

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 095**

51 Int. Cl.:

C07D 265/30 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2011 PCT/US2011/037361**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2011 WO11146850**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2011 E 11723158 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 2571858**

54 Título: **Fenilimorfolinas y análogos de las mismas**

30 Prioridad:

21.05.2010 US 347259 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.10.2018

73 Titular/es:

**RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE (50.0%)
3040 Cornwallis Road, P.O. Box 12194
Research Triangle Park, North Carolina 27709, US
y
UNITED STATES OF AMERICA, AS
REPRESENTED BY THE SECRETARY,
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN
SERVICES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BLOUGH, BRUCE E.;
ROTHMAN, RICHARD;
LANDVAZO, ANTONIO;
PAGE, KEVIN M. y
DECKER, ANN MARIE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 687 095 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fenilimorfolinas y análogos de las mismas

Investigación o desarrollo patrocinado federalmente

5 Esta invención se ha realizado con apoyo del gobierno de los Estados Unidos, dentro de la ayuda DA 12970/0207690.000 concedida por los National Institutes of Health. El gobierno de los Estados Unidos posee ciertos derechos sobre la invención.

Campo de la invención

10 La presente solicitud está dirigida a diversos compuestos y métodos de preparación de compuestos que pueden funcionar como liberadores y/o inhibidores de la recaptación de uno o varios neurotransmisores monoamínicos, entre ellos dopamina, serotonina y norepinefrina. La solicitud también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o varios de estos compuestos y que también pueden comprender uno o varios agentes terapéuticos adicionales. También está dirigida a métodos de tratamiento para diversas afecciones que pueden responder a la modificación de niveles de neurotransmisor monoamínico, tales como la preobesidad, la obesidad, la adicción y la depresión.

15 Antecedentes de la invención

20 La obesidad es un grave problema de salud pública, que está asociada a diversas enfermedades. El National Center for Health Statistics ha publicado que se considera con sobrepeso (preobesos) al 65% de los adultos y se considera obesos a más del 34% de los adultos. La incidencia de la obesidad ha aumentado dramáticamente en los últimos veinte años, habiéndose duplicado de 1980 a 2004 el porcentaje de adultos obesos. Los niños también se encuentran en riesgo, estando clasificados como obesos, de manera estimada, 17% de los niños de 2 a 19 años. Las afecciones médicas asociadas habitualmente con la obesidad incluyen la diabetes y la hipertensión arterial, que pueden provocar enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares y mortalidad prematura.

25 En consecuencia, se ha producido un incremento en la demanda de medicamentos para tratar la preobesidad y la obesidad. Uno de los tipos de medicamentos que están disponibles para tratar la obesidad son los anorexígenos, también denominados supresores del apetito. Un anorexígeno muy conocido es el Fen-Phen, que fue ampliamente recetado para perder peso a principios de la década de 1990. El Fen-Phen es un fármaco combinado que comprende dos compuestos; en concreto, fenfluramina y fentermina. La fenfluramina actúa a través de un mecanismo serotoninérgico para aumentar la saciedad del usuario. La fentermina tiene un efecto estimulante, actuando principalmente a través de mecanismos dopaminérgicos y noradrenérgicos para disminuir el apetito del usuario. El Fen-Phen, aunque eficaz en el tratamiento de la obesidad, fue relacionado con una posible enfermedad cardíaca valvular e hipertensión pulmonar en 1997. A consecuencia de ello, en 1997 se retiraron del mercado la fenfluramina y el fármaco combinado Fen-Phen.

35 Se cree que la valvulopatía y la hipertensión pulmonar asociadas con el uso de fenfluramina y su metabolito activo norfenfluramina pueden ser el resultado de la estimulación de receptores serotoninérgicos de 5-hidroxitriptamina (5-HT). Los estudios han demostrado que, en particular, la fenfluramina es un potente agonista de un tipo particular de receptor de 5-HT, el receptor 5-HT_{2B}, que está presente en válvulas cardíacas humanas. La fentermina todavía está disponible en muchos países, incluidos los Estados Unidos; pero está clasificada como sustancia controlada debido a su similitud química y farmacológica con las anfetaminas. Un problema de tales compuestos es el alto potencial de abuso.

40 Otro anoréxico que se ha recetado para el tratamiento a corto plazo de la obesidad es la fenmetrazina. Se ha publicado que la fenmetrazina es un potente sustrato para transportadores de norepinefrina y dopamina, y presenta propiedades estimulantes similares a las de las anfetaminas. Algunos informes indican que la fenmetrazina ha sido ampliamente utilizada como droga recreativa y tiene un potencial de adicción mayor que las anfetaminas. Debido al alto potencial de abuso de la fenmetrazina, fue retirada del mercado.

45 Posteriormente, se lanzó al mercado como anoréxico la fendimetrazina, un análogo cercano de la fenmetrazina con un sustituyente metilo en la amina. Investigaciones recientes han sugerido que la fendimetrazina produce en realidad su efecto a través de la conversión a fenmetrazina. Véase Rothman *et al.*, *Eur. J. Pharmacology* 447: 51-57 (2002), incorporado aquí por referencia. Por lo tanto, al igual que la fenmetrazina, la fendimetrazina también presenta un alto potencial de abuso. Aunque todavía está disponible para el tratamiento de la obesidad, la fendimetrazina es una sustancia controlada de clase III y existe una alta probabilidad de abuso de este fármaco.

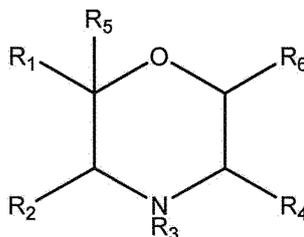
55 En consecuencia, existe la necesidad de un fármaco anorexígeno que actúe de manera similar a los fármacos antes mencionados sobre el sistema nervioso central, pero no ofrezca un potencial de abuso tan elevado y/o no actúe como agonista del receptor 5-HT_{2B}. Debido a sus efectos sobre el sistema nervioso central, dichos compuestos pueden ser útiles no solo para tratar la obesidad y la preobesidad, sino también para otras enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, entre ellas la adicción, la depresión y la ansiedad.

5 En el artículo científico " β -Oxygenated Analogues of the 5-HT_{2A} Serotonin Receptor Agonist 1-(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane", J. Med. Chem. 2004, 47, 6034-6041, Richard A. Glennon *et al.* describen la activación de receptores serotoninicos 5-HT_{2A} como una estrategia para disminuir la presión intraocular. Se ha identificado el 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-2-amino-propan-1-ol como estructura candidata de un agonista de receptor serotoninico con propensión reducida a atravesar la barrera hematoencefálica.

En el artículo científico "Design and synthesis of a functionally selective D3 agonist and its in vivo delivery via the intranasal route", Bioorganic & Medical Chemistry Letters 17 (2007), 6671-6696, Julian Blagg *et al.* describen la síntesis y actividad biológica de una serie de agonistas arilmorfolinicos de receptor de dopamina.

Breve compendio de la invención

- 10 La presente invención se refiere en general a compuestos y profármacos que pueden ser útiles como liberadores y/o inhibidores de la recaptación de uno o varios neurotransmisores monoamínicos, entre ellos dopamina, serotonina y norepinefrina. También se refiere a formulaciones farmacéuticas de tales compuestos y/o profármacos y a métodos de uso de dichos compuestos, profármacos o formulaciones de los mismos para tratar diversas afecciones que pueden responder a la modulación de niveles de neurotransmisor.
- 15 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que puede modular los niveles de uno o varios neurotransmisores monoamínicos. En algunas realizaciones la invención proporciona un compuesto conforme a la siguiente estructura:



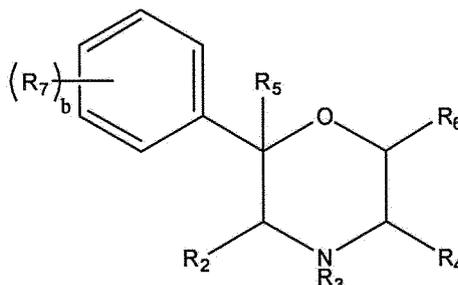
en donde:

- 20 R₁ es arilo opcionalmente sustituido;
 R₂ es H o alquilo C1-3;
 R₃ es H;
 R₄ es H o alquilo C1-3; y
 R₅ es H u OH;
- 25 R₆ es H o alquilo C1-3;

con la salvedad de que, cuando R₂ es CH₃ y R₁ es fenilo, entonces (a) el anillo fenilico de R₁ está sustituido con uno o varios sustituyentes; o (b) uno o varios de R₄, R₅ y R₆ no es H, o una combinación de (a) y (b); o un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En determinadas realizaciones se proporciona un compuesto de la estructura antes indicada en donde R₁ es fenilo, fenilo sustituido, naftilo o naftilo sustituido. En algunas realizaciones R₁ es un grupo arilo sustituido (por ejemplo, un fenilo sustituido) y R₃ es H.

En algunas realizaciones se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en donde los sustituyentes son como se ha indicado más arriba, salvo por que:

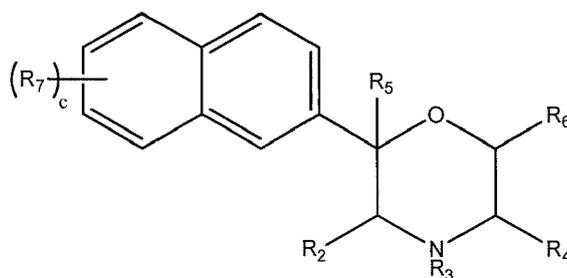
5 cada R_7 representa un sustituyente seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en OH, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, halógeno, amino, acilamido, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , $CONH_2$, CO_2R_{12} , CH_2OH , CH_2OR_{12} , $NR_{12}R_{13}$, $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{12}$, $CONR_{12}R_{13}$, alquiltio C1-3, $R_{12}SO$, $R_{12}SO_2$, CF_3S y CF_3SO_2 , en donde R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno, de manera independiente, de H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido; y b es un número entero de 0-5;

con la salvedad de que, cuando R_2 es CH_3 , entonces (a) b es un número entero de 1-5, o (b) R_3 es alquilo C1 sustituido o alquilo C2-C3 opcionalmente sustituido, o (c) uno o varios de R_4 , R_5 y R_6 no son H, o una combinación de dos o más de (a) a (c),

10 o un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones se proporciona un compuesto de la fórmula antedicha, en donde b es un número entero de 1 a 5 y cada R_7 se selecciona, de manera independiente, del grupo consistente en alquilo C1-4 opcionalmente sustituido, alcoxi C1-4 opcionalmente sustituido, halo, OH, CN y CF_3 . En algunas realizaciones b es 1 y el sustituyente R_7 está situado en posición meta o para con respecto al sustituyente de morfolina en el anillo fenílico.

En algunas realizaciones se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en donde:

20 cada R_7 representa un sustituyente seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en OH, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido, alcoxi C1-3 opcionalmente sustituido, alqueno C2-4 opcionalmente sustituido, alquino C2-4 opcionalmente sustituido, halógeno, amino, acilamido, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , $CONH_2$, CO_2R_{12} , CH_2OH , CH_2OR_{12} , $NR_{12}R_{13}$, $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{12}$, $CONR_{12}R_{13}$, alquiltio C1-3, $R_{12}SO$, $R_{12}SO_2$, CF_3S y CF_3SO_2 ; y c es un número entero de 0-7,

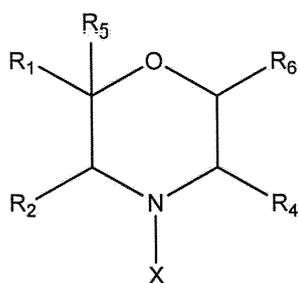
o un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En algunas realizaciones de la presente invención se proporciona un compuesto en donde R_2 es H o CH_3 . En algunas realizaciones de la invención se proporciona un compuesto en donde R_4 es H o CH_3 . En determinadas realizaciones R_4 es alquilo C1-3 opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones uno de R_2 y R_4 es H y el otro de R_2 y R_4 es alquilo C1-3 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones tales compuestos pueden comprender un exceso enantiomérico de al menos 95% de un isómero (por ejemplo, el enantiómero (2S-5S)).

30 En una realización de la invención se proporcionan determinados compuestos, seleccionados del grupo consistente en: 2-(3-cloro-fenil)-3-metil-morfolina; 2-(3-cloro-fenil)-3-metil-morfolin-2-ol; 2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-morfolina; 2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-morfolin-2-ol; 3-metil-2-fenilmorfolin-2-ol; 3-metil-2-(2'-naftil)morfolina; 3-metil-2-(3'-tolil)morfolina; 3-metil-2-(3'-tolil)morfolin-2-ol; 3-metil-2-(4'-tolil)morfolina; 3-metil-[(4'-fluoro)-2-fenil]morfolina; 3-metil-[(4'-cloro)-2-fenil]morfolina; 3-metil-[(4'-metoxi)-2-fenil]morfolina; 3-metil-[(4'-ciano)-2-fenil]morfolina; 3-metil-[(3'-hidroxi)-2-fenil]morfolina; 3-metil-[(3'-metoxi)-2-fenil]morfolina; 3-metil-[(3'-ciano)-2-fenil]morfolina; 3-metil-[(3',4'-dicloro)-2-fenil]morfolina; 3-metil-[(3'-cloro-4'-fluoro)-2-fenil]morfolina; 3-metil-[(3'-cloro-4'-metil)-2-fenil]morfolina; o un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Según la invención, en algunas realizaciones el compuesto es uno o varios de un liberador de dopamina, liberador de norepinefrina, liberador de serotonina, inhibidor de la captación de dopamina, inhibidor de la captación de norepinefrina e inhibidor de la captación de serotonina. En determinadas realizaciones el compuesto es un liberador de dopamina o un liberador dual de serotonina y dopamina. En algunas realizaciones el compuesto es inactivo en el receptor $5HT_{2B}$.

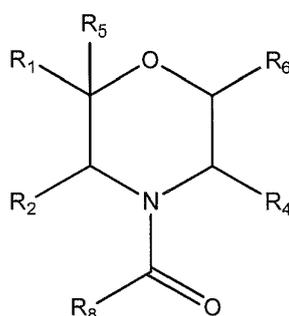
45 En otro aspecto de la invención se proporciona un profármaco de los compuestos descritos en la presente memoria que comprende un compuesto en donde R_3 ha sido reemplazado por un grupo protector lábil. Profármacos de la presente invención tienen la fórmula siguiente:



en donde:

X es un aminoácido o péptido.

En algunas realizaciones se proporciona un profármaco que tiene la fórmula:



5

en donde R₈ es alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica en donde la composición comprende un compuesto o profármaco como se describe en la presente memoria y uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto adicional de la invención se proporcionan compuestos para uso en tratar o retrasar el avance de trastornos que son aliviados por la modulación de la liberación de monoamina en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto o profármaco descrito en la presente memoria. Por ejemplo, en determinadas realizaciones el trastorno se selecciona del grupo consistente en adicción, depresión, obesidad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno por deseo sexual hipoactivo, disfunción sexual inducida por antidepresivos, disfunción orgásmica, trastorno afectivo estacional/depresión invernal, manía, bulimia y otros trastornos de la alimentación, trastornos de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, enfermedad de Parkinson, narcolepsia, trastornos de ansiedad, insomnio, dolor crónico, cefaleas migrañosas y síndrome de piernas inquietas.

Descripción detallada de la invención

Se describirá ahora con más detalle la presente invención en lo que sigue, haciendo referencia a las figuras adjuntas, en las que se muestran algunas de las realizaciones de la invención, pero no todas. De hecho, estas invenciones pueden realizarse de muchas formas diferentes y no deben considerarse limitadas a las realizaciones expuestas en la presente memoria; antes bien, estas realizaciones se proporcionan para que esta descripción cumpla los requisitos legales aplicables. Números similares se refieren a elementos similares a lo largo de la memoria. En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas las formas singulares "un", "una", "el", "la" incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

A un experto en la técnica a la que pertenece esta invención se le ocurrirán muchas modificaciones y otras realizaciones de la invención expuesta en la presente memoria, aprovechando las enseñanzas presentadas en la descripción precedente. Por lo tanto, debe entenderse que la invención no está limitada a las realizaciones específicas descritas y que se pretende que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas estén incluidas modificaciones y otras realizaciones. Aunque en la presente memoria se emplean términos y expresiones específicos, se emplean solo en un sentido genérico y descriptivo y sin fines limitativos.

La presente invención proporciona compuestos que pueden actuar para modificar la liberación y/o recaptación de uno o varios neurotransmisores monoamínicos seleccionados de dopamina, norepinefrina y serotonina. La invención también proporciona métodos de preparación y composiciones farmacéuticas de los mismos. También proporciona

métodos para usar dichos compuestos para tratar diversos trastornos que pueden responder a la modulación de uno o varios de esos neurotransmisores. En particular, se pueden usar las composiciones y métodos en el tratamiento de la obesidad, diversas adicciones a fármacos y depresión. En algunas realizaciones el tratamiento puede comprender el uso de un compuesto de la presente invención como único agente activo. En otras realizaciones el tratamiento puede comprender el uso de un compuesto de la presente invención en combinación con uno o varios agentes activos adicionales. A continuación se describen con más detalle la o las composiciones farmacéuticas específicas usadas en la invención y los métodos de tratamiento proporcionados por la invención.

Definiciones

En la presente memoria, el término "alquilo" significa grupos de hidrocarburo saturados, lineales, ramificados o cíclicos. En realizaciones particulares, alquilo se refiere a grupos que comprenden de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C1-10"). En realizaciones adicionales, alquilo se refiere a grupos que comprenden de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C1-C8"), de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C1-C6"), de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C1-4") o de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C1-C3"). En otras realizaciones alquilo se refiere a grupos que comprenden 3-10 átomos de carbono ("alquilo C3-10"), 3-8 átomos de carbono ("alquilo C3-8") o 3-6 átomos de carbono ("alquilo C3-6"). En realizaciones específicas, alquilo se refiere a metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. Alquilo sustituido se refiere a alquilo sustituido con uno o varios restos seleccionados del grupo consistente en halo (por ejemplo, Cl, F, Br e I); alquilo halogenado (por ejemplo, CF₃, 2-Br-etilo, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃ o CF₂CF₃); hidroxilo; amino; carboxilato; carboxamido; alquilamino; arilamino; alcoxi; ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; ácido sulfónico; sulfato; ácido fosfónico; fosfato; y fosfonato.

En la presente memoria, el término "alqueno" significa restos alquilo en donde al menos un enlace C-C saturado ha sido reemplazado por un enlace doble. En realizaciones particulares, alqueno se refiere a grupos que comprenden de 2 a 10 átomos de carbono ("alqueno C2-10"). En realizaciones adicionales, alqueno se refiere a grupos que comprenden de 2 a 8 átomos de carbono ("alqueno C2-8"), de 2 a 6 átomos de carbono ("alqueno C2-6") o de 2 a 4 átomos de carbono ("alqueno C2-4"). En realizaciones específicas, alqueno puede ser vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo o 5-hexenilo.

En la presente memoria, el término "alquino" significa restos alquilo en donde al menos un enlace C-C saturado ha sido reemplazado por un enlace triple. En realizaciones particulares, alquino se refiere a grupos que comprenden de 2 a 10 átomos de carbono ("alquino C2-10"). En realizaciones adicionales, alquino se refiere a grupos que comprenden de 2 a 8 átomos de carbono ("alquino C2-8"), de 2 a 6 átomos de carbono ("alquino C2-6") o de 2 a 4 átomos de carbono ("alquino C2-4"). En realizaciones específicas, alquino puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo o 5-hexinilo.

En la presente memoria, el término "alcoxi" significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada enlazados por un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo), en donde alquilo es como se ha descrito más arriba. En realizaciones particulares, alcoxi se refiere a grupos enlazados por oxígeno que comprenden de 1 a 10 átomos de carbono ("alcoxi C1-10"). En realizaciones adicionales, alcoxi se refiere a grupos enlazados por oxígeno que comprenden de 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxi C1-8"), de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C1-6"), de 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C1-4") o de 1 a 3 átomos de carbono ("alcoxi C1-3").

En la presente memoria, el término "arilo" significa un anillo estable de carbono, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de hasta 8 miembros en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático según se define por la regla 4n+2 de Hückel. Los grupos arilo conformes a la invención, ilustrativos, incluyen fenilo y naftilo.

En la presente memoria, los términos "halo" o "halógeno" significan flúor, cloro, bromo o yodo.

En la presente memoria, el término "alquiltio" significa un grupo tio con uno o varios sustituyentes alquilo, donde alquilo se define como se ha hecho más arriba.

El término "acilamido" se refiere a un grupo amida con uno o varios sustituyentes acilo, donde acilo es como se define a continuación.

En la presente memoria, el término "acilo" significa un grupo formado al eliminar el grupo hidroxilo de un ácido carboxílico, en el cual el resto no carbonilo del grupo se selecciona de alquilo o alquilo inferior lineal, ramificado o cíclico; alcoxi-alquilo que incluye metoximetilo; aralquilo que incluye bencilo; arilo-alquilo tal como fenoximetilo; arilo que incluye fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6; ésteres de sulfonato tales como alquil o aralquilsulfonilo que incluyen metanosulfonilo; éster de mono-, di- o trifosfato; tritilo o monometoxitritilo; bencilo sustituido; aralquilsililo tal como dimetil-t-butilsililo o difenilmetilsililo.

En la presente memoria, los términos "aralquilo" y "arilalquilo" significan un grupo arilo como se ha definido más arriba, enlazado a la molécula a través de un grupo alquilo como se ha definido más arriba.

En la presente memoria, el término "amino" significa un resto representado por la estructura NR_2 , e incluye aminas primarias y aminas secundarias y terciarias sustituidas con alquilo (es decir, alquilamino). Por tanto, R_2 puede representar dos átomos de hidrógeno, dos restos alquilo o un átomo de hidrógeno y un resto alquilo.

5 El término "cicloalquilo" significa un anillo monocíclico o policíclico, no aromático, que comprende átomos de carbono y de hidrógeno. Cicloalquilo sustituido se refiere a alquilo sustituido con uno o varios restos seleccionados del grupo consistente en halo (por ejemplo, Cl, F, Br e I); alquilo halogenado (por ejemplo, CF_3 , 2-Br-etilo, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 o CF_2CF_3); hidroxilo; amino; carboxilato; carboxamido; alquilamino; arilamino; alcoxi; ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; ácido sulfónico; sulfato; ácido fosfónico; fosfato; y fosfonato.

10 En la presente memoria, el término "análogo" significa un compuesto en el cual uno o varios átomos individuales o grupos funcionales han sido reemplazados, ya sea con un átomo diferente o con un grupo funcional diferente, dando lugar generalmente a un compuesto con propiedades similares.

15 En la presente memoria, el término "derivado" significa un compuesto que se forma a partir de un compuesto de partida similar, uniendo otra molécula o átomo al compuesto de partida. Además, los derivados, según la invención, abarcan uno o varios compuestos formados a partir de un compuesto precursor mediante la adición de uno o varios átomos o moléculas o mediante la combinación de dos o más compuestos precursores.

En la presente memoria, el término "profármaco" significa cualquier compuesto que, cuando es administrado a un mamífero, se convierte en su totalidad o de manera parcial en un compuesto de la invención.

20 En la presente memoria, la expresión "metabolito activo" significa un compuesto fisiológicamente activo que resulta del metabolismo de un compuesto de la invención, o de un profármaco del mismo, cuando se administra a un mamífero dicho compuesto o profármaco.

En la presente memoria, las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" son intercambiables y significan una concentración de un compuesto según la invención o de una variante biológicamente activa del mismo, suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado según los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria.

25 En la presente memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo que se emplea convencionalmente en la técnica para facilitar el almacenamiento, la administración y/o el efecto curativo de un agente biológicamente activo.

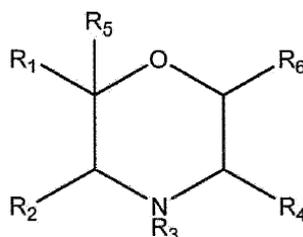
30 En la presente memoria, la expresión "administración intermitente" significa la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de una composición según la invención, seguida de un período de tiempo de interrupción, que es seguido por otra administración de una dosis terapéuticamente eficaz, y así sucesivamente.

En la presente memoria, el término "neurotransmisor" incluye neurotransmisores y neuromoduladores monoamínicos. En particular, en la presente memoria el término neurotransmisor incluye, pero sin estar limitado a ello, dopamina, norepinefrina y serotonina.

Agentes activos

35 La presente invención proporciona compuestos, métodos de preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de diversas afecciones mediante el uso de tales compuestos y composiciones farmacéuticas.

En algunas realizaciones se proporcionan compuestos de morfolina según la Fórmula I,



Fórmula I

40

en donde:

R_1 es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, naftilo o fenilo) con los sustituyentes opcionales que se definen más adelante;

R_2 es H o alquilo C1-3;

R₃ es H;

R₄ es H o alquilo C1-C3;

R₅ es H u OH; y

R₆ es H o alquilo C1-3;

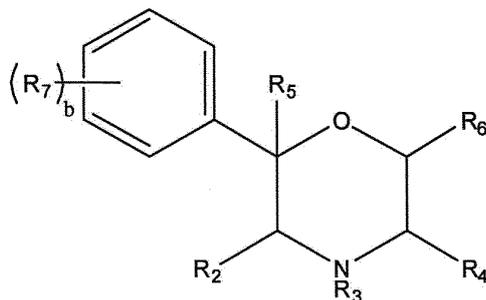
- 5 con la salvedad de que, cuando R₂ es CH₃ y R₁ es fenilo, entonces (a) el anillo fenílico de R₁ está sustituido con uno o varios sustituyentes; o (b) uno o varios de R₄, R₅ y R₆ no son H, o una combinación de (a) y (b);

o un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En algunas realizaciones preferidas se proporciona un compuesto de Fórmula I en donde R₁ es arilo sustituido en uno o varios sitios disponibles. Cuando están presentes múltiples sustituciones en R₁, se pueden utilizar múltiples tipos distintos de sustituyentes. Los uno o varios sustituyentes presentes en R₁ se seleccionan de OH, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, halógeno, amino, acilamido, CN, CF₃, NO₂, N₃, CONH₂, CO₂R₁₂, CH₂OH, CH₂OR₁₂, NR₁₂R₁₃, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₂R₁₃, alquiltio C1-3, R₁₂SO, R₁₂SO₂, CF₃S y CF₃SO₂, en donde R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno, de manera independiente, de H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido.

- 15 En algunas realizaciones preferidas se proporciona un compuesto de Fórmula I en donde R₂ es H. En algunas realizaciones preferidas se proporciona un compuesto de Fórmula I en donde R₂ es alquilo C1-3 (por ejemplo, CH₃). En algunas realizaciones preferidas se proporciona un compuesto de Fórmula I en donde R₃ es H. En algunas realizaciones preferidas se proporciona un compuesto de Fórmula I en donde R₄ es H. En algunas realizaciones preferidas se proporciona un compuesto de Fórmula I en donde R₄ es alquilo C1-3 (por ejemplo, CH₃). En algunas realizaciones preferidas se proporciona un compuesto de Fórmula I en donde R₅ es H. En algunas realizaciones preferidas se proporciona un compuesto de Fórmula I en donde R₅ es OH.

En una realización particular, el compuesto de Fórmula I puede estar representado por la Fórmula II.



Fórmula II

en donde:

- 25 R₂ es H o alquilo C1-3;

R₃ es H;

R₄ es H o alquilo C1-3;

R₅ es H u OH;

R₆ es H o alquilo C1-3;

- 30 cada R₇ representa un sustituyente seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en OH, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, halógeno, amino, acilamido, CN, CF₃, NO₂, N₃, CONH₂, CO₂R₁₂, CH₂OH, CH₂OR₁₂, NR₁₂R₁₃, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₂R₁₃, alquiltio C1-3, R₁₂SO, R₁₂SO₂, CF₃S y CF₃SO₂, en donde R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno, de manera independiente, de H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

- 35 b es un número entero de 0-5; y

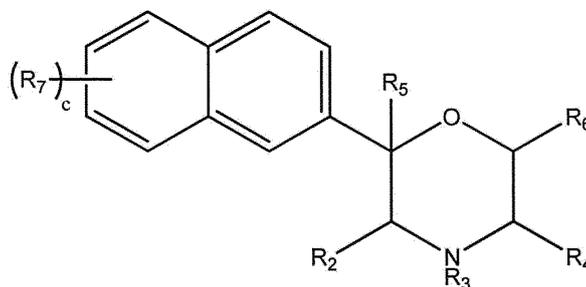
con la salvedad de que, cuando R₂ es CH₃, entonces (a) b es un número entero de 1-5, o (b) uno o varios de R₄, R₅ y R₆ no son H, o una combinación de (a) y (b),

o un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones preferidas, b = 0 ó 1. En determinadas realizaciones b = 1 y R₇ se selecciona del grupo

consistente en CH₃, F y Cl. En determinadas realizaciones el sustituyente R₇ está situado en posición meta o para con respecto al sustituyente de morfolina en el anillo fenílico.

En otra realización particular, el compuesto de Fórmula I puede estar representado por la Fórmula III:



Fórmula III

5

en donde:

R₂ es H o alquilo C1-3;

R₃ es H;

R₄ es H o alquilo;

10 R₅ es H u OH;

R₆ es H o alquilo C1-3;

15

cada R₇ representa un sustituyente seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en OH, alquilo C1-4, alcoxi C1-3, alqueno C2-4, alquino C2-4, halógeno, amino, acilamido, CN, CF₃, NO₂, N₃, CONH₂, CO₂R₁₂, CH₂OH, CH₂OR₁₂, NR₁₂R₁₃, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₂R₁₃, alquiltio C1-3, R₁₂SO, R₁₂SO₂, CF₃S y CF₃SO₂; y

c es un número entero de 0-7,

o un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

En algunas realizaciones de la presente invención se proporcionan profármacos terapéuticamente inactivos. Los profármacos son compuestos que, cuando son administrados a un mamífero, se convierten en su totalidad o de manera parcial en un compuesto de la invención. En la mayoría de las realizaciones los profármacos son derivados químicos farmacológicamente inertes que pueden convertirse *in vivo* en las moléculas de fármaco activo a fin de ejercer un efecto terapéutico. Cualquiera de los compuestos descritos en este documento puede ser administrado en forma de un profármaco para aumentar la actividad, biodisponibilidad o estabilidad del compuesto o para alterar de otro modo las propiedades del compuesto.

25

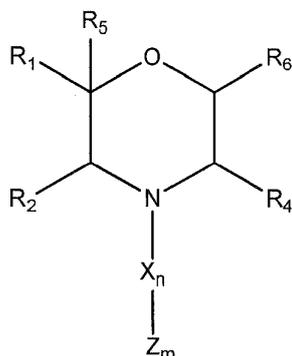
En las realizaciones de profármaco reivindicadas, la amina del anillo de morfolina de una cualquiera de las Fórmulas I-III ha sido modificada para proporcionar un profármaco. Los ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar a uno o varios átomos de hidrógeno de la amina libre incluyen restos de aminoácido o péptidos.

30

Los profármacos pueden ser particularmente útiles según la presente invención, ya que pueden proporcionar una alternativa más segura para el tratamiento debido al alto potencial observado para el abuso de las anfetaminas y compuestos relacionados. Aunque el efecto terapéutico de los profármacos puede ser similar al proporcionado por los compuestos libres, los profármacos de la presente invención pueden ser estables en las condiciones comúnmente utilizadas para proporcionar fármacos en forma concentrada para uso ilícito. Específicamente, el uso de un profármaco debería reducir el riesgo de que se puedan utilizar pastillas que comprenden el profármaco para extraer el medicamento y concentrarlo o utilizarlo por otros métodos (por ejemplo, por administración intravenosa, inhalación o fumado), por que se requieran pasos adicionales (es decir, por ejemplo, escisión ácida y extracción) para proporcionar el compuesto de profármaco en forma de fármaco puro. Además, una forma de profármaco puede resultar ventajosa por que puede suministrar una dosis baja constante del fármaco, lo que reduce la posibilidad de abuso a causa de dicho "inicio lento", es decir, bajo un enfoque farmacocinético.

35

Los profármacos de la presente invención pueden estar representados por la Fórmula IV:



Fórmula IV

en donde:

5 R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 son los mismos indicados más arriba para la Fórmula I;

X es un aminoácido o péptido;

n es 1;

Z es un resto químico que actúa como un adyuvante, en donde cada Z puede ser igual o diferente, y en donde cada Z es distinto de al menos un X; y

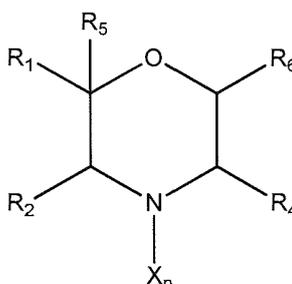
10 m es 0.

En algunas realizaciones X puede ser alquilo. En algunas realizaciones, cuando R_2 es CH_3 , R_1 es fenilo, R_4 - R_6 son H, $n = 1$ y $m = 0$, X no es CH_3 . En algunas realizaciones de la Fórmula IV, pero no todas, cuando R_1 es fenilo el anillo fenílico está sustituido con uno o varios sustituyentes y/o uno o varios de R_4 , R_5 y R_6 no es H.

15 En algunas realizaciones preferidas, X es un aminoácido. Cuando X es un aminoácido o péptido, el o los aminoácidos pueden estar o no presentes en la naturaleza, ser no habituales o sintéticos, y puede tratarse tanto del enantiómero L como del enantiómero D. Los aminoácidos particularmente preferibles para uso en la presente invención incluyen alanina, lisina, serina, fenilalanina, arginina, glicina, ácido glutámico o leucina. En algunas realizaciones preferidas de la invención se proporciona un profármaco de Fórmula IV en donde $m = 0$. En algunas realizaciones preferidas de la invención se proporciona un profármaco de Fórmula IV en donde X es un único aminoácido. En otras realizaciones preferidas se proporciona un profármaco de Fórmula IV en donde X es un péptido.

25 Con respecto a los conjugados peptídicos, se puede adoptar un enfoque iterativo para identificar conjugados favorables mediante la síntesis y ensayo de conjugados de aminoácidos individuales y posteriormente prolongando el péptido en un aminoácido cada vez. El candidato de profármaco de aminoácido único progenitor puede presentar características más o menos deseables que los candidatos de di o tripéptido, etc. posteriores. El enfoque iterativo puede ser ventajoso para determinar si la longitud del péptido influye en la biodisponibilidad.

En realizaciones preferidas, $m = 0$, lo cual está representado por la Fórmula V:

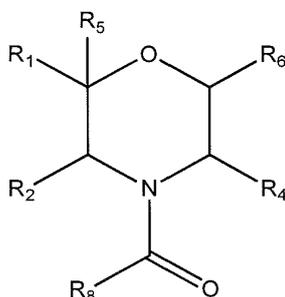


Fórmula V

30 en donde los sustituyentes son los mismos que se han indicado para la Fórmula IV.

En realizaciones preferidas, cuando R_2 es CH_3 , R_1 es fenilo, R_4 - R_6 son H y $n = 1$, X no es CH_3 .

En algunas realizaciones preferidas, profármacos de la presente invención pueden estar representados por la fórmula siguiente:

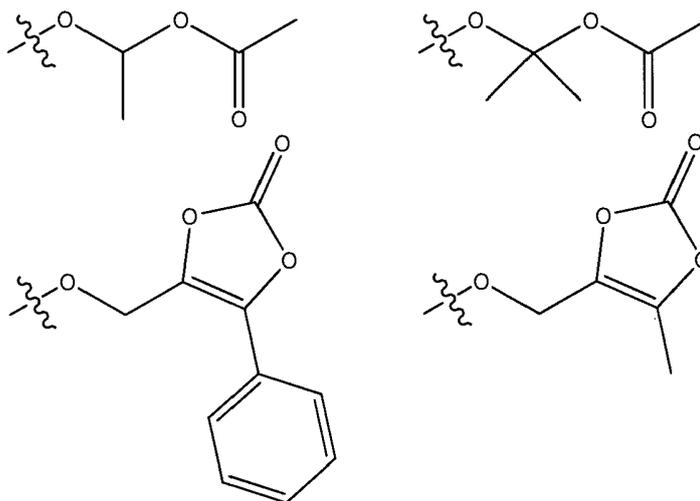


Fórmula VI

5 en donde los sustituyentes son los mismos que se han indicado para la Fórmula IV, salvo en que:

R₈ es alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en determinadas realizaciones R₈ puede ser, pero sin estar limitado a ello, CH₃, CH₂CH₃, fenilo, bencilo, 4-CH₂NPh, 3-piridilo, OCH₃, OCH₂CH₃, (CH₂)₃N(CH₃)₂, (CH₂)₃N⁺(CH₃)₃, O(CH₂)NH₂, O(CH₂)₃N(CH₃)₂ y O(CH₂)₃N⁺(CH₃)₂, o cualquiera de los

10 siguientes:



En algunas realizaciones se proporcionan compuestos o profármacos con uno o varios centros quirales. Aunque las mezclas racémicas de compuestos o profármacos de la invención pueden ser activas, selectivas y presentar biodisponibilidad, también pueden tener interés los isómeros aislados.

15 Los compuestos y profármacos descritos en la presente memoria como agentes activos pueden contener centros quirales, que pueden tener o bien la configuración (R) o bien la configuración (S), o pueden comprender una mezcla de ambas. En consecuencia, la presente invención también incluye estereoisómeros de los compuestos y profármacos descritos en la presente memoria, cuando sea aplicable, ya sea de manera individual o mezclados en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, pero sin estar limitado a ello, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y combinaciones de ello. Tales estereoisómeros se pueden preparar y separar empleando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de partida enantioméricos o separando isómeros de compuestos y profármacos de la presente invención. Los isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Los ejemplos de isómeros geométricos incluyen, pero sin estar limitado a ello, isómeros cis o isómeros trans en torno a un enlace doble. Entre los compuestos de la presente invención se contemplan otros isómeros. Se pueden utilizar los isómeros ya sea en forma pura o en mezcla con otros isómeros de los compuestos descritos en la presente memoria.

Los compuestos de la presente invención pueden ser compuestos según las Fórmulas I-III con uno o varios centros quirales, que pueden tener o bien la configuración (R) o bien la configuración (S), o pueden comprender una mezcla de ambas. El carbono al cual están conectados R₁ y R₅ puede tener tanto la configuración R como la configuración S. Cuando R₂ es un sustituyente distinto de H, el carbono al cual está conectado R₂ es un centro quiral y puede tener tanto la configuración R como la configuración S. Cuando R₄ es un sustituyente distinto de H, el

30

carbono al cual está conectado R_2 es un centro quiral y puede tener tanto la configuración R como la configuración S. Cuando R_6 es un sustituyente distinto de H, el carbono al cual está conectado R_6 es un centro quiral y puede tener tanto la configuración R como la configuración S. La presente invención incluye tanto mezclas racémicas de un compuesto de Fórmula I como isómeros aislados de Fórmulas I-III. Cuando en un compuesto de la invención existe más de un centro quiral, algunos, ninguno o todos los centros quirales pueden estar enantioméricamente enriquecidos. Por lo tanto, las mezclas de un compuesto de las Fórmulas I-III pueden ser racémicas con respecto a uno o varios centros quirales y/o estar enantioméricamente enriquecidas con respecto a uno o varios centros quirales.

En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un compuesto de las Fórmulas I-III en la cual el carbono al que están unidos R_1 y R_5 es (R) o (S). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un compuesto de las Fórmulas I-III en donde el carbono al cual está unido R_2 es (R) o (S). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un compuesto de las Fórmulas I-III en donde el carbono al cual está unido R_4 es (R) o (S). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un compuesto de las Fórmulas I-III en donde el compuesto al cual está unido R_6 es (R) o (S). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un compuesto de las Fórmulas I-III en donde tanto el carbono al cual están unidos R_1 y R_5 como el carbono al cual está unido R_2 son, de manera independiente, (R) o (S) (por ejemplo, (R, S), (S, R), (R, R) o (S, S)). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un compuesto de las Fórmulas I-III en donde tanto el carbono al cual están unidos R_1 y R_5 como el carbono al cual está unido R_4 son, de manera independiente, (R) o (S) (por ejemplo, (R, S), (S, R), (R, R) o (S, S)). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un compuesto de las Fórmulas I-III en donde tanto el carbono al cual están unidos R_1 y R_5 como el carbono al cual está unido R_6 son, de manera independiente, (R) o (S) (por ejemplo, (R, S), (S, R), (R, R) o (S, S)). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un compuesto de las Fórmulas I-III en donde tanto el carbono al cual está unido R_2 como el carbono al cual está unido R_4 son, de manera independiente, (R) o (S) (por ejemplo, (R, S), (S, R), (R, R) o (S, S)). Obviamente, están dentro del alcance de la presente invención compuestos en donde se proporcionan uno, dos, tres o cuatro centros quirales en el anillo de morfolina. Por consiguiente, se pueden proporcionar diversos compuestos enantioméricamente enriquecidos, en donde los compuestos pueden ser racémicos con respecto a uno o varios centros quirales y/o estar enantioméricamente enriquecidos con respecto a uno o varios centros quirales.

Los profármacos de la presente invención pueden ser profármacos conforme a la Fórmula IV con uno o varios centros quirales, que pueden tener o bien la configuración (R) o bien la configuración (S), o pueden comprender una mezcla de ambas. El carbono al cual están conectados R_1 y R_5 puede tener o bien la configuración R o bien la configuración S. Cuando R_2 es un sustituyente distinto de H, el carbono al cual está conectado R_2 es quiral y puede tener o bien la configuración R o bien la configuración S. Cuando R_4 es un sustituyente distinto de H, el carbono al cual está conectado R_4 es quiral y puede tener o bien la configuración R o bien la configuración S. Cuando R_6 es un sustituyente distinto de H, el carbono al cual está conectado R_6 es quiral y puede tener o bien la configuración R o bien la configuración S. Por consiguiente, la presente invención incluye tanto mezclas racémicas de profármacos de Fórmula IV como isómeros aislados de Fórmula IV. Cuando existe más de un centro quiral en un compuesto de la invención, algunos, ninguno o todos los centros quirales pueden estar enantioméricamente enriquecidos. Por lo tanto, las mezclas de un compuesto de Fórmula IV pueden ser racémicas con respecto a uno o varios centros quirales y/o estar enriquecidas enantioméricamente con respecto a uno o varios centros quirales.

En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un profármaco de Fórmula IV en donde el carbono al cual están unidos R_1 y R_5 es (R) o (S). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un profármaco de Fórmula IV en donde el carbono al cual está unido R_2 es (R) o (S). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un profármaco de Fórmula IV en donde el carbono al cual está unido R_4 es (R) o (S). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un profármaco de Fórmula IV en donde tanto el carbono al cual están unidos R_1 y R_5 como el carbono al cual está unido R_2 son, de manera independiente, (R) o (S) (por ejemplo, (R, S), (S, R), (R, R) o (S, S)). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un profármaco de Fórmula IV en donde tanto el carbono al cual están unidos R_1 y R_5 como el carbono al que está unido R_4 son, de manera independiente, (R) o (S) (por ejemplo, (R, S), (S, R), (R, R) o (S, S)). En algunas realizaciones preferidas se proporciona una muestra enantioméricamente enriquecida de un profármaco de Fórmula IV en donde tanto el carbono al cual está unido R_2 como el carbono al cual está unido R_4 son, de manera independiente, (R) o (S) (por ejemplo, (R, S), (S, R), (R, R) o (S, S)).

Se conocen en la técnica diversos métodos para preparar formas ópticamente activas y determinar la actividad. Dichos métodos incluyen ensayos estándar descritos en la presente memoria y otros ensayos similares que son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de métodos que se pueden emplear para obtener isómeros ópticos de los compuestos según la presente invención incluyen los siguientes:

i) separación física de cristales mediante la cual se separan manualmente cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales. Esta técnica se puede utilizar, en particular, cuando se dan cristales de los enantiómeros

separados (es decir, el material es un conglomerado) y los cristales son visualmente distintos;

ii) cristalización simultánea, en la cual se cristalizan por separado los enantiómeros individuales a partir de una solución del racemato, posible solo si este último es un conglomerado en estado sólido;

5 iii) resoluciones enzimáticas mediante las cuales se consigue la separación parcial o completa de un racemato en virtud de distintas velocidades de reacción de los enantiómeros con una enzima;

iv) síntesis asimétrica enzimática, una técnica sintética mediante la cual al menos un paso de la síntesis utiliza una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enantioméricamente puro o enriquecido del enantiómero deseado;

10 v) síntesis química asimétrica, mediante la cual se sintetiza el enantiómero deseado a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, lo que se puede lograr utilizando catalizadores quirales o auxiliares quirales;

15 vi) separaciones diastereoméricas mediante las cuales se hace reaccionar un compuesto racémico con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Los diastereómeros resultantes son separados después mediante cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora más distintas, y se elimina posteriormente el auxiliar quiral para obtener el enantiómero deseado;

20 vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden mediante las cuales diastereómeros del racemato se equilibran para producir una preponderancia en solución del diastereómero del enantiómero deseado o donde la cristalización preferente del diastereómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de modo que eventualmente todo el material, en principio, se convierte en el diastereómero cristalino del enantiómero deseado. Después se libera de los diastereómeros el enantiómero deseado;

viii) resoluciones cinéticas que comprenden la resolución parcial o completa de un racemato (o una resolución adicional de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de distintas velocidades de reacción de los enantiómeros con un reactivo o catalizador quiral, no racémico, en condiciones cinéticas;

25 ix) síntesis enantioespecífica a partir de precursores no racémicos mediante la cual se obtiene el enantiómero deseado a partir de materiales de partida no quirales y en donde la integridad estereoquímica no resulta comprometida, o lo es mínimamente, en el transcurso de la síntesis;

30 x) cromatografía líquida quiral, en la cual se separan los enantiómeros de un racemato en una fase móvil líquida en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria. La fase estacionaria puede estar constituida por material quiral o bien la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;

xi) cromatografía de gases quiral, en la cual se volatiliza el racemato y se separan los enantiómeros en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente fijada quiral no racémica;

35 xii) extracción con disolventes quirales, mediante la cual se separan los enantiómeros en virtud de la disolución preferente de un enantiómero en un disolvente quiral particular; y

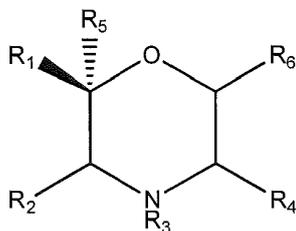
40 xiii) transporte a través de membranas quirales en donde se pone en contacto un racemato con una barrera de membrana delgada. La barrera separa típicamente dos fluidos miscibles, de los cuales uno contiene el racemato, y una fuerza impulsora tal como la concentración o la presión diferencial origina el transporte preferente a través de la barrera de membrana. La separación se produce como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana, que permite que solo un enantiómero del racemato la atraviese.

Opcionalmente, se puede proporcionar el compuesto en una composición que esté enantioméricamente enriquecida, por ejemplo una mezcla de enantiómeros en la cual esté presente en exceso un enantiómero, en particular en 95% o más, 96% o más, 97% o más, 98% o más o 99% o más, inclusive 100%.

45 En algunas realizaciones se proporciona un compuesto de Fórmula I o un fármaco de Fórmula V en donde el compuesto contiene uno o varios centros quirales. Específicamente, el carbono al cual están unidos R_1 y R_5 es un centro quiral y puede tener o bien la configuración R o bien la configuración S. Dependiendo de los sustituyentes del compuesto, también pueden estar presentes en el compuesto otros centros quirales. En algunas realizaciones se proporciona el compuesto en una composición que está enantioméricamente enriquecida. En la Figura VII se representa más adelante una configuración preferida. El centro o los centros quirales presentes en los compuestos se pueden designar como R o S, dependiendo de los sustituyentes específicos en el centro quiral. Por ejemplo, en la Fórmula VII a continuación, cuando R_1 es fenilo y R_5 es H el centro de carbono se designa como R, mientras que cuando R_1 es fenilo y R_5 es OH, el centro de carbono se designa como S.

Aunque mediante las fórmulas precedentes pueden representarse diversos estereoisómeros, una configuración

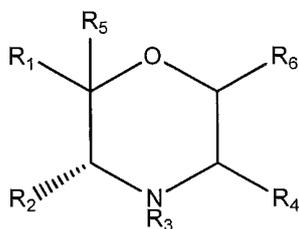
particularmente preferida de la Fórmula I está representada por la Fórmula VII:



Fórmula VII

o un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable de la misma.

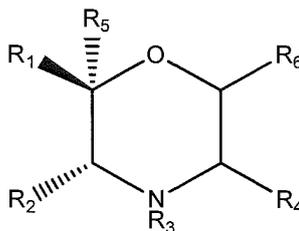
- 5 En una realización alternativa, una configuración preferida de la Fórmula I está representada por la Fórmula VIII, en donde R₂ no es H:



Fórmula VIII

o un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable de la misma.

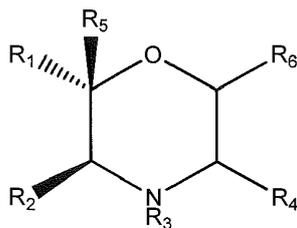
- 10 En una realización R₂ no es H y existe un centro quiral tanto en el carbono al cual están unidos R₁ y R₅ como en el carbono alfa a la amina del anillo de morfolina (al cual está unido R₂), como se muestra a continuación en la Fórmula IX:



Fórmula IX

- 15 o un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización se proporciona un enantiómero alternativo, representado por la Fórmula X:



Fórmula X

o un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Estos compuestos o profármacos, en donde existen dos centros quirales en la molécula, pueden ser isómeros

(R, R), (S, S), (R, S) o (S, R). La invención abarca los compuestos "trans", en donde uno de R₁ y R₂ está por encima del plano de la molécula y uno de R₁ y R₂ está por debajo del plano de la molécula. Los compuestos "cis", en donde R₂ y R₁ están ambos por encima del plano de la molécula, o en donde R₁ y R₂ están ambos por debajo del plano de la molécula, también están dentro del alcance de esta invención. En estos compuestos, como se ha señalado más arriba, la identidad de los sustituyentes que constituyen R₁ y R₅ determinará si el centro de carbono al que están unidos estos sustituyentes se designa como R o como S.

Como se ha señalado más arriba, los centros de carbono a los cuales están unidos R₂, R₄ y R₆ pueden ser quirales cuando estos sustituyentes no sean H. Dentro de la presente invención están comprendidos compuestos en donde son quirales uno o varios de los cuatro carbonos del anillo de morfolina. Están comprendidos compuestos que están enantioméricamente enriquecidos con respecto a cero, uno, dos, tres o los cuatro centros de carbono del anillo de morfolina. Dentro de la presente invención están comprendidas todas las combinaciones isoméricas.

En la presente memoria, la terminología (R), (S), (R, R), (S, S), (R, S) y (S, R) significa que la composición contiene una mayor proporción del isómero nombrado del compuesto o profármaco, con respecto a otros isómeros. En una realización preferida, estos términos indican que la composición contiene al menos 90% en peso del isómero nombrado y 10% en peso o menos del otro u otros varios isómeros; o, más preferiblemente, aproximadamente 95% en peso del isómero nombrado y 5% o menos del otro u otros varios isómeros. En algunas realizaciones la composición puede contener al menos 99% en peso del isómero nombrado y 1% en peso o menos del otro u otros varios isómeros, o puede contener 100% en peso del isómero nombrado y 0% en peso del otro u otros varios isómeros. Estos porcentajes están basados en la cantidad total del compuesto de la presente invención presente en la composición.

Pueden estar presentes centros quirales adicionales en los compuestos y profármacos de la presente invención. Las muestras de compuestos en donde los compuestos contienen cualquiera de los centros quirales antes mencionados pueden ser racémicas o bien pueden estar enantioméricamente enriquecidas. Cuando existe más de un centro quiral en un compuesto o profármaco de la invención, pueden estar enantioméricamente enriquecidos algunos, ninguno o todos los centros quirales. Por lo tanto, pueden ser racémicos con respecto a uno o varios centros quirales y/o estar enantioméricamente enriquecidos con respecto a uno o varios centros quirales.

Los compuestos y profármacos de la presente invención se pueden emplear como tales o en forma de un éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se puede proporcionar el compuesto o profármaco en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Si se utiliza, una sal del compuesto farmacológico o profármaco debe ser aceptable tanto farmacológicamente como farmacéuticamente, pero se pueden utilizar convenientemente sales no aceptables farmacéuticamente para preparar el compuesto activo o profármaco libres o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y no están excluidas del alcance de esta invención. Tales sales farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por reacción del fármaco con un ácido orgánico o inorgánico, empleando métodos estándar detallados en la bibliografía.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y profármacos útiles según la invención incluyen sales por adición de ácido. No obstante, pueden ser útiles sales de ácidos que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo en la preparación y purificación de los compuestos. Las sales por adición de ácido adecuadas según la presente invención incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferidas incluyen las formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, oxalacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzenosulfónico e isetiónico. Otras sales por adición de ácido útiles incluyen las de ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico y similares. Los ejemplos particulares de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin estar limitadas a ello, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Una sal por adición de ácido puede ser reconvertida en la base libre por tratamiento con una base adecuada. La preparación de sales básicas de restos ácidos que puedan estar presentes en un compuesto o profármaco útil según la presente invención se puede efectuar de manera similar utilizando una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trietilamina o similar.

Se pueden preparar ésteres de los compuestos de agente activo según la presente invención a través de la funcionalización de grupos hidroxilo y/o carboxilo que puedan estar presentes dentro de la estructura molecular del compuesto o profármaco. También se pueden preparar amidas y profármacos utilizando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar amidas a partir de ésteres, utilizando reactivos de amina adecuados, o bien se pueden preparar a partir de anhídrido o un cloruro de ácido por reacción con amoníaco o una alquilamina inferior. Además, se pueden preparar ésteres y amidas de compuestos y profármacos de la invención

- 5 por reacción con un agente de carbonilación (por ejemplo, formiato de etilo, anhídrido acético, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de benzoilo, isocianato de metilo, cloroformiato de etilo, cloruro de metanosulfonilo) y una base adecuada (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de potasio) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetona, metanol, piridina, N,N-dimetilformamida) a una temperatura de 0 °C a 60 °C. Los profármacos se preparan típicamente por unión covalente de un resto, lo que da como resultado un compuesto que es terapéuticamente inactivo hasta que es modificado por el sistema metabólico de un individuo. Los ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin estar limitado a ello, compuestos según la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.
- 10 En caso de composiciones sólidas, se entiende que los compuestos y profármacos utilizados en los métodos de la invención pueden existir en distintas formas. Por ejemplo, los compuestos o profármacos pueden existir en formas cristalinas estables y metaestables y formas isotropas y amorfas, y se pretende que todas ellas estén dentro del alcance de la presente invención.
- 15 Si un compuesto o profármaco útil como agente activo según la invención es una base, se puede preparar la sal deseada mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos piranosídicos tales como ácido glucurónico y ácido galacturónico, alfa-hidroxiácidos tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido cinámico, ácidos sulfónicos tales como ácido toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.
- 20 Si un compuesto o profármaco descrito en la presente memoria como un agente activo es un ácido, se puede preparar la sal deseada mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.
- 25 Algunos compuestos preferidos de la invención incluyen los siguientes, en donde R₄ y R₅ son H, el sustituyente R₁ en el anillo de morfolina es fenilo y los sustituyentes en el fenilo son variados.
- 30

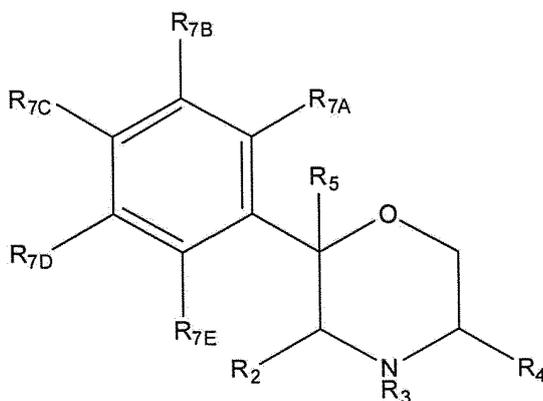


Tabla 1. Compuestos de referencia

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
CH ₃	H	H	H	CH ₃				
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H			
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃				
CH ₃	H	H	H	Cl	H	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	H
CH ₃	H	H	H	Cl	Cl	H	H	H
CH ₃	H	H	H	Cl	H	Cl	H	H
CH ₃	H	H	H	Cl	H	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	Cl	H	H	H	Cl
CH ₃	H	H	H	H	Cl	Cl	H	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	Cl	Cl	Cl	H	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	Cl	Cl	H
CH ₃	H	H	H	Cl	H	Cl	H	Cl
CH ₃	H	H	H	Cl	H	H	Cl	Cl
CH ₃	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	H
CH ₃	H	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	H
CH ₃	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	Cl
CH ₃	H	H	H	Cl	Cl	H	Cl	Cl
CH ₃	H	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CH ₃	H	H	H	F	H	H	H	H

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
CH ₃	H	H	H	H	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	H	F	H	H
CH ₃	H	H	H	F	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	F	H	F	H	H
CH ₃	H	H	H	F	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	F	H	H	H	F
CH ₃	H	H	H	H	F	F	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H	F	H
CH ₃	H	H	H	F	F	F	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	F	F	H
CH ₃	H	H	H	F	H	F	H	F
CH ₃	H	H	H	F	H	H	F	F
CH ₃	H	H	H	F	H	F	F	H
CH ₃	H	H	H	F	F	F	F	H
CH ₃	H	H	H	F	H	F	F	F
CH ₃	H	H	H	F	F	H	F	F
CH ₃	H	H	H	F	F	F	F	F
CH ₃	H	H	H	Br	H	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	Br	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	H	Br	H	H
CH ₃	H	H	H	Br	Br	H	H	H
CH ₃	H	H	H	Br	H	Br	H	H
CH ₃	H	H	H	Br	H	H	Br	H
CH ₃	H	H	H	Br	H	H	H	Br
CH ₃	H	H	H	H	Br	Br	H	H
CH ₃	H	H	H	H	Br	H	Br	H

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
CH ₃	H	H	H	Br	Br	Br	H	H
CH ₃	H	H	H	H	Br	Br	Br	H
CH ₃	H	H	H	Br	H	Br	H	Br
CH ₃	H	H	H	Br	H	H	Br	Br
CH ₃	H	H	H	Br	H	Br	Br	H
CH ₃	H	H	H	Br	Br	Br	Br	H
CH ₃	H	H	H	Br	H	Br	Br	Br
CH ₃	H	H	H	Br	Br	H	Br	Br
CH ₃	H	H	H	Br	Br	Br	Br	Br
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃
CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
CH ₃	H	H	H	OCH ₃				
CH ₃	H	H	H	CN	H	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CN	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	H	CN	H	H
CH ₃	H	H	H	CN	CN	H	H	H
CH ₃	H	H	H	CN	H	CN	H	H
CH ₃	H	H	H	CN	H	H	CN	H
CH ₃	H	H	H	CN	H	H	H	CN
CH ₃	H	H	H	H	CN	CN	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CN	H	CN	H
CH ₃	H	H	H	CN	CN	CN	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CN	CN	CN	H
CH ₃	H	H	H	CN	H	CN	H	CN
CH ₃	H	H	H	CN	H	H	CN	CN
CH ₃	H	H	H	CN	H	CN	CN	H
CH ₃	H	H	H	CN	CN	CN	CN	H
CH ₃	H	H	H	CN	H	CN	CN	CN
CH ₃	H	H	H	CN	CN	H	CN	CN
CH ₃	H	H	H	CN	CN	CN	CN	CN
CH ₃	H	H	H	OH	H	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	OH	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	H	OH	H	H
CH ₃	H	H	H	OH	OH	H	H	H
CH ₃	H	H	H	OH	H	OH	H	H
CH ₃	H	H	H	OH	H	H	OH	H
CH ₃	H	H	H	OH	H	H	H	OH

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
CH ₃	H	H	H	H	OH	OH	H	H
CH ₃	H	H	H	H	OH	H	OH	H
CH ₃	H	H	H	OH	OH	OH	H	H
CH ₃	H	H	H	H	OH	OH	OH	H
CH ₃	H	H	H	OH	H	OH	H	OH
CH ₃	H	H	H	OH	H	H	OH	OH
CH ₃	H	H	H	OH	H	OH	OH	H
CH ₃	H	H	H	OH	OH	OH	OH	H
CH ₃	H	H	H	OH	H	OH	OH	OH
CH ₃	H	H	H	OH	OH	H	OH	OH
CH ₃	H	H	H	OH	OH	OH	OH	OH
CH ₃	H	H	H	Cl	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	Cl	H	F	H	H
CH ₃	H	H	H	Cl	H	H	F	H
CH ₃	H	H	H	Cl	H	H	H	F
CH ₃	H	H	H	F	Cl	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	F	H	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H	F	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H	H	F
CH ₃	H	H	H	F	H	Cl	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	Cl	H	H
CH ₃	H	H	H	Cl	F	F	H	H
CH ₃	H	H	H	Cl	F	H	F	H
CH ₃	H	H	H	Cl	F	H	H	F
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H	H	H

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
CH ₃	H	H	H	H	Cl	H	H	H
CH ₃	H	H	H	F	H	Cl	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	Cl	H	H
CH ₃	H	H	H	Cl	F	F	F	H
CH ₃	H	H	H	Cl	F	H	F	F
CH ₃	H	H	H	Cl	H	F	F	F
CH ₃	H	H	H	F	Cl	F	F	H
CH ₃	H	H	H	F	Cl	H	F	F
CH ₃	H	H	H	F	Cl	F	H	F
CH ₃	H	H	H	F	F	Cl	F	H
CH ₃	H	H	H	F	F	Cl	H	F
CH ₃	H	H	H	Cl	F	F	F	F
CH ₃	H	H	H	F	Cl	F	F	F
CH ₃	H	H	H	F	F	Cl	F	F
CH ₃	H	H	H	F	Cl	Cl	H	H
CH ₃	H	H	H	F	Cl	H	Cl	H
CH ₃	H	H	H	F	Cl	H	H	Cl
CH ₃	H	H	H	H	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	F	H	H	H
CH ₃	H	H	H	Cl	H	F	H	H
CH ₃	H	H	H	H	Cl	F	H	H
CH ₃	H	H	H	F	Cl	Cl	Cl	H
CH ₃	H	H	H	F	Cl	H	Cl	Cl
CH ₃	H	H	H	F	H	Cl	Cl	Cl
CH ₃	H	H	H	Cl	F	Cl	Cl	H

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
CH ₃	H	H	H	Cl	F	H	Cl	Cl
CH ₃	H	H	H	Cl	F	Cl	H	Cl
CH ₃	H	H	H	Cl	Cl	F	Cl	H
CH ₃	H	H	H	Cl	Cl	F	H	Cl
CH ₃	H	H	H	F	Cl	Cl	Cl	Cl
CH ₃	H	H	H	Cl	F	Cl	Cl	Cl
CH ₃	H	H	H	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	CF ₃	CF ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	H	CF ₃	H
CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	H	H	CF ₃
CH ₃	H	H	H	H	CF ₃	CF ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H
CH ₃	H	H	H	CF ₃	CF ₃	CF ₃	H	H
CH ₃	H	H	H	H	CF ₃	CF ₃	CF ₃	H
CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃
CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	H	CF ₃	CF ₃
CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	H
CH ₃	H	H	H	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃	H
CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	CF ₃
CH ₃	H	H	H	CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃
CH ₃	H	H	H	CF ₃				

Algunos compuestos preferidos adicionales de la presente invención incluyen los siguientes, en donde R₄ es CH₃, R₂

y R₅ son H, el sustituyente R₁ en el anillo de morfolina es un fenilo y los sustituyentes en el fenilo son variados.

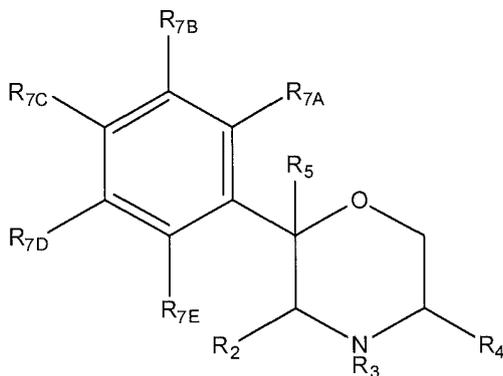


Tabla 2. Compuestos representativos de la invención

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃
H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
H	H	CH ₃	H	CH ₃				

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
H	H	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H			
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃				
H	H	CH ₃	H	Cl	H	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	H	Cl	H	H
H	H	CH ₃	H	Cl	Cl	H	H	H
H	H	CH ₃	H	Cl	H	Cl	H	H
H	H	CH ₃	H	Cl	H	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	CH ₃	H	H	Cl	Cl	H	H

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	Cl	Cl	Cl	H	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	Cl	Cl	H
H	H	CH ₃	H	Cl	H	Cl	H	Cl
H	H	CH ₃	H	Cl	H	H	Cl	Cl
H	H	CH ₃	H	Cl	H	Cl	Cl	H
H	H	CH ₃	H	Cl	Cl	Cl	Cl	H
H	H	CH ₃	H	Cl	H	Cl	Cl	Cl
H	H	CH ₃	H	Cl	Cl	H	Cl	Cl
H	H	CH ₃	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
H	H	CH ₃	H	F	H	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	H	F	H	H
H	H	CH ₃	H	F	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	F	H	F	H	H
H	H	CH ₃	H	F	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	F	H	H	H	F
H	H	CH ₃	H	H	F	F	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H	F	H
H	H	CH ₃	H	F	F	F	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	F	F	H
H	H	CH ₃	H	F	H	F	H	F
H	H	CH ₃	H	F	H	H	F	F
H	H	CH ₃	H	F	H	F	F	H
H	H	CH ₃	H	F	F	F	F	H
H	H	CH ₃	H	F	H	F	F	F

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
H	H	CH ₃	H	F	F	H	F	F
H	H	CH ₃	H	F	F	F	F	F
H	H	CH ₃	H	Br	H	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	Br	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	H	Br	H	H
H	H	CH ₃	H	Br	Br	H	H	H
H	H	CH ₃	H	Br	H	Br	H	H
H	H	CH ₃	H	Br	H	H	Br	H
H	H	CH ₃	H	Br	H	H	H	Br
H	H	CH ₃	H	H	Br	Br	H	H
H	H	CH ₃	H	H	Br	H	Br	H
H	H	CH ₃	H	H	Br	Br	Br	H
H	H	CH ₃	H	Br	Br	Br	H	H
H	H	CH ₃	H	H	Br	Br	Br	H
H	H	CH ₃	H	Br	H	Br	H	Br
H	H	CH ₃	H	Br	H	H	Br	Br
H	H	CH ₃	H	Br	H	H	Br	Br
H	H	CH ₃	H	Br	H	Br	Br	H
H	H	CH ₃	H	Br	Br	Br	Br	H
H	H	CH ₃	H	Br	H	Br	Br	Br
H	H	CH ₃	H	Br	Br	H	Br	Br
H	H	CH ₃	H	Br	Br	Br	Br	Br
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃
H	H	CH ₃	H	OCH ₃				
H	H	CH ₃	H	CN	H	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	CN	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	H	CN	H	H
H	H	CH ₃	H	CN	CN	H	H	H
H	H	CH ₃	H	CN	H	CN	H	H
H	H	CH ₃	H	CN	H	H	CN	H
H	H	CH ₃	H	CN	H	H	H	CN
H	H	CH ₃	H	H	CN	CN	H	H
H	H	CH ₃	H	H	CN	H	CN	H
H	H	CH ₃	H	CN	CN	CN	H	H
H	H	CH ₃	H	H	CN	CN	CN	H
H	H	CH ₃	H	CN	H	CN	H	CN
H	H	CH ₃	H	CN	H	H	CN	CN
H	H	CH ₃	H	CN	H	CN	CN	H

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
H	H	CH ₃	H	CN	CN	CN	CN	H
H	H	CH ₃	H	CN	H	CN	CN	CN
H	H	CH ₃	H	CN	CN	H	CN	CN
H	H	CH ₃	H	CN	CN	CN	CN	CN
H	H	CH ₃	H	OH	H	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	OH	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	H	OH	H	H
H	H	CH ₃	H	OH	OH	H	H	H
H	H	CH ₃	H	OH	H	OH	H	H
H	H	CH ₃	H	OH	H	H	OH	H
H	H	CH ₃	H	OH	H	H	H	OH
H	H	CH ₃	H	H	OH	OH	H	H
H	H	CH ₃	H	H	OH	H	OH	H
H	H	CH ₃	H	OH	OH	OH	H	H
H	H	CH ₃	H	H	OH	OH	OH	H
H	H	CH ₃	H	OH	H	OH	H	OH
H	H	CH ₃	H	OH	H	H	OH	OH
H	H	CH ₃	H	OH	H	OH	OH	H
H	H	CH ₃	H	OH	OH	OH	OH	H
H	H	CH ₃	H	OH	H	OH	OH	OH
H	H	CH ₃	H	OH	OH	H	OH	OH
H	H	CH ₃	H	OH	OH	OH	OH	OH
H	H	CH ₃	H	Cl	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	Cl	H	F	H	H
H	H	CH ₃	H	Cl	H	H	F	H
H	H	CH ₃	H	Cl	H	H	H	F

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
H	H	CH ₃	H	F	Cl	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	F	H	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H	F	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H	H	F
H	H	CH ₃	H	F	H	Cl	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	Cl	H	H
H	H	CH ₃	H	Cl	F	F	H	H
H	H	CH ₃	H	Cl	F	H	F	H
H	H	CH ₃	H	Cl	F	H	H	F
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	H	H	H
H	H	CH ₃	H	F	H	Cl	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	Cl	H	H
H	H	CH ₃	H	Cl	F	F	F	H
H	H	CH ₃	H	Cl	F	H	F	F
H	H	CH ₃	H	Cl	H	F	F	F
H	H	CH ₃	H	F	Cl	F	F	H
H	H	CH ₃	H	F	Cl	H	F	F
H	H	CH ₃	H	F	Cl	F	H	F
H	H	CH ₃	H	F	F	Cl	F	H
H	H	CH ₃	H	F	F	Cl	H	F
H	H	CH ₃	H	Cl	F	F	F	F
H	H	CH ₃	H	F	Cl	F	F	F
H	H	CH ₃	H	F	F	Cl	F	F
H	H	CH ₃	H	F	Cl	Cl	H	H

ES 2 687 095 T3

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
H	H	CH ₃	H	F	Cl	H	Cl	H
H	H	CH ₃	H	F	Cl	H	H	Cl
H	H	CH ₃	H	H	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	F	H	H	H
H	H	CH ₃	H	Cl	H	F	H	H
H	H	CH ₃	H	H	Cl	F	H	H
H	H	CH ₃	H	F	Cl	Cl	Cl	H
H	H	CH ₃	H	F	Cl	H	Cl	Cl
H	H	CH ₃	H	F	H	Cl	Cl	Cl
H	H	CH ₃	H	Cl	F	Cl	Cl	H
H	H	CH ₃	H	Cl	F	H	Cl	Cl
H	H	CH ₃	H	Cl	F	Cl	H	Cl
H	H	CH ₃	H	Cl	Cl	F	Cl	H
H	H	CH ₃	H	Cl	Cl	F	H	Cl
H	H	CH ₃	H	F	Cl	Cl	Cl	Cl
H	H	CH ₃	H	Cl	F	Cl	Cl	Cl
H	H	CH ₃	H	Cl	Cl	F	Cl	Cl
H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	H
H	H	CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	CF ₃	CF ₃	H	H	H
H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	H	CF ₃	H
H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	H	H	CF ₃
H	H	CH ₃	H	H	CF ₃	CF ₃	H	H

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{7A}	R _{7B}	R _{7C}	R _{7D}	R _{7E}
H	H	CH ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H
H	H	CH ₃	H	CF ₃	CF ₃	CF ₃	H	H
H	H	CH ₃	H	H	CF ₃	CF ₃	CF ₃	H
H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃
H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	H	CF ₃	CF ₃
H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	H
H	H	CH ₃	H	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃	H
H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	CF ₃
H	H	CH ₃	H	CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃
H	H	CH ₃	H	CF ₃				

5 Los compuestos de la presente invención pueden mostrar diferentes tipos de actividad. En general, los compuestos de la presente invención pueden funcionar como liberadores de neurotransmisores monoamínicos, que efectúan la liberación de una o más de dopamina, norepinefrina y/o serotonina y/o pueden actuar como inhibidores de la captación de neurotransmisores monoamínicos. En determinadas realizaciones los compuestos provocan liberación de dopamina. En determinadas realizaciones son deseables compuestos que provoquen liberación de dopamina, porque pueden ser útiles para el tratamiento de la adicción a estimulantes (por ejemplo, cocaína y metanfetamina).

10 En determinadas realizaciones, los compuestos provocan liberación de serotonina. En algunas realizaciones los compuestos provocan liberación de dopamina y serotonina. En algunas de estas realizaciones hay escasa o nula liberación de norepinefrina. En algunas realizaciones los compuestos muestran escasa o nula actividad en el receptor 5HT_{2B}. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención funcionan como inhibidores de la captación de uno o varios neurotransmisores monoamínicos. En realizaciones particulares, los compuestos muestran actividad híbrida, ya que provocan la liberación de una o varias monoaminas y también provocan la inhibición de la captación de una o varias monoaminas. Por ejemplo, en algunas realizaciones compuestos de la
15 presente invención actúan como liberadores de dopamina y/o norepinefrina y como inhibidores de la captación de serotonina. En determinadas realizaciones los compuestos son liberadores de serotonina o inhibidores de la captación de serotonina, pero muestran escasa o nula actividad en el receptor 5HT_{2B}.

20 En algunas realizaciones la sustitución en el anillo fenílico aumenta la liberación de serotonina. En determinadas realizaciones es deseable una mayor liberación de serotonina para disminuir el riesgo de adicción comúnmente demostrado por liberadores de dopamina y algunas combinaciones de liberadores de dopamina/serotonina.

Composiciones

25 Aunque es posible administrar los compuestos y profármacos de la presente invención en la forma química en bruto, se prefiere administrar los compuestos o profármacos como una formulación farmacéutica. En consecuencia, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto capaz de inhibir la recaptación de una o más monoaminas. En sí, las formulaciones de la presente invención comprenden un compuesto según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria, como se ha descrito en lo que antecede, o un éster, amida, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos.

30 Se entiende por "vehículo farmacéuticamente aceptable" un vehículo que se utiliza convencionalmente en la técnica para facilitar el almacenamiento, la administración y/o el efecto curativo del agente. El o los vehículos deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no indebidamente perjudiciales para el destinatario de la misma. Un vehículo también puede reducir los efectos secundarios indeseables del agente. Dichos vehículos son conocidos en la técnica. Véase Wang *et al.* (1980) *J. Parent. Drug Assn.* 34(6):452-462, incorporado aquí por referencia en su totalidad.

Los adyuvantes o ingredientes accesorios para uso en las formulaciones de la presente invención pueden incluir cualquier ingrediente farmacéutico comúnmente considerado aceptable en la técnica, como aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, diluyentes, surfactantes, estabilizantes, conservantes, agentes saborizantes y colorantes, y similares. Las composiciones pueden incluir además diluyentes, tampones, aglutinantes, disgregantes, espesantes, lubricantes, conservantes (entre ellos, antioxidantes), agentes saborizantes, agentes para enmascarar el sabor, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro de sodio), agentes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio), edulcorantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80", y plurónicos tales como F68 y F88, disponibles de BASF), ésteres de sorbitán, lípidos (por ejemplo, fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo, colesterol) y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA, zinc y otros cationes adecuados de este tipo). Otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos ilustrativos y adecuados para su uso en las composiciones según la invención están enumerados en Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 21.^a ed., Lippincott Williams & Wilkins (2006); en Physician's Desk Reference, 64.^a edición, Thomson PDR (2010); y en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6.^a ed., compilado por Raymond C. Rowe *et al.*, Pharmaceutical Press (2009), que se incorporan aquí por referencia.

Generalmente, los aglutinantes se usan para facilitar la cohesión del comprimido y asegurar que el comprimido permanezca intacto después de la compresión. Los aglutinantes adecuados incluyen, pero sin estar limitados a ello: almidón, polisacáridos, gelatina, polietilenglicol, propilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas. Las cargas aceptables incluyen dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo y celulosa microcristalina, así como materiales solubles, tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio y sorbitol. Los lubricantes son útiles para facilitar la fabricación de comprimidos, e incluyen aceites vegetales, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. Los desintegrantes, que son útiles para facilitar la desintegración del comprimido, incluyen generalmente almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Los diluyentes, que generalmente se incluyen para proporcionar volumen al comprimido, pueden incluir fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Los surfactantes adecuados para uso en la formulación según la presente invención pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Se pueden incluir estabilizantes en las formulaciones para inhibir o aminorar las reacciones que conducen a la descomposición del agente activo, tales como reacciones de oxidación.

Las formulaciones de la presente invención pueden incluir formulaciones a corto plazo, de inicio rápido, de acabado rápido, de liberación controlada, de liberación sostenida y de liberación pulsátil, siempre que las formulaciones consigan la administración de un compuesto como se describe en la presente memoria. Véase *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18.^a ed., Mack Publishing Company, Eaton, Pennsylvania, 1990), incorporada aquí por referencia en su totalidad.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención son adecuadas para diversos modos de administración, entre ellos la administración por vía oral, parenteral (que incluye la intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica y transdérmica), tópica (que incluye la dérmica, bucal y sublingual) y rectal. El modo de administración más útil y/o beneficioso puede variar, especialmente dependiendo del estado del destinatario y del trastorno que se esté tratando. Sin embargo, en realizaciones preferidas la formulación está destinada a ser administrada por vía oral, ya que la administración oral puede proporcionar el fármaco manteniendo a la vez la resistencia al abuso.

Las formulaciones farmacéuticas pueden ponerse convenientemente a disposición en una forma farmacéutica unitaria, para lo cual se pueden preparar tales formulaciones mediante cualquiera de los métodos conocidos en general en la técnica farmacéutica. En términos generales, tales métodos de preparación comprenden combinar (por diversos métodos) un agente activo, tal como los compuestos de Fórmula I según la presente invención (o un éster, amida, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) o los profármacos de Fórmula. IV, con un vehículo adecuado u otro adyuvante, que puede consistir en uno o varios ingredientes. La combinación del ingrediente activo con el uno o varios adyuvantes se trata luego físicamente para presentar la formulación en una forma adecuada para la administración (por ejemplo, se conforma para proporcionar un comprimido o se forma una suspensión acuosa).

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención adecuadas como formas farmacéuticas orales pueden adoptar diversas formas, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos y obleas (incluidas las de disolución rápida o efervescentes), conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del agente activo. Las formulaciones también pueden estar en forma de un polvo o gránulos, de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, y en forma de una emulsión líquida (de aceite en agua y de agua en aceite). También se puede administrar el agente activo como un bolo, electuario o pasta. Generalmente se entiende que los métodos de preparación de las antedichas formas farmacéuticas son generalmente conocidos en la técnica, y cualquiera de tales métodos sería adecuado para preparar las formas farmacéuticas respectivas para uso en la administración de los compuestos según la presente invención.

Se puede fabricar un comprimido que contenga un compuesto o profármaco según la presente invención mediante cualquier procedimiento estándar fácilmente conocido por un experto en la técnica, por ejemplo mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o varios adyuvantes o ingredientes accesorios. Opcionalmente se

pueden revestir los comprimidos o crear en ellos una ranura, y pueden ser formulados para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo.

Las formas de dosificación sólidas pueden formularse para proporcionar una liberación retardada del agente activo, por ejemplo mediante la aplicación de un revestimiento. Los revestimientos para liberación retardada son conocidos en la técnica, y las formas de dosificación que los contienen se pueden preparar mediante cualquier método aceptable conocido. Tales métodos incluyen generalmente que, después de la preparación de la forma farmacéutica sólida (por ejemplo, un comprimido o un comprimido oblongo), se aplique una composición de revestimiento para liberación retardada. La aplicación puede realizarse por métodos tales como la pulverización sin aire, revestimiento en lecho fluidizado, uso de un bombo para revestir, o similar. Los materiales para uso como revestimiento para liberación retardada pueden ser de naturaleza polimérica, tales como un material celulósico (por ejemplo, ftalato de butirato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetil etilcelulosa) y polímeros y copolímeros del ácido acrílico, ácido metacrílico y ésteres de los mismos.

Las formas farmacéuticas sólidas según la presente invención también pueden ser de liberación sostenida (es decir, que liberan el agente activo durante un período de tiempo prolongado), y también pueden ser o no de liberación retardada. Las formulaciones de liberación sostenida son conocidas en la técnica y generalmente se preparan dispersando un fármaco dentro de una matriz de un material gradualmente degradable o hidrolizable, tal como un plástico insoluble, un polímero hidrófilo o un compuesto graso. Como alternativa, se puede recubrir con dicho material una forma farmacéutica sólida.

Las formulaciones para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener además agentes adicionales, tales como antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, que hacen a las formulaciones isotónicas con la sangre del destinatario al que van destinadas. Las formulaciones pueden incluir suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que contengan agentes suspensionantes y agentes espesantes. Se pueden presentar dichas formulaciones para administración parenteral en recipientes unidos o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y se pueden guardar en un estado liofilizado que requiera solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua (para inyección), inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito en lo que antecede.

Los compuestos según la presente invención también se pueden administrar por vía transdérmica, en donde el agente activo ha sido incorporado a una estructura laminar (denominada generalmente "parche") que está adaptada para permanecer en contacto estrecho con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Típicamente, tales parches están disponibles como parches de "fármaco en adhesivo" de una sola capa o bien como parches multicapa en donde el agente activo está contenido en una capa separada de la capa de adhesivo. Ambos tipos de parches también generalmente contienen una capa de respaldo y un protector que se quita antes de fijarlos a la piel del destinatario. Los parches transdérmicos para administración de fármacos también pueden estar constituidos por un depósito debajo de la capa de respaldo, que está separado de la piel del receptor por una membrana semipermeable y una capa adhesiva. La administración transdérmica de fármacos puede producirse por difusión pasiva o bien se puede facilitar mediante electrotransporte o iontoforesis.

Las formulaciones para la administración por vía rectal de los compuestos de la presente invención incluyen supositorios rectales, cremas, pomadas y líquidos. Los supositorios se pueden presentar en forma del agente activo en combinación con un vehículo generalmente conocido en la técnica, tal como polietilenglicol. Tales formas farmacéuticas pueden diseñarse para disgregarse rápidamente o durante un período de tiempo prolongado, y el tiempo hasta la completa desintegración puede abarcar desde un tiempo corto, por ejemplo aproximadamente 10 minutos, hasta un período de tiempo prolongado, por ejemplo aproximadamente 6 horas.

Los compuestos de las fórmulas antes expuestas se pueden formular en composiciones que incluyen las adecuadas para la administración por vía oral, bucal, rectal, tópica, nasal, oftálmica o parenteral (que incluye la inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intramuscular). Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner un compuesto o profármaco de una de las fórmulas descritas en la presente memoria, en asociación con un vehículo que comprende uno o varios ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan poniendo un compuesto o profármaco de la invención en asociación con un vehículo líquido para formar una solución o una suspensión o, como alternativa, poniendo un compuesto o profármaco de la invención en asociación con componentes de formulación adecuados para formar un sólido, opcionalmente un producto en partículas, y luego, en caso necesario, dar forma al producto para obtener una forma de administración deseada. Las formulaciones sólidas de la invención, cuando están en partículas, comprenderán típicamente partículas con tamaños que abarcan desde aproximadamente 1 nanómetro hasta aproximadamente 500 micrómetros. En general, para formulaciones sólidas destinadas a la administración intravenosa, las partículas típicamente estarán en el intervalo de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10 micrómetros de diámetro.

La cantidad del compuesto o profármaco de una cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria contenidas en la formulación variará dependiendo del compuesto o profármaco específico seleccionado, de la forma

farmacéutica, de la población de pacientes a quienes va dirigida y de otras consideraciones, y un experto en la materia la determinará fácilmente. La cantidad de compuesto o profármaco en la formulación será aquella cantidad necesaria para suministrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a un paciente que lo necesite, para lograr al menos uno de los efectos terapéuticos asociados con los compuestos o profármacos de la invención. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del compuesto o profármaco particular, su actividad, la gravedad del estado a tratar, la población de pacientes, la estabilidad de la formulación y similares. Las composiciones generalmente contendrán de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 99% en peso de un compuesto o profármaco de la invención, típicamente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% en peso y más típicamente de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso, y también dependerá de las cantidades relativas de excipientes o aditivos contenidos en la composición.

Combinaciones

En realizaciones específicas, los agentes activos empleados en combinación con compuestos o profármacos de la presente invención comprenden uno o varios compuestos generalmente reconocidos como útiles para tratar las afecciones discutidas en la presente memoria. En una realización, el uso de dos o más fármacos, que pueden pertenecer a clases terapéuticas diferentes, puede mejorar la eficacia y/o reducir los efectos adversos asociados con uno o varios de los fármacos.

Por ejemplo, en determinadas realizaciones la presente invención proporciona un método para tratar la preobesidad y la obesidad, que comprende una combinación de un compuesto o profármaco de la presente invención y uno o varios fármacos antiobesidad conocidos. Las clases terapéuticas comunes de fármacos contra la obesidad incluyen las que disminuyen la ingesta de alimentos ya sea reduciendo el apetito o aumentando la saciedad, las que disminuyen la absorción de nutrientes y las que aumentan el gasto de energía. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria, ya sea en una forma según una cualquiera de las Fórmulas I, II, III, VI, VII, VIII, IX o X o en forma de profármaco según la Fórmula IV o Fórmula V, se pueden emplear con uno o varios medicamentos antiobesidad conocidos. Los ejemplos de fármacos antiobesidad conocidos incluyen: fentermina, que es un supresor del apetito; topiramato, que es un fármaco depresor/antiepiléptico del que se ha demostrado que interfiere con la alimentación compulsiva y puede provocar una disminución del peso y una disminución de la tensión arterial; orlistat (Xenical, Alli®), que reduce la absorción intestinal de grasa al inhibir la lipasa pancreática; sibutramina (Reductil o Meridia), que es un anorexígeno o supresor del apetito; dietilpropión (dietilcatinona/amfepramona, también comercializado como Anorex®, Tenuate® y Tepanil®), que es un estimulante comercializado como supresor del apetito (que funciona como profármaco de la etacatinona); mazindol (Mazanor, Sanorex), que es un fármaco estimulante tetracíclico utilizado para el tratamiento a corto plazo de la obesidad; rimonabant (Acomplia), que es un medicamento desarrollado recientemente que es un antagonista de receptor cannabinoide (CB1) que actúa centralmente en el cerebro para disminuir el apetito y también puede aumentar el gasto de energía; metformina (Glucofage) en personas con diabetes mellitus tipo 2; y exenatida (Byetta) y pramlintida (Symlin), que retrasan ambas el vaciado gástrico y promueven una sensación de saciedad. También se pueden combinar con los compuestos y/o profármacos descritos en la presente memoria otros productos para perder peso de venta libre, entre ellos hierbas medicinales, laxantes, pastillas para adelgazar, fármacos diuréticos y/o piruvato. Los compuestos y profármacos descritos en la presente memoria también se pueden usar en combinación con una terapia no basada en fármacos, que incluye la restricción calórica, el ejercicio y la terapia conductual.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la depresión que comprende administrar una combinación de un compuesto o profármaco de la presente invención y uno o varios antidepresivos conocidos. Los antidepresivos útiles según la invención comprenden inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), compuestos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (inhibidores de la recaptación dual de 5-HT-NE) e inhibidores de la recaptación de dopamina y norepinefrina (IRDN).

En una realización, se pueden combinar los compuestos o profármacos de la presente invención con uno o varios compuestos que sean inhibidores de la recaptación de serotonina. Los inhibidores de la recaptación de serotonina aumentan el nivel extracelular de serotonina al inhibir su recaptación en la célula presináptica, lo que aumenta el nivel de serotonina disponible para unirse al receptor postsináptico y estimularlo. Los ejemplos de inhibidores ISRS incluyen fluoxetina (Prozac®), paroxetina (Paxil®), sertralina (Zoloft®), citalopram (Celexa®), escitalopram (Lexapro®), nefazodona (Serzone®) y fluvoxamina (Luvox®).

En otra realización, se pueden combinar compuestos o profármacos de la presente invención con uno o varios compuestos que inhiben al menos parcialmente la función de la monoaminoxidasa. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) constituyen una clase de compuestos de los que se entiende que actúan inhibiendo la actividad de la monoaminoxidasa, una enzima que generalmente se encuentra en el cerebro y en el hígado del cuerpo humano y que funciona descomponiendo compuestos monoamínicos, típicamente a través de la desaminación. Existen dos isoformas de monoaminoxidasa, MAO-A y MAO-B. La isoforma MAO-A desamina preferentemente monoaminas que actúan típicamente como neurotransmisores (por ejemplo, serotonina, melatonina, epinefrina, norepinefrina y dopamina). Por lo tanto, históricamente se han recetado inhibidores IMAO como antidepresivos y para el tratamiento de otros trastornos sociales, tales como la agorafobia y la ansiedad social. La isoforma MAO-B desamina preferentemente feniletilamina y aminoraza. Ambas isoformas desaminan por igual la dopamina. La actividad de los IMAO puede ser reversible o no reversible, y los IMAO pueden ser selectivos para

una isoforma específica. Por ejemplo, se sabe que el IMAO moclobemida (también denominado Manerix o Aurorix) es aproximadamente tres veces más selectivo para MAO-A que para MAO-B. Cualquier compuesto generalmente reconocido como IMAO puede ser útil según la presente invención. Los ejemplos no limitantes de IMAO útiles en combinación con compuestos o profármacos de la presente invención para preparar composiciones según la invención incluyen los siguientes: isocarboxazida (Marplan®); moclobemida (Aurorix, Manerix o Moclodura); fenelzina (Nardil®); tranilcipromina (Parnate®); selegilina (Eldepryl®, Emsam® o I-deprenil); lazabemida; nialamida; iproniazida (Marsilid, Iprozid, Ipronid, Rivivol o Propilniazida); iproclozida; toloxatona; harmala; brofaromina (Consonar); benmoxina (Neuralex); y ciertas triptaminas, tales como 5-MeO-DMT (5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina) o 5-MeO-AMT (5-metoxi- α -metiltriptamina).

Según otra realización más de la invención, se pueden combinar compuestos o profármacos de una cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria con uno o varios compuestos que sean inhibidores de la recaptación de norepinefrina (IRN). A los IRN también se les denomina inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRNA) y generalmente funcionan elevando el nivel de norepinefrina en el sistema nervioso central (SNC) al inhibir la recaptación de norepinefrina desde la hendidura sináptica al interior del terminal neuronal presináptico. La norepinefrina es una catecolamina y una feniletilamina que funciona como neurotransmisor, de la que se sabe que afecta a muchas afecciones. Se puede emplear según la presente invención cualquier compuesto típicamente reconocido como inhibidor de la recaptación de norepinefrina en el SNC. Los ejemplos no limitantes de inhibidores IRN útiles según la invención comprenden atomoxetina (Strattera®), reboxetina (Edronax®, Vestra® o Norebox®), viloxazina (Emovit®, Vivalan®, Vivartn® o Vivilan®), maprotilina (Deprilept®, Ludiomil® o Psymion®), bupropión (Wellbutrin® o Zyban®) y radafaxina.

Otros ejemplos no limitantes de antidepresivos específicos útiles según la invención incluyen compuestos tricíclicos tales como amitriptilina, nortriptilina y desipramina; inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina tales como venlafaxina (Effexor®), duloxetina (Cymbalta®) y milnaciprán; compuestos tetracíclicos tales como maprotilina y mirtazapina; y otras clases de compuestos, entre ellos triazolopiridinas tales como trazodona.

Los compuestos y clases de compuestos arriba indicados son solo ejemplos de los tipos de agentes activos que se pueden emplear en combinación con un compuesto o profármaco de la presente invención para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, trastornos del sueño o trastornos por déficit de atención, y no se pretende que sean limitantes de la invención. Por el contrario, con uno o varios compuestos de la presente invención según la invención se pueden combinar varios agentes activos adicionales. Por ejemplo, se puede usar en combinación con uno o varios compuestos de la presente invención cualquier fármaco generalmente reconocido como antidepresivo, antinarcótico o tratamiento para el TDAH. Además, según la invención es posible combinar dos o más agentes activos adicionales con uno o varios compuestos o profármacos de la presente invención para el tratamiento de las afecciones señaladas.

Los ejemplos no limitantes de otros agentes activos que pueden ser combinados con compuestos de la presente invención incluyen: estabilizadores del estado de ánimo (tales como litio, olanzapina, verapamilo, quetiapina, lamotrigina, carbamazepina, valproato, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol y ziprasidona); antipsicóticos (tales como haloperidol y otras butirofenonas, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina y otras fenotiazinas, y clozapina); antagonistas de receptor de serotonina (antagonistas de 5-HT₂ y 5-HT₃) (tales como ondansetrón, tropisetron, ketanserina, metisergida, ciproheptadina y pizotifeno); agonistas de receptor de serotonina (agonistas de receptor 5-HT_{1A}) (tales como buspirona); estimulantes (tales como cafeína, Adderall®, metilfenidato (Metadate®, Ritalin® o Concerta®), pemolina (Cylert®) o modafinilo (Provigil®)); y gamma-hidroxi-butorato (GHB) (Xyrem®). Aunque los compuestos antes mencionados se han descrito en términos de clases de compuestos y compuestos específicos, se entiende que existe una superposición sustancial entre ciertas clases de compuestos (por ejemplo, entre estabilizadores del estado de ánimo, antipsicóticos, antidepresivos y antagonistas de receptor de serotonina). Por lo tanto, los compuestos específicos que ejemplifican una clase específica de compuestos también se pueden identificar correctamente con una o más clases adicionales de compuestos. En consecuencia, las clasificaciones expuestas en lo que antecede no deben considerarse limitantes del alcance de los tipos de compuestos útiles en combinación con compuestos y profármacos de la presente invención para tratar las afecciones descritas en la presente memoria.

Dado que los compuestos y profármacos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la adicción a estimulantes (por ejemplo, cocaína y/o metanfetamina), se pueden combinar con otros fármacos para el tratamiento de la adicción. Por ejemplo, los medicamentos que se emplean comúnmente para el tratamiento de la adicción a metanfetamina incluyen, pero sin estar limitados a estos, bupropión, modafinilo, ibogaína, mirtazapina, dextroanfetamina, inhibidores de la recaptación de monoamina (tales como indatralina, fluoxetina, bupropión e imipramina) y aminoácidos. Aunque se están investigando terapias de sustitución de cocaína para tratar la adicción a la misma, actualmente no existe un tratamiento aprobado por la FDA contra la adicción a la cocaína.

También se incluyen en la presente invención combinaciones de compuestos o profármacos de la presente invención con otros agentes terapéuticos, cuando la afección a tratar es cualquier afección que pueda responder a la inhibición de la recaptación de dopamina, serotonina y/o norepinefrina.

El compuesto o profármaco según cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria y el uno u otros

varios agentes terapéuticos diferentes pueden estar contenidos dentro de una única composición o, como alternativa, pueden administrarse de manera concurrente o secuencial (consecutivamente) en un orden cualquiera. Para la administración secuencial, se puede formular cada uno de los compuestos o profármacos de las fórmulas descritas en la presente memoria y el uno u otros varios agentes terapéuticos diferentes, en su propia composición farmacéutica, cada una de las cuales debe administrarse secuencialmente, en un orden cualquiera. Como alternativa, se pueden formular juntos el compuesto o profármaco de las fórmulas descritas en la presente memoria y el uno u otros varios agentes terapéuticos diferentes. Las composiciones se pueden formular para la administración por vía oral, sistémica, tópica, intravenosa, intraparenteral, intravaginal, intraocular, transbucal, transmucosa o transdérmica.

10 Métodos de uso

En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para tratar o retrasar el avance de trastornos que se alivian por la modulación de los niveles de neurotransmisores en un paciente, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto o profármaco de las fórmulas descritas en la presente memoria para el paciente.

15 En particular, la presente invención se refiere al campo del tratamiento de la preobesidad y la obesidad en animales, en particular seres humanos y otros mamíferos, y los efectos asociados a estas afecciones. También puede referirse al tratamiento de otras afecciones que pueden beneficiarse de la modulación de niveles de neurotransmisores. Por ejemplo, puede referirse al tratamiento de la depresión y trastornos asociados, así como de las adicciones a la cocaína y/o la metanfetamina. Puede referirse en particular al tratamiento de afecciones que pueden verse beneficiadas por la liberación y/o la inhibición de la recaptación de una o varias de dopamina, norepinefrina y serotonina. En algunas realizaciones los compuestos y profármacos de la presente invención son selectivos para uno o varios transportadores de monoaminas. En algunas realizaciones los compuestos se unen más intensamente a los transportadores de dopamina y/o serotonina que a los transportadores de norepinefrina.

25 En algunas realizaciones la presente invención puede referirse al uso de compuestos o profármacos de la presente invención para tratar enfermedades que responden a la modulación del nivel de uno o varios neurotransmisores monoamínicos. Por ejemplo, en algunas realizaciones la invención proporciona el uso de compuestos o profármacos de la presente invención para tratar enfermedades que responden a la liberación de una o varias de dopamina, serotonina y/o norepinefrina. En algunas realizaciones la invención proporciona el uso de compuestos o profármacos de la presente invención para tratar enfermedades que responden a la liberación de dopamina. En algunas realizaciones la invención proporciona el uso de compuestos o profármacos de la presente invención para tratar enfermedades que responden a la liberación conjunta de dopamina y serotonina. En algunas realizaciones la invención proporciona el uso de compuestos o profármacos de la presente invención para tratar enfermedades que responden a la inhibición de la captación de una o varias de dopamina, serotonina y/o norepinefrina. En determinadas realizaciones la invención proporciona el uso de compuestos o profármacos de la presente invención para tratar enfermedades que responden a una combinación de liberación e inhibición de la captación de neurotransmisor monamínico. Por ejemplo, en algunas realizaciones la invención proporciona el uso de compuestos o profármacos de la presente invención para tratar enfermedades que responden a la liberación de dopamina y norepinefrina y/o la inhibición de la captación de serotonina.

40 La obesidad tiene un significado común, por ejemplo la afección médica que se presenta cuando un individuo ha acumulado grasa corporal en exceso, lo que puede conducir a una diversidad de problemas de salud relacionados, y que se caracteriza por un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m^2 o más. La preobesidad, también denominada sobrepeso, se refiere a la afección en la cual el IMC del individuo se sitúa entre 25 kg/m^2 y 30 kg/m^2 .

45 La adicción tiene un significado común, por ejemplo la afección que se presenta cuando un individuo persiste en el uso de una sustancia a pesar de un deterioro o sufrimiento relacionados con el uso de la sustancia. En realizaciones preferidas, los compuestos y profármacos de la presente invención muestran un inicio lento y una larga duración de la actividad. Estas características hacen que los compuestos y profármacos de la presente invención sean particularmente adecuados para el tratamiento de la adicción a sustancias de abuso, que comúnmente presentan un inicio rápido y/o una corta duración de la actividad. La administración de compuestos o profármacos de la presente invención a sujetos con adicción a una o más sustancias puede ser particularmente adecuada para el tratamiento de la adicción a la cocaína, la metanfetamina y la nicotina.

50 Los compuestos y profármacos de la presente invención también pueden ser aplicables para tratar la depresión y estados depresivos en animales, en particular seres humanos y otros mamíferos, y los efectos asociados a estas afecciones. La depresión tiene un significado común, por ejemplo un trastorno mental común que se presenta con estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o baja autoestima, sueño o apetito perturbados, escasa energía y concentración deficiente o un estado mental caracterizado por un sentido pesimista de inadecuación y una abatida falta de actividad. También pueden producirse como resultado de la depresión cambios físicos, tales como insomnio, anorexia, pérdida de peso y disminución de la energía y la libido. La depresión incluye el trastorno distímico o distimia, definido como una depresión crónica de bajo grado, y la depresión mayor, así como otras fases o niveles de depresión. También incluye la depresión posparto.

Los compuestos o profármacos de la presente invención se pueden usar también para otras afecciones que pueden responder a la liberación o la inhibición de la recaptación de uno o varios tipos de neurotransmisores. En algunas realizaciones se pueden usar los compuestos o profármacos para tratar a pacientes con afecciones que responden a la liberación o la inhibición de la captación de dopamina, norepinefrina y/o serotonina. Por ejemplo, en algunas realizaciones se pueden usar compuestos o profármacos de la presente invención para tratar pacientes con trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de deseo sexual hipoactivo, disfunción sexual inducida por antidepresivos, disfunción orgásmica, trastorno afectivo estacional/depresión invernal, obesidad y adicción a la comida, manía, bulimia y otros trastornos de la alimentación, trastornos de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, enfermedad de Parkinson, narcolepsia, trastornos de ansiedad, insomnio, dolor crónico, cefaleas migrañosas y síndrome de piernas inquietas.

El método de tratamiento incluye generalmente administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o profármaco de una fórmula descrita en la presente memoria, opcionalmente en una composición farmacéutica que incluya uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para provocar la liberación de uno o varios neurotransmisores y/o inhibir la captación de uno o varios neurotransmisores. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz es además suficiente para causar cierto alivio al paciente en los síntomas del trastorno para el cual se está tratando al paciente.

Por ejemplo, en una realización se proporciona un método para tratar la preobesidad o la obesidad. En tales métodos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o profármaco de la presente invención para tratar a un paciente con preobesidad u obesidad puede ser aquella cantidad capaz de provocar la liberación y/o recaptación de uno o varios neurotransmisores monoamínicos. Tal compuesto o profármaco puede hacer que el paciente experimente un apetito disminuido y/o puede crear una sensación de saciedad. Se puede emplear el método para tratar la preobesidad o la obesidad con el fin de lograr o mantener la pérdida de peso de un paciente.

En otra realización se proporciona un método para tratar la adicción a la cocaína. En tales métodos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o profármaco de la presente invención para tratar a un paciente con adicción a la cocaína puede ser aquella cantidad capaz de ejercer algún efecto dopaminérgico. La cocaína funciona inhibiendo la recaptación de dopamina al bloquear el transportador de dopamina que transporta la dopamina en exceso de vuelta a la célula presináptica. Tiene un inicio rápido de actividad y una corta duración. El consumo crónico de cocaína produce un síndrome de abstinencia que se asocia con el agotamiento de la dopamina y déficits en la señalización dopaminérgica. Al proporcionar un compuesto o profármaco de la presente invención con inicio lento y larga duración de actividad, el compuesto o profármaco puede revertir los déficits dopaminérgicos en usuarios crónicos de cocaína.

En otra realización se proporciona un método para tratar la depresión. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o profármaco de la presente invención para tratar a un paciente con depresión puede ser aquella cantidad capaz de proporcionar cierto alivio de síntomas tales como cambios en el estado de ánimo, sentimientos de intensa tristeza y desesperación, ralentización mental, pérdida de concentración, preocupación pesimista, agitación y autodesprecio y/o de cambios físicos tales como insomnio, anorexia y pérdida de peso, así como disminución de la energía y la libido. Los niveles de una o varias de dopamina, norepinefrina y serotonina pueden ser bajos en sujetos con depresión y, por lo tanto, un aumento de la liberación o bien la inhibición de la captación de cualquiera de estas monoaminas por parte del transportador apropiado puede ser eficaz para ajustar los niveles de monoamina y tratar los síntomas de la depresión.

La dosis terapéuticamente eficaz de cualquier formulación específica variará en cierta medida de un fármaco a otro y de un paciente a otro, y dependerá de factores tales como el estado del paciente y la vía de administración. Cuando se administra conjuntamente con otros agentes farmacéuticamente activos, incluso una cantidad menor del compuesto o profármaco de la invención puede ser terapéuticamente eficaz. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la afección específica a tratar.

Se puede administrar el compuesto o profármaco de la invención una o varias veces al día, o de acuerdo con cualquier otro programa de administración intermitente. La dosis diaria puede administrarse mediante una sola dosis en forma de una dosis unitaria individual o de varias dosis unitarias más pequeñas o mediante administración múltiple de dosis subdivididas, a determinados intervalos. Las posibles vías de administración incluyen la vía bucal, subcutánea, transdérmica, intramuscular, intravenosa, oral o por inhalación.

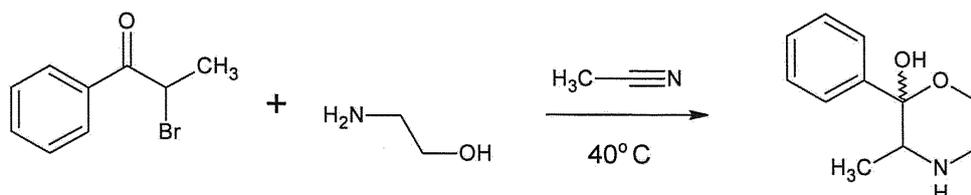
Los compuestos y profármacos de la invención se pueden usar con otros tipos de terapia, entre ellas las que no están basadas en fármacos. Por ejemplo, la obesidad se trata comúnmente empleando una o más terapias en combinación con un tratamiento conductual (por ejemplo, cambios dietéticos y ejercicio), lo que puede conducir a un mejor resultado que el uso de un fármaco solo. La depresión se trata comúnmente con una combinación de terapias y algún tipo de psicoterapia. Así, en algunas realizaciones los métodos de la presente invención comprenden administrar a un sujeto un compuesto o profármaco de la invención que es capaz de modular niveles de neurotransmisor junto con uno o varios tipos diferentes de terapia no basada en fármacos.

Ejemplos

A ciertos compuestos de la sección de Ejemplos se les designa con una referencia alfanumérica. La estructura del compuesto para estos compuestos se puede encontrar, por ejemplo, en los ejemplos de síntesis específicos, en los Esquemas 1-3 o en las tablas de datos proporcionadas en la presente memoria.

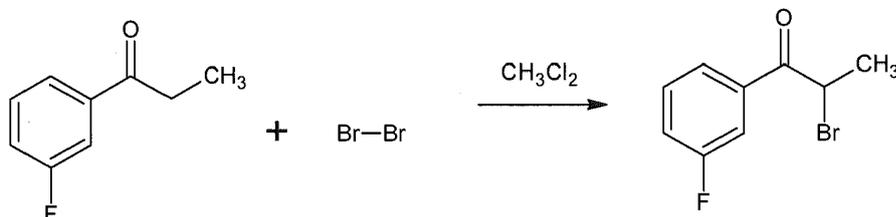
5 Ejemplo 1 (de referencia) - Preparación representativa de compuestos de la presente invención

Preparación de PAL-583

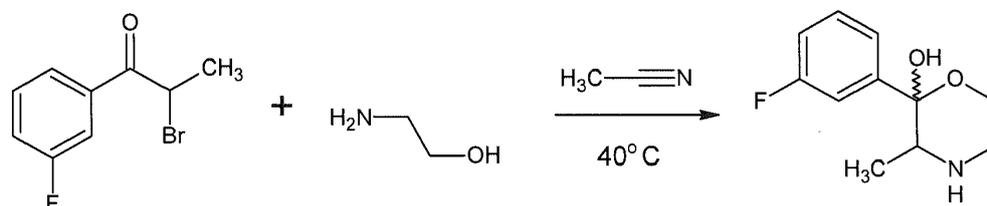


En un matraz de fondo redondo de 50 mL se mezcló bajo N_2 (g) una disolución 0,4 M de 2-bromopropiophenona (1,54 mL, 1 equiv.) en acetonitrilo (26 mL). Se añadió etanolamina (1,25 mL, 2 equiv.), con lo que el color de la solución cambió de verde oliva a ámbar y se formó un precipitado. Se hizo refluir la reacción a 40 °C durante 3,5 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente, para agitar durante una noche. A la mañana siguiente se hizo refluir a 40 °C durante 2 horas la mezcla de color amarillo anaranjado con precipitado. Tras enfriar a temperatura ambiente se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL), agua (2 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar se eliminaron bajo presión reducida los volátiles, proporcionando 0,807 g (40%) de producto bruto. Se purificó en una columna (ISCO) de 12 g utilizando un sistema de cloroformo (A)/metanol:hidróxido de amonio 9:1 (B) con un gradiente de 20-30% (B). Se recogieron las fracciones 8-10 y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 0,351 g (18%) de producto purificado. Se salificó la base libre con 0,2108 g de ácido fumárico y se recristalizó empleando metanol/éter, obteniéndose 0,2135 g de producto final.

20 Preparación de PAL-587

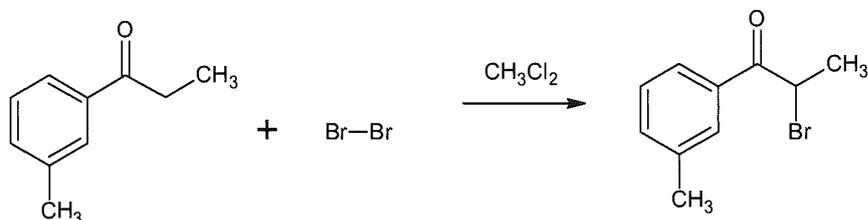


Se combinaron 1-(3-fluorofenil)propan-1-ona (4,53 g, 1 equiv.) y bromo (1,53 mL, 1 equiv.) y se agitaron en 50 ml de cloruro de metileno durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente se lavó la mezcla con agua (4 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar se eliminaron bajo presión reducida los volátiles, proporcionando 6,435 g (94%) de 2-bromo-1-(3-fluorofenil)propan-1-ona bruta.

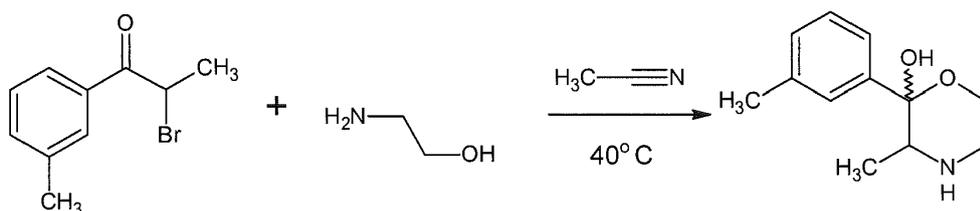


En un matraz de fondo redondo de 100 mL se mezcló bajo N_2 (g) una disolución 0,4 M de 2-bromo-1-(3-fluorofenil)propan-1-ona (3,05 g, 1 equiv.) en acetonitrilo (33 mL). Se añadió etanolamina (1,6 mL, 2 equiv.) y se agitó a reflujo durante 6 horas a 40°C. Tras enfriar a temperatura ambiente durante la noche, se eliminaron bajo presión reducida los volátiles, después se recogió el residuo en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (3 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar se eliminaron bajo presión reducida los volátiles, proporcionando 1,464 g (53%) de producto bruto. Se purificó en una columna (ISCO) de 12 g utilizando un sistema de cloruro de metileno (A)/metanol (B) con un gradiente de 20-30% (B). Se recogieron las fracciones 13-32 y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 0,638 g (23%) de producto purificado. Se salificó la base libre con 0,3506 g de ácido fumárico y se recristalizó empleando metanol/acetato de etilo, obteniéndose 0,5672 g de producto final.

Preparación de PAL-589

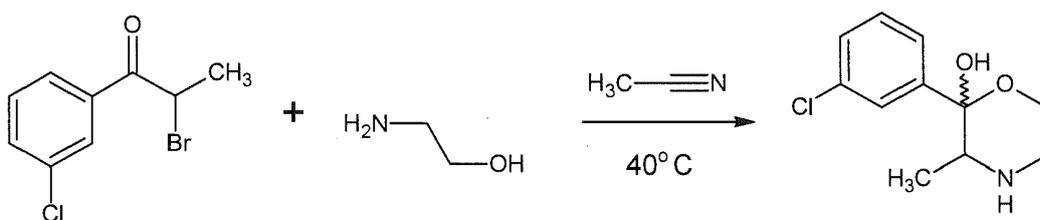


5 Se combinaron 1-(3-metilfenil)propan-1-ona (8,746 g, 1 equiv.) y bromo (3,04 mL, 1 equiv.) y se agitaron en 100 ml de cloruro de metileno durante la noche, a temperatura ambiente. Al día siguiente se lavó la mezcla con agua (4 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar se eliminaron bajo presión reducida los volátiles, proporcionando 12,923 g (96%) de 2-bromo-1-3-metilfenil)propan-1-ona bruta.



10 En un matraz de fondo redondo de 250 mL se mezcló bajo N₂ (g) una disolución 0,4 M de 2-bromo-1-(3-metilfenil)propan-1-ona (6,57 g, 1 equiv.) en acetonitrilo (72 mL). Se añadió etanolamina (3,5 mL, 2 equiv.) y se agitó/reflujó durante 6 horas a 40 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente durante la noche se eliminaron bajo presión reducida los volátiles, el residuo se recogió después en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (3 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar se eliminaron bajo presión reducida los volátiles, proporcionando 3,777 g (63%) de producto bruto. Se purificó en una columna (ISCO) de 12 g utilizando un sistema de cloruro de metileno (A)/metanol (B) con un gradiente de 20-30% (B). Se recogieron las fracciones con producto y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 1,183 g (20%) de producto purificado. Se salificó la base libre con 0,6624 g de ácido fumárico y se recristalizó empleando metanol/acetato de etilo, obteniéndose 0,3349 g de producto final.

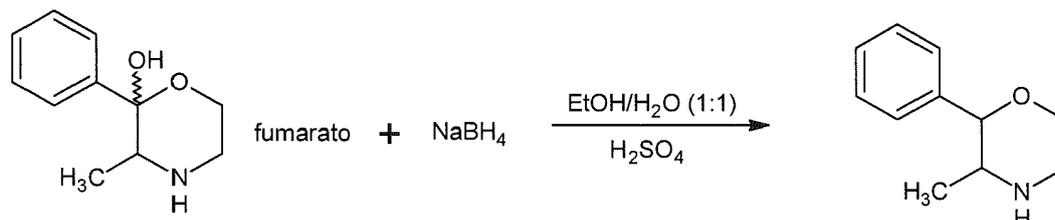
Preparación de PAL-590



20 En un matraz de fondo redondo de 100 mL se mezcló bajo N₂ (g) una disolución 0,4 M de 2-bromo-1-(3-clorofenil)propan-1-ona (4,22 g, 1 equiv.) en acetonitrilo (43 mL). Se añadió etanolamina (2,05 mL, 2 equiv.) y se agitó/reflujó a 40 °C durante 6 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente durante la noche, se eliminaron bajo presión reducida los volátiles, se recogió luego el residuo en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (3 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar se eliminaron bajo presión reducida los volátiles, proporcionando 3,319 g (70%) de producto bruto. Se purificó en una columna (ISCO) de 12 g utilizando un sistema de cloruro de metileno (A)/metanol (B) con un gradiente de 20-30% (B). Se recogieron las fracciones con producto y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 0,970 g (20%) de producto purificado. Se salificó la base libre con 0,4054 g de ácido fumárico y se recristalizó empleando metanol/acetato de etilo, obteniéndose 0,7213 g de producto final.

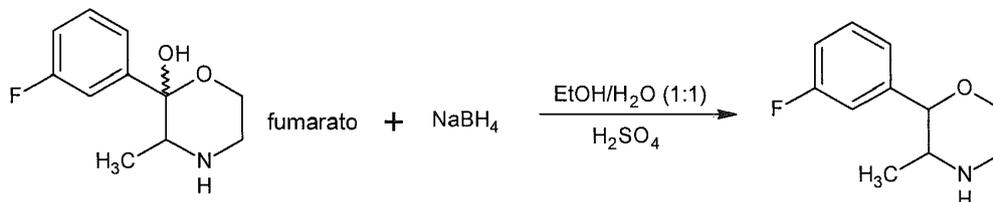
30

Preparación de PAL-592



Se enfrió a 0 °C bajo N₂ (g) una disolución de sal de fumarato de 3-metil-2-fenilmorfolin-2-ol (0,4646 g, 1 equiv.) en etanol:agua 1:1 (3,6 mL). Con agitación constante, se añadió gota a gota una disolución de borohidruro de sodio (0,2278 g, 4 equiv.) en agua (2,5 mL). Se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, se enfrió la reacción a 0 °C y se añadieron gota a gota 2,2 mL de ácido clorhídrico concentrado. Después se eliminó bajo presión reducida el etanol y se diluyó con agua la mezcla bruta, se enfrió a 0 °C, se basificó (probado con tornasol) añadiendo hidróxido de sodio acuoso al 40%, se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminaron los volátiles bajo presión reducida, para proporcionar 0,200 g de residuo sólido. Se añadió después gota a gota el residuo intermedio, disuelto en cloruro de metileno, a 4,8 ml de ácido sulfúrico concentrado, a 0 °C, y se agitó durante una noche. A la mañana siguiente se vertió la reacción en agua de hielo, se separaron las capas y se enfrió a 0 °C la capa acuosa. Se basificó (probado con tornasol) la capa acuosa con hidróxido de sodio acuoso al 40%, se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminaron bajo presión reducida los volátiles para proporcionar 0,172 g de aceite. Se disolvió después el aceite en cloruro de metileno y se añadieron 0,0681 g de ácido fumárico en metanol para formar la sal de fumarato del producto. Análisis. Calculado para 2[C₁₁H₁₅CNO]·[C₄H₄O₄]: C 66,36, H 7,28, N 5,95; Encontrado: C 66,12, H 7,29, N 5,85. 1H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 1,01 (d, J = 6,78 Hz, 3 H) 3,20 - 3,41 (m, 3 H) 3,84 - 3,99 (m, 1 H) 4,13 (d, J = 14,32 Hz, 1 H) 4,32 (d, J = 10,17 Hz, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 7,39 (s, 5 H).

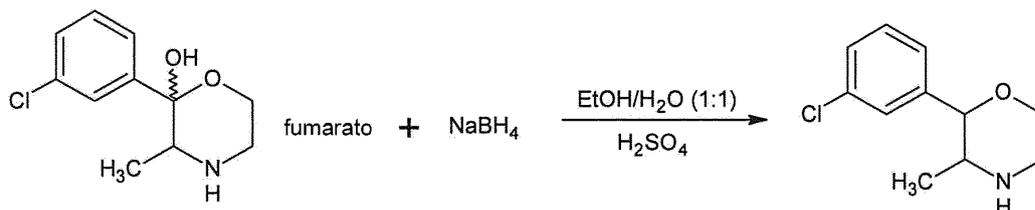
20 Preparación de PAL-593



Se enfrió a 0 °C, bajo N₂ (g), una disolución de sal de fumarato de 2-(3-fluorofenil)-3-metilmorfolin-2-ol (0,4326 g, 1 equiv.) en etanol:agua 1:1 (3,3 mL). Con agitación constante, se añadió gota a gota una disolución de borohidruro de sodio (0,2000 g, 4 equiv.) en agua (2,2 mL). Se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, se enfrió la reacción a 0 °C y se añadieron gota a gota 1,9 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después se eliminó bajo presión reducida el etanol y se diluyó con agua la mezcla bruta, se enfrió a 0 °C, se basificó (probado con tornasol) añadiendo hidróxido de sodio acuoso al 40%, se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL), se secó sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminaron los volátiles bajo presión reducida, para proporcionar 0,176 g de aceite transparente. Se añadió después gota a gota el aceite intermedio, disuelto en cloruro de metileno, a 1,9 ml de ácido sulfúrico concentrado, a 0 °C, y se agitó durante una noche. A la mañana siguiente se vertió la reacción en agua de hielo, se separaron las capas y se enfrió a 0 °C la capa acuosa. Se basificó (probado con tornasol) la capa acuosa con hidróxido de sodio acuoso al 40%, se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminaron bajo presión reducida los volátiles para proporcionar 0,168 g de aceite. Después se disolvió el aceite en cloruro de metileno y se añadieron 0,0626 g de ácido fumárico en metanol para formar la sal de fumarato del producto. Análisis. Calculado para 2[C₁₁H₁₄CFNO]·[C₄H₄O₄]: C 61,65, H 6,37, N 5,53; Encontrado: C 61,67, H 6,36, N 5,53. 1H NMR (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 0,96 (d, J = 6,78 Hz, 3 H) 3,04 - 3,17 (m, 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 1 H) 3,26 (m, 1 H) 3,83 (t, J = 11,11 Hz, 1 H) 4,09 (d, J = 11,68 Hz, 1 H) 4,23 (d, J = 9,42 Hz, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 7,03 - 7,24 (m, 3 H) 7,39 (dd, J = 7,91, 7,16 Hz, 1 H).

40

Preparación de PAL-594



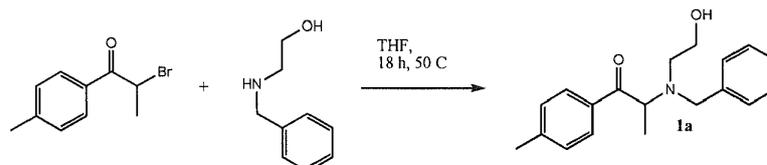
Se enfrió a 0 °C, bajo N₂ (g), una disolución de sal de fumarato de 2-(3-clorofenil)-3-metilmorfolin-2-ol (0,38484, 1 equiv.) en etanol:agua 1:1 (2,8 mL, más metanol gota a gota hasta que se disolvió). Con agitación constante, se añadió gota a gota una disolución de borohidruro de sodio (0,1710 g, 4 equiv.) en agua (1,8 mL). Se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, se enfrió la reacción a 0 °C y se añadieron gota a gota 1,7 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después se eliminó bajo presión reducida el etanol y se diluyó con agua la mezcla bruta, se enfrió a 0 °C, se basificó (probado con tornasol) añadiendo hidróxido de sodio acuoso al 40%, se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminaron los volátiles bajo presión reducida, para proporcionar 0,247 g de sólido blanco. Se añadió después gota a gota el intermedio sólido, disuelto en cloruro de metileno, a 5,1 ml de ácido sulfúrico concentrado, a 0 °C, y se agitó durante una noche. A la mañana siguiente se vertió la reacción en agua de hielo, se separaron las capas y se enfrió a 0 °C la capa acuosa. Se basificó (probado con tornasol) la capa acuosa con hidróxido de sodio acuoso al 40%, se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminaron bajo presión reducida los volátiles, para proporcionar 0,245 g de aceite. Después se disolvió el aceite en cloruro de metileno y se añadieron 0,0868 g de ácido fumárico en metanol para formar la sal de fumarato del producto. *Análisis*. Calculado para 2[C₁₁H₁₄ClNO]·[C₄H₄O₄]: C 57,89, H 5,98, N 5,19; Encontrado: C 57,75, H 5,88, N 5,10.

¹H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 1,06 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H) 3,17 - 3,28 (m, 1 H) 3,27 - 3,35 (m, 1 H) 3,34 - 3,39 (m, 1 H) 3,93 (t, *J* = 11,87 Hz, 1 H) 4,19 (d, *J* = 12,43 Hz, 1 H) 4,32 (d, *J* = 9,80 Hz, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 1 H) 7,47 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H).

Ejemplo 2 (de referencia) - Preparación de compuestos adicionales

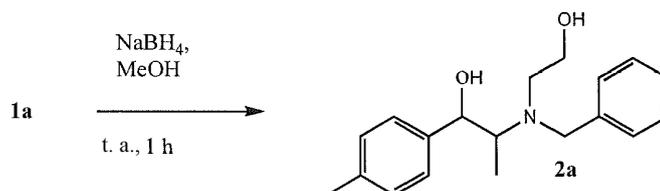
Preparación representativa:

Paso 1: Preparación de N-bencil-N-(2'-hidroxietil)-1-metil-2-oxo-2-toliletilamina



Se agitó durante 18 horas a 50 °C una disolución de 2-bromo-2'-acetonaftona (3 g, 12 mmol) y 2-bencilaminoetanol (3,64 g, 24,1 mmol) en THF (50 mL). Se concentró la mezcla, se recogió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. Se secaron (MgSO₄) los extractos orgánicos, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 4/1) para proporcionar 4,93 g (84%) de 1a en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7,52-7,11 (m, 9 H), 4,17-4,13 (m, 2 H), 3,66-3,59 (m, 3 H), 2,84-2,65 (m, 2 H), 2,43-2,33 (m, 4 H), 0,96-0,79 (m, 3 H); APCI-MS, calculado para C₁₉H₂₃NO₂ (M+H)⁺ 298,4; observado 298,4.

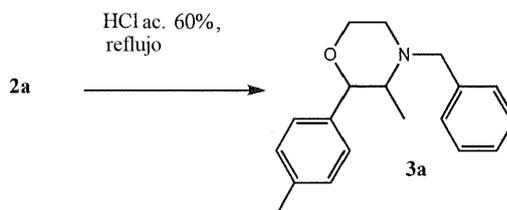
Paso 2: Preparación de N-bencil-N-(2'-hidroxietil)-2-hidroxi-1-metil-2-toliletilamina



Se trató con NaBH₄ (0,69 g, 18,1 mmol) una disolución de 1a (4,9 g, 16,5 mmol) en MeOH (150 mL) y se agitó la reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentró a mezcla y se recogió el residuo en acetato de etilo y se

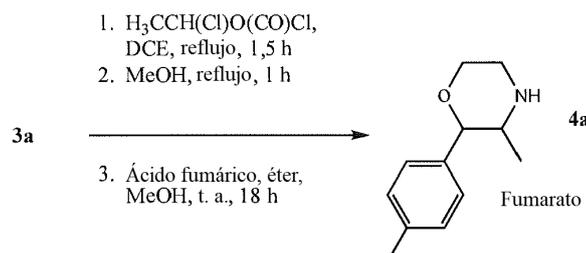
lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, agua y salmuera. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica y se concentró para producir una cantidad cuantitativa de aceite incoloro (2a), que no requirió purificación adicional. ^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) δ 7,38-7,09 (m, 9 H), 4,33 (d, 1 H, $J = 9$ Hz), 3,94 (d, 1 H, $J = 15$ Hz), 3,70-3,62 (m, 2 H), 3,49 (d, 1 H, $J = 12$ Hz), 2,87-2,83 (m, 2 H), 2,67-2,58 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 0,83-0,80 (m, 3 H); APCI-MS, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 300,4; observado 300,5.

Paso 3: Preparación de N-bencil-3-metil-2-tolilmorfolina



Se introdujo una suspensión de 2a (4,9 g, 16,5 mmol) en disolución acuosa de HCl al 60% (v/v) (150 mL) en un reactor de vidrio, se cerró herméticamente con un tapón de teflón y se calentó a 105 °C durante 18 h. Se alcalinizó la mezcla con KOH sólido y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó con salmuera la fase orgánica, se secó (MgSO_4) y se concentró para dar 5,13 g de aceite pardo. Se purificó este material bruto mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) para obtener 1,86 g (40%) de sólido de color naranja pálido (3a). ^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) δ 7,34-7,23 (m, 8 H), 7,15 (d, 1 H, $J = 9$ Hz), 4,21-4,10 (m, 2 H), 3,85-3,74 (m, 2 H), 3,18 (d, 1 H, $J = 15$ Hz), 2,68-2,64 (m, 1 H), 2,51-2,38 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 0,97 (d, 3 H, $J = 6$ Hz); ESI-MS, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 282,4; observado 282,4.

Paso 4: Preparación de fumarato de 3-metil-2-(4'-tolil)morfolina (PAL 747)



Se hizo refluir durante 1,5 h una disolución de 3a (1,86 g, 6,61 mmol) y cloroformiato de 1-cloroetilo (0,95 mL, 8,72 mmol) en DCE (30 mL), y después se concentró. Se disolvió el residuo en MeOH (30 mL) y se hizo refluir durante 1 h. Se concentró de nuevo la mezcla y se recogió este residuo en acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (gel de sílice, MeOH/DCM 10%) para proporcionar 572 mg (45%) de un sólido de color amarillo pálido. Se hizo un intento inicial para aislar la sal de hidrocloreto pero, al no cristalizar, se neutralizó la mezcla y se formó la sal de fumarato. Tras varios intentos de recristalización, se obtuvieron 66 mg (9%) de 4a puro. ^1H NMR (D_2O 300 MHz) δ 7,20 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 7,15 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 3,97 (d, 1 H, $J = 9$ Hz), 3,89-3,85 (m, 2 H), 2,98-2,81 (m, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 0,73 (d, 3 H, $J = 6$ Hz); ESI-MS, calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 192,3; observado 192,1; Análisis. Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (con 0,2 moléculas de agua): C, 66,49; H, 7,73; N, 5,54. Encontrado: C, 66,14; H, 7,46; N, 5,31.

Los compuestos siguientes se prepararon basándose en el procedimiento antedicho (pasos 1-4) con las modificaciones que se indican. Los datos de caracterización para compuestos representativos de la presente invención se presentan a continuación.

3-Metil-2-(4'-tolil)morfolina

^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) δ 7,23-7,16 (m, 4 H), 4,41 (d, 1 H, $J = 12$ Hz), 4,14-4,09 (m, 2 H), 3,30-3,19 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 1,19 (d, 3 H, $J = 9$ Hz).

Hidrocloreto de 2-(2'-naftil)morfolina (4b, PAL 703)

Se recristalizó en metanol/éter el producto del paso de debencilación para proporcionar un sólido blanco con un rendimiento de 86% (1,34 g); ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 9,38 (s ancho, 2 H), 7,97-7,93 (m, 4 H), 7,58-7,51 (m, 3 H), 4,93 (d, 1 H, $J = 9$ Hz), 4,19-4,15 (m, 1 H), 3,98-3,97 (m, 1 H), 3,54-3,50 (m, 1 H), 3,41-3,28 (m, 1 H), 3,20-3,06 (m, 2 H); ESI-MS, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 214,3; observado 214,1; Análisis. Calculado (con 0,1 moléculas de agua) para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}$; C, 66,84; H, 6,49; N, 5,57. Encontrado: C, 66,75; H, 6,50; N, 5,47.

Hidrocloruro de 3-metil-2-(2'-naftil)morfolina (4c, PAL 704)

Se recristalizó en metanol/éter el producto del paso de desbencilación para proporcionar un sólido blanco con un rendimiento de 7% (29 mg); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,95-7,89 (m, 4 H), 7,56-7,53 (m, 3 H), 4,59 (d, 1 H, J = 9,9 Hz), 4,25-4,24 (m, 1H), 4,11-3,96 (m, 1H), 3,58-3,45 (m, 3H), 1,10 (d, 3H, J = 6,9 Hz); ESI-MS, calculado para C₁₅H₁₇NO (M+H)⁺ 228,3; observado 228,1; Análisis. Calculado (con 0,2 moléculas de agua) para C₁₅H₁₈ClNO; C, 67,39; H, 6,94; N, 5,24. Encontrado: C, 67,40; H, 6,85; N, 5,26.

3-Metil-[(4'-fluoro)-2-fenil]morfolina (0,5 fumarato) (4d, PAL 748):

Se aisló el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 39% (99 mg); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,11 (t, 2 H, J = 9 Hz), 4,24 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,07 (d, 1 H, J = 3 Hz), 3,85-3,83 (m, 1 H), 3,27-3,14 (m, 3 H), 0,95 (d, 3 H, J = 6 Hz); ESI-MS, calculado para C₁₁H₁₄FNO (M+H)⁺ 196,2; observado 196,3; Análisis. Calculado para C₁₃H₁₆FNO₃; C, 61,65; H, 6,38; N, 5,53; F, 7,50. Encontrado: C, 61,92; H, 6,38; N, 5,51; F, 7,28.

3-Metil-[(4'-fluoro)-2-fenil]morfolina

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,34-7,30 (m, 2 H), 7,11-7,05 (m, 2 H), 4,49 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,18-4,11 (m, 2 H), 3,38-3,18 (m, 3 H), 1,23 (d, 3 H, J = 6 Hz).

15 3-Metil-[(4'-cloro)-2-fenil]morfolina (0,5 fumarato) (4e, PAL 749)

Se aisló el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 27% (74 mg); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,39-7,36 (m, 4 H), 6,68 (s, 1 H), 4,27 (d, 1 H, J = 12 Hz), 4,11 (d, 1 H, J = 3 Hz), 3,91-3,82 (m, 1 H), 3,29-3,18 (m, 3 H), 0,99 (d, 3 H, J = 9 Hz); ESI-MS, calculado para C₁₁H₁₄ClNO (M+H)⁺ 212,7; observado 212,0; Análisis. Calculado (con 0,4 moléculas de agua) para C₁₃H₁₆ClNO₃; C, 56,38; H, 6,12; N, 5,06. Encontrado: C, 56,32; H, 5,78; N, 4,77.

3-Metil-[(4'-cloro)-2-fenil]morfolina

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,37-7,33 (m, 2 H), 7,29-7,27 (m, 2 H), 4,36 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,12-4,03 (m, 2 H), 3,26-3,22 (m, 2 H), 3,12-3,07 (m, 1 H), 1,16 (dd, 3 H, J = 6 Hz, 15 Hz).

Hidrocloruro de 3-metil-[(4'-metoxi)-2-fenil]morfolina (4f, PAL 751)

25 Se aisló el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 30% (97 mg); ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,31 (d, 2 H, J = 6 Hz), 6,95 (d, 2 H, J = 6 Hz), 4,30 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,19-4,15 (m, 1 H), 3,92-3,83 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,40-3,35 (m, 3 H), 1,04 (d, 3 H, J = 9 Hz); ESI-MS, calculado para C₁₂H₁₇NO₂ (M+H)⁺ 208,3; observado 207,8; Análisis. Calculado para C₁₂H₁₈ClNO₂; C, 59,14; H, 7,44; N, 5,75. Encontrado: C, 59,03; H, 7,40; N, 5,68.

3-Metil-[(4'-ciano)-2-fenil]morfolina (0,5 fumarato) (4g, PAL 772)

30 Se aisló el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 12% (56 mg); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,76 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7,58 (d, 2 H, J = 6 Hz), 6,68 (s, 1 H), 4,33 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,09 (d, 1 H, J = 3 Hz), 3,84-3,78 (m, 1 H), 3,28-3,21 (m, 3 H), 0,96 (d, 3 H, J = 6 Hz); ESI-MS, calculado para C₁₂H₁₄N₂O (M+H)⁺ 203,3; observado 203,1; Análisis. Calculado para C₁₄H₁₆N₂O₃; C, 64,60; H, 6,20; N, 10,76. Encontrado: C, 64,65; H, 6,23; N, 10,85.

3-Metil-[(4'-ciano)-2-fenil]morfolina

35 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,67 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7,48 (d, 2 H, J = 9 Hz), 4,25 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,09-4,04 (m, 1 H), 3,95-3,83 (m, 1 H), 3,24-3,15 (m, 2 H), 2,97-2,92 (m, 1 H), 0,99 (d, 3 H, J = 6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 139,0, 132,5, 128,6, 85,9, 68,4, 56,7, 46,8, 18,5.

3-Metil-2-(3'-tolil)morfolina (0,5 fumarato) (4h, PAL 773)

40 Se aisló el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 18% (31 mg); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,28-7,14 (m, 4 H), 6,66 (s, 1 H), 4,21 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,08 (d, 1 H, J = 3 Hz), 3,92-3,82 (m, 1 H), 3,28-3,19 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 0,96 (d, 3 H, J = 6 Hz); ESI-MS, calculado para C₁₂H₁₇NO (M+H)⁺ 192,3; observado 192,1; Análisis. Calculado para C₁₄H₁₉NO₃; C, 67,45; H, 7,68; N, 5,62. Encontrado: C, 67,17; H, 7,64; N, 5,57.

3-Metil-2-(3'-tolil)morfolina

45 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,25-7,21 (m, 2 H), 7,16-7,10 (m, 2 H), 4,14 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,07-4,02 (m, 1 H), 3,92-3,89 (m, 1 H), 3,21-3,00 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 0,99 (dd, 3 H, J = 9 Hz, 12 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 140,2, 139,0, 129,2, 128,5, 128,4, 125,1, 86,9, 68,6, 56,4, 46,9, 21,8, 18,8.

Hidrocloruro de 3-metil-[(3'-hidroxi)-2-fenil]morfolina (4i, PAL 780)

Se aisló el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 10% (45 mg); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,20 (t, 1 H, J = 3 Hz, 6 Hz), 6,85-6,79 (m, 3 H), 4,29 (d, 1 H, J = 12 Hz), 4,19 (d, 1 H, J = 12 Hz), 3,98-3,85 (m, 1 H),

3,41-3,33 (m, 3 H), 1,07 (d, 3 H, J = 9 Hz); ESI-MS, calculado para $C_{11}H_{15}NO_2$ (M+H)⁺ 194,2; observado 194,3; Análisis. Calculado para $C_{11}H_{16}ClNO_2$; C, 57,52; H, 7,02; N, 6,10. Encontrado: C, 57,67; H, 7,06; N, 6,01.

Hidroclicloruro de 3-metil-[(3'-ciano)-2-fenil]morfolina (4j, PAL 786)

- 5 Se aisló el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 59% (397 mg); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,84 (d, 1 H, J = 3 Hz), 7,79-7,73 (m, 2 H), 7,61 (t, 1 H, J = 6 Hz, 9 Hz), 4,50 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,21-4,19 (m, 1 H), 4,03-3,93 (m, 1 H), 3,46-3,41 (m, 3 H), 1,08 (d, 3 H, J = 6 Hz); ESI-MS, calculado para $C_{12}H_{14}N_2O$ (M+H)⁺ 203,2; observado 203,5; Análisis. Calculado (con 0,3 moléculas de agua) para $C_{12}H_{15}ClN_2O$; C, 59,04; H, 6,44; N, 11,48. Encontrado: C, 59,19; H, 6,16; N, 11,29.

Hidroclicloruro de 3-metil-[(3',4'-dicloro)-2-fenil]morfolina (4k, PAL 788)

- 10 Se aisló el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 52% (120 mg); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,64 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H, J = 6 Hz), 7,37-7,30 (m, 1 H), 4,42 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,23-4,17 (m, 1 H), 4,01-3,92 (m, 1 H), 3,43-3,37 (m, 3 H), 1,09 (d, 3 H, J = 9 Hz); ¹³C NMR (amina libre) (CDCl₃, 75 MHz) δ 140,5, 130,6, 129,8, 127,3, 85,2, 68,4, 56,6, 46,7, 18,4; ESI-MS, calculado para $C_{11}H_{13}Cl_2NO$ (M+H)⁺ 247,2; observado 246,2; Análisis. Calculado para $C_{11}H_{14}Cl_3NO$; C, 46,75; H, 4,99; N, 4,96; Cl, 37,63. Encontrado: C, 46,92; H, 4,89; N, 5,02; Cl, 37,78.

- 15 Hidroclicloruro de 3-metil-[(3'-cloro-4'-fluoro)-2-fenil]morfolina (4l, PAL 821)

- Se aisló el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 25% (169 mg); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,60 (dd, 1 H, J = 3 Hz, 6 Hz), 7,40-7,36 (m, 1 H), 7,29 (t, 1 H, J = 9 Hz), 4,40 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,24-4,18 (m, 1 H), 4,01-3,91 (m, 1 H), 3,43-3,37 (m, 3 H), 1,07 (d, 3 H, J = 6 Hz); ¹³C NMR (amina libre) (CDCl₃, 75 MHz) δ 143,0, 140,0, 130,0, 127,0, 123,0, 81,4, 56,0, 49,8, 46,0, 34,8, 15,4; ESI-MS, calculado para $C_{11}H_{13}ClFNO$ (M+H)⁺ 230,7; observado 230,3; Análisis. Calculado para $C_{11}H_{14}Cl_2FNO$; C, 49,64; H, 5,30; N, 5,26; Cl, 26,64; F, 7,14. Encontrado: C, 49,41; H, 5,30; N, 5,22; Cl, 26,84; F, 7,07.

Hidroclicloruro de 3-metil-[(3'-cloro-4'-metil)-2-fenil]morfolina (4m, PAL 822)

- 25 Se aisló el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 25% (248 mg); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,44 (d, 1 H, J = 3 Hz), 7,33 (d, 1 H, J = 6 Hz), 7,24 (d, 1 H, J = 6 Hz), 4,36 (d, 1 H, J = 12 Hz), 4,24-4,17 (m, 1 H), 4,02-3,90 (m, 1 H), 3,42-3,36 (m, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 1,07 (d, 3 H, J = 6 Hz); ¹³C NMR (amina libre) (CDCl₃, 75 MHz) δ 131,0, 128,4, 127,9, 126,2, 85,9, 68,6, 56,5, 46,8, 20,1, 18,7; APCI-MS, calculado para $C_{12}H_{16}ClNO$ (M+H)⁺ 226,7; observado 226,2; Análisis. Calculado para $C_{12}H_{17}Cl_2NO$; C, 54,98; H, 6,54; N, 5,34; Cl, 27,04. Encontrado: C, 55,16; H, 6,52; N, 5,41; Cl, 27,18.

3-Metil-[(3'-metoxi)-2-fenil]morfolina (0,5 fumarato) (4n, PAL 823)

- 30 Se aisló el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 53% (218 mg); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,29 (t, 1 H, J = 6 Hz, 9 Hz), 6,95-6,90 (m, 3 H), 6,68 (s, 1 H), 4,23 (d, 1 H, J = 9 Hz), 4,13-4,05 (m, 1 H), 3,92-3,82 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,26-3,19 (m, 3 H), 0,97 (d, 3 H, J = 6 Hz); ESI-MS, calculado para $C_{12}H_{17}NO_2$ (M+H)⁺ 208,3; observado 208,0; Análisis. Calculado para $C_{14}H_{19}NO_4$; C, 63,38; H, 7,22; N, 5,28. Encontrado: C, 63,35; H, 7,28; N, 5,25.

- 35 3-Metil-[(3'-metoxi)-2-fenil]morfolina

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,27-7,22 (m, 2 H), 6,93-6,82 (m, 2 H), 4,01-3,91 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,70 (t, 1 H, J = 12 Hz), 3,15 (t, 1 H, J = 12 Hz), 2,96-2,83 (m, 2 H), 0,83 (d, 3 H, J = 6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 160,0, 141,8, 129,6, 120,4, 114,0, 113,3, 86,7, 68,6, 56,5, 55,6, 46,9, 18,7.

Ejemplo 3 - Preparación de compuestos adicionales

- 40 Se prepararon compuestos adicionales de acuerdo con los siguientes procedimientos. Se indica el procedimiento utilizado para preparar diversos compuestos y los reactivos e intermedios están representados en los Esquemas 1, 2 y 3 a continuación.

Procedimiento general A.

- 45 A una solución agitada, bajo N₂, de la amina comercialmente disponible (1,0 equiv.) en MeOH (secado sobre tamices moleculares 4 Å, 0,20 M) se añadió un epóxido de arilo (0,83 equiv.). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 4 h y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se dejó en agitación la solución a temperatura ambiente durante 3 días y después se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo oleoso que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 10% a 20% de MeOH/CH₂Cl₂) para eliminar la amina de partida sin reaccionar.

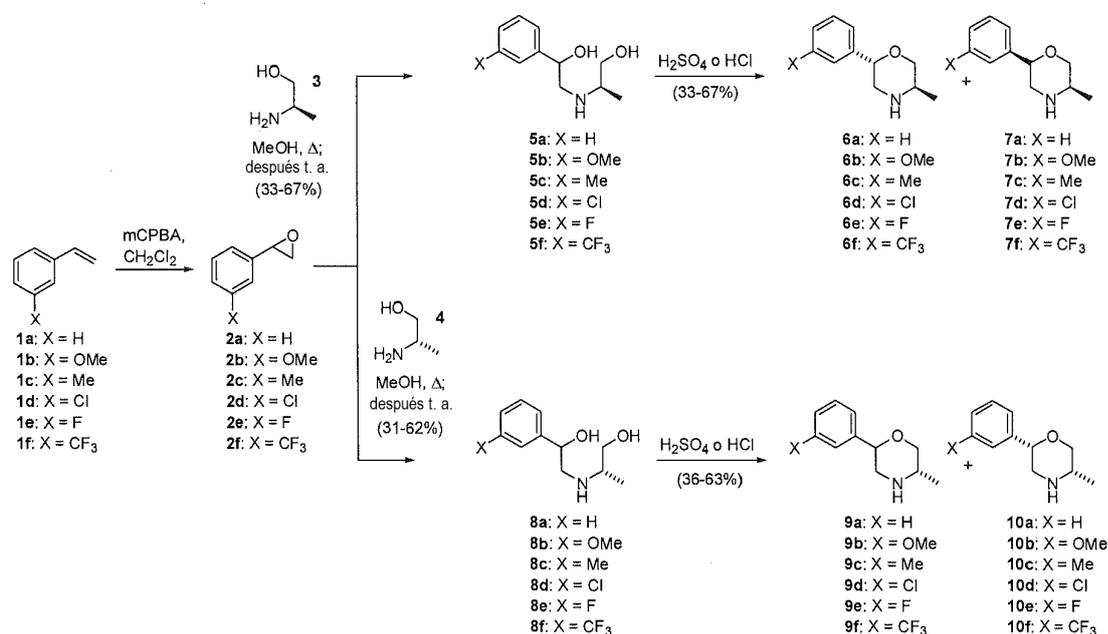
- 50 Procedimiento general B.

Se disolvió la amina secundaria (1,0 equiv.) en una disolución de HCl acuoso (0,37 M) al 50%, 60% o 90% y se

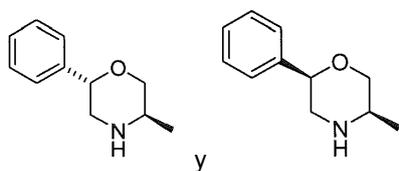
calentó a 90 °C durante una noche, bajo N₂. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua de hielo. Después de enfriar a 0 °C, se basificó cuidadosamente la solución hasta pH 12 con una disolución acuosa 3 M de NaOH. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadió éter y se repartió la mezcla bifásica en un embudo de decantación. Se extrajo la porción acuosa dos veces con Et₂O y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración bajo presión reducida, seguidas de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 5% a 20% de MeOH/CH₂Cl₂), proporcionaron el producto ciclado.

Procedimiento general C.

Se disolvió la amina secundaria (1,0 equiv.) en H₂SO₄ concentrado (0,4 M) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Después se vertió la mezcla de reacción en agua de hielo. Tras enfriar a 0 °C, se basificó cuidadosamente la disolución hasta pH 12 con una solución acuosa 10 N de NaOH. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadió éter y se repartió la mezcla bifásica en un embudo de decantación. Se extrajo la porción acuosa dos veces con Et₂O y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración bajo presión reducida, seguidas de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 5% a 20% de MeOH/CH₂Cl₂), proporcionaron el producto ciclado.



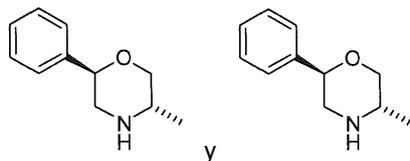
Esquema 1



(2*S*,5*R*)-5-Metil-2-fenil-morfolina (6a) y (2*R*,5*R*)-5-metil-2-fenil-morfolina (7a)

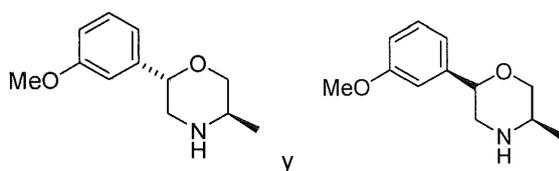
- Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 3 (0,50 mL, 6,42 mmol) y el epóxido 2a (0,61 mL, 5,33 mmol) en MeOH seco (30 mL), bajo N₂, para proporcionar (rendimiento 33%) 344 mg de amina 5a en forma de un aceite transparente. Después se siguió el procedimiento general B empleando la amina 5a (344 mg, 1,76 mmol) en HCl acuoso al 60% (4,8 mL), bajo N₂, para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 1,9:1 (*anti:sin*). Se aisló el isómero *anti* 6a: 138 mg (rendimiento 44%) en forma de un aceite transparente pegajoso, [α]_D²⁰ +67,3 (c 0,0011, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,36-7,27 (m, 5H), 4,42 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 12,0, 9,0 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,84 (t, J = 24,0, 12,0 Hz, 1H), 2,01 (s ancho, 1H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) ppm 140,6, 128,7, 128,1, 126,5, 79,1, 74,6, 53,7, 50,2, 17,9; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 178,2, encontrado 178,4. La sal de hidrocioruro tenía un punto de fusión (p. f.) de 214-215 °C; Análisis (C₁₁H₁₆ClNO) C, H, N. Se aisló el isómero *sin* 7a: 72 mg (rendimiento 23%) en forma de un aceite pegajoso transparente, contaminado con material de partida sin reaccionar. La sal de hidrocioruro tenía p. f. 136-137 °C; [α]_D²⁰ -34,1 (c 0,00205, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,24-7,11 (m, 5H), 4,61-4,56 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,07-3,06 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) ppm 139,2, 130,2, 127,6, 77,3, 69,8, 48,8, 44,4.

13,9; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 178,2, encontrado 178,3 (base libre); Análisis (C₁₁H₁₆ClNO) C, H, N.



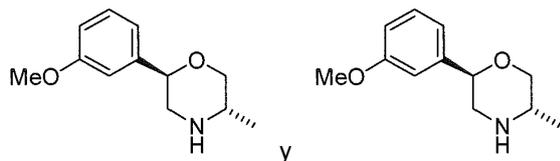
(2*R*,5*S*)-5-Metil-2-fenil-morfolina (9a) y (2*S*,5*S*)-5-metil-2-fenil-morfolina (10a)

Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 4 (0,50 mL, 6,43 mmol) y el epóxido 2a (0,61 mL, 5,34 mmol) en MeOH seco (32 mL), bajo N₂, para proporcionar (rendimiento 52%) 538 mg de amina 8a en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general B empleando la amina 8a (350 mg, 1,79 mmol) en HCl acuoso al 60% (4,8 mL), bajo N₂, para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 2,2:1 (*anti:sin*). Se aisló el isómero *anti* 9a: 128 mg (rendimiento 40%) en forma de un aceite transparente pegajoso. [α]_D²⁰ -31,0 (c 0,0029, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,35-7,27 (m, 5H), 4,43 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 21,0, 12,0 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 15,0, 3,0 Hz, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,86 (t, J = 24,0, 12,0 Hz, 1H), 1,84 (s ancho, 1H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) ppm 140,7, 128,7, 128,1, 126,5, 79,2, 74,7, 53,7, 50,2, 17,9; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 178,2, encontrado 178,5. La sal de hidrocloreuro tenía p. f. 214-215 °C; Análisis (C₁₁H₁₆ClNO) C, H, N. Se aisló el isómero *sin* 10a: 57 mg (rendimiento 18%) en forma de un aceite transparente pegajoso, contaminado con material de partida sin reaccionar. El fumarato tenía p. f. 164-165 °C; [α]_D²⁰ +12,5 (c 0,0016, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,44-7,34 (m, 5H), 6,69 (s, 2H), 4,74 (t, J = 15,0, 9,0 Hz, 1H), 4,12-3,94 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,32-3,26 (m oculto, 2H), 1,55 (d, J = 9,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) ppm 171,4, 139,1, 136,2, 129,8, 127,2, 77,3, 69,7, 48,4, 44,3, 13,8; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 178,2, encontrado 178,1 (base libre); Análisis (C₁₅H₁₉NO₅·0,2 H₂O) C, H, N.



(2*S*,5*R*)-2-(3-Metoxi-fenil)-5-metil-morfolina (6b) y (2*R*,5*R*)-2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-morfolina (7b)

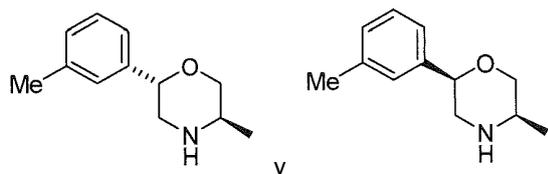
Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 3 (0,66 mL, 8,49 mmol) y el epóxido 2b (1,16 g, 7,72 mmol) en MeOH seco (26 mL), bajo N₂, para proporcionar 811 mg (rendimiento 47%) de amina 5b en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general B empleando la amina 5b (811 mg, 3,60 mmol) en HCl acuoso al 90% (9,7 mL), bajo N₂, para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 2:1 (*anti:sin*). Se aisló el isómero *anti* 6b: 162 mg (rendimiento 22%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. [α]_D²⁰ +41,1 (c 0,0009, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,25 (t, J = 15,0, 6,0 Hz, 1H), 6,93-6,91 (m, 2H), 6,83 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,29 (t, J = 12,0, 9,0 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,82 (t ancho, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 1,99 (s ancho, 1H), 1,03 (d, J = 9,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) ppm 159,8, 141,8, 129,3, 118,4, 113,3, 111,6, 78,6, 74,2, 55,2, 53,2, 49,8, 17,4; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 208,3, encontrado 208,2. La sal de hidrocloreuro tenía p. f. 168-169 °C; Análisis (C₁₂H₁₈ClNO₂) C, H, N. Se aisló el isómero *sin* 7b: 84 mg (rendimiento 11%) en forma de un aceite de color amarillo pálido, contaminado con material de partida sin reaccionar. El fumarato tenía p. f. 172-174 °C; [α]_D²⁰ -14,2 (c 0,0033, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,30 (t, J = 15,0, 9,0 Hz, 1H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,75 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,31-3,24 (m oculto, 2H), 1,54 (d, J = 9,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) ppm 171,4, 161,5, 140,5, 136,2, 130,9, 119,2, 115,1, 112,9, 76,9, 69,5, 55,8, 48,2, 44,0, 13,6; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 208,3, encontrado 207,9 (base libre); Análisis (C₁₆H₂₁NO₆·0,2 H₂O) C, H, N.



(2*R*,5*S*)-2-(3-Metoxi-fenil)-5-metil-morfolina (9b) y (2*S*,5*S*)-2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-morfolina (10b)

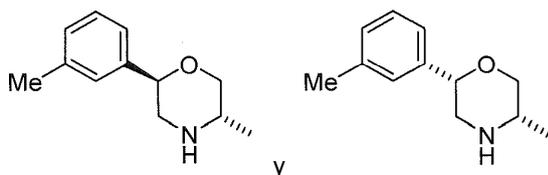
Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 4 (0,66 mL, 8,49 mmol) y el epóxido 2b (1,16 g, 7,72 mmol) en MeOH seco (26 mL), bajo N₂, para proporcionar 1,07 g (rendimiento 62%) de amina 8b en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general B empleando la amina 8b (1,07 g, 4,75 mmol) en HCl acuoso al 90% (13 mL), bajo N₂, para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 2:1 (*anti:sin*). Se aisló el isómero *anti* 9b: 235 mg (rendimiento 24%) en forma de un aceite de color

amarillo pálido. $[\alpha]^{20}_D$ -95,8 (c 0,0019, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,24 (t, J = 18,0, 9,0 Hz, 1H), 6,90 (s ancho, 2H), 6,82 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,3 (t, J = 24,0, 12,0 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,83 (t, J = 24,0, 12,0 Hz, 1H), 2,15 (s ancho, 1H), 1,01 (d, J = 6,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) ppm 159,7, 141,9, 129,3, 118,4, 113,3, 111,6, 78,6, 74,2, 55,2, 53,2, 49,8, 17,4; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 208,3, encontrado 208,2. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 169-171 °C; Análisis ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. Se aisló el isómero *sin* 10n: 118 mg (rendimiento 12%) en forma de un aceite amarillo pálido, contaminado con material de partida sin reaccionar. El fumarato tenía p. f. 177-178 °C; $[\alpha]^{20}_D$ +15,9 (c 0,0027, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,30 (t, J = 15,0, 9,0 Hz, 1H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,31-3,24 (m oculto, 2H), 1,55 (d, J = 9,0 Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 75 MHz) ppm 171,5, 161,5, 140,5, 136,2, 130,9, 119,2, 115,1, 112,9, 76,9, 69,5, 55,8, 48,2, 44,1, 13,6; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 208,3, encontrado 207,8 (base libre); Análisis ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.



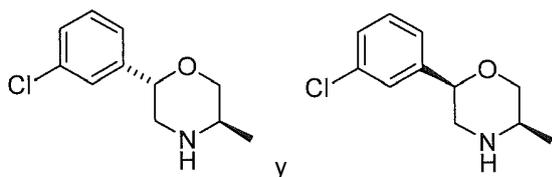
(2S,5R)-5-Metil-2-*m*-tolil-morfolina (6c) y (2R,5R)-5-metil-2-*m*-tolil-morfolina (7c)

Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 3 (0,56 mL, 7,17 mmol) y el epóxido 2c (875 mg, 6,52 mmol) en MeOH seco (22 mL), bajo N_2 , para proporcionar 625 mg (rendimiento 46%) de amina 5c en forma de un aceite amarillo viscoso. Después se siguió el procedimiento general B empleando la amina 5c (575 mg, 2,75 mmol) en HCl acuoso al 90% (7,4 mL), bajo N_2 , para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 1,4:1 (*anti:sin*). Se aisló el isómero *anti* 6c: 166 mg (rendimiento 32%) en forma de un aceite transparente. $[\alpha]^{20}_D$ +33,3 (c 0,00135, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,22-7,07 (m, 4H), 4,39 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 21,0, 9,0 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,85 (t, J = 24,0, 12,0 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,96 (s ancho, 1H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) ppm 140,2, 138,0, 128,4, 128,2, 126,7, 123,2, 78,8, 74,3, 53,3, 49,9, 21,4, 17,5; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 192,3, encontrado 192,5. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 194-195 °C; Análisis ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}$) C, H, N. Se aisló el isómero *sin* 7c: 117 mg (rendimiento 22%) en forma de un aceite transparente, contaminado con material de partida sin reaccionar. El fumarato tenía p. f. 175-176 °C; $[\alpha]^{20}_D$ -19,2 (c 0,0012, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,30-7,15 (m, 4H), 6,70 (s, 2H), 4,72 (t ancho, J = 15,0, 6,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (d ancho, J = 15,0 Hz, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 75 MHz) ppm 171,5, 139,7, 138,9, 136,2, 130,4, 129,7, 127,7, 124,2, 77,1, 69,5, 48,2, 44,1, 21,4, 13,6; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 192,3, encontrado 192,3 (base libre); Análisis ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

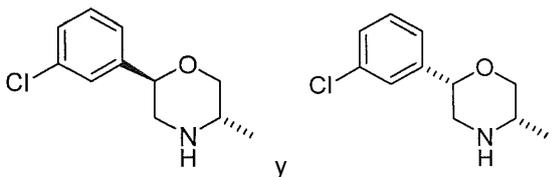


(2R,5S)-5-Metil-2-*m*-tolil-morfolina (9c) y (2S,5S)-5-metil-2-*m*-tolil-morfolina (10c)

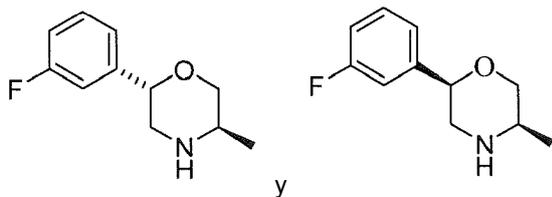
Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 4 (0,56 mL, 7,17 mmol) y el epóxido 2c (875 mg, 6,52 mmol) en MeOH seco (22 mL), bajo N_2 , para proporcionar 416 mg (rendimiento 31%) de amina 8c en forma de un aceite amarillo. Después se siguió el procedimiento general B empleando la amina 8c (416 mg, 1,99 mmol) en HCl acuoso al 90% (5,4 mL), bajo N_2 , para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 1,9:1 (*anti:sin*). Se aisló el isómero *anti* 9c: 143 mg (rendimiento 38%) en forma de un aceite transparente. $[\alpha]^{20}_D$ -11,7 (c 0,0095, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,22-7,10 (m, 4H), 4,38 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 21,0, 12,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,86 (t ancho, J = 21,0, 9,0 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,88 (s ancho, 1H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) ppm 140,2, 138,0, 128,4, 128,2, 126,7, 123,2, 78,8, 74,3, 53,3, 49,9, 21,4, 17,5; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 192,3, encontrado 192,2. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 194-195 °C; Análisis ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}$) C, H, N. Se aisló el isómero *sin* 10c: 76 mg (rendimiento 20%) en forma de un aceite transparente, contaminado con material de partida sin reaccionar. El fumarato tenía p. f. 168-170 °C; $[\alpha]^{20}_D$ +14,5 (c 0,0020, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,30-7,15 (m, 4H), 6,70 (s, 2H), 4,72 (dd, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 75 MHz) ppm 171,5, 139,7, 139,0, 136,2, 130,4, 129,7, 127,7, 124,2, 77,1, 69,5, 48,2, 44,0, 21,4, 13,6; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 192,3, encontrado 192,1 (base libre); Análisis ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$) C, H, N.

(2*S*,5*R*)-2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-morfolina (6d) y (2*R*,5*R*)-2-(3-cloro-fenil)-5-metil-morfolina (7d)

Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 3 (0,50 mL, 6,42 mmol) y el epóxido 2d (824 mg, 5,33 mmol) en MeOH seco (21 mL), bajo N₂, para proporcionar 649 mg (rendimiento 53%) de amina 5d en forma de un aceite transparente viscoso. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 5d (649 mg, 2,83 mmol) en H₂SO₄ concentrado (7 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 10,3:1 (*anti:sin*). Se aisló el isómero *anti* 6d: 261 mg (rendimiento 44%) en forma de un aceite transparente pegajoso. $[\alpha]_D^{20} +42,1$ (c 0,0024, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,37 (s, 1H), 7,29-7,20 (m, 3H), 4,39 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,30 (t, J = 21,0, 9,0 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,79 (t, J = 21,0, 9,0 Hz, 1H), 2,01 (s ancho, 1H), 1,01 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) ppm 142,7, 134,6, 130,0, 128,1, 126,6, 124,6, 78,3, 74,5, 53,6, 50,1, 17,8; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 212,7, encontrado 212,1. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 170-171 °C; Análisis (C₁₁H₁₅Cl₂NO) C, H, N. Se aisló el isómero *sin* 7d: 36 mg (rendimiento 6%) en forma de un aceite transparente pegajoso. $[\alpha]_D^{20} -6,7$ (c 0,0015, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,42 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 4,52 (dd, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,97 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 2,35 (s ancho, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) ppm 142,6, 134,8, 130,1, 128,1, 126,8, 124,7, 77,5, 71,4, 47,7, 46,8, 17,0; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 212,7, encontrado 212,1. El fumarato tenía p. f. 169-171 °C; Análisis (C₁₅H₁₈ClNO₅) C, H, N.

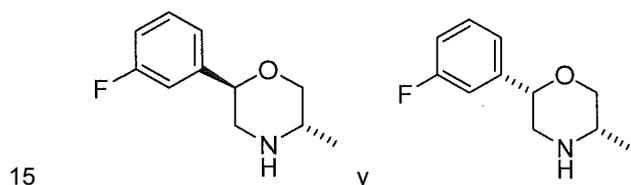
(2*R*,5*S*)-2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-morfolina (9d) y (2*S*,5*S*)-2-(3-cloro-fenil)-5-metil-morfolina (10d)

Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 4 (0,50 mL, 6,43 mmol) y el epóxido 2d (826 mg, 5,34 mmol) en MeOH seco (21 mL), bajo N₂, para proporcionar 598 mg (rendimiento 49%) de amina 8d en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 8d (598 mg, 2,60 mmol) en H₂SO₄ concentrado (6,5 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 17,8:1 (*anti:sin*). Isómero *anti* 9d: 285 mg (rendimiento 52%) en forma de un aceite transparente pegajoso. $[\alpha]_D^{20} -40,4$ (c 0,0024, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,37 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 4,40 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,30 (t, J = 21,0, 12,0 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,79 (t, J = 24,0, 12,0 Hz, 1H), 2,06 (s ancho, 1H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) ppm 142,6, 134,6, 130,0, 128,2, 126,6, 124,6, 78,2, 74,5, 53,5, 50,2, 17,8; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 212,7, encontrado 212,1. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 170-171 °C; Análisis (C₁₁H₁₅Cl₂NO) C, H, N. Isómero *sin* 10d: 42 mg (rendimiento 7,6%) en forma de un aceite transparente pegajoso. $[\alpha]_D^{20} +30,9$ (c 0,0022, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,37 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 4,53 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,97 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 2,38 (s ancho, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) ppm 142,7, 134,8, 130,1, 128,1, 126,8, 124,8, 77,0, 71,4, 47,7, 46,9, 17,0; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 212,7, encontrado 212,1. El fumarato tenía p. f. 159-160 °C; Análisis (C₁₅H₁₈ClNO₅·0,7 H₂O) C, H, N.

(2*S*,5*R*)-2-(3-Fluoro-fenil)-5-metil-morfolina (6e) y (2*R*,5*R*)-2-(3-fluoro-fenil)-5-metil-morfolina (7e)

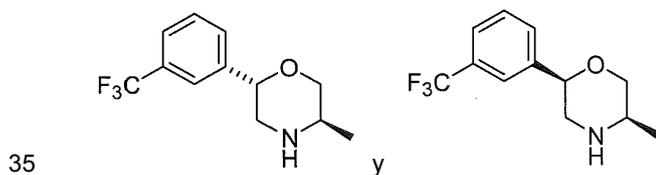
Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 3 (0,96 mL, 12,3 mmol) y el epóxido 2e (1,55 g, 11,2 mmol) en MeOH seco (37 mL), bajo N₂, para proporcionar 1,59 g (rendimiento 67%) de amina 5e en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 5e (1,49 g, 6,99 mmol) en H₂SO₄ concentrado (17 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción

4,2:1 (*anti:sin*). Isómero *anti* 6e: 553 mg (rendimiento 41%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. $[\alpha]_D^{20} +30$ (c 0,0006, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,32-7,25 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,95 (t ancho, J = 21,0, 12,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,29 (t, J = 24,0, 12,0 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,79 (t ancho, J = 21,0, 9,0 Hz, 1H), 1,74 (s ancho, 1H), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) ppm 164,5, 161,2, 143,0 (d, J = 6,75 Hz), 129,7 (d, J = 7,5 Hz), 121,5 (d, J = 2,25 Hz), 114,3 (d, J = 21,0 Hz), 113,0 (d, J = 21,8 Hz), 78,0, 74,2, 53,3, 49,8, 17,4; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 196,2, encontrado 196,2. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 141-143 °C; Análisis ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClFNO}$) C, H, N. Isómero *sin* 7e: 132 mg (rendimiento 9,7%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. $[\alpha]_D^{20} -39,4$ (c 0,0034, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,35-7,28 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,98 (t ancho, J = 21,0, 9,0 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,97 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 1,97 (s ancho, 1H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) ppm 164,6, 161,3, 142,8, 129,8 (d, J = 8,25 Hz), 121,7 (d, J = 3,0 Hz), 114,3 (d, J = 21,0 Hz), 113,2 (d, J = 22,5 Hz), 77,1, 71,0, 47,3, 46,4, 16,6; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 196,2, encontrado 196,2. El fumarato tenía p. f. 165-167 °C; Análisis ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_5$) C, H, N.



(2*R*,5*S*)-2-(3-Fluoro-fenil)-5-metil-morfolina (9e) y (2*S*,5*S*)-2-(3-fluoro-fenil)-5-metil-morfolina (10e)

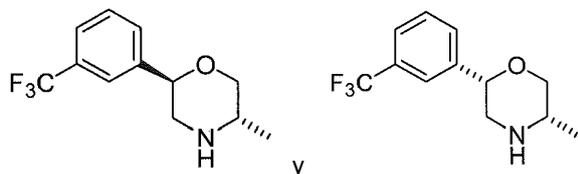
Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 4 (0,96 mL, 12,3 mmol) y el epóxido 2e (1,55 g, 11,2 mmol) en MeOH seco (37 mL), bajo N_2 , para proporcionar 1,33 mg (rendimiento 56%) de amina 8e en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 8e (1,33 g, 6,24 mmol) en H_2SO_4 concentrado (15,6 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 5,7:1 (*anti:sin*). Isómero *anti* 9e: 658 mg (rendimiento 54%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. $[\alpha]_D^{20} -48,6$ (c 0,0022, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,32-7,27 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,96 (t ancho, J = 12,0, 9,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,30 (t, J = 21,0, 9,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,78 (t ancho, J = 21,0, 9,0 Hz, 1H), 1,89 (s ancho, 1H), 1,01 (d, J = 6,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) ppm 164,5, 161,2, 142,9 (d, J = 6,75 Hz), 129,7 (d, J = 8,25 Hz), 121,5 (d, J = 3,0 Hz), 114,4 (d, J = 21,0 Hz), 112,9 (d, J = 21,8 Hz), 77,9, 74,2, 53,3, 49,8, 17,4; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 196,2, encontrado 196,2. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 143-144 °C; Análisis ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClFNO}$) C, H, N. Isómero *sin*: 10e: 115 mg (rendimiento 9,4%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. $[\alpha]_D^{20} +34,2$ (c 0,0024, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,35-7,28 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,98 (t ancho, J = 21,0, 9,0 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,20-3,06 (m, 2H), 2,97 (dd, J = 15,0, 6,0 Hz, 1H), 1,89 (s ancho, 1H), 1,30 (d, J = 9,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) ppm 164,6, 161,4, 142,8 (d, J = 6,75 Hz), 129,8 (d, J = 8,25 Hz), 121,7 (d, J = 2,25 Hz), 114,3 (d, J = 21,0 Hz), 113,3 (d, J = 21,8 Hz), 77,1, 71,0, 47,3, 46,5, 16,6; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 196,2, encontrado 196,2. El fumarato tenía p. f. 163-164 °C; Análisis ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}_5$) C, H, N.



(2*S*,5*R*)-5-Metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-morfolina (6f) y (2*R*,5*R*)-5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-morfolina (7f)

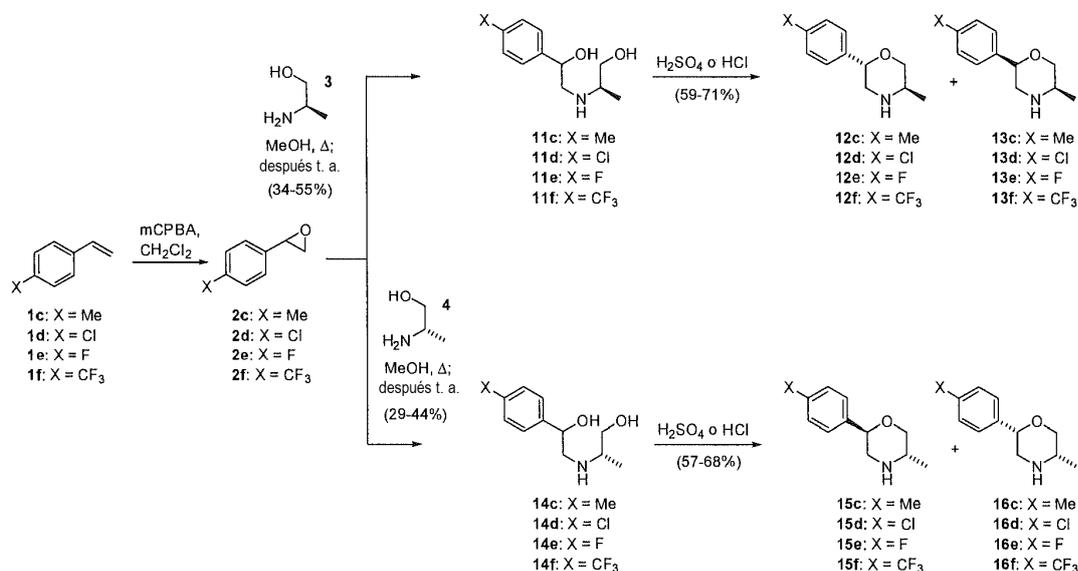
Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 3 (0,38 mL, 4,91 mmol) y el epóxido 2f (839 mg, 4,46 mmol) en MeOH seco (15 mL), bajo N_2 , para proporcionar 695 mg (rendimiento 59%) de amina 5f en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 5f (645 mg, 2,45 mmol) en H_2SO_4 concentrado (6,1 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 4:1 (*anti:sin*). Isómero *anti* 6f: 293 mg (rendimiento 49%) en forma de un sólido blanquecino. $[\alpha]_D^{20} +37$ (c 0,0070, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,64 (s ancho, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 4,46 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 21,0, 12,0 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,80 (t ancho, J = 21,0, 9,0 Hz, 1H), 1,76 (s ancho, 1H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) ppm 141,4, 129,3, 128,7, 124,4, 122,8, 77,9, 74,2, 53,4, 49,8, 17,4; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 246,2, encontrado 246,4. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 184-186 °C; Análisis ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}$) C, H, N. Isómero *sin* 7f: 68 mg (rendimiento 11%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. $[\alpha]_D^{20} -32,4$ (c 0,00145, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,68 (s, 1H), 7,59-7,47 (m, 3H), 4,59 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,20-3,06 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 2,25 (s ancho, 1H), 1,31 (d, J = 9,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) ppm 141,3, 129,6, 128,8, 124,3 (d, J = 3,75 Hz), 123,1 (d, J = 3,75 Hz), 77,3, 71,1, 47,3,

46,6, 16,7; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 246,2, encontrado 246,3. El fumarato tenía p. f. 179-180 °C; Análisis (C₁₆H₁₈F₃NO₅·0,25 H₂O) C, H, N.

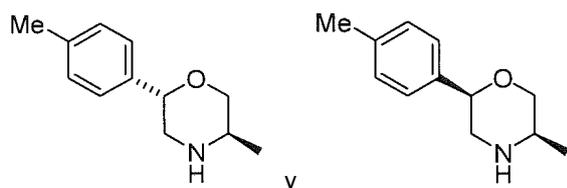


(2*R*,5*S*)-5-Metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-morfolina (9f) y (2*S*,5*S*)-5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-morfolina (10f)

- 5 Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 4 (0,40 mL, 5,09 mmol) y el epóxido 2f (871 mg, 4,63 mmol) en MeOH seco (15,4 mL), bajo N₂, para proporcionar 658 mg (rendimiento 54%) de amina 8f en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 8f (658 mg, 2,50 mmol) en H₂SO₄ concentrado (6,3 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 4,2:1 (*anti*:*sin*). Isómero *anti* 9f: 300 mg (rendimiento 49%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. [α]_D²⁰ -35,2 (c 0,0096, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,64 (s, 1H), 7,53 (t, J = 15,5, 7,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 15,5, 8,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 26,0, 10,5 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 12,5, 2,5 Hz, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,81 (t ancho, J = 23,0, 10,5 Hz, 1H), 1,76 (s ancho, 1H), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) ppm 141,5, 129,6, 128,9, 124,6 (q, J = 11,4, 7,6, 3,75 Hz), 122,9 (q, J = 11,4, 7,6, 3,75 Hz), 78,1, 74,4, 53,5, 49,9, 17,6; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 246,2, encontrado 246,1.
- 10 La sal de hidrocloreto tenía p. f. 183-184 °C; Análisis (C₁₂H₁₅ClF₃NO) C, H, N. Isómero *sin* 10f: 70,6 mg (rendimiento 12%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. [α]_D²⁰ +31,4 (c 0,00175, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,68 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,47 (t, J = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 13,0, 3,0 Hz, 1H), 2,21 (s ancho, 1H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) ppm 141,5, 129,8, 129,0, 124,6 (q, J = 11,4, 7,6, 3,75 Hz), 123,2 (q, J = 11,4, 7,6, 4,5 Hz), 77,5, 71,4, 47,4, 46,8, 16,9; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 246,2, encontrado 246,2. El fumarato tenía p. f. 175-177 °C; Análisis (C₁₆H₁₈F₃NO₅·0,2 H₂O) C, H, N.
- 15
- 20



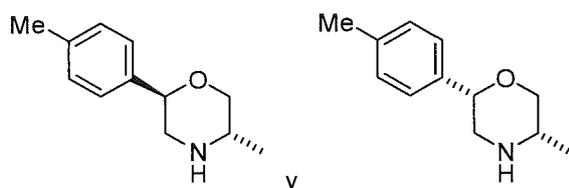
Esquema 2



- 25 (2*S*,5*R*)-5-Metil-2-*p*-tolil-morfolina (12c) y (2*R*,5*R*)-5-metil-2-*p*-tolil-morfolina (13c)

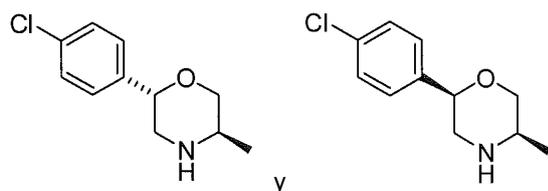
Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 3 (976 mg, 13,0 mmol) y el epóxido 2c (1,59 g, 11,8 mmol) en MeOH seco (39 mL), bajo N₂, para proporcionar 935 mg (rendimiento 38%) de amina 11c en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general B empleando la amina 11c (935 mg, 4,47 mmol)

en HCl acuoso al 90% (12 mL), bajo N₂, para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 5,2:1 (*anti:sin*). Se aisló el isómero *anti* 12c: 423 mg (rendimiento 49%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. $[\alpha]_D^{20} +37,2$ (c 0,0082, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,36 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 21,0, 12,0 Hz, 1H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,81 (t, J = 24,0, 12,0 Hz, 1H), 2,31 (s ancho, 4H), 0,99 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) ppm 137,2, 137,1, 128,8, 125,9, 78,4, 74,0, 53,1, 49,6, 20,9, 17,2; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 192,3, encontrado 192,3. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 150-151 °C; Análisis (C₁₂H₁₈ClNO) C, H, N. Se aisló el isómero *sin* 13c: 81,7 mg (rendimiento 9,6%) en forma de un aceite de color amarillo pálido, contaminado con material de partida sin reaccionar. El fumarato tenía p. f. 160-162 °C; $[\alpha]_D^{20} -34,4$ (c 0,0009, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,31-7,29 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 4,90-4,68 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 15,0, 3,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,54 (d, J = 9,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) ppm 171,5, 139,8, 136,0, 131,0, 130,4, 129,3, 127,2, 77,0, 69,5, 48,2, 44,1, 21,2, 13,6; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 192,3, encontrado 192,1 (base libre); Análisis (C₁₆H₂₁NO₅·0,3 H₂O) C, H, N.



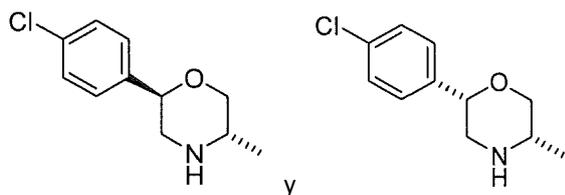
15 (2*R*,5*S*)-5-Metil-2-*p*-tolil-morfolina (15c) y (2*S*,5*S*)-5-metil-2-*p*-tolil-morfolina (16c)

Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 4 (726 mg, 9,67 mmol) y el epóxido 2c (1,18 g, 8,79 mmol) en MeOH seco (29 mL), bajo N₂, para proporcionar 527 mg (rendimiento 29%) de amina 14c en forma de un aceite transparente. Después se siguió el procedimiento general B empleando la amina 14c (527 mg, 2,52 mmol) en HCl acuoso al 90% (6,8 mL), bajo N₂, para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 4,8:1 (*anti:sin*). Se aisló el isómero *anti* 15c: 225 mg (rendimiento 47%) en forma de un sólido blanquecino. $[\alpha]_D^{20} -20,8$ (c 0,0025, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,24 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,39 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 24,0, 12,0 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,84 (t ancho, J = 21,0, 9,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,85 (s ancho, 1H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) ppm 137,3, 129,0, 126,0, 78,7, 74,3, 53,4, 49,9, 21,1, 17,5; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 192,3, encontrado 192,2. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 150-151 °C; Análisis (C₁₂H₁₈ClNO) C, H, N. Se aisló el isómero *sin* 16c: 46,9 mg (rendimiento 9,7%) en forma de un aceite transparente, contaminado con material de partida sin reaccionar. El fumarato tenía p. f. 175-177 °C; $[\alpha]_D^{20} +11,4$ (c 0,0007, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,31-7,28 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 4,73-4,68 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 12,0 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,54 (d, J = 9,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) ppm 171,6, 139,8, 136,3, 130,4, 127,2, 77,1, 69,6, 48,2, 44,1, 21,2, 13,6; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 192,3, encontrado 192,2 (base libre); Análisis (C₁₆H₂₁NO₅·0,5 H₂O) C, H, N.



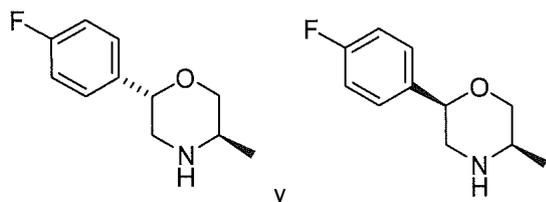
35 (2*S*,5*R*)-2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-morfolina (12d) y (2*R*,5*R*)-2-(4-cloro-fenil)-5-metil-morfolina (13d)

Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 3 (0,88 mL, 11,3 mmol) y el epóxido 2d (1,59 g, 10,3 mmol) en MeOH seco (34 mL), bajo N₂, para proporcionar 805 mg (rendimiento 34%) de amina 11d en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 11d (805 mg, 3,50 mmol) en H₂SO₄ concentrado (8,8 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 6,8:1 (*anti:sin*). Isómero *anti* 12d: 458 mg (rendimiento 62%) en forma de un sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} +42$ (c 0,0051, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,31-7,27 (m, 4H), 4,38 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 3,30 (t, J = 21,5, 10,0 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,78 (t ancho, J = 23,0, 10,5 Hz, 1H), 1,71 (s ancho, 1H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) ppm 139,1, 133,5, 128,7, 127,7, 78,2, 74,5, 53,6, 50,0, 17,8; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 212,7, encontrado 212,1. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 214-216 °C; Análisis (C₁₁H₁₅Cl₂NO) C, H, N. Isómero *sin* 13d: 67,2 mg (rendimiento 9,1%) en forma de un aceite amarillo pálido. $[\alpha]_D^{20} -47,7$ (c 0,00065, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,36-7,28 (m, 4H), 4,54-4,49 (m oculto, 1H), 3,86 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 13,0, 3,0 Hz, 1H), 2,34 (s ancho, 1H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) ppm 139,0, 133,6, 128,8, 127,9, 77,5, 71,3, 47,5, 46,8, 16,9; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 212,7, encontrado 212,1. El fumarato tenía p. f. 178-179 °C; Análisis (C₁₅H₁₈ClNO₅·0,6 H₂O) C, H, N.



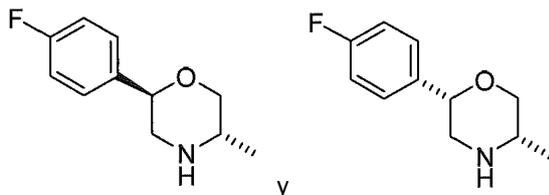
(2R,5S)-2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-morfolina (15d) y (2S,5S)-2-(4-cloro-fenil)-5-metil-morfolina (16d)

Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 4 (0,88 mL, 11,3 mmol) y el epóxido 2d (1,59 g, 10,3 mmol) en MeOH seco (34 mL), bajo N₂, para proporcionar 904 mg (rendimiento 38%) de amina 14d en forma de un semisólido de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 14d (904 mg, 3,94 mmol) en H₂SO₄ concentrado (9,9 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 8,8:1 (*anti:sin*). Isómero *anti* 15d: 472 mg (rendimiento 57%) en forma de un sólido blanco. $[\alpha]_D^{20}$ -44,1 (c 0,0039, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,33-7,28 (m, 4H), 4,40 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 21,5, 10,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,0, 2,5 Hz, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,79 (t ancho, J = 22,5, 10,0 Hz, 1H), 1,71 (s ancho, 1H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) ppm 139,1, 133,6, 128,7, 127,7, 78,3, 74,5, 53,7, 50,1, 17,8; MS (APCI) calculado para (M+1)⁺ 212,7, encontrado 212,2. La sal de hidrocloreuro tenía p. f. 213-215 °C; Análisis (C₁₁H₁₅Cl₂NO) C, H, N. Isómero *sin* 16d: 53,7 mg (rendimiento 6,4%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. $[\alpha]_D^{20}$ +33,8 (c 0,0008, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,37-7,28 (m, 4H), 4,53 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 11,5, 3,5 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 13,0, 3,0 Hz, 1H), 2,08 (s ancho, 1H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) ppm 139,0, 133,6, 128,8, 127,9, 77,5, 71,3, 47,6, 46,9, 17,0; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 212,7, encontrado 212,1. El fumarato tenía p. f. 180-181 °C; Análisis (C₁₅H₁₈CNO₅·0,6 H₂O) C, H, N.



(2S,5R)-2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-morfolina (12e) y (2R,5R)-2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-morfolina (13e)

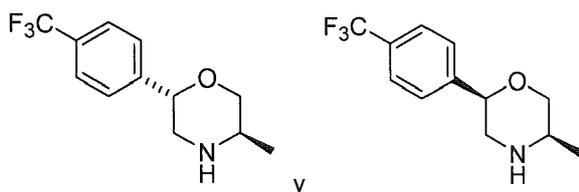
Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 3 (0,55 mL, 7,05 mmol) y el epóxido 2e (885 mg, 6,41 mmol) en MeOH seco (21 mL), bajo N₂, para proporcionar 463 mg (rendimiento 34%) de amina 11e en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 11e (463 mg, 2,17 mmol) en H₂SO₄ concentrado (5,4 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 7,5:1 ratio (*anti:sin*). Isómero *anti* 12e: 234 mg (rendimiento 55%) en forma de un sólido blanco. $[\alpha]_D^{20}$ +45 (c 0,0018, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,34-7,30 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 4,39 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 21,5, 10,5 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 12,5, 2,5 Hz, 1H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,82 (t ancho, J = 23,0, 10,5 Hz, 1H), 1,84 (s ancho, 1H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) ppm 163,5, 161,6, 136,4 (d, J = 3,1 Hz), 128,0 (d, J = 8,25 Hz), 115,4 (d, J = 21,2 Hz), 78,4, 74,5, 53,7, 50,1, 17,8; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 196,2, encontrado 196,3. La sal de hidrocloreuro tenía p. f. 180-182 °C; Análisis (C₁₁H₁₅ClFO) C, H, N. Isómero *sin* 13e: 31,4 mg (rendimiento 7,4%) en forma de un aceite transparente. $[\alpha]_D^{20}$ -38,3 (c 0,0006, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,39-7,35 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 4,53 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,97-2,93 (m, 1H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) ppm 162,9, 161,0, 135,7, 127,6 (d, J = 7,5 Hz), 114,9 (d, J = 21,2 Hz), 76,7, 70,7, 46,9, 46,2, 16,3; MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 196,2, encontrado 196,4.



(2R,5S)-2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-morfolina (15e) y (2S,5S)-2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-morfolina (16e)

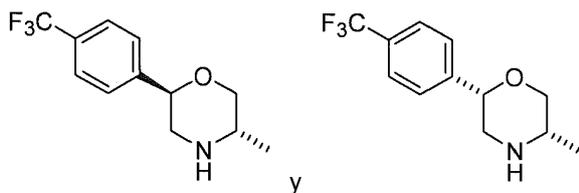
Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 4 (530 mg, 7,05 mmol) y el epóxido 2e (885 mg, 6,41 mmol) en MeOH seco (21 mL), bajo N₂, para proporcionar 554 mg (rendimiento 40%) de amina 14e en forma de un aceite transparente. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 14c (554 mg, 2,60 mmol) en H₂SO₄ concentrado (6,5 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 7,4:1

(*anti:sin*). Isómero *anti* 15c: 307 mg (rendimiento 60%) en forma de un sólido blanco. $[\alpha]^{20}_D$ -35,9 (c 0,0032, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,34-7,32 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 21,5, 10,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,0, 2,5 Hz, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,82 (t ancho, J = 23,0, 11,0 Hz, 1H), 1,78 (s ancho, 1H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) ppm 163,4, 161,5, 136,2 (d, J = 3 Hz), 127,8 (d, J = 8,2 Hz), 115,3 (d, J = 21,2 Hz), 78,2, 74,4, 53,6, 50,0, 17,7; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 196,2, encontrado 196,2. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 180-182 °C; Análisis ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClFNO}$) C, H, N. Isómero *sin* 16e: 41,6 mg (rendimiento 8,2%) en forma de un aceite transparente. $[\alpha]^{20}_D$ +35 (c 0,0006, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,39-7,35 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 4,53 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 13,0, 3,0 Hz, 1H), 2,79 (s ancho, 1H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) ppm 163,5, 161,5, 136,1 (d, J = 3,1 Hz), 128,1 (d, J = 8,4 Hz), 115,5 (d, J = 21,2 Hz), 77,6, 71,3, 47,5, 46,8, 16,8; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 196,2, encontrado 196,2. El fumarato tenía p. f. 148-149 °C; Análisis ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}_5 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.



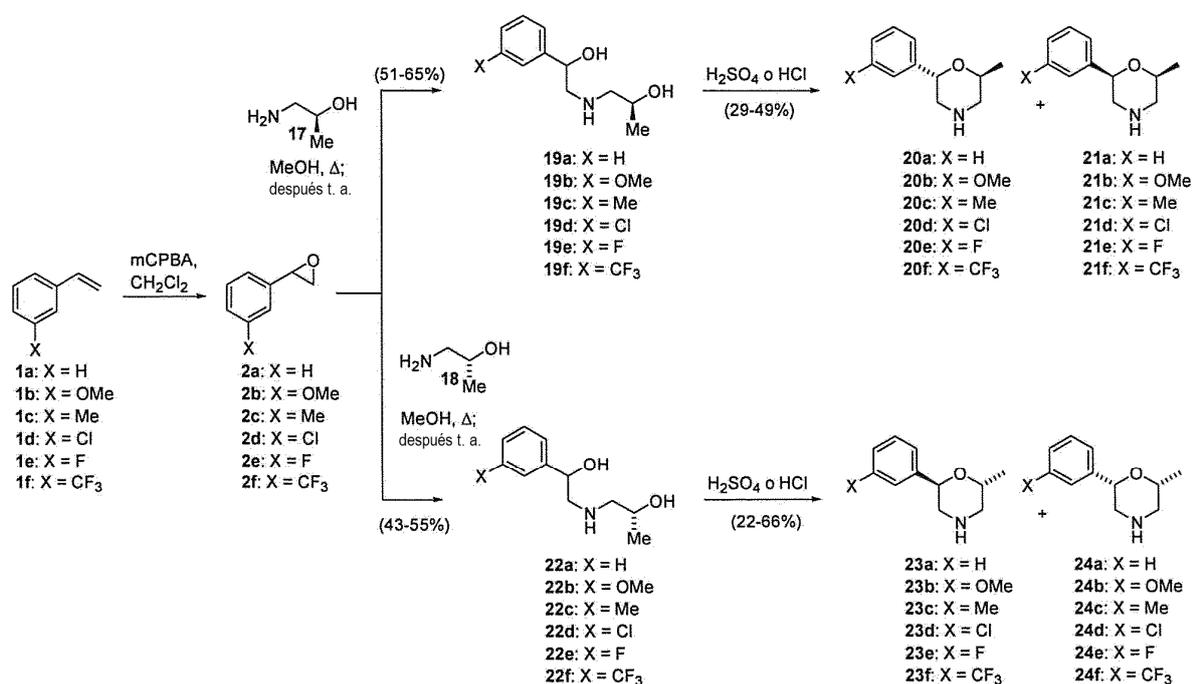
(2S,5R)-5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-morfolina (12f) y (2R,5R)-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-morfolina (13f)

Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 3 (0,34 mL, 4,96 mmol) y el epóxido 2f (848 mg, 4,51 mmol) en MeOH seco (15 mL), bajo N_2 , para proporcionar 651 mg (rendimiento 55%) de amina 11f en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 11f (651 mg, 2,47 mmol) en H_2SO_4 concentrado (6,2 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 4,8:1 (*anti:sin*). Isómero *anti* 12f: 312 mg (rendimiento 51%) en forma de un sólido blanco. $[\alpha]^{20}_D$ +48,7 (c 0,0015, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,5, 3,5 Hz, 1H), 3,23 (t, J = 21,5, 10,5 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,80 (t ancho, J = 22,5, 10,5 Hz, 1H), 1,67 (s ancho, 1H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) ppm 144,5, 127,6, 126,5, 125,5, 123,2, 78,2, 74,4, 53,6, 50,0, 17,7; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 246,2, encontrado 246,4. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 229-231 °C; Análisis ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}$) C, H, N. Isómero *sin* 13f: 65,3 mg (rendimiento 11%) en forma de un aceite transparente. $[\alpha]^{20}_D$ -10,7 (c 0,00075, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 12,5, 3,0 Hz, 1H), 2,30 (s ancho, 1H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) ppm 144,5, 127,6, 126,7, 125,5, 123,3, 77,5, 71,3, 47,6, 46,8, 16,9; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 246,2, encontrado 246,5. El fumarato tenía p. f. 185-186 °C; Análisis ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

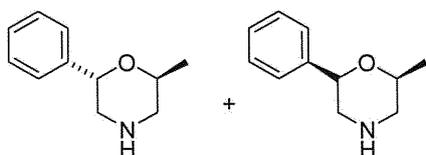


(2R,5S)-5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-morfolina (15f) y (2S,5S)-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-morfolina (16f)

Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 4 (199 mg, 2,65 mmol) y el epóxido 2f (453 mg, 2,41 mmol) en MeOH seco (8 mL), bajo N_2 , para proporcionar 278 mg (rendimiento 44%) de amina 14f en forma de un aceite transparente viscoso. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 14f (278 mg, 1,06 mmol) en H_2SO_4 concentrado (2,7 mL) para proporcionar una mezcla de isómeros separables en una proporción 3,8:1 (*anti:sin*). Isómero *anti* 15f: 121 mg (rendimiento 47%) en forma de un sólido blanco. $[\alpha]^{20}_D$ -45 (c 0,0008, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,46 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 21,5, 10,5 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 12,5, 2,5 Hz, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,72 (t ancho, J = 23,0, 11,0 Hz, 1H), 1,75 (s ancho, 1H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) ppm 144,2, 127,3, 126,2, 125,2 (q, J = 11,4, 7,6, 3,75 Hz), 123,0, 77,9, 74,1, 53,3, 49,7, 17,4; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 246,2, encontrado 246,4. La sal de hidrocloreto tenía p. f. 230-231 °C; Análisis ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}$) C, H, N. Isómero *sin* 16f: 31,7 mg (rendimiento 12%) en forma de un aceite transparente. El fumarato tenía $[\alpha]^{20}_D$ +19,1 (c 0,0011, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,73-7,70 (m, 2H), 7,65-7,62 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 4,87-4,83 (m oculto, 1H), 4,08 (dd, J = 15,0, 12,0 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,36-3,21 (m oculto, 2H), 1,54 (d, J = 6,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 75 MHz) ppm 171,2, 143,5, 136,1, 127,8, 126,7, 126,6, 76,5, 69,8, 48,3, 44,0, 13,8; MS (ESI) calculado para $(\text{M}+1)^+$ 246,2, encontrado 246,2 (base libre); p. f. 179-180 °C; Análisis ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot 0,6 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

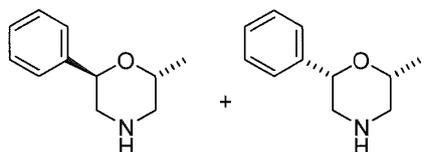


Esquema 3 (Referencia)



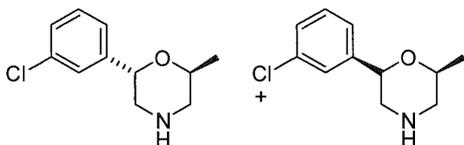
(2S,6S)-2-Metil-6-fenil-1-morfolina (20a) y (2R,6S)-2-metil-6-fenil-morfolina (21a)

- 5 Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 17 (0,50 mL, 6,35 mmol) y el epóxido 2a (0,60 mL, 5,27 mmol) en MeOH seco (32 mL), bajo N₂, para proporcionar (rendimiento 51%) 529 mg de amina 19a en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general B empleando la amina 19a (529 mg, 2,71 mmol) en HCl acuoso al 50% (7 mL), bajo N₂, para proporcionar 138 mg (rendimiento 29%) de las morfolinas inseparables 20a y 21a en forma de un aceite pegajoso transparente en una proporción 3:1 (*sin:anti*). [α]_D²⁰ -57,7 (c 0,0035, MeOH); MS (APCI) calculado para (M+1)⁺ 178,2, encontrado 178,4. El fumarato tenía p. f. 131-134 °C; Análisis (C₁₅H₁₉NO₅·0,2 H₂O) C, H, N.
- 10



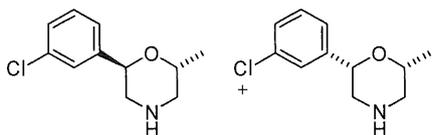
(2R,6R)-2-Metil-6-fenil-morfolina (23a) y (2S,6R)-2-metil-6-fenil-morfolina (24a)

- 15 Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 18 (0,50 mL, 6,35 mmol) y el epóxido 2a (0,60 mL, 5,27 mmol) en MeOH seco (32 mL), bajo N₂, para proporcionar 446 mg (rendimiento 43%) de amina 22a en forma de un aceite de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general B empleando la amina 22a (446 mg, 2,28 mmol) en HCl acuoso al 50% (6,2 mL), bajo N₂, para proporcionar 89,1 mg (rendimiento 22%) de las morfolinas inseparables 23a y 24a en forma de un aceite pegajoso transparente en una relación 3:1 (*sin:anti*). [α]_D²⁰ +23,6 (c 0,00165, MeOH); MS (APCI) calculado para (M+1)⁺ 178,2, encontrado 178,2. El fumarato tenía p. f. 131-133 °C; Análisis (C₁₅H₁₉NO₅·0,2 H₂O) C, H, N.
- 20



(2S,6S)-2-(3-Cloro-fenil)-6-metil-morfolina (20d) y (2R,6S)-2-(3-cloro-fenil)-6-metil-morfolina (21d)

Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 17 (0,50 mL, 6,35 mmol) y el epóxido 2d (814 mg, 5,27 mmol) en MeOH seco (21 mL), bajo N₂, para proporcionar 787 mg (rendimiento 65%) de amina 19d en forma de un aceite transparente viscoso. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 19d (787 mg, 3,43 mmol) en H₂SO₄ concentrado (8,6 mL) para proporcionar 354 mg (rendimiento 49%) de las morfolininas inseparables 20d y 21d en forma de un aceite pegajoso transparente en una proporción 3:1 (*sin:anti*). $[\alpha]_D^{20} -37,7$ (c 0,0022, MeOH); MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 212,7, encontrado 212,1. El fumarato tenía p. f. 136-137 °C. Análisis (C₁₅H₁₈ClNO₅) C, H, N.



10 (2R,6R)-2-(3-Cloro-fenil)-6-metil-morfolina (23d) y (2S,6R)-2-(3-cloro-fenil)-6-metil-morfolina (24d)

Se siguió el procedimiento general A empleando la amina 18 (0,50 mL, 6,35 mmol) y el epóxido 2d (815 mg, 5,27 mmol) en MeOH seco (21 mL), bajo N₂, para proporcionar 663 mg (rendimiento 55%) de amina 22d en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido. Después se siguió el procedimiento general C empleando la amina 22d (663 mg, 2,89 mmol) en H₂SO₄ concentrado (7,2 mL) para proporcionar 406 mg (rendimiento 66%) de las morfolininas inseparables 23d y 24d en forma de un aceite transparente pegajoso en una proporción 3:1 (*sin:anti*). $[\alpha]_D^{20} +22,2$ (c 0,0037, MeOH); MS (ESI) calculado para (M+1)⁺ 212,7, encontrado 212,1. El fumarato tenía p. f. 136-137 °C; Análisis (C₁₅H₁₈ClNO₅) C, H, N.

Ejemplo 4 (referencia) - Ensayos de liberación de DA, NE, 5-HT

Se ensayaron una serie de compuestos en cuanto a liberación de dopamina, serotonina y norepinefrina, así como en cuanto a actividad en el receptor 5-HT_{2B}. En la Tabla 3 se muestra a continuación estos datos.

Ensayos de liberación de DA, NE y 5-HT

Tanto para los ensayos de liberación de DA como para los de NE se utilizó como radioligando [³H]MPP⁺, ya que este método condujo a una relación señal/ruido mejorada. Se homogeneizaron caudado de rata (para la liberación de DA) o bien cerebro completo menos cerebelo y caudado (para la liberación de NE y 5-HT), en sacarosa al 10% enfriada con hielo que contenía reserpina 1 μM. Para los experimentos de liberación de [³H]5-HT se añadieron a la solución de sacarosa nomifensina (100 nM) y GBR12935 (100 nM) para bloquear cualquier potencial recaptación de [³H]5-HT en terminales nerviosos de NE y DA. Para el ensayo de liberación de DA se añadieron desipramina 100 nM y citalopram 100 nM para bloquear la captación de [³H]MPP⁺ en nervios de NE y 5-HT. Para el ensayo de liberación de NE, se añadieron GBR12935 50 nM y citalopram 100 nM para bloquear la captación de [³H] PP⁺ en nervios de DA y 5-HT. Tras 12 emboladas con un homogeneizador Potter-Elvehjem, se centrifugaron los homogeneizados a 1.000 x g durante 10 minutos, a 0-4 °C, y se conservaron en hielo los sobrenadantes (preparación sinaptosómica).

Se incubaron con los bloqueadores adecuados las preparaciones sinaptosómicas hasta un estado estacionario con [³H]MPP⁺ 5 nM (60 minutos) o [³H]5-HT 5 nM (60 minutos) en tampón de Krebs-fosfato (sin BSA) (pH 7,4) que contenía NaCl 154,4 mM, KCl 2,9 mM, CaCl₂ 1,1 mM, MgCl₂ 0,83 mM, glucosa 5 mM, ácido ascórbico 1 mg/mL, pargilina 50 μM y reserpina 1 μM, en un vaso de precipitados de polipropileno con agitación a 25 °C. Tras la incubación hasta estado estacionario se añadieron 850 μl de sinaptosomas precargados con [³H]ligando a tubos de ensayo de poliestireno de 12 x 75 mm que contenían 150 μl de fármaco de prueba en tampón de absorción más BSA 1 mg/ml. Al cabo de 5 minutos ([³H]5-HT) o 30 minutos (ensayos para NE y DA) se dio fin a la reacción de liberación por dilución con 4 ml de tampón de lavado (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, que contenía NaCl al 0,9%, a 25 °C) seguida de filtración rápida al vacío a través de filtros Whatman GF/B utilizando una cosechadora Brandel. Se enjuagaron los filtros dos veces con 4 ml de tampón de lavado, utilizando la cosechadora Brandel, y se contó el tritio retenido con un contador de centelleo líquido Taurus con una eficacia del 40%, tras extracción durante una noche en 3 ml de Cytoscint (ICN).

Experimentos de reversión de sustrato

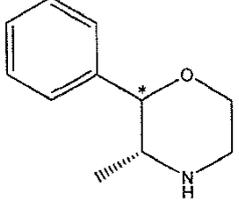
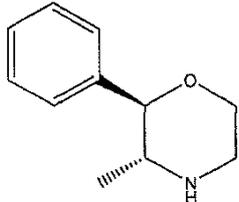
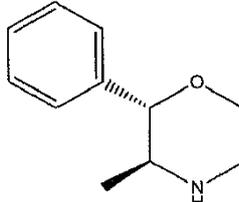
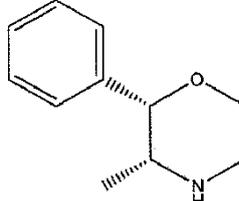
Para los experimentos de reversión de sustrato se ensayaron los fármacos de prueba a dosis de aproximadamente DE₈₀ en ausencia y en presencia de bloqueantes (GBR1209 250 nM para DAT, desipramina 166 nM para NET, fluoxetina 100 nM para SERT). La actividad del sustrato se detectó por una reversión significativa del efecto de liberación del fármaco de prueba.

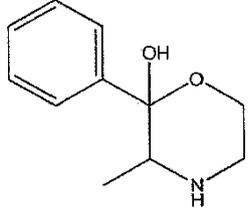
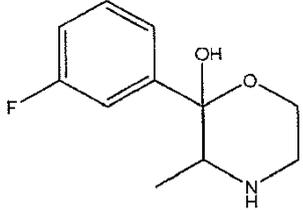
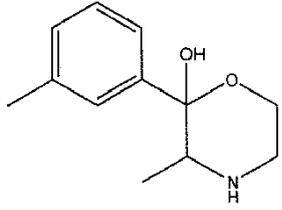
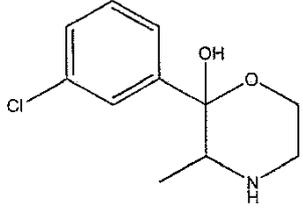
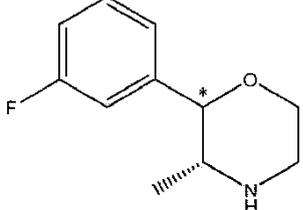
Análisis de datos y estadísticas

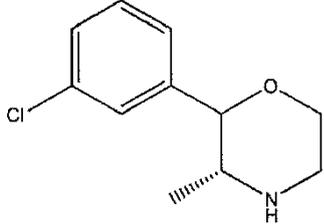
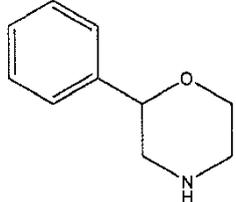
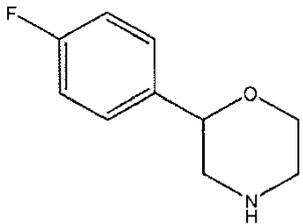
Como se ha descrito con anterioridad (Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI y Partilla JS *Synapse* 39: 32-41 (2001), incorporado aquí por referencia), se determinaron los valores de CE₅₀

utilizando el programa de ajuste no lineal a curva por mínimos cuadrados MLAB-PC (Civilized Software, Bethesda, MD). En experimentos de reversión de sustrato, la significación estadística se determinó empleando la prueba t de Student.

Tabla 3. Liberación de monoamina y actividad en 5HT_{2B} de una serie de análogos de fenmetrazina

Compuesto (referencia)	Liberación (CE50 nm o % a 10 μM)			Actividad en 5-HT _{2B}	
	DA	5-HT	NE	Agonista (% a 10 μM)	Antagonista (% a 1 μM)
 PAL55	131	7.765	50	0	-
 PAL56	87	3.246	37	0	42
 PAL57	415	inactivo	63	0	
 PAL60	1.457	inactivo	349	0	

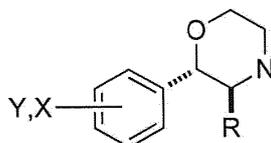
Compuesto (referencia)	Liberación (CE50 nm o % a 10 μM)			Actividad en 5-HT _{2B}	
	DA	5-HT	NE	Agonista (% a 10 μM)	Antagonista (% a 1 μM)
 PAL583	29%	0%	69%	0%	6%
 PAL587	34%	6%	67%	0	0
 PAL589	28%	56%	47%	0	12
 PAL590	39%	41%	62%	0	16
 PAL593	100%	95%	93%	0	1

Compuesto (referencia)	Liberación (CE50 nm o % a 10 μ M)			Actividad en 5-HT _{2B}	
	DA	5-HT	NE	Agonista (% a 10 μ M)	Antagonista (% a 1 μ M)
 PAL594	100%	95%	82%	2	28
 PA632	98%	31%	96%	2	12
 PAL635	95%	88%	100%	0%	-

* indica configuración relativa

Se sintetizó una serie adicional de compuestos de la presente invención, con la estereoquímica indicada en las figuras antes de la Tabla 4 a continuación, y se ensayaron en cuanto a liberación de dopamina, serotonina y norepinefrina, así como en cuanto a la inhibición de la captación de serotonina. El conjunto inicial de compuestos se basó en PAL-56, que es la (+)-fenmetrazina, y que resultó ser un eficaz liberador de DA/5HT. El (-)-isómero también es activo como liberador, pero no es tan potente. Los dos compuestos cis eran inhibidores de captación más débiles. La adición de sustituyentes al anillo fenílico proporcionó mejoras en la liberación de 5HT, como ocurre en los compuestos de 3-cloro (PAL-594), mostrados en la Tabla 4. Los datos de la Tabla 4 se muestran, o bien como % de CE50 de liberación, o bien como el valor de CE50 calculado en nM. Dos de los compuestos, PAL-704 y PAL-788, muestran una actividad híbrida única e interesante en el sentido de que son liberadores de DA/NE, pero son inhibidores de la captación de 5HT.

Tabla 4. Comparación de la actividad de liberación de DA, 5-HT y NE de una serie de análogos de fenmetrazina (compuestos de referencia)

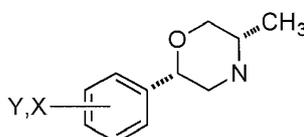


n.º PAL	R	X, Y	Lib. DA	Lib. 5HT	Capt. 5HT	Lib. NE
56	Me	H	87 nM	3.246 nM		38 nM
593	Me	3F	43 nM	2.558 nM		30 nM
594	Me	3Cl	27 nM	301 nM		75 nM
632	H	H	86 nM	20.260 nM		79 nM
635	H	4F	529 nM	2.403 nM		285 nM
678	H	naftil	79%	92%		88%
704	Me	naftil	111 nM		105 nM	203 nM
747	Me	4Me	91%	79%		95%
748	Me	4F	98%	94%		93%
749	Me	4Cl	88%	76%		93%
751	Me	4OMe	50%	64%		84%
772	Me	4CN	0%	53%		100%
773	Me	3Me	98%	82%		80%
780	Me	3OH	97%	70%		100%
786	Me	3CN	99%	99%		100%
788	Me	3,4-diCl	60%		95%	98%
821	Me	4F,3Cl	94%	71%		80%
823	Me	3OMe	96%	78%		86%
1001	H	2CF3	64%		25%	50%

5

Se generó un conjunto adicional de compuestos, en donde todos los compuestos tienen un grupo CH₃ en la posición R₄, y se analizaron en cuanto a liberación de dopamina, recaptación de dopamina, liberación de serotonina y liberación de norepinefrina. En todos los casos, el análogo (2S,5S) fue más activo como liberador, tal como se muestra en la Tabla 5. Los otros isómeros fueron, o bien inactivos o bien inhibidores de la captación, y la potencia dependía del sustituyente (no se muestra).

Tabla 5. Comparación de la actividad de liberación de DA, 5-HT y NE de una serie de (2S,5S)-5-metil-2-fenilmorfolinas

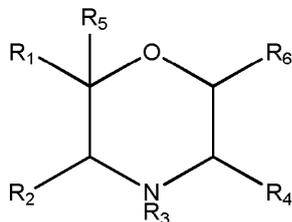


ES 2 687 095 T3

n.º PAL	X, Y	Lib. DA	Capt. 5HT	Lib. 5HT	Lib. NE
730	H	212		107	79
738	3Cl	58		23	65
880	3OMe	56%		100%	76%
886	3Me	86%		98%	88%
890	3F	96%		89%	96%
895	3CF ₃	45%		100%	77%
899	4Cl		90%	76%	65%
903	4F	65%		100%	100%
910	4CF ₃	15%		80%	15%
914	4Me		88%	88%	81%

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula:



en donde:

5 R_1 es arilo opcionalmente sustituido; en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en OH, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, Cl, F, acilamido, CN, CF_3 , N_3 , $CONH_2$, CO_2R_{12} , CH_2OH , CH_2OR_{12} , $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{12}$, $CONR_{12}R_{13}$, alquiltio C1-3, $R_{12}SO$, $R_{12}SO_2$, CF_3S and CF_3SO_2 , en donde R_{12} y R_{13} están cada uno seleccionado, de manera independiente, de H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

R_2 es H o alquilo C1-3;

10 R_3 es H;

R_4 es alquilo C1-3; y

R_5 es H u OH;

R_6 es H o alquilo C1-3;

15 con la salvedad de que, cuando R_2 es CH_3 y R_1 es fenilo, entonces el anillo fenílico de R_1 está sustituido con uno o varios sustituyentes y R_1 es trans con respecto a R_2 ,

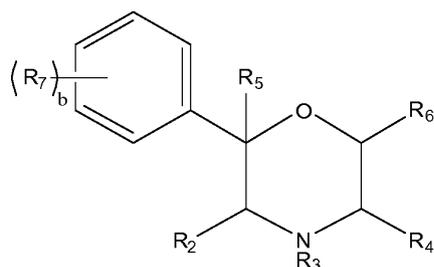
en donde el compuesto comprende un exceso enantiomérico de al menos 95% del enantiómero (2S-5S),

o un éster, amida, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_1 es fenilo, fenilo sustituido, naftilo o naftilo sustituido.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_3 es H y R_1 es arilo sustituido.

20 4. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



en donde:

25 cada R_7 representa un sustituyente seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en OH, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, Cl, F, acilamido, CN, CF_3 , N_3 , $CONH_2$, CO_2R_{12} , CH_2OH , CH_2OR_{12} , $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{12}$, $CONR_{12}R_{13}$, alquiltio C1-3, $R_{12}SO$, $R_{12}SO_2$, CF_3S y CF_3SO_2 , en donde R_{12} y R_{13} están cada uno seleccionado, de manera independiente, de H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido; y

b es un número entero de 0-5;

con la salvedad de que, cuando R_2 es CH_3 , entonces b es un número entero de 1-5 y el fenilo opcionalmente sustituido es trans con respecto a R_2 ;

30 o un éster, amida, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

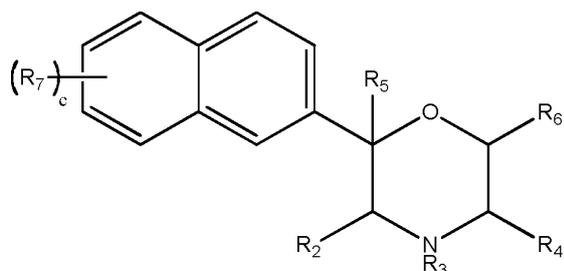
5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde b es un número entero de 1-5, y cada R_7 se selecciona, de

manera independiente, del grupo consistente en alquilo C1-4, alcoxi C1-4, halo, OH, CN y CF₃,

preferiblemente en donde b es 1 y el sustituyente R₇ está situado en posición meta o para con respecto al sustituyente de morfolina en el anillo fenílico,

5 preferiblemente en donde b es 1 y el sustituyente R₇ está situado meta con respecto al sustituyente de morfolina en el anillo fenílico.

6. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



en donde:

10 cada R₇ representa un sustituyente seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en OH, alquilo C1-4, alcoxi C1-3, alqueno C2-4, alquino C2-4, Cl, F, acilamido, CN, CF₃, N₃, CONH₂, CO₂R₁₂, CH₂OH, CH₂OR₁₂, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₂R₁₃, alquilo C1-3, R₁₂SO, R₁₂SO₂, CF₃S and CF₃SO₂; y

c es un número entero de 0-7,

o un éster, amida, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

15 en donde R₂ es H o CH₃ y/o

en donde R₄ es CH₃.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo consistente en:

2-(3-cloro-fenil)-5-metil-morfolina;

2-(3-fluoro-fenil)-5-metil-morfolina;

20 2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-morfolina;

2-(4-cloro-fenil)-5-metil-morfolina;

2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-morfolina;

5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-morfolina;

5-metil-2-*p*-tolil-morfolina;

25 5-metil-2-*m*-tolil-morfolina;

5-metil-2-fenil-morfolina;

5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-morfolina,

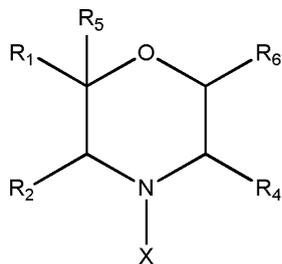
o un éster, amida, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es uno o varios de un liberador de dopamina, liberador de norepinefrina, liberador de serotonina, inhibidor de la captación de dopamina, inhibidor de la captación de norepinefrina e inhibidor de la captación de serotonina.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es un liberador de dopamina o un liberador dual de serotonina y dopamina.

35 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es inactivo en el receptor 5HT_{2B}.

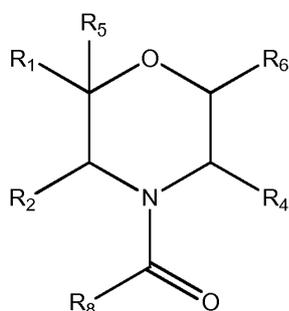
12. Un profármaco de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que tiene la fórmula:



en donde:

X es un aminoácido o péptido.

5 13. El profármaco de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que tiene la fórmula:



en donde R₈ es alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

10 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o un profármaco según una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, y uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o al menos un profármaco según la reivindicación 12 o 13, para uso en tratar o retrasar el avance de trastornos que son aliviados por la modulación de la liberación de monoamina en un paciente,

20 en donde el trastorno se selecciona del grupo consistente en adicción, depresión, obesidad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención (TDA, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de deseo sexual hipoactivo, disfunción sexual inducida por antidepresivos, disfunción orgásmica, trastorno afectivo estacional/depresión invernal, manía, bulimia y otros trastornos de la alimentación, trastornos de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, enfermedad de Parkinson, narcolepsia, trastornos de ansiedad, insomnio, dolor crónico, cefaleas migrañosas y síndrome de piernas inquietas.