile

3-methoxy-4-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile

8-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]quinoline

2-[(3-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

2-[(4-fluoro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

3-chloro-4-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile

2-[(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

447 ~~446~~

PC32096A

140

- 2-[(2,5-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(2-chloro-3,5-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine
 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine
 5 2-[(2,3-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(2,4-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(2,3-dichlorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine
 2-[(2,3-dichlorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 10 2-[(3-chloro-2-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine
 2-[(2,4-dichlorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine
 2-[(3-chloro-2-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine
 2-[(2,3-difluorophenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine;
 2-[(4-chloro-2-(methoxymethyl)phenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
 15 2-[phenyl(2,3,4-trifluorophenoxy)methyl]morpholine
 2-[(5-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(2-methoxy-4-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(3-chloro-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[phenyl(2,3,5-trifluorophenoxy)methyl]morpholine
 20 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(2-fluorophenyl)methyl]morpholine,
 5-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]isoquinoline
 2-[(4-chloro-3-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 6-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]quinoline
 2-[(2,3-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine
 25 2-[(4-fluoro-2-methoxyphenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine,
 7-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]quinoline
 7-[[morpholin-2-yl(phenyl)methyl]oxy]isoquinoline
 2-[(4-fluoro-2-methoxyphenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine
 2-[(4-chloro-3-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 30 2-[(2,4-dichlorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine
 2-[(2-chloro-4-fluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine
 2-[(2,4-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine
 2-[(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(2-fluorophenyl)methyl]morpholine
 2-[(2,5-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

448
TET

PC32098A

141

2-[(3-chloro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(2-chloro-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(5-fluoro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(5-chloro-2-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 5 2-[(2-chloro-3-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine
 2-[(3-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine and
 2-[[2-(difluoromethoxy)-4-fluorophenoxy](phenyl)methyl]morpholine

10 16. A compound of Formula Ia as defined in any of Claims 12 to 18 for use as a medicament. JK

15 17 Use of a compound of Formula Ia as defined in any of Claims 10 to 15 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder in which the regulation of monoamine transporter function is implicated. C 10

20 18 Use of a compound according to Claim 20 wherein the monoamine transporter function includes serotonin or noradrenaline reuptake. C 21

25 19 Use of a compound according to Claim 17 wherein the monoamine transporter function includes serotonin and noradrenaline reuptake. 22

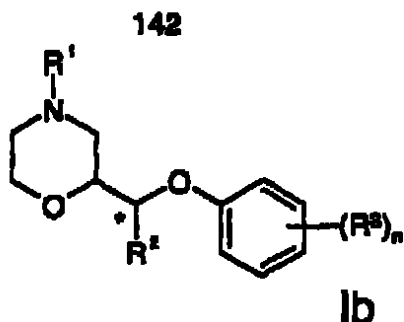
20 20 Use of a compound according to Claim 19 wherein the disorder is urinary incontinence. 13

30 21 Use of a compound according to Claim 20 wherein the disorder is genuine stress incontinence or stress urinary incontinence. 26

22 A compound of formula Ib

149

PC32096A



27

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein
 both of the carbons identified with a * are of the S conformation
 R¹ is H or C₁₋₆alkyl
 5 R² is phenyl or pyridinyl that is optionally substituted by one to three
 substituents independently selected from C₁₋₆alkyl C₁₋₆alkoxy OH
 halo CF₃, OCF₃, OCHF₃, or CN
 n is two or three and
 R³ is independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy OH halo
 10 CF₃, OCF₃, OCHF₃, or CN
 provided that the compound is not 2-[(2-
 ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine

15 23 A compound according to claim 22 or a pharmaceutically
 acceptable salt thereof wherein n is two or three, R² is phenyl that
 is optionally substituted by one to three substituents independently
 selected from fluoro, chloro methyl or methoxy R³ is
 20 independently selected from methoxy chloro bromo fluoro
 methyl CF₃, n-propyl or CN and R¹ is H

