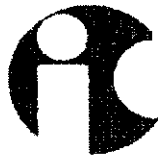




No. 11-056556-00000-0000

Fecha: 2011-05-09 15:28:16 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Ita. 11 PATENTEIYII EVO: 378 PASSEINACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

11-5655654. TÍTULO FORMA CRISTALINA DE UN COMPUESTO DE
4-[2-(2-FLUOROFENOXIMETIL)FENIL]PIPERIDINA.51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 211/2271. SOLICITANTE THERAVANCE, INC.DOMICILIO San Francisco, California, Estados Unidos74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



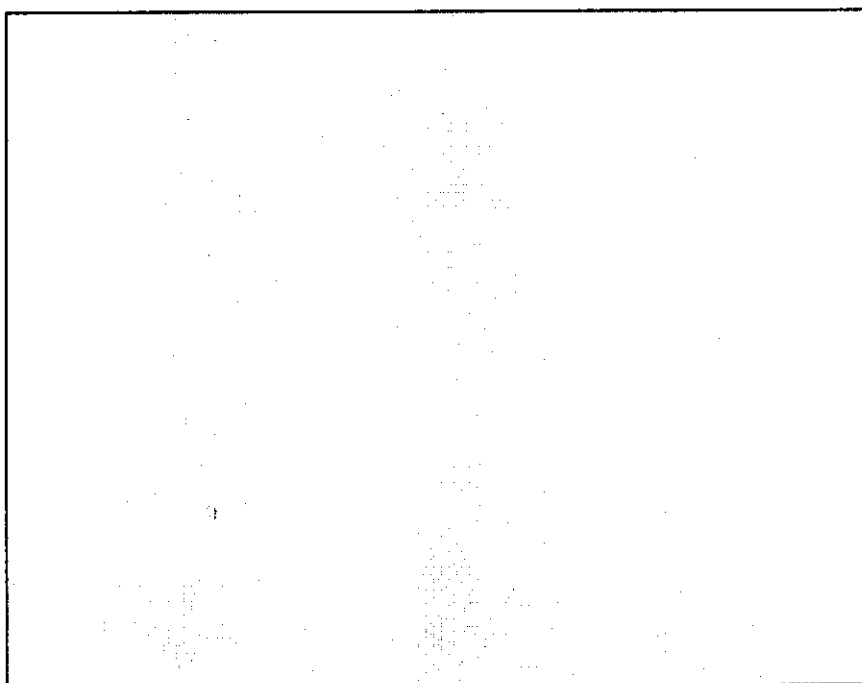
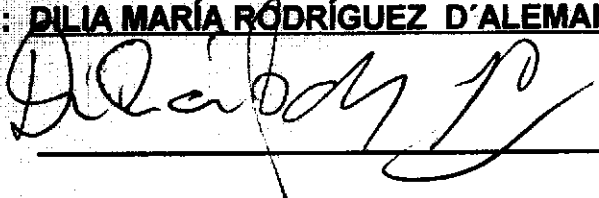
No. 11-056556-00000-0000

Fecha: 2011-05-09 15:28:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Evt: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 72

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: THERAVANCE, INC. Dirección: 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América. Nacionalidad o domicilio: San Francisco, California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/064306</u> Fecha <u>13 de noviembre de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO/2010/056939 A1</u> Fecha <u>20 de mayo de 2010</u>			
6 TÍTULO (54) <u>FORMA CRISTALINA DE UN COMPUESTO DE 4-[2-(2-FLUOROFENOXIMETIL)FENIL]PIPERIDINA.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07C 211/22</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>14 de noviembre de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/114,541</u>
9 Comprobante de pago No. <u>11-35976 // 11-36231 // 11-36335</u> Fecha <u>15 de abril de 2011</u>			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente****NOMBRE :** DILIA MARÍA RÓDRIGUEZ D'ALEMAN**FIRMA:** 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0035976 Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59
---	-----------------------	---

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	728.000.00	728.000.00
				\$728.000.00
=====				

SON: **SETECIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-056556-00000-0000

Fecha: 2011-05-09 15:28:16 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

P-2903
3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 8513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036231

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

=====

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-056556- -00000-0000

Fecha: 2011-05-09 15:28:16

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 72

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036335

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-056556- -00000-0000

Fecha: 2011-05-09 15:28:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

S

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:39

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Jeffrey A. Hagenah

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
THERAVANCE, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

901 Gateway Blvd, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Jeffrey A. Hagenah

legal representative(s) of
THERAVANCE, INC.

an organization existing under the laws of
State of Delaware, U.S.A.

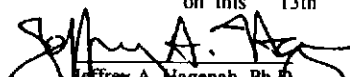
and in present execution of its business activity, domiciled at
901 Gateway Blvd, South San Francisco, CA 94080, U.S.A.

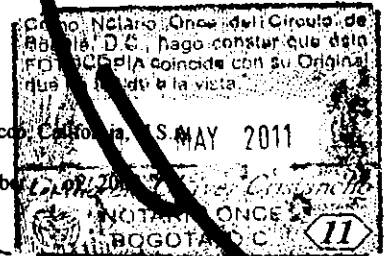
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at South San Francisco, California, U.S.A. MAY 2011

on this 13th day of November


Jeffrey A. Hagenah, Ph.D.
Vice President & Chief Patent Counsel
Firma / signature



(See attached Acknowledgment.)

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

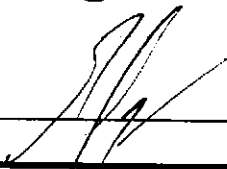
1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Maria Chuakay*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Maria Chuakay, Notary Public, State of California*
5. *At Sacramento, California*
6. *the 20th day of November 2008*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 612157*
9. *Seal/Stamp:*

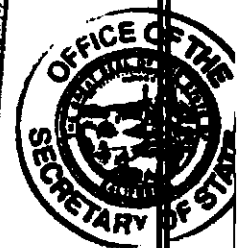
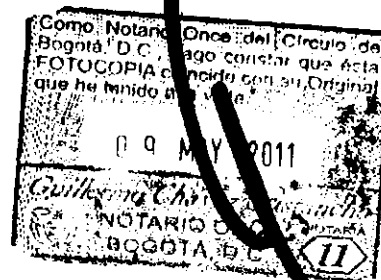
CERTIFIED



10. Signature

John Bowen
Secretary of State

BY 



ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

On 13 November 2008 before me, Maria Chuakay, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Jeffrey Hagenah

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) ~~is~~ are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he~~ ~~she~~ ~~they~~ executed the same in ~~his~~ ~~her~~ ~~their~~ authorized capacity(ies), and that by ~~his~~ ~~her~~ ~~their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

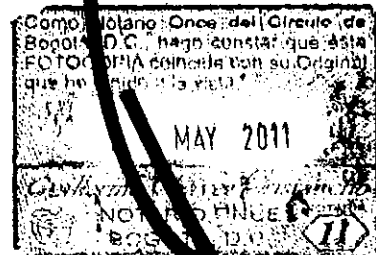
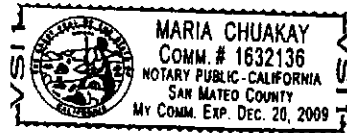
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature

Maria Chuakay

(Seal)



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 612157 de 20 DE NOVIEMBRE DE 2008 expedida en Estados Unidos de América correspondiente a un documento de poder en inglés y español (razón por la cual no se hace traducción adicional), otorgado por la sociedad THERAVANCE, INC, domiciliada en San Francisco, California, Estados Unidos de América, el 13 de noviembre de 2008, firmado por Jeffrey A. Hagenah, Ph.D., Vicepresidente & Consejero Principal de Patentes.

RECONOCIMIENTO

Estado De California
Condado de San Mateo

El 13 de noviembre de 2008 ante mí, MARIA CHUAKAY, Notario Público,

Nombre y Título del Oficial

personalmente compareció Jeffrey A. Hagenah

Quien probó ante mí con base en evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) inscritos en el instrumento anexo y me reconoció que él/ella/ellos ejecutaron el mismo en su capacidad autorizada y que por su(s) firma(s) en el instrumento la(s) persona(s) o la entidad a nombre de la cual dicha(s) persona(s) actuó(aron), ejecutó el instrumento.

Certifico bajo LA PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es correcto.

EN TESTIMONIO, pongo mi firma y sello oficial,

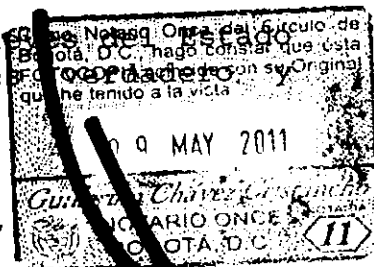
Firma y sello: Sello: María Chuakay

Comisión # 1632136

Notario Público-California

Condado de San Mateo

Mi comisión termina el 20 de diciembre de 2009



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Estado de California
Secretario de Estado

Requerido para uso en Colombia.

No para uso en los Estados Unidos de América.

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del oficial que firma el documento, la capacidad en la cual el oficial que firma el documento ha actuado y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**

Este documento público

2. Ha sido firmado por **Maria Chuakay**

3. Actuando en su calidad de Notario Público **Estado de California**

4. Lleva el sello/estampilla de **Maria Chuakay, Notario Público, Estado de California**

CERTIFICADO

5. En Sacramento, California

6. El día 20 de noviembre de 2007

7. Por Secretario de Estado Diputado, Estado de California

8. NO. 612157

9. Sello/Estampilla

(fdo) firma ilegible
Secretario de Estado

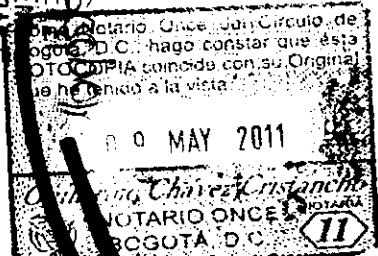
Por (firma ilegible)

Sello: Gran Sello del Estado de California y Sello de la Oficina del Secretario de Estado

10. Firma

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 DIC - 4 A 9:52
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
849933
FOLIO 1 DE 1
RECONOCIMIENTO DE FIRMAS
ASISTENCIAS INDICADAS



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

**FORMA CRISTALINA DE UN COMPUESTO DE 4-[2-(2-
FLUOROFENOXIMETIL)FENIL]PIPERIDINA**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una forma cristalina novedosa de un compuesto de 4-[2-(2-fluorofenoximetil)fenil]piperidina, que tiene actividad como inhibidor de la recaptación de la serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE). Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto cristalino o preparadas a partir de dicho compuesto, procesos e intermediarios para preparar el compuesto cristalino, y métodos para usar dicho compuesto para tratar un trastorno doloroso, tal como dolor neuropático, y otras afecciones.

ESTADO DEL ARTE

El dolor es una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con un daño real o potencial al tejido, o que se describe en términos de dicho daño (de acuerdo con la terminología del dolor de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor [IASP, del inglés *International Association for the Study of Pain*]). El dolor crónico persiste más allá del dolor agudo o más allá del tiempo esperado para que una herida se cure (American Pain Society, "*Pain Control in the Primary Care Setting*," 2006:15). El dolor neuropático es un dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. El dolor neuropático periférico ocurre cuando la lesión o disfunción afecta el sistema nervioso periférico; el dolor neuropático central, cuando la lesión o disfunción afecta el sistema nervioso central (IASP).

Varios tipos de agentes terapéuticos se usan en la actualidad para tratar el dolor neuropático con inclusión de, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina y norepinefrina, ligandos de los canales de calcio (por ej., gabapentina y pregabalina), lidocaína tópica, y agonistas opioides (por ej., morfina, oxicodona, metadona, levorfanol y tramadol).

El compuesto de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina, descrito en la presente,

12

inhibe la recaptación tanto de la serotonina como de la norepinefrina al unirse a los transportadores de serotonina y norepinefrina. Cuando se preparan compuestos para almacenamiento a largo plazo, y cuando se prepararan composiciones y formulaciones farmacéuticas, con frecuencia es deseable obtener una forma cristalina del agente terapéutico que no sea higroscópica ni deliquescente. También es ventajoso obtener una forma cristalina que tenga un punto de fusión relativamente alto (es decir, superior a aproximadamente 150 °C), que permite que el material sea procesado –por ejemplo, micronizado– sin descomposición significativa. Por consiguiente, es necesaria una forma no deliquescente de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina que tenga un nivel aceptable de higroscopicidad y un punto de fusión relativamente alto.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina.

Un aspecto de la invención se refiere a los procesos para preparar una sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina. En una forma de realización, un proceso para preparar una sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina comprende los pasos de: a) tratar una sal clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina con acetato de etilo y etanol hasta la completa disolución; b) enfriar para efectuar la cristalización; c) aislar los sólidos resultantes para formar la sal clorhidrato cristalina de la invención. En otra forma de realización, esta sal clorhidrato cristalina es además d) tratada con isopropanol y agua hasta la completa disolución; e) enfriada para efectuar la cristalización; y f) aislada de los sólidos resultantes para formar la sal clorhidrato cristalina de la invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para purificar 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina. En una forma de realización, este proceso comprende formar una sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina. La invención también se refiere a productos preparados mediante los procesos descritos en la

presente.

Un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina. Dichas composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes activos tales como agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes anti-Parkinson, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina duales, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de la norepinefrina, agonistas opioides, antagonistas opioides, inhibidores de la recaptación de la serotonina selectivos, bloqueadores de los canales de calcio, simpatolíticos, y combinaciones de los mismos. Por consiguiente, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende la sal cristalina de la invención, un segundo agente activo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de agentes activos, que comprende la sal cristalina de la invención y un segundo agente activo. La sal cristalina de la invención puede ser formulada en forma conjunta o separada del agente o agentes adicionales. Cuando es formulada por separado, se puede incluir un portador farmacéuticamente con el o los agentes adicionales. Por ende, otro aspecto más de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, en donde dicha combinación comprende: una primera composición farmacéutica que comprende la sal cristalina de la invención y un primer portador farmacéuticamente aceptable; y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo agente activo y un segundo portador farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a un kit que contiene dichas composiciones farmacéuticas; por ejemplo, donde las primera y segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

El compuesto de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina posee actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina. Se espera que la sal clorhidrato cristalina de este compuesto tenga la misma actividad y, por ende, la misma utilidad como agente terapéutico para tratar pacientes que padecen de una enfermedad o trastorno que es tratado mediante la inhibición del transportador de

14

la serotonina y/o la norepinefrina. Por ende, un aspecto de la invención se refiere a un método para tratar: un trastorno doloroso tal como dolor neuropático o fibromialgia; un trastorno depresivo tal como depresión severa; un trastorno afectivo tal como un trastorno de la ansiedad; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; un trastorno cognitivo tal como demencia; incontinencia urinaria por stress; síndrome de fatiga crónica; obesidad; o síntomas vasomotores asociados con menopausia, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención.

Otro aspecto más de la invención se refiere al uso del compuesto cristalino de la invención para la fabricación de medicamentos, especialmente para la fabricación de medicamentos útiles para tratar trastornos dolorosos, trastornos depresivos, trastornos afectivos, trastornos por déficit de atención con hiperactividad, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria por stress, para inhibir la recaptación de la serotonina en un mamífero, o para inhibir la recaptación de la norepinefrina en un mamífero. Otros aspectos y formas de realización de la invención se revelan en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Varios aspectos de la presente invención son ilustrados por referencia a los dibujos adjuntos.

La FIG. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD, del inglés *Powder X-Ray Diffraction*) de la sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina. La FIG. 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC, del inglés *Differential Scanning Calorimetry*) y una traza de análisis térmico gravimétrico (TGA, del inglés *Thermal Gravimetric Analysis*). La FIG. 3 muestra un perfil de sorción de humedad dinámica (DMS, del inglés *Dynamic Moisture Sorption*). La FIG. 4 es un imagen micrográfica. La FIG. 5 es una imagen microscópica de un celda unitaria del cristal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención provee una sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina. En forma sorprendente, se ha encontrado que este compuesto cristalino no es deliquescente, incluso cuando se expone a humedad atmosférica. Asimismo, este compuesto cristalino tiene un nivel aceptable de higroscopicidad y un punto de fusión alto.

El cristal único de la molécula de la droga exhibe una simetría monoclinica (grupo espacial $P2_1C$), con los siguientes parámetros de celda unitaria: $A=C=90^\circ$, $B=104,595^\circ$; $a=11,631 \text{ \AA}$, $b=7,057 \text{ \AA}$, $c=42,532 \text{ \AA}$. Si bien no se pretende supeditarse a la teoría, sobre la base de los datos cristalográficos mediante rayos X, se cree que el cristal se conforma alrededor de la molécula de agua, y el contenido de agua fue determinado a partir del factor de ocupación de agua en la celda unitaria usando los parámetros de movimiento térmico de los átomos y factores estructurales observados en su totalidad.

Por ende, en una forma de realización, la sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina puede contener una cierta cantidad de agua que es absorbida sobre la superficie del material cristalino o forma parte de la estructura cristalina.

En una forma de realización particular, la sal clorhidrato cristalina puede contener una cantidad de agua que abarca desde aproximadamente 0,2% en peso hasta aproximadamente 0,8% en peso que es absorbida sobre la superficie cristalina; y, en otra forma de realización, desde aproximadamente 0,4% en peso hasta aproximadamente 0,6% en peso.

En incluso otra forma de realización particular, la sal clorhidrato cristalina puede contener desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 0,50 moles de agua que forman parte de la estructura cristalina; y, en otra forma de realización, desde aproximadamente 0,30 hasta aproximadamente 0,40 moles. En una forma de realización de ejemplo, existen aproximadamente 0,32 moles de agua presentes por cada mol de sal clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina.

16

DEFINICIONES

Cuando se describen los compuestos, las composiciones, los métodos y los procesos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario. Asimismo, tal como se usan en la presente, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen las correspondientes formas en plural, a menos que el contexto de uso claramente dicte lo contrario. Los términos "comprender", "incluir" y "tener" están destinados a ser inclusivos y significan que pueden existir elementos adicionales distintos a los elementos listados. Ha de entenderse que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción y otros, usados en la presente, están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario. Por consiguiente, los números establecidos en la presente son aproximaciones que pueden variar según las propiedades deseadas que se busca obtener mediante la presente invención. Al menos –y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones– cada número debería al menos ser considerado a la luz de los dígitos significativos informados y aplicando técnicas comunes de redondeo.

Tal como se usa en la presente, la frase "de la fórmula", "que tiene/n la fórmula" o "que tiene/n la estructura" no pretende ser limitativa y se usa de la misma manera en la que el término "comprender" es comúnmente empleado.

El término "punto de fusión", tal como se usa en la presente, hace referencia a la temperatura a la cual se observa el máximo flujo de calor endotérmico mediante calorimetría diferencial de barrido, para la transición térmica que corresponde al cambio de fase sólida a líquida.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es inaceptable a nivel biológico o de otra forma inaceptable cuando se usa en la invención. Por ejemplo, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que puede ser incorporado en una composición y administrado a un paciente sin causar efectos biológicos inaceptables o interactuar de manera inaceptable con otros componentes de la composición.

17

Dichos materiales farmacéuticamente aceptables típicamente han cumplido con las normas de evaluación de toxicología y fabricación, e incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados por la U.S. Food and Drug Administration.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que lo necesita; es decir, la cantidad de droga necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar el dolor neuropático es una cantidad de compuesto necesaria para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas del dolor neuropático o para tratar la causa subyacente del dolor neuropático. Por otro lado, el término "cantidad efectiva" hace referencia a una cantidad suficiente para obtener el resultado deseado, que puede no necesariamente ser un resultado terapéutico. Por ejemplo, cuando se estudia un sistema que comprende un transportador de la norepinefrina, una "cantidad efectiva" puede ser la cantidad necesaria para inhibir la recaptación de la norepinefrina.

El término "tratar" o "tratamiento", tal como se usa en la presente, hace referencia a tratar o brindar tratamiento para una enfermedad o condición médica (tal como dolor neuropático) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano), que incluye uno o más de los siguientes rasgos: (a) evitar que ocurra la enfermedad o condición médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o condición médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o condición médica, es decir, ralentizar o arrestar el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente. Por ejemplo, el término "tratar dolor neuropático" incluiría evitar que ocurra el dolor neuropático, mejorar el dolor neuropático, suprimir el dolor neuropático, y aliviar los síntomas de dolor neuropático. El término "paciente" está destinado a incluir aquellos mamíferos, tales como humanos, que necesitan de tratamiento o prevención de la enfermedad, que en el presente están siendo tratados para la prevención de la enfermedad o tratamiento de una enfermedad o condición médica específicas, así como también examinar a los sujetos en los

cuales los compuestos de la invención están siendo evaluados o están siendo usados en un ensayo, por ejemplo un modelo animal.

Todos los otros términos usados en la presente están destinados a tener su significado común como lo entienden las técnicas experimentados en el arte al cual pertenecen.

El compuesto cristalino de la invención se puede sintetizar a partir de materiales de inicio fácilmente disponibles, tal como se describe con posterioridad en la presente, y en los Ejemplos. Ha de apreciarse que, cuando se presentan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se establezca lo contrario. Ha de notarse que, si bien se presentan condiciones de proceso específicas (es decir, temperaturas de cristalización, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.) también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se establezca lo contrario. En algunos casos, las reacciones o cristalizaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y no se tomó una medición real de la temperatura. Debe entenderse que la temperatura ambiente puede considerarse una temperatura dentro del rango comúnmente asociado con la temperatura ambiente en un entorno de laboratorio, y típicamente oscilará en el rango de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 50 °C. En otros casos, las reacciones o cristalizaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y la temperatura efectivamente se midió y se registró.

Por lo general, la cristalización se realiza en un diluyente inerte o sistema solvente adecuados, cuyos ejemplos incluyen, mas no se limita a: metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetato de etilo, acetonitrilo, diclorometano, metil *t*-butil éter, y similares, y mezclas de los mismos, opcionalmente con contenido de agua. Una vez completa la cristalización, el compuesto cristalino se puede aislar de la mezcla de reacción a través de cualquier medio convencional tal como precipitación, concentración, centrifugación y similares.

El compuesto de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina empleado en la invención se puede preparar fácilmente a partir de materiales de inicio y reactivos disponibles a nivel comercial, usando los procedimientos descritos en los Ejemplos. Las relaciones molares

19

descritas en los métodos de la invención se pueden determinar con facilidad mediante los varios métodos disponibles para los técnicos versados en el arte. Por ejemplo, dichas relaciones molares se pueden determinar fácilmente mediante ^1H NMR. En forma alternativa, se pueden usar análisis elemental y métodos de HPLC para determinar la relación molar.

En general, el compuesto cristalino de la invención se puede preparar al tratar 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina con un diluyente inerte hasta la completa disolución. Los diluyentes inertes adecuados incluyen, a modo de ilustración mas no de limitación: acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, metil etil cetona, metanol, etanol, isopropanol, agua, y otros. Otros diluyentes inertes adecuados incluyen, a modo de ilustración mas no de limitación: combinaciones de diluyentes inertes tales como acetona con agua, acetonitrilo con agua, etanol y acetato de etilo, metanol y agua, e isopropanol y agua. En una forma de realización particular, el diluyente inerte es acetato de etilo o una combinación de isopropanol con agua. Por lo general, la disolución se lleva a cabo a una temperatura que oscila entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 90 °C; en una forma de realización, a una temperatura que oscila entre aproximadamente 60 °C y 80 °C; y, en otra forma de realización, a una temperatura que oscila entre aproximadamente 65 °C y 75 °C. La solución luego se enfría para formar el compuesto cristalino de la invención. En una forma de realización particular, la solución se enfría a una temperatura que oscila entre aproximadamente 20 °C y 30 °C, tal como de 25 °C. Después de un lapso de tiempo adecuado, se observarán los cristales. En una forma de realización, los cristales se observan después de un periodo de aproximadamente 1 hora. Una vez que se observaron los cristales, el volumen del licor madre se puede reducir, y los cristales se pueden aislar y secar. En una forma de realización, una vez que se observan los cristales, se deja que los cristales se desarrollen durante un periodo de aproximadamente 12 a 24 horas antes del aislamiento.

En una forma de realización, el compuesto cristalino de la invención es preparado al tratar la sal clorhidrato 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina con acetato de etilo y etanol hasta la completa disolución y enfriar para efectuar la cristalización. Los cristales luego se aíslan para formar una sal clorhidrato cristalina que tiene una pureza típicamente superior al 99%.

20

Típicamente, este proceso se puede realizar a cualesquiera de los rangos de temperatura mencionados. Por ejemplo, la disolución se puede efectuar a una temperatura que abarca desde aproximadamente 65 °C hasta 70 °C, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente.

La misma forma cristalina se puede preparar con una pureza ligeramente superior y mejores propiedades higroscópicas mediante recristalización. Por ende, en otra forma de realización, la sal clorhidrato cristalina preparada usando acetato de etilo y etanol es recristalizada con isopropanol y agua –es decir, tratada con isopropanol y agua– hasta la completa disolución y enfriada para efectuar la cristalización. Los sólidos resultantes luego se pueden aislar y secar para formar el compuesto cristalino de la invención. Típicamente, este proceso se puede llevar a cabo a cualesquiera de los rangos de temperatura mencionados. Por ejemplo, la disolución se puede efectuar a aproximadamente 75 °C, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. La relación en volumen del isopropanol con respecto al agua se encuentra típicamente en el rango de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 21:1; por ejemplo, en una forma de realización, de aproximadamente 10:1 y en otra forma de realización de aproximadamente 20:1.

El material de inicio de sal clorhidrato se puede preparar mediante las técnicas que son ampliamente conocidas en el arte, y los ejemplos se proveen en los Ejemplos de la presente. Por ejemplo, el *t*-butil éster del ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico se puede desproteger usando ácido clorhídrico en etanol para formar la sal clorhidrato.

PROPIEDADES CRISTALINAS

Entre otras ventajas, se ha descubierto que la formación de una sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina es útil para purificar el compuesto en sí mismo. Por ejemplo, la sal clorhidrato cristalina de la invención tiene una pureza superior al 99,0%.

Tal como es ampliamente conocido en el campo de la difracción de rayos X en polvo, las alturas relativas de los picos de los espectros de PXRD dependen de numerosos factores relativos a la preparación de la muestra y la geometría del instrumento, mientras que las posiciones de los picos son relativamente independientes de los detalles experimentales. Se obtuvo un patrón de

2

PXRD tal como se establece en el Ejemplo 4. Por ende, en una forma de realización, el compuesto cristalino de la invención se caracteriza por un patrón de PXRD que tiene ciertas posiciones de los picos.

El compuesto cristalino se caracteriza por un patrón de PXRD en el cual las posiciones de los picos están sustancialmente en concordancia con las ilustradas en la FIG. 1. Esos picos se enuncian en la lista que sigue, en orden de intensidad relativa descendiente. Todas las intensidades de los picos de PXRD se corrigieron al sustraer la correspondiente intensidad de fondo para cada pico.

I%	2-Theta	I%	2-Theta
100	17.16	30	27.24
66	16.06	26	29.60
55	10.22	16	4.44
51	26.32	24	31.94
43	18.38	19	23.76
33	21.78	22	8.11
32	13.18		

Por ende, en una forma de realización, el compuesto cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) que comprende picos de difracción a valores 2θ de 4.44 ± 0.20 , 10.22 ± 0.20 , 17.16 ± 0.20 , y 21.78 ± 0.20 ; y además se caracteriza por tener uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados de 8.11 ± 0.20 , 13.18 ± 0.20 , 16.06 ± 0.20 , 18.38 ± 0.20 , 23.76 ± 0.20 , 26.32 ± 0.20 , 27.24 ± 0.20 , 29.60 ± 0.20 , y 31.94 ± 0.20 .

Se obtuvo una traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se establece en el Ejemplo 5. Por ende, en una forma de realización, el compuesto cristalino se caracteriza por su termograma de DSC. En una forma de realización, el compuesto cristalino se caracteriza por un termograma de DSC que muestra un punto de fusión de aproximadamente $196.9\text{ }^{\circ}\text{C}$, sin descomposición térmica significativa inferior a aproximadamente $200.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, como se observa en

22

la FIG. 2.

El análisis termogravimétrico (TGA, del inglés *Thermogravimetric Analysis*) se realizó sobre el compuesto cristalino tal como se describió en el Ejemplo 5. Por ende, en una forma de realización, el compuesto cristalino se caracteriza por su traza de TGA. En una forma de realización, el compuesto cristalino se caracteriza por una traza de TGA que muestra una pérdida de solventes y/o agua (aproximadamente 0.5%) a temperaturas inferiores a aproximadamente 150.0 °C, como se observa en la FIG. 2.

Se ha demostrado que el compuesto cristalino de la invención tiene un perfil reversible de sorción/desorción con niveles aceptables de higroscopicidad. Por ejemplo, el compuesto cristalino tiene propensión a higroscopicidad mínima o nula, y ha exhibido menos de aproximadamente 2.0% de ganancia en peso cuando se expuso a hasta el 90% de humedad relativa, como se observa en la FIG. 3.

Estas propiedades del compuesto cristalino de la invención están ilustradas, además, en los Ejemplos que siguen.

UTILIDAD

El compuesto de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina posee actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y norepinefrina. Por ende, se espera que este compuesto, así como también el compuesto cristalino de la invención, tenga utilidad terapéutica como inhibidor de la recaptación de la serotonina y norepinefrina (SNRI, del inglés *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*) combinado.

La constante de inhibición (K_i) de un compuesto es la concentración del ligando competitivo en un ensayo de competencia que ocuparía el 50% de los transportadores si ningún ligando estuviera presente. Los valores K_i se pueden determinar a partir de los estudios de unión de competencia de radioligando con ^3H -nisoxetina (para el transportador de la norepinefrina, NET) y ^3H -citalopram (para el transportador de la serotonina, SERT), tal como se describe en el Ensayo 1. Estos valores K_i derivan de los valores IC_{50} en el ensayo de unión usando la ecuación

23

de Cheng-Prusoff y el valor K_d del radioligando (Cheng & Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22(23):3099-3108). Los valores IC_{50} funcionales se pueden determinar en la inhibición funcional de los ensayos de captación descritos en el Ensayo 2. Estos valores IC_{50} se pueden convertir en valores K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff y el valor K_m del transmisor para el transportador. Se advierte, sin embargo, que las condiciones del ensayo de captación descritas en el Ensayo 2 son tales que los valores IC_{50} son muy cercanos a los valores K_i , de desearse una conversión matemática, ya que la concentración del neurotransmisor (5-HT o NE) usada en el ensayo está ampliamente por debajo de su valor K_m para el respectivo transportador.

Los ensayos de ejemplo para determinar la actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina y/o norepinefrina del compuesto cristalino de la invención incluyen, a modo de ilustración mas no de limitación: ensayos que miden la unión de SERT y NET, por ejemplo, tal como se describe en el Ensayo 1. Además, es de utilidad entender el nivel de unión de DAT y captación en un ensayo tal como el que se describe en el Ensayo 1. Los ensayos secundarios útiles incluyen ensayos de captación de neurotransmisores para medir la inhibición competitiva de la captación de la serotonina y norepinefrina en células que expresan el respectivo transportador recombinante de humano o rata (hSERT, hNET o hDAT) tal como se describe en el Ensayo 2, y ensayos de unión de radioligando y captación de neurotransmisores *ex vivo* que se usan para determinar la ocupación *in vivo* de SERT, NET y DAT en el tejido, tal como se describe en el Ensayo 3. Otros ensayos que son útiles para evaluar las propiedades farmacológicas incluyen los de la lista del Ensayo 4. Los ensayos *in vivo* de ejemplo incluyen la evaluación en pata con formol descrita en el Ensayo 5, que es una herramienta de predicción confiable de la eficacia clínica para el tratamiento de dolor neuropático, y el modelo de ligadura de los nervios espinales descrito en el Ensayo 6. Los ensayos mencionados con anterioridad son útiles para determinar la utilidad terapéutica, por ejemplo, la actividad de alivio del dolor neuropático, del compuesto cristalino de la invención. Otras propiedades y utilidades del compuesto cristalino de la invención se pueden demostrar usando varios ensayos *in vitro* e *in vivo* ampliamente conocidos para los técnicos versados en el arte.



Se espera que el compuesto cristalino de la invención sea útil para el tratamiento y/o la prevención de condiciones médicas en las cuales participa la regulación de la función de los transportadores de monoaminas, en particular aquellas condiciones mediadas por, o que responden a, la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Por ende, se espera que los pacientes que padecen de una enfermedad o un trastorno que se trata mediante la inhibición del transportador de la serotonina y/o la norepinefrina puedan ser tratados mediante la administración una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención. Dichas condiciones médicas incluyen, a modo de ejemplo: trastornos dolorosos tales como dolor neuropático, fibromialgia, y dolor crónico, trastornos depresivos tales como depresión severa, trastornos afectivos tales como un trastorno de la ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos cognitivos tales como demencia, e incontinencia urinaria por stress.

La cantidad de agente activo administrado por dosis o la cantidad total administrada por día pueden ser predeterminadas o pueden ser determinadas sobre la base del paciente individual al tener en cuenta numerosos factores, que incluyen la naturaleza y severidad de la condición del paciente, la condición que está siendo tratada, la edad, el peso y la salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía de administración, las consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, farmacocinética y perfiles de toxicología del agente activo y cualesquiera agentes secundarios que estén siendo administrados, y similares. El tratamiento de un paciente que padece de una enfermedad o condición médica (tal como dolor neuropático) puede comenzar con una dosis predeterminada o una dosis determinada por el médico a cargo, y continuará durante un período de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica. Los pacientes que se someten a dicho tratamiento por lo general serán monitorizados en forma rutinaria para determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, al tratar el dolor neuropático, una medición de la efectividad del tratamiento puede comprender la evaluación de la calidad de vida del paciente; por ej., mejoras en los patrones del sueño del paciente, asistencia al trabajo, habilidad para hacer ejercicio y desplazarse en forma ambulatoria, etc. Las escalas del dolor, que operan sobre una base puntual, también se pueden usar para evaluar el nivel de dolor de un paciente. Los

25

indicadores de otras enfermedades y condiciones descritas en la presente, son ampliamente conocidos por los técnicos versados en el arte, y se encuentran fácilmente disponibles para el médico responsable. La monitorización continua por parte del médico asegurará la cantidad de agente activo óptima a ser administrada en cualquier momento determinado, así como también facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto tiene particular valor cuando también se están administrando agentes secundarios, ya que su selección, dosis y duración de terapia también pueden necesitar un ajuste. De esta manera, el régimen de tratamiento y plan de dosificación se pueden ajustar en el curso de la terapia de tal manera que se administre la menor cantidad de agente activo que exhiba la efectividad deseada y, además, que la administración continúe solamente el tiempo necesario para tratar con éxito la enfermedad o condición médica.

Trastornos dolorosos

Los SNRI han demostrado tener un efecto beneficioso sobre el dolor tal como neuropatía diabética dolorosa (duloxetina, Goldstein y colaboradores (2005) *Pain* 116:109-118; venlafaxina, Rowbotham y colaboradores (2004) *Pain* 110:697-706), fibromialgia (duloxetina, Russell y colaboradores (2008) *Pain* 136(3):432-444; milnaciprán, Vitton y colaboradores (2004) *Human Psychopharmacology* 19:S27-S35), y migraña (venlafaxina, Ozyalcin y colaboradores (2005) *Headache* 45(2):144-152). Por ende, una forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar un trastorno doloroso, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad que es suficiente para aliviar el dolor. Los trastornos dolorosos de ejemplo incluyen, a modo de ilustración: dolor agudo, dolor persistente, dolor crónico, dolor inflamatorio y dolor neuropático. Más específicamente, estos incluyen dolor asociado con, o causado por: artritis; dolor de espalda con inclusión de dolor de cintura crónico; cáncer, con inclusión de dolor relacionado con tumores (por ej., dolor de huesos, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) y dolor asociado con la terapia contra el cáncer (por ej., síndrome post-quimioterapia, síndrome del dolor post-quirúrgico y síndrome post-radiación); síndrome del túnel carpiano; fibromialgia; dolores de cabeza con inclusión de dolor de cabeza por tensión

crónica; inflamación asociada con polimialgia, artritis reumatoide y osteoartritis; migraña; dolor neuropático con inclusión de síndrome de dolor regional complejo; dolor general; dolor post-operatorio; dolor de hombros; síndromes de dolores centrales, con inclusión de dolor post-infarto, y dolor asociado con lesiones del cordón espinal y esclerosis múltiple; dolor de miembro fantasma; dolor asociado con enfermedad de Parkinson; y dolor visceral (por ej., síndrome del colon irritable). Es de particular interés el tratamiento del dolor neuropático, que incluye neuropatía diabética periférica (DPN, del inglés *Diabetic Peripheral Neuropathy*), neuropatía relacionada con HIV, neuralgia post-herpética (PHN, del inglés *Post-Herpetic Neuralgia*), y neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Cuando se usan para tratar trastornos dolorosos, tales como dolor neuropático, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, con inclusión de anticonvulsivos, antidepresivos, relajantes musculares, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, del inglés *non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents*), agonistas opioides, antagonistas opioides, inhibidores de la recaptación de la serotonina selectivos, bloqueadores de los canales de calcio, y simpatolíticos. Los compuestos de ejemplo dentro de estas clases se describen en la presente.

Trastornos depresivos

Otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar un trastorno depresivo, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente efectiva será la cantidad que es suficiente para aliviar depresión y proveer una sensación de bienestar general. Los trastornos depresivos de ejemplo incluyen, a modo de ilustración mas no de limitación: depresión asociada con enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, cáncer, abuso infantil, infertilidad, enfermedad de Parkinson, depresión post-infarto del miocardio, y psicosis; distimia; síndrome del hombre anciano irritable o quejoso; depresión inducida; depresión severa; depresión pediátrica; depresión post-menopáusica; depresión post-parto; depresión recurrente; depresión con episodio único; y depresión sintomática subsindrómica. Es de particular interés el tratamiento de la depresión severa. Cuando se usan para tratar trastornos depresivos, los compuestos de la

27

invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, con inclusión de antidepresivos e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina duales. Los compuestos de ejemplo dentro de estas clases se describen en la presente.

Trastornos afectivos

Otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar un trastorno afectivo, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención. Los trastornos afectivos de ejemplo incluyen, a modo de ilustración mas no de limitación: trastornos de la ansiedad tal como trastorno de la ansiedad general; trastorno de la personalidad evasiva; trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y obesidad; trastorno obsesivo compulsivo; trastorno de pánico; trastornos de la personalidad tales como trastorno de la personalidad evasiva y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD, del inglés *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*); síndrome de stress post-traumático; fobias tales como agorafobia, así como también fobias simples y otras fobias específicas, y fobia social; síndrome premenstrual; trastornos psicóticos, tales como esquizofrenia y manía; trastorno afectivo estacional; disfunción sexual, con inclusión de eyaculación precoz, impotencia masculina, y disfunción sexual femenina tal como trastorno de excitación sexual femenina; trastorno de la ansiedad social; y trastornos por abuso de sustancias, con inclusión de dependencias químicas tales como adicciones al alcohol, benzodiazepinas, cocaína, heroína, nicotina y fenobarbitúricos, así como también los síndromes por abstinencia que pueden desprenderse de estas dependencias. Cuando se usan para tratar trastornos afectivos, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, con inclusión de antidepresivos. Los compuestos de ejemplo dentro de estas clases se describen en la presente.

La atomoxetina –que es selectiva de NET, diez veces superior– está aprobada para terapia para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), y los estudios clínicos han demostrado que el SNRI, venlafaxina, también tiene un efecto beneficioso para tratar ADHD (Mukaddes y colaboradores (2002) *Eur. Neuropsychopharm.* 12 (Supp 3):421). Por ende,

también se espera que el compuesto cristalino de la invención sea útil en los métodos para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad al administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención. Cuando se usa para tratar depresión, el compuesto cristalino de la invención se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, con inclusión de antidepresivos. Los compuestos de ejemplo dentro de estas clases se describen en la presente.

Trastornos cognitivos

Otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar un trastorno cognitivo, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención. Los trastornos cognitivos de ejemplo incluyen, a modo de ilustración mas no de limitación: demencia, que incluye demencia degenerativa (por ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad Creutzfeldt-Jakob, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, y demencia senil), demencia vascular (por ej., demencia multi-infarto), y demencia asociada con lesiones que ocupan los espacios intracraneales, trauma, infecciones y condiciones relacionadas (con inclusión de infección por HIV), deficiencia metabólica, por toxinas, anoxia y deficiencia de vitaminas; e insuficiencia cognitiva leve asociada con la vejez, pérdida de la memoria asociada con la edad, trastorno amnésico y reducción cognitiva asociada con la edad. Cuando se usa para tratar trastornos cognitivos, el compuesto cristalino de la invención se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, con inclusión de agentes anti-Alzheimer y agentes anti-Parkinson. Los compuestos de ejemplo dentro de estas clases se describen en la presente.

Otros trastornos

También se ha demostrado que los SNRI son efectivos para el tratamiento de incontinencia urinaria por stress (Dmochowski (2003) *Journal of Urology* 170(4): 1259-1263). Por ende, otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar incontinencia urinaria por stress, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención. Cuando se usan para tratar

29

incontinencia urinaria por stress, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, con inclusión de anticonvulsivos. Los compuestos de ejemplo dentro de estas clases se describen en la presente.

La duloxetina, un SNRI, está siendo sometida a ensayos clínicos para evaluar su eficacia para tratar síndrome de fatiga crónica, y recientemente se ha demostrado que es efectiva para tratar fibromialgia (Russell y colaboradores (2008) *Pain* 136(3):432-444). Se espera que el compuesto cristalino de la invención, debido a su habilidad esperada para inhibir SERT y NET, también tenga esta utilidad; otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar síndrome de fatiga crónica, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención.

Se ha demostrado que la sibutramina, un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y dopamina, es útil para tratar obesidad (Wirth y colaboradores (2001) *JAMA* 286(11):1331-1339). Se espera que el compuesto cristalino de la invención, debido a su habilidad esperada para inhibir NET, también tenga esta utilidad; otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar obesidad, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención.

Se ha demostrado que la desvenlafaxina, un SNRI, mejora los síntomas vasomotores asociados con menopausia (Deecher y colaboradores (2007) *Endocrinology* 148(3):1376-1383). Se espera que el compuesto cristalino de la invención, debido a su habilidad esperada para inhibir SERT y NET, también tenga esta utilidad; otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar síntomas vasomotores asociados con menopausia, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención.

Herramientas de investigación

Como se espera que el compuesto cristalino de la invención tenga tanto actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina como actividad de inhibición de la recaptación de la norepinefrina, también se espera que este compuesto encuentre utilidad como herramienta de

30

investigación para estudiar o investigar muestras o sistemas biológicos que tienen transportadores de serotonina o norepinefrina. Cualquier muestra o sistema biológico adecuado que tiene transportadores de serotonina y/o norepinefrina puede ser empleado en dichos estudios, lo cuales pueden llevarse a cabo ya sea *in vitro* o bien *in vivo*. Las muestras o sistemas biológicos representativos adecuados para dichos estudios incluyen, mas no se limitan a: células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayos, conejos, perros, cerdos, humanos y demás), y similares, en donde los mamíferos son de particular interés. En una forma de realización particular de la invención, la recaptación de la serotonina en un mamífero es inhibida al administrar una cantidad que inhibe la recaptación de la serotonina del compuesto cristalino de la invención. En otra forma de realización particular, la recaptación de la norepinefrina en un mamífero es inhibida al administrar una cantidad que inhibe la recaptación de la norepinefrina del compuesto cristalino de la invención. El compuesto cristalino de la invención también se puede usar como herramienta de investigación al realizar ensayos biológicos usando dicho compuesto.

Cuando se usa como herramienta de investigación, típicamente se pone en contacto una muestra o sistema biológico que comprende un transportador de serotonina y/o un transportador de norepinefrina con una cantidad que inhibe la recaptación de la serotonina o una cantidad que inhibe la recaptación de la norepinefrina del compuesto cristalino de la invención. Una vez que la muestra o sistema biológico se expone al compuesto, los efectos de inhibir la recaptación de la serotonina y/o la recaptación de la norepinefrina se determinan usando procedimientos y equipos convencionales. La exposición conlleva poner en contacto las células o el tejido con el compuesto, administrar el compuesto a un mamífero, por ejemplo mediante administración i.p. o i.v., y así sucesivamente. Este paso de determinación puede comprender medir una respuesta, es decir, un análisis cuantitativo, o puede comprender una observación, es decir, un análisis cualitativo. La medición de una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre la muestra o sistema biológico usando procedimientos y equipos convencionales, tal como ensayos de la recaptación de la serotonina y norepinefrina. Los resultados de los ensayos se pueden usar para determinar el nivel de actividad así como también

31

la cantidad de compuesto necesaria para alcanzar un resultado deseado, es decir, una cantidad que inhibe la recaptación de la serotonina y una cantidad que inhibe la recaptación de la norepinefrina.

Además, el compuesto cristalino de la invención se puede usar como herramienta de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y por ende también es útil en ensayos de cribado para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen tanto actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina como actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina. De esta manera, el compuesto cristalino de la invención se usa como un estándar en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de evaluación y con el compuesto cristalino de la invención para identificar aquellos compuestos de evaluación que tienen actividad inhibitoria de la recaptación aproximadamente igual o superior, si es que la tienen. Por ejemplo, los datos de la recaptación para un compuesto de evaluación o un grupo de compuestos de evaluación se comparan con los datos de recaptación para el compuesto cristalino de la invención a fin de identificar aquellos compuestos de evaluación que tienen las propiedades deseadas, por ej., los compuestos de evaluación que tienen actividad inhibitoria de la recaptación aproximadamente igual o superior al compuesto cristalino de la invención, si es que la tienen. Este aspecto de la invención incluye, como formas de realización separadas, tanto la generación de los datos de comparación (usando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos de evaluación para identificar compuestos de evaluación de interés. Por ende, un compuesto de evaluación puede ser evaluado en un ensayo biológico, mediante un método que comprende los pasos de: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de evaluación a fin de proveer un primer valor de ensayo; (b) efectuar el ensayo biológico con el compuesto cristalino de la invención a fin de brindar un segundo valor de ensayo: en donde el paso (a) se realiza ya sea antes, después o junto con el paso (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo del paso (a) con el segundo valor de ensayo del paso (b). Los ensayos biológicos de ejemplo incluyen ensayos de recaptación de la serotonina y norepinefrina.

FORMULACIONES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

El compuesto cristalino de la invención se administra típicamente a un paciente en forma de una formulación o composición farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente mediante cualquier vía de administración aceptable que incluye, mas no se limita a: modo de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (con inclusión de transdérmica) y parenteral. Sin embargo, los técnicos versados en el arte entenderán que, una vez que se ha formulado el compuesto cristalino de la invención, puede ya no estar en forma cristalina: es decir, puede estar disuelto en un portador adecuado. Además, el compuesto cristalino de la invención se puede administrar, por ejemplo oralmente, en múltiples dosis al día (por ej., dos veces, tres veces o cuatro veces al día), en una única dosis diaria, en una dosis dos veces por día, en una única dosis semanal, y así sucesivamente.

Por consiguiente, en una forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto cristalino de la invención. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos y/o agentes de formulación, si se desea. Cuando se analizan las composiciones, el "compuesto cristalino de la invención" también puede aludirse en la presente como el "agente activo," para distinguirlo de los otros componentes de la formulación, tal como el portador.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención. Los técnicos versados en el arte reconocerán, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más que una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, composiciones volumétricas, o menos que una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, dosis unitarias individuales designadas para administración múltiple a fin de alcanzar una cantidad terapéuticamente efectiva. Típicamente, la composición contiene de aproximadamente 0.01 a 95% en peso de agente activo, inclusive de aproximadamente 0.01 a 30% en peso, tal como de aproximadamente 0.01 a 10% en peso, en donde la cantidad real depende de la formulación propiamente dicha, la vía de administración, la frecuencia de dosificación, y así sucesivamente. En una forma de realización, una composición

33

adecuada para una forma de dosis oral, por ejemplo, puede contener entre aproximadamente 5 y 70% en peso, o entre aproximadamente 10 y 60% en peso de agente activo. En una forma de realización de ejemplo, una composición farmacéutica contiene desde aproximadamente 1 hasta 20 mg de agente activo, inclusive desde aproximadamente 1 hasta 15 mg de agente activo y desde aproximadamente 1 hasta 10 mg de agente activo. En otra forma de realización de ejemplo, una composición farmacéutica contiene desde aproximadamente 5 hasta 20 mg de agente activo, inclusive desde aproximadamente 7,5 hasta 15 mg de agente activo. Por ejemplo, el agente activo puede ser formulado en dosis unitarias de 1 mg y 10 mg.

Se puede utilizar cualquier portador o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un portador o excipiente particular, o las combinaciones de portadores o excipientes, dependerá del modo de administración que se está usando para tratar un paciente particular o tipo de condición médica o estado de enfermedad. Al respecto, la preparación de una composición adecuada para un modo de administración particular se encuentra en gran medida dentro del alcance de los técnicos versados en las artes farmacéuticas. Asimismo, los portadores o excipientes usados en dichas composiciones se encuentran disponibles a nivel comercial. A modo de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencionales se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20^{ma} Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H. C. Ansel y colaboradores, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7^{ma} Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de los materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, mas no se limitan a, los siguientes: azúcares, tal como lactosa, glucosa y sucrosa; almidones, tal como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa, tal como celulosa microcristalina, y sus derivados, tal como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite

35

de soja; glicoles, tal como propilenglicol; polioles, tal como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tal como oleato de etilo y etil laurato de etilo; agar; agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente al mezclar o combinar completa e íntimamente el agente activo con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla combinada uniformemente resultante puede luego ser modelada o cargada en comprimidos, cápsulas, píldoras, cartuchos, dispensadores y similares, usando procedimientos y equipos convencionales.

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración oral. Un régimen de dosificación de ejemplo sería una forma de dosis oral administrada una o dos veces por día. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, obleas, grageas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas agua en aceite o aceite en agua; elixires o jarabes; y similares; cada uno con una cantidad determinada del agente activo.

Cuando se destina a administración oral en forma de dosis sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares), la composición típicamente comprende el agente activo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas de dosis sólidas también pueden comprender: rellenos o agentes de extensión, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; agentes aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sucrosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato de sodio; agentes retardantes de solución, tales como parafina; aceleradores de la

35

absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario: agentes de humedecimiento, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol: agentes absorbentes, tal como caolín y/o arcilla bentonita: lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y/o mezclas de los mismos: agentes colorantes: y agentes tampón.

Los agentes de liberación, agentes de humedecimiento, agentes de revestimiento, edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas. Los agentes de revestimiento de ejemplo para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen los usados para revestimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico y éster del ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulosa, carboximetil etil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, y similares. Los ejemplos de los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio, y similares: antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares: y agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido etilenediaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las composiciones también pueden formularse para proveer la liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa en diversas proporciones u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacificantes y pueden estar formuladas de tal manera que liberan solamente el agente activo, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en forma microencapsulada, de ser apropiado, con uno o más de los excipientes descritos con anterioridad.

Las formas de dosis líquidas adecuadas para administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosis líquidas típicamente comprenden el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ej., aceite de semilla de algodón, nuez moscada, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Cuando se destinan a administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden envasar en una forma de dosis unitaria. El término "forma de dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la dosificación a un paciente; es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea en forma individual o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosis unitarias pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención son adecuadas para administración por inhalación, y típicamente se encuentran en forma de aerosol o polvo. Dichas composiciones por lo general se administran usando dispositivos de suministro ampliamente conocidos, tales como un nebulizador, inhalador de polvo seco o inhalador de dosis medidas. Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire de alta velocidad que causa que la composición se rocíe como una bruma que es llevada a las vías respiratorias de un paciente. Una formulación para nebulizador de ejemplo comprende el agente activo disuelto en un portador para formar una solución, o micronizado y combinado con un portador para formar una suspensión de

37

partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo como polvo de flujo libre que se dispersa en la corriente de aire del paciente durante la inspiración. Una formulación en polvo seco de ejemplo comprende el agente activo combinado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, poliláctido-co-glicólido, y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medidas descargan una cantidad medida del agente activo usando gas propelente comprimido. Una formulación de dosis medidas de ejemplo comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de dichas formulaciones incluyen co-solventes, tales como etanol o pentano, y agentes tensoactivos, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina y glicerina. Dichas composiciones son preparadas típicamente al agregar hidrofluoroalcano helado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (de estar presente) y el agente tensoactivo (de estar presente). Para preparar una suspensión, el agente activo es micronizado y luego combinado con el propelente. En forma alternativa, una formulación en suspensión se puede preparar al secar por aspersion un revestimiento de agente tensoactivo sobre partículas micronizadas del agente activo. La formulación luego se carga en un cartucho de aerosol, que forma una porción del inhalador.

El compuesto cristalino de la invención también se puede administrar en forma parenteral (por ej., mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal). Para dicha administración, el agente activo es provisto en una solución, suspensión o emulsión estéril. Los solventes de ejemplo para preparar dichas formulaciones incluyen agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, y similares. Una típica formulación parenteral es una solución acuosa estéril con un pH de 4 a 7 del agente activo. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más agentes solubilizantes, estabilizadores, conservantes, agentes de humedecimiento, emulsionantes y agentes dispersantes. Estas formulaciones se pueden tornar estériles mediante el uso de un medio inyectable estéril, un agente de esterilización, filtración, irradiación, o calor.

El compuesto cristalino de la invención también se puede administrar por vía transdérmica usando excipientes y sistemas de suministro transdérmico conocidos. Por ejemplo, el compuesto se puede mezclar con agentes potenciadores de la permeación, tales como propilenglicol, polietilenglicol monolaurato, azacicloalcan-2-onas, y similares, e incorporarse en un parche o sistema de suministro similar. Los excipientes adicionales que incluyen agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, se pueden usar en dichas composiciones transdérmicas, si se desea.

De ser deseado, el compuesto cristalino de la invención se puede administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ende, en una forma de realización, las composiciones de la invención pueden contener, opcionalmente, otras drogas que son co-administradas con el compuesto cristalino de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender, además, una o más drogas (también conocidas como "agente/s secundario/s") seleccionadas entre el grupo de agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos (antiepilépticos), antidepresivos, agentes anti-Parkinson, inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (SNRI) duales, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), inhibidores de la recaptación de la norepinefrina, agonistas opioides (analgésicos opioides), antagonistas opioides, inhibidores de la recaptación de la serotonina selectivos, bloqueadores de los canales de calcio, simpatolíticos, y combinaciones de los mismos. Los numerosos ejemplos de dichos agentes terapéuticos son ampliamente conocidos en el arte, y los ejemplos se describen en la presente. Al combinar el compuesto cristalino de la invención con un agente secundario, se puede alcanzar la terapia triple: es decir, la actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina, la actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina, y la actividad asociada con el agente secundario (por ej., actividad antidepresiva), usando solamente dos componentes activos. Como las composiciones farmacéuticas que contienen dos componentes activos son típicamente más fáciles de formular que las composiciones que contienen tres componentes activos, dichas composiciones con dos componentes proveen una ventaja significativa por sobre las composiciones que contienen tres componentes activos. Por consiguiente, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende el compuesto cristalino de la invención,

39

un segundo agente activo, y un portador farmacéuticamente aceptable. También se puede incluir en la composición un tercer, un cuarto, etc., agente activo. En la terapia de combinación, la cantidad del compuesto de la invención que es administrada, así como también la cantidad de agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad típicamente administrada en monoterapia.

El compuesto cristalino de la invención se puede mezclar ya sea físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o bien cada agente puede estar presente en composiciones distintas y separadas que son administradas al paciente en forma simultánea o secuencial. Por ejemplo, el compuesto cristalino de la invención se puede combinar con un segundo agente activo usando equipos y procedimientos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprenden el compuesto cristalino de la invención y un segundo agente activo. Asimismo, los agentes activos se pueden combinar con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende el compuesto cristalino de la invención, un segundo agente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. En esta forma de realización, los componentes de la composición se mezclan o combinan típicamente para crear una mezcla física. La mezcla física luego se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva usando cualesquiera de las vías descritas en la presente.

En forma alternativa, los agentes activos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta forma de realización, los agentes no se mezclan juntos físicamente antes de la administración sino que se administran en forma simultánea o en momentos separados como composiciones separadas. Dichas composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar juntas en un kit. Cuando se administran en momentos separados, el agente secundario típicamente se administra menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, en un período que oscila entre la administración concurrente con la administración del compuesto de la invención y aproximadamente 24 horas después de la dosis. Esto también se denomina "administración secuencial". Por ende, el compuesto cristalino de la invención se puede administrar por vía oral en forma simultánea o

50

secuencial con otro agente activo usando dos comprimidos –un comprimido por cada agente activo– donde “secuencial” puede significar ser administrado inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en algún momento posterior predeterminado (por ej., una hora después o tres horas después). En forma alternativa, la combinación se puede administrar mediante diferentes vías de administración, es decir, una vía oral y la otra por inhalación.

En una forma de realización, el kit comprende una primera forma de dosis que comprende el compuesto cristalino de la invención y al menos una forma de dosis adicional que comprende uno o más de los agentes secundarios establecidos en la presente, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención. La primera forma de dosis y la segunda (o tercera, etc.) forma de dosis juntas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de agentes activos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición médica en un paciente.

El o los agentes secundarios, cuando se incluyen, están presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva: es decir, se administran típicamente en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se co-administra con el compuesto cristalino de la invención. El agente secundario puede estar en forma de sal, solvato, estereoisómero ópticamente puro, farmacéuticamente aceptables, y así sucesivamente. Por ende, los agentes secundarios que se listan a continuación están destinados a incluir todas estas formas, y se encuentran disponibles en forma comercial o se pueden preparar usando reactivos y procedimientos convencionales.

Los agentes anti-Alzheimer representativos incluyen, mas no se limitan a: donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina, selegilina, tacrina, y combinaciones de los mismos.

Los anticonvulsivos (antiepilépticos) representativos incluyen, mas no se limitan a: acetazolamida, albutoína, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, beclamida, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, diazepam, dimetadiona, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, lorazepam, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metsuximida, midazolam, nitrazepam, oxazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, feneturida, fenobarbital, fensuximida.

u

fenitoína, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, valproato de sodio, sultiamo, tiagabina, topiramato, trimetadona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización particular, el anticonvulsivo se selecciona entre carbamazepina, gabapentina, pregabalina, y combinaciones de los mismos.

Los antidepresivos representativos incluyen, mas no se limitan a: adinazolam, amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepin (por ej., clorhidrato de dotiepin), doxepina, imipramina, lofepramina, mirtazapina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, venlafaxina, zimelidina, y combinaciones de los mismos.

Los agentes anti-Parkinson representativos incluyen, mas no se limitan a: amantadina, apomorfina, benztropina, bromocriptina, carbidopa, difenhidramina, entacapon, levodopa, pergólido, pramipexol, ropinirol, selegilina, tolcapona, trihexifenidilo, y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de la recaptación serotonina-norepinefrina (SNRI) duales representativos incluyen, mas no se limitan a: bicifadina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán, nefazodona, venlafaxina, y combinaciones de los mismos.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) representativos incluyen, mas no se limitan a: acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, amoxiprina, aniolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclórico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, quetoprofeno, quetorolac, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, nimesulide, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam,

12

tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepirac, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización particular, el NSAID se selecciona entre etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización particular, el NSAID se selecciona entre ibuprofeno, indometacina, nabumetona, naproxeno (por ejemplo, naproxeno sódico), y combinaciones de los mismos.

Los relajantes musculares representativos incluyen, mas no se limitan a: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol, y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de la recaptación de la norepinefrina representativos incluyen, mas no se limitan a: atomoxetina, bupropiona y el metabolito de bupropiona hidroxibupropiona, maprotilina, reboxetina (por ejemplo, (S,S)-reboxetina), viloxazina, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización particular, el inhibidor de la recaptación de la norepinefrina se selecciona entre atomoxetina, reboxetina, y combinaciones de los mismos.

Los agonistas y antagonistas opioides (analgésicos opioides) representativos incluyen, mas no se limitan a: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, y combinaciones de los mismos. En ciertas formas de realización, el agonista opioide se selecciona entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina selectivos (SSRI) representativos incluyen, mas no se limitan a: citalopram y el metabolito de citalopram e desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ej., oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito de desmetil fluoxetina norfluoxetina, fluvoxamina (por ej., maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina demetilsertalina, y combinaciones de los mismos. En ciertas formas

u3

de realización, el SSRI se selecciona entre citalopram, paroxetina, sertralina, y combinaciones de los mismos.

Los bloqueadores de los canales de calcio representativos incluyen, mas no se limitan a: carbamazepina, fosfenitoína, lamotrignina, lidocaina, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína, y combinaciones de los mismos.

Los simpatolíticos representativos incluyen, mas no se limitan a: atenolol, clonidina, doxazosina, guanetidina, guanfacina, modafinilo, fentolamina, prazosina, reserpina, tolazolina (por ej., clorhidrato de tolazolina), tamsulosina, y combinaciones de los mismos.

Las siguientes formulaciones ilustran las composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

Cápsulas de gelatina dura de ejemplo para administración oral

Se combinan completamente el compuesto cristalino de la invención (50 g), lactosa secada por aspersión (440 g) y estearato de magnesio (10 g). La composición resultante se carga luego en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula).

En forma alternativa, el compuesto cristalino (20 mg) es completamente combinado con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). La mezcla es luego filtrada a través de un tamiz U.S. malla No. 45 y cargada en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Formulación en cápsula de gelatina de ejemplo para administración oral

El compuesto cristalino de la invención (100 mg) es completamente combinado con monooleato de polioxietilén sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). La mezcla se carga luego en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula).

En forma alternativa, el compuesto cristalino (40 mg) es completamente combinado con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). La mezcla luego se carga en una cápsula de gelatina (tamaño #1, blanca, opaca) (300 mg de composición por cápsula).

✓✓

Formulación en comprimidos de ejemplo para administración oral

Se filtran el compuesto cristalino de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) en un tamiz U.S. malla No. 20 y se mezclan completamente. Los gránulos producidos de esta manera se secan a una temperatura que oscila entre 50 y 60 °C y se filtran en un tamiz U.S. malla No. 16. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como una solución del 10 % en agua estéril) con carboximetil almidón sódico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg), y talco (1 mg), y esta mezcla luego se filtra en un tamiz U.S. malla No. 16. Luego el carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio y talco se agregan a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla es comprimida en una máquina para formar comprimidos para obtener un comprimido que pesa 100 mg.

En forma alternativa, el compuesto cristalino (250 mg) es completamente combinado con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg), y ácido esteárico (5 mg). La mezcla luego se comprime para formar comprimidos (665 mg de composición por comprimido).

En forma alternativa, el compuesto cristalino (400 mg) es completamente combinado con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg), y estearato de magnesio (5 mg). La mezcla luego se comprime para formar un comprimido de ranura única (600 mg de composiciones por comprimido).

Formulación en suspensión de ejemplo para administración oral

Se mezclan los siguientes ingredientes para formar una suspensión que contiene 100 mg de agente activo por 10 mL de suspensión:

JS

Ingredientes	Cantidad
Compuesto cristalino de la invención	1.0 g
Ácido fumárico	0.5 g
Cloruro de sodio	2.0 g
Metil parabeno	0.15 g
Propil parabeno	0.05 g
Azúcar granulada	25.5 g
Sorbitol (70% solución)	12.85 g
Veegum [®] K (silicato de magnesio y aluminio)	1.0 g
Saborizante	0.035 mL
Colorantes	0.5 mg
Agua destilada	c.s. a 100 mL

Formulación inyectable de ejemplo para administración por inyección

El compuesto cristalino de la invención (0.2 g) es combinado con solución tampón de acetato de sodio 0.4 M (2.0 mL). El pH de la solución resultante es ajustado a un pH de 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0.5 N ó hidróxido de sodio acuoso 0.5 N, según sea necesario, y luego se agrega suficiente agua para inyección a fin de brindar un volumen total de 20 mL. La mezcla luego se filtra a través de un filtro estéril (0.22 micrones) para proveer una solución estéril adecuada para administración por inyección.

Composiciones de ejemplo para administración por inhalación

El compuesto cristalino de la invención (0.2 mg) es micronizado y luego combinado con lactosa (25 mg). Esta mezcla combinada es luego cargada en un cartucho de inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho son administrados usando un inhalador de polvo seco, por ejemplo.

ub

En forma alternativa, un compuesto de la invención micronizado (10 g) es dispersado en una solución preparada al disolver lecitina (0.2 g) en agua desmineralizada (200 mL). La suspensión resultante se seca por aspersión y luego se microniza para formar una composición micronizada que comprende partículas que tienen un diámetro medio inferior a aproximadamente 1.5 μm . La composición micronizada luego se carga en cartuchos de inhalador de dosis medida que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proveer de aproximadamente 10 μg a aproximadamente 500 μg del compuesto de la invención por dosis cuando se administra mediante el inhalador.

En forma alternativa, el compuesto cristalino (25 mg) se disuelve en solución salina isotónica (125 mL) tamponada en citrato (pH 5). La mezcla es agitada y sonicada hasta que el compuesto se disuelve. El pH de la solución es chequeado y ajustado, de ser necesario, a pH 5 al agregar lentamente hidróxido de sodio 1N acuoso. La solución es administrada usando un dispositivo nebulizador que provee entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 500 μg del compuesto cristalino por dosis.

EJEMPLOS

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proveen para ilustrar formas de realización específicas de la invención. Estas formas de realización específicas, no obstante, no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario, y cualesquiera otras abreviaturas usadas en la presente y no definidas tienen su significado estándar:

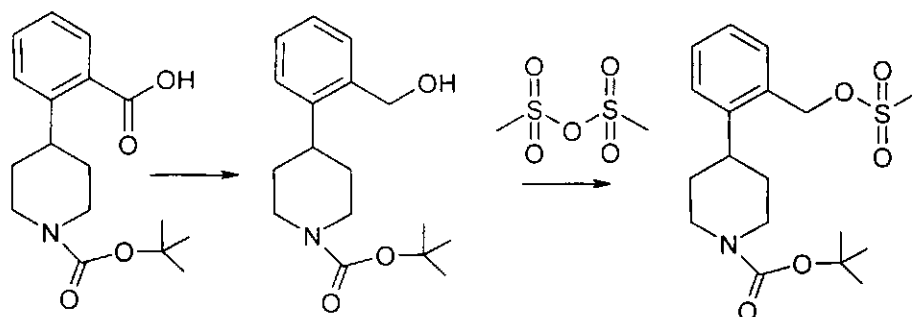
AcOH	ácido acético
BSA	albúmina de suero bovino
DCM	diclorometano (es decir, cloruro de metileno)
DIAD	diisopropil azodicarboxilato
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina

57

DMEM	medio de Tagle modificado por Dulbecco
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilenediaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FBS	suero bovino fetal
hDAT	transportador de dopamina humano
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazineetanosulfónico
hNET	transportador de norepinefrina humano
hSERT	transportador de serotonina humano
5-HT	5-hidroxitriptamina
IPA	alcohol isopropílico
IPAc	acetato de isopropilo
MeCN	acetonitrilo (CH_3CN)
MeOH	metanol
NA	noradrenalina
PBS	solución salina tamponada en fosfato
PPh_3	trifenilfosfina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo o cloruro de 4-metilbencenosulfonilo

Cualesquiera otras abreviaturas usadas en la presente pero no definidas tienen su significado estándar generalmente aceptado. A menos que se dicte lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de inicio y solventes, se adquieren de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, y similares) y se usaron sin purificación adicional.

Preparación 1

t-Butil éster del ácido 4-(2-metanosulfoniloximetilfenil)piperidina-1-carboxílico

Se combinaron *t*-butil éster del ácido 4-(2-carboxifenil)piperidina-1-carboxílico (5.0 g, 160 mmol, 1.0 eq.) y THF (100 mL, 1.0 mol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó el complejo borano-THF 1.0M en THF (32.7 mL, 32.7 mmol, 2.0 eq.) a gotas en 10 minutos (5°C exotérmica, evolución gaseosa). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se templó lentamente con MeOH (30 mL) (exotérmica leve, evolución gaseosa significativa), luego se concentró mediante evaporación rotatoria. El material formó una mezcla azeotrópica con MeOH (2x50 mL). El producto crudo se disolvió en EtOAc (100 mL, 1 mol), se lavó con NaHCO₃ (50 mL), luego NaCl acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para formar *t*-butil éster del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (4.4 g) como aceite amarillo claro, que se solidificó al asentarse.

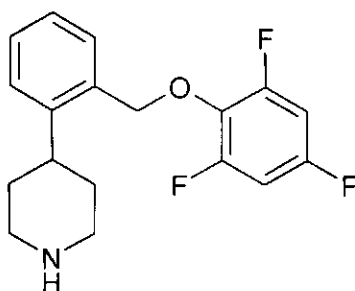
Se disolvió *t*-butil éster del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (50.0 g, 172 mmol, 1.0 eq.) en DCM (500 mL, 8000 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno y se agregó anhídrido metanosulfónico (44.8 g, 257 mmol, 1.5 eq.) en una porción. Se agregó DIPEA (47.8 mL, 274 mmol, 1.6 eq.) a gotas en 5 minutos y la mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos. Se agregó agua (400 mL, 20 mol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se extrajo el solvente para formar el compuesto base (70 g) como aceite espeso, que se usó sin purificación adicional.

49

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7.37-7.43 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 2.92-3.10 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.80-2.92 (m, 2H), 1.63-1.81 (m, 4H), 1.51 (s, 9H).

EJEMPLO 1

Sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina



Se disolvió *t*-butil éster del ácido 4-(2-metanosulfoniloximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (27.0 g, 60.6 mmol, 1.0 eq.) en MeCN (540 mL) y se agregó a K_2CO_3 (25 g, 180 mmol, 3.0 eq.) y 2,4,6-trifluorofenol (13.5 g, 90.9 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó vigorosamente a 50 °C durante 6 horas, se extrajo del calor, y se agitó toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (700 mL) y agua (700 mL). Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó dos veces con NaOH 1,0 M en agua (2x400 mL) y NaCl acuoso saturado (1x400 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se extrajo para formar *t*-butil éster del ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina-1-carboxílico crudo (25,0 g). El producto crudo se combinó con tandas de menor escala para un total de 30 g, y se purificó mediante cromatografía (0-10% EtOAc en hexanos) para formar *t*-butil éster del ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico (22.0 g).

Se combinó *t*-butil éster (22.0 g, 31.3 mmol, 1.0 eq.) con HCl 1,25M en EtOH (250 mL, 310 mmol, 10.0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, luego se almacenó a -10 °C en aproximadamente 48 horas. Se extrajo la mayor parte del solvente mediante evaporación rotatoria. A la mezcla espesa resultante se agregó EtOAc (80 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El primer cultivo se aisló mediante filtración, y la torta de filtración se lavó con EtOAc (20 mL) y se secó para formar el compuesto

base como un sólido blanco de sal clorhidrato (8.5 g, >99% de pureza). La HPLC del filtrado muestra ~25% de área de producto. Para el segundo cultivo, se extrajo el solvente mediante evaporación rotatoria y el sólido resultante (~10 g) se mezcló en EtOAc (40 mL), primero a temperatura ambiente, luego a 60 °C, y nuevamente a temperatura ambiente para formar el compuesto base como una sal clorhidrato (1.7 g, >99% de pureza).

Dos lotes de sal clorhidrato (18.5 g, 51.7 mmol) se combinaron con EtOAc (75 mL, 770 mmol). La mezcla resultante espesa, pero de flujo libre, se calentó a 65 °C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El matraz y la torta de filtración se lavaron con EtOAc (20 mL), y los sólidos se secaron bajo vacío a temperatura ambiente toda la noche para formar la sal clorhidrato cristalina (18.2 g, 99.3% de pureza).

Se observó buena cristalinidad mediante XRPD. Se encontró que la LC-MS (2 mg en 2 mL de 1:1 MeCN: HCl ac 1M; sistema LC/MS API 150EX) era consistente con la estructura. Se encontró que la NMR (DMSO- d_6 , Varian VnmrJ 400) era consistente con la estructura y la forma de sal.

EJEMPLO 2

Sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina

Se agregó lentamente cloruro de acetilo (83.5 mL, 1170 mmol) a EtOH (140 mL, 2.4 mol). Se agregó *t*-butil éster del ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico (55.0 g, 117 mmol) disuelto en EtOH (100 mL, 2.0 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se extrajo la mayor parte del solvente mediante evaporación rotatoria. A la mezcla espesa resultante se agregó EtOAc (300 mL), seguido de la extracción parcial del solvente a ~100 mL. Se agregó EtOAc fresco (200 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se filtró y se secó para formar una sal clorhidrato (28.0 g, ~99% de pureza). El filtrado se concentró hasta obtener una pasta espesa y se agregó IPAc (100 mL), se agitó durante 1 hora, se filtró y se secó para formar adicionalmente 5.0 g de la sal clorhidrato (~99% de pureza).

51

Dos lotes de la sal clorhidrato (83.0 g, 230 mmol, ~99% de pureza) se combinaron con EtOAc (250 mL, 2.6 mol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C y luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de flujo libre resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó con EtOAc (50 mL), luego se secó bajo alto vacío durante aproximadamente 48 horas para formar una sal clorhidrato cristalina (81.0 g, >99% de pureza). Se encontró que la ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400Hz) era consistente con la estructura y la forma de sal del Ejemplo 1.

La sal clorhidrato cristalina (50.0 g, 1.40 mol, >99% de pureza) se disolvió en IPA (250 mL, 3.3 mol), y la mezcla resultante se calentó a 75 °C. Se agregó agua (25 mL, 1.4 mol). Se observó disolución completa en 5 minutos, y la temperatura interna de la solución fue de 65 °C. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire durante 2 horas para formar un producto semi-seco. Los sólidos luego se secaron bajo alto vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas para formar la sal clorhidrato cristalina base (44.1 g, 99.5% de pureza). El material exhibió buena cristalinidad mediante XRPD y DSC.

EJEMPLO 3

Sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina

La sal clorhidrato cristalina base (151.1 g, 99.5% de pureza) se preparó también de manera similar usando 175.0 g de la sal clorhidrato y 10 volúmenes de 5% de agua en IPA (total de 90 mL de agua y 1.8 L de IPA).

EJEMPLO 4

Difracción de rayos X en polvo

Se obtuvieron los patrones de difracción de rayos X en polvo con un difractómetro PXRD Rigaku Miniflex usando radiación de Cu K α (30.0 kV, 15.0 mA). El análisis se realizó con el goniómetro funcionando en modo de barrido continuo de 2° (2 θ) por min con un tamaño de paso de 0.03° en un rango de 2 a 40° en ángulo dos-theta. Las muestras se prepararon en

56

portaespecímenes de cuarzo como capa delgada de material en polvo. El instrumentó se calibró con un estándar de metal de silicio, dentro de ángulo dos-theta $\pm 0,02^\circ$. El patrón de PXRD representativo para la sal clorhidrato cristalina del Ejemplo 2 se ilustra en la FIG. 1. Las muestras se molieron a mano antes de la evaluación, a fin de reducir las interferencias por el tamaño de partícula en las intensidades relativas.

Los numerosos picos intensos de difracción en polvos y la línea de base relativamente plana ilustrados en la FIG. 1 indican en gran medida que la sal clorhidrato cristalina del Ejemplo 2 poseía buena cristalinidad.

También se obtuvieron los patrones de difracción de rayos X en polvo para la sal clorhidrato cristalina de Ejemplo 1 y se encontró que eran consistentes con los de la sal clorhidrato cristalina del Ejemplo 2.

EJEMPLO 5

Análisis térmico

Se realizó calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando un módulo Modelo Q-100 de TA Instruments con un controlador de análisis térmico. Se recolectaron los datos y se analizaron usando el programa informático Thermal Solutions de TA Instruments. Se pesó con precisión una muestra de 2.8 mg de la sal clorhidrato cristalina del Ejemplo 2 en una bandeja de aluminio cubierta. Después de un período de 5 minutos para alcanzar el equilibrio isotérmico a 22°C , la muestra se calentó usando una rampa de calentamiento lineal de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ de 22°C a 250°C . Un termograma de DSC representativo se ilustra en la FIG. 2.

El termograma de DSC demuestra que el compuesto cristalino de la invención tiene excelente estabilidad térmica con un punto de fusión a aproximadamente $196,9^\circ\text{C}$ y no presenta descomposición térmica por debajo de $200,0^\circ\text{C}$.

Una traza de TGA representativa se ilustra en la FIG. 2, e indica que una muestra de la forma cristalina del Ejemplo 2 perdió una pequeña cantidad (aproximadamente 0.5%) de peso desde la temperatura ambiente hasta $150,0^\circ\text{C}$, lo que es consistente con la pérdida de humedad

53

residual o solvente.

También se obtuvieron un termograma de DSC y traza de TGA para la sal clorhidrato cristalina del Ejemplo 1 y se encontró que eran consistentes con los de la sal clorhidrato cristalina del Ejemplo 2.

EJEMPLO 6

Evaluación de sorción de humedad dinámica

Se llevó a cabo una evaluación de sorción de humedad dinámica (DMS) (también conocida como "perfil de sorción-desorción de humedad") para la sal clorhidrato cristalina del Ejemplo 2 usando un sistema SGA-100 de microbalanza atmosférico VTI, (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). Se usó un tamaño de muestra de aproximadamente 7,3 mg y la humedad se fijó al valor del ambiente al inicio de este análisis. El análisis de DMS constó de un índice de barrido de 5% de humedad relativa/paso respecto del rango de humedad total que abarcaba desde el 2% de humedad relativa hasta el 90% de humedad relativa. La tanda de DMS se llevó a cabo a un nivel isotérmico de 25 °C. Un perfil de DMS representativo se ilustra en la FIG. 3.

El perfil de DMS demuestra que el compuesto cristalino de la invención tiene un perfil de sorción/desorción reversible con higroscopicidad insignificante. El compuesto cristalino tiene una pequeña ganancia de peso cuando se expone a un rango de humedad amplia que abarca desde el 2% de humedad relativa hasta el 90% de humedad relativa, y menos de aproximadamente 2,0% ganancia de peso cuando se expone a hasta el 90% de humedad relativa, lo que indica que la forma cristalina posee solamente un riesgo mínimo de higroscopicidad en condiciones ambientales.

EJEMPLO 7

Evaluación de estabilidad en estado sólido

Un estudio de estabilidad en estado sólido se inició con un lote representativo de la sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina bajo condiciones de almacenamiento de -20 °C, 5 °C, 25 °C/60% de humedad relativa (recipiente abierto) y 40

54

°C/75% de humedad relativa (recipientes abiertos y cerrados) en vidrio. Después de 28 días de almacenamiento, para las muestras mantenidas bajo todas estas condiciones, no hubo cambio detectable en la pureza química, la pureza quiral y los perfiles de PXRD, DSC y TGA.

EJEMPLO 8

Análisis de estructura de rayos X de un único cristal de sal HCl de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina

Se preparó una sal clorhidrato cristalina (105.0 mg, >99% de pureza) a partir de EtOAc, tal como se describe en el Ejemplo 2. La sal clorhidrato cristalina luego se combinó con 5 mL de una solución de IPA/agua (10% agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C) hasta que la mayor parte del material se disolvió en la solución. La solución luego se colocó sobre una placa de calentamiento que estaba pre-calentada a 60 °C. Después de 5 minutos, la solución se tornó transparente, lo que indicó que no había ningún residuo sólido en la solución de muestra calentada. El dispositivo de calentamiento luego se apagó (tiempo de calentamiento total de aproximadamente 10 minutos). La solución se dejó reposar durante dos hora para permitir que la solución alcanzara lentamente la temperatura ambiente, en cuyo punto la solución fue blanca y turbia. La solución luego se enfrió a 4 °C. Después de aproximadamente 7 días, se observaron cristales grandes. Los cristales luego se aislaron y se secaron.

La estructura del cristal se determinó con un difractómetro de rayos X de cristal único (Difractómetro Nonius Kappa-CCD equipado con enfriador de nitrógeno líquido Oxford Cryostream usando radiación de $\text{MoK}\alpha$). El tamaño del trozo de cristal era de 0,45 x 0,25 x 0,20 mm. Se cortó un cristal grande a lo largo de la dimensión cristalográfica para obtener un tamaño de cristal apropiado para análisis (FIG. 5). Los datos se recolectaron a una temperatura de 294 °K y 120 °K.

El cristal exhibió una simetría monoclinica (grupo espacial $P2_1/C$), con los siguientes parámetros de celda unitaria:

SS

Eje (Å): $a = 11.631$, $b = 7.057$, $c = 42.532$

Ángulo (°): $B = 104.595$, $A = C = 90$

V (Å³): 3378.4

Densidad calculada (g/cm³): 1.430

Reflexión #: 20143

Se encontró que los cristales constaban de catión de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina, anión de cloruro y moléculas de agua. En cada celda unitaria, hubo 2.56 moléculas de agua asociadas con ocho pares de moléculas de droga (ocho cationes de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina y ocho aniones de cloruro): es decir, hubo aproximadamente una molécula de agua por cada tres pares de moléculas de droga, donde cada par de moléculas de droga constaba de: un catión de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina y un anión de cloruro. Por ende, en una forma de realización de la invención, aproximadamente 0.32 moles de agua están presentes por cada un mol de la sal clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina: la fórmula para dicho cristal se puede escribir como: 1 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina, 1 HCl, 0.32 H₂O.

El cristal se conforma alrededor de la molécula de agua y el contenido de agua se determinó a partir del factor de ocupación de agua en la celda unitaria. El factor de ocupación de agua se calculó usando los parámetros de movimiento térmico de los átomos y factores estructurales observados en su totalidad.

ENSAYO 1

Ensayos de unión de hSERT, hNET y hDAT

Los ensayos de unión de radioligando a membrana se usaron para medir la inhibición competitiva de la unión de ligando marcado (³H-citalopram o ³H-nisoxetina o ³H-WIN35428) a las membranas preparadas a partir de células que expresan el respectivo transportador recombinante humano (hSERT o hNET o hDAT) a fin de determinar los valores pK_i de los compuestos de evaluación en los transportadores.

56

Preparación de membranas a partir de células que expresan hSERT, hNET o hDAT

Se cultivaron líneas celulares derivadas de riñón embrionario humano (HEK-293) recombinante establemente transfectadas con hSERT o hNET, respectivamente, en medio DMEM complementado con FBS dializado al 10% (para hSERT) o FBS (para hNET), 100 µg/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 2 mM de L-glutamina y 250 µg/ml del antibiótico aminoglicósido G418, en una incubadora húmeda de CO₂ al 5% a 37 °C. Cuando los cultivos alcanzaron el 80% de confluencia, las células se lavaron completamente en PBS (sin Ca²⁺ y Mg²⁺) y se levantaron con 5 mM de EDTA en PBS. Las células se sedimentaron mediante centrifugación, se resuspendieron en tampón de lisis (10 mM de Tris-HCl, pH7.5 que contenía 1 mM de EDTA), se homogeneizaron, se sedimentaron mediante centrifugación, luego se resuspendieron en 50mM de Tris-HCl, pH 7.5 y 10% de sucrosa a 4 °C. La concentración de proteínas de la suspensión de membrana se determinó usando un kit de ensayo de proteínas Bio-Rad Bradford. Las membranas se congelaron rápidamente y se almacenaron a -80 °C. Se compraron membranas de ovario de hámster chino que expresaban hDAT (CHO-DAT) al proveedor PerkinElmer y se almacenaron a -80°C.

Ensayos de unión

Se realizaron ensayos de unión en una placa de ensayo de 96 cavidades en un volumen total de 200 µl de tampón de ensayo (50mM de Tris-HCl, 120mM de NaCl, 5mM de KCl, pH 7.4) con 0.5, 1, y 3 µg de proteína de membrana, para SERT, NET y DAT, respectivamente. Se realizaron estudios de unión por saturación, para determinar los valores K_d del radioligando para ³H-citalopram, ³H-nisoxetina, o ³H-WIN35428, respectivamente, usando 12 diferentes concentraciones del radioligando que oscilaban entre 0.005 y 10 nM (³H-citalopram); entre 0.01 y 20 nM (³H-nisoxetina) y entre 0.2 y 50 nM (³H-WIN35428). Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores pK_i de los compuestos de evaluación se realizaron con 1.0 nM de ³H-citalopram, 1.0 nM de ³H-nisoxetina o 3.0 nM de ³H-WIN35428, a 11 diferentes concentraciones del compuesto de evaluación que oscilaban entre 10 pM y 100 µM.

Se prepararon soluciones madre (10 mM en DMSO) del compuesto de evaluación y se

57

realizaron diluciones seriales usando tampón de dilución (50 mM de Tris-HCl, 120 mM de NaCl, 5mM de KCl, pH 7.4, 0.1% de BSA, 400 μ M de ácido ascórbico). La unión no específica del radioligando se determinó en presencia de 1 μ M de duloxetina, 1 μ M de desipramina o 10 μ M de GBR12909 (cada uno en tampón de dilución) para los ensayos de hSERT, hNET o hDAT, respectivamente.

Después de un periodo de incubación de 60 minutos a 22 °C (o un período suficiente para alcanzar el equilibrio), las membranas se cosecharon mediante filtración rápida sobre una placa de 96 cavidades UniFilter GF/B, pretratada con 0.3% de polietileneimina, y se lavaron 6 veces con 300 μ l de tampón de lavado (50 mM de Tris-HCl, 0.9% de NaCl, pH 7,5 a 4 °C). Los cultivos se secaron toda la noche a temperatura ambiente, se agregaron ~ 45 μ l de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer) y se cuantificó la radioactividad unida mediante espectroscopía de centelleo líquido. Las curvas de inhibición competitiva e isothermas de saturación se analizaron usando un programa informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los valores IC_{50} se generaron a partir de las curvas de concentración-respuesta usando el algoritmo de dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable) en Prism GraphPad. Los valores K_d y B_{max} para el radioligando se generaron a partir de los isothermas de saturación usando el algoritmo de optimización global de unión por saturación en Prism GraphPad. Los valores pK_i (logaritmo decádico negativo de K_i) para los compuestos de evaluación se calcularon a partir de los valores IC_{50} optimizados (*best-fit*), y el valor K_d del radioligando, usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng & Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22(23):3099-3108): $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_d)$, donde $[L]$ = concentración de radioligando.

El compuesto del Ejemplo 1 (sal TFA) se evaluó en este ensayo y se encontró que exhibió un valor pK_i de SERT ≥ 7.9 y un valor pK_i de NET ≥ 8.0 .

Ensayo 2

Ensayos de captación de neurotransmisores hSERT, hNET y hDAT

Los ensayos de captación de neurotransmisores se usaron para medir la inhibición competitiva de la captación de ^{3} H-serotonina (^{3} H-5-HT), ^{3} H-norepinefrina (^{3} H-NE), y ^{3} H-

dopamina (^3H -DA) en células que expresan el respectivo transportador (hSERT, hNET o hDAT) a fin de determinar los valores pIC_{50} de los compuestos de evaluación en los transportadores.

Ensayos de captación de ^3H -5-IHT, ^3H -NE y ^3H -DA

Se cultivaron líneas celulares derivadas de HEK-293 transfectadas en forma estable con hSERT, hNET o hDAT, respectivamente, en medio DMEM complementado con FBS dializado al 10% (para hSERT) o FBS (para hNET y hDAT), 100 $\mu\text{g/ml}$ de penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomicina, 2 mM de L-glutamina y 250 $\mu\text{g/ml}$ del antibiótico aminoglicósido G418 (para hSERT y hNET) o 800 $\mu\text{g/ml}$ (para hDAT), en una incubadora húmeda de CO_2 al 5% a 37 °C. Cuando los cultivos alcanzaron el 80% de confluencia, las células se lavaron completamente en PBS (sin Ca^{2+} y Mg^{2+}) y se levantaron con 5 mM de EDTA en PBS. Las células se cosecharon mediante centrifugación a 1100 rpm durante 5 minutos, se lavaron una vez mediante resuspensión en PBS, luego se centrifugaron. El sobrenadante se descartó y se resuspendió el sedimento celular, mediante suave trituración, en tampón de bicarbonato Krebs-Ringer a temperatura ambiente que contenía HEPES (10 mM), CaCl_2 (2.2 mM), ácido ascórbico (200 μM) y pargilina (200 μM), pH 7.4. La concentración final de las células en la suspensión celular fue de 7.5×10^4 células/ml, 1.25×10^5 células/ml, y 5.0×10^4 células/ml para las líneas celulares de SERT, NET y DAT, respectivamente.

Los ensayos de captación de neurotransmisores se realizaron en una placa de ensayo de 96 cavidades en un tampón de ensayo con un volumen total de 400 μL (tampón de bicarbonato Krebs-Ringer que contenía HEPES (10 mM), CaCl_2 (2.2 mM), ácido ascórbico (200 μM) y pargilina (200 μM), pH 7.4) con 1.5×10^4 y 2.5×10^4 células, para SERT y NET, respectivamente. Los ensayos de competencia para la determinación de los valores pIC_{50} de los compuestos de evaluación se realizaron con 11 concentraciones diferentes, que abarcaban desde 10 pM hasta 100 μM . Se prepararon soluciones madre (10 mM en DMSO) del compuesto de evaluación y se prepararon diluciones seriales usando 50 mM de Tris-HCl, 120 mM de NaCl, 5mM de KCl, pH 7.4, 0.1% de BSA, 400 μM de ácido ascórbico. Los compuestos de evaluación se incubaron durante 30 minutos a 37 °C con las células respectivas, antes de la adición del

59

neurotransmisor radiomarcado, ^3H -5-HT (concentración final de 20 nM), ^3H -NE (concentración final de 50 nM), o ^3H -DA (concentración final de 100 nM). La captación no específica del neurotransmisor se determinó en presencia de 2,5 μM de duloxetina o 2,5 μM de desipramina (cada una en tampón de dilución) para los ensayos de hSERT, hNET o hDAT, respectivamente.

Después de un período de 10 minutos de incubación, a 37 °C, con radioligando, las células se cosecharon mediante filtración rápida sobre una placa de 96 cavidades UniFilter GF/B, pretratada con 1% de BSA, y se lavaron 6 veces con 650 μl de tampón de lavado (PBS helado). Se secaron toda la noche a 37 °C, se agregaron ~ 45 μl de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer) y se cuantificó la radioactividad incorporada mediante espectroscopía de centelleo líquido. Las curvas de inhibición competitiva se analizaron usando el paquete de programas informáticos GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los valores IC_{50} se generaron a partir de las curvas concentración-respuesta usando el algoritmo dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable) en Prism GraphPad.

ENSAYO 3

Estudios de ocupación de los transportadores de SERT y NET ex vivo

Se usaron ensayos de captación de neurotransmisores y unión de radioligando *ex vivo* para determinar la ocupación *in vivo* de SERT y NET, en regiones seleccionadas del cerebro, después de la administración *in vivo* (aguda o crónica) de los compuestos de evaluación. Después de la administración del compuesto de evaluación (mediante vía intravenosa, intraperitoneal, oral, subcutánea u otra) en la dosis apropiada (0.0001 a 100 mg/kg), se sacrificaron ratas ($\geq n=4$ por grupo) en momentos temporales específicos (10 minutos a 48 horas) mediante decapitación, y el cerebro se disecó en hielo. Las regiones cerebrales relevantes fueron disecadas, congeladas y almacenadas a -80 °C hasta su uso.

Ensayos de unión de radioligando SERT y NET ex vivo

Para los ensayos unión de radioligando *ex vivo*, se monitorizaron las tasas iniciales de asociación de los radioligandos selectivos SERT (^3H -citalopram), y NET (^3H -nisoxetina) con

productos homogeneizados crudos de cerebro de rata, preparados a partir de animales tratados con el compuesto de evaluación y vehículo (ver Hess y colaboradores (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 310(2):488-497). Los productos homogeneizados de tejido cerebral crudos se prepararon al homogeneizar pedazos de tejido congelados en 0.15 mL (por mg de peso en húmedo) de tampón de 50 mM de Tris-HCl, 120 mM de NaCl, 5mM de KCl, pH 7.4. Los ensayos de asociación de radioligando se realizaron en una placa de ensayo de 96 cavidades en un tampón de ensayo con un volumen total de 200 µl (50mM de Tris-HCl, 120mM de NaCl, 5mM de KCl, 0.025% de BSA, pH 7.4) con tejido de peso en húmedo de 650 µg (equivalente a 25 µg de proteína). Los productos homogeneizados se incubaron durante hasta 5 minutos con ^3H -citalopram (3 nM) y ^3H -nisoxetina (5 nM), respectivamente, antes de terminar el ensayo mediante filtración rápida sobre una placa de 96 cavidades UniFilter GF/B, pretratada con 0.3% de polietileneimina. Los productos filtrados se lavaron luego 6 veces con 300 µl de tampón de lavado (50 mM de Tris-HCl, 0.9% de NaCl, pH 7.4 a 4 °C). La unión no específica del radioligando se determinó en presencia de 1 µM de duloxetina, o 1 µM de despiramina, para ^3H -citalopram o ^3H -nisoxetina, respectivamente. Los cultivos se secaron toda la noche a temperatura ambiente, se agregaron ~ 45 µl de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer) y se cuantificó la radioactividad unida mediante espectroscopia de centelleo líquido. Las tasas iniciales de asociación de ^3H -citalopram y ^3H -nisoxetina se determinaron mediante regresión lineal usando un paquete de programas informáticos GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se determinó tasa promedio de asociación de radioligando a los productos homogeneizados de tejido cerebral a partir de animales tratados con vehículo. El % de ocupación de los compuestos de evaluación se determinó luego usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de ocupación} = 100 \times (1 - (\text{asociación de tasa inicial para el tejido tratado con el compuesto de evaluación} / \text{asociación de tasa media para el tejido tratado con el vehículo}))$$

Los valores ED₅₀ se determinaron al trazar el log 10 de la dosis del compuesto de evaluación frente al % de ocupación. Los valores ED₅₀ se generaron a partir de las curvas de concentración-respuesta usando el algoritmo dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable) en GraphPad Prism.

61

Ensayos de captación de SERT y NET ex vivo

Los ensayos de captación de neurotransmisores *ex vivo*, en los cuales se evalúa la captación de ^3H -5-HT o ^3H -NE en productos homogeneizados crudos de cerebro de rata, preparados a partir de animales tratados con el compuesto de evaluación y vehículo, se usaron para medir la ocupación de los transportadores de SERT y NET *in vivo* (ver Wong y colaboradores (1993) *Neuropsychopharmacology* 8(1):23-33). Los productos homogeneizados de tejido cerebral crudos se prepararon al homogeneizar pedazos de tejido congelados en 0.5 mL (por mg de peso en húmedo) de 10 mM de tampón de HEPES pH 7.4, que contenía 0.32 M sucrosa, 200 μM de ácido ascórbico y 200 μM de pargilina, a 22 °C. Los ensayos de captación de neurotransmisores se realizaron en una placa Axygen de 96 cavidades en un volumen total de 350 μL de tampón de ensayo (tampón de bicarbonato Krebs-Ringer con 10 mM de HEPES, 2.2 mM de CaCl_2 , 200 μM de ácido ascórbico y 200 μM de pargilina, pH 7.4) con 50 μg de proteína. Los productos homogeneizados se incubaron durante 5 minutos a 37 °C con ^3H -5-HT (20 nM) y ^3H -NE (50 nM), respectivamente, antes de terminar el ensayo mediante filtración rápida sobre una placa UniFilter GF/B de 96 cavidades, pretratada con 1% de BSA. Los cultivos se lavaron 6 veces con 650 μL de tampón de lavado (PBS helado) y se secaron toda la noche a 37 °C, antes de la adición de ~ 45 μL de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer). Se cuantificó la radioactividad incorporada mediante espectroscopía de centelleo líquido. Se determinó la captación no específica de neurotransmisores en ensayos paralelos en los cuales los productos homogeneizados de tejidos se incubaron con ^3H -5-HT (20 nM) o ^3H -NE (50 nM) durante 5 minutos a 4 °C.

ENSAYO 4

Otros Ensayos

Otros ensayos que se usaron para evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de evaluación incluyen, mas no se limitan a: ensayos de cinética de unión de ligando en frío (Motulsky y Mahan (1984) *Molecular Pharmacol.* 25(1):1-9) con membranas preparadas a partir de células que expresan hSERT o hNET; ensayos de unión de radioligando a membrana convencionales, por ejemplo, compuesto de evaluación titulado; ensayos de unión de

radioligando usando tejido nativo de, por ejemplo, cerebro de roedor o de humano; ensayos de captación de neurotransmisores usando plaquetas de roedor o de humano; ensayos de captación de neurotransmisores usando preparaciones de sinaptosomas crudas o puras del cerebro de ratón.

ENSAYO 5

Evaluación en pata con formol

Se evalúan los compuestos en cuanto a su habilidad para inhibir la respuesta de comportamiento evocada por una inyección de 50 µl de formol (5%). Se fija una banda metálica al extremo inferior izquierdo de ratas macho Sprague-Dawley (200-250 g) y cada rata se acostumbra a la banda durante 60 minutos dentro de un cilindro plástico (15 cm de diámetro). Los compuestos se preparan en vehículos farmacéuticamente aceptables y se administran a nivel sistémico (*i.p.*, *p.o.*) en momentos predesignados antes de la prueba con formol. Los comportamientos nociceptivos espontáneos que consisten en el estremecimiento de la pata trasera inyectada (con la banda) se cuentan de manera continua durante 60 minutos usando un analizador de nocicepción automatizado (UCSD Anesthesiology Research, San Diego, CA). Las propiedades antinociceptivas de los artículos evaluados se determinan al comparar el número de estremecimientos en las ratas tratadas con vehículo y compuesto (Yaksh y colaboradores, "An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay" (2001) *J. Appl. Physiol.* 90(6):2386-2402).

ENSAYO 6

Modelo de ligadura de los nervios espinales

Se evalúan los compuestos en cuanto a su habilidad de revertir alodinia táctil (sensibilidad incrementada a estímulos mecánicos inocuos) inducida por lesión del nervio. Las ratas macho Sprague-Dawley se preparan quirúrgicamente tal como se describe en Kim y Chung "An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat" (1992) *Pain* 50(3):355-363. La sensibilidad mecánica se determina como una ausencia de respuesta del 50% a los estímulos mecánicos inocuos (Chaplan y colaboradores, "Quantitative

63

assessment of tactile allodynia in the rat paw" (1994) *J. Neurosci. Methods* 53(1):55-63) antes y después de la lesión del nervio. Entre una y cuatro semanas posteriores a la cirugía, los compuestos se preparan en vehículos farmacéuticamente aceptable y se administran a nivel sistémico (*i.p.*, *p.o.*). El grado de sensibilidad mecánica inducida por lesión del nervio antes y después del tratamiento sirve como un índice de las propiedades antinociceptivas de los compuestos.

Si bien la presente invención ha sido descrita con referencia a los aspectos o formas de realización específicos de la misma, los técnicos versados en el arte entenderán que se pueden realizar varios cambios o que los equivalentes pueden ser sustituidos sin alejarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. En forma adicional, al extremo permitido por los estatutos y reglamentaciones aplicables en materia de patentes, todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente se incorporan por referencia en su totalidad al mismo punto como si cada documento hubiera sido individualmente incorporado por referencia en la presente.



REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Una sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]-piperidina, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores de picos de difracción a valores 2θ de 4.44 ± 0.20 , 10.22 ± 0.20 , 17.16 ± 0.20 y 21.78 ± 0.20 .
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque tiene uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre 8.11 ± 0.20 , 13.18 ± 0.20 , 16.06 ± 0.20 , 18.38 ± 0.20 , 23.76 ± 0.20 , 26.32 ± 0.20 , 27.24 ± 0.20 , 29.60 ± 0.20 y 31.94 ± 0.20 .
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo en el cual las posiciones de los picos están sustancialmente en concordancia con las posiciones de los picos del patrón ilustrado en la FIG. 1.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque tiene una traza de calorimetría diferencial de barrido que tiene un punto de fusión de aproximadamente $196.9\text{ }^{\circ}\text{C}$.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque tiene una traza de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente en concordancia con la ilustrada en la FIG. 2.
6. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto cristalino de acuerdo con la reivindicación 1.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA porque además comprende un agente terapéutico secundario seleccionado entre agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes anti-Parkinson, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina duales, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de la norepinefrina, agonistas opioides, antagonistas opioides.

65

inhibidores de la recaptación de la serotonina selectivos, bloqueadores de los canales de calcio, simpatolíticos, y combinaciones de los mismos.

8. Un proceso para preparar la sal clorhidrato cristalina de acuerdo con la reivindicación 1. CARACTERIZADO porque comprende los pasos de:

a) tratar una sal clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina con acetato de etilo y etanol hasta la completa disolución;

b) enfriar para efectuar la cristalización; y

c) aislar los sólidos resultantes para formar la sal clorhidrato cristalina de acuerdo con la reivindicación 1.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO porque además comprende los pasos de:

d) tratar la sal clorhidrato cristalina con isopropanol y agua hasta la completa disolución;

e) enfriar para efectuar la cristalización; y

f) aislar los sólidos resultantes para formar la sal clorhidrato cristalina de acuerdo con la reivindicación 1.

10. El producto CARACTERIZADO porque es preparado mediante el proceso de acuerdo con la reivindicación 8.

11. Un proceso para purificar 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina CARACTERIZADO porque comprende formar la sal clorhidrato cristalina de acuerdo con la reivindicación 1.

12. El producto CARACTERIZADO porque es preparado mediante el proceso de acuerdo con la reivindicación 11.

13. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es para la fabricación de un medicamento.

