

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-064614- -00000-0000

Fecha: 2011-05-25 14:51:25

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 139



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE Nº

11-64614

54. TÍTULO COMPUESTOS DE 4-[2-(2-FLUOROFENOXIMETIL) FENIL]
PIPERIDINA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 211/22

71. SOLICITANTE THERAVANCE, INC.

DOMICILIO San Francisco, California, Estados Unidos

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.



No. 11-064614- -00000-0000

Fecha: 2011-05-25 14:51:25 Dep: 2020 DIR. INDEVA-SOR
Tra: 11 PATENTE IYII Eva: 378 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 139

**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. PCT/US2009/064308

Fecha 13 de noviembre de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/056941 A1

Fecha 20 de mayo de 2010

6 TÍTULO (54) COMPUESTOS DE 4-[2-(2-FLUOROFENOXIMETIL)FENIL]PIPERIDINA.

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 211/22

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

14 de noviembre de 2008

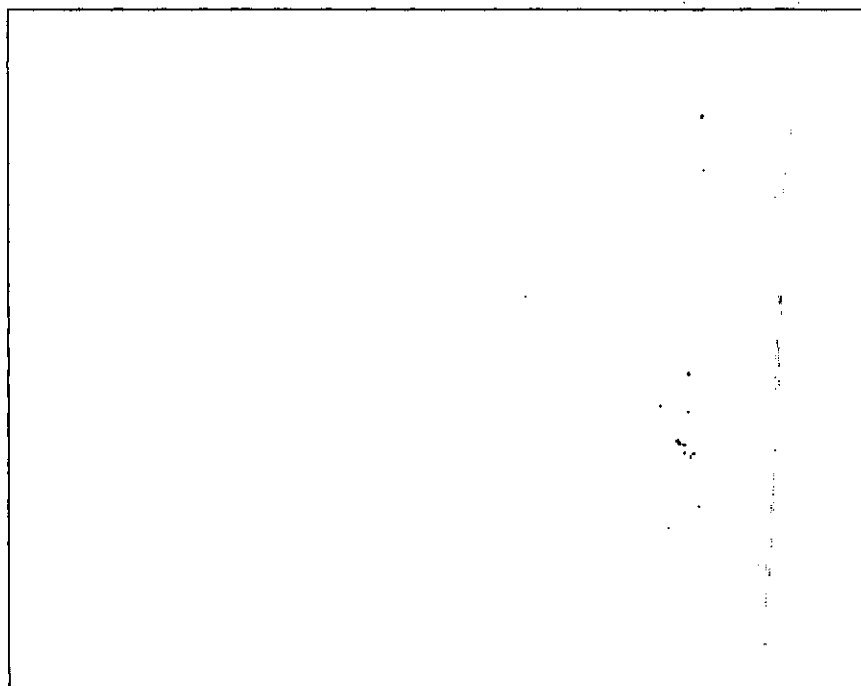
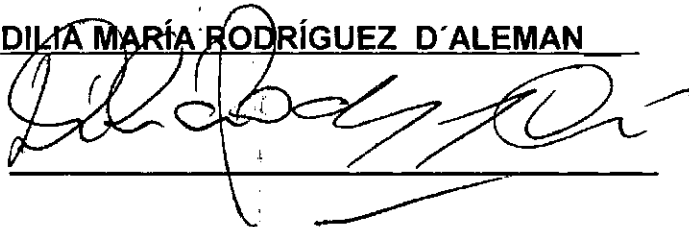
(31) Número de Solicitud

61/114,541

9 Comprobante de pago No. 11-35934 // 11-36103 // 11-36104 // 11-36236 // 11-36237

Fecha 15 de abril de 2011

- ☐ 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 deposito 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 RODRÍGUEZ D'ALEMANFIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

- 1.) **PATTERSON, Lori, Jean**
(3 Whitney Street, San Francisco, California 94131, Estados Unidos de América);
- 2.) **STANGELAND, Eric, L.**
(896 Corona Drive, Pacifica, California 94044, Estados Unidos de América);
- 3.) **ZIPFEL, Sheila**
(112 E. Middlefield Road, Unit B, Mountain View, California 94043, Estados Unidos de América);
- 4.) **LONG, Daniel, D.**
(4358 23rd Street, San Francisco, California 94114, Estados Unidos de América).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035934

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	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	819.000.00	819.000.00
				<u>\$819.000.00</u>

SON: **OCHOCIENTOS DIECINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-064614- -00000-0000

Fecha: 2011-05-25 14:51:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

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) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:27

P-2926

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036103

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. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200.000.00	200.000.00
				\$200.000.00

SON: **DOSCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-064614- -00000-0000

Fecha: 2011-05-25 14:51:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

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 - 18:06:32

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036104

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	200.000.00	200.000.00
				\$200.000.00

SON: **DOSCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-064614- -00000-0000

Fecha: 2011-05-25 14:51:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

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 - 18:06:32

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036236

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. 11-064614- -00000-0000
 Fecha: 2011-05-25 14:51:25 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

6

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

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036237

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. UNIDITARIO	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. 11-064614- -00000-0000

Fecha: 2011-05-25 14:51:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

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

7

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 enseñanzas 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.

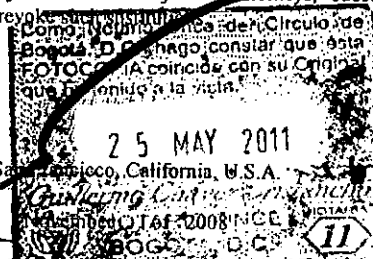
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of 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 object 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 instrument.

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

on this 13th day of

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)

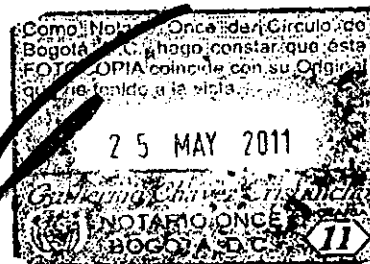
1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Maria Chuakay*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Maria Chuakay, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

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:*



10. Signature



Jana Bowen
Secretary of State

BY



ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

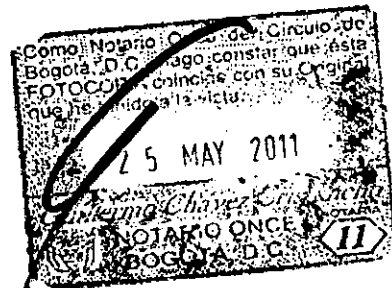
On 13 November 2008 before me, Maria Chuakay, Notary Public
(insert name and title of the officer)

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

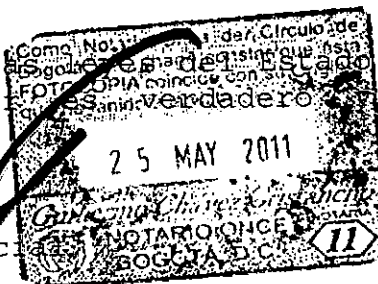
personalmente compareció Jeffrey A. Hagenah

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 la juramentación del Estado de California que el párrafo anterior es verdadero y 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 **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 **California**

8. NO. **612157**

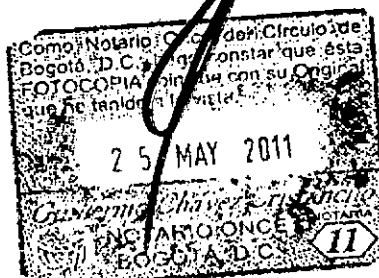
9. Sello/Estampilla

10. Firma

(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



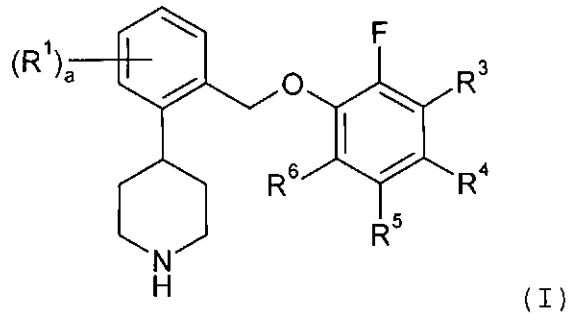
Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 DIC - 4
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
A 9-52
NOTARIO
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
849936
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS
COMO NOTARIO DEL GOBIERNO

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula

I:



donde a , R^1 y R^{3-6} son como se definen en la memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la fórmula I son inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos; métodos para usar dichos compuestos; y procesos e intermediarios para preparar dichos compuestos.

13

COMPUESTOS DE 4-[2-(2-FLUOROFENOXIMETIL)FENIL]PIPERIDINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de 4-[2-(2-fluorofenoximetil)fenil]piperidina, que tienen actividad como inhibidores de la recaptación de la serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, procesos e intermediarios para preparar dichos compuestos, y métodos para usar dichos compuestos 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

14

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 (TCA, del inglés *Tricyclic Antidepressants*), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI, del inglés *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors*), ligandos de los canales de calcio (por ej., gabapentina y pregabalina), lidocaína tópica, y agonistas opioides (por ej., morfina, oxicodona, metadona, levorfanol y tramadol). No obstante, el dolor neuropático puede ser muy difícil de tratar, ya que no más del 40 al 60% de los pacientes alcanza, como máximo, un alivio parcial de su dolor (Dworkin y colaboradores (2007) *Pain* 132:237-251). Asimismo, todos los agentes terapéuticos usados en la actualidad para tratar el dolor neuropático tienen varios efectos colaterales (por ej., náuseas, sedación, mareo y somnolencia) que pueden limitar su efectividad en algunos pacientes (Dworkin y colaboradores, *supra*).

Los SNRI -tales como duloxetina y venlafaxina- con frecuencia se usan como terapia de primera línea para tratar el dolor neuropático. Estos agentes inhiben la recaptación tanto de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) como de la norepinefrina (NE) al unirse a los transportadores de

serotonina y norepinefrina (SERT y NET, respectivamente). No obstante, tanto la duloxetina como la venlafaxina tienen afinidad superior por el SERT en relación con el NET (Vaishnavi y colaboradores (2004) *Biol. Psychiatri* 55(3):320-322).

Los estudios preclínicos sugieren que la inhibición tanto del SERT como del NET puede ser necesaria para el tratamiento máximamente efectivo del dolor neuropático y otros estados de dolor crónico (Jones y colaboradores (2006) *Neuropharmacology* 51(7-8):1172-1180; Vickers y colaboradores (2008) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18:3230-3235; Fishbain y colaboradores (2000) *Pain Med.* 1(4):310-316; y Mochizucki (2004) *Human Psychopharmacology* 19:S15-S19). No obstante, en los estudios clínicos, se informó que la inhibición del SERT está relacionada con efectos colaterales tales como náuseas y otros (Greist y colaboradores (2004) *Clin. Ther.* 26(9):1446-1455). Por ende, se espera que los agentes terapéuticos que tienen afinidad más equilibrada por SERT y NET, o afinidad por NET ligeramente superior, sean particularmente útiles para tratar el dolor crónico, al tiempo que producen menores efectos colaterales, tales como náuseas.

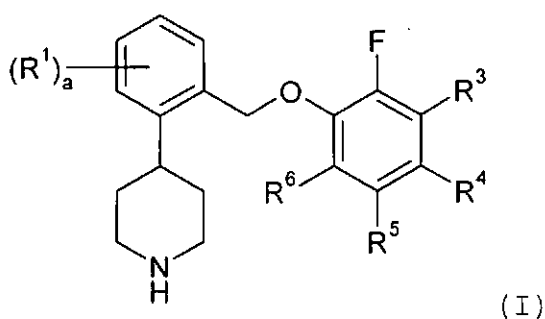
Por ende, existe la necesidad de obtener compuestos novedosos que sean útiles para tratar el dolor crónico, tal como el dolor neuropático. En particular, son necesarios los compuestos novedosos que sean útiles para tratar el dolor

crónico y que tengan menores efectos colaterales, tales como náuseas. También son necesarios los compuestos novedosos de acción dual que inhiben tanto el SERT como el NET con alta afinidad (por ej., $pK_i \geq 8,0$ o $K_i \leq 10$ nM) e inhibición equilibrada (por ej., una relación de K_i de unión de SERT/NET de 0,1 a 100).

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos novedosos que se ha encontrado poseen actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para aquellas enfermedades y trastornos que se pueden tratar mediante la inhibición del transportador de serotonina y/o norepinefrina, tal como dolor neuropático.

Un aspecto de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I:

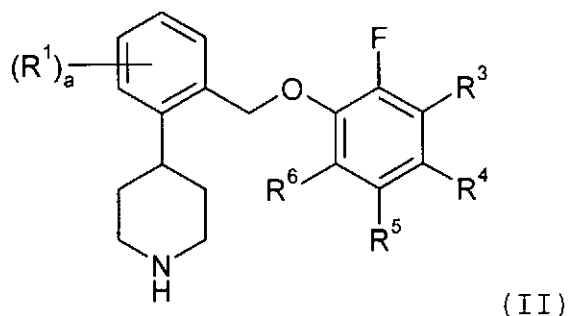


donde: a es 0, 1, 2, 3 ó 4; cada R^1 es independientemente halo o trifluorometilo; R^3 es hidrógeno, halo o alquilo- C_{1-6} ; R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o halo; o una sal

17

farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula II:



donde:

(a) R^3 y R^5 son hidrógeno y:

(i) R^4 es flúor, R^6 es flúor, y a es 0;

(ii) R^4 es flúor, R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluorometilo ó 6-flúor;

(iii) R^4 es flúor, R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor, 4,6-diflúor ó 5,6-diflúor;

(iv) R^4 es flúor, R^6 es cloro, y a es 0;

(v) R^4 es cloro, R^6 es flúor, y a es 0; o

(vi) R^4 es bromo, R^6 es cloro, y a es 0; o

(b) R^3 y R^4 son hidrógeno, R^5 es flúor, R^6 es cloro, y:

(i) a es 0;

(ii) a es 1, y R^1 es 5-flúor ó 6-flúor; o

(iii) a es 2, y R^1 es 4,6-diflúor; o

(c) R^4 y R^5 son hidrógeno, R^6 es flúor; y

(i) R^3 es flúor, y a es 0;

(ii) R^3 es flúor, a es 1, y R^1 es 3-flúor, 5-flúor,

5- trifluorometilo ó 6-flúor;

(iii) R^3 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,6-diflúor; o

(iv) R^3 es cloro o metilo, y a es 0; o

(d) R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno y:

(i) R^6 es H, y a es 0;

(ii) R^6 es H, a es 1, y R^1 es 5-flúor ó 6-flúor;

(iii) R^6 es flúor, y a es 0;

(iv) R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 5-flúor,

o 6-flúor;

(v) R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor ó 4,6-diflúor;

(vi) R^6 es cloro, y a es 0;

(vii) R^6 es cloro, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 6-flúor ó 5-trifluorometilo;

(viii) R^6 es cloro, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor; o

(ix) R^6 es bromo, y a es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Incluso otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. 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 un compuesto 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 un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Los compuestos de la invención pueden ser formulados en forma conjunta o separada del agente o agentes adicionales. Cuando se formulan 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 un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 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

20

Los compuestos de la invención poseen actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina y, por ende, se espera que sean útiles como agentes terapéuticos para tratar pacientes que padecen de una enfermedad o trastorno que es tratado mediante la inhibición del transportador de 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 de un compuesto de la invención.

Otro aspecto más de la invención se refiere un método para inhibir la recaptación de la serotonina en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad que inhibe el transportador de la serotonina de un compuesto de la invención. Otro aspecto más de la invención se refiere un método para inhibir la recaptación de la norepinefrina en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad

v

que inhibe el transportador de la norepinefrina de un compuesto de la invención. Y otro aspecto de la invención se dirige a un método para inhibir la recaptación de la serotonina y la recaptación de la norepinefrina en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad que inhibe el transportador de la serotonina y el transportador de la norepinefrina de un compuesto de la invención.

Entre los compuestos de la fórmula I, los compuestos de interés particular son aquellos que tienen una constante de inhibición (pK_i) en el SERT mayor o igual a aproximadamente 7,9 y una constante de inhibición (pK_i) en el NET mayor o igual a aproximadamente 8,0. En otra forma de realización, los compuestos de interés tienen actividad equilibrada respecto del SERT y el NET; es decir, tienen el mismo valor pK_i tanto respecto del SERT como del NET de $\pm 0,5$. Otros compuestos de interés particular son los que tienen valores pIC_{50} de inhibición de la recaptación de la serotonina mayores o iguales a aproximadamente 7,0 y valores pIC_{50} de inhibición de la recaptación de la norepinefrina mayores o iguales a aproximadamente 7,0.

Como los compuestos de la invención poseen actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina, dichos compuestos también son útiles como herramientas de

22

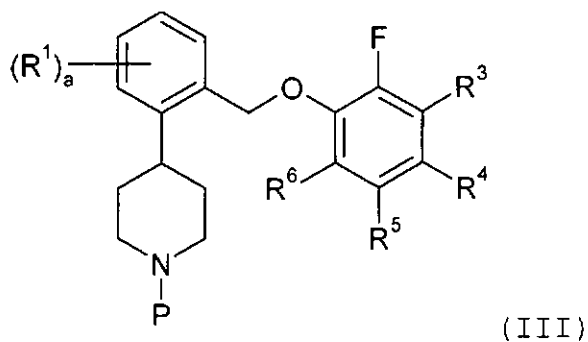
investigación. Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a los métodos para usar los compuestos de la invención como herramientas de investigación, que comprenden llevar a cabo un ensayo biológico usando un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar para evaluar nuevos compuestos químicos. Por ende, otro aspecto de la invención se refiere a un método para evaluar un compuesto de evaluación en un ensayo biológico, 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 un compuesto 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 un ensayo de recaptación de la serotonina y un ensayo de recaptación de la norepinefrina.

Otro aspecto más de la invención se refiere a un método para estudiar una muestra o sistema biológico que comprende transportadores de serotonina, transportadores de norepinefrina, o ambos, en donde el método comprende: (a) poner en contacto la muestra o sistema biológico con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto sobre la muestra o sistema

23

biológico.

La invención también se refiere a procesos e intermediarios útiles para preparar los compuestos de la invención. Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar los compuestos de la fórmula I, en donde el proceso comprende desproteger un compuesto de la fórmula III:



o una sal del mismo, donde P es un grupo protector de amino, para obtener los compuestos de la fórmula I ó II, donde a, R¹ y R³⁻⁶ son como se definieron para las fórmulas I ó II, respectivamente. En otros aspectos, la invención se refiere a intermediarios novedosos usados en dichos procesos.

Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de los compuestos 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

zm

inhibir la recaptación de la norepinefrina en un mamífero. Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de los compuestos de la invención tales como herramientas de investigación. Otros aspectos y formas de realización de la invención se revelan en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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.

25

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.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otra manera, dichos grupos alquilo típicamente contienen de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, alquilo-C₁₋₂, alquilo-C₁₋₃, alquilo-C₁₋₄, alquilo-C₁₋₆ y alquilo-C₁₋₈. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, y similares.

Cuando se destina un número específico de átomos de carbono para un término particular usado en la presente, el número de átomos de carbono se muestra procediendo dicho término como subíndice. Por ejemplo, el término "alquilo-C₁₋₆" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el término "alquilen-C₁₋₄" significa un grupo alquilen que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, donde los átomos de carbono se encuentran en cualquier configuración aceptable.

El término "alquilen" hace referencia a un grupo

26

hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de modo contrario, dichos grupos alquilenos típicamente contienen entre 0 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, alquilenos- C_{0-1} , alquilenos- C_{0-2} , alquilenos- C_{0-3} , alquilenos- C_{0-6} , alquilenos- C_{1-4} , alquilenos- C_{2-4} y alquilenos- C_{1-6} . Los grupos alquilenos representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, y similares. Se entiende que, cuando el término "alquilenos" incluye cero carbonos tal como alquilenos- C_{0-1} , alquilenos- C_{0-3} , o alquilenos- C_{0-6} , dichos términos están destinados a incluir la ausencia de átomos de carbono; es decir, el grupo alquilenos no está presente salvo por un enlace covalente que une los grupos separados por el término alquilenos.

El término "alquiniolos" hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, y típicamente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono. A menos que se defina de modo contrario, dichos grupos alquiniolos típicamente contienen entre 2 y 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, alquiniolos- C_{2-4} , alquiniolos- C_{2-6} y alquiniolos- C_{3-10} . Los grupos alquiniolos representativos incluyen, a modo de ejemplo, etinilo, *n*-propinilo, *n*-but-2-inilo, *n*-hex-3-inilo, y similares.

27

El término "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

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 "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. 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 "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de una base o de un ácido que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (por ej., sales que tienen seguridad aceptable para el mamífero en un determinado régimen de dosis). No obstante, se entiende que no es necesario que las sales cubiertas por la invención sean sales farmacéuticamente aceptables, tales

como las sales de los compuestos intermediarios que no están destinados a la administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar de bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto una fracción básica (tal como amina) como una fracción ácida (tal como ácido carboxílico), se pueden formar zwitteriones y están incluidos dentro del término "sal" tal como se usa en la presente. Las sales derivadas de las bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio y de zinc, y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, con inclusión de aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural, y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. Las

sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos bóricos, carbónicos, halohídricos (bromhídricos, clorhídricos, fluorhídricos o yodhídricos), nítricos, fosfóricos, sulfámicos y sulfúricos. Las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de hidroxí ácidos alifáticos (por ej., ácido cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ej., ácido acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ej., ácido aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ej., ácido benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico, y trifenilacético), sales de hidroxí ácidos aromáticos (por ej., ácido o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ácido ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por ej., ácido fumárico, maleico, oxálico y succínico), ácido glucurónico, mandélico, música, nicotínico, erótico, pamoico, pantoténico, ácidos sulfónicos (por ej., ácido bencenosulfónico, alcanforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónico), ácido xinafoico, y similares.

El término "solvato" significa un complejo o agregado

30

formado por una o más moléculas de un soluto, por ej., un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un solvente. Dichos solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y solvente. Los solventes representativos incluyen, a modo de ejemplo: agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, y similares. Cuando el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

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.

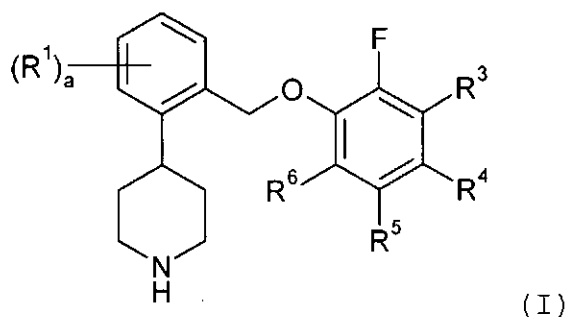
31

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.

32

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.

En un aspecto, esta invención se refiere a los compuestos de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se usa en la presente, el término "compuesto de la invención" o "compuestos de la invención" incluyen todos los compuestos abarcados por las fórmulas I, II y III, tales como las especies representadas en las fórmulas IIa, IIb, IIc y IId, y todas las otras subespecies de dichas fórmulas. Asimismo, cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico o ácido (por ej., grupos amino o carboxilo), el compuesto puede existir como una base libre, un ácido libre, un zwitterion, o en varias formas de sales. Todas dichas formas de sales están incluidas dentro del alcance de la invención. Por consiguiente, los técnicos versados en el arte reconocerán que la referencia a los compuestos de la presente, por ejemplo, la referencia a un "compuesto de la invención" o un "compuesto de la fórmula I" incluye un

compuesto de la fórmula I así como también las sales farmacéuticamente aceptables de ese compuesto, a menos que se indique lo contrario. Además, los solvatos también están incluidos dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la invención, así como también los compuestos usados en su síntesis, también pueden incluir compuestos marcados mediante isótopos; es decir, donde uno o más átomos han sido enriquecidos con átomos que tienen una masa atómica diferente de la masa atómica predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención, por ejemplo, incluyen, mas no se limitan a: ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{18}F . De interés particular son los compuestos de la fórmula I enriquecidos en tritio o carbono-14 que pueden ser usados, por ejemplo, en los estudios de distribución de tejido; los compuestos de la fórmula I enriquecidos en deuterio especialmente en un sitio de metabolismo que genera, por ejemplo, compuestos que tienen mayor estabilidad metabólica; y compuestos de la fórmula I enriquecidos en un isótopo de emisión de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , que se pueden usar, por ejemplo, en estudios de topografía por emisión de positrones (PET, del inglés *Positron Emission Topography*).

Se encontró que los compuestos de la invención poseen actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y

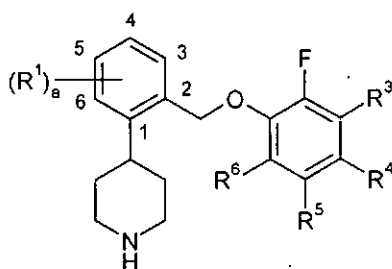
34

actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina. Entre otras propiedades, se espera que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para tratar dolor crónico, tal como dolor neuropático. Al combinar la actividad dual en un único compuesto, se puede alcanzar la terapia doble; es decir, la actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y la actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina, usando un único componente activo. Como las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo son típicamente más fáciles de formular que las composiciones que contienen dos componentes activos, dichas composiciones con un único componente proveen una ventaja significativa por sobre las composiciones que contienen dos componentes activos.

Muchos inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI) combinados son más selectivos para el SERT que para el NET. Por ejemplo, el milnaciprán, la duloxetina y la venlafaxina exhiben una selectividad 2,5 veces, 10 veces, y 100 veces superior (medida según pK_i) para el SERT por sobre el NET, respectivamente. Algunos, no obstante, son menos selectivos, tales como la bicifadina, que tiene un valor pK_i en el SERT de 7,0 y un valor pK_i en el NET de 6,7. Como puede ser deseable evitar compuestos selectivos, en una forma de realización de la invención, los compuestos tienen una actividad más equilibrada en cuanto a SERT y NET;

es decir, tienen el mismo valor pK_i tanto en el SERT como en el NET de $\pm 0,5$.

Los compuestos descritos en la presente típicamente han sido nombrados usando la herramienta AutoNom del programa informático MDL® ISIS/Draw comercialmente disponible (Symyx, Santa Clara, California). Por lo general, los compuestos de la invención han sido nombrados "4-[2-(2-fluorofenoximetil)fenil]piperidinas". La numeración de los compuestos que se describen en la presente es la siguiente:

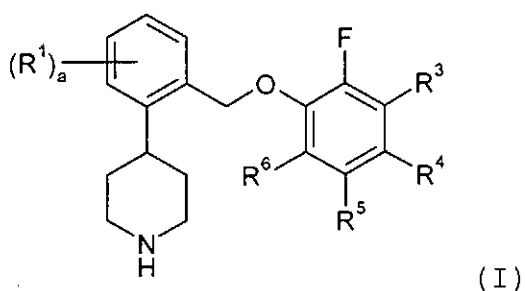


FORMAS DE REALIZACIÓN REPRESENTATIVAS

Los siguientes sustituyentes y valores están destinados a proveer ejemplos representativos de varios aspectos y formas de realización de la invención. Estos valores representativos están destinados a definir e ilustrar de manera adicional dichos aspectos y formas de realización y no están destinados a excluir otras formas de realización o limitar el alcance de la invención. Al respecto, el hecho de que se prefiera un valor o sustituyente particular no quiere decir de ninguna manera que se excluyan otros valores o sustituyentes de la invención, a menos que se indique específicamente lo contrario.

36

En un aspecto, esta invención se refiere a los compuestos de la fórmula I:

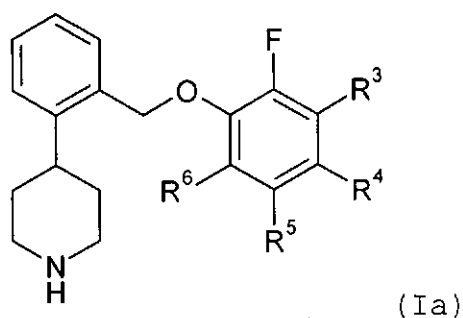


En los compuestos de la fórmula I, el número entero representado por "a" es 0, 1, 2, 3 ó 4. Cada R¹ es independientemente halo o trifluorometilo. R³ es hidrógeno, halo o alquilo-C₁₋₆. R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o halo. Los grupos halo de ejemplo incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos alquilo-C₁₋₆ de ejemplo incluyen -CH₃, -CH₂CH₃ y -CH(CH₃)₂. En una forma de realización, R³ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo. En una forma de realización, R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo. En una forma de realización, R⁵ es hidrógeno o flúor.

En una forma de realización, R⁶ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

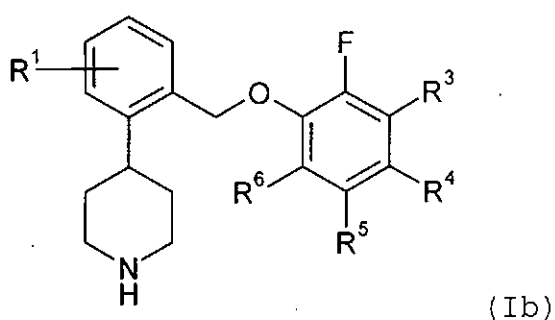
En una forma de realización de los compuestos de la fórmula I, a es 0. Esto se puede representar como la fórmula Ia:

37



En una forma de realización de los compuestos de la fórmula Ia, R^3 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; R^4 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo; R^5 es hidrógeno o flúor; y R^6 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

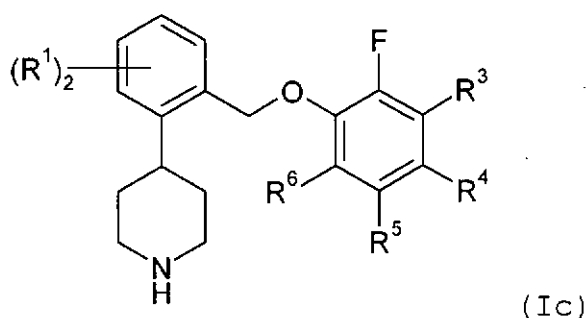
En otra forma de realización de los compuestos de la fórmula I, a es 1. Esto se puede representar como la fórmula Ib:



En una forma de realización de los compuestos de la fórmula Ib, R^1 es 3-flúor, 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluorometilo ó 6-flúor. En otra forma de realización de los compuestos de la fórmula Ib, R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 es hidrógeno o flúor; R^5 es hidrógeno o flúor; y R^6 es hidrógeno, flúor o cloro.

En incluso otra forma de realización de los compuestos de la fórmula I, a es 2. Esto se puede representar como la

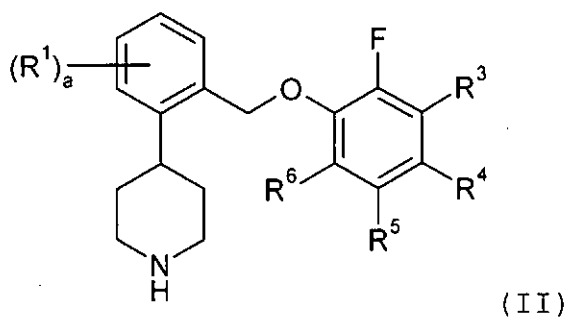
fórmula Ic:



En una forma de realización de los compuestos de la fórmula Ic, R^1 es 4,5-difluor, 4,6-difluor ó 5,6-difluor. En otra forma de realización de los compuestos de la fórmula Ib, R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 es hidrógeno o flúor; R^5 es hidrógeno o flúor; y R^6 es hidrógeno, flúor o cloro.

En un aspecto particular de la invención, los compuestos de la fórmula I exhiben un valor pK_i para SERT $\geq 7,9$ y un valor pK_i para NET ≥ 8 .

En otro aspecto, esta invención se refiere a los compuestos de la fórmula II:



donde:

(a) R^3 y R^5 son hidrógeno y:

(i) R^4 es flúor, R^6 es flúor, y a es 0;

(ii) R^4 es flúor, R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es

39

4-flúor, 5-flúor, 5-trifluorometilo ó 6-flúor;

(iii) R^4 es flúor, R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor, 4,6-diflúor ó 5,6-diflúor;

(iv) R^4 es flúor, R^6 es cloro, y a es 0;

(v) R^4 es cloro, R^6 es flúor, y a es 0; o

(vi) R^4 es bromo, R^6 es cloro, y a es 0; o

(b) R^3 y R^4 son hidrógeno, R^5 es flúor, R^6 es cloro, y:

(i) a es 0;

(ii) a es 1, y R^1 es 5-flúor ó 6-flúor; o

(iii) a es 2, y R^1 es 4,6-diflúor; o

(c) R^4 y R^5 son hidrógeno, R^6 es flúor; y

(i) R^3 es flúor, y a es 0;

(ii) R^3 es flúor, a es 1, y R^1 es 3-flúor, 5-flúor,

5- trifluorