



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

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

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

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

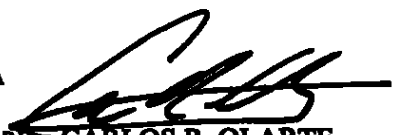
☒

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



3 2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

MIT : . 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 45,620
FECHA : JULIO 24 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 63563880 08300000
Fecha (RCB) : 2000-08-23 17:22:44
Folios: 04
Trámite : 632 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2329 DIVISION DE NUEVOS CRECIMIENTOS

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Val. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2885674	27,860,000.00

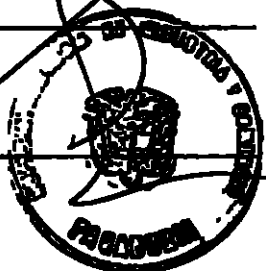
***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	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 :

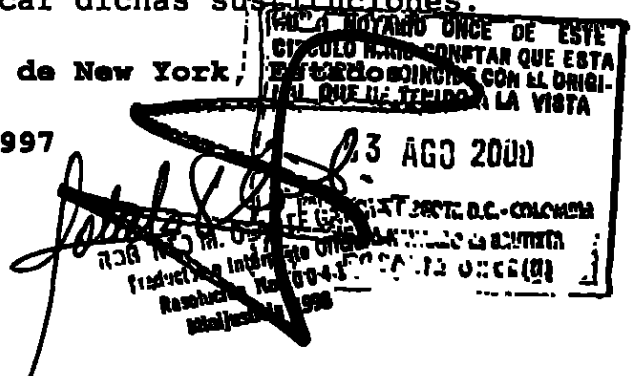
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



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

PODER

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



55

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

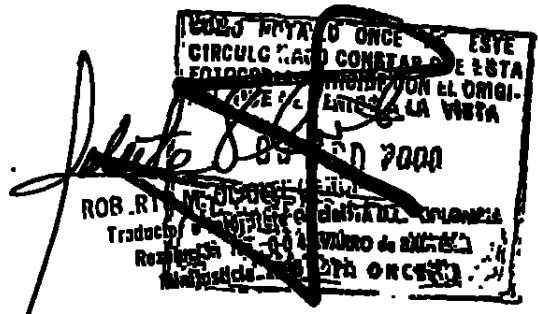
Notario Público, Estado de Nueva York

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 ~~7~~

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

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 en los siguientes documentos auténticos que exhibieron y que menciono específicamente de sus fechas y de su origen o procedencia

edicaciones 3, 4 y 5, enteradas en
s auténticos que
o específicamente
rigen o procedencia

ducts Inc. de fecha 24 de

John S. [Signature]

Minijusticia 1998

2

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
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 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No.21320

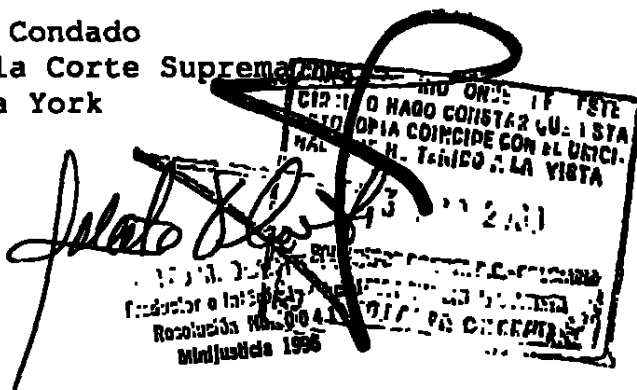
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York



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

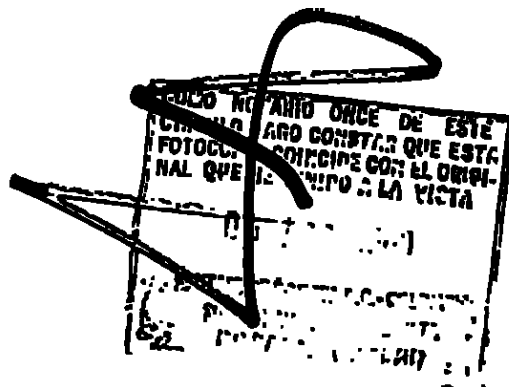
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

148381-2

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDEPENSA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

9

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.

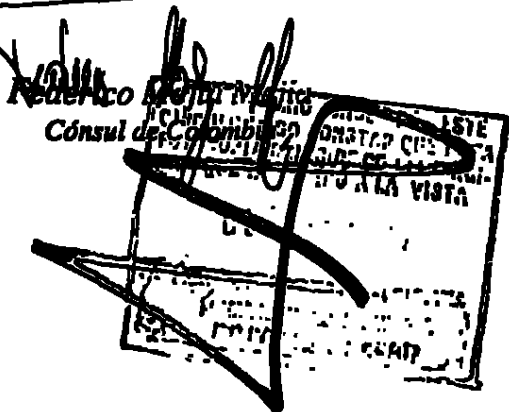
Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

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

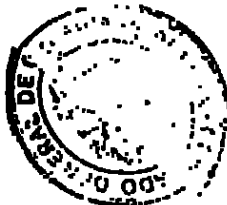
PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

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

1998 JUL 31
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
NUEVA YORK, NY



PFIZER PRODUCTS INC.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 PM 9:15

JEFE DE LEGACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

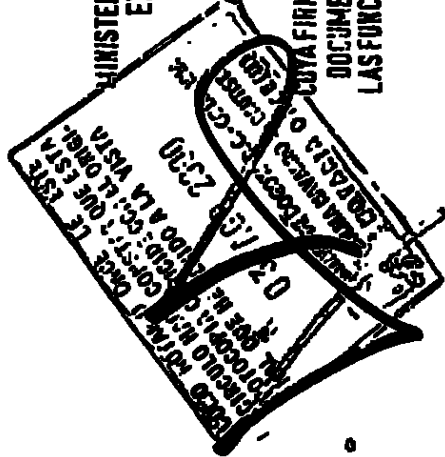
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Febr. 20

065918

Febr. 20

COTA FIRMA APARECE EN:
DOCUMENTO DESEMPEÑADO
LAS FUNCIONES INDICADAS



State of New York
County of New York, }

NEW YORK

21320

I, NORMAN GOODMAN, County 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

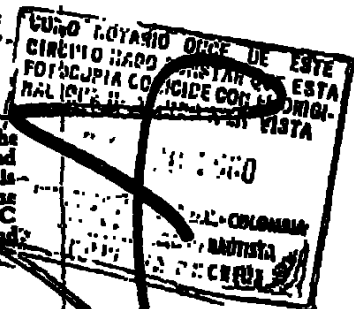
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his 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 \$1.00

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 3740

TELEFONO: 255-1400

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 for 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 ORDÓÑEZ 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, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, ^{continua atras} 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, deslstr 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

a los 8 días del mes de Octubre de 1997 y

State of New York
County of New York

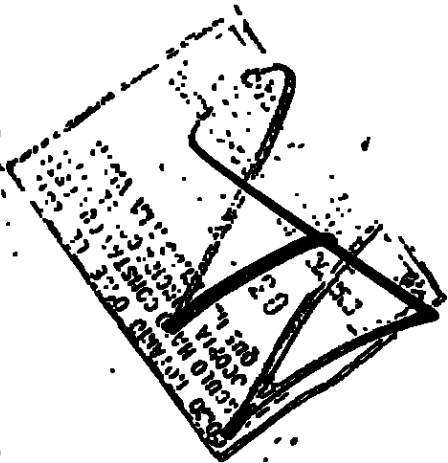
SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.

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.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 286-1468

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, 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 384859888

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 America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se le otorga el poder, está comprendido entre los
que constituyen su objeto social. CONSTA QUE ESTE
HA SIDO EL TITULO CON EL CUAL

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.

El Notario Público

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 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 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 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 enfermedades respiratorias e inflamatorias como asma y

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 taquicinas 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

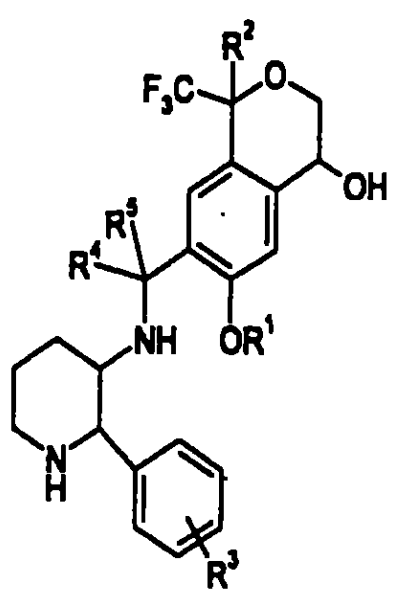
La presente invención proporciona compuestos éter cíclicos de piperidinilaminometiltrifluorometilo con la
25 siguiente fórmula química (I):

15 Z

3

5

10



(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que
R¹ es un alquilo C₁-C₆,
R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C_n o
fenilo,
R³ es hidrógeno o halo, y
R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C_n
o haloalquilo C₁-C₆.

15

20

25

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.

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 R¹ es un alquilo C₁-C₃, 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.

Otras realizaciones de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es metilo, R² es hidrógeno, metilo, trifluorometilo o fenilo, R³ es hidrógeno y R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

Un compuesto preferido específico de fórmula (I) es la (2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-1-trifluorometilisocroman-7-11)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.

R
~~X~~

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*
5 *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
10 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,

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 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 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 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, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias como fobia social y agorafobia, trastorno del estrés posttraumático, 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, 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,

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 adicciones 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

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.

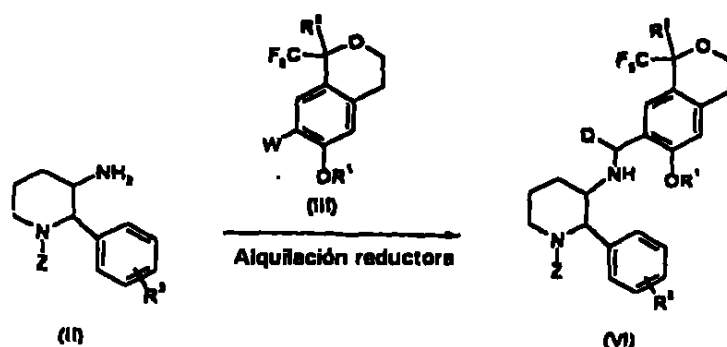
tetrafluoroisopropilo, pentafluoroisopropilo, hexafluoroisopropilo y similares.

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



Se puede sintetizar un compuesto de fórmula (VI) en el que Z es hidrógeno o un grupo protector de amino y Q es R' o R' 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 ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$), 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), 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
5 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
10 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
15 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,
20 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).

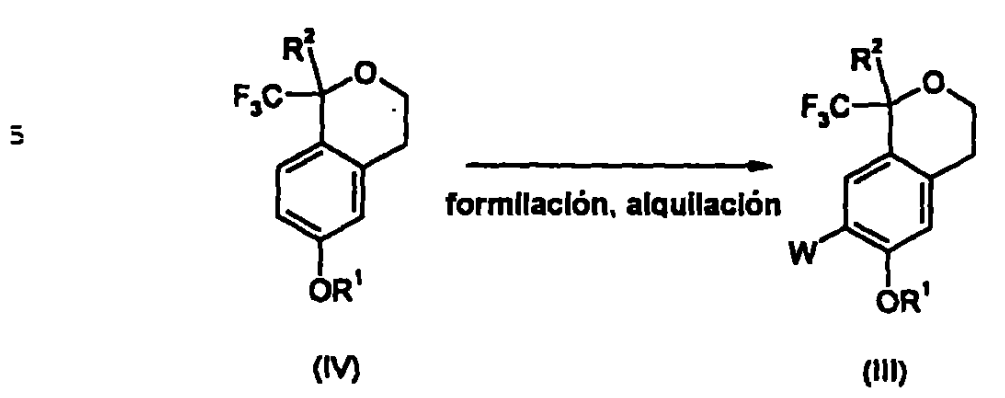
Puede prepararse un material de partida de fórmula (II)
25 mediante protección del nitrógeno de un compuesto de (2S,3S)-

27
X

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 87/03066. 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-BuCO)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 ($\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}/\text{TiCl}_4$), 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 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}/\text{TiCl}_4$ puede llevarse a cabo en un disolvente inerte a la reacción en

25 atmósfera de nitrógeno. Los disolventes adecuados incluyen

29

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 (I),
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. 387-, 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

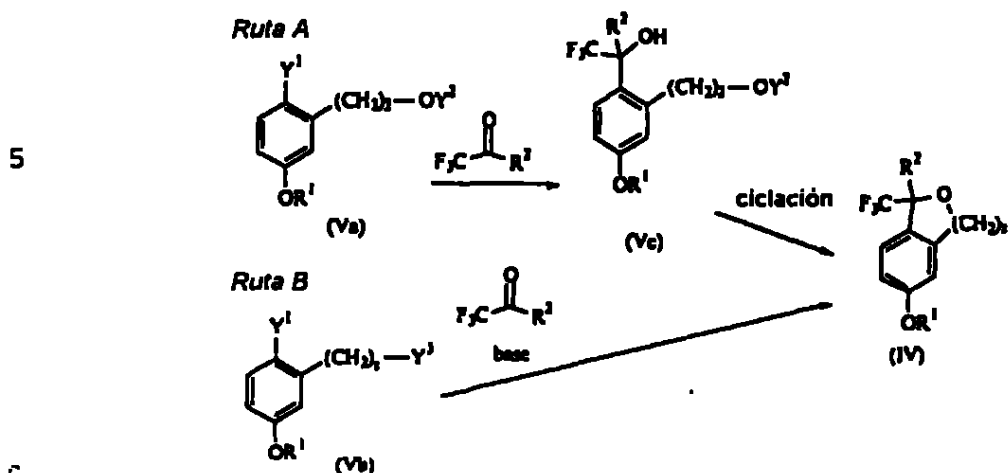
edición, 1992, pág. 539, y en las referencias de éste. Más específicamente, el compuesto (IV) puede hacerse reaccionar con un agente de acilación en presencia de un catalizador ácido para dar el compuesto (III). Los agentes acilantes
5 adecuados incluyen cloruro de acilo, fluoruro de acilo y anhídridos, 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. 2046, 1974) o los procedimientos ilustrados en el esquema 3.

20

25

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 Y¹ es Br, I o Cl (preferiblemente Br) e Y² es

15 hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo (de forma adecuada tetrahidropiraniolo, 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

20 carbonilo representado por CF₃C(=O)R² dando el diol (Vc). Si se requiere, el grupo protector de hidroxilo Y² 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

25 en presencia de compuestos organometálicos tales como n-

butil-litio, sec-butil-litio o terc-butil-litio. La metalación y posterior reacción con $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})\text{R}^1$ 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

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 Y¹ es un grupo saliente, a una ciclación de una etapa con CF₃C(=O)R¹ 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)R¹ y puede elevarse 25 la temperatura 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 R' 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.º 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

(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
5 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
10 cultivo (por ejemplo, tubos o matraces de fermentación' que se esterilizan entonces con vapor. Cada recipiente se inoculara 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
15 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
20 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
25 recipiente de biotransformación, se añade la disolución

32
X

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

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

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-hidroxí-3-naftoato)).

Los derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxí-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

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 5HT, 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

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 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 0,05 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 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 citado anteriormente, mientras que en otros casos pueden 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.

Los derivados de 1-trifluorometil-4-hidroxil-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 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

45
Z

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

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

47
27

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 μ g/ml) leupeptina (4 μ g/ml), quimostatina (2 μ g/ml) y fosforamidón (30 μ 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 cardíaca de rata. Más específicamente, la unión de verapamil se lleva a cabo como 25 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 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. 255, 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 jervo. 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

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, MgCl₂ 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 $T_{1/2}$ = ($T_{1/2}$ de microsoma vectores de control) / ($T_{1/2}$ 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

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-(5-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, 7,3 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

53

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 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-metoxifenil)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 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 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), 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,

55

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

5 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%
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), 6,76 (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)

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

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 ambiente durante 8 horas. Se eliminó el disolvente y se recristalizó en etanol dando el compuesto del título (88 mg, 26,4%), 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), 3,21-3,24 (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).

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-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), 2,64-2,74 (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

59

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 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, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,90 (dt, J=12, 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 disolución agitada de 6-hidroxi-1-metil-1-trifluorometilisocromano (79 g, 0,34 mol) y trietilamina (121 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-

60
27

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 eluida 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 (15,9 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

62
Z

sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente al vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluida 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: $[\alpha]_D^{25} = -75,44^\circ$ (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 120 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

C3
7

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-piperidín-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

64 ~~76~~

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 enjuagues 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 µM) 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

65 26

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.

66

<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)% acetoniitrilo: (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 eluidas que contenían el compuesto del título se recogieron, el disolvente de las mismas (acetoniitrilo) 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

62X
7

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.

<u>Procedimiento HPLC 2</u>	
5 Columna	Luna 5µ C18(2), 21,2 x 250 mm
Fase móvil	Gradiente lineal de 2-30 minutos, (5-75)% acetónitrilo: (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 231 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
15 acetato de amonio (fase móvil acuosa del procedimiento HPLC 1). Se eliminó el disolvente (acetónitrilo) del conjunto de

68
27

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)% acetonitrilo: (85-10)% tampón acuoso [ácido acético 20 mM en agua destilada, ajustado a pH 4,0 con H ₂ SO ₄ 1 N]

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.

campón fosfato de potasio 100 mM8,1 ml K_2HPO_4 100 mM en agua destilada1,9 ml KH_2PO_4 100 mM en agua destiladaDisolución de cofactor5 4 mg $NADP^+$ (por ejemplo

Sigma N-0505)

75 mg ácido isocítrico (por ejemplo

Sigma I-1252)

198 ml isocítrico deshidrogenasa (por ejemplo

10 Sigma I-2002)

302 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 (diámetro 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 μ l a 250 μ l 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+ (Espectrometría de masas por

21 X

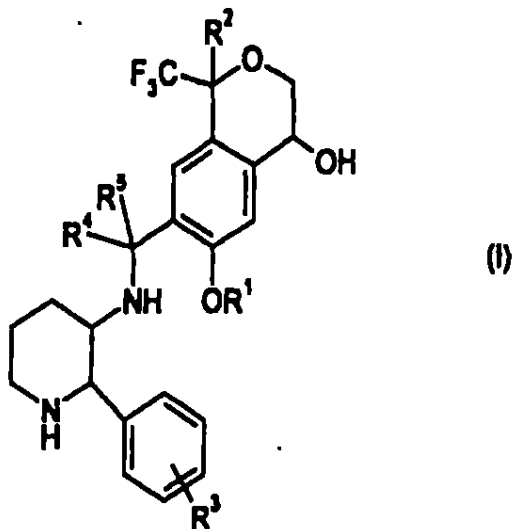
59

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(1)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que

R¹ es un alquilo C₁-C₆,

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

R³ es hidrógeno o halo, y

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

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

R² es hidrógeno o flúor, y

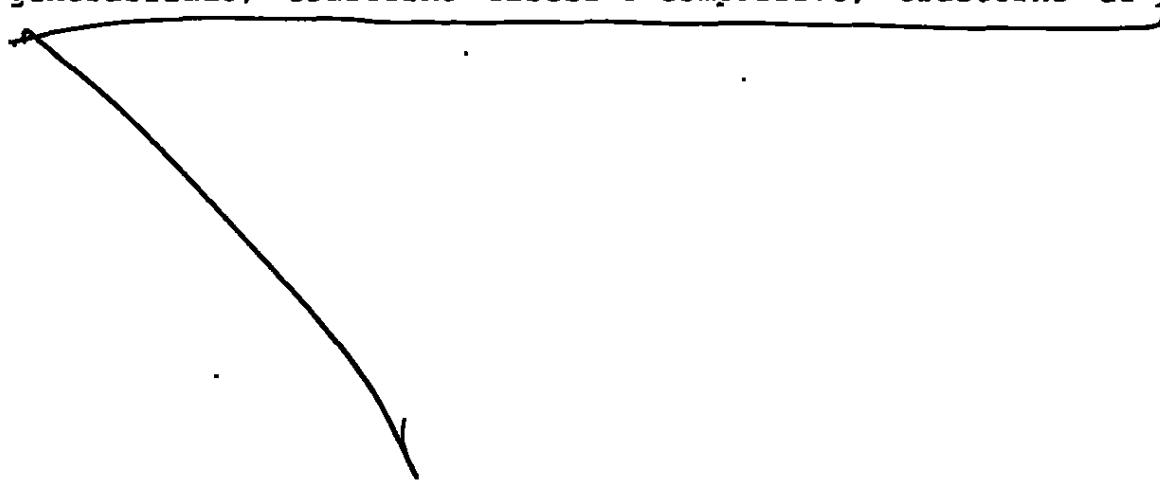
R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃.

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

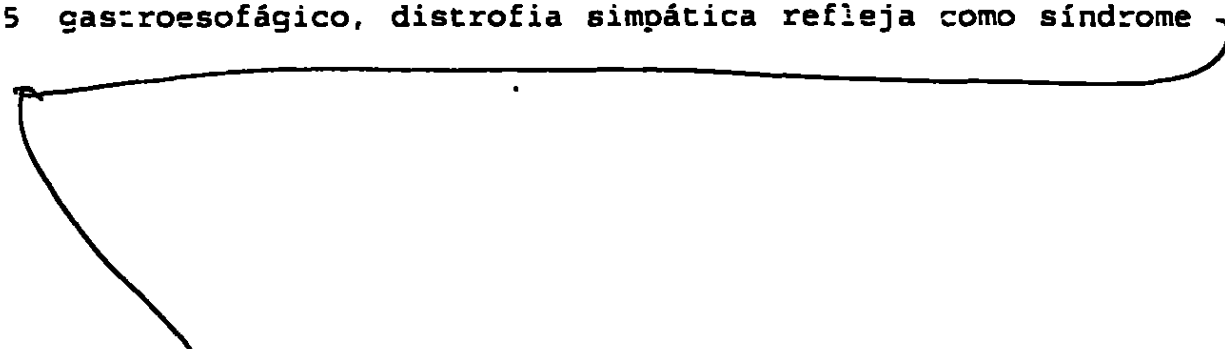
5. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un
15 trastorno o afección para el que se necesita actividad
antagonista hacia la sustancia P, en un mamífero, que
comprende una cantidad del compuesto de la reivindicación 1,
o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es
eficaz en el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



74

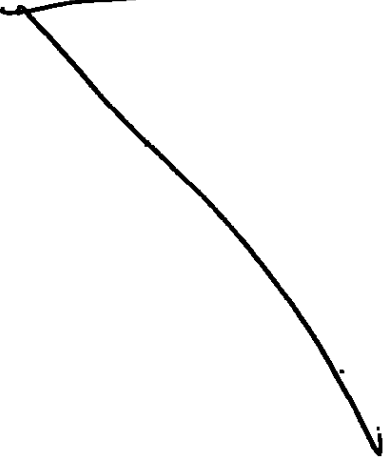
pánico, fobias como fobia social y agorafobia, trastorno del
estrés postraumático, trastorno de personalidad límite, dolor
agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras de
sol, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios como
5 artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, asma y
trastornos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



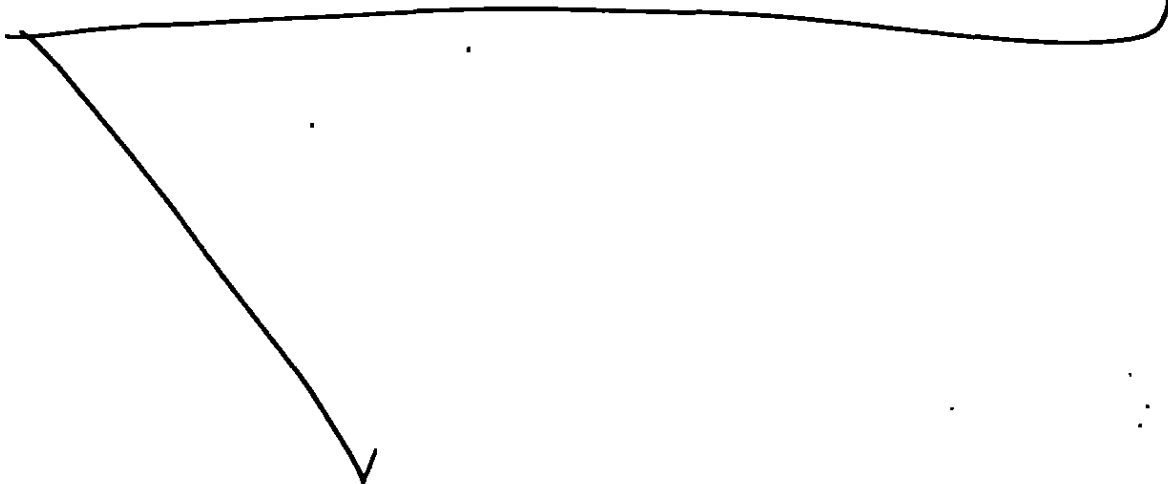
del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpes, cistitis, enfermedad del
5 intestino inflamado, síndrome del intestino irritable, colitis, 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

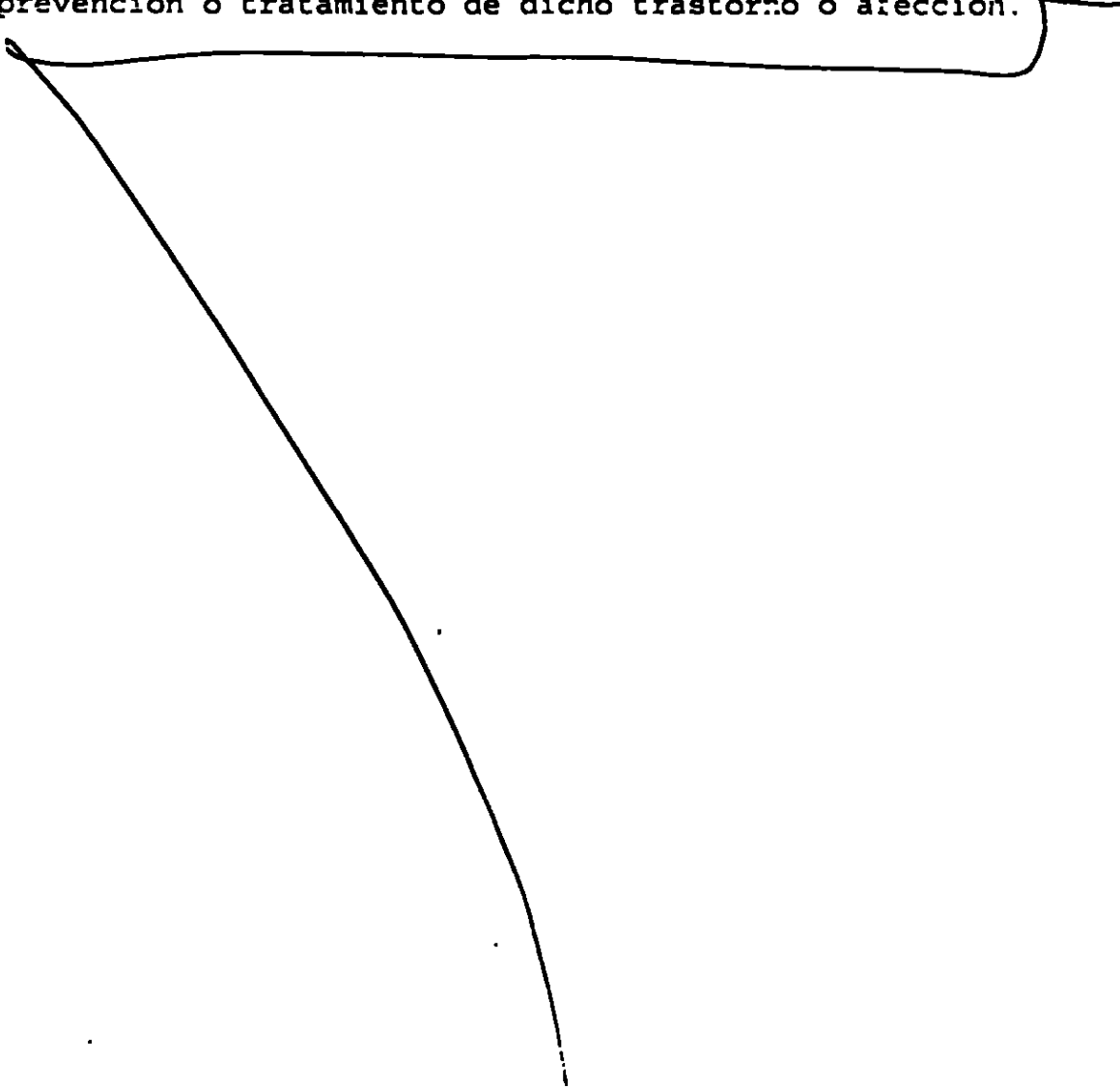


grave, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad
 generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de
 pánico, fobias como fobia social y agorafobia, trastorno del
 estrés postraumático, trastorno de personalidad límite, dolor
 5 agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras de
 sol, 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,



22

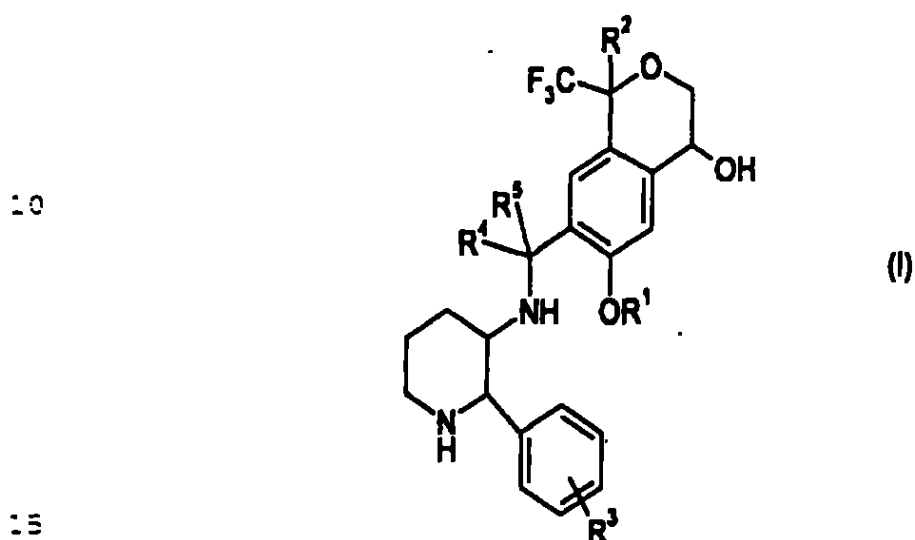
neuralgia, neuropatía periférica, trastorno de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja como síndrome del hombro/mano, trastornos de hipersensibilidad como a la hiedra venenosa, fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, 5 enfermedades reumáticas como fibrositis, eczema, rinitis, alergias, 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.



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-C_n,

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

20 R³ es hidrógeno o halo, y

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

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

79 ~~79~~

67

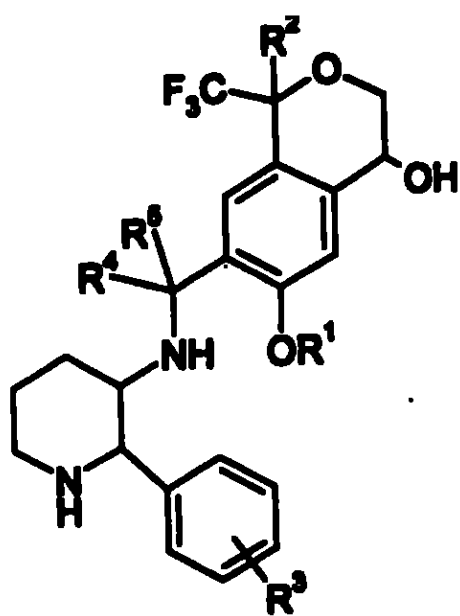
central, gastrointestinales y otros.

* folios 80 a 84 son fajetas, extractos y otras #2020/2.

Nota:

El folio 80 Arte 12x12 cm, fue retrada

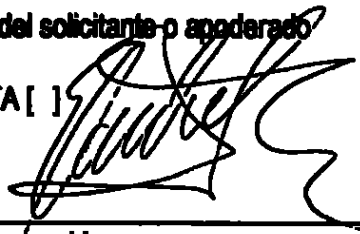
Abm 12/02



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 72	☐
• Resumen 78	☐
• Comprobante de Pago 3	☐
• Poder, cuando proceda 4	☐
• Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente	☐
• Firma del solicitante o apoderado 2	☐
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	☐
• Poder, cuando proceda	☐
• Firma del solicitante o apoderado	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-83080

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 la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☐ NO ☒ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

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: * Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

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., 25 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00 - 63080

CONCEPTO TÉCNICO N° 1822

Clasificación Internacional Patentes: A61K

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. |
| 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) anexo(s)

Bogotá, D.C., 10 noviembre de 2000.

202012

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-63080

AUTO 3016

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: 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 SEGUNDO: 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 23 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 23 NOV. 2000 Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022