4

24 A compound according to claim 22 or a pharmaceutically
 acceptable salt thereof wherein said compound is selected from
 the group consisting of

- 25 (2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy) (phenyl) methyl]
 morpholine
 (2S)-2-[(1S)-(2,3-Difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]
 morpholine

30

PC32086A

148

(2S)-2-[(1S)-(3-Chloro-2-fluorophenoxy) phenyl methyl]
morpholine

(2S)-2-[(1S)-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-(3-methoxyphenyl)
methyl] morpholine

5 (2S)-2-[(1S)-(3-Fluorophenyl)(2-methoxy-4-methylphenoxy)-
methyl]morpholine

(2S)-2-[(1S)-(4-chloro-2-methoxyphenoxy)(pyridin-2
yl)methyl]morpholine

10 (2S)-2 [(1S)-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-(3-
fluorophenyl)methyl] morpholine and
(2S)-2-[(1S)-(4-Fluoro-2-methoxyphenoxy)(3-
fluorophenyl)methyl] morpholine

15 25. A composition comprising
a therapeutically effective amount of a compound according to
claim 22 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a
pharmaceutically acceptable carrier

20 26 Use of a compound of Formula Ib as defined in any one of
Claims 21-24 in the manufacture of a medicament for the treatment
of a disorder selected from the group consisting of ADHD
genuine stress incontinence stress urinary incontinence
25 depression generalised anxiety disorder fibromyalgia, and pain

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2005/001154A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/535

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

B. FIELDS SEARCHED

Magnetic documentation searched (classification system followed by database symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal PAJ MPI Data EMBASE BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/01973 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY WONG, ERIK H F AHMED SAEEDUDDIN, MARS) 11 January 2001 (2001-01-11) page 10 line 23 claim 13	1-42
X	GB 2 167 407 A (FARMITALIA CARLO * ERBA SPA) 29 May 1986 (1986-05-29) page 2 line 30 - page 3 line 50 examples 2-12	12-38
X	US 5 391 735 A (MELLONI ET AL) 21 February 1995 (1995-02-21) column 2 lines 31-40	27-29
X	US 4 229 449 A (MELLONI ET AL) 21 October 1980 (1980-10-21) claims 2 9	12-42
	-/-	

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

Special categories of cited documents:-

- A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E* earlier document not published on or after the international filing date
- L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention
- X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 2005

Date of printing of the international search report

06/09/2005

Name and mailing address of the ISA:

European Patent Office, P.O. Box 1600
NL-1200 HV Bilthoven
Tel. (+31-70) 940-9940, Tx. 31 631 999 91,
Fax: (+31-70) 940-9916

Authorized officer

Cattell James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Patent Application No.
PCT/IB2005/001154X
152

C.(Classification) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MELLONI P ET AL "POTENTIAL ANTIDEPRESSANT AGENTS-ALPHA-ARYLOXY-BENZYL DERIVATIVES OF ETHANOLAMINE AND MORPHOLINE EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER PARIS FR vol 19 no 3 1984 pages 235-242 XP000605241 ISSN 0223-5234 compounds III 27-39	27-29
X	PRABHAKARAN ET AL Chiral synthesis of (2S,3S)-2-(morpholin-2-yl)-2-phenylmethoxy) phenol CHIRALITY vol 16 no 1(Jan) 2004 - 2004 pages 168-173 XP009051501 see scheme 1	26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/IB2005/001154

45

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0101973	A	11-01-2001	AT 292971 T 15-04-2005
			AT 296634 T 15-06-2005
			AU 771258 B2 18-03-2004
			AU 5633700 A 22-01-2001
			AU 2004202096 A1 10-06-2004
			BR 0012136 A 11-06-2002
			CA 2375908 A1 11-01-2001
			CN 1379672 A C 13-11-2002
			CZ 20014625 A3 14-08-2002
			DE 60019473 D1 19-05-2005
			DE 60020613 D1 07-07-2005
			DK 1459748 T3 04-07-2005
			EA 5029 B1 28-10-2004
			EP 1196172 A2 17-04-2002
			EP 1459748 A1 22-09-2004
			EP 1459749 A1 22-09-2004
			EP 1459750 A1 22-09-2004
			EP 1459751 A1 22-09-2004
			EP 1493442 A1 05-01-2005
			EP 1500395 A1 26-01-2005
			EP 1500396 A1 26-01-2005
			HU 0201623 A2 28-09-2002
			JP 2003503450 T 28-01-2003
			MX PA02000562 A 02-07-2002
			NO 20016406 A 19-02-2002
			NZ 515885 A 27-08-2004
			PL 352252 A1 11-08-2003
			SK 19382001 A3 02-07-2002
			WO 0101973 A2 11-01-2001
			US 2002061910 A1 23-05-2002
			US 2002086864 A1 04-07-2002
			US 2002107249 A1 08-08-2002
			US 2002128173 A1 12-09-2002
			US 2003040464 A1 27-02-2003
			US 6465458 B1 15-10-2002
			US 2004058925 A1 25-03-2004
			US 2004147614 A1 29-07-2004
			ZA 200110325 A 14-03-2003
GB 2167407	A	29-05-1986	DE 3540093 A1 28-05-1986
			FR 2573425 A1 23-05-1986
			IT 1190420 B 16-02-1988
			JP 6067916 B 31-08-1994
			JP 61129174 A 17-06-1986
US 5391735	A	21-02-1995	CA 1340854 C 21-12-1999
			CH 666261 A5 15-07-1988
			DE 3527241 A1 13-02-1986
			FI 852964 A B 03-02-1986
			FR 2568570 A1 07-02-1986
			GB 2162517 A B 05-02-1986
			IT 1187717 B 23-12-1987
			JP 1935775 C 26-05-1995
			JP 6057682 B 03-08-1994
			JP 61047448 A 07-03-1986
			US 5068433 A 26-11-1991
US 4229449	A	21-10-1980	IT 1111676 B 13-01-1986

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB2005/001154

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4229449	A	IT 1160301 B	11-03-1987
		IT 1160302 B	11-03-1987
		IT 1101724 B	07-10-1985
		AT 371813 B	10-08-1983
		AT 40679 A	15-12-1982
		AU 525954 B2	09-12-1982
		AU 4332779 A	26-07-1979
		BE 873596 A1	19-07-1979
		BG 61056 B2	30-09-1996
		CA 1128942 A1	03-08-1982
		CH 650245 A5	15-07-1985
		CS 207696 B2	31-08-1981
		CS 9104133 A3	13-05-1992
		CY 1172 A	10-06-1983
		DE 2901032 A1	02-08-1979
		DE 19875005 I2	24-10-2002
		DK 22679 A B	21-07-1979
		FI 790177 A B	21-07-1979
		FR 2442839 A1	27-06-1980
		FR 2430412 A1	01-02-1980
		GB 2014981 A B	05-09-1979
		HK 5783 A	08-02-1983
		IE 47727 B1	30-05-1984
		IL 56369 A	31-05-1984
		JP 1504458 C	28-06-1989
		JP 54148739 A	21-11-1979
		JP 63031455 B	23-06-1988
		KE 3243 A	03-12-1982
		MY 1884 A	31-12-1984
		NL 7900412 A B	24-07-1979
		NO 790205 A B	23-07-1979
		NZ 189418 A	16-03-1981
		SE 446727 B	06-10-1986
		SE 7900498 A	21-07-1979
		SI 7910096 A8	31-10-1996
		US 4271160 A	02-06-1981
		YU 9679 A1	31-12-1983
		ZA 7900215 A	26-03-1980
		AT 376984 B	25-01-1985
		AT 419781 A	15-06-1984
		CS 207697 B2	31-08-1981
		MX 9203112 A1	01-07-1992
		SU 980617 A3	07-12-1982
		HU 178214 B	28-03-1982
		SU 944500 A3	15-07-1982

457
454

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos 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 se 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 trazado ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fernando B
Firma Responsable

Fecha 20 oct 6

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax. 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia