



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QF

Organizacion CSA Ltda



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

2000-33397

54. TITULO

DERIVADOS DE 1-TRIFLUOROMETIL-4-HIDROXI
-7-PIPERIDINIL-AMINOMETILCROMANO.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/445 // 31/35 // 31/13

71. SOLICITANTE

PFIZER PRODUCTS INC.

EASTERN POINT ROAD, ESTADO DE CONNECTICUT

DOMICILIO

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. APODERADO

CARLOS R. OLARTE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

MAYO 10, 2000

202037

24



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION

DATE DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFI



00 33397

INC

Radicacion : 00033397 00030000

Fecha (AMD): 2000-05-10 10:57:39

Trasite : 002 PATENTES D

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 185

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Departamento o Estado

Dirección

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

ESTADO DE CONNECTICUT

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

RONALD SCOTT OBACH, DOUGLAS ALAN SCULLY.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención DERIVADOS DE 1-TRIFLUOROMETIL-4-HIDROXI-7-PIPERIDINIL-AMINOMETILCROMANO.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Mayo 21, 1999

(31) No. Solicitud

60/135,399

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto** ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☒
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA 

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 21,348
FECHA : MARZO 31 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00033397 00000000 Folios: 185
Fecha (AMD): 2000-05-10 10:57:39
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	950432	18,995,000.00

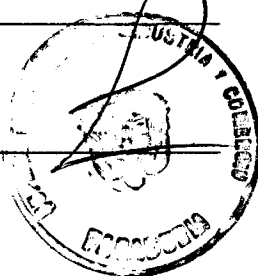
***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

BO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

10/10/97

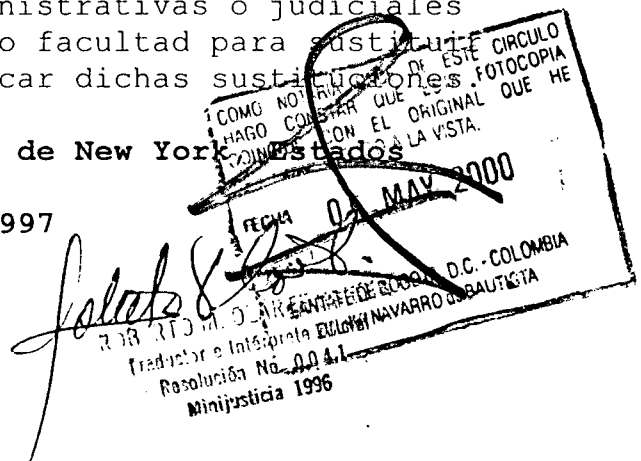
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York
Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



6
b

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

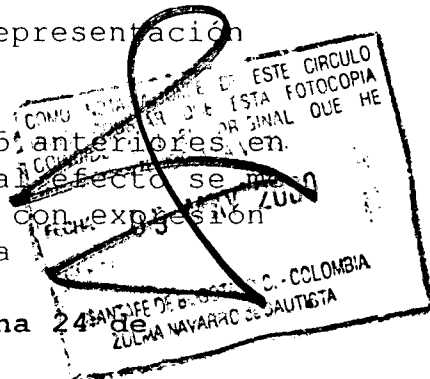
CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que a efecto se exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.



[Handwritten Signature]
Resolución No. 0011
Minijusticia 1996

8
X
Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 AM 9:53

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173812

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que **JOHN ALPHONSO** es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por **ALLEN SPIEGEL** en su calidad de **VICEPRESIDENTE** de la firma **PFIZER PRODUCTS INC.**, compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

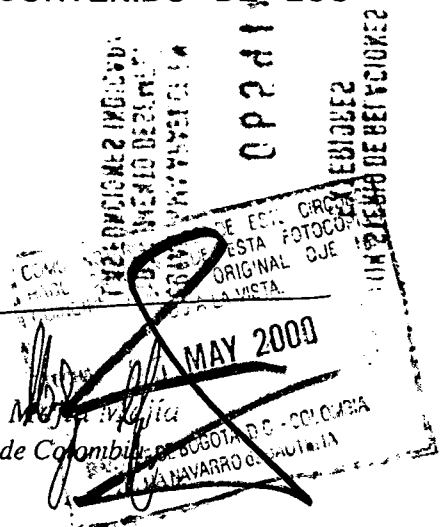
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 14881



Federico Mojica
Cónsul de Colombia - BOGOTÁ - COLOMBIA



EXTERIORES

065918

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

98 AUG 13 9:15

~~JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.~~



State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonse

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

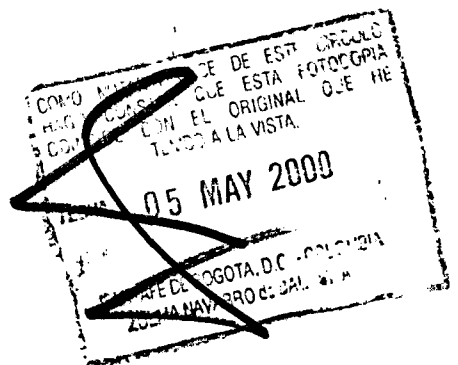
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

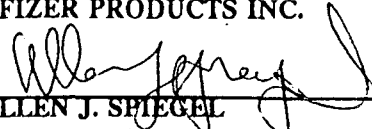
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


**ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT**

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

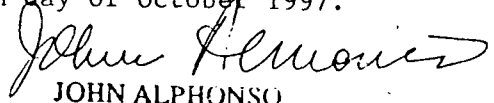
poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atrás a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de C. COLOMBIA
New York, Estados
Unidos de América.

a los 8 días del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.


JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19 1998

* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.

A stylized handwritten signature or set of initials, possibly 'WA' or 'WAH', enclosed within a faint rectangular border.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is given within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York

NY 304859888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

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

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

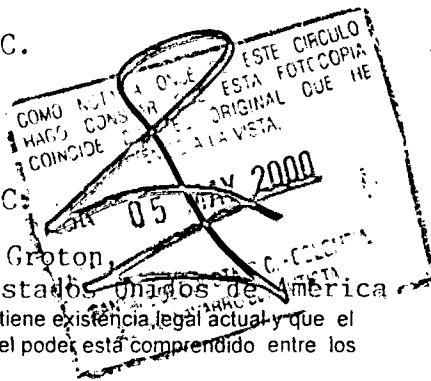
PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de
fecha 24 de febrero de 1997.



13

PATRICIA KOCH MORENO
ING. S Y L MAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

4 de enero de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/135,399

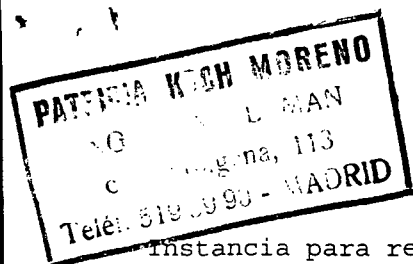
FECHA DE PRESENTACION: 21 de mayo de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

T. LAWRENCE

Oficial de certificaciones



IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b) (2).

N° de Archivo PC10612 Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Obach	R.	Scott	Ledyard, Connecticut

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

Derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinil-aminometilcromano

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Dr. Peter C. Richardson
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street, 20th Floor
New York, NY 10017-5755

ESTADO New York Código Postal 10017-5755 País Estados Unidos

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

☒ Descripción,	25
☒ Reivindicaciones,	3
☐ Dibujos	Núm. hojas
☒ Otros (especificar)	Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

☐ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional	IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL (\$) \$150
☒ El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445	

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

☒ No

☐ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
Karen DeBenedictis

FECHA 21 mayo 1999
N° DE REGISTRO 32,977
(si procede)

☐ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EE645345590

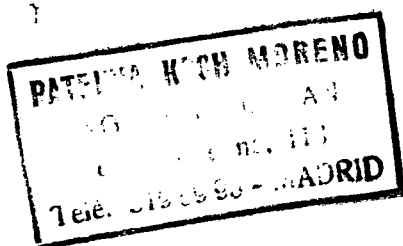
PC10612
U.S. 60/135,399 solicitada el 21.05.99

Derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinil-
aminometilcromano

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 1-
5 trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinil-aminometilcromano y
a sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones
farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de
dichos compuestos como antagonistas de sustancia P.

10 Estado de la técnica

La sustancia P es un undecapéptido de origen natural que
pertenece a la familia de péptidos de la taquicinina, llamada
así esta última por su rápida acción estimuladora sobre el
tejido de músculo liso. Más específicamente, la sustancia P
15 es un neuropéptido farmacéuticamente activo que se produce
en mamíferos (aislado originalmente en intestino) y que posee
una secuencia de aminoácidos específica como se ilustra en
D.F. Veber et al., patente estadounidense 4.680.283. La
amplia implicación de la sustancia P y otras taquicininas en
20 la patofisiología de numerosas enfermedades ha sido
ampliamente demostrada en la técnica. Por ejemplo, se ha
mostrado recientemente que la sustancia P está implicada en
la transmisión de dolor o migraña, así como en trastornos del
sistema nervioso central como ansiedad y esquizofrenia, en
25 enfermedades respiratorias e inflamatorias como asma y



16
X

artritis reumatoide, respectivamente, y en trastornos
gastrointestinales y enfermedades del tracto
gastrointestinal, como colitis ulcerosa, síndrome del
intestino irritable, enfermedad de Crohn, etc. También se ha
5 informado de que los antagonistas de las taquicininas son
útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares,
afecciones alérgicas, regulación inmune, vasodilatación,
broncoespasmos, control reflejo o neuronal de las vísceras,
demencia senil o del tipo Alzheimer, émesis, quemaduras de
10 sol e infecciones por *Helicobacter pylori*.

La solicitud de patente europea 840.732, publicada el
13 de mayo de 1998, y la solicitud de patente internacional
PCT/IB97/01466, presentada el 19 de noviembre de 1997,
describen una serie de compuestos sustituidos de piperidina,
15 incluyendo compuestos de piperidina que tienen un
sustituyente que comprende un resto anillo fusionado que
incluye un átomo de oxígeno, como antagonistas de la
sustancia P.

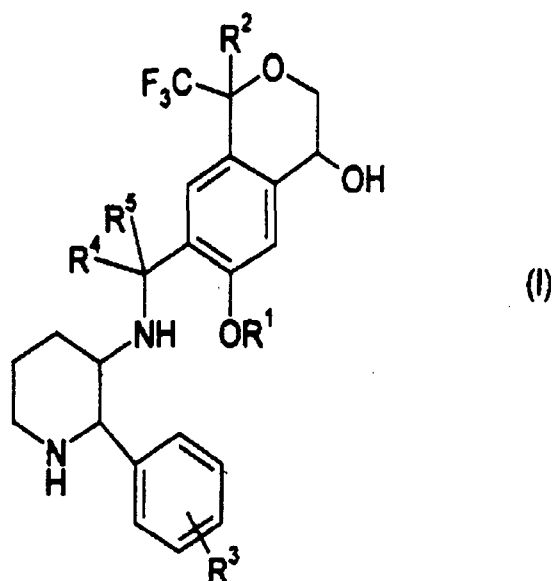
Se desean antagonistas de la sustancia P que tengan una
20 actividad mejorada y menores efectos secundarios.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona compuestos éter
cíclicos de piperidinilaminometiltrifluorometilo con la
25 siguiente fórmula química (I):

3

5



10

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que
R¹ es un alquilo C₁-C₆,

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o
fenilo,

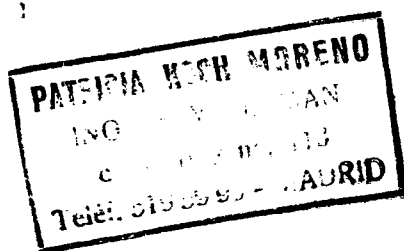
15

R³ es hidrógeno o átomo de halógeno, y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆
o haloalquilo C₁-C₆.

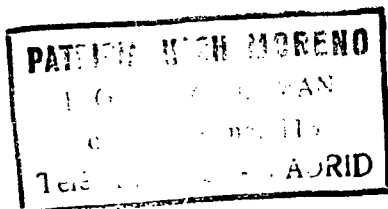
20

Estos compuestos son útiles como antagonistas de la
sustancia P, siendo útiles por tanto para el tratamiento de
un trastorno o afección seleccionado entre distimia,
trastorno depresivo grave, depresión pediátrica, trastorno
de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo,
trastorno de pánico, fobias como fobia social y agorafobia,
trastorno del estrés postraumático, trastorno de personalidad
límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis,



18

quemaduras de sol, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma y trastornos alérgicos, émesis, incluyendo émesis aguda, retrasada y anticipada, en la que el agente o
5 estado emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro agente o estado emético, trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftalmológicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastornos de
10 conducta, trastornos de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos del movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras disquinesias, trastornos
15 cognitivos tales como demencias (incluyendo demencias relacionadas con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de memoria (por ejemplo trastornos amnésicos), trastornos alimentarios como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de
20 atención, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia
25 simpática refleja como síndrome del hombro/mano, trastornos



de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del intestino inflamado, síndrome del
5 intestino irritable, colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso en un mamífero,
10 especialmente un humano. Estos compuestos son especialmente útiles como agentes anti-inflamatorios o antieméticos, o agentes de tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

Estos compuestos son particularmente útiles para el
15 tratamiento de la émesis, incluyendo émesis aguda, retrasada o anticipada como émesis o náuseas inducidas por quimioterapia, radiación, cirugía, embarazo, movimiento, trastornos vestibulares, toxinas, migrañas y variaciones de la presión intracraneal. Más específicamente, estos
20 compuestos se utilizan en el tratamiento de la émesis inducida por agentes antineoplásicos, incluyendo aquellos utilizados en terapia de cáncer, y la émesis inducida por otros agentes farmacológicos como rolipram o morfina. Estos compuestos también son útiles para el tratamiento del dolor
25 agudo y crónico, incluyendo dolor hiperanalgésico, dolor

20 ~~2~~

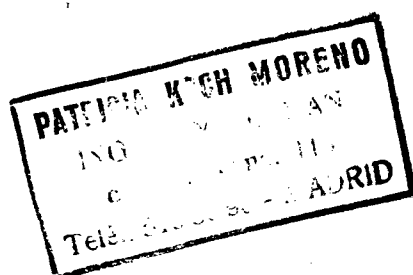
PATRICIO MORENO
ING. ...
C. ...
Tel. 5100090 - MADRID

neuropático, dolor postoperatorio y dolor asociado a daño nervioso.

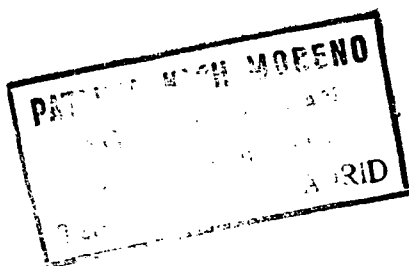
La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno
5 o afección para el que se necesita actividad antagonista hacia la sustancia P, en un mamífero, que comprende una cantidad del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección, y un vehículo
10 farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección para el que se necesita una actividad antagonista hacia la sustancia P, en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero
15 necesitado de dicho tratamiento de una cantidad de un compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

La invención se refiere también a una composición
20 farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo grave, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias como fobia social y agorafobia, trastorno del estrés
25 postraumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo,

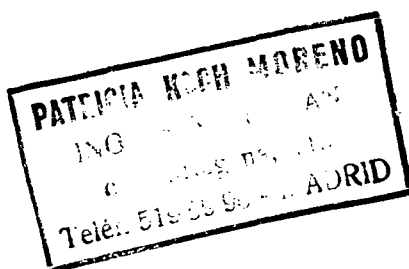


dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras de sol, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma y trastornos alérgicos, émesis, incluyendo émesis aguda, 5 retrasada y anticipada, en la que el agente o estado emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro agente o estado emético, trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftalmológicos, inflamación del tracto urinario, 10 psicosis, esquizofrenia, trastornos de conducta, trastornos de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos del movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras 15 disquinesias, trastornos cognitivos tales como demencias (incluyendo demencias relacionadas con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de memoria (por ejemplo trastornos amnésicos), trastornos alimentarios como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con 20 déficit de atención, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo 25 gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome



del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del
5 intestino inflamado, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso
10 en un mamífero, especialmente un humano, que comprende una cantidad del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo grave, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias como fobia social y
20 agorafobia, trastorno del estrés postraumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras de sol, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma y trastornos alérgicos,
25 émesis, incluyendo émesis aguda, retrasada y anticipada, en



la que el agente o estado emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro agente o estado emético, trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos

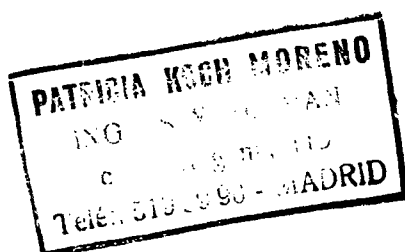
5 oftalmológicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastornos de conducta, trastornos de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos del movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con la

10 enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras disquinesias, trastornos cognitivos tales como demencias (incluyendo demencias relacionadas con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de memoria (por ejemplo trastornos amnésicos), trastornos alimentarios como anorexia

15 nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés,

20 neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis,

25 alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del



24
7

intestino inflamado, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el
5 aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso en un mamífero, especialmente un humano, que comprende la administración a un mamífero necesitado de dicho tratamiento de una cantidad del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en la
10 prevención o tratamiento de dicho trastorno o afección.

El término "tratar" como se utiliza en la presente se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección al que dicho término se aplica, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término
15 "tratamiento" como se utiliza en la presente se refiere al acto de tratar, según se ha definido "tratar" anteriormente.

Descripción detallada de la invención

En esta memoria el término "átomo de halógeno" significa
20 F, Cl, Br e I, preferiblemente Cl o F.

El término "alquilo" como se utiliza en la presente se refiere a radicales saturados de cadena lineal o ramificada incluyendo, pero no limitándose a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

25 El término "haloalquilo C₁-C₆" se utiliza en la presente

para indicar un alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido con uno o más (preferiblemente de uno a siete) átomos de halógeno. Estos compuestos incluyen, pero no están limitados a ellos, trifluorometilo, difluoroetilo, 5 trifluoroetilo, pentafluoroetilo, trifluoroisopropilo, tetrafluoroisopropilo, pentafluoroisopropilo, hexafluoroisopropilo y similares.

Los compuestos de fórmula (I) contienen al menos dos centros quirales y existen por lo tanto como al menos dos 10 pares diastereoisoméricos de isómeros ópticos, incluyendo epímeros. Esta invención incluye ambos isómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de dos o más de dichos isómeros.

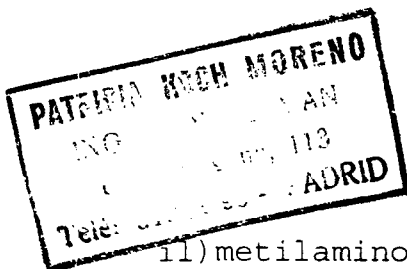
Los compuestos de fórmula (I) tienen preferiblemente la 15 configuración (2S,3S) con respecto del anillo de piperidina.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) son aquellos en que R^1 es un alquilo C_1-C_3 , R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o fenilo, R^3 es hidrógeno o flúor, y R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo 20 C_1-C_3 .

Otros ejemplos de compuestos de fórmula (I) son aquellos en que R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, metilo, trifluorometilo o fenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno.

Un compuesto preferido específico de fórmula (I) es la 25 (2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-

26
27



12

11) metilamino-2-fenilpiperidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta.

Síntesis general

Los compuestos éter cíclicos de piperidinilaminometiltrifluorometilo de fórmula (I) de la invención pueden prepararse como se describe en los siguientes esquemas y discusiones de reacción. A menos que se indique otra cosa, en los esquemas y discusiones de reacción siguientes, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 y Q son como se definen anteriormente, y Z representa hidrógeno o un grupo protector de amino.

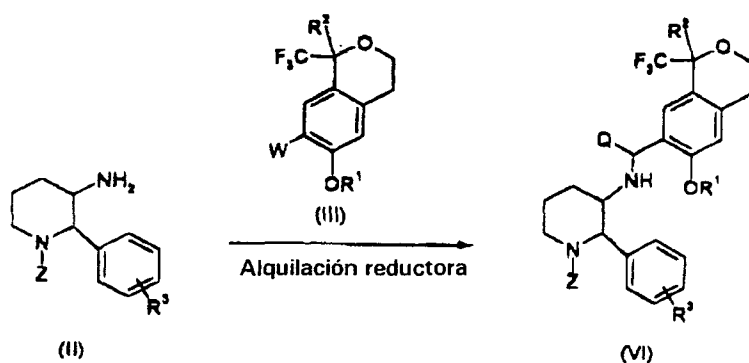
El esquema 1 ilustra un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (VI), que puede convertirse después en el correspondiente metabolito de fórmula (I) por medio de los procedimientos de biotransformación descritos a continuación. Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse por alquilación reductora del compuesto (II) con el compuesto (III).

20

25

Esquema 1

5



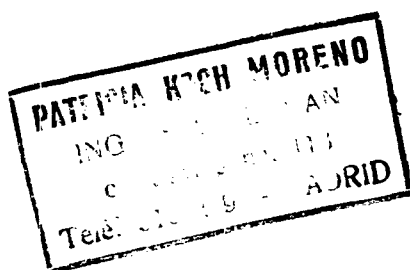
10

Se puede sintetizar un compuesto de fórmula (VI) en el que Z es hidrógeno o un grupo protector de amino mediante alquilación reductora de un compuesto amino de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) según procedimientos conocidos, como los descritos en la publicación internacional de patente n° WO 97/03066. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un reactivo reductor adecuado en un disolvente inerte a la reacción. Los reactivos reductores adecuados son, por ejemplo, borohidruros como triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$), borohidruro de sodio (NaBH_4) y cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN), boranos, hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) y trialquilsilanos. Los disolventes adecuados incluyen disolventes polares como metanol, etanol, cloruro de metileno, tetrahidrofurano (THF),

15

20

25



dioxano y acetato de etilo. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura desde alrededor de -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 0 a 25°C durante un periodo de 5 minutos a 48 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas. Preferiblemente, pueden obtenerse compuestos (VI), en los que Q es distinto de hidrógeno, mediante la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III), en el que W es un grupo acilo apropiado. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente reductor como el NaBH_3CN y un ácido de Lewis como el cloruro de titanio (IV) (TiCl_4) en un disolvente inerte a la reacción como diclorometano (*Tetrahedron Letter*, vol. 31, pág. 5547, 1990). Cuando Z es un grupo protector de amino, el grupo protector de amino puede eliminarse después de la alquilación reductora utilizando procedimientos conocidos para un experto en la técnica (véase, por ejemplo *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, et al., John Wiley & Sons, Inc. 1991) para obtener el compuesto de fórmula (VI). Específicamente, cuando Z es terc-butilcarbonilo (abreviado como "Boc"), puede eliminarse el grupo Boc en presencia de un ácido como HCl en un disolvente inerte a la reacción como metanol en atmósfera inerte (por ejemplo en atmósfera de nitrógeno).

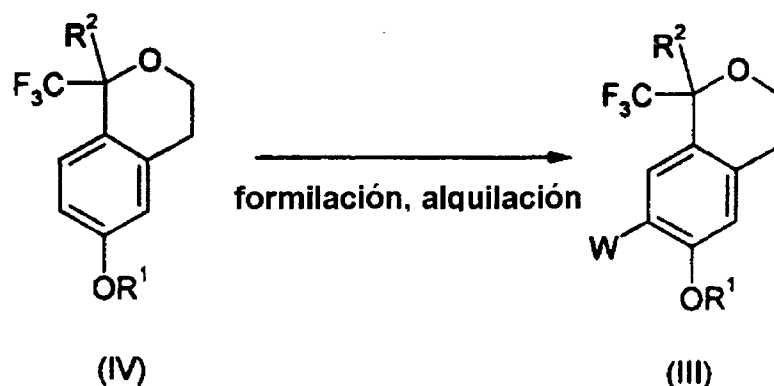
Puede prepararse un material de partida de fórmula (II) mediante protección del nitrógeno de un compuesto de (2S,3S)-3-amino-2-fenilpiperidina, que puede prepararse mediante

procedimientos conocidos, como los descritos, por ejemplo en la publicación de patente internacional n° W 92/17449. La protección del nitrógeno del anillo de piperidina de los compuestos de fórmula (II) puede llevarse a cabo según
5 procedimientos conocidos, como los descritos en, por ejemplo, la publicación de patente internacional n° WO 97/03066. Grupos protectores adecuados son por ejemplo Boc cloruro de benciloxycarbonilo (Cbz) o trifluoroacetilo. Por ejemplo, la protección de nitrógeno por Boc puede llevarse a cabo por
10 tratamiento del compuesto (2S,3S)-3-amino-2-fenilpiperidina con (terc-BuOCO)₂O en presencia de una base como hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio o trietilamina.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante formilación o acilación de compuestos de fórmula
15 (IV) como se ilustra en el esquema 2.

Esquema 2

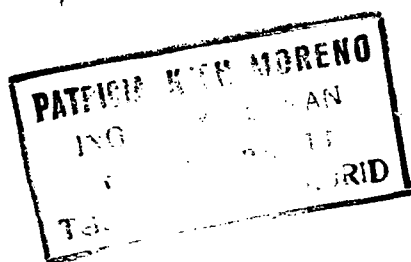
5



10

Pueden utilizarse procedimientos conocidos de formilación o acilación. Por ejemplo, puede conseguirse la formilación directa mediante la puesta en contacto del compuesto (IV) con un agente de formilación adecuado en presencia de un catalizador adecuado. Los sistemas agente de formilación/catalizador incluyen éter diclorometilmetílico/cloruro de titanio (IV) ($\text{CH}_2\text{CHOCH}_3/\text{TiCl}_4$), ácido trifluoroacético (CF_3COOH)/hexametilentetraamina (condiciones de Duff modificadas) y tricloruro de fosforilo (POCl_3)/DMF (condiciones de Vilsmeier). Más específicamente, la formilación del compuesto (IV) con $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3/\text{TiCl}_4$ puede llevarse a cabo en un disolvente inerte a la reacción en atmósfera de nitrógeno. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano y 1,2-dicloroetano a una temperatura desde

25

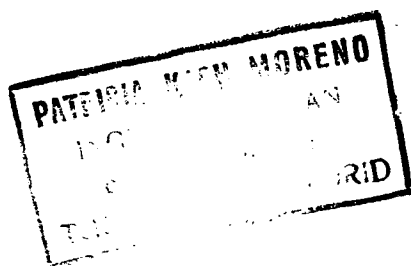


31
X

alrededor de -120°C a temperatura ambiente durante alrededor de 1 minuto a 10 horas, preferiblemente a -78°C durante un periodo de 5 minutos a 4 horas. La reacción de Duff puede aplicarse también a la formilación según las condiciones de
5 reacción descritas en la publicación internacional de patente WO 94/24081.

También, un procedimiento indirecto adecuado de formilación comprende (i) la halogenación del compuesto (IV), (ii) la sustitución del átomo de halógeno por un grupo ciano,
10 y después (iii) el sometimiento del compuesto resultante sustituido con ciano a reducción. (i) La halogenación puede llevarse a cabo según procedimientos conocidos según informa G.A. Olah et al., (*J. Org. Chem.*, vol. 58, pág. 3194-, 1983). (ii) La sustitución del átomo de halogeno por un grupo ciano
15 puede conseguirse según procedimientos conocidos como los descritos por D.M. Tschaem et al., (*Synth. Commun.*, vol. 24, pág. 887-, 1994) o por K. Takagi et al., (*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol 64, pág. 1118., 1991). (iii) La reducción, como se utiliza en la presente, puede conseguirse en presencia de
20 hidruro de aluminio y diisopropilo (DIBAL-H) en diclorometano o níquel Raney en ácido fórmico.

La acilación puede conseguirse mediante la bien conocida acilación de Friedel-Crafts descrita por ejemplo en *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, John Wiley & Sons, cuarta
25 edición, 1992, pág. 539, y en las referencias de éste. Más



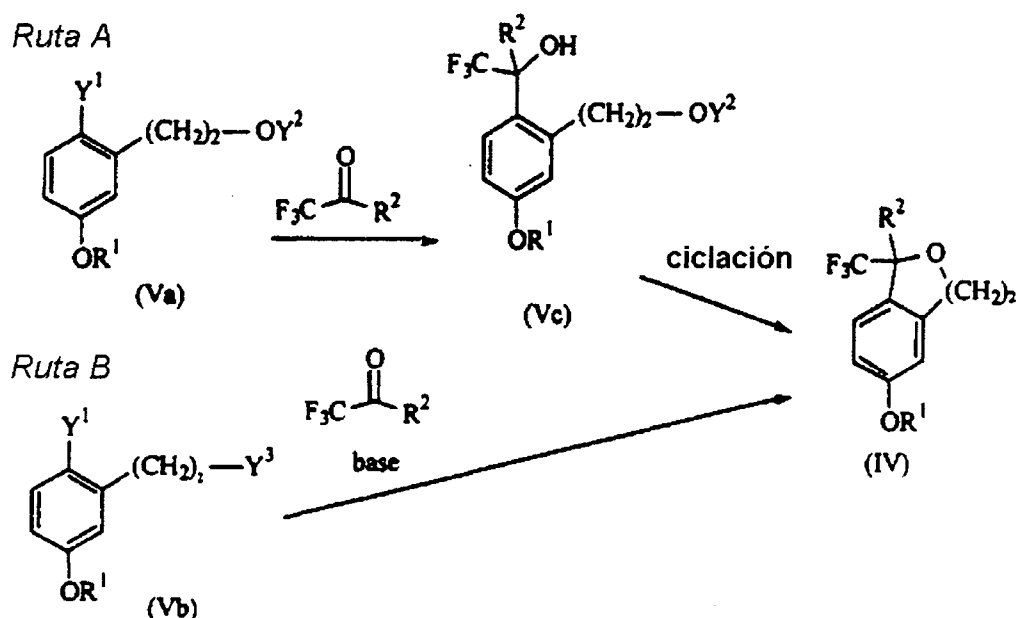
32
X

específicamente, el compuesto (IV) puede hacerse reaccionar con un agente de acilación en presencia de un catalizador ácido para dar el compuesto (III). Los agentes acilantes adecuados incluyen cloruro de acilo, fluoruro de acilo y 5 anhídridos, preferiblemente cloruro de acilo. Los catalizadores ácidos adecuados incluyen ácido sulfúrico y ácidos de Lewis como cloruro de aluminio, preferiblemente cloruro de aluminio. Esta reacción puede llevarse a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente -10°C a 10 temperatura ambiente, durante alrededor de 5 minutos a 2 horas, preferiblemente a alrededor de 0°C durante alrededor de 1 hora.

Puede prepararse un éter cíclico de fórmula (IV) a partir de un compuesto de fórmulas (Va) o (Vb) según 15 procedimientos conocidos como los descritos por W.E. Parham et al. (J. Org. Chem., vol 39, pág. 2048, 1974) o los procedimientos ilustrados en el esquema 3.

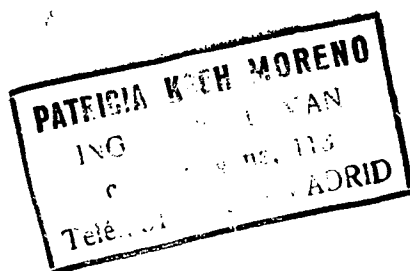
Esquema 3

20 En la ruta A del esquema 3 puede sintetizarse un compuesto de fórmula (IV) a partir de un compuesto de fórmula (Va) en el que Y¹ es Br, I o Cl (preferiblemente Br) e Y² es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo (de forma adecuada tetrahidropiraniilo, abreviado como "THP"). El 25 compuesto de fórmula (Va) puede metalarse mediante



tratamiento con un compuesto organometálico. La mezcla de reacción puede tratarse a continuación con un compuesto carbonilo representado por $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ dando el diol (Vc). Si se requiere, el grupo protector de hidroxilo Y^2 del diol (Vc) puede eliminarse. Después, el diol (Vc) puede someterse a ciclación para dar el compuesto éter cíclico (IV).

La metalación del compuesto (Va) puede llevarse a cabo en presencia de compuestos organometálicos tales como n-butil-litio, sec-butil-litio o terc-butil-litio. La metalación y posterior reacción con $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ pueden llevarse a cabo en un disolvente inerte a la reacción como THF, éter y hexano en atmósfera inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de aproximadamente -150°C a temperatura ambiente durante de 15 minutos a 12 horas,

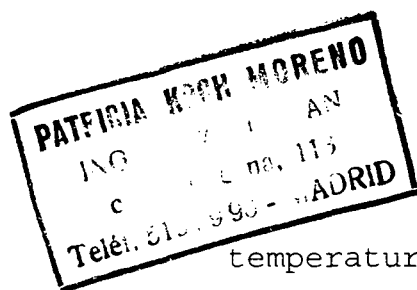


34
Z

preferiblemente desde -120°C a -30°C durante de 10 minutos a 6 horas. La protección y desprotección de hidroxilos con el grupo protector Y^2 puede conseguirse en condiciones adecuadas dependiendo del grupo protector elegido según los 5 procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, et al., John Wiley & Sons, Inc.).

La ciclación del diol (Vc) puede llevarse a cabo en presencia de un ácido según los procedimientos conocidos 10 descritos por, por ejemplo, W.E. Parham et al. (*Synthesis*, pág. 116-, 1976) o D. Seebach et al. (*Chem.Ber.*, vol. 116, pág. 8354-, 1994). Los ácidos adecuados son, por ejemplo, HCl , H_2SO_4 , o ácido para-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético (abreviado como TFA). La reacción puede 15 llevarse a cabo a una temperatura desde alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 200°C durante un periodo de 10 minutos a 12 horas, preferiblemente de 60°C a 150°C durante de 30 minutos a 6 horas.

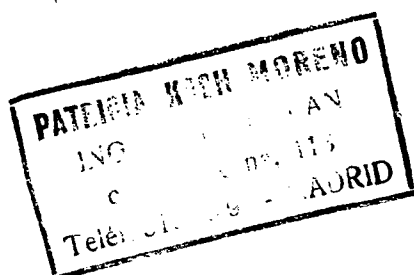
Como alternativa, puede llevarse a cabo la ciclación 20 según los procedimientos conocidos como reacción de Mitsunobu o los procedimientos descritos por J.R. Falck et al (*J.Am. Chem. Soc.*, vol. 116, pág. 8354-, 1994). Por ejemplo, la reacción de Mitsunobu puede llevarse a cabo en presencia de trifenilfosfina/azodicarboxilato de dietilo en un disolvente 25 adecuado como diclorometano en atmósfera de nitrógeno a una



temperatura alrededor de 0°C durante un periodo desde
alrededor de 5 minutos a 6 horas.

En la ruta B del esquema 3 puede sintetizarse un
compuesto éter cíclico de fórmula (IV) sometiendo a un
5 compuesto de fórmula (Vb), en el que Y³ es un grupo saliente,
a una ciclación de una etapa con CF₃C(=O)R² en presencia de
una base adecuada (véase, por ejemplo. *J. Org. Chem.*, vol.
41, pág. 1184-, 1976). Los grupos salientes adecuados
incluyen Cl, Br, tosilato, mesilato y triflato. Las bases
10 adecuadas incluyen alquil-litio, como n-BuLi, sec-BuLi o
terc-BuLi. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo
tratando primero un compuesto de fórmula (Vb) con n-BuLi en
un disolvente inerte a la reacción adecuado como THF/hexano,
en atmósfera de nitrógeno a una temperatura desde alrededor
15 de -120°C a 0°C durante un periodo de alrededor de 5 minutos
a 12 horas, preferiblemente de -100°C a -60°C durante de 10
minutos a 6 horas. Posteriormente, puede añadirse a la mezcla
de reacción el compuesto carbonilo CF₃C(=O)R² y puede elevarse
la temperatura a una temperatura desde alrededor de -50°C a
20 temperatura ambiente.

Por otro lado, por ejemplo, los materiales de partida
de fórmulas (Va) y (Vb), en las que R¹ es metilo, pueden
prepararse por bromación en la posición para de un compuesto
anisol conocido o comercialmente disponible según
25 procedimientos conocidos (por ejemplo, *J. Org. Chem.*, vol.



58, pág. 7507-, 1993, y *J. Org. Chem.*, vol. 46, pág. 118-, 1981).

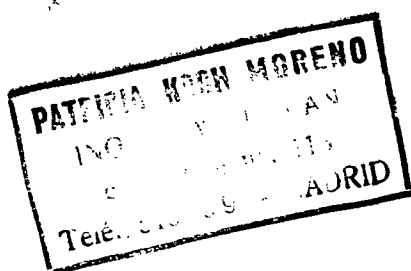
A menos que se indique de otra manera, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica.

5 Generalmente, las reacciones se llevarán a cabo a una presión de aproximadamente una a alrededor de tres atmósferas, preferiblemente a presión ambiente (alrededor de una atmósfera).

10 Los compuestos de fórmula (VI) y los intermedios mostrados en los esquemas de reacción anteriores pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convencionales, como recristalización o separación cromatográfica.

15 Como se indica anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante biotransformación del preparado por biotransformación de los compuestos (VI), de los que son metabolitos.

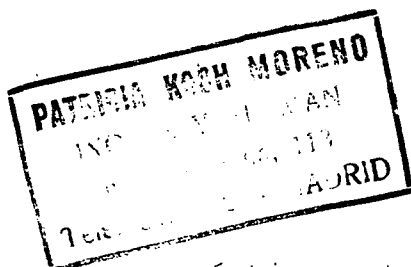
Puede conseguirse la biotransformación por los expertos en la técnica mediante la puesta en contacto de la sustancia
20 a transformar, y otros reactivos necesarios, con las enzimas derivadas de una serie de organismos vivos en condiciones adecuadas para que suceda una interacción química. Posteriormente, los productos de la reacción se separan y se purifican los de interés para elucidar su estructura química
25 y sus propiedades biológicas y físicas. Las enzimas pueden



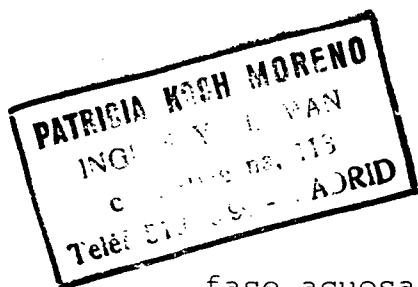
37
27

estar presentes como reactivos purificados, estar en extractos crudos o lisados, o estar como células intactas y pueden estar en disolución, estar en suspensión (por ejemplo, células intactas), estar covalentemente unidas a una superficie de soporte, o estar integradas en una matriz permeable (por ejemplo, agarosa o perlas de alginato). El sustrato y otros reactivos necesarios (por ejemplo, agua, aire) se suministran según requiera la química. Generalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una o más fases líquidas, acuosas y/o orgánicas, para estimular la transferencia de masa de los reactivos y productos. La reacción puede llevarse a cabo de forma aséptica o no aséptica. Las condiciones de monitorización del progreso de la reacción y el aislamiento de los productos de la reacción variará según las propiedades físicas del sistema de reacción y de la química de los reactivos y productos.

El siguiente es un ejemplo de un procedimiento a escala de laboratorio para llevar a cabo una biotransformación aeróbica que puede realizarse por los expertos en la técnica para producir compuestos de interés. Se añade medio nutriente (por ejemplo, medio IOWA: dextrosa, extracto de levadura, fosfato ácido dipotásico, cloruro de sodio, harina de soja, agua, ajustado a pH neutro) a uno o más recipientes de cultivo (por ejemplo, tubos o matraces de fermentación) que se esterilizan entonces con vapor. Cada recipiente se inocula



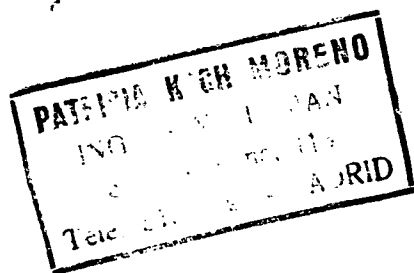
asépticamente con crecimiento de un cultivo de agar, una
suspensión de células lavadas o esporas, o caldo de un
cultivo de medio nutriente líquido del microorganismo de
biotransformación. Los recipientes se montan en un agitador
5 diseñado para la fermentación y se agitan (por ejemplo,
operación rotatoria a 100-300 rpm) a una temperatura
apropiada (por ejemplo, 20-40°C) el tiempo suficiente como
para estimular el crecimiento del microorganismo a un tamaño
de población adecuado (por ejemplo, 1-3 días). El compuesto
10 precursor a transformar (es decir, el sustrato) se disuelve
en agua o un disolvente miscible en agua adecuado (por
ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, alcohol etílico,
alcohol metílico). A cada recipiente de biotransformación,
se añade la disolución resultante asépticamente para
15 conseguir la concentración deseada de sustrato (por ejemplo,
100-200 mcg/ml). Los recipientes dosificados se montan en el
agitador y se agitan como antes hasta que el sustrato se ha
convertido en el producto, o los productos, mediante
metabolismo microbiano (por ejemplo, 1-10 días). Los
20 contenidos del recipiente de biotransformación se tratan
mecánicamente (por ejemplo por filtración o centrifugación)
para separar los sólidos sin disolver de la fase acuosa. Los
sólidos separados se extraen con un disolvente orgánico
miscible en agua adecuado (por ejemplo metanol). Se recuperan
25 el extracto de disolvente de los sólidos y el contenido en



39
X

fase acuosa de los recipientes, se combinan y se concentran utilizando procedimientos adecuados, por ejemplo extracción en fase sólida y secado a presión reducida. El producto bruto secado se redisuelve en un disolvente que es compatible con el procedimiento de purificación (por ejemplo, acetonitrilo, metanol, agua, o fase móvil de HPLC). El aislamiento y purificación del producto, o productos, de biotransformación se consigue mediante extracción en fase sólida (SPE) seguido de cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (HPLC). El producto, o productos, de biotransformación se monitorizan durante la separación cromatográfica mediante absorbancia UV y perfil espectral de disposición de fotodiodos. Las fracciones de la fase móvil de HPLC que contienen el producto, o productos, de interés se retienen y se extrae el producto, o productos, de la fase móvil utilizando procedimientos adecuados, por ejemplo, secado al vacío seguido de SPE. El eluato del disolvente de la extracción de SPE se recupera, se filtra para eliminar los sólidos y se concentra a presión reducida para producir el producto, o productos, de biotransformación. La estructura química del producto, o productos, aislado se determina a partir de los datos obtenidos de la espectroscopía de masas y de la RMN-¹H.

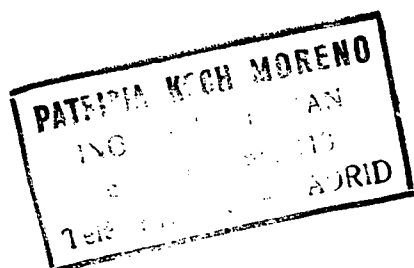
Puesto que los compuestos éter cíclicos de piperidinaminometiltrifluorometilo de esta invención poseen



40
\$

al menos dos centros asimétricos, son capaces de existir en diversas formas estereoisómeras o configuraciones (por ejemplo, diastereoisómeros, incluyendo epímeros). Por ello, los compuestos pueden existir como formas ópticamente activas
5 separadas (+) y (-), así como en mezclas de éstas. La presente invención incluye todas estas formas dentro de su alcance. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de éstos se consideran dentro del alcance de la invención. Con respecto a los
10 compuestos de fórmula (I), (VI) y (II), la invención incluye el uso de racematos, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoisoméricas, o mezclas de éstas. Los compuestos de fórmula (I), (VI) y (II) pueden existir también como tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos
15 esos tautómeros y mezclas de éstos. Pueden obtenerse los isómeros individuales mediante procedimientos conocidos, como resolución óptica, cristalización fraccionada, cromatografía, o HPLC de una mezcla diastereoisomérica de un intermedio, o de un compuesto de fórmula (I) o de una sal adecuada de éste.
20 También pueden sintetizarse los estereoisómeros individuales a partir de los materiales de partida o de intermedios ópticamente activos utilizando cualquiera de los procesos generales descritos en la presente.

Dado que los compuestos éter cíclicos de
25 piperidinilaminometiltrifluorometilo de esta invención son



41
#

compuestos básicos, son todos ellos capaces de formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto básico de esta invención a partir de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y después convertirla simplemente en la base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino y después

5

convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente por tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u

10

orgánico elegido en un disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, como metanol o etanol. La sal sólida deseada se obtiene fácilmente por evaporación cuidadosa del disolvente. Los ácidos que se utilizaron para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de

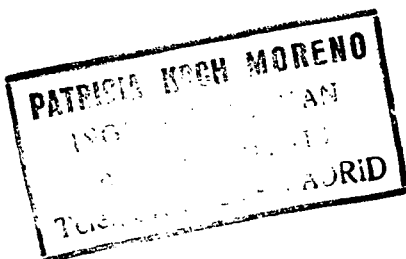
15

los compuestos básicos antes mencionados de esta invención son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato

20

ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato

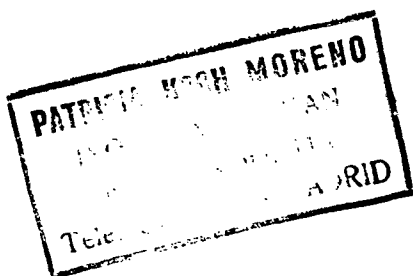
25



43

7

psicosis, esquizofrenia, trastornos de conducta, trastornos de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos del movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras disquinesias, trastornos cognitivos tales como demencias (incluyendo demencias relacionadas con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de memoria (por ejemplo trastornos amnésicos), trastornos alimentarios como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del intestino inflamado, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso

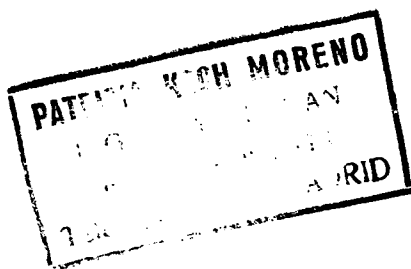


44
/

en un mamífero, especialmente humanos. Para el tratamiento de la émesis estos compuestos pueden utilizarse preferiblemente en combinación con un antagonista del receptor de 5HT₃ como ondansetrón, granisetron o tropisetron.

5 Los derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinilaminometilcromano de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o tópica a mamíferos. En general, estos
10 compuestos se administran de la forma más deseada a humanos en intervalos de dosis desde alrededor de 0,3 mg hasta 750 mg al día, aunque necesariamente habrá variaciones dependiendo del peso y de la afección del sujeto tratado y de la vía particular de administración elegida. Sin embargo,
15 se emplea de la forma más deseada un nivel de dosificación que está en el intervalo desde alrededor de 0,06 mg a alrededor de 6 mg por kg de peso corporal al día.

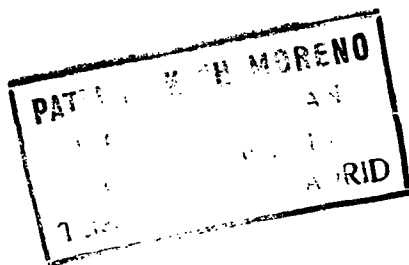
Sin embargo, todavía puede haber variaciones dependiendo de la especie animal que se trate y de su respuesta
20 individual al citado medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegido y del periodo e intervalo de tiempo en que se lleve a cabo dicha administración. En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo
25 citado anteriormente, mientras que en otros casos pueden



45
X

emplearse dosis mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, siempre que dichos niveles de dosificación mayores se dividan primero en varias pequeñas dosis para su administración a lo largo del día.

5 Los derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinilaminometilcromano de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse en solitario o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías
10 anteriores previamente mencionadas, y dicha administración puede llevarse a cabo en una o en múltiples dosis. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de la invención pueden administrarse en una amplia variedad de diferentes formas de dosificación, es decir, puede combinarse
15 con diversos vehículos inertes farmaceuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizadores, cremas, pomadas, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, disoluciones inyectables, elixires,
20 jarabes y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse adecuadamente. En general, los compuestos
25 terapéuticamente efectivos de esta invención están presentes



46
H

en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que oscilan entre alrededor de un 5,0% a alrededor de un 7,0% en peso.

Para la administración oral pueden emplearse comprimidos
5 que contienen diversos excipientes como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto
10 con ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, sucrosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco son a menudo muy útiles con fines de compresión. También pueden utilizarse composiciones sólidas
15 de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina, los materiales preferidos a este respecto incluyen también lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo
20 puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de éstos.

25 Para la administración parenteral pueden emplearse

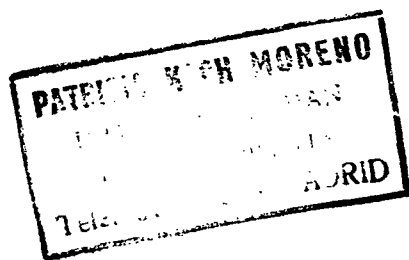
47
X

PATENTE DE INVENCION
Nº 140960
CLASIFICACION
C 07 D 017
A 01
CORRESPONDENCIA
SECRETARIA DE ECONOMIA
MEXICO, D.F.
1974

disoluciones de un compuesto de la presente invención en
aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso.
Las disoluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente
(preferiblemente a $\text{pH} > 8$) si es necesario, y hacer
5 primeramente isotónico el diluyente líquido. Estas
disoluciones acuosas son adecuadas con fines de inyección
intravenosa. Las disoluciones oleosas son adecuadas con fines
de inyección intra-articular, intramuscular y subcutánea. La
preparación de todas estas disoluciones en condiciones
10 estériles se consigue fácilmente mediante técnicas
farmacéuticas convencionales bien conocidas para los expertos
en la técnica.

Además, también es posible administrar los compuestos
de la presente invención tópicamente para tratar, por
15 ejemplo, afecciones inflamatorias de la piel, y esto puede
hacerse preferiblemente por medio de cremas, gelatinas,
geles, pastas, ungüentos y similares, según la práctica
farmacéutica convencional.

La actividad de los compuestos de la presente invención
20 como antagonistas de la sustancia P puede determinarse por
su capacidad de inhibir la unión de la sustancia P a sus
sitios receptores en células CHO que expresan el receptor NK1
o células IM-9 empleando reactivos radiactivos. La actividad
antagonista de la sustancia P de los compuestos éter cíclicos
25 de piperidinilaminometiltrifluorometilo descritos en la



presente puede evaluarse utilizando el procedimiento de ensayo convencional descrito por D.G. Payan et al., (*J. Immunology*, vol. 133, pág. 3260, 1984). Este procedimiento implica esencialmente la determinación de la concentración del compuesto individual requerida para reducir al 50% la cantidad de reactivos de sustancia P marcada con radioisótopos (SP) en sus sitios receptores en los citados tejidos de vaca aislados o en células IM-9, permitiendo así valores de IC_{50} característicos para cada compuesto ensayado.

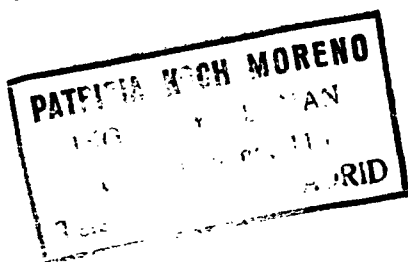
10 Más específicamente, la inhibición de la unión de $SP[^3H]$ a células IM-9 humanas por los compuestos, se determina en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), $MnCl_2$ 1 mM, seroalbúmina bovina al 0,02%, bacitracina (40 $\mu g/ml$) leupeptina (4 $\mu g/ml$), quimostatina (2 $\mu g/ml$) y fosforamidón

15 (30 $\mu g/ml$). La reacción se inicia por la adición de células al tampón de ensayo que contiene $SP[^3H]$ 0,56 nM y diversas concentraciones de compuestos (volumen total 0,5 ml) e incubación durante 120 minutos a 4°C. La incubación se termina por filtración con filtros GF/B (empapados

20 previamente con polietilenimina al 0,1% durante 2 horas). La unión no específica se define como la radiactividad restante en presencia de SP 1 mM. Los filtros se colocan en tubos y se recuentan utilizando un contador de centelleo de líquido.

Como alternativa, la actividad anti-inflamatoria de los

25 compuestos de la invención en la periferia de un sujeto

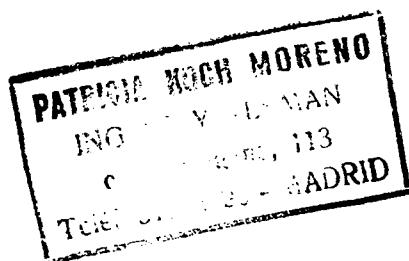


49

mamífero, se demuestra mediante un ensayo de extravasación de plasma inducido por capsaicina, utilizando el procedimiento descrito por A. Nagahisa et al., (*European Journal of Pharmacology*, vol. 217, pág. 191-195, 1992). En este ensayo, la actividad anti-inflamatoria se determina como el porcentaje de inhibición de la extravasación de proteína de plasma en el uréter de conejillos de indias Hartley macho (peso 300-350 g) anestesiados con pentobarbital (25 mg/kg intraperitoneal).

La extravasación de plasma se induce por inyección intraperitoneal de capsaicina (30 mM en tampón que contiene BSA al 0,1%, 10 ml/animal) en los animales, que se hicieron ayunar durante una noche. Los compuestos de la invención se disuelven en metilcelulosa al 0,1%-agua y se administran oralmente 1 hora antes de la inyección de capsaicina. Se administró tinte azul Evans (30 mg/kg) intravenosamente durante 5 minutos antes del ensayo. Los animales se sacrificaron 10 minutos después de la inyección de capsaicina y se extrajeron ambos uréteres derecho e izquierdo. El contenido en tinte en los tejidos se cuantificó por absorbancia a 600 nm después de una extracción con formamida durante la noche.

El compuesto preparado en el ejemplo 3 de esta invención mostró una inhibición del 98% a una concentración de 0,03 mg/kg, mientras que el compuesto estructuralmente más cercano

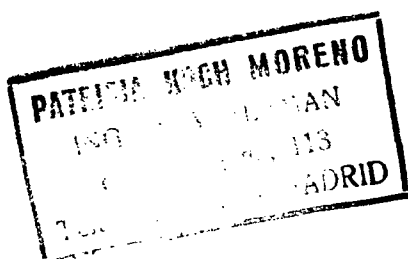


50
78

del ejemplo 18 de WO 97/08114 mostró un 72% a la misma dosificación.

Los efectos adversos de la afinidad de unión al canal de Ca^{2+} se determinan por el estudio de la unión de verapamil en una preparación de membrana cardiaca de rata. Más específicamente, la unión de verapamil se lleva a cabo como se describió previamente en Reynolds et al., (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* vol 237, pág. 731, 1986). Resumiendo, se iniciaron las incubaciones mediante la adición de tejido a tubos que
5 desmetoxiverapamil [^3H] 0,25 nM y diversas
10 concentraciones de compuestos (volumen total 1 ml). La unión
no específica se define como la unión de ligando radiactivo restante en presencia de metoxiverapamil 3-10 μM .

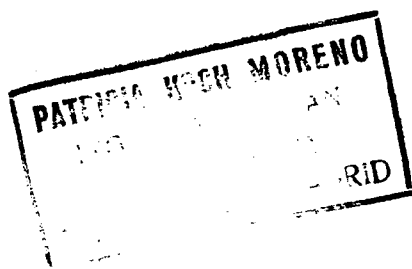
La actividad de los compuestos de esta invención contra
15 trastornos del sistema nervioso central se determinó en un
ensayo de golpeo inducido por sustancia P [Sar^9 , $\text{Met}(\text{O}_2)^{11}$] en
jerbos utilizando una modificación del procedimiento de
N.M.J. Rupniak (*European Journal of Pharmacology*, vol. 265,
pág. 179-183, 1994) y L.J. Bristow (*European Journal of*
20 *Pharmacology*, vol. 253, pág. 245-252, 1994). Más
específicamente, en primer lugar se administra
subcutáneamente un compuesto de esta invención a un jerbo.
En segundo lugar se anestesian ligeramente los jerbos con
éter y se expone la superficie del cráneo. En tercer lugar
25 se administra sustancia P [Sar^9 , $\text{Met}(\text{O}_2)^{11}$] (5 μl) directamente



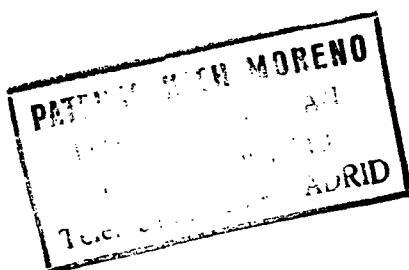
en los ventrículos laterales por medio de una aguja de calibre 25 insertada 3,5 mm por debajo de lambda. Después, los jerbos se colocan individualmente en recipientes de 1 litro y se monitoriza el golpeo repetitivo de la pata posterior.

La actividad antiemética de los compuestos de esta invención puede demostrarse en ensayos de émesis inducidos por cisplatino en hurones. Se administra subcutáneamente un compuesto de esta invención a hurones (macho, peso corporal= 1,3-1,6 kg) 30 minutos antes de las inyecciones de cisplatino. El cisplatino se inyecta intraperitonealmente a los hurones y se graban sus episodios eméticos (es decir arcadas, vómitos y náuseas) con una cámara de vídeo durante 4 horas. Se cuenta la frecuencia de los episodios.

La susceptibilidad al metabolismo de los compuestos de esta invención puede evaluarse mediante un ensayo in vitro que comprende (a) poner en contacto un compuesto muestra con una composición de reactivo preparada por adición de una isozima de citocromo P-450 específica (por ejemplo, CYP2D6) a microsomas de hígado de un metabolizador lento (abreviado como PM) (es decir, microsomas de hígado humano que carecen de la citada isozima específica de citocromo P-450) en un material vehículo, y (b) analizar el sustrato mediante un espectrómetro de masas unido a un dispositivo HPLC (cromatografía líquida de alta resolución). Más



específicamente, se incubaba el sustrato ($1 \mu\text{M}$) con microsoma de hígado humano PM (fabricado por Keystone Skin Bank) complementado con un microsoma recombinante que expresa CYP2D6 ($0-0,1 \text{ mg/ml}$) o microsomas vectores de control en presencia de NADP (dinucleótido nicotinamida adenina fosfato) $1,3 \text{ mM}$, NADH (dinucleótido nicotinamida adenina reducido) $0,9 \text{ mM}$, MgCl_2 $3,3 \text{ mM}$ y 8 unidades/ml de G-6-PDH (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), respectivamente en un volumen total de $1,2 \text{ ml}$ de tampón fosfato de potasio 100 mM . El pH de la disolución es $7,4$, y la temperatura de incubación 37°C . A tiempos de incubación específicos ($0, 5, 10, 30$ y 60 minutos) se extrajo una alícuota de $100 \mu\text{l}$ de la mezcla de reacción y se mezcló con 1 ml de acetonitrilo (ACN) que contenía 5 ng/ml de (2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octano como estándar interno (preparado según los procedimientos descritos en WO 90/05729). La proteína se precipita a continuación por centrifugación (1.800 g durante 10 minutos) y se toma el sobrenadante resultante. Se analiza la concentración de sustratos y productos en las disoluciones muestra con un espectrómetro de masas Sciex API-III unido a un sistema HPLC HP1090 de Hewlett-Packard. Se representan las concentraciones de los sustratos restantes en cada disolución muestra (% restante) frente a los tiempos de incubación deseados. Se obtienen los $T_{1/2}$ en cada gráfica. Se calculan las relaciones de valores $T_{1/2}$



53
X

de los compuestos ensayados (es decir, relación $T_{1/2} = (T_{1/2} \text{ de microsomas vectores de control}) / (T_{1/2} \text{ de microsoma de hígado humano PM complementado con microsoma que expresa CYP2D6})$).

5

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe comprenderse que la invención no está limitada a los detalles específicos de estos ejemplos. Los puntos de fusión (p.f.) se tomaron con un aparato de
10 puntos de fusión Buchi micro y no se corrigieron. Los espectros de absorción infrarroja (IR) se midieron mediante un espectrómetro infrarrojo Shimadzu (IR-470). Los espectros de resonancia magnética nuclear de proton (RMN) se midieron en $CDCl_3$ mediante un espectrómetro JEOL RMN (JNM-GX270, 270
15 MHz para ^1H) a menos que se indique otra cosa y las posiciones de los picos se expresan como partes por millón (ppm) en campos más bajos del tetrametilsilano. Los tipos de pico se indican como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete.

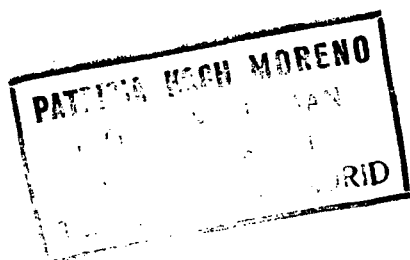
20

Ejemplo 1

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-trifluorometilisocroman-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina

25

(i) 2-(2-Bromo-5-metoxifenil)etanol

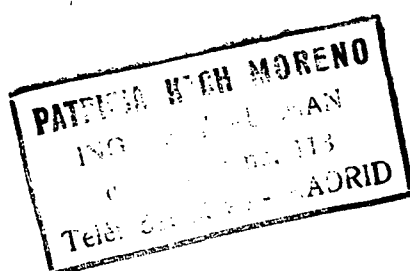


Se añadió bromo (0,47 ml, 18,0 mmol) a una mezcla agitada de alcohol 3-metoxifenético (1,18 g, 7,8 mmol) y piridina (0,75 ml, 9,3 mmol) en diclorometano seco (10 ml); gota a gota en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La disolución
5 naranja se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas (h). La mezcla de reacción se inactivó por adición de disolución acuosa de bisulfito de sodio al 10% y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se
10 concentraron dando productos brutos, que se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice eluída con gradiente de hexano y acetato de etilo (10:1, 8:1, 5:1) dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,5 g, 83,2%). RMN-¹H (CDCl₃): 7,43 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,83 (d,
15 J=3,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,8, 3,3 Hz, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,99 (t, J=6,6 Hz, 2H).

(ii) 2-(2-(2-Bromo-5-metoxifenil)etoxi)tetrahidropirano

Según el procedimiento de preparación de de 2-(2-bromo-
20 5-metoxibenciloxi)tetrahidropirano del ejemplo 1 se convirtió 1,2-(2-bromo-5-metoxifenil)etanol (1,5 g, 6,5 mmol) en el compuesto del título (2,05 g, cuantitativo).

RMN-¹H (CDCl₃): 7,40 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=8,8, 2,9 Hz, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 3,99-
25 3,90 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68-3,59 (m,



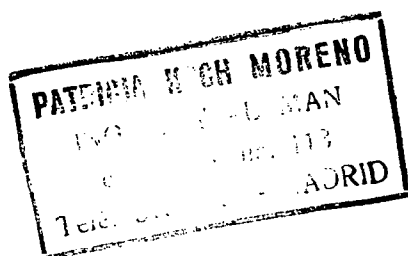
55
X

1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,02 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,83-1,52 (m, 6H).

(iii) 1,1,1-Trifluoro-2-(4-metoxi-2-(2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil)fenil)propan-2-ol

5 Se añadió n-butil-litio (2,5 ml, 4,12 mmol) a una disolución agitada de 2-(2-(2-bromo-5-metoxifenil)etoxi)tetrahidropirano (1,0 g, 3,17 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml); gota a gota en atmósfera de nitrógeno a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -40°C
10 durante 1 hora. Se añadió a la muestra de reacción una suspensión de cloruro de cerio anhidro (884 mg, 3,58 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 ml) gota a gota a -78°C y se agitó durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción trifluoracetona (0,5 ml, 5,59 mmol) y la mezcla resultante
15 se agitó a -78°C durante 1 hora. Esto se inactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron dando productos brutos, que se purificaron por cromatografía en columna de
20 gel de sílice eluída con gradiente de hexano y acetato de etilo (20:1, 5:1, 12:1, 10:1) dando el compuesto del título (555 mg, 50,3%).

RMN-¹H (CDCl₃): 7,35-7,31 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 2H), 5,70 y 5,62 (cada uno s, total 1H), 4,63 y 4,48 (cada uno m, 25 total 1H), 4,18-4,11 y 3,99-3,92 (cada uno m, total 1H), 3,80



56
X

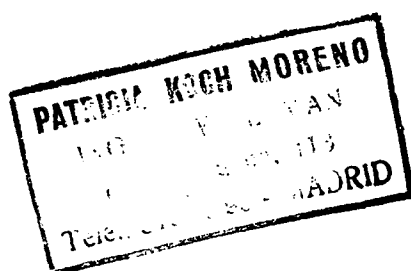
(s, 3H), 3,77-3,43 (m, 3H), 3,33-2,90 (m, 2H), 1,80 y 1,78 (cada uno s, total 3H), 1,75-1,26 (m, 6H).

(iv) 6-Metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano

5 Se agitó una mezcla de 1,1,1-trifluoro-2-(4-metoxi-2-(2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil)fenil)-propan-2-ol (470 mg, 1,35 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (4 ml) a 120°C durante 3 horas. Después de enfriar se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo la capa acuosa con
10 diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron dando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (460 mg). Este se utilizó sin purificación adicional.

15 (v) 6-Metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-carbaldehído

Según el procedimiento de preparación de 6-metoxi-3-trifluorometil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbaldehído del ejemplo 1, se convirtió 6-metoxi-1-metil-
20 1trifluorometilisocromano (460 mg) en el compuesto del título (179 mg, 48,3%, a partir de 111-trifluoro-2-(4-metoxi-2-(2-(tetrahidropiran-2-iloxi)fenil))propan-2-ol). RMN-¹H (CDCl₃): 10,41 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 2,91 (t, J=4,4 Hz, 2H), 1,67
25 (s, 3H).



(vi) 1-terc-butoxicarbonil-(2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina

Según el procedimiento de preparación de 1-terc-butoxicarbonil-(2S,3S)-3-(6-metoxi-3-trifluorometil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)metilamino-2-fenilpiperidina del ejemplo 1, se convirtió 6-metoxi-2-metil-1-trifluorometilisocromano-7-carbaldehído (184 mg, 0,67 mmol) en el compuesto del título (330 mg, 91,8%).

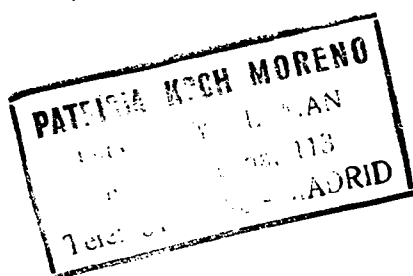
RMN-¹H (CDCl₃): 7,59-7,55 (m, 2H), 7,34-7,17 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,72 y 3,71 (cada uno s, total 3H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,83-2,81 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 4H), 1,63 y 1,61 (cada uno s, total 3H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

15 (vii) Diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina

Según el procedimiento de preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-metoxi-3-trifluorometil-1,3-dihidroisobenzofuran-isocroman-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina del ejemplo 1 se convirtió 1-terc-butoxicarbonil-(2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-1-trifluorometil-5-il)metilamino-2-fenilpiperidina (325 mg, 0,61 mmol) en el compuesto del título (88 mg, 28,4%),

p.f.: 193-201°C.

25 RMN-¹H (isómero mayoritario, amina libre, CDCl₃): 7,33-



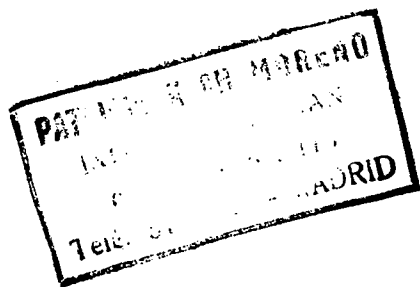
58
X

7,20 (m, 5H), 6,95 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H),
3,92-3,84 (m, 2H), 3,62 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H),
3,33 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,84-2,74 (m,
4H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 1H),
5 1,59 (s, 3H), 1,43-1,38 (m, 1H).

La relación diastereoisomérica de epímeros en la
posición 1 del anillo de isocromano se determinó mediante
RMN-¹H como 5:1 (1R:1S). Estos isómeros son (2S,3S)-3-[(1R)-
6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il]metilamino-2-
10 fenilpiperidina y (2S,3S)-3-[(1S)-6-metoxi-1-metil-1-
trifluorometilisocroman-7-il]metilamino-2-fenilpiperidina.
El epímero más soluble se recuperó de las aguas madres. La
relación diastereoisomérica de epímeros en la posición 1 del
anillo de isocromano se determinó mediante RMN-¹H como 1:3
15 (1R:1S).

La estereoquímica absoluta de los compuestos del título
se determinó mediante cristalografía de rayos X del isómero
(3R) después de purificación adicional mediante
recristalización.

20 RMN-¹H (isómero mayoritario, amina libre, CDCl₃): 7,33-
7,20 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H),
3,92-3,84 (m, 2H), 3,62 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H),
3,33 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,84-2,74 (m,
4H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 1H),
25 1,59 (s, 3H), 1,43-1,38 (m, 1H).



Ejemplo 2

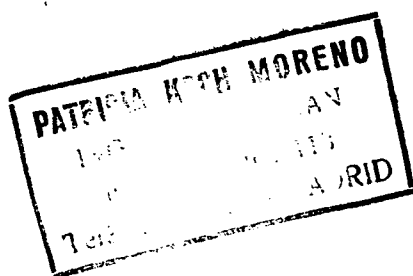
Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(1R)-6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano-7-il]-metilamino-2-fenilpiperidina

5 (i) 6-Hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano

Se añadió HBr acuoso al 48% (300 ml) a una disolución agitada de 6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (71 g, 0,29 mol) en ácido acético (600 ml) y la mezcla se agitó a 130°C durante 13 horas. Después de eliminar el ácido
10 acético al vacío, la mezcla de reacción se trató con NaOH acuoso (8 M) hasta que el pH llegó a 5-6. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 2) y los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron
15 al vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 15 x 20 cm, acetato de etilo 17%/hexano) proporcionó el 6-hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (67 g, 100%) en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (CDCl₃): 7,22 (d, J=9,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J=2,6 Hz,
20 1H), 5,00 (s, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,90 (dt, J=11, 5,8 Hz, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 1,64 (s, 3H).

(ii) 6-Acetoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano

Se añadió cloruro de acetilo (31 ml, 0,44 mol) a una
25 disolución agitada de 6-hidroxi-1-metil-1-



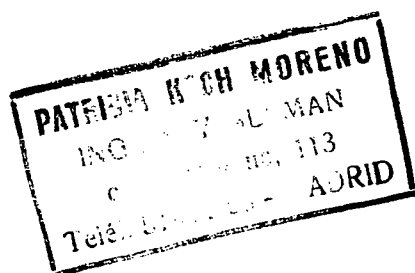
60
X

trifluorometilisocromano (79 g, 0,34 mol) y trietilamina (120 ml, 0,88 mol) en THF (680 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó por adición de HCl 1 N (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Los extractos se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 15 x 20 cm, acetato de etilo (6%)/hexano) proporcionando 6-acetoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (83 g, 89%) en forma de un aceite incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃): 7,36 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J= 7,2, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,92 (dt, J=11, 5,4 Hz, 1H), 2,86 (t, J=5,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 1H), 1,66 (s, 3H).

(iii) (1R)-6-acetoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano y (1S)-6-hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano

Se agitó vigorosamente una mezcla del compuesto racémico 6-acetoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (38,4 g, 0,140 mol), disolución de sec-butanol al 10% en hexano (1,3 l) y lipasa PS (35 g) a temperatura ambiente durante 23 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida dando una mezcla. Esta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluída con

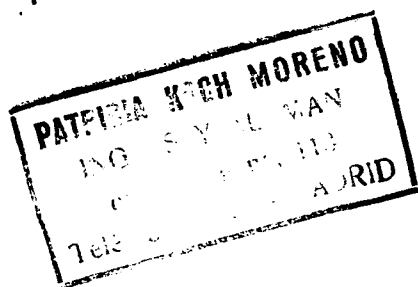


61
7

gradiente de hexano y acetato de etilo (15:1, 5:1, 2:1) dando primero (1R)-6-acetoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano en forma de un aceite incoloro (17,3 g, 45%, 94% ee). El espectro de RMN-¹H del compuesto era idéntico que el del 5 racemato. La segunda fracción dio (1S)-6-hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano en forma de cristales (16,9 g, 52%, 83% ee). El espectro de RMN-¹H de este material era idéntico que el del racemato.

10 (iv) (1R)-6-hidroxi-1-metil-1-trifluorometil-
isocromano

Se añadió carbonato de potasio (35,7 g, 0,258 mol) a una mezcla agitada de (1R)-6-acetoxi-1-metil-trifluorometilisocromano (35,5 g, 0,129 mol), metanol (860 15 ml) y agua (340 ml) a 0°C, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2N (pH 3) y se evaporó al vacío para eliminar el metanol. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y 20 salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (28,0 g, 93%). Este se utilizó sin purificación adicional. El espectro de RMN-¹H de este compuesto era 25 idéntico que el del racemato.



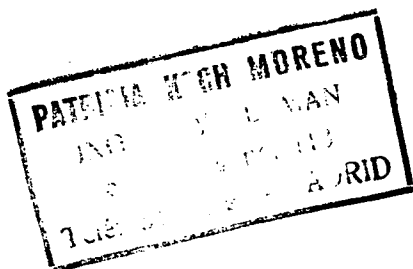
(v) (1R)-6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano

Se añadió una disolución de (1R)-6-hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (28,0 g, 0,121 mol) en DMF (370 ml) a una disolución agitada de hidruro sódico (3,47 g, 0,145 mol) en DMF (50 ml) a 0°C, después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado. Este se extrajo con acetato de etilo-tolueno (4:1). La fracción orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente al vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluída con hexano y acetato de etilo (40:1) dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (29,1 g, 98%). El espectro de RMN-¹H de este material era idéntico que el del racemato.

(vi) Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(1R)-6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il]metilamino-2-fenilpiperidina

El (1R)-6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano anterior se convirtió después en el compuesto del título siguiendo el procedimiento de preparación del ejemplo 3 para proporcionar el compuesto del título en una sola forma diastereoisómera.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{27} = +75,44^\circ$ (c=0,424, MeOH).

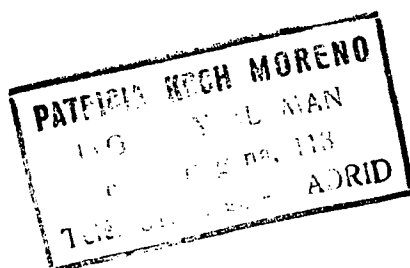


63
7

Ejemplo 3 (Biotransformación microbiana)

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)metil]-1-trifluorometil-isocroman-4-ol

Se añadieron 25 ml de medio IOWA (20 g de dextrosa
5 anhidra, 5 g de extracto de levadura, 5 g de fosfato ácido
dipotásico, 5 g de cloruro de sodio, 5 g de harina de soja,
1 l de agua destilada, ajustado a pH 7,2 con ácido sulfúrico
1 N) a cada uno de los 18 matraces Delong de 125 ml con
cierres Morton, y las combinaciones resultantes se
10 esterilizan con vapor durante 30 minutos a 220,4 atm y 121°C.
Dos matraces (etapa de inoculación) se inocularon
asépticamente con 0,25 ml de una reserva axénica almacenada
criogénicamente (-80°C) de micelio de *Streptomyces punipalus*
(NRRL 3529). Los matraces inoculados se montaron
15 verticalmente en un agitador rotatorio (tiro 5,08 cm) y se
agitaron a 210 rpm y 29°C durante 2 días. Después, se
transfirieron asépticamente 2,5 ml del caldo de la etapa de
inoculación a los 15 matraces restantes (etapa de
biotransformación). Los matraces de biotransformación
20 inoculados se montaron verticalmente en un agitador rotatorio
(tiro 5,08 cm) y se agitaron a 210 rpm y 29°C durante 1 día.
La sal diclorhidrato de (6-metoxi-1-metil-1-
trifluorometilisocroman-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-
il)amino (es decir, sustrato) se disolvió en agua destilada
25 (6,5 mg/ml). A cada uno de los 15 matraces de



64

7

biotransformación se añadieron asépticamente 0,75 ml de la disolución resultante para dar una concentración de sustrato inicial de 173 mcg/ml (73,1 mg en total en los 15 matraces). Los matraces dosificados se volvieron a montar verticalmente

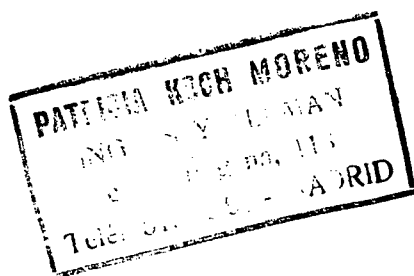
5 en el agitador rotatorio y se agitaron a 210 rpm y 29°C durante 4 días más. El progreso de la formación del producto de biotransformación se monitorizó mediante análisis de HPLC en fase reversa de muestras de 1 ml diarias. Al final del periodo de biotrasnformación de 4 días, se añadieron 25 ml

10 de metanol a cada matraz y se mezcló con los contenidos (es decir, el caldo). La mezcla caldo/metanol resultante de los 15 matraces se reunió. Los matraces se enjuagaron entonces secuencialmente dos veces, una vez con 50 ml de metanol y otra vez con 25 ml de metanol. Los enjuages se reunieron con

15 el extracto anterior dando un volumen total de alrededor de 775 ml. El conjunto caldo/metanol se centrifugó (centrífuga RC5B, 6000 rpm, 8 minutos) para eliminar los sólidos. Se retuvo el sobrenadante (A). Los sólidos se resuspendieron en 100 ml de metanol, se mezclaron y se centrifugaron como

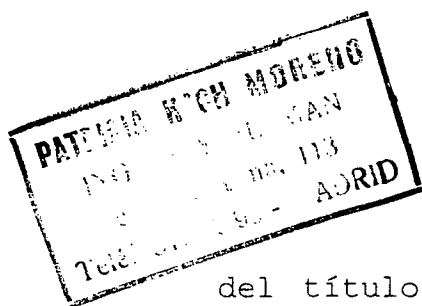
20 antes. El sobrenadante (B) se combinó con el sobrenadante anteriormente retenido (A) y se filtró al vacío a través de un filtro de fibra de vidrio (Whatman GF/B). A continuación, el filtrado se sometió a destilación a presión reducida a 45°C para eliminar el metanol. Los aproximadamente 300 ml

25 resultantes de disolución acuosa restante se aplicaron con



65
X

presión de gas nitrógeno (440,9 atm) a un cartucho de resina C18 preparada (Biotage KP-C18-WP, 20-40 μ M) con fines de extracción en fase sólida (SPE). [El cartucho se preparó para la carga del compuesto lavándolo primero con 1250 ml de metanol y después lavándolo con 2250 ml de agua destilada]. Después de la carga, la columna se lavó con 2050 ml de agua destilada para eliminar el material no retenido. La columna cargada se lavó con 975 ml de una disolución de metanol al 50% (1:1 MeOH/H₂O) para eliminar el material indeseado. El compuesto de interés se eluyó con 975 ml de metanol. El eluato se sometió a destilación a presión reducida a 45°C para eliminar el metanol. El material restante después de la eliminación del metanol se disolvió en una disolución de metanol al 20% en agua y se cargó al vacío en un cartucho de resina C18 (Waters Sep-Pack 6 cc (1g) C18) para SPE. [El cartucho se preparó para la carga lavándolo primero con 15 ml de metanol y después con 15 ml de agua destilada]. El cartucho de SPE cargado se purgó de compuestos no retenidos con 20 ml de una disolución de metanol al 20% en agua. Los compuestos unidos a la resina se eluyeron con volúmenes de 10 ml de disoluciones de metanol en agua de fuerza creciente de disolvente (50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100%). Casi todo el compuesto de interés eluyó del cartucho de SPE en los eluatos de metanol al 60-70% (pequeñas cantidades en el eluato del 55%). Los eluyentes que contenían el compuesto



66
7

52

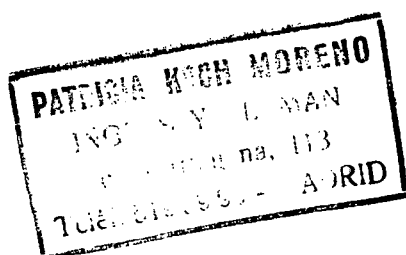
del título se reunieron y se llevaron a sequedad a 45°C mediante una corriente de gas nitrógeno. Durante el secado, se añadió el etanol anhidro necesario para eliminar el agua. El producto bruto seco pesó 59 mg. Se disolvió en metanol al 75% en agua y se sometió a cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (procedimiento HPLC 1) para aislar el compuesto del título.

10

<u>Procedimiento HPLC 1</u>	
Columna	Luna 5 μ C18(2), 21,2 x 250 mm
Fase móvil	Gradiente lineal de 2-30 minutos, (20-80)% acetonitrilo: (80-20)% tampón acuoso [95% acetato de amonio 20 mM, pH sin ajustar 6,8/MeOH al 5%]
Velocidad de flujo	9 ml/min
Monitorización	Absorbancia UV a 281 nm, distribución de fotodiodos a 200-400 nm (ranura de 4,8 nm)
Tiempo de paso	30 minutos

15

El compuesto del título tenía un tiempo de retención de aproximadamente 17,3. Las fracciones de fase móvil de HPLC

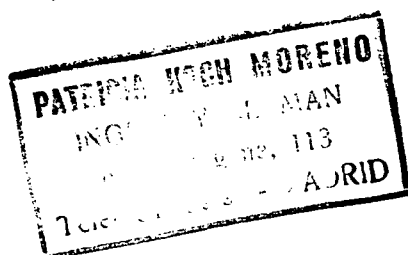


67
16

eluídas que contenían el compuesto del título se recogieron, el disolvente de las mismas (acetonitrilo) se eliminó a vacío a 45°C y se cargaron en un cartucho SPE nuevo (Waters 6cc C18, preparación como se describe previamente), que se lavó con agua destilada para eliminar la sal y que se eluyó con 10 ml de metanol. Este eluato se concentró hasta sequedad bajo corriente de N₂ gaseoso. El material seco se disolvió en una disolución al 50% de metanol/agua y se sometió a cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (Procedimiento HPLC 2) para aislar el compuesto del título.

15

<u>Procedimiento HPLC 2</u>	
Columna	Luna 5 μ C18(2), 21,2 x 250 mm
Fase móvil	Gradiente lineal de 2-30 minutos, (5-75)% acetonitrilo: (95-25)% tampón acuoso [ácido acético 20 mM en agua destilada, ajustado a pH 4,0 con H ₂ SO ₄ 1 N]
Velocidad de flujo	9 ml/min
Monitorización	Absorbancia UV a 281 nm, distribución de fotodiodos a 200-400 nm (ranura de 4,8 nm)

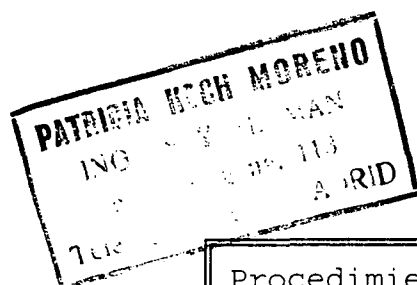


68
JK

Tiempo de paso	30 minutos
----------------	------------

El compuesto del título tenía un tiempo de retención de aproximadamente 21,8 minutos. Las fracciones de fase móvil de HPLC eluídas que contenían el compuesto del título se recogieron en un recipiente que contenía 20 ml de tampón acetato de amonio (fase móvil acuosa del procedimiento HPLC 1). Se eliminó el disolvente (acetonitrilo) del conjunto de fracciones de HPLC recogidas que contenían el compuesto del título a vacío a 45°C, cargándose dicho conjunto de fracciones en un cartucho SPE nuevo (Waters 6cc C18, preparación como se describe previamente), que se lavó con 20 ml de agua destilada para eliminar sales y que se eluyó con 10 ml de metanol. Se eliminó el disolvente del eluido de metanol mediante una corriente de gas nitrógeno a 45°C. El material seco se disolvió en etanol anhidro y se llevó a sequedad a presión reducida. Se obtuvo un total de 19,3 mg del compuesto del título. El rendimiento molar total del proceso fue del 29,7%.

El compuesto del título tenía un tiempo de retención de 13,9 minutos en el procedimiento HPLC 3. El compuesto precursor tenía un tiempo de retención de 17,5 minutos en este procedimiento.



<u>Procedimiento HPLC 3</u>	
Columna	Symmetry C18, 3,9 x 150 mm
Fase móvil	Gradiente lineal de 2-30 minutos, (15-90)% acetónitrilo: (85-10)% tampón acuoso [ácido acético 20 mM en agua destilada, ajustado a pH 4,0 con H ₂ SO ₄ 1 N]
Velocidad de flujo	1 ml/min
5 Monitorización	Absorbancia UV a 281 nm, distribución de fotodiodos a 200-400 nm (ranura de 4,8 nm)
Tiempo de paso	30 minutos

Tenía los máximos de absorbancia de luz ultravioleta a 205 nm, 229 nm (sólo un hombro) y 280 nm. EM(APCI⁺): 451,3
 10 (M+H).

Ejemplo 4 (Biotransformación microsomal)

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)metil]-1-trifluorometilisocroman-4-ol

15 Una alternativa a la síntesis por biotransformación microbiana (ejemplo 3) puede conseguirse utilizando una

PATRICIA KUCH MORENO
ING. Y. ALFAMAN
C. I. g. n.º, 113
Tel: 512 0001 - MADRID

56

mezcla de reacción microsomal de células recombinantes. La reacción contiene los siguientes componentes:

- | | | | |
|----|-----|----|---|
| | 700 | μl | tampón fosfato de potasio (pH 7,4) 100 mM |
| | 200 | μl | disolución de cofactor |
| 5 | 20 | μl | compuesto precursor 15 mM disuelto en agua destilada |
| | 80 | μl | microsomas de células de insecto infectadas con baculovirus que coexpresan el P-450 humano (CYP2D6) y citrocromo humano P450- |
| 10 | | | NADPH reductasa [por ejemplo n° lote 8/15/95]. |

tampón fosfato de potasio 100 mM

8,1 ml K_2HPO_4 100 mM en agua destilada

1,9 ml KH_2PO_4 100 mM en agua destilada

15 Disolución de cofactor

4 mg NADP+ (por ejemplo Sigma N-0505)

75 mg ácido isocítrico (por ejemplo Sigma I-1252)

20 198 ml isocítrico deshidrogenasa (por ejemplo Sigma I-2002)

802 ml $MgCl_2$ 125 mM en agua destilada

Los componentes de la reacción se añadieron a un tubo de ensayo de vidrio de 16 x 125 mm con un cierre Morton de
25 acero inoxidable. El tubo se incubó en un agitador rotatorio

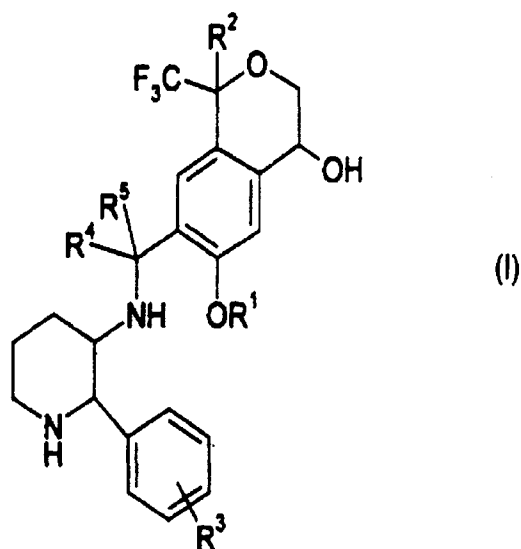
PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO Y QUÍMICA
C. de Ingenieros, 113
Telé: 513 99 90 - MADRID

57

(tiro 2,54 cm) a 240 rpm y 37°C. Se monitorizó el progreso de la reacción 0, 5, y 24 horas después de la iniciación mediante análisis utilizando HPLC de fase reversa (procedimiento 3, descrito en el ejemplo 1a). Para inactivar la reacción y preparar la muestra para el análisis se añadió una muestra de 250 ml a 250 ml de metanol, se mezcló, se enfrió en hielo durante 15 minutos y se centrifugó (microcentrífuga Eppendorf, 14.000 rpm, 5 minutos) para eliminar las proteínas precipitadas. La reacción se completó unos 5 horas después de la iniciación. La conversión molar se calculó en un 9,9%. Las características HPLC y APCI⁺ (Espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) del producto eran las mismas que las del compuesto del título del ejemplo 1a.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(1)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que

15 R¹ es un alquilo C₁-C₆,

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o fenilo,

R³ es hidrógeno o átomo de halógeno, y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

20

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es un alquilo C₁-C₃,

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o fenilo,

R³ es hidrógeno o flúor, y

25 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o

haloalquilo C_1-C_3 .

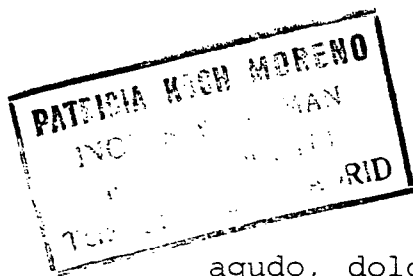
n es 1 ó 2

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, metilo, trifluorometilo o fenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 que es (2S,3S)-3-(6-metoxi-4-hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta.

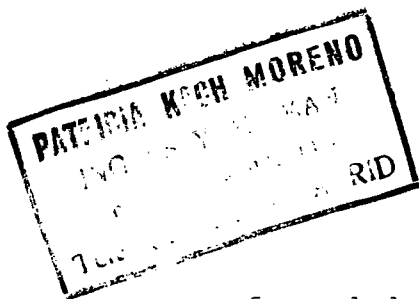
5. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección para el que se necesita actividad antagonista hacia la sustancia P, en un mamífero, que comprende una cantidad del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo grave, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias como fobia social y agorafobia, trastorno del estrés postraumático, trastorno de personalidad límite, dolor



721

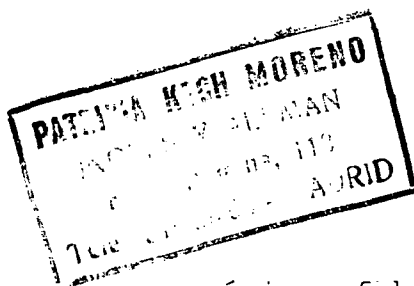
agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras de sol, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma y trastornos alérgicos, émesis, incluyendo émesis aguda, 5 retrasada y anticipada, en la que el agente o estado emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro agente o estado emético, trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftalmológicos, inflamación del tracto urinario, 10 psicosis, esquizofrenia, trastornos de conducta, trastornos de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos del movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras 15 disquinesias, trastornos cognitivos tales como demencias y trastornos de memoria, trastornos alimentarios como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno 20 disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la 25 hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud,



enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del intestino inflamado, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso en un mamífero, que comprende una cantidad del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección para el que se necesita una actividad antagonista hacia la sustancia P, en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero necesitado de dicho tratamiento o prevención de una cantidad del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

8. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo grave, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de



pánico, fobias como fobia social y agorafobia, trastorno del estrés postraumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras de sol, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios como

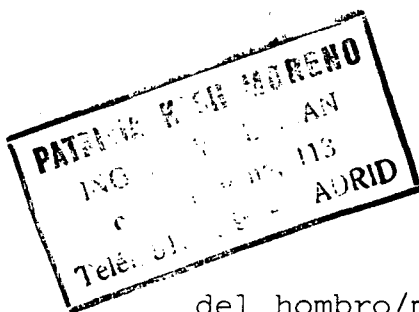
5 artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma y afecciones alérgicas, émesis, incluyendo émesis aguda, retrasada y anticipada, en la que el agente o estado emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro agente o estado emético, trastornos causados

10 por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftalmológicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastornos de conducta, trastornos de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos del movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de

15 rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras disquinesias, trastornos cognitivos tales como demencias y trastornos de memoria, trastornos alimentarios como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con

20 déficit de atención, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo

25 gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome



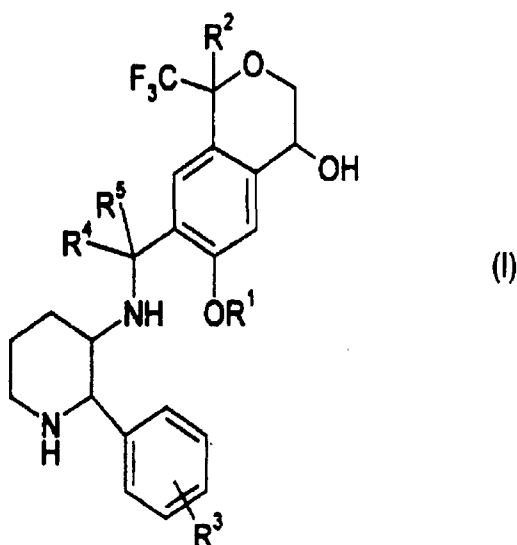
del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del
5 intestino inflamado, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso
10 en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero necesitado de dicha prevención o tratamiento de una cantidad del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en la prevención o tratamiento de dicho trastorno o afección.

Derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinil-

aminometilcromano

Resumen

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 1-
5 trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinil-aminometilcromano de
fórmula



en la que R^1 es un alquilo C_1-C_6 , R^2 es hidrógeno, alquilo
 C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o fenilo, R^3 es hidrógeno o átomo de
halógeno, y R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo
20 C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , a sus sales farmacéuticamente
aceptables, a composiciones farmacéuticas que contienen
dichos compuestos y al uso de dichos compuestos para tratar
trastornos del sistema nervioso central, gastrointestinales
y otros.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
Teléfono 511 11 11 MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 27 MAR 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. intérprete jurado
Teléfono 511 11 11 MADRID

J. 160

88

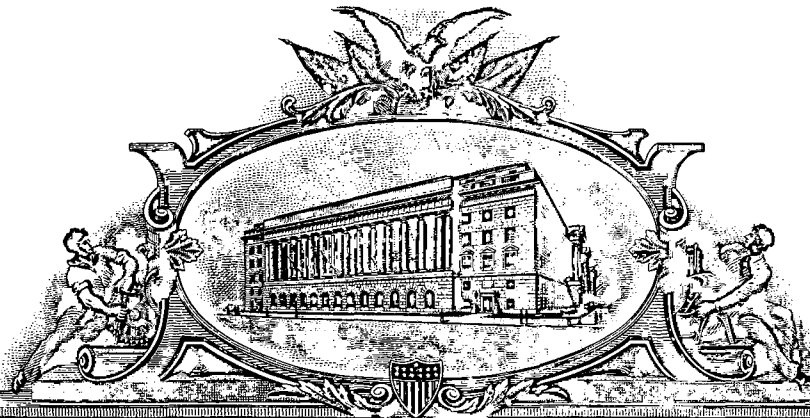
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 515 39 50 - MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a **27 MAR 2000**

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 515 39 50 - MADRID

[Handwritten signature]



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 04, 2000

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

APPLICATION NUMBER: 60/135,399

FILING DATE: May 21, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

T. Lawrence

**T. LAWRENCE
Certifying Officer**

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

APPROV

82
87

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number		PC10612		Type a plus sign (+) inside this box		+	
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)							
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)				
Obach	R.	Scott	Ledyard, Connecticut				
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)							
1-TRIFLUOROMETHYL-4-HYDROXY-7-PIPERIDINYLAMINOMETHYLCHROMAN DERIVATIVE							
CORRESPONDENCE ADDRESS							
Dr. Peter C. Richardson Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, 20th Fl. New York, NY 10017-5755							
STATE	New York	ZIP CODE	10017-5755	COUNTRY	U.S.A.		
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)							
☒	Specification	Number of Pages	25	☒	Claim(s)	Number of Pages	3
☐	Drawing(s)	Number of Sheets		☒	Abstract	Number of Pages	1
METHOD OF PAYMENT (check one)							
☐	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees					PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$ 150.00
☒	The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.						

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Karen DeBenedictis

DATE May 21, 1999

TYPED or PRINTED NAME Karen DeBenedictis

REGISTRATION NO. 32,977

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

EXPRESS MAIL NO. EE645345590

1-TRIFLUOROMETHYL-4-HYDROXY-7-PIPERIDINYLAMINOMETHYLCHROMAN**DERIVATIVES**

This invention relates to novel 1-trifluoromethyl-4-hydroxy-7-piperidinylaminomethylchroman derivatives and their pharmaceutically acceptable salts,
5 pharmaceutical compositions containing such compounds, and the use of such compounds as substance P antagonists.

Background

Substance P is a naturally occurring undecapeptide belonging to the tachykinin family of peptides, the latter being so-named because of their prompt stimulatory action on smooth
10 muscle tissue. More specifically, substance P is a pharmaceutically active neuropeptide that is produced in mammals (having originally been isolated from gut) and possesses a characteristic amino acid sequence that is illustrated by D. F. Veber *et al.* in US Pat. 4,680,283. The wide involvement of substance P and other tachykinins in the pathophysiology of numerous diseases has been amply demonstrated in the art. For
15 instance, substance P has recently been shown to be involved in the transmission of pain or migraine, as well as in central nervous system disorders such as anxiety and schizophrenia, in respiratory and inflammatory diseases such as asthma and rheumatoid arthritis, respectively, and in gastrointestinal disorders and diseases of the GI tract, like ulcerative colitis irritable bowel syndrome, Crohn's disease, etc. It is also reported that tachykinin
20 antagonists are useful for the treatment of cardiovascular diseases, allergic conditions, immunoregulation, vasodilation, bronchospasm, reflex or neuronal control of the viscera, senile dementia of the Alzheimer type, emesis, sunburn and *Helicobacter pylori* infection.

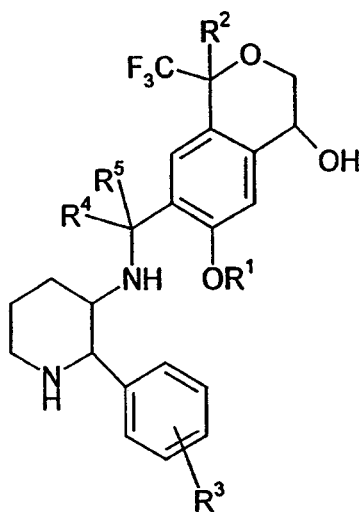
European Patent Application 840,732, which was published on May 13, 1998 and International Patent Application PCT/IB97/01466, filed on November 19, 1997, disclose a
25 variety of substituted piperidine compounds, including piperidine compounds having a substituent comprising a fused ring moiety including an oxygen atom, as substance P antagonists.

Substance P antagonists having improved activity and fewer side effects are desired.

Brief Description of the Invention

30 The present invention provides piperidinylaminomethyl trifluoromethyl cyclic ether compounds of the following chemical formula (I):

84
X
26



(1)

and their pharmaceutically acceptable salts, wherein

R¹ is C₁-C₆ alkyl;

R² is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, halo C₁-C₆ alkyl or phenyl;

R³ is hydrogen or halo; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl or halo C₁-C₆ alkyl.

These compounds are useful as substance P antagonists, and thus useful for treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, pediatric depression, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, phobias such as social phobia and agoraphobia; post traumatic stress disorder, borderline personality disorder, acute pain, chronic pain, migraine, angiogenesis, sunburn, urinary incontinence, inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis, asthma and allergic disorders; emesis, including acute, delayed and anticipatory emesis wherein the emetic agent or condition is chemotherapy, radiation, surgery, motion, migraine or any other emetic agent or condition; disorders caused by *helicobacter pylori*, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, inflammation of the urinary tract, psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, movement disorders such as Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia and other dyskinesias; cognitive disorders such as dementias (including age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders (e.g., amnesic disorders), eating disorders such as anorexia nervosa and bulimia nervosa, attention deficit hyperactivity disorder, chronic fatigue syndrome, premature ejaculation, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, chemical dependencies and addictions, stress related somatic disorders, neuralgia, peripheral

85
26

neuropathy, gastroesophageal reflux disease, reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; hypersensitivity disorders such as poison ivy; fibromyalgia, angina, Reynaud's disease, rheumatic diseases such as fibrositis; eczema, rhinitis, allergies, post-herpetia neuralgia, cystitis, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, colitis, fibrosing and collagen disorders such as scleroderma and eosinophilic fascioliasis; blood flow disorders due to vasodilatation, and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erthematosus in a mammal, especially a human. These compounds are especially useful as anti-inflammatory or anti-emetic agents, or agents for treating CNS disorders.

10 These compounds are particularly useful in the treatment of emesis, including acute, delayed or anticipatory emesis such as emesis or nausea induced by chemotherapy, radiation, surgery, pregnancy, motion, vestibular disorders, toxins, migraine, and variations in intercranical pressure. Most specifically, these compounds are of use in the treatment of emesis induced by antineoplastic agents, including those used in cancer therapy, and emesis
15 induced by other pharmacological agents such as rolipram or morphine. These compounds are also useful for chronic and acute pain including hyper-analgesic pain, neuropathic pain, post-operative pain and pain associated with nerve damage.

20 The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition for which antagonist activity toward substance P is needed, in a mammal, which comprises an amount of the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

25 The invention also relates to a method of treating a disorder or condition for which antagonist activity toward substance P is needed, in a mammal, which comprises administering to a mammal in need of such treatment an amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

30 The invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, pediatric depression, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, phobias such as social phobia and agoraphobia; post traumatic stress disorder, borderline personality disorder, acute pain, chronic pain, migraine, angiogenesis, sunburn, urinary incontinence, inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis, asthma and allergic disorders; emesis, including acute, delayed and anticipatory emesis wherein the
35 emetic agent or condition is chemotherapy, radiation, surgery, motion, migraine or any other emetic agent or condition; disorders caused by *helicobacter pylori*, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, inflammation of the urinary tract, psychosis, schizophrenia, conduct

disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, movement disorders such as Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia and other dyskinesias; cognitive disorders such as dementias (including age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders (e.g., amnesic disorders), eating disorders such as anorexia nervosa and bulimia nervosa, attention deficit hyperactivity disorder, chronic fatigue syndrome, premature ejaculation, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, chemical dependencies and addictions, stress related somatic disorders, neuralgia, peripheral neuropathy, gastroesophageal reflux disease, reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; hypersensitivity disorders such as poison ivy; fibromyalgia, angina, Reynaud's disease, rheumatic diseases such as fibrositis; eczema, rhinitis, allergies, post-herpetia neuralgia, cystitis, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, colitis, fibrosing and collagen disorders such as scleroderma and eosinophilic fascioliasis; blood flow disorders due to vasodilatation, and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erthematosus in a mammal, especially a human, comprising an amount of the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, pediatric depression, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, phobias such as social phobia and agoraphobia; post traumatic stress disorder, borderline personality disorder, acute pain, chronic pain, migraine, angiogenesis, sunburn, urinary incontinence, inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis, asthma and allergic disorders; emesis, including acute, delayed and anticipatory emesis wherein the emetic agent or condition is chemotherapy, radiation, surgery, motion, migraine or any other emetic agent or condition; disorders caused by *helicobacter pylori*, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, inflammation of the urinary tract, psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, movement disorders such as Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia and other dyskinesias; cognitive disorders such as dementia (including age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders (e.g., amnesic disorders), eating disorders such as anorexia nervosa and bulimia nervosa, attention deficit hyperactivity disorder, chronic fatigue syndrome, premature ejaculation, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, chemical dependencies and addictions, stress related somatic disorders, neuralgia, peripheral neuropathy, gastroesophageal reflux disease, reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; hypersensitivity disorders

such as poison ivy; fibromyalgia, angina, Reynaud's disease, rheumatic diseases such as fibrositis; eczema, rhinitis, allergies, post-herpetia neuralgia, cystitis, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, colitis, fibrosing and collagen disorders such as scleroderma and eosinophilic fascioliasis; blood flow disorders due to vasodilatation, and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erthematosus in a mammal, especially a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in preventing or treating such disorder or condition.

The term "treating" as used herein refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment" as used herein refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

Detailed Description of the Invention

In this specification, the term "halo" means F, Cl, Br and I, preferably Cl or F.

The term "alkyl" as used herein refers to straight or branched chain saturated radicals, including, but not limited to methyl, ethyl, *n*-propyl, *isopropyl*, and *t*-butyl.

The term "halo C₁-C₆ alkyl" is used herein to mean a straight, branched or cyclic C₁-C₆ alkyl substituted by one or more (preferably one to seven) halo. These compounds include, but are not limited to, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, pentafluoroethyl, trifluoroisopropyl, tetrafluoroisopropyl, pentafluoroisopropyl, hexafluoroisopropyl, and the like.

The compounds of Formula (I) contain at least two chiral centers and therefore exist as at least two diastereoisomeric pairs of optical isomers including epimers. This invention includes both the individual isomers of the compounds of Formula (I) and mixtures of two or more of such isomers.

The compounds of Formula (I) preferably have the (2S,3S) configuration with respect to the piperidine ring.

Examples of compounds of Formula (I) are those wherein R¹ is C₁-C₃ alkyl; R² is hydrogen, C₁-C₃ alkyl, halo C₁-C₃ alkyl or phenyl; R³ is hydrogen or fluorine; and R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, C₁-C₃ alkyl or halo C₁-C₃ alkyl.

Other examples of compounds of Formula (I) are those wherein R¹ is methyl; R² is hydrogen, methyl, trifluoromethyl or phenyl; R³ is hydrogen; and R⁴ and R⁵ are hydrogen.

A specific preferred compound of the Formula (I) is (2S,3S)-3-(6-methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-yl)methylamino-2-phenylpiperidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

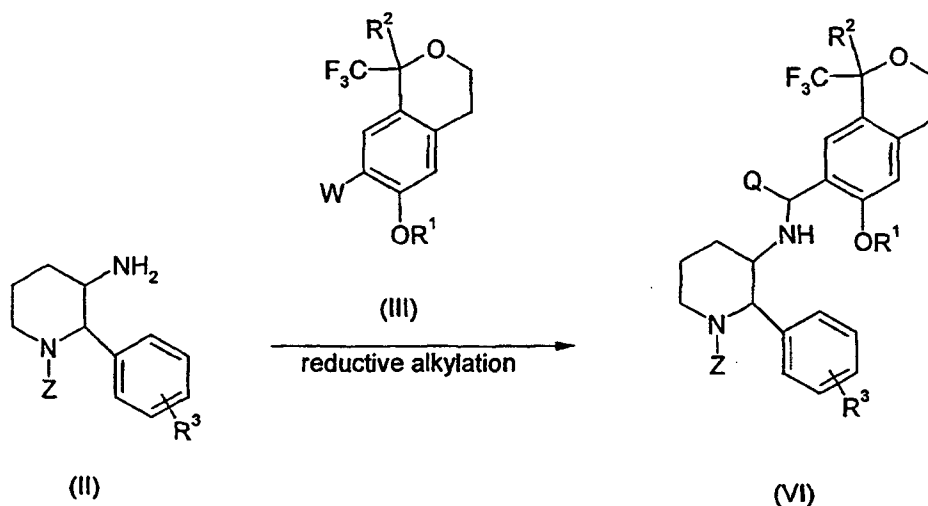
General synthesis:

The piperidinylaminomethyl trifluoromethyl cyclic ether compounds of Formula (I) of this invention may be prepared as described in the following reaction schemes and discussion. Unless otherwise indicated, in the reaction schemes and discussion that follow, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q and n are defined as above, and Z represents hydrogen or amino protecting group.

Scheme 1 illustrates a method for preparation of a compound of Formula (VI), which can then be converted into the corresponding metabolites of the formula I via the biotransformation methods described below. Compounds of the formula (VI) can be prepared by reductive alkylation of Compound (II) with Compound (III).

10

Scheme 1



A compound of Formula (VI) wherein Z is hydrogen or an amino protecting group, can be synthesized by reductive alkylation of an amine compound of Formula (II) with a compound of Formula (III) according to the known procedures as described in the International Patent Publication No. WO 97/03066. The reaction can be carried out in the presence of a suitable reducing reagent in a reaction inert solvent. The suitable reducing reagents are, for example, borohydrides such as sodium triacetoxyborohydride ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$), sodium borohydride (NaBH_4) and sodium cyano borohydride (NaBH_3CN), boranes, lithium aluminum hydride (LiAlH_4), and trialkylsilanes. The suitable solvents include polar solvents such as methanol, ethanol, methylene chloride, tetrahydrofuran (THF), dioxane and ethylacetate. The reaction can be conducted at from about -78°C to the reflux temperature of the solvent, preferably from 0 to 25°C for 5 minutes to 48 hours, preferably 0.5 to 12 hours. Preferably, Compounds (Ia) wherein Q is other than hydrogen can be obtained by reacting Compound (II) with Compound (III) wherein W is an acyl group. This reaction can be carried out in the presence of a reducing agent such as NaBH_3CN and a Lewis acid such

25

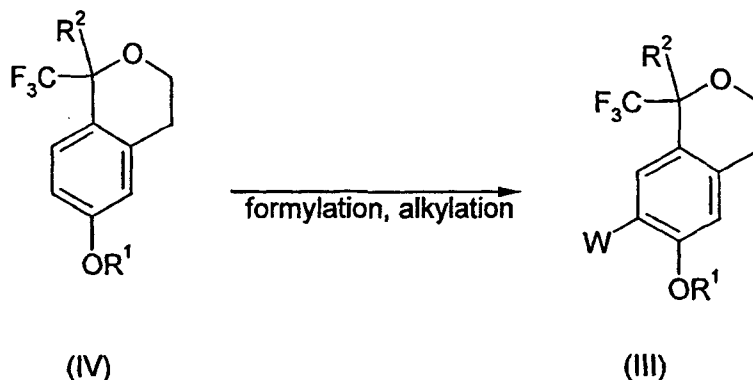
89
D

as tin(IV) chloride (TiCl_4) in a reaction inert solvent such as dichloromethane (*Tetrahedron Letter*, Vol. 31, p. 5547, 1990). When Z is an amino protecting group, the amino protecting group can be removed after the reductive alkylation using methods known to a person skilled in the art (see, e.g., *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, et al., John Wiley & Sons, Inc., 1991), to obtain the compound of Formula (VI). Specifically, when Z is *tert*-butoxycarbonyl (abbreviated as "Boc"), Boc can be removed in the presence of an acid such as HCl in a reaction inert solvent such as methanol under an inert atmosphere (e.g., under nitrogen atmosphere).

A starting material of Formula (II) can be prepared by nitrogen protection of a (2S,3S)-3-amino-2-phenylpiperidine compound, which can be prepared by the known methods as described, for example, in the International Patent Publication No. WO 92/17449. The nitrogen protection of the piperidine ring of the compounds of Formula (II) can be carried out according to known procedures as described in, for example, the International Patent Publication No. WO 97/03066. Suitable protecting group are for example Boc, benzyloxycarbonyl chloride (abbreviated as Cbz) or trifluoroacetyl. For example, nitrogen protection by Boc can be carried out by treating the (2S,3S)-3-amino-2-phenylpiperidine compound with $(t\text{-BuOCO})_2\text{O}$ in the presence of a base such as sodium hydroxide, sodium bicarbonate or triethylamine.

Compounds of Formula (III) can be prepared by formylation or acylation of compounds of Formula (IV) as illustrated in Scheme 2.

Scheme 2



Known formylation or acylation methods can be used. For example, direct formylation may be accomplished by contacting Compound (IV) with a suitable formylating agent in the presence of a suitable catalyst. Suitable formylating agent/catalyst systems includes dichloromethyl methyl ether/titanium (IV) chloride ($\text{CH}_2\text{CHOCH}_3/\text{TiCl}_4$), trifluoroacetic acid ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)/hexamethylenetetramine (modified Duff's conditions) and phosphoryl trichloride (POCl_3)/DMF (Vilsmeier's conditions). More specifically, the formylation of

90
/

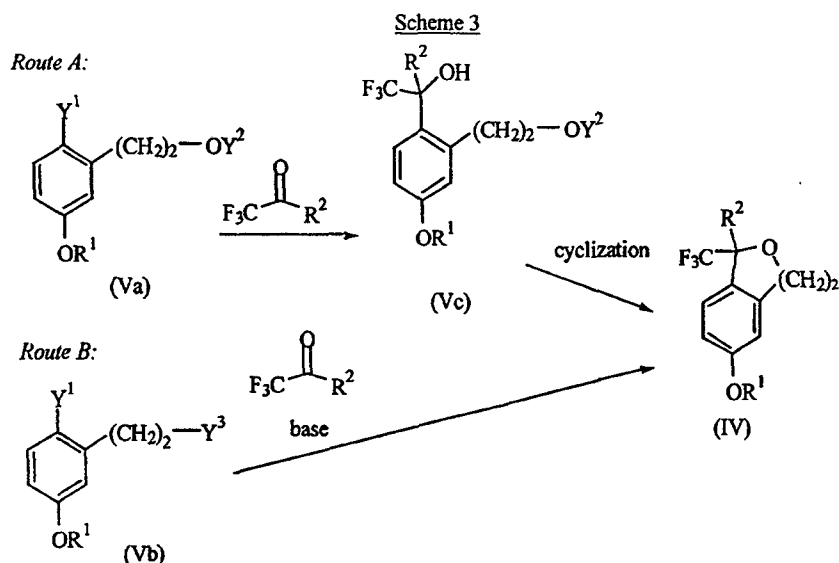
Compound (IV) with $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3/\text{TiCl}_4$ can be carried out in a reaction inert solvent under nitrogen atmosphere. The suitable solvents includes dichloromethane and 1,2-dichloroethane at from about -120°C to room temperature for about 1 minute to 10 hours, preferably -78°C for 5 minutes to 4 hours. The Duff reaction can be also applied to the formylation in accordance with the reaction conditions disclosed in International Patent Publication WO 94/24081.

Also, a suitable indirect formylation method comprises (i) halogenating Compound (IV), (ii) replacing the halogen atom by a cyano group, and then (iii) subjecting the resultant cyano-substituted compound to reduction. (i) The halogenation may be carried out according to the known procedures as reported by G. A. Olah *et al.* (*J. Org. Chem.*, Vol. 58, pp. 3194-, 1983). (ii) The replacement of the halogen atom with a cyano group can be achieved according to the known procedures as reported by D. M. Tschaem *et al.*, (*Synth. Commun.*, Vol. 24, pp. 887-, 1994) or by K. Takagi *et al.*, (*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, Vol 64, pp. 1118-, 1991). (iii) The reduction as used herein may be achieved in the presence of diisopropyl aluminiumhydride (DIBAL-H) in dichloromethane or Raney Ni in formic acid.

The acylation can be achieved by well-known Friedel-Crafts acylation described for example in *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, John Wiley & Sons, forth edition, 1992, p. 539, and the references therein. More specifically, Compound (IV) can be reacted with an acylating agent in the presence of an acid catalyst to give Compound (III). Suitable acylating agents include acyl chloride, acyl fluoride and anhydrides, preferably acyl chloride. Suitable acid catalysts include sulfuric acid and Lewis acid such as aluminum chloride, preferably aluminum chloride. This reaction can typically be carried out at a temperature from about -10°C to room temperature, for about 5 minutes to 2 hours, preferably at about 0°C for about 1 hour.

A cyclic ether of Formula (IV) can be prepared from a compound of Formulae (Va) or (Vb) according to the known procedures as reported by W. E. Parham *et al.* (*J. Org. Chem.*, Vol. 39, pp. 2048, 1974) or the procedures illustrated in Scheme 3.

91
92



In Route A of Scheme 3, a compound of Formula (IV) can be synthesized from a compound of Formula (Va) wherein Y^1 is Br, I or Cl (preferably Br) and Y^2 is hydrogen or a hydroxy protecting group (suitably tetrahydropyranyl, abbreviated as "THP"). The compound of Formula (Va) can be metallated by treatment with an organometallic compound. The reaction mixture can subsequently be treated with a carbonyl compound represented by $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ to give the diol (Vc). If required, the hydroxy protecting group Y^2 of the diol (Vc) can be removed. Then, the diol (Vc) can be subjected to cyclization to give the cyclic ether compound (IV).

The metallation of compound (Va) can be carried out in the presence of an organometallic compounds such as *n*-buthyllithium, *sec*-buthyllithium or *tert*-buthyllithium. The metallation and the subsequent reaction with $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ can be carried out in a reaction inert solvent such as THF, ether and hexane under an inert atmosphere, for example, under nitrogen, at from about -150°C to room temperature for 15 minutes to 12 hours, preferably from -120°C to -30°C for 10 minutes to 6 hours. The hydroxy protection and deprotection with a protecting group Y^2 can be achieved under suitable conditions depending on the protecting group chosen according to known methods (see, e.g., *Protecting Group in Organic Synthesis* by T. W. Greene *et al.*, published from John Wiley & Sons, Inc.).

The cyclization of the diol (Vc) can be carried out in the presence of an acid according to the known methods reported as by for example W. E. Parham *et al.* (*Synthesis*, pp. 116-, 1976) or D. Seebach *et al.* (*Chem. Ber.*, Vol. 116, pp. 8354-, 1994). Suitable acids are, for example, HCl, H_2SO_4 or *p*-toluenesulfonic acid trifluoro acetic acid (abbreviated as

92
✓

TFA). The reaction can be carried out at from about room temperature to about 200°C for 10 minutes to 12 hours, preferably at 60°C to 150°C for 30 minutes to 6 hours.

Alternatively, the cyclization can be carried out according to the procedures known as Mitsunobu reaction or the procedures reported by J. R. Falck *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 116, pp. 8354-, 1994). For example, the Mitsunobu reaction can be carried out in the presence of triphenyl phosphine/diethyl azodicarboxylate in a suitable solvent such as dichloromethane under nitrogen at about 0°C for from about 5 minutes to 6 hours.

In Route B of the Scheme 3, a cyclic ether compound of Formula (IV) can be synthesized by subjecting a compound of Formula (Vb), wherein Y³ is a leaving group, to a one-step cyclization with CF₃C(=O)R² in the presence of a suitable base (see, e.g., *J. Org. Chem.*, Vol. 41, pp. 1184-, 1976). Suitable leaving groups include Cl, Br, tosylate, mesylate and triflate. Suitable bases include alkyl lithium such as n-BuLi, sec-BuLi or t-BuLi. For example, the reaction can be carried out first by treating a compound of Formula (Vb) with n-BuLi in a suitable reaction inert solvent such as THF/hexane, under nitrogen at from about -120°C to 0°C for about 5 minutes to 12 hours, preferably -100°C to -60°C for 10 minutes to 6 hours. Subsequently, to the reaction mixture the carbonyl compound CF₃C(=O)R² can be added and the temperature can be elevated to about -50°C to room temperature.

On the other hand, for example, a starting material of Formulae of (Va) and (Vb), wherein R¹ is methyl, can be prepared by bromination at the para position of a known or commercially available anisole compound according to known methods (e.g., *J. Org. Chem.*, Vol. 58, pp. 7507-, 1993, and *J. Org. Chem.*, Vol. 46, pp. 118-, 1981).

Unless indicated otherwise, the pressure of each of the above reactions is not critical. Generally, the reactions will be conducted at a pressure of about one to about three atmospheres, preferably at ambient pressure (about one atmosphere).

The compounds of Formula (VI) and the intermediates shown in the above reaction schemes can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

As indicated above, compounds of the Formula (I) can be prepared by biotransformation of the prepared by biotransformation (VI), of which they are metabolites.

A biotransformation can be achieved by those skilled in the art by contacting the substance to be transformed, and other necessary reactants, with the enzymes derived from a variety of living organisms under conditions suitable for a chemical interaction to occur. Subsequently, the products of the reaction are separated and those of interest are purified for elucidation of their chemical structure and physical and biological properties. The enzymes can be present as purified reagents, be in crude extracts or lysates, or be in intact cells and can be in solution, be in suspension (e.g., intact cells), be covalently attached to a supporting

93
117

surface, or be imbedded in a permeable matrix (e.g., agarose or alginate beads). The substrate and other necessary reactants (e.g., water, air) are supplied as the chemistry dictates. Generally, the reaction is carried out in the presence of one or more liquid phases, aqueous and/or organic, to promote mass transfer of the reactants and products. The reaction can be conducted aseptically or not. The conditions for monitoring the progress of the reaction and the isolation of the products of the reaction will vary according to the physical properties of the reaction system and the chemistry of the reactants and products.

The following is one example of a laboratory-scale method for carrying out an aerobic biotransformation that can be exercised by those skilled in the art to produce compounds of interest. Nutrient medium (e.g., IOWA Medium: dextrose, yeast extract, dipotassium hydrogen phosphate, sodium chloride, soybean flour, water, adjusted to neutral pH) is added to one or more culture vessels (e.g., fermentation tubes or flasks) which are then steam-sterilized. Each vessel is aseptically inoculated with growth from an agar culture, a suspension of washed cells or spores, or broth from a liquid nutrient medium culture of the biotransforming microorganism. The vessels are mounted on a shaker designed for fermentation and shaken (e.g., rotary operation at 100-300 rpm) at an appropriate temperature (e.g., 20-40°C) long enough to promote the growth of the microorganism to a suitable population size (e.g., 1-3 days). The parent compound to be transformed (i.e., substrate) is dissolved in water or a suitable water-miscible solvent (e.g., dimethylsulfoxide, dimethylformamide, ethyl alcohol, methyl alcohol). To each of the biotransformation vessels, the resulting solution is aseptically added to achieve the desired concentration of substrate (e.g., 100-200 mcg/mL). The dosed vessels are mounted on the shaker and shaken as before, until the substrate has been converted to product[s] by microbial metabolism (e.g., 1-10 days). The contents of the biotransformation vessel are mechanically treated (e.g., by filtration or centrifugation) to separate undissolved solids from the aqueous phase. The separated solids are extracted with a suitable water-miscible organic solvent (e.g., methanol). The solvent extract of the solids and the aqueous phase content from the vessels are recovered, combined, and concentrated using suitable methods, e.g., solid phase extraction and drying under reduced pressure. The dried crude is redissolved in a solvent that is compatible with the purification method (e.g., acetonitrile, methanol, water, or HPLC mobile phase). Isolation and purification of the biotransformation product[s] are achieved by solid phase extraction (SPE) followed by reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC). The biotransformation product[s] is monitored during chromatographic separation by UV-absorbance and photodiode array spectral profile. Fractions of the HPLC mobile phase containing the product[s] of interest are retained and the product[s] is extracted from the mobile using suitable methods, e.g., vacuum drying followed by SPE. The solvent eluate from SPE extraction is recovered, filtered to remove solids, and concentrated under reduced

94

~~8~~

pressure to produce dried purified biotransformation product[s]. The chemical structure of the isolated product[s] is determined from the data derived from mass spectroscopy and ¹H-NMR.

As the piperidinylaminomethyl trifluoromethyl cyclic ether compounds of this invention possess at least two asymmetric centers, they are capable of occurring in various stereoisomeric forms or configurations (e.g., diastereoisomers including epimers). Hence, the compounds can exist in separated (+)- and (-)-optically active forms, as well as mixtures thereof. The present invention includes all such forms within its scope. All optical isomers and stereoisomers of the compounds of Formula (I) and mixture thereof, are considered to be within the scope of the invention. With respect to the compounds of Formula (I), (VI) and (II), the invention includes the use of racemate, one or more enantiomeric forms, one or more diastereomeric forms, or mixture thereof. The compounds of Formula (I), (VI) and (II) may also exist as tautomers. This invention relates to use of all such tautomers and mixtures thereof. Individual isomers can be obtained by known methods, such as optical resolution, fractional crystallization, chromatography or H.P.L.C. of a diastereomeric mixture of an intermediate, or a compound of Formula (I) or a suitable salt thereof. Also, the individual stereoisomers can be synthesized from the appropriate optically active starting materials or intermediates using any of the general processes described herein.

In so far as the piperidinylaminomethyl trifluoromethyl cyclic ether compounds of this invention are basic compounds, they are all capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the base compound of this invention from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and thereafter convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmaceutically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bi-tartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate) salts).

Year	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100
1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100	

- Such conditions include dysthymia, major depressive disorder, pediatric depression, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, phobias such as social phobia and agoraphobia; post traumatic stress disorder, borderline personality disorder, acute pain, chronic pain, migraine, angiogenesis, sunburn, urinary incontinence, inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis, asthma and allergic disorders; emesis, including acute, delayed and anticipatory emesis wherein the emetic agent or condition is chemotherapy, radiation, surgery, motion, migraine or any other emetic agent or condition; disorders caused by *helicobacter pylori*, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, inflammation of the urinary tract, psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, movement disorders such as Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia and other dyskinesias; cognitive disorders such as dementia (including age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders (e.g., amnesic disorders), eating disorders such as anorexia nervosa and bulimia nervosa, attention deficit hyperactivity disorder, chronic fatigue syndrome, premature ejaculation, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, chemical dependencies and addictions, stress related somatic disorders, neuralgia, peripheral neuropathy, gastroesophageal reflux disease, reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; hypersensitivity disorders such as poison ivy; fibromyalgia, angina, Reynaud's disease, rheumatic diseases such as fibrositis; eczema, rhinitis, allergies, post-herpetic neuralgia, cystitis, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, colitis, fibrosing and collagen disorders such as scleroderma and eosinophilic fascioliasis; blood flow disorders due to vasodilatation, and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus in a mammal, especially humans. For treatment of emesis, these compounds may preferably be used in combination with a 5HT₃ receptor antagonist such as ondansetron, granisetron or tropisetron.

The 1-trifluoromethyl-4-hydroxy-7-piperidinylaminomethylchroman derivatives of this invention, and their pharmaceutically acceptable salts, can be administered via either the oral, parenteral (e.g., intravenously, intramuscularly or subcutaneously) or topical routes to mammals. In general, these compounds are most desirably administered to humans in doses ranging from about 0.3 mg up to 750 mg per day, although variations will necessarily occur depending upon the weight and condition of the subject being treated and the particular route

96

~~11~~

of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of from about 0.06 mg to about 6 mg per kg of body weight per day is most desirably employed.

Nevertheless, variations may still occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects provided that such higher dose levels are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The 1-trifluoromethyl-4-hydroxy-7-piperidinylaminomethylchroman derivatives of this invention, and their pharmaceutically acceptable salts, may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by any of the above routes previously indicated, and such administration can be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of the invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various nontoxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the therapeutically-effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging about 5.0% to about 70% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatine capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of a compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous

solutions should be suitably buffered (preferably pH>8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art.

Additionally, it is also possible to administer the compounds of the present invention topically when treating, for example, inflammatory conditions of the skin and this may preferably be done by way of creams, jellies, gels, pastes, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

The activity of the compounds of the present invention, as substance P antagonists, can be determined by their ability to inhibit the binding of substance P at its receptor sites in CHO-cells which express NK1 receptor or IM-9 cells employing radioactive reagents. The substance P antagonist activity of the herein described piperidinylaminomethyl trifluoromethyl cyclic ether compounds can be evaluated by using the standard assay procedure described by D. G. Payan *et al.*, (*The Journal of Immunology*, Vol. 133, p. 3260, 1984). This method essentially involves determining the concentration of the individual compound required to reduce by 50% the amount of radiolabelled substance P (SP) reagents at their receptor sites in said isolated cow tissues or IM-9 cells, thereby affording characteristic IC_{50} values for each compound tested. More specifically, inhibition of [^3H]SP binding to human IM-9 cells by compounds are determined in assay buffer (50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 1 mM $MnCl_2$, 0.02 % bovine serum albumin, bacitracin (40 $\mu g/ml$), leupeptin (4 $\mu g/ml$), chymostatin (2 $\mu g/ml$) and phosphoramidon (30 $\mu g/ml$)). The reaction is initiated by the addition of cells to assay buffer containing 0.56 nM [^3H]SP and various concentrations of compounds (total volume; 0.5 ml) and incubation for 120 min at 4°C. Incubation is terminated by filtration onto GF/B filters (presoaked in 0.1 % polyethylenimine for 2 hours). Nonspecific binding is defined as the radioactivity remaining in the presence of 1 mM SP. The filters are placed into tubes and counted using a liquid scintillation counter.

Alternatively, the anti-inflammatory activity of the compounds of this invention, in the periphery of a mammalian subject, is demonstrated by a capsaicin-induced plasma extravasation test, using the procedure described by A. Nagahisa *et al.*, (*European Journal of Pharmacology*, Vol. 217, pp. 191-195, 1992). In this test, anti-inflammatory activity is determined as the percent inhibition of plasma protein extravasation in the ureter of pentobarbital-anesthetized (25 mg/kg i.p.) male Hartley guinea pigs (weighing 300-350 g). Plasma extravasation is induced by intraperitoneal injection of capsaicin (30 mM in 0.1 BSA containing buffer, 10 ml/animal) into the animals, which are fasted overnight. The compounds of this invention were dissolved in 0.1 % methyl cellulose-water and given orally 1 hour before capsaicin challenge. Evans blue dye (30 mg/kg) was administered intravenously 5 minutes

before challenge. The animals were killed 10 minutes after capsaicin injection and both right and left ureter were removed. Tissue dye content was quantitated at 600 nm absorbance after overnight formamide extraction.

The compound prepared in Example 3 of this invention showed 98 % inhibition at 0.03 mg/kg, while the structurally closest compound in Example 18 of WO 97/08114 showed 72 % at the same dosage.

The adverse effect on Ca^{2+} channel binding affinity is determined by study of verapamil binding in a rat heart membrane preparation. More specifically, verapamil binding is performed as previously described by Reynolds *et al.*, (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* Vol. 237, p. 731, 1986). Briefly, incubations are initiated by the addition of tissue to tubes containing 0.25 nM [^3H]desmethoxyverapamil and various concentrations of compounds (total volume 1 ml). Nonspecific binding is defined as radioligand binding remaining in the presence of 3-10 μM methoxyverapamil.

The activity of the compounds of this invention against CNS disorders is determined in a [Sar^9 , $\text{Met}(\text{O}_2)^{11}$]substance P-induced tapping test in gerbils using a modification of the method of N. M. J Rupniak (*European Journal of Pharmacology*, Vol. 265, pp. 179-183, 1994) and L. J. Bristow (*European Journal of Pharmacology*, Vol. 253, pp. 245-252, 1994). More specifically, first a compound of this invention is subcutaneously administered into a gerbil. Second, gerbils are lightly anesthetized with ether and the skull surface is exposed. Third, [Sar^9 , $\text{Met}(\text{O}_2)^{11}$]substance P (5 μl) are administered directly into the lateral ventricles via a 25 gauge needle inserted 3.5 mm below lambda. Then, gerbils are placed individually in 1 liter beakers and monitored for repetitive hind paw tapping.

Anti-emetic activity of the compounds of this invention can be demonstrated in cisplatin-induced emesis test in ferrets. A compound of this invention is subcutaneously administered to the ferrets (male, b.w.=1.3-1.6 kg) 30 minutes before cisplatin injections. Cisplatin is intraperitoneally injected to the ferrets, and their emetic episodes (*i.e.*, retching, vomiting and gagging) are recorded by a video camera for 4 hours. The frequencies of the episodes are counted.

The susceptibility to metabolism of the compounds of this invention can be evaluated by an in-vitro assay that comprises (a) contacting a sample compound with a reagent composition prepared by adding a specific cytochrome P-450 (*e.g.*, CYP2D6) isozyme to poor metabolizer (abbreviated as PM) liver microsomes (*i.e.*, liver microsomes of a human lacking said specific cytochrome P-450 isozyme) in a carrier material, and (b) analyzing the substrate by a mass spectrometer linked with a HPLC (high performance liquid chromatography). More specifically, the substrate (1 μM) is incubated with PM human liver microsome (manufactured by Keystone Skin Bank) supplemented with a recombinant CYP2D6-expressing microsome (0-0.1 mg/ml) or control vector microsomes in the presence of 1.3 mM NADP (nicotinamide

99
10/1

adenine dinucleotide phosphate), 0.9 mM NADH (reduced nicotinamido adenine dinucleotide), 3.3 mM MgCl₂ and 8 units/ml G-6-PDH (glucose-6-phosphate dehydrogenase) respectively in a total volume of 1.2 ml of 100 mM potassium phosphate buffer. The pH of the solution is 7.4, and the incubation temperature is 37 °C. At specific incubation times (0, 5, 10, 30 and 60 minutes), an aliquot of 100 µl is withdrawn from the reaction mixture and mixed with 1 ml of acetonitrile (ACN) containing 5 ng/ml (2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane as an internal standard (prepared according to the procedures disclosed in WO 90/05729). Protein is subsequently precipitated by centrifugation (1,800 x g for 10 min), and the resulting supernatant is taken. Concentration of substrates and products in the sample solutions are analyzed with a Sciex API-III mass spectrometer linked with a Hewlett-Packard HP1090 HPLC system. Concentrations of the remaining substrates in each sample solution (%-remaining) are plotted against the desired incubation times. The values of T_{1/2} are obtained in each graph. The ratios of the T_{1/2} values of the compound tested are calculated (i.e., T_{1/2} ratio=(T_{1/2} by control vector microsome)/(T_{1/2} by PM human liver microsome supplemented CYP2D6-expressing microsome)).

EXAMPLES

The present invention is illustrated by the following examples. However, it should be understood that the invention is not limited to the specific details of these examples. Melting points were taken with a Buchi micro melting point apparatus and not corrected. Infrared absorption spectra (IR) were measured by a Shimadzu infrared spectrometer (IR-470). ¹H nuclear magnetic resonance spectra (NMR) was measured in CDCl₃ by a JEOL NMR spectrometer (JNM-GX270, 270MHz for ¹H) unless otherwise indicated and peak positions are expressed in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane. The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet.

Example 1

Preparation of (2S,3S)-3-(6-Methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-yl)methylamino-2-phenylpiperidine dihydrochloride

(i) 2-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)ethanol

To a stirred mixture of 3-methoxyphenethylalcohol (1.18 g, 7.8 mmol) and pyridine (0.75 ml, 9.3 mmol) in dry dichloromethane (10 ml) was added bromine (0.47 ml, 18.0 mmol) dropwise under nitrogen at 0°C. The orange solution was stirred at room temperature for 4 hours (hr). The reaction mixture was quenched by the addition of 10% sodium bisulfite aqueous solution., and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give crude products, which were purified by silica-gel column chromatography eluted with gradient of hexane and ethyl acetate (10 : 1, 8 : 1, 5 : 1) to give the title compound as a colorless oil (1.5 g, 83.2%).

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

(ii) 2-(2-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)ethoxy)tetrahydropyran

According to the procedure of the preparation of 2-(2-bromo-5-methoxybenzyloxy)tetrahydropyran in Example 1, 2-(2-bromo-5-methoxyphenyl)ethanol (1.5 g, 6.5 mmol) was converted to the title compound (2.05 g, quant.).

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.52 (m, 6H)

(iii) 1,1,1-Trifluoro-2-(4-methoxy-2-(2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl)phenyl)-propan-2-ol

To a stirred solution of 2-(2-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-ethoxy)tetrahydropyran (1.0 g, 3.17 mmol) in dry tetrahydrofuran (20 ml) was added n-butyllithium (2.5 ml, 4.12 mmol) dropwise under nitrogen at -78°C. The reaction mixture was stirred at -40°C for 1 hr. To the reaction mixture was added a suspension of anhydrous cerium chloride (884 mg, 3.58 mmol) in dry tetrahydrofuran (15 ml) dropwise at -78°C and stirred for 1 hr. To the reaction mixture was added trifluoroacetone (0.5 ml, 5.59 mmol), and the resulting mixture was stirred at -78°C for 1 hr. This was quenched by saturated ammonium chloride solution, extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, and concentrated to give a crude products, which were purified by silica-gel column chromatography eluted with a gradient of hexane and ethyl acetate (20 : 1, 15 : 1, 12 : 1, 10 : 1) to give the title compound (555 mg, 50.3%).

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.35 - 7.31 (m, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 2H), 5.70 and 5.62 (each s, total 1H), 4.63 and 4.48 (each m, total 1H), 4.18 - 4.11 and 3.99 - 3.92 (each m, total 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 - 3.43 (m, 3H), 3.33 - 2.90 (m, 2H), 1.80 and 1.78 (each s, total 3H), 1.75 - 1.26 (m, 6H)

(iv) 6-Methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman

A mixture of 1,1,1-Trifluoro-2-(4-methoxy-2-(2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl)phenyl)-propan-2-ol (470 mg, 1.35 mmol) and conc. hydrochloric acid (4 ml) was stirred at 120°C for 3 hr. After cooling, the reaction mixture was diluted with water, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, and concentrated to give the title compound as a brown oil (460 mg). This was used without further purification.

(v) 6-Methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-carbaldehyde

According to the procedure of the preparation of 6-methoxy-3-trifluoromethyl-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbaldehyde in Example 1, 6-methoxy-1-methyl-1-

trifluoromethylisochroman (460 mg) was converted to the title compound (179 mg, 48.3% from 1,1,1-Trifluoro-2-(4-methoxy-2-(2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl)phenyl)-propan-2-ol).

¹H-NMR(CDCl₃) : 10.41 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 2.91 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H)

5 (vi) 1-tert-Butoxycarbonyl-(2S,3S)-3-(6-methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-yl)methylamino-2-phenylpiperidine

According to the procedure of the preparation of 1-tert-butoxycarbonyl-(2S,3S)-3-(6-methoxy-3-trifluoromethyl-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)methylamino-2-phenylpiperidine in Example 1, 6-methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-carbaldehyde (184 mg, 0.67 mmol) was converted to the title compound (330 mg, 91.8%).

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.34 - 7.17 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.72 and 3.71 (each s, total 3H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.83 - 2.81 (m, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 4H), 1.63 and 1.61 (each s, total 3H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)

15 (vii) (2S,3S)-3-(6-Methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-yl)methylamino-2-phenylpiperidine dihydrochloride

According to the procedure of the preparation of (2S,3S)-3-(6-methoxy-3-trifluoromethyl-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)methylamino-2-phenylpiperidine dihydrochloride in Example 1, 1-tert-butoxycarbonyl-(2S,3S)-3-(6-methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-yl)methylamino-2-phenylpiperidine (325 mg, 0.61 mmol) was converted to the title compound (88 mg, 28.4%).

mp : 193-201°C

¹H-NMR (major isomer, free amine, CDCl₃) : 7.33 - 7.20 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.62 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.33 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 4H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.43 - 1.38 (m, 1H)

The diastereomeric ratio of epimers at the 1-position on the isochroman ring was determined by ¹H-NMR as 5 : 1 (1R:1S). These isomers are (2S,3S)-3-[(1R)- 6-methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-yl]methylamino-2-phenylpiperidine and (2S,3S)-3-[(1S)- 6-methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-yl]methylamino-2-phenylpiperidine.

More soluble epimer was recovered from the mother liquor. The diastereomeric ratio of epimers at the 1-position on the isochroman ring was determined by ¹H-NMR as 1:3 (1R:1S).

The absolute stereochemistry of the title compounds were determined by X-ray crystallography of the (3R) isomer after further purification by recrystallization.

¹H-NMR (major isomer, free amine, CDCl₃) : 7.33 - 7.20 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.62 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.33 (d, J

= 13.9 Hz, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 4H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.43 - 1.38 (m, 1H)

Example 2

Preparation of (2S,3S)-3-[(1R)-6-Methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-yl]methylanino-2-phenylpiperidine dihydrochloride

(i) 6-Hydroxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman

To a stirred solution of 6-Methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman (71 g, 0.29 mol) in AcOH (600 mL) was added aqueous 48% HBr (300 mL) and the mixture was stirred at 130°C for 13 hr. After removing AcOH *in vacuo*, the reaction mixture was treated with aqueous NaOH (8 M) until the pH became 5-6. The resultant solution was extracted with EtOAc (400 mL x 2) and the combined EtOAc extracts were washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (Silica-gel, 15 x 20 cm, 17% AcOEt-hexane) afforded 6-hydroxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman (67g, 100%) as a colorless oil.

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.90 (dt, J = 11, 5.8 Hz, 1H), 2.84-2.78 (m, 2H), 1.64 (s, 3H).

(ii) 6-Acetoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman

To a stirred solution of 6-hydroxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman (79g, 0.34 mol) and triethylamine (120 mL, 0.88 mol) in THF (680 mL) was added acetyl chloride (31 mL, 0.44 mol) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction was quenched by adding aqueous 1 N-HCl (400 mL), and extracted with AcOEt (500 mL). The extracts were washed with aqueous saturated NaHCO₃ (100 mL) and brine (100 mL), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (Silica-gel, 15 x 20 cm, 6% AcOEt-hexane) to afford 6-acetoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman (83g, 89%) as a colorless oil.

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.92 (dt, J = 11, 5.4 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.66 (s, 3H).

(iii) (1R)-6-Acetoxy-1-methyl-1-trifluoromethyl-isochroman and (1S)-6-Hydroxy-1-methyl-1-trifluoromethyl-isochroman

A mixture of racemic 6-acetoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman (38.4g, 0.140 mol), 10% sec-butanol solution in hexane (1.3 L), and lipase PS (35 g) was stirred vigorously at room temperature for 23 hr. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give a mixture. This was purified by silica-gel column chromatography eluted with gradient of hexane and ethyl acetate (15:1,5:1,2:1) to give, first, (1R)-6-acetoxy-1-methyl-1-trifluoromethyl-isochroman as a colorless oil (17.3g, 45%, 94%ee). The ¹H-NMR spectra of

103
104

this compound was identical with that of racemate. The second fraction gave (1S)-6-hydroxy-1-methyl-1-trifluoromethyl-isochroman as crystals (16.9g, 52%, 83%ee). The ¹H-NMR spectra of this material was identical with that of racemate.

(iv) (1R)-6-Hydroxy-1-methyl-1-trifluoromethyl-isochroman

5 To a stirred mixture of (1R)-6-acetoxy-1-methyl-trifluoromethyl-isochroman (35.5g, 0.129 mol), methanol (860 mL), and water (340) was added potassium carbonate (35.7g, 0.258 mol) at 0°C, then the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The resultant mixture was acidified with 2 N hydrochloric acid (pH 3) and evaporated in vacuo to remove methanol. The residue was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with
10 water and brine, and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a colorless oil (28.0g, 93%). This was used without further purification. The ¹H-NMR spectra of this compound was identical with that of the racemate.

(v) (1R)-6-Methoxy-1-methyl-1-trifluoromethyl-isochroman

15 To a stirred mixture of sodium hydride (3.47 g, 0.145 mol) in DMF (50 mL) was added (1R)-6-hydroxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman (28.0 g, 0.121 mol) solution in DMF (370 mL) at 0°C, then the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was quenched with water and diluted with saturated aqueous ammonium chloride. This was extracted with ethyl acetate-toluene (4:1). The organic fraction was washed with
20 water and brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed in vacuo, the residue was purified by column chromatography on silica-gel eluted with hexane and ethyl acetate (40 : 1) to give the title compound as a colorless oil (29.1 g, 98%). The ¹H-NMR spectra of this material was identical with that of racemate.

(vi) (2S,3S)-3-[(1R)-6-Methoxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-

25 yl]methylamino-2-phenylpiperidine dihydrochloride

The above (1R)-6-Methoxy-1-methyl-1-trifluoromethyl-isochroman was further converted to the title compound by following the method for preparation of Example 3 to afford the title compound in a single diastereomeric form.

Optical Rotation: $[\alpha]_D^{27} = +75.44$ (c=0.424, MeOH)

30 Example 3 (microbial biotransformation)

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1-trifluoromethyl-isochroman-4-ol

35 Twenty-five mL of IOWA Medium (anhydrous dextrose, 20 g; yeast extract, 5 g; dipotassium hydrogen phosphate, 5 g; sodium chloride, 5 g; soybean flour, 5 g; distilled water, 1 L; adjusted to pH 7.2 with 1N sulfuric acid) were added to each of eighteen 125-mL Delong flasks with Morton closures and the resulting combinations were steam-sterilized for 30 minutes at 15 psig and 121°C. Two flasks (inoculum stage) were aseptically inoculated

[illegible]

105
100

- 5 from the SPE cartridge in the 60-70% methanol eluates (trace in 55% eluate). The eluents containing the title compound were pooled and taken to dryness at 45°C by a stream of nitrogen gas. During drying, anhydrous ethanol was added as required to drive off water. The dried crude weighed 59 mg. It was dissolved in a 75% methanol in water and subjected to reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC Method 1) to isolate the title compound.

HPLC Method 1	
Column:	Luna 5 μ C18(2), 21.2 x 250 mm.
Mobile phase:	linear gradient from 2-30 min.; (20-80)% acetonitrile : (80-20)% aqueous buffer [95% 20 mM ammonium acetate, unadjusted pH 6.8 / 5% MeOH].
Flow rate:	9 mL/min.
Monitor:	UV absorbance at 281 nm; photodiode array at 200-400 nm (4.8 nm slit).
Run Time:	30 min.

- 10 The title compound had a retention time of approximately 17.3. Eluting HPLC mobile phase fractions containing the title compound were collected, stripped of solvent (acetonitrile) under vacuum at 45°C, and loaded onto a fresh SPE cartridge (Waters 6cc C18; preparation as described previously), washed with distilled water to remove salt, and eluted with 10 mL methanol. This eluate was concentrated to dryness under a stream of N₂ gas. The dried material was dissolved in 50% methanol/water solution and subjected to reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC Method 2) to isolate the title compound.

HPLC Method 2	
Column:	Luna 5 μ C18(2), 21.2 x 250 mm.
Mobile phase:	linear gradient from 2-30 min.; (5-75)% acetonitrile : (95-25)% aqueous buffer [20 mM acetic acid in distilled water, adjusted to pH 4.0 with 1N H ₂ SO ₄].
Flow rate:	9 mL/min.
Monitor:	UV absorbance at 281 nm; photodiode array at 200-400 nm (4.8 nm slit).
Run Time:	30 min.

603330 000000

100
107

The title compound had a retention time of approximately 21.8 minutes. Eluting HPLC mobile phase fractions containing the title compound were collected in a vessel containing 20 mL ammonium acetate buffer (HPLC Method 1 aqueous mobile phase). The pool of collected HPLC fractions containing the title compound was stripped of solvent (acetonitrile) under vacuum at 45°C, loaded onto a fresh SPE cartridge (Waters 6cc C18; preparation as described previously), washed with 20 mL distilled water to remove salts, and eluted with 10 mL methanol. The methanol eluate was stripped of solvent by a stream of nitrogen gas at 45°C. The dried material was dissolved in anhydrous ethanol and taken to dryness under reduced pressure. A total of 19.3 mg of the title compound was obtained. The overall process molar yield was 29.7%

The title compound had a retention time of 13.9 min. in HPLC Method 3. The parent compound had a retention time of 17.5 min. in this method.

<u>HPLC Method 3</u>	
Column:	Symmetry C18, 3.9 x 150 mm.
Mobile phase:	linear gradient from 2-30 min.; (15-90)% acetonitrile : (85-10)% aqueous buffer [20 mM acetic acid in distilled water, adjusted to pH 4.0 with 1N H ₂ SO ₄].
Flow rate:	1 mL/min.
Monitor:	UV absorbance at 281 nm; photodiode array at 200-400 nm (4.8 nm slit).
Run Time:	30 min.

It had UV-light absorbance maxima at 205 nm, 229 nm (shoulder only), and 280 nm.

MS (APCI⁺): 451.3 (M+H)

Example 4 (microsomal biotransformation)

6-methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-1-trifluoromethyl-
isochroman-4-ol

An alternative to synthesis by microbial biotransformation (Example 1a) can be achieved by using a recombinant cell microsomal reaction mixture. The reaction contains the following components:

107
~~108~~

5	700	μL	100 mM potassium phosphate buffer (pH 7.4)
	200	μL	cofactor solution
	20	μL	15 mM parent compound dissolved in distilled water
	80	μL	baculovirus-infected insect cell microsomes co-expressing human P450 (CYP2D6) and human cytochrome P450-NADPH reductase [e.g., Lot# 8/15/95]

100 mM potassium phosphate buffer

10	8.1	mL	100 mM K_2HPO_4 in distilled water
	1.9	mL	100 mM KH_2PO_4 in distilled water

cofactor solution

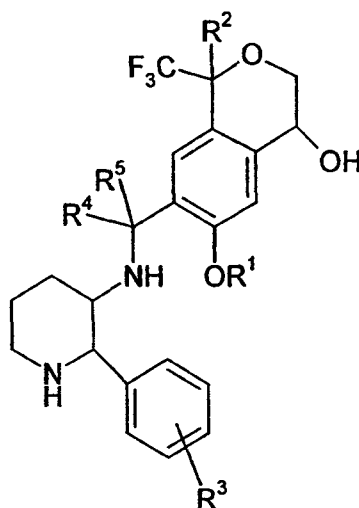
15	4	mg	NADP+	(e.g., Sigma N-0505)
	75	mg	isocitric acid	(e.g., Sigma I-1252)
	198	mL	isocitric dehydrogenase	(e.g., Sigma I-2002)
	802	mL	125 mM MgCl ₂ in distilled water	

Reaction components were added to a 16 x 125 mm glass test tube with a stainless steel Morton closure. The tube was incubated on a rotary shaker (1-in. throw) at 240 rpm and 37°C. The progress of the reaction was monitored at 0, 5, and 24 hours after initiation by analysis using reverse phase HPLC (Method 3; described in Example 1a). To stop the reaction and prepare the sample for analysis, a 250 mL sample was added to 250 mL methanol, mixed, cooled on ice for 15 min., and centrifuged (Eppendorf microfuge, 14,000 rpm, 5 min.) to remove precipitated proteins. The reaction was complete by 5 hours after initiation. The molar conversion was calculated to be 9.9%. HPLC and APCI+ characteristics of the product were the same as for the title compound in Example 1a.

108
104

CLAIMS

1. A compound of the formula (I):



(1)

and its pharmaceutically acceptable salts, wherein

- 5 R¹ is C₁-C₆ alkyl;
 R² is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, halo C₁-C₆ alkyl or phenyl;
 R³ is hydrogen or halo; and
 R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl or halo C₁-C₆ alkyl.
- 10 2. A compound according to Claim 1, wherein
 R¹ is C₁-C₃ alkyl;
 R² is hydrogen, C₁-C₃ alkyl, halo C₁-C₃ alkyl or phenyl;
 R³ is hydrogen or fluorine;
 R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, C₁-C₃ alkyl or halo C₁-C₃ alkyl; and
 n is one or two.
- 15 3. A compound according to Claim 2, wherein R¹ is methyl; R² is hydrogen, methyl, trifluoromethyl or phenyl; R³ is hydrogen; and R⁴ and R⁵ are hydrogen.
4. A compound according to Claim 1 which is (2S,3S)-3-(6-methoxy-4-hydroxy-1-methyl-1-trifluoromethylisochroman-7-yl)methylamino-2-phenylpiperidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 5. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition, for which antagonist activity toward substance P is needed, in a mammal, which comprises an amount of the compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

EXPRESS MAIL NO. EE645345590

6. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, pediatric depression, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, phobias such as social phobia and agoraphobia; post traumatic stress disorder, borderline personality disorder, acute pain, chronic pain, migraine, angiogenesis, sunburn, urinary incontinence, inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis, asthma and allergic disorders; emesis, including acute, delayed and anticipatory emesis wherein the emetic agent or condition is chemotherapy, radiation, surgery, motion, migraine or any other emetic agent or condition; disorders caused by *helicobacter pylori*, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, inflammation of the urinary tract, psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, movement disorders such as Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia and other dyskinesias; cognitive disorders such as dementias and memory disorders, eating disorders such as anorexia nervosa and bulimia nervosa, attention deficit hyperactivity disorder, chronic fatigue syndrome, premature ejaculation, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, chemical dependencies and addictions, stress related somatic disorders, neuralgia, peripheral neuropathy, gastroesophageal reflux disease, reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; hypersensitivity disorders such as poison ivy; fibromyalgia, angina, Reynaud's disease, rheumatic diseases such as fibrositis; eczema, rhinitis, allergies, post-herpetia neuralgia, cystitis, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, colitis, fibrosing and collagen disorders such as scleroderma and eosinophilic fascioliasis; blood flow disorders due to vasodilatation, and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erthematosus in a mammal, comprising an amount of the compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

7. A method of treating a disorder or condition for which antagonist activity toward substance P is needed, in a mammal, which comprises administering to a mammal in need of such prevention or treatment an amount of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

8. A method of treating a disorder or condition selected dysthymia, major depressive disorder, pediatric depression, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, phobias such as social phobia and agoraphobia; post traumatic stress disorder, borderline personality disorder, acute pain, chronic pain, migraine, angiogenesis, sunburn, urinary incontinence, inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis, asthma and allergic disorders; emesis, including acute,

110
X

- delayed and anticipatory emesis wherein the emetic agent or condition is chemotherapy, radiation, surgery, motion, migraine or any other emetic agent or condition; disorders caused by *helicobacter pylori*, cardiovascular disorders, ophthalmic disorders, inflammation of the urinary tract, psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, movement disorders such as Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia and other dyskinesias; cognitive disorders such as dementias and memory disorders, eating disorders such as anorexia nervosa and bulimia nervosa, attention deficit hyperactivity disorder, chronic fatigue syndrome, premature ejaculation, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, chemical dependencies and addictions, stress related somatic disorders, neuralgia, peripheral neuropathy, gastroesophageal reflux disease, reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; hypersensitivity disorders such as poison ivy; fibromyalgia, angina, Reynaud's disease, rheumatic diseases such as fibrositis; eczema, rhinitis, allergies, post-herpetia neuralgia, cystitis, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, colitis, fibrosing and collagen disorders such as scleroderma and eosinophilic fascioliasis; blood flow disorders due to vasodilatation, and disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erthematosus in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such prevention or treatment an amount of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in preventing or treating such disorder or condition.

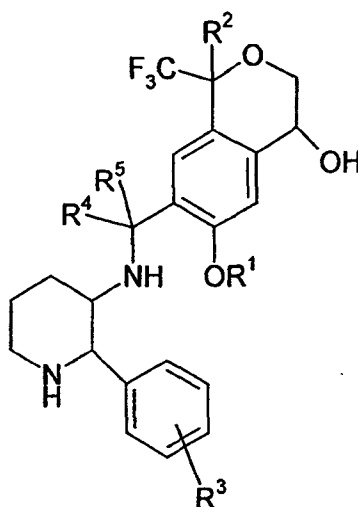
111
7/12

1-TRIFLUOROMETHYL-4-HYDROXY-7-PIPERIDINYLAMINOMETHYLCHROMAN

DERIVATIVES

Abstract

This invention relates to novel 1-trifluoromethyl-4-hydroxy-7-piperidinylaminomethylchroman derivatives of the formula



(1)

wherein R¹ is C₁-C₆ alkyl; R² is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, halo C₁-C₆ alkyl or phenyl; R³ is hydrogen or halo; and R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl or halo C₁-C₆ alkyl, their pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions containing such compounds, and the use of such compounds to treat CNS, gastrointestinal and other disorders.

EXPRESS MAIL NO. EEG45345590

112
11/11

Derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinil-
aminometilcromano

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinil-aminometilcromano y
5 a sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de dichos compuestos como sustancias antagonistas de la sustancia P.

10

Estado de la técnica

La sustancia P es un undecapéptido de origen natural que pertenece a la familia de péptidos de la taquicinina, llamada así esta última por su rápida acción estimuladora sobre el tejido de músculo liso. Más específicamente, la sustancia P
15 es un neuropéptido farmacéuticamente activo que se sintetiza en mamíferos (aislado originalmente en intestino) y que posee una secuencia de aminoácidos específica como se ilustra en D.F. Veber et al., patente estadounidense 4.680.283. La amplia implicación de la sustancia P y otras taquicininas en
20 la patofisiología de numerosas enfermedades ha sido ampliamente demostrada en la técnica. Por ejemplo, se ha mostrado recientemente que la sustancia P está implicada en la transmisión de dolor o migraña, así como en trastornos del sistema nervioso central como ansiedad y esquizofrenia, en
25 enfermedades respiratorias e inflamatorias como asma y

113
#

artritis reumatoide, respectivamente, y en trastornos
gastrointestinales y enfermedades del tracto
gastrointestinal, como colitis ulcerosa, síndrome del
intestino irritable, enfermedad de Cohn, etc. También se ha
5 informado de que los antagonistas de las taquicininas son
útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares,
afecciones alérgicas, regulación inmune, vasodilatación,
broncoespasmos, control reflejo o neuronal de las visceras,
demencia senil o del tipo Alzheimer, émesis, quemaduras de
10 sol e infecciones por *Helicobacter pylori*.

La solicitud de patente europea 840.732, publicada el
13 de mayo de 1998, y la solicitud de patente internacional
PCT/IB97/01466, presentada el 19 de noviembre de 1997,
describen una serie de compuestos sustituidos de piperidina,
15 incluyendo compuestos de piperidina que tienen un
sustituyente que comprende un resto anillo fusionado que
incluye un átomo de oxígeno, como antagonistas de la
sustancia P.

Se desean antagonistas de la sustancia P que tengan una
20 actividad mejorada y menores efectos secundarios.

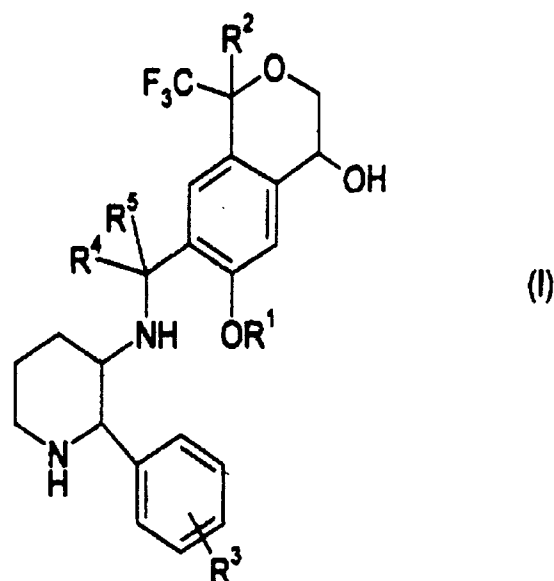
Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona compuestos éter
cíclicos de piperidinilaminometiltrifluorometilo con la
25 siguiente fórmula química (I):

114
7/11

3

5



(I)

10

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que

R¹ es un alquilo C₁-C₆,

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o fenilo,

15

R³ es hidrógeno o halo, y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

20

Los compuestos de fórmula (I) contienen al menos dos centros quirales y existen por lo tanto como al menos dos pares diastereoisoméricos de isómeros ópticos, incluyendo epímeros. Esta invención incluye ambos isómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de dos o más de dichos isómeros.

25

Los compuestos de fórmula (I) de la invención tienen preferiblemente la configuración (2S,3S) con respecto del

anillo de piperidina.

Las realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es un alquilo C_1-C_3 , R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o fenilo, R^3 es hidrógeno o flúor, y R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 .

Otras realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, metilo, trifluorometilo o fenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno.

Un compuesto preferido específico de fórmula (I) es la (2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta.

Los compuestos de la invención son útiles como antagonistas de la sustancia P, siendo útiles, por tanto, para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo grave, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de panico, fobias como fobia social y agorafobia, trastorno del estrés postraumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras de sol, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma y trastornos alérgicos,

116
~~111~~

émesis, incluyendo émesis aguda, retrasada, y anticipada, en la que el agente o estado emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro agente o estado emético, trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftalmológicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastornos de conducta, trastornos de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos del movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras disquinesias, trastornos cognitivos tales como demencias (incluyendo demencias relacionadas con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de memoria (por ejemplo trastornos amnésicos), trastornos alimentarios como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, trastorno de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis,

alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del
intestino inflamado, síndrome del intestino irritable,
colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma
y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo
5 debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el
aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso
en un mamífero, especialmente un humano. Estos compuestos son
especialmente útiles como agentes anti-inflamatorios o
antieméticos, o agentes de tratamiento de trastornos del
10 sistema nervioso central.

Los compuestos de la invención son particularmente
útiles para el tratamiento de la émesis, incluyendo émesis
aguda, retrasada o anticipada como émesis o náuseas inducidas
por quimioterapia, radiación, cirugía, embarazo, movimiento,
15 trastornos vestibulares, toxinas, migrañas y variaciones de
la presión intracraneal. Más específicamente, estos
compuestos se utilizan en el tratamiento de la émesis
inducida por agentes antineoplásicos, incluyendo aquellos
utilizados en terapia de cáncer, y la émesis inducida por
20 otros agentes farmacológicos como rolipram o morfina. Estos
compuestos también son útiles para el tratamiento del dolor
agudo y crónico, incluyendo dolor hiperanalgésico, dolor
neuropático, dolor postoperatorio y dolor asociado a daño
nervioso.

25 La presente invención se refiere también a una

composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección para el que se necesita actividad antagonista hacia la sustancia P, en un mamífero, que comprende una cantidad del compuesto de fórmula (I), o una sal
5 farmacéuticamente aceptable de éste que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección para el que se
10 necesita una actividad antagonista hacia la sustancia P, en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero necesitado de dicho tratamiento de una cantidad del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o
15 afección.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo grave, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizado,
20 trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias como fobia social y agorafobia, trastorno del estrés postraumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras de sol, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios como
25 artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma y

119
117

trastornos alérgicos, émesis, incluyendo émesis aguda, retrasada, y anticipada, en la que el agente o estado emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro agente o estado emético, trastornos causados

5 por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftalmológicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastornos de conducta, trastornos de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos del movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de

10 rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras disquinesias, trastornos cognitivos tales como demencias (incluyendo demencias relacionadas con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de memoria (por ejemplo

15 trastornos amnésicos), trastornos alimentarios como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias

20 químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, trastorno de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud,

25 enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis,

120
122

alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del
intestino inflamado, síndrome del intestino irritable,
colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma
y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo
5 debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el
aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso
en un mamífero, especialmente un humano, que comprende una
cantidad del compuesto de fórmula (I), o de una sal
farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en el
10 tratamiento de dicho trastorno o afección, y un vehículo
farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a un procedimiento de
tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre
distimia, trastorno depresivo grave, depresión pediátrica,
15 trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-
compulsivo, trastorno de pánico, fobias como fobia social y
agorafobia, trastorno del estrés postraumático, trastorno de
personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña,
angiogénesis, quemaduras de sol, incontinencia urinaria,
20 trastornos inflamatorios como artritis reumatoide,
osteoartritis, psoriasis, asma y trastornos alérgicos,
émesis, incluyendo émesis aguda, retrasada, y anticipada, en
la que el agente o estado emético es quimioterapia,
radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro
25 agente o estado emético, trastornos causados por *Helicobacter*

pylori, trastornos cardiovasculares, trastornos oftalmológicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastornos de conducta, trastornos de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos del
5 movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras disquinesias, trastornos cognitivos tales como demencias (incluyendo demencias relacionadas con la edad y demencia
10 senil de tipo Alzheimer) y trastornos de memoria (por ejemplo trastornos amnésicos), trastornos alimentarios como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno
15 disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, trastorno de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la
20 hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del intestino inflamado, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma
25 y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo

122
~~124~~

debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso en un mamífero, especialmente un humano, que comprende la administración a un mamífero necesitado de dicho tratamiento
5 de una cantidad del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en la prevención o tratamiento de dicho trastorno o estado.

El término "tratar" como se utiliza en la presente se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir
10 el trastorno o afección al que dicho término se aplica, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento" como se utiliza en la presente se refiere al acto de tratar, según se ha definido "tratar" anteriormente.

El término "halo" significa F, Cl, Br e I,
15 preferiblemente Cl o F.

El término "alquilo" como se utiliza en la presente se refiere a radicales saturados de cadena lineal o ramificada incluyendo, pero no limitándose a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

20 El término "haloalquilo C₁-C₆" se utiliza en la presente para indicar un alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico sustituido con uno o más (preferiblemente de uno a siete) átomos de halógeno. Estos compuestos incluyen, pero no están limitados a ellos, trifluorometilo, difluoroetilo,
25 trifluoroetilo, pentafluoroetilo, trifluoroisopropilo,

tetrafluoroisopropilo, pentafluoroisopropilo, hexafluoroisopropilo y similares.

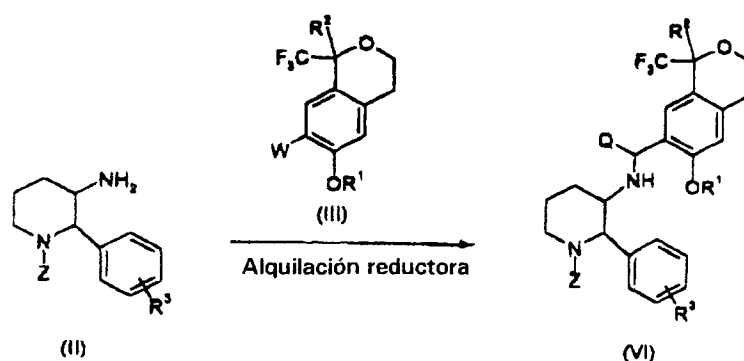
Descripción detallada de la invención

5 Los compuestos éter cíclicos de piperidinilaminometiltrifluorometilo de fórmula (I) de la invención pueden prepararse como se describe en los siguientes esquemas y discusiones de reacción. A menos que se indique otra cosa, en los esquemas de reacción siguientes,
10 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente, y Z representa hidrógeno o un grupo protector de amino.

El esquema 1 ilustra un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (VI), que puede convertirse después en el correspondiente metabolito de fórmula (I) por medio de
15 los procedimientos de biotransformación descritos a continuación. Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse por alquilación reductora del compuesto (II) con el compuesto (III).

Esquema 1

5



10

Se puede sintetizar un compuesto de fórmula (VI) en el que Z es hidrógeno o un grupo protector de amino y Q es R⁴ o R⁵ como se definen anteriormente, mediante alquilación reductora de un compuesto amino de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) según procedimientos conocidos, como los descritos en la publicación internacional de patente n° WO 97/03066. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un reactivo reductor adecuado en un disolvente inerte a la reacción. Los reactivos reductores adecuados son, por ejemplo, borohidruros como triacetoxiborohidruro de sodio (NaB(OAc)₃H), borohidruro de sodio (NaBH₄) y cianoborohidruro de sodio (NaBH₃CN), boranos, hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄) y trialquilsilanos. Los disolventes adecuados incluyen disolventes polares como metanol, etanol, cloruro

25

de metileno, tetrahidrofurano (THF), dioxano y acetato de etilo. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 0 a 25°C durante de 5 minutos a 48 horas, preferiblemente de $0,5$ a 12 horas. Preferiblemente, pueden obtenerse compuestos (VI), en los que Q es distinto de hidrógeno, mediante la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III), en el que W es un grupo acilo apropiado. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente reductor como el NaBH_3CN y un ácido de Lewis como el cloruro de titanio (IV) (TiCl_4) en un disolvente inerte a la reacción como diclorometano (*Tetrahedron Letter*, vol. 31, pág. 5547, 1990). Cuando Z es un grupo protector de amino, el grupo protector de amino puede eliminarse después de la alquilación reductora utilizando procedimientos conocidos para un experto en la técnica (véase, por ejemplo *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, et al., John Wiley & Sons, Inc. 1991) para obtener el compuesto de fórmula (VI). Específicamente, cuando Z es terc-butilcarbonilo (abreviado como "Boc"), puede eliminarse el grupo Boc en presencia de un ácido como HCl en un disolvente inerte a la reacción como metanol en atmósfera inerte (por ejemplo en atmósfera de nitrógeno).

Puede prepararse un material de partida de fórmula (II) mediante protección del nitrógeno de un compuesto de (2S,3S)-

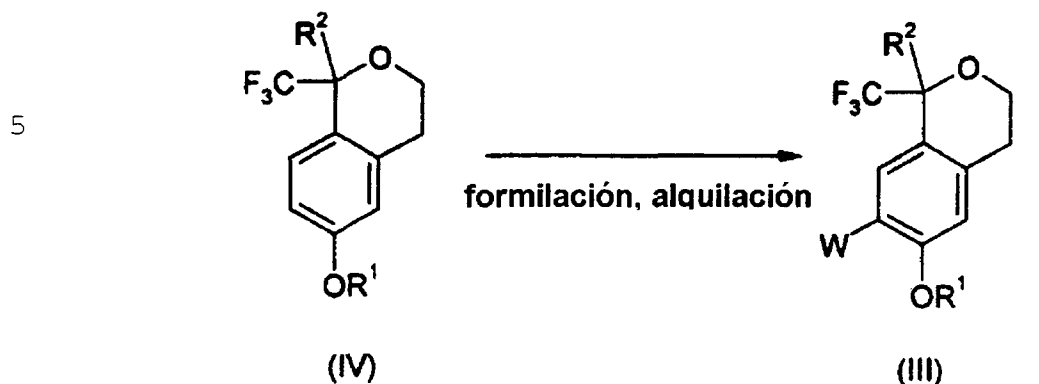
126
~~728~~

3-amino-2-fenilpiperidina, que puede prepararse mediante procedimientos conocidos, como los descritos, por ejemplo en la publicación de patente internacional n° W 92/17449. La protección del nitrógeno del anillo de piperidina de los

5 compuestos de fórmula (II) puede llevarse a cabo según procedimientos conocidos, como los descritos en, por ejemplo, la publicación de patente internacional n° WO 97/03066. Grupos protectores adecuados son por ejemplo Boc (terc-butoxicarbonilo), benciloxicarbonilo (Cbz) o

10 trifluoroacetilo. Por ejemplo, la protección de nitrógeno por Boc puede llevarse a cabo por tratamiento del compuesto (2S,3S)-3-amino-2-fenilpiperidina con (terc-BuOCO)₂O en presencia de una base como hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio o trietilamina.

15 Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante formilación o acilación de compuestos de fórmula (IV) como se ilustra en el esquema 2.

Esquema 2

10

Pueden utilizarse procedimientos conocidos de formilación o acilación. Por ejemplo, puede conseguirse la formilación directa mediante la puesta en contacto del

15 compuesto (IV) con un agente de formilación adecuado en presencia de un catalizador adecuado. Los sistemas agente de formilación/catalizador incluyen éter diclorometilmetílico/cloruro de titanio (IV) ($\text{CH}_2\text{-CHOCH}_3/\text{TiCl}_4$), ácido trifluoroacético

20 (CF_3COOH)/hexametilentetraamina (condiciones de Duff modificadas) y tricloruro de fosforilo (POCl_3)/DMF (condiciones de Vilsmeier). Más específicamente, la formilación del compuesto (IV) con $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3/\text{TiCl}_4$ puede llevarse a cabo en un disolvente inerte a la reacción en

25 atmósfera de nitrógeno. Los disolventes adecuados incluyen

123
751

diclorometano y 1,2-dicloroetano a una temperatura desde
alrededor de -120°C a temperatura ambiente durante alrededor
de 1 minuto a 10 horas, preferiblemente a -78°C durante un
periodo de 5 minutos a 4 horas. La reacción de Duff puede
5 aplicarse también a la formilación según las condiciones de
reacción descritas en la publicación internacional de patente
WO 94/24081.

También, un procedimiento indirecto adecuado de
formilación comprende (i) la halogenación del compuesto (IV),
10 (ii) la sustitución del átomo de halógeno por un grupo ciano,
y después (iii) el sometimiento del compuesto resultante
sustituido con ciano a reducción. (i) La halogenación puede
llevarse a cabo según procedimientos conocidos según informa
G.A. Olah et al., (*J. Org. Chem.*, vol. 58, pág. 3194-, 1983).
15 (ii) La sustitución del átomo de halogeno por un grupo ciano
puede conseguirse según procedimientos conocidos como los
descritos por D.M. Tschaem et al., (*Synth. Commun.*, vol. 24,
pág. 887-, 1994) o por K. Takagi et al., (*Bull. Chem. Soc.*
Jpn., vol 64, pág. 1118, 1991). (iii) La reducción, como se
20 utiliza en la presente, puede conseguirse en presencia de
hidruro de aluminio y diisopropilo (DIBAL-H) en diclorometano
o níquel Raney en ácido fórmico.

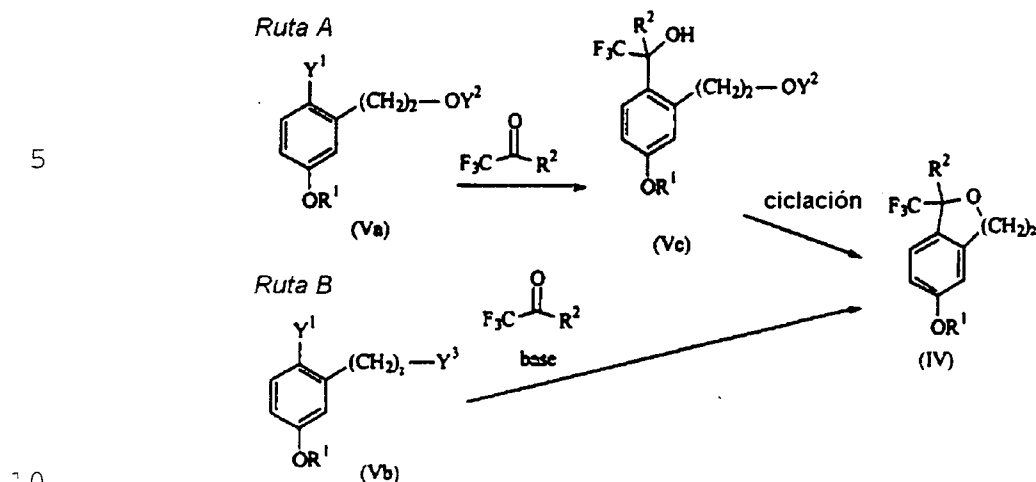
La acilación puede conseguirse mediante la bien conocida
acilación de Friedel-Crafts descrita por ejemplo en *Advanced*
25 *Organic Chemistry* por Jerry March, John Wiley & Sons, cuarta

129
131

edición, 1992, pág, 539, y en las referencias de éste. Más específicamente, el compuesto (IV) puede hacerse reaccionar con un agente de acilación en presencia de un catalizador ácido para dar el compuesto (III). Los agentes acilantes
5 adecuados incluyen cloruro de acilo, fluoruro de acilo y anhídridos, preferiblemente cloruro de acilo. Los catalizadores ácidos adecuados incluyen ácido sulfúrico y ácidos de Lewis como cloruro de aluminio, preferiblemente cloruro de aluminio. Esta reacción puede llevarse a cabo
10 típicamente a una temperatura desde alrededor de -10°C a temperatura ambiente, durante alrededor de 5 minutos a 2 horas, preferiblemente a alrededor de 0°C durante alrededor de 1 hora.

Puede prepararse un éter cíclico de fórmula (IV) a
15 partir de un compuesto de fórmulas (Va) o (Vb) según procedimientos conocidos como los descritos por W.E. Parham et al. (*J. Org. Chem.*, vol 39, pág. 2048, 1974) o los procedimientos ilustrados en el esquema 3.

Esquema 3



En la ruta A del esquema 3 puede sintetizarse un compuesto de fórmula (IV) a partir de un compuesto de fórmula (Va) en el que Y^1 es Br, I o Cl (preferiblemente Br) e Y^2 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo (de forma adecuada tetrahidropiraniilo, abreviado como "THP"). El compuesto de fórmula (Va) puede metalarse mediante tratamiento con un compuesto organometálico. La mezcla de reacción puede tratarse a continuación con un compuesto carbonilo representado por $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ dando el diol (Vc). Si se requiere, el grupo protector de hidroxilo Y^2 del diol (Vc) puede eliminarse. Después, el diol (Vc) puede someterse a ciclación para dar el compuesto éter cíclico (IV).

La metalación del compuesto (Va) puede llevarse a cabo en presencia de compuestos organometálicos tales como n-

131
73

butil-litio, sec-butil-litio o terc-butil-litio. La metalación y posterior reacción con $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ pueden llevarse a cabo en un disolvente inerte a la reacción como THF, éter y hexano en atmósfera inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura desde alrededor de -150°C a temperatura ambiente durante un periodo de 15 minutos a 12 horas, preferiblemente desde -120°C a -30°C durante de 10 minutos a 6 horas. La protección y desprotección de hidroxilos con el grupo protector Y^2 puede conseguirse en condiciones adecuadas dependiendo del grupo protector elegido según los procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, et al., John Wiley & Sons, Inc.).

La ciclación del diol (Vc) puede llevarse a cabo en presencia de un ácido según los procedimientos conocidos descritos por, por ejemplo, W.E. Parham et al. (*Synthesis*, pág. 116-, 1976) o D. Seebach et al. (*Chem.Ber.*, vol. 116, pág. 8354-, 1994). Los ácidos adecuados son, por ejemplo, HCl , H_2SO_4 , o ácido para-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético (abreviado como TFA). La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura desde alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 200°C durante un periodo de 10 minutos a 12 horas, preferiblemente de 60°C a 150°C durante de 30 minutos a 6 horas.

Como alternativa, puede llevarse a cabo la ciclación

132
13

según los procedimientos conocidos como reacción de Mitsunobu o los procedimientos descritos por J.R. Falck et al (*J. Am. Chem. Soc.*, vol. 116, pág. 8354-, 1994). Por ejemplo, la reacción de Mitsunobu puede llevarse a cabo en presencia de
5 trifenilfosfina/azodicarboxilato de dietilo en un disolvente adecuado como diclorometano en atmósfera de nitrógeno a una temperatura alrededor de 0°C durante un periodo desde alrededor de 5 minutos a 6 horas.

En la ruta B del esquema 3 puede sintetizarse un
10 compuesto éter cíclico de fórmula (IV) sometiendo a un compuesto de fórmula (Vb), en el que Y³ es un grupo saliente, a una ciclación de una etapa con CF₃C(=O)R² en presencia de una base adecuada (véase, por ejemplo. *J. Org. Chem.*, vol. 41, pág. 1184-, 1976). Los grupos salientes adecuados
15 incluyen Cl, Br, tosilato, mesilato y triflato. Las bases adecuadas incluyen alquil-litio, como n-BuLi, sec-BuLi o terc-BuLi. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo tratando primero un compuesto de fórmula (Vb) con n-BuLi en un disolvente inerte a la reacción adecuado como THF/hexano,
20 en atmósfera de nitrógeno a una temperatura desde alrededor de -120°C a 0°C durante un periodo de alrededor de 5 minutos a 12 horas, preferiblemente de -100°C a -60°C durante de 10 minutos a 6 horas. Posteriormente, puede añadirse a la mezcla de reacción el compuesto carbonilo CF₃C(=O)R² y puede elevarse
25 la temperatura a a una temperatura desde alrededor de -50°C

a temperatura ambiente.

Por otro lado, por ejemplo, los materiales de partida de fórmulas (Va) y (Vb), en las que R¹ es metilo, pueden prepararse por bromación en la posición para de un compuesto
5 anisol conocido o comercialmente disponible según procedimientos conocidos (por ejemplo, *J. Org. Chem.*, vol. 58, pág. 7507-, 1993, y *J. Org. Chem.*, vol. 46, pág. 118-, 1981).

Como alternativa, se encuentran otros procedimientos de
10 preparación de compuestos de fórmula VI en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n° de serie 60/160226, presentada el 18 de octubre de 1999, incorporada a la presente como referencia en su totalidad.

A menos que se indique de otra manera, la presión de
15 cada una de las reacciones anteriores no es crítica. Generalmente, las reacciones se llevarán a cabo a una presión desde alrededor de una a alrededor de tres atmósferas, preferiblemente a presión ambiente (alrededor de una atmósfera).

20 Los compuestos de fórmula (VI) y los intermedios mostrados en los esquemas de reacción anteriores pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convencionales, como recristalización o separación cromatográfica.

25 Como se indica anteriormente, los compuestos de fórmula

134
738

(I) pueden prepararse mediante biotransformación del preparado por biotransformación de los compuestos (VI), de los que son metabolitos.

Puede conseguirse la biotransformación por los expertos
5 en la técnica mediante la puesta en contacto de la sustancia a transformar, y otros reactivos necesarios, con las enzimas derivadas de una serie de organismos vivos en condiciones adecuadas para que suceda una interacción química. Posteriormente, los productos de la reacción se separan y se
10 purifican los de interés para elucidar su estructura química y física y sus propiedades biológicas. Las enzimas pueden estar presentes como reactivos purificados, estar en extractos brutos o lisados, o estar como células intactas y pueden estar en disolución, estar en suspensión (por ejemplo,
15 células intactas), estar covalentemente unidas a una superficie de soporte, o estar integradas en una matriz permeable (por ejemplo, agarosa o perlas de alginato). El sustrato y otros reactivos necesarios (por ejemplo, agua, aire) se suministran según requiera la química. Generalmente,
20 la reacción se lleva a cabo en presencia de una o más fases líquidas, acuosas y/o orgánicas, para estimular la transferencia de masa de los reactivos y productos. La reacción puede llevarse a cabo de forma aséptica o no aséptica. Las condiciones de monitorización del progreso de
25 la reacción y el aislamiento de los productos de la reacción

variará según las propiedades físicas del sistema de reacción y de la química de los reactivos y productos.

El siguiente es un ejemplo de un procedimiento a escala de laboratorio para llevar a cabo una biotransformación aeróbica que puede realizarse por los expertos en la técnica para producir compuestos de interés. Se añade medio nutriente (por ejemplo, medio IOWA: dextrosa, extracto de levadura, fosfato ácido dipotásico, cloruro de sodio, harina de soja, agua, ajustado a pH neutro) a uno o más recipientes de cultivo (por ejemplo, tubos o matraces de fermentación) que se esterilizan entonces con vapor. Cada recipiente se inocula asépticamente con crecimiento de un cultivo de agar, una suspensión de células lavadas o esporas, o caldo de un cultivo de medio nutriente líquido del microorganismo de biotransformación. Los recipientes se montan en un agitador diseñado para la fermentación y se agitan (por ejemplo, operación rotatoria a 100-300 rpm) a una temperatura apropiada (por ejemplo, 20-40°C) el tiempo suficiente como para estimular el crecimiento del microorganismo a un tamaño de población adecuado (por ejemplo, 1-3 días).

El compuesto precursor a transformar (es decir, el sustrato) se disuelve en agua o un disolvente miscible en agua adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, alcohol etílico, alcohol metílico). A cada recipiente de biotransformación, se añade la disolución

136
138

resultante asépticamente para conseguir la concentración deseada de sustrato (por ejemplo, 100-200 mcg/ml). Los recipientes dosificados se montan en el agitador y se agitan como antes hasta que el sustrato se ha convertido en
5 producto, o productos, mediante metabolismo microbiano (por ejemplo, 1-10 días). Los contenidos del recipiente de biotransformación se tratan mecánicamente (por ejemplo por filtración o centrifugación) para separar los sólidos sin disolver de la fase acuosa. Los sólidos separados se extraen
10 con un disolvente orgánico miscible en agua adecuado (por ejemplo metanol).

Se recuperan el extracto de disolvente de los sólidos y el contenido en fase acuosa de los recipientes, se combinan y se concentran utilizando procedimientos adecuados, por
15 ejemplo extracción en fase sólida y secado a presión reducida. El producto en bruto secado se redisuelve en un disolvente que es compatible con el procedimiento de purificación (por ejemplo, acetonitrilo, metanol, agua, o fase móvil de HPLC). El aislamiento y purificación del producto, o productos, de
20 biotransformación se consigue mediante extracción en fase sólida (SPE) seguido de cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (HPLC). El producto, o productos, de biotransformación se monitorizan durante la separación cromatográfica mediante absorbancia UV y perfil espectral de
25 disposición de fotodiodos. Las fracciones de la fase móvil

de HPLC que contienen el producto, o productos, de interés se retienen y se extraen el producto, o productos de la fase móvil utilizando procedimientos adecuados, por ejemplo, secado al vacío seguido de SPE. El eluto del disolvente de la extracción de SPE se recupera, se filtra para eliminar los sólidos y se concentra a presión reducida para producir el producto, o productos, de biotransformación. La estructura química del producto, o productos, aislados se determina a partir de los datos obtenidos de espectroscopía de masas y de la RMN-¹H.

Puesto que los compuestos éter cíclicos de piperidinaminometiltrifluorometilo de esta invención poseen al menos dos centros asimétricos, son capaces de existir en diversas formas estereoisómeras o configuraciones (por ejemplo, diastereoisómeros, incluyendo epímeros). Por ello, los compuestos pueden existir en formas ópticamente activas separadas (+) y (-), así como en mezclas de éstas. La presente invención incluye todas estas formas dentro su alcance. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de éstos se consideran dentro del alcance de la invención. Con respecto a los compuestos de fórmula (I), (VI) y (II), la invención incluye el uso de racematos, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoisoméricas, o mezclas de éstas. Los compuestos de fórmula (I), (VI) y (II) pueden existir también

138
144

como tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos esos tautómeros y mezclas de éstos. Pueden obtenerse los isómeros individuales mediante procedimientos conocidos, como resolución óptica, cristalización fraccionada, cromatografía, o HPLC de una mezcla diastereoisomérica de un intermedio, o de un compuesto de fórmula (I) o de una sal adecuada de éste. También pueden sintetizarse los estereoisómeros individuales a partir de los materiales de partida ópticamente activos o de intermedios utilizando cualquiera de los procesos generales descritos en la presente. Además, se encuentran procedimientos de preparación de mezclas diastereoisoméricas enriquecidas o formas enantioméricas específicas en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n° de serie 60/160226, presentada el 18 de octubre de 1999, incorporada a la presente como referencia en su totalidad.

Dado que los compuestos éter cíclicos de piperidinilaminometiltrifluorometilo de esta invención son compuestos básicos, son todos ellos capaces de formar una amplia variedad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto básico de esta invención a partir de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente

139
T-1

inaceptable y después convertirla simplemente en la base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino y después convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente por tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, como metanol o etanol. La sal sólida deseada se obtiene fácilmente por evaporación cuidadosa del disolvente. Los ácidos que se utilizaron para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos antes mencionados de esta invención son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, para-toluenosulfonato y pamoato (es decir, sales de 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

Los derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinilaminometilcromano de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben una significativa

actividad de unión al receptor de P y por lo tanto son valiosos en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad de la citada sustancia P. Dichas

5 afecciones incluyen distimia, trastorno depresivo grave, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias como fobia social y agorafobia, trastorno del estrés postraumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo,

10 dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras de sol, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma y trastornos alérgicos, émesis, incluyendo émesis aguda, retrasada, y anticipada, en la que el agente o estado emético

15 es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro agente o estado emético, trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftalmológicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastornos de conducta, trastornos

20 de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos del movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras disquinesias, trastornos cognitivos tales como demencias

25 (incluyendo demencias relacionadas con la edad y demencia

140
7/72

senil de tipo Alzheimer) y trastornos de memoria (por ejemplo trastornos amnésicos), trastornos alimentarios como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de la fatiga crónica, 5 eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, trastorno de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome 10 del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del intestino inflamado, síndrome del intestino irritable, 15 colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso en un mamífero, especialmente humanos. Para el tratamiento 20 de la émesis estos compuestos pueden utilizarse preferiblemente en combinación con un antagonista del receptor de 5HT₃ como ondansetrón, granisetron o tropisetron.

Los derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinilaminometilcromano de esta invención, y sus sales 25 farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse por vía

142
17/1

oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o tópica a mamíferos. En general, estos compuestos se administran de la forma más deseada a humanos en intervalos de dosis desde alrededor de 0,3 mg hasta 750
5 mg al día, aunque necesariamente habrá variaciones dependiendo del peso y de la afección del sujeto tratado y de la vía particular de administración elegida. Sin embargo, se emplea de la forma más deseada un nivel de dosificación que está en el intervalo desde alrededor de 0,06 mg a
10 alrededor de 6 mg por kg de peso corporal al día.

Sin embargo, todavía puede haber variaciones dependiendo de la especie animal que se trate y de su respuesta individual al citado medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegido y del periodo e intervalo
15 de tiempo en que se lleve a cabo dicha administración. En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo citado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis mayores sin producir ningún efecto secundario
20 perjudicial, siempre que dichos niveles de dosificación mayores se dividan primero en varias pequeñas dosis para su administración a lo largo del día.

Los derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinilaminometilcromano de esta invención, y sus sales
25 farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse en

143
7275

solitario o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías anteriores previamente mencionadas, y dicha administración puede llevarse a cabo en una o en múltiples dosis. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de la invención pueden administrarse en una amplia variedad de diferentes formas de dosificación, es decir, puede combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizadores, cremas, pomadas, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, disoluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse adecuadamente. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que oscilan entre alrededor de un 5,0% a alrededor de un 7,0% en peso.

Para la administración oral pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes

144
726

como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, sucrosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, agentes
5 lubricantes como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco son a menudo muy útiles con fines de compresión. También pueden utilizarse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina, los materiales preferidos a este respecto incluyen también
10 lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea,
15 emulsionante y/o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de éstos.

Para la administración parenteral pueden emplearse disoluciones de un compuesto de la presente invención en
20 aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las disoluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente a $\text{pH} > 8$) si es necesario, y hacer primeramente isotónico el diluyente líquido. Estas disoluciones acuosas son adecuadas con fines de inyección
25 intravenosa. Las disoluciones oleosas son adecuadas con fines

145
7/7

de inyección intra-articular, intramuscular y subcutánea. La
preparación de todas estas disoluciones en condiciones
estériles se consigue fácilmente mediante técnicas
farmacéuticas convencionales bien conocidas para los expertos
5 en la técnica.

Además, también es posible administrar los compuestos
de la presente invención tópicamente para tratar, por
ejemplo, afecciones inflamatorias de la piel, y esto puede
hacerse preferiblemente por medio de cremas, gelatinas,
10 geles, pastas, ungüentos y similares, según la práctica
farmacéutica convencional.

La actividad de los compuestos de la presente invención
como antagonistas de la sustancia P puede determinarse por
su capacidad de inhibir la unión de la sustancia P a sus
15 sitios receptores en células CHO que expresan el receptor NK1
o células IM-9 empleando reactivos radiactivos. La actividad
antagonista de la sustancia P de los compuestos éter cíclicos
de piperidinilaminometiltrifluorometilo descritos en la
presente puede evaluarse utilizando el procedimiento de
20 ensayo convencional descrito por D.G. Payan et al., (*J.*
Immunology, vol. 133, pág. 3260, 1984). Este procedimiento
implica esencialmente la determinación de la concentración
del compuesto individual requerida para reducir al 50% la
cantidad de reactivos de sustancia P marcada con
25 radioisótopos (SP) en sus sitios receptores en los citados

146
~~177~~

tejidos de vaca aislados o en células IM-9, permitiendo así valores de IC_{50} característicos para cada compuesto ensayado. Más específicamente, la inhibición de la unión de $SP[^3H]$ a células IM-9 humanas por los compuestos, se determina en 5 tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), $MnCl_2$ 1 mM, de albúmina bovina al 0,02%, bacitracina (40 $\mu g/ml$) leupeptina (4 $\mu g/ml$), quimostatina (2 $\mu g/ml$) y fosforamidón (30 $\mu g/ml$). La reacción se inicia por la adición de células al tampón de ensayo que contiene $SP[^3H]$ 0,56 nM y diversas concentraciones 10 de compuestos (volumen total 0,5 ml) e incubación durante 120 minutos a 4°C. La incubación se termina por filtración con filtros GF/B (empapados previamente con polietilenimina al 0,1% durante 2 horas). La unión no específica se define como la radiactividad restante en presencia de SP 1 mM. Los 15 filtros se colocan en tubos y se recuentan utilizando un contador de centelleo de líquido.

Como alternativa, la actividad anti-inflamatoria de los compuestos de la invención en la periferia de un sujeto mamífero, se demuestra mediante un ensayo de extravasación 20 de plasma inducido por capsaicina, utilizando el procedimiento descrito por A. Nagahisa et al., (*European Journal of Pharmacology*, vol. 217, pág. 191-195, 1992). En este ensayo, la actividad anti-inflamatoria se determina como el porcentaje de inhibición de la extravasación de proteína 25 de plasma en el uréter de conejillos de indias Hartley macho

(peso 300-350 g) anestesiados con pentobarbital (25 mg/kg intraperitoneal).

La extravasación de plasma se induce por inyección intraperitoneal de capsaicina (30 mM en tampón que contiene
5 BSA al 0,1%, 10 ml/animal) en los animales, que se hicieron ayunar durante una noche. Los compuestos de la invención se disuelven en metilcelulosa al 0,1%-agua y se administran oralmente 1 hora antes de la inyección de capsaicina. Se administró tinte azul Evans (30 mg/kg) intravenosamente
10 durante 5 minutos antes del ensayo. Los animales se sacrificaron 10 minutos después de la inyección de capsaicina y se extrajeron ambos uréteres derecho e izquierdo. El contenido en tinte en los tejidos se cuantificó por absorbancia a 600 nm después de una extracción con formamida
15 durante la noche.

El compuesto preparado en el ejemplo 3 de esta invención mostró una inhibición del 98% a una concentración de 0,03 mg/kg, mientras que el compuesto estructuralmente más cercano del ejemplo 18 de WO 97/08114 mostró un 72% a la misma
20 dosificación.

Los efectos adversos de la afinidad de unión al canal de Ca^{2+} se determinan por el estudio de la unión de verapamil en una preparación de membrana cardiaca de rata. Más específicamente, la unión de verapamil se lleva a cabo como
25 se describió previamente en Reynolds et al., (*J. Pharmal.*

Exp. Ther. vol 237, pág. 731, 1986). Resumiendo, se iniciaron las incubaciones mediante la adición de tejido a tubos que contenían desmetoxiverapamil [^3H] 0,25 nM y diversas concentraciones de compuestos (volumen total 1 ml). La unión
5 no específica se define como la unión de ligando radiactivo restante en presencia de metoxiverapamil 3-10 μM .

La actividad de los compuestos de esta invención contra trastornos del sistema nervioso central se determinó en un ensayo de golpeo inducido por sustancia P [Sar^9 , $\text{Met}(\text{O}_2)^{11}$] en
10 jerbos utilizando una modificación del procedimiento de N.M.J. Rupniak (*European Journal of Pharmacology*, vol. 265, pág. 179-183, 1994) y L.J. Bristow (*European Journal of Pharmacology*, vol. 253, pág. 245-252, 1994). Más específicamente, en primer lugar se administra
15 subcutáneamente un compuesto de esta invención a un jerbo. En segundo lugar se anestesian ligeramente los jerbos con éter y se expone la superficie del cráneo. En tercer lugar se administra sustancia P [Sar^9 , $\text{Met}(\text{O}_2)^{11}$] (5 μl) directamente en los ventrículos laterales por medio de una aguja de
20 calibre 25 insertada 3,5 mm por debajo de lambda. Después, los jerbos se colocan individualmente en recipientes de 1 litro y se monitoriza el golpeo repetitivo de la pata posterior.

La actividad antiemética de los compuestos de esta
25 invención puede demostrarse en ensayos de émesis inducidos

149
157

por cisplatino en hurones. Se administra subcutáneamente un compuesto de esta invención a hurones (macho, peso corporal = 1,3-1,6 kg) 30 minutos antes de las inyecciones de cisplatino. El cisplatino se inyecta intraperitonealmente a los hurones y se graban sus episodios eméticos (es decir arcadas, vómitos y náuseas) con una cámara de vídeo durante 4 horas. Se cuenta la frecuencia de los episodios.

La susceptibilidad al metabolismo de los compuestos de esta invención puede evaluarse mediante un ensayo in vitro que comprende (a) poner en contacto un compuesto muestra con una composición de reactivo preparada por adición de una isozima de citocromo P-450 específica (por ejemplo, CYP2D6) a microsomas de hígado de un metabolizador lento (abreviado como PM) (es decir, microsomas de hígado humano que carecen de la citada isozima específica de citocromo P-450) en un material vehículo, y (b) analizar el sustrato mediante un espectrómetro de masas unido a un dispositivo de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución). Más específicamente, se incuba el sustrato (1 μ M) con microsoma de hígado humano PM (fabricado por Keystone Skin Bank) complementado con un microsoma recombinante que expresa CYP2D6 (0-0,1 mg/ml) o microsomas vectores de control en presencia de NADP (dinucleótido nicotinamida adenina fosfato) 1,3 mM, NADH (dinucleótido nicotinamida adenina reducido) 0,9 mM, $MgCl_2$ 3,3 mM y 8 unidades/ml de G-6-PDH (glucosa-6-

fosfato deshidrogenasa), respectivamente en un volumen total de 1,2 ml de tampón fosfato de potasio 100 mM. El pH de la disolución es 7,4, y la temperatura de incubación 37°C. A tiempos de incubación específicos (0, 5, 10, 30 y 60 minutos) se extrajo una alícuota de 100 µl de la mezcla de reacción y se mezcló con 1 ml de acetonitrilo (ACN) que contenía 5 ng/ml de (2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octano como estándar interno (preparado según los procedimientos descritos en WO 90/05729). La proteína se precipita a continuación por centrifugación (1.800 g durante 10 minutos) y se toma el sobrenadante resultante. Se analiza la concentración de sustratos y productos en las disoluciones muestra con un espectrómetro de masas Sciex API-III unido a un sistema HPLC HP1090 de Hewlett-Packard. Se representan las concentraciones de los sustratos restantes en cada disolución muestra (% restante) frente a los tiempos de incubación deseados. Se obtienen los $T_{1/2}$ en cada gráfica. Se calculan las relaciones de valores $T_{1/2}$ de los compuestos ensayados (es decir, relación $T_{1/2} = (T_{1/2} \text{ de microsoma vectores de control}) / (T_{1/2} \text{ de microsoma de hígado humano PM complementado con microsoma que expresa CYP2D6})$).

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe comprenderse que la invención no

151
757

está limitada a los detalles específicos de estos ejemplos. Los puntos de fusión (pf) se tomaron con un aparato de puntos de fusión Buchi micro y no se corrigieron. Los espectros de absorción infrarroja (IR) se midieron mediante un espectrómetro infrarrojo Shimadzu (IR-470). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se midieron en CDCl₃ mediante un espectrómetro JEOL RMN (JNM-GX270, 270 MHz para ¹H) a menos que se indique otra cosa y las posiciones de los picos se expresan como partes por millón (ppm) en campos más bajos del tetrametilsilano. Los tipos de pico se indican como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete.

Ejemplo 1

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-trifluorometilisocroman-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina

(i) 2-(2-Bromo-5-metoxifenil)etanol

Se añadió bromo (0,47 ml, 18,0 mmol) a una mezcla agitada de alcohol 3-metoxifenetílico (1,18 g, 7,8 mmol) y piridina (0,75 ml, 9,3 mmol) en diclorometano seco (10 ml); gota a gota en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La disolución naranja se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas (h). La mezcla de reacción se inactivó por adición de disolución acuosa de bisulfito de sodio al 10% y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con

152
157

salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron dando productos en brutos, que se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice eluída con gradiente de hexano y acetato de etilo (10:1, 8:1, 5:1) dando
5 el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,5 g, 83,2%). RMN-¹H (CDCl₃): 7,43 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,8, 3,3 Hz, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,99 (t, J=6,6 Hz, 2H).

10 (ii) 2-(2-(2-Bromo-5-metoxifenil)etoxi)tetrahidropirano

Se añadió ácido canforsulfónico (0,3 mmol) a una mezcla agitada de 2-(2-bromo-5-metixofenil)etanol (1,5 g, 6,5 mmol) y dihidropirano (13,0 mmol) en diclorometano seco (30 ml); en atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 1 hora. La mezcla de
15 reacción se inactivó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron dando un producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna con gel
20 de sílice eluída con un disolvente mixto hexano-acetato de etilo (20:1) dando el compuesto del título (2,05 g, cuantitativo). RMN-¹H (CDCl₃): 7,40 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=8,8, 2,9 Hz, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,78 (s, 3H),
25 3,68-3,59 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,02 (t, J=7,0 Hz, 2H),

1,83-1,52 (m, 6H).

(iii) 1,1,1-Trifluoro-2-(4-metoxi-2-(2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil)fenil)propan-2-ol

5 Se añadió n-butil-litio (2,5 ml, 4,12 mmol) a una
disolución agitada de 2-(2-(2-bromo-5-
metoxifenil)etoxi)tetrahidropirano (1,0 g, 3,17 mmol) en
tetrahidrofurano seco (20 ml); gota a gota en atmósfera de
nitrógeno a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -40°C
10 durante 1 hora. Se añadió a la muestra de reacción una
suspensión de cloruro de cerio anhidro (884 mg, 3,58 mmol)
en tetrahidrofurano seco (15 ml) gota a gota a -78°C y se
agitó durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción
trifluoracetona (0,5 ml, 5,59 mmol) y la mezcla resultante
15 se agitó a -78°C durante 1 hora. Esto se inactivó con una
disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con
diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron
sobre sulfato de magnesio y se concentraron dando productos
brutos, que se purificaron por cromatografía en columna de
20 gel de sílice eluída con gradiente de hexano y acetato de
etilo (20:1, 5:1, 12:1, 10:1) dando el compuesto del título
(555 mg, 50,3%). RMN-¹H (CDCl₃): 7,35-7,31 (m, 1H), 6,78-6,74
(m, 2H), 5,70 y 5,62 (cada uno s, total 1H), 4,63 y 4,48
(cada uno m, total 1H), 4,18-4,11 y 3,99-3,92 (cada uno m,
25 total 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77-3,43 (m, 3H), 3,33-2,90 (m,

154
~~156~~

2H), 1,80 y 1,78 (cada uno s, total 3H), 1,75-1,26 (m, 6H).

(iv) 6-Metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano

Se agitó una mezcla de 1,1,1-trifluoro-2-(4-metoxi-2-(2-
5 (tetrahidropiran-2-iloxi)etil)fenil)-propan-2-ol (470 mg,
1,35 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (4 ml) a 120°C
durante 3 horas. Después de enfriar se diluyó la mezcla de
reacción con agua y se extrajo la capa acuosa con
diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre
10 sulfato de magnesio y se concentraron dando el compuesto del
título en forma de un aceite marrón (460 mg). Este se utilizó
sin purificación adicional.

(v) 6-Metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-
15 carbaldehído

Se añadió cloruro de titanio (IV) a una disolución
agitada de 6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (460
mg) en diclorometano seco (5 ml) en atmósfera de nitrógeno
a -78°C. Después de 15 minutos se añadió a la disolución
20 amarilla una disolución de éter diclorometilmetílico en
diclorometano seco a la misma temperatura. La mezcla de
reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, se vertió sobre
agua helada y se agitó a temperatura ambiente durante 30
minutos. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno.
25 Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre

155
77

sulfato de magnesio y se concentraron dando el producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluída con gradiente de hexano y acetato de etilo (10:1, 8:1, 6:1) dando el compuesto del título (179 mg, 48,3%
5 de 1,1,1-trifluoro-2-(4-metoxi-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxi)etil)fenil)propan-2-ol). RMN-¹H (CDCl₃): 10,41 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 2,91 (t, J=4,4 Hz, 2H), 1,67 (s, 3H).

10 (vi) 1-terc-butoxicarbonil-(2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina

Se añadió un exceso molar de triacetoxiborohidruro de sodio a una disolución agitada de 1-terc-butoxicarbonil-(2S,3S)-3-amino-2-fenilpiperidina (0,67 mmol), que se preparó
15 mediante un procedimiento descrito en WO 9703066, y 6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-carbaldehído (184 mg, 0,67 mmol) en diclorometano seco (3 ml); en porciones en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 5
20 horas. Después se alcalinizó la mezcla por medio de la adición de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dando el producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluída
25 con gradiente de diclorometano y metanol (50:1, 25:1, 20:1)

150
758

dando el compuesto del título (330 mg, 91,8%). RMN-¹H (CDCl₃): 7,59-7,55 (m, 2H), 7,34-7,17 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,72 y 3,71 (cada uno s, total 3H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,83-2,81 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 4H), 1,63 y 1,61 (cada uno s, total 3H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

(vii) Diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina

10 Se añadió una disolución metanólica de HCl a una disolución agitada de 1-terc-butoxicarbonil-(2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina (325 mg, 0,61 mmol) en acetato de etilo (5 ml); gota a gota en atmósfera de nitrógeno a temperatura
15 ambiente durante 8 horas. Se eliminó el disolvente y se recrystalizó en etanol dando el compuesto del título (88 mg, 28,4%), p.f.: 193-201°C. RMN-¹H (isómero mayoritario, amina libre, CDCl₃): 7,33-7,20 (m, 5H), 6,95 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,62 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,33 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 4H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,43-1,38 (m, 1H).
20

La relación diastereoisomérica de epímeros en la posición 1 del anillo de isocromano se determinó mediante
25 RMN-¹H como 5:1 (1R:1S). Estos isómeros son (2S,3S)-3-[(1R)-

157
11/4

6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il]metilamino-2-fenilpiperidina y (2S,3S)-3-[(1S)-6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il]metilamino-2-fenilpiperidina. El epímero más soluble se recuperó de las aguas madres. La
5 relación diastereoisomérica de epímeros en la posición 1 del anillo de isocromano se determinó mediante RMN-¹H como 1:3 (1R:1S). La estereoquímica absoluta de los compuestos del título se determinó mediante cristalografía de rayos X del isómero (3R) después de purificación adicional mediante
10 recristalización. RMN-¹H (isómero mayoritario, amina libre, CDCl₃): 7,33-7,20 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,62 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,33 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 4H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H),
15 1,67-1,62 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,43-1,38 (m, 1H).

Ejemplo 2

Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(1R)-6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano-7-il]-metilamino-2-

20 fenilpiperidina

(i) 6-Hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano

Se añadió HBr acuoso al 48% (300 ml) a una disolución agitada de 6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (71 g, 0,29 mol) en ácido acético (600 ml) y la mezcla se agitó
25 a 130°C durante 13 horas. Después de eliminar el ácido

153
100

acético al vacío, la mezcla de reacción se trató con NaOH acuoso (8 M) hasta que el pH llegó a 5-6. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 2) y los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 15 x 20 cm, acetato de etilo (17%)/hexano) proporcionó el 6-hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (67 g, 100%) en forma de un aceite incoloro. RMN- ^1H (CDCl_3): 7,22 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J=9,1, 2,6$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,90 (dt, $J=11, 5,8$ Hz, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 1,64 (s, 3H).

(ii) 6-Acetoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano

15 Se añadió cloruro de acetilo (31 ml, 0,44 mol) a una disolución agitada de 6-hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (79 g, 0,34 mol) y trietilamina (120 ml, 0,88 mol) en THF (680 ml) a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó por adición de HCl 1 N (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Los extractos se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 15 x 20 cm, acetato de etilo (6%)/hexano) proporcionando 6-acetoxi-1-

20
25

159
161

metil-1-trifluorometilisocromano (83 g, 89%) en forma de un
aceite incoloro. RMN-¹H (CDCl₃): 7,36 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,98
(dd, J= 7,2, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 4,18-
4,08(m, 1H), 3,92 (dt, J=11, 5,4 Hz, 1H), 2,86 (t, J=5,4 Hz,
5 2H), 2,30 (s, 1H), 1,66 (s, 3H).

(iii) (1R)-6-acetoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano
y (1S)-6-hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano

Se agitó vigorosamente una mezcla del compuesto racémico
10 6-acetoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (38,4 g, 0,140
mol), disolución de sec-butanol al 10% en hexano (1,3 l) y
lipasa PS (35 g) a temperatura ambiente durante 23 horas.
Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión
reducida dando una mezcla. Esta se purificó mediante
15 cromatografía en columna de gel de sílice eluída con
gradiente de hexano y acetato de etilo (15:1, 5:1, 2:1) dando
primero (1R)-6-acetoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano en
forma de un aceite incoloro (17,3 g, 45%, 94%ee). El espectro
de RMN-¹H del compuesto era idéntico que el del racemato. La
20 segunda fracción dió (1S)-6-hidroxi-1-metil-1-
trifluorometilisocromano en forma de cristales (16,9 g, 52%,
83%ee). El espectro de RMN-¹H de este material era idéntico
que el del racemato.

25 (iv) (1R)-6-hidroxi-1-metil-1-trifluorometil-

isocromano

Se añadió carbonato de potasio (35,7 g, 0,258 mol) a una mezcla agitada de (1R)-6-acetoxi-1-metil-trifluorometilisocromano (35,5 g, 0,129 mol), metanol (860 ml) y agua (340 ml) a 0°C, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2N (pH 3) y se evaporó al vacío para eliminar el metanol. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (28,0 g, 93%). Este se utilizó sin purificación adicional. El espectro de RMN-¹H de este compuesto era idéntico que el del racemato.

(v) (1R)-6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano

Se añadió una disolución de (1R)-6-hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (28,0 g, 0,121 mol) en DMF (370 ml) a una disolución agitada de hidruro sódico (3,47 g, 0,145 mol) en DMF (50 ml) a 0°C, después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado. Este se extrajo con acetato de etilo-tolueno (4:1). La fracción orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó

sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente al vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluída con hexano y acetato de etilo (40:1) dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro
5 (29,1 g, 98%). El espectro de RMN-¹H de este material era idéntico que el del racemato.

(vi) Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(1R)-6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-il]metilamino-2-fenilpiperidina

10 El (1R)-6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano anterior se convirtió después en el compuesto del título siguiendo el procedimiento de preparación del ejemplo 3 para proporcionar el compuesto del título en una sola forma diastereoisómera. Rotación óptica: $[\alpha]^{27}_D = +75,44^\circ$ (c=0,424,
15 MeOH).

Ejemplo 3 (Biotransformación microbiana)

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)metil]-1-trifluorometil-isocroman-4-ol

20 Se añadieron 25 ml de medio IOWA (20 g de dextrosa anhidra, 5 g de extracto de levadura, 5 g de fosfato ácido dipotásico, 5 g de cloruro de sodio, 5 g de harina de soja, 1 l de agua destilada, ajustado a pH 7,2 con ácido sulfúrico 1 N) a cada uno de los 18 matraces Delong de 125 ml con
25 cierres Morton, y las combinaciones resultantes se

esterilizan con vapor durante 30 minutos a 220,4 at y 121°C. Dos matraces (etapa de inoculación) se inocularon asépticamente con 0,25 ml de una reserva axénica almacenada criogénicamente (-80°C) de micelio de *Streptomyces punipalus* (NRRL 3529). Los matraces inoculados se montaron verticalmente en un agitador rotatorio (tiro 2 pulgadas) y se agitaron a 210 rpm y 29°C durante 2 días. Después, se transfirieron asépticamente 2,5 ml del caldo de la etapa de inoculación a los 15 matraces restantes (etapa de biotransformación). Los matraces de biotransformación inoculados se montaron verticalmente en un agitador rotatorio (tiro 5,08 cm) y se agitaron a 210 rpm y 29°C durante 1 día. La sal diclorhidrato de (6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)amino (es decir, sustrato) se disolvió en agua destilada (6,5 mg/ml). A cada uno de los 15 matraces de biotransformación se añadieron asépticamente 0,75 ml de la disolución resultante para dar una concentración de sustrato inicial de 173 mcg/ml (73,1 mg en total en los 15 matraces). Los matraces dosificados se volvieron a montar verticalmente en el agitador rotatorio y se agitaron a 210 rpm y 29°C durante 4 días más. El progreso de la formación del producto de biotransformación se monitorizó mediante análisis de HPLC en fase reversa de muestras de 1 ml diarias. Al final del periodo de biotrasnformación de 4 días, se añadieron 25 ml

163
7/5

de metanol a cada matraz y se mezcló con los contenidos (es decir, el caldo). La mezcla caldo/metanol resultante de los 15 matraces se reunió. Los matraces se enjuagaron entonces secuencialmente dos veces, una vez con 50 ml de metanol y
5 otra vez con 25 ml de metanol. Los enjuages se reunieron con el extracto anterior dando un volumen total de alrededor de 775 ml. El conjunto caldo/metanol se centrifugó (centrífuga RC5B, 6000 rpm, 8 minutos) para eliminar los sólidos. Se retuvo el sobrenadante (A). Los sólidos se resuspendieron en
10 100 ml de metanol, se mezclaron y se centrifugaron como antes. El sobrenadante (B) se combinó con el sobrenadante anteriormente retenido (A) y se filtró al vacío a través de un filtro de fibra de vidrio (Whatman GF/B). A continuación, el filtrado se sometió a destilación a presión reducida a
15 45°C para eliminar el metanol. Los aproximadamente 300 ml resultantes de disolución acuosa restante se aplicaron con presión de gas nitrógeno (440,9 at) a un cartucho de resina C18 preparada (Biotage KP-C18-WP, 20-40 μ M) con fines de extracción en fase sólida (SPE). [El cartucho se preparó para
20 la carga del compuesto lavándolo primero con 1250 ml de metanol y después lavándolos con 2250 ml de agua destilada]. Después de la carga, la columna se lavó con 2050 ml de agua destilada para eliminar el material no retenido. La columna cargada se lavó con 975 ml de una disolución de metanol al
25 50% (1:1 MeOH/H₂O) para eliminar el material indeseado. El

164
776

compuesto de interés se eluyó con 975 ml de metanol. El eluido se sometió a destilación a presión reducida a 45°C para eliminar el metanol. El material restante después de la eliminación del metanol se disolvió en una disolución al 20% en agua y se cargó al vacío en un cartucho de resina C18 (Waters Sep-Pack 6 cc (1g) C18) para SPE. [El cartucho se preparó para la carga lavándola primero con 15 ml de metanol y después con 15 ml de agua destilada]. El cartucho de SPE cargado se purgó de compuestos no retenidos con 20 ml de una disolución de metanol al 20% en agua. Los compuestos unidos a la resina se eluyeron con volúmenes de 10 ml de disoluciones de metanol en agua de fuerza creciente de disolvente (50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100%). Casi todo el compuesto de interés eluyó del cartucho de SPE en los eluidos de metanol al 60-70% (pequeñas cantidades en el eluido del 55%). Los eluyentes que contenían el compuesto del título se reunieron y se llevaron a sequedad a 45°C mediante una corriente de gas nitrógeno. Durante el secado, se añadió el etanol anhidro necesario para eliminar el agua. El producto bruto seco pesó 59 mg. Se disolvió en metanol al 75% en agua y se sometió a cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (procedimiento HPLC 1) para aislar el compuesto del título.

<u>Procedimiento HPLC 1</u>	
Columna	Luna 5 μ C18(2), 21,2 x 250 mm
Fase móvil	Gradiente lineal de 2-30 minutos, (20-80)% acetonitrilo: (80-20)% tampón acuoso [95% acetato de amonio 20 mM, pH sin ajustar 6,8/MeOH al 5%]
Caudal	9 ml/min
Monitorización	Absorbancia UV a 281 nm, distribución de fotodiodos a 200-400 nm (ranura de 4,8 nm)
Tiempo de paso	30 minutos

El compuesto del título tenía un tiempo de retención de aproximadamente 17,3. Las fracciones de fase móvil de HPLC
 10 eluídas que contenían el compuesto del título se recogieron, el disolvente de las mismas (acetonitrilo) se eliminó a vacío a 45°C y se cargaron en un cartucho SPE nuevo (Waters 6cc C18, preparación como se describe previamente), que se lavó con agua destilada para eliminar la sal y que se eluyó con
 15 10 ml de metanol. Este eluido se concentró hasta sequedad bajo corriente de N₂ gaseoso. El material seco se disolvió en

166
HJK

un disolución al 50% de metanol/agua y se sometió a cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (Procedimiento HPLC 2) para aislar el compuesto del título.

5

<u>Procedimiento HPLC 2</u>	
Columna	Luna 5 μ C18(2), 21,2 x 250 mm
Fase móvil	Gradiente lineal de 2-30 minutos, (5-75)% acetonitrilo: (95-25)% tampón acuoso [ácido acético 20 mM en agua destilada, ajustado a pH 4,0 con H ₂ SO ₄ 1 N]
Caudal	9 ml/min
Monitorización	Absorbancia UV a 281 nm, distribución de fotodiodos a 200-400 nm (ranura de 4,8 nm)
Tiempo de paso	30 minutos

10

El compuesto del título tenía un tiempo de retención de aproximadamente 21,8 minutos. Las fracciones de fase móvil de HPLC eluidas que contenían el compuesto del título se recogieron en un recipiente que contenía 20 ml de tampón acetato de amonio (fase móvil acuosa del procedimiento HPLC 1). Se eliminó el disolvente (acetonitrilo) del conjunto de

15

167
727

fracciones de HPLC recogidas que contenían el compuesto del título a vacío a 45°C, cargándose dicho conjunto de fracciones en un cartucho SPE nuevo (Waters 6cc C18, preparación como se describe previamente), que se lavó con 5 20 ml de agua destilada para eliminar sales y que se eluyó con 10 ml de metanol. Se eliminó el disolvente del eluido de metanol mediante una corriente de gas nitrógeno a 45°C. El material seco se disolvió en etanol anhidro y se llevó a sequedad a presión reducida. Se obtuvo un total de 19,3 mg 10 del compuesto del título. El rendimiento molar total del proceso fue del 29,7%.

El compuesto del título tenía un tiempo de retención de 13,9 minutos en el procedimiento HPLC 3. El compuesto precursor tenía un tiempo de retención de 17,5 minutos en 15 este procedimiento.

<u>Procedimiento HPLC 3</u>	
Columna	Symmetry C18, 3,9 x 150 mm
Fase móvil	Gradiente lineal de 2-30 minutos, (15-90)% acetonitrilo: (85-10)% tampón acuoso [ácido acético 20 mM en agua destilada, ajustado a pH 4,0 con H ₂ SO ₄ 1 N]

168
170

Caudal	1 ml/min
Monitorización	Absorbancia UV a 281 nm, distribución de fotodiodos a 200-400 nm (ranura de 4,8 nm)
Tiempo de paso	30 minutos

5 Tenía los máximos de absorbancia de luz ultravioleta a
205 nm, 229 nm (sólo un hombro) y 280 nm. MS(APCI⁺): 451,3
(M+H).

Ejemplo 4 (Biotransformación microsomal)

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)metil]-1-
10 trifluorometilisocroman-4-ol

Una alternativa a la síntesis por biotransformación
microbiana (ejemplo 3) puede conseguirse utilizando una
mezcla de reacción microsomal de células recombinantes. La
reacción contiene los siguientes componentes:

15 700 μl tampón fosfato de potasio (pH 7,4) 100 mM .
 200 μl disolución de cofactor
 20 μl compuesto precursor 15 mM disuelto en agua
 destilada
 80 μl microsomas de células de insecto infectadas
20 con baculovirus que coexpresan el P-450
 humano (CYP2D6) y citrocromo humano P450-
 NADPH reductasa.

169
X
X
X

tampón fosfato de potasio 100 mM

8,1 ml K_2HPO_4 100 mM en agua destilada

1,9 ml KH_2PO_4 100 mM en agua destilada

Disolución de cofactor

5	4	mg	NADP+	(por ejemplo Sigma N-0505)
	75	mg	ácido isocítrico	(por ejemplo Sigma I-1252)
	198	ml	isocítrico deshidrogenasa	(por ejemplo Sigma I-2002)
10				
	802	ml	$MgCl_2$ 125 mM en agua destilada	

Los componentes de la reacción se añadieron a un tubo de ensayo de vidrio de 16 x 125 mm con un cierre Morton de acero inoxidable. El tubo se incubó en un agitador rotatorio (tiro 2,54 cm) a 240 rpm y 37°C. Se monitorizó el progreso de la reacción 0, 5, y 24 horas después de la iniciación mediante análisis utilizando HPLC de fase reversa (procedimiento 3, descrito en el ejemplo 3). Para parar la reacción y preparar la muestra para el análisis se añadió una muestra de 250 ml a 250 ml de metanol, se mezcló, se enfrió en hielo durante 15 minutos y se centrifugó (microcentrífuga Eppendorf, 14.000 rpm, 5 minutos) para eliminar las proteínas precipitadas. La reacción se completó en 5 horas después de la iniciación. La conversión molar se calculó en un 9,9%. Las características HPLC y APCI+ (Espedrometría de masas por

ionización química a presión atmosférica) del producto eran las mismas que las del compuesto del título del ejemplo 3.

172
172

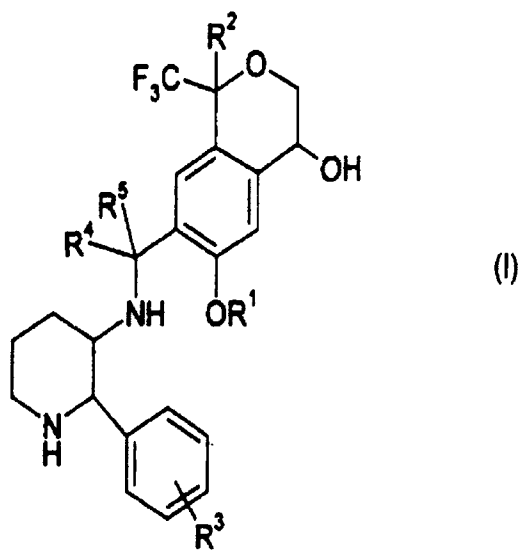
Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5

10



(I)

15

(1)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que

R¹ es un alquilo C₁-C₆,

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o fenilo,

R³ es hidrógeno o halo, y

20 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es un alquilo C₁-C₃,

25 R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o fenilo,

R³ es hidrógeno o flúor, y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃.

- 5 3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es metilo, R² es hidrógeno, metilo, trifluorometilo o fenilo, R³ es hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno.
4. Un compuesto según la reivindicación 1 que es (2S,3S)-3-
10 (6-metoxi-4-hidroxi-1-metilo-1-trifluorometilisocroman-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta.
5. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un
15 trastorno o afección para el que se necesita actividad antagonista hacia la sustancia P, en un mamífero, que comprende una cantidad del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección, y un
20 vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo grave, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad
25 generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de

172
174

pánico, fobias como fobia social y agorafobia, trastorno del
estrés postraumático, trastorno de personalidad límite, dolor
agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras de
sol, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios como
5 artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma y
trastornos alérgicos, émesis, incluyendo émesis aguda,
retrasada, y anticipada, en la que el agente o estado emético
es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o
cualquier otro agente o estado emético, trastornos causados
10 por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares,
trastornos oftalmológicos, inflamación del tracto urinario,
psicosis, esquizofrenia, trastornos de conducta, trastornos
de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos
del movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de
15 rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con
la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras
disquinesias, trastornos cognitivos tales como demencias y
trastornos de memoria, trastornos alimentarios como anorexia
nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con
20 déficit de atención, síndrome de la fatiga crónica,
eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno
disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias
químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés,
neuralgia, neuropatía periférica, trastorno de reflujo
25 gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome

179
796

del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del
5 intestino inflamado, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso
10 en un mamífero, que comprende una cantidad del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 7. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección para el que se necesita una actividad antagonista hacia la sustancia P, en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero necesitado de dicho tratamiento o prevención de una cantidad del compuesto de la
20 reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

8. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o
25 afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo

175
177

grave, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad
generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de
pánico, fobias como fobia social y agorafobia, trastorno del
estrés postraumático, trastorno de personalidad límite, dolor
5 agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras de
sol, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios como
artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma y
trastornos alérgicos, émesis, incluyendo émesis aguda,
retrasada, y anticipada, en la que el agente o estado emético
10 es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o
cualquier otro agente o estado emético, trastornos causados
por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares,
trastornos oftalmológicos, inflamación del tracto urinario,
psicosis, esquizofrenia, trastornos de conducta, trastornos
15 de comportamiento disruptivo, trastorno dipolar, trastornos
del movimiento como el síndrome de Tourette, síndrome de
rigidez acinética, trastornos del movimiento asociados con
la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y otras
disquinesias, trastornos cognitivos tales como demencias y
20 trastornos de memoria, trastornos alimentarios como anorexia
nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con
déficit de atención, síndrome de la fatiga crónica,
eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno
disfórico premenstrual, dependencias y adiciones a sustancias
25 químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés,

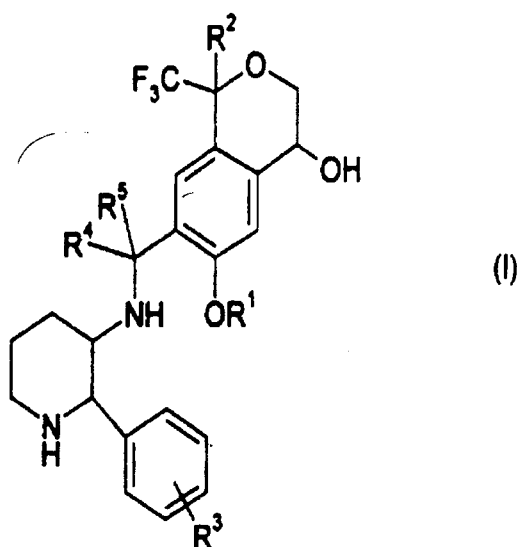
neuralgia, neuropatía periférica, trastorno de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, 5 enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del intestino inflamado, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosos y del colágeno como escleroderma y fascioliasis eosinofílica, trastornos del flujo sanguíneo 10 debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con el aumento o supresión inmune como lupus sistémico eritematoso en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero necesitado de dicha prevención o tratamiento de una cantidad del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal 15 farmacéuticamente aceptable de éste, que es eficaz en la prevención o tratamiento de dicho trastorno o afección.

176
178

Derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinil-
aminometilcromano

Resumen

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 1-
5 trifluorometil-4-hidroxi-7-piperidinil-aminometilcromano de
fórmula



en la que R¹ es un alquilo C₁-C₆,

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o
fenilo,

20 R³ es hidrógeno o halo, y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆
o haloalquilo C₁-C₆,

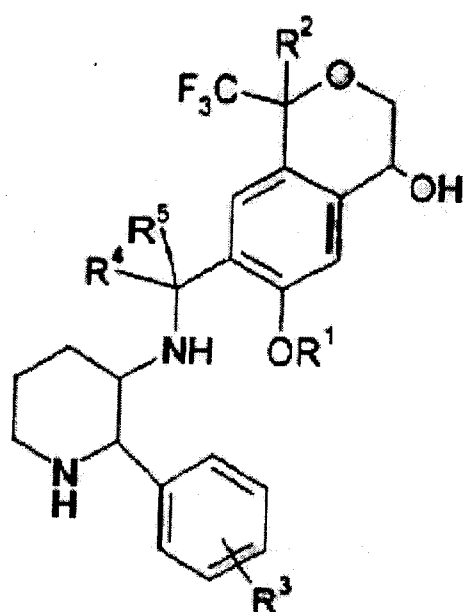
sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones
farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de
25 dichos compuestos para tratar trastornos del sistema nervioso

1782
182

67

central, gastrointestinales y otros.

179
~~787~~



(I)

Se retiraron los folios 18
y 184 correspondientes a la
fajeta para el archivo temático
y a la fajeta para el archivo de
propiedad.
Con 20210
SINIO 23/60

NOTA: Se retiraron los folios 185 = Extracto para
publicación.

19 Marzo/2002

Folio 182 = Arte final
(12x12 cm)

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante 1 ☐
- Nombre e identificación del Inventor 1 ☐
- Título o nombre de la Invención 1 ☐
- Descripción 24 ☐
- Reivindicaciones 173 ☐
- Resumen 197 ☐
- Comprobante de Pago 3 ☐

COMPLETA ☐

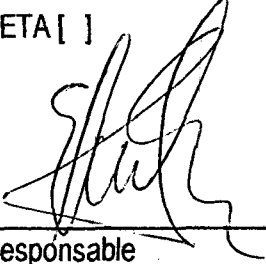
INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00033397 00000000 Folios: 185
Fecha (AMD): 2000-05-18 10:57:39
Fecha: Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 41: PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 354 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-05-11
430

EXPEDIENTE 2000-33397

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|--|-----------------------------|--|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☒ | NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

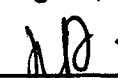
OBSERVACIONES: Luego de realizar la revisión del expediente, este Despacho considera conveniente aclarar lo referente al inventor, por cuanto, en el Documento de Prioridad, otorgado por la Oficina de Patentes y Marcas del Departamento de Comercio de los Estados Unidos, aparece como tal R. SCOTT OBACH, y en la solicitud allegada a esta Superintendencia, lo son RONALD SCOTT OBACH y DOUGLAS ALAN SCULLY.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 11 de Mayo del 2000


EXAMINADOR JURIDICO.

188
182

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-33397

2000-25-06
430

Concepto Técnico no 958 Clasificación Internacional de Patentes A61k 31/445//31/35//31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Junio 23/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

185
183

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 2000-33397

AUTO 1490

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor CARLOS R. OLARTE como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

04 JUL 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 06 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA