

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & M^cKENZIE

AVENIDA 82 N° 10 - 62, Piso 6
TELÉFONO: (57-1) 6341500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00039195 0000032 Folios: 2
Fecha (ADM): 2002-07-17 17:16:04
Tracite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref.: Expediente No. **00.039.195**

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

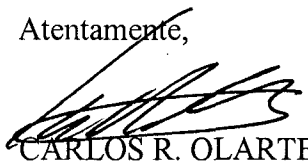
“FORMA POLIFORMA DEL CITRATO DE (2S, 3S)-N-(METOXI-5-T-BUTILFENILMETIL-2-DIFENILMETIL-1-AZOBICICLO [2,2,2] OCTAN-3-AMINA (CITRATO MONOHIDRATO) Y SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS ”.

Solicitante: **PFIZER PRODUCTS INC.**

SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 517

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 318.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44691 del año 2001.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79'782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Recibo por \$ 318.000 pesos
RCC/P2000-000082 160702.DOC

58

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 80039195 80030002 Folios: 2
Fecha (AMD): 2002-07-17 17:16:04
Tramite : 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 536 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 41,106
FECHA : JUNIO 24 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4317419	24/06/2002	39,418,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318,000.00
		TOTAL :	\$ 318,000.00

SON: RESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPD. LE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

52

59

2005-07-28
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos R. Olarte
Apoderado
PFIZER PRODUCTS INC.

Oficio N° 06200

REFERENCIA	Radicación	00 39195
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	017

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 39195, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud de los folios 36 y 27 a 31 respectivamente.
- El ejemplo ilustrativo de la invención del folio 32.
- Las cláusulas 1 a 10 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 33 a 35.
- Primer examen de forma realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 41 a 43.
- Copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/136,992 de 01/06/1999 en los folios 18 a 26, junto con su traducción correspondiente en los folios 13 a 16.
- Respuesta al primer examen de forma realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 45 a 49.
- Nuevo capítulo reivindicatorio modificado, producto del requerimiento técnico efectuado en el examen primero de forma y que cuenta con 10 cláusulas, en los folios 47 a 49.

2. OBJETO DE LA INVENCION

La solicitud hace referencia a "**Forma polimorfa del citrato de (2S, 3S)-N-metoxi-5-T-butilfenilmetil-2-difenilmetil-1-azobiciclo [2,2,2]octan-3-amina (citrato monohidrato) y sus composiciones farmacéuticas**".

• **Reivindicaciones 1 a 5:**

Se reivindica una forma cristalina del citrato de (2S,3S)-N-(metoxi-5-t-butilfenilmetil-2-difenilmetil-1-azobiciclo[2,2,2] octan-3-amina de fórmula I:

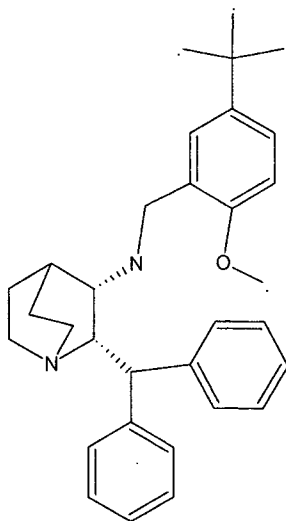


Ilustración 1. Maropitant

En la que dicha forma cristalina es la forma polimorfa A estable que presenta el patrón de difracción de rayos X siguiente:

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7
espacios d	13,28	7,70	7,45	6,34	5,33	5,06	4,40

• **Reivindicación 6:**

Se reivindica una composición farmacéutica que comprende la forma polimorfa descrita en el aparte anterior en cantidad eficaz para el tratamiento de la emesis y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

• **Reivindicación 7:**

Un procedimiento para tratar la emesis que comprende la administración a un paciente de una cantidad antiemética eficaz de la forma polimorfa A del compuesto reivindicado.

• **Reivindicaciones 8 a 10:**

Se reivindica un procedimiento para producir la forma cristalina de la sal citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(metoxi-5-t-butilfenilmetil-2-difenilmetil-1-azobiciclo[2,2,2]octan-3-amino que comprende:

- Adición de ácido cítrico a una disolución de la base libre en acetona.
- Filtración y agitación de la solución transparente durante la noche.
- Adición de isopropil-éter y agua.
- Agitación de la mezcla a temperatura ambiente hasta el comienzo de la cristalización
- Granulación durante 16 horas y recogida de la sal blanca cristalina formada por filtración y secado a 45°C.

Se reivindica el procedimiento anterior en el que la suspensión se lleva a cabo en condiciones ambientales durante 1,5 a 72 horas de granulación en isopropil éter,

alcohol isopropílico y agua y en el que el ácido cítrico anhidro es más del 99%.⁶¹

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/13 // ³¹/395** de la **Clasificación Internacional de Patentes**

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”*

- Teniendo en cuenta que un compuesto se caracteriza por su estructura química, no es claro porque se define el compuesto Maropitant en términos de sus propiedades a lo largo de las cláusulas 1 a 5.

En el caso de la cláusula 1 que caracteriza la molécula en términos de los espacios interplanares determinados al polimorfo A por la técnica de Difracción de Rayos X, es claro que el método analítico permite detectar propiedades inherentes a los cristales mediante una descripción del patrón estructural de la red cristalina de manera detallada, descripción que incluye desde las dimensiones de la unidad de celda, el tipo de retículo y el sistema cristalino hasta la determinación de los posibles grupos espaciales. En este sentido, se considera que el patrón de difracción adjunto, corresponde a una propiedad inherente al cristal de Maropitant o polimorfo A, motivo por el cual la reivindicación no se ajusta a los parámetros que definen un compuesto, tal es el caso de su estructura, elementos constitutivos ó fórmula química.

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7
espacios d	13,28	7,70	7,45	6,34	5,33	5,06	4,40

El patrón de difracción que define el compuesto de la invención hace referencia a una propiedad que corresponde única y exclusivamente al polimorfo A, igual sucede con parámetros como el hábito cristalino de la red – placas -, la no higroscopicidad de la molécula, la temperatura a la cual se volatiliza -116°C – y la temperatura de fusión -152,7°C –; propiedades esenciales y derivadas de la naturaleza del compuesto. En otros términos, la molécula podrá modificar su hábito cristalino, como producto de un proceso de recristalización, con base en su naturaleza y propiedades de estado sólido y en este sentido no es posible inducir un hábito de cristalización si la naturaleza de la molécula no lo permite; de igual forma sucede con propiedades como higroscopicidad, temperatura de fusión o de volatilización que se derivan directamente de la naturaleza del compuesto y por consiguiente no pueden considerarse parte de un invento ó producto de una actividad verdaderamente inventiva, dado que corresponden a propiedades intrínsecas de la molécula, no inducibles por propósito particular de un investigador.

4. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

El artículo 20 en su literal (d) contempla: *“No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”.*

De acuerdo con la normatividad Andina vigente, la cláusula 7 que hace alusión a

un procedimiento para tratar los estados de eméticos, basado en la actividad farmacológica del polimorfo A de fórmula I, se encuentra contemplada dentro de las excepciones a la patentabilidad, motivo por el cual no se tendrá en cuenta para los efectos del examen definitivo.

5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 01/06/1999 -, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO92/21677	Quinuclidine derivatives	10/12/1992
D2	EP0715855	NK-1 receptor antagonists and 5HT3 receptor antagonists for the treatment of emesis	12/06/1996

4. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

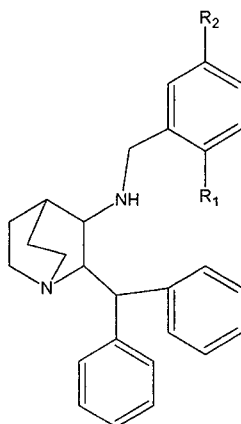
En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

5.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

Para efectos de la evaluación de la altura inventiva de la solicitud, ésta Dependencia encontró los documentos **D1** y **D2** que señalan el compuesto reivindicado por la invención.

- En el caso particular de a publicación internacional WO92/21677, de ahora en adelante documento **D1**, se señalan compuestos de fórmula I:



denominados derivados de Quinuclidina, que registran la molécula: (2S,3S)-N-(5-tert-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables, como parte de los compuestos de elección.

- El documento **D2**, enseña compuestos antagonistas del receptor NK-1 y 5HT₃ para el tratamiento de la emesis como:

(2S, 3S)-N-(5-tert-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina

No obstante se reivindica un nuevo estado cristalino o polimorfo A de Maropitant, el polimorfo en mención es producto de un estudio de recrystalización efectuado sobre la molécula y basado en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada, definida en términos de su patrón de Difracción de Rayos X. Es claro entonces, que se pretende protección para un estado cristalino de la molécula Maropitant - derivada de la naturaleza del estado sólido de la misma - y de la cual se tiene amplio conocimiento de acuerdo con la materia técnica que los documentos **D1** y **D2** ya enseñaban al momento de presentación de la solicitud en estudio. En este sentido, dado que no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada entorno al develamiento de un nuevo estado cristalino de la molécula y que como se mencionó en el aparte **Claridad de la solicitud**, el estado cristalino corresponde a una propiedad inherente a los compuestos, derivada de la naturaleza de los mismos, es claro que tal y como se presenta la solicitud no es susceptible de patentamiento, a la luz de los criterios de evaluación establecidos por esta Dependencia para los estados polimórficos de una molécula.

Además del estudio de las anterioridades puede deducirse que tanto la publicación internacional **D1** como el documento de patente **D2** ya revelaban la existencia y reconocimiento de Maropitant desde 1992, cimentando sus propiedades biológicas, utilización y ventajas terapéuticas con respecto a otros antagonistas de la sustancia P. Es por ello que no se reconoce un salto cualitativo con respecto a la regla técnica cuando se evalúa la obtención por recrystalización de una nueva estructura cristalina, producto de un ordenamiento específico del estado sólido y derivado de la naturaleza de las moléculas de Maropitant.

- De otro lado, mediante la aplicación de diversas técnicas analíticas como DSC, DTA Y TG, es posible apreciar diversos cambios de estado cristalino sobre una molécula por efecto de la temperatura, en este sentido, una persona medianamente versada en la materia técnica podría predecir si una sustancia presenta o no polimorfismo observando los cambios en la simetría de los ejes del cristal por acción de la temperatura. Adicionalmente, mediante la aplicación de diversas técnicas experimentales que permiten detectar el polimorfismo en una molécula, como la

determinación del punto de fusión, la difracción de rayos X, los métodos espectroscópicos como IR, RMN ¹³C, espectroscopia Raman y técnicas microscópicas como microscopía electrónica de barrido y termomicroscopía es posible definir concomitantemente con las técnicas de análisis térmico (DSC, DTA y TG) las propiedades cristalinas de un polimorfo realizando ensayos sistemáticos a las moléculas obtenidas mediante un proceso de recristalización. En este sentido, vale la pena preguntarse acerca de la verdadera actividad inventiva que envuelve la obtención de un polimorfo, más si se tiene en cuenta que no es posible inducir un determinado ordenamiento cristalino por libre albedrío o propósito de un investigador y que existen diversas técnicas analíticas que permiten inferir el comportamiento polimórfico de una molécula.

- Esta Dependencia tiene claridad acerca de los fuertes efectos que sobre los diferentes parámetros fisicoquímicos ejerce el polimorfismo, caso particular de la solubilidad, el volumen molar, la capacidad calorífica, la conductividad, la densidad, la viscosidad, la tensión superficial, difusibilidad, dureza del cristal, forma del cristal, color y velocidad de disolución, entre otras. En algunos casos, parámetros específicos como solubilidad y velocidad de disolución, presentan un fuerte efecto sobre el comportamiento farmacocinético y farmacotécnico de las moléculas, no obstante, dado que el polimorfismo es una propiedad inherente a la naturaleza del estado sólido de las moléculas y que se define en términos de la estructura cristalina del compuesto, una vez se ha alcanzado la disolución de las moléculas, el efecto ejercido por los parámetros en mención sobre la actividad farmacológica de los compuestos es nulo.
- En cuanto las reivindicaciones que hacen alusión al proceso de obtención de la molécula, cláusulas 8, 9 y 10, es claro que su fundamentación técnica se deriva de los conocimientos que un técnico de nivel medio puede adquirir cuando estudia los procesos de síntesis orgánica, dentro de los cuales las operaciones de recristalización constituyen una herramienta de gran utilidad para obtener moléculas de alta pureza y con mayores rendimientos.

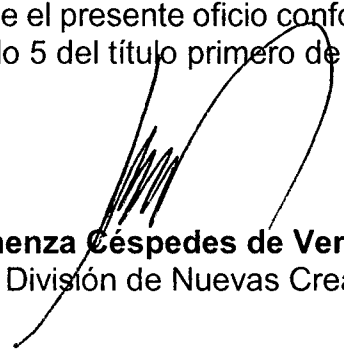
Los argumentos mencionados demuestran que la materia técnica reivindicada en esta solicitud es una derivación evidente del estado de la técnica, que resulta obvia para cualquier persona versada en la materia y además no constituye un avance inesperado en la ciencia conocida al momento de la presentación de la solicitud en estudio.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO92/21677	1 a 10	Nivel Inventivo
D2	EP0715855	1 a 10	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 28 JUL. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 01052	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---	--



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

59
66
D₇

(51) International Patent Classification ⁵ : C07D 453/02, A61K 31/435		A1	(11) International Publication Number: WO 92/21677
			(43) International Publication Date: 10 December 1992 (10.12.92)

(21) International Application Number: PCT/US92/03317 (22) International Filing Date: 28 April 1992 (28.04.92) (30) Priority data: 708,404 31 May 1991 (31.05.91) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 708,404 (CIP) Filed on 31 May 1991 (31.05.91) (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only) : ITO, Fumitaka [JP/JP]; 1-1-2, Sakuragaoka, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi 470-23 (JP). KONDO, Hiroshi [JP/JP]; 2-12 Kariyado-cho, Handa, Aichi 475 (JP). SHIMADA, Kaoru [JP/JP]; 171, Danno-ue, Iwadzo-cho, Okazaki, Aichi 444-21 (JP). NAKANE, Masami [JP/JP]; 6-28-203, Kawanahonmachi, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi 466 (JP). LOWE, John, Adams, III [US/US]; 28 Coveside Lane, Stonington, CT 06378 (US). ROSEN, Terry, Jay [US/US]; 245, Grassy Hill Road, East Lyme, CT 06333 (US). YANG, Bingwei, Vera [CN/US]; 27 Lincoln Road, Waterford, CT 06385 (US).	(74) Agents: RICHARDSON, Peter, C. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (81) Designated States: AT (European patent), AU, BE (European patent), BF (OAPI patent), BG, BJ (OAPI patent), BR, CA, CF (OAPI patent), CG (OAPI patent), CH (European patent), CI (OAPI patent), CM (OAPI patent), CS, DE (Utility model), DE (European patent), DK (European patent), ES (European patent), FI, FR (European patent), GA (OAPI patent), GB (European patent), GN (OAPI patent), GR (European patent), HU, IT (European patent), JP, KR, LU (European patent), MC (European patent), ML (OAPI patent), MR (OAPI patent), NL (European patent), NO, PL, RO, RU, SE (European patent), SN (OAPI patent), TD (OAPI patent), TG (OAPI patent), US. Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
--	--

(54) Title: QUINUCLIDINE DERIVATIVES

(I)

(57) Abstract

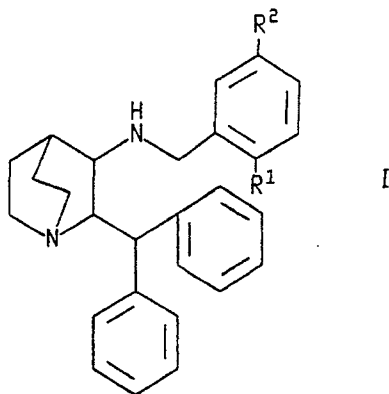
Compounds of formula (I), wherein R¹ is methoxy and R² is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl and tert-butyl; and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds. These compounds are substance P antagonists and useful in the treatment of gastrointestinal disorders, inflammatory disorders, central nervous system disorders and pain.

-21-

CLAIMS

1. A compound of the formula

5



10

wherein R¹ is methoxy and R² is selected from isopropyl, tert-butyl, methyl, ethyl and sec-butyl; or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

- 15 2. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of:

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

- 20 (2S,3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

- 25 (2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine; and

(2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

- 30 and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

3. (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine methansulfonate.

- 35 4. A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition selected from the group consisting of inflammatory diseases, anxiety, colitis, depression or dysthymic disorders, psychosis, pain, allergies, chronic

-22-

obstructive airways disease, hypersensitivity disorders, hypertension, vasospastic diseases, fibrosing and collagen diseases, reflex sympathetic dystrophy, addiction disorders, stress related somatic disorders, peripheral neuropathy, neuralgia, neuropathological disorders, disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases in a mammal, comprising an amount of a compound according to claims 1 effective in preventing or treating such condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

5
10 5. A method of treating or preventing a condition selected from the group consisting of inflammatory diseases anxiety, colitis, depression or dysthymic disorders, psychosis, pain, allergies, chronic obstructive airways disease, hypersensitivity disorders, hypertension, vasospastic diseases, fibrosing and collagen diseases, reflex sympathetic dystrophy, addiction disorders, stress related somatic disorders, peripheral neuropathy, neuralgia, neuropathological disorders, disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1 effective in preventing or treating such condition.

15 6. A pharmaceutical composition for antagonizing the effects of substance P in a mammal, comprising a substance P antagonizing effective amount of a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 7. A method of antagonizing the effects of substance P in a mammal, comprising administering to said mammal a substance P antagonizing effective amount of a compound according to claim 1.

25 8. A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising an amount of a compound according to claim 1 effective in antagonizing the effect of substance P at its receptor site and a pharmaceutically acceptable carrier.

6962

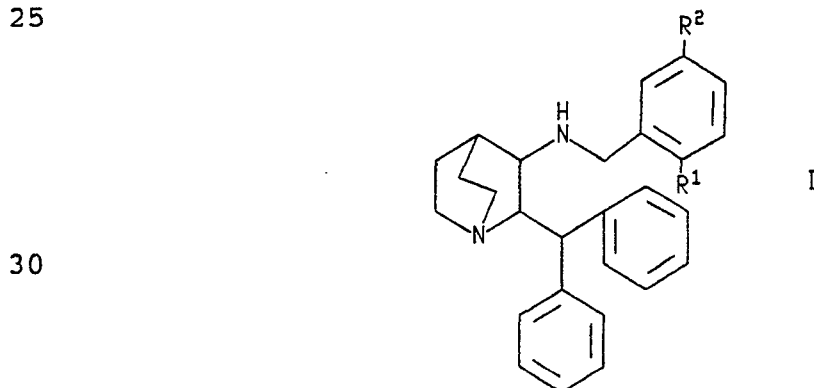
-23-

9. A method of treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising administering to a mammal in
5 need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in antagonizing the effect of substance P at its receptor site.

10. A pharmaceutical composition for treating or
10 preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in
15 treating or preventing such condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. A method of treating or preventing a condition in mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated
20 neurotransmission, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1 effective in treating or preventing such condition.

25 12. A process for preparing a compound of the formula

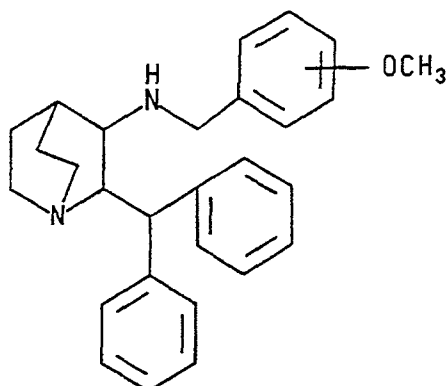


wherein R¹ is methoxy and R² is independently selected from
35 isopropyl, tert-butyl, methyl, ethyl and sec-butyl, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound,
comprising subjecting a compound of the formula

7063

-24-

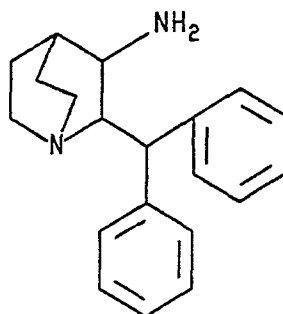
5



II

10 having the same stereochemistry as the desired compound of formula III, to hydrolytic or hydrogenolytic removal of the methoxybenzyl group to produce the corresponding compound of the formula

15

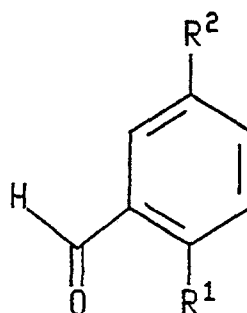


III

20

having the same stereochemistry, and then reacting the compound of formula III so formed with an aldehyde of the formula

25



IV

30

in the presence of a reducing agent.

13. A process according to claim 12, wherein the
35 reaction between compounds of the formulae III and IV, as defined in claim 12, is carried out in the presence of a drying agent or using an apparatus designed to remove

7/16A

-20-

¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.9 (1H, br), 8.18 (1H, br) 7.85-7.15 (11H, m), 6.86 (1H, m), 6.68 (1H, d, J=8.8Hz), 5.57 (1H, br) 5.45 (1H, m) 5.05 (1H, d, J=13.2Hz), 4.24-3.65 (5H, m), 3.48 (3H, s), 3.50-3.35 (3H, m), 2.92 (1H, m), 2.61 (6H, s), 2.8-2.2 (6H, m), 2.54 (2H, m), 2.30-1.80 (2H, m), 1.21 (3H, m).

Example 4

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine
10 methanesulfonic acid salt

M.p.: 221°C.

IR (KBr) cm⁻¹: 3430, 2960, 1600, 1500, 1455, 1245, 1160, 1040, 710.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.40 (1H, br) 7.5-7.2 (10H, m) 7.06
15 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=8.4Hz), 6.56 (1H, br, s) 4.58 (1H, m) 4.24 (1H, m), 3.6-3.3 (5H, m), 3.53 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.78 (1H, sep, J=7Hz), 2.48 (4H, s), 2.42 (1H, m), 2.27 (1H, m), 1.99 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.20 (6H, dd, J=2.9Hz, 7Hz).

20

Example 5

(2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine
methanesulfonic acid salt

M.p.: 224°C.

25 IR (KBr) cm⁻¹: 3440, 2960, 1610, 1500, 1455, 1220, 1160, 1035, 755, 710, 560.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.41 (1H, br), 7.5-7.2 (10H, m) 7.00 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=8.4Hz), 6.52 (1H, br, s) 4.58 (1H, d, J=11.7Hz), 4.25 (1H, m), 3.70-3.35 (5H, m), 3.53 (3H, s),
30 3.21 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.43 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.00-1.60 (3H, m), 1.52 (2H, m), 1.18 (2H, m), 0.82 (3H, m).



72
02⁶⁵

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication:
12.06.1996 Bulletin 1996/24

(51) Int Cl.⁶: **A61K 45/06**

(21) Application number: **95308273.2**

(22) Date of filing: **20.11.1995**

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

(30) Priority: **09.12.1994 US 353049**

(71) Applicant: **PFIZER INC.**
New York, N.Y. 10017 (US)

(72) Inventor: **Gonsalves, Susan F.**
Stonington, Connecticut 06378 (US)

(74) Representative: **Hayles, James Richard et al**
Pfizer Limited,
Patents Department,
Ramsgate Road
Sandwich Kent CT13 9NJ (GB)

(54) **NK-1 receptor antagonists and 5HT₃ receptor antagonists for the treatment of emesis**

(57) The present invention relates to a method of treating or preventing emesis in a mammal, including a human, by administering to the mammal a 5HT₃ receptor antagonist and an NK-1 receptor antagonist (e.g., a

substance P receptor antagonist). It also relates to pharmaceutical compositions containing a pharmaceutically acceptable carrier, a 5HT₃ receptor antagonist and an NK-1 receptor antagonist.

Description

The present invention relates to a method of treating or preventing emesis in a mammal, including a human, by administering to the mammal a 5HT₃ receptor antagonist and an NK-1 receptor antagonist (e.g., a substance P receptor antagonist). It also relates to pharmaceutical compositions containing a pharmaceutically acceptable carrier, a 5HT₃ receptor antagonist and an NK-1 receptor antagonist.

Identification of the antiemetic properties of 5HT₃ receptor antagonists such as granisetron, ondansetron and tropisetron has greatly improved the clinical management of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. The 5HT₃ receptor antagonists do not, however, block nausea and vomiting in all patients nor are they highly efficacious against delayed or anticipatory vomiting. More recent studies in animals have shown that selective NK-1 receptor antagonists such as (2S,3S)-3-methoxybenzylamino-2-phenylpiperidine (hereinafter also referred to as Compound 1), block emesis induced by a variety of centrally and peripherally acting emetogens, although at relatively high dosages. (See Bountra et al., Eur J. Pharmacol., "Antiemetic profile of a non-peptide neurokinin NK-1 receptor antagonist, CP-99,994, in ferrets", 249: R3-R4 (1993) and Tattersall et al., Eur J. Pharmacol., "The tachykinin NK-1 receptor antagonist CP-99,994 attenuates cisplatin induced emesis in the ferret", 250: R5-R6 (1993)). The present inventor has found that the combined administration of an NK-1 receptor antagonist and a 5HT₃ receptor antagonist overcomes the limitations of each given separately. The combination is therefore expected to be effective in cases where either agent alone would not be, e.g., in ondansetron-resistant emesis.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical compositions for the treatment or prevention of emesis comprising a 5HT₃ receptor antagonist, an NK-1 receptor antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a method of treating or preventing emesis in a mammal, comprising administering to said mammal an antiemetic effective amount of a pharmaceutical composition comprising a 5HT₃ receptor antagonist, an NK-1 receptor antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a method of treating or preventing emesis in a mammal, comprising administering to said mammal a 5HT₃ receptor antagonist and an NK-1 receptor antagonist in amounts that render the combination of such two active agents effective in the treatment or prevention of such disorder.

A preferred embodiment of this invention relates to a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of emesis, as described above, wherein the 5HT₃ receptor antagonist is selected from ondansetron, tropisetron and granisetron.

Other preferred embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the treatment of emesis, such as those described above, wherein the NK-1 receptor antagonist is selected from the group consisting of:

(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-trifluoromethoxyphenyl)piperidine;
 (2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
 (2S,3S)-3-(2-ethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
 (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 2-(diphenylmethyl)-N-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
 (2S,3S)-3-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzyl]amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(2-difluoromethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-2-phenyl-3-[2-(2,2,2-trifluoroethoxybenzyl)-aminopiperidine];
 (2S,3S)-2-phenyl-3-(2-trifluoromethoxybenzyl)aminopiperidine;
 cis-3-(2-chlorobenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 cis-3-(2-trifluoromethylbenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-fluorophenyl)-piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-chlorophenyl)-piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-methylphenyl)-piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-fluorophenyl)-piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-chlorophenyl)-piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methylphenyl)-piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-fluorophenyl)-piperidine;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isobutylamide;

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamide;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-2-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid; and

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

and the pharmaceutically acceptable salts of the foregoing compounds.

will be administered to an average 70 kg adult human in an amount ranging from about 0.36 to about 8.6 mg per kg body weight of the subject being treated per day, in single or divided doses, preferably from about 0.36 to about 4.3 mg/kg, and the 5HT₃ receptor antagonist will be administered in an amount ranging from about 0.007 to about 0.17 mg per kg body weight of the subject being treated per day, in single or divided doses, preferably from about 0.007 to about 0.07 mg/kg/day when administered parenterally and from about 0.029 to about 0.17 mg/kg/day when administered orally. Variations may nevertheless 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 effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The NK-1 receptor antagonists and the 5HT₃ receptor antagonists that are employed in the pharmaceutical compositions and methods of this invention are hereinafter also referred to as "therapeutic agents". The therapeutic agents can be administered via either the oral or parenteral route. Compositions containing both an NK-1 receptor antagonist and a 5HT₃ receptor antagonist will generally be administered orally or parenterally daily, in single or divided doses, so that the total amount of each active agent administered falls within the above guidelines.

The therapeutic agents may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of this 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, suppositories, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the therapeutic compounds of this invention, when administered separately (i.e., not in the same pharmaceutical composition) are present in such dosage forms at concentration levels ranging from 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 tabletting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin 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 therapeutic agent in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular 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.

The activity of certain therapeutic agents as substance P receptor antagonists may be determined by their ability to inhibit the binding of substance P at its receptor sites in bovine caudate tissue, employing radioactive ligands to visualize the tachykinin receptors by means of autoradiography. The substance P antagonizing activity of the herein described compounds may be evaluated by using the standard assay procedure described by M. A. Cascieri *et al.*, as reported in the Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, p. 5158 (1983). This method essentially involves determining the concentration of the individual compound required to reduce by 50% the amount of radiolabelled substance P ligands at their receptor sites in said isolated cow tissues, thereby affording characteristic IC₅₀ values for each compound tested.

In this procedure, bovine caudate tissue is removed from a -70°C freezer and homogenized in 50 volumes (w/v.) of an ice-cold 50 mM Tris (i.e., trimethamine which is 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol) hydrochloride buffer having a pH of 7.7. The homogenate is centrifuged at 30,000 x G for a period of 20 minutes. The pellet is resuspended in 50 volumes of Tris buffer, rehomogenized and then recentrifuged at 30,000 x G for another twenty-minute period. The pellet is then resuspended in 40 volumes of ice-cold 50 mM Tris buffer (pH 7.7) containing 2 mM of calcium chloride, 2 mM of magnesium chloride, 4 µg/ml of bacitracin, 4µg/ml of leupeptin, 2µg of chymostatin and 200µ/ml of bovine serum albumin. This step completes the production of the tissue preparation.

The radioligand binding procedure is then carried out in the following manner, viz., by initiating the reaction via the addition of 100 µl of the test compound made up to a concentration of 1 µM, followed by the addition of 100 µl of