66

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13. CARACTERIZADO porque el medicamento es útil para tratar un trastorno doloroso, un trastorno depresivo, un trastorno afectivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, un trastorno cognitivo, incontinencia urinaria por stress, síndrome de fatiga crónica, obesidad, y síntomas vasomotores asociados con menopausia.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14. CARACTERIZADO porque el medicamento es útil para tratar un trastorno doloroso.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 14. CARACTERIZADO porque el trastorno doloroso es dolor neuropático o fibromialgia.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 13. CARACTERIZADO porque el medicamento es útil para tratar dolor de cintura crónico u osteoartritis.

67

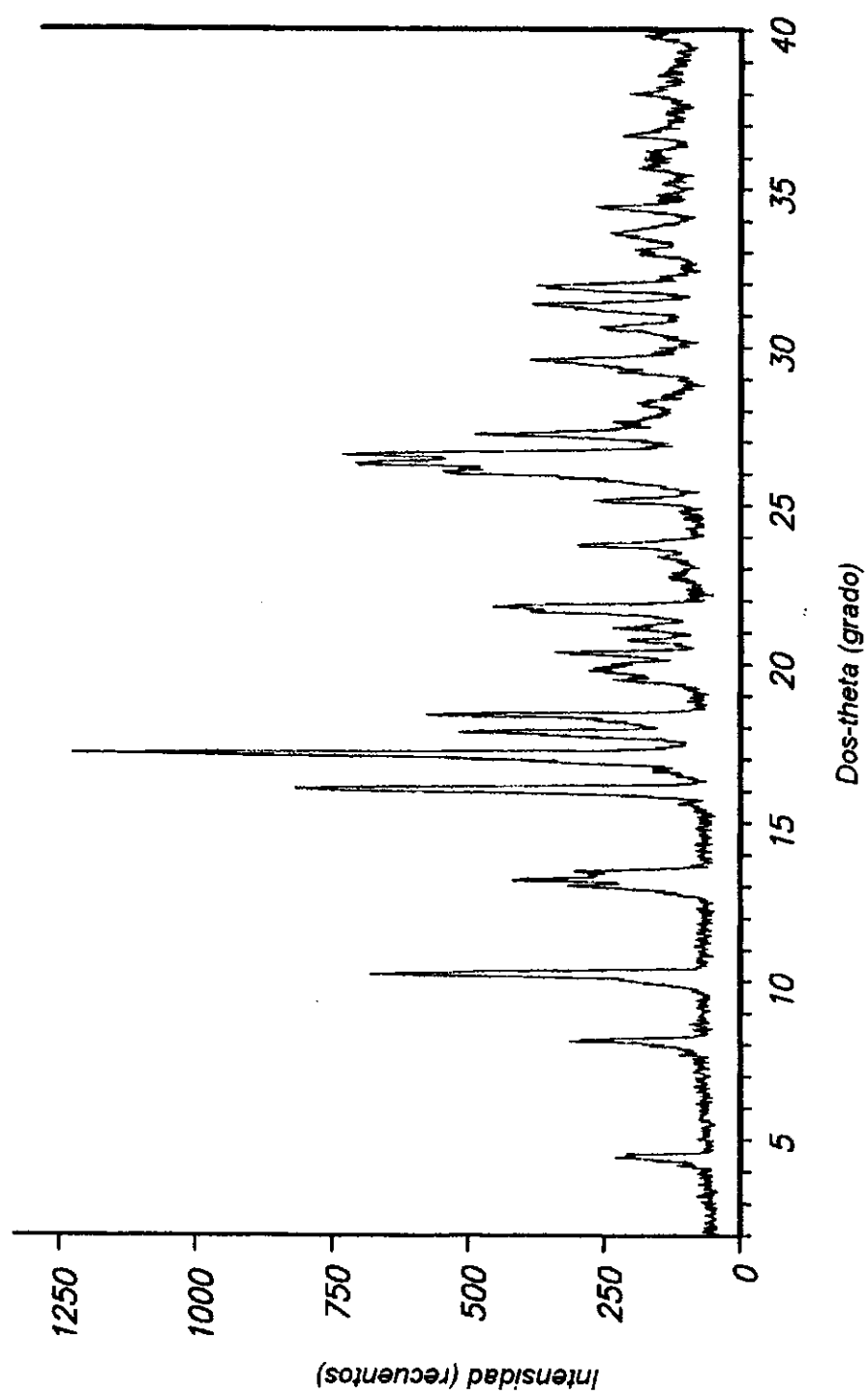


FIG. 1

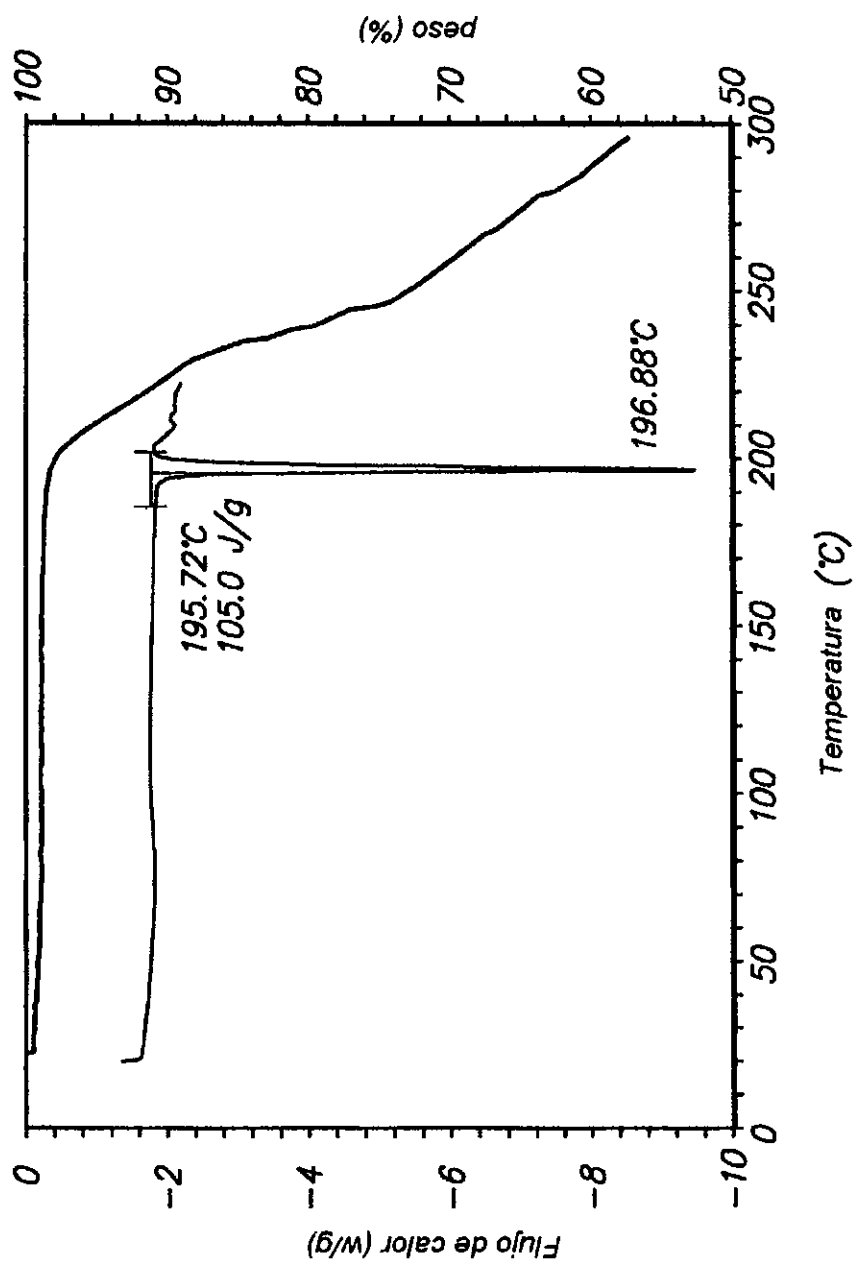


FIG. 2

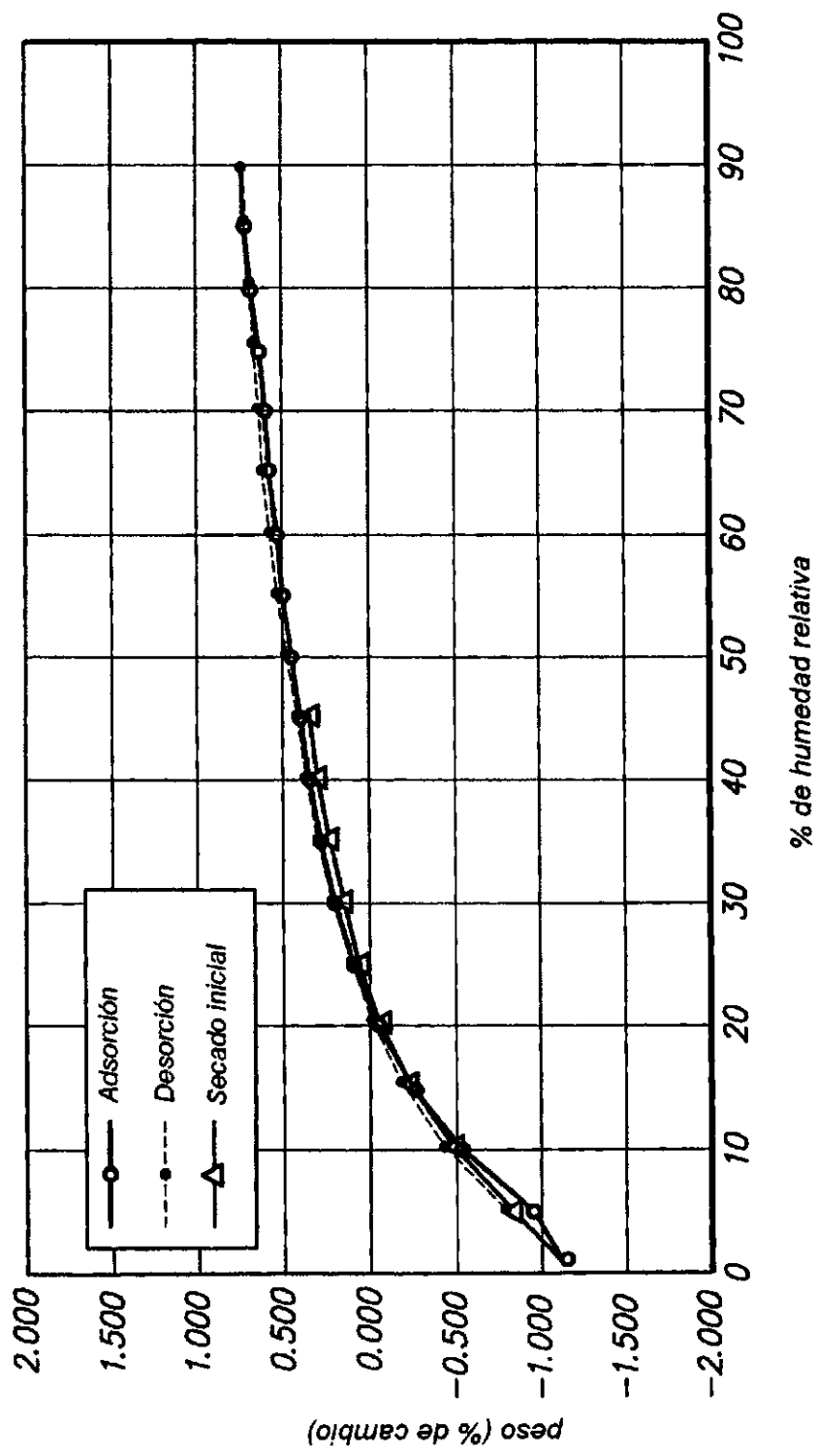


FIG. 3

28

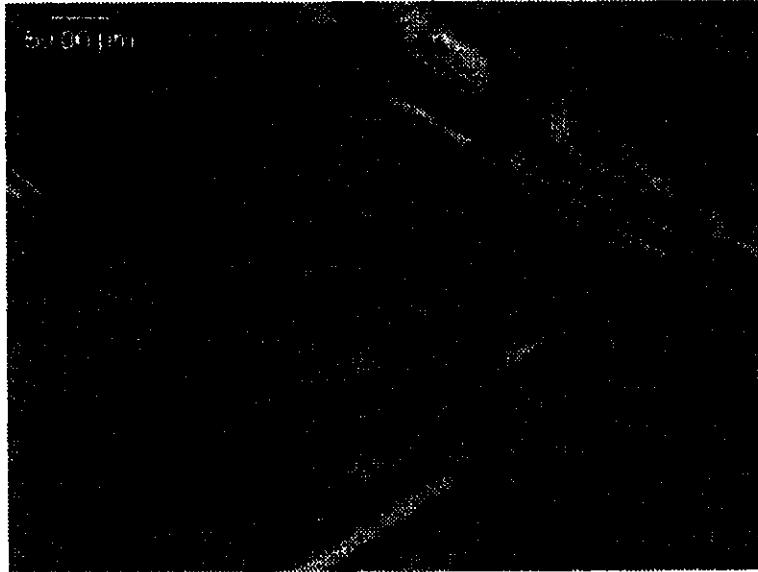


FIG. 4



FIG. 5

(43) International Publication Date
20 May 2010 (20.05.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/056939 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 211/22 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/064306

(22) International Filing Date:
13 November 2009 (13.11.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/114,541 14 November 2008 (14.11.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): THER-
AVANCE, INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard,
South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PATTERSON,
Lori Jean [US/US]; 3 Whitney Street, San Francisco,
California 94131 (US). CHAO, Robert [US/US]; 1121
Doyle Circle, Santa Clara, California 95054 (US). RAP-
TA, Miroslav [SK/US]; 411 E. Duane Avenue, Sunny-
vale, California 94085 (US).

(74) Agents: HAGENAH, Jeffrey A. et al.; Theravance, Inc.,
901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California
94080 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF A 4-[2-(2-FLUOROPHENOXYMETHYL)PHENYL]PIPERIDINE COMPOUND

(57) Abstract: The invention provides a crystalline hydrochloride salt of 4-[2-(2,4,6-trifluorophenoxyethyl)phenyl]piperidine. This invention also provides pharmaceutical compositions comprising the crystalline salt, processes and intermediates for preparing the crystalline salt, and methods of using the crystalline salt to treat diseases.

WO 2010/056939 A1



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
THERAVANCE, INC.

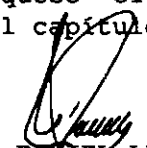
REFERENCIA	Radicación No.	11 56556
	Solicitud internacional	PCT/US2009/64306
	Fecha inicio fase nacional	14/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11 1478

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 JUL. 2011
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 5920400. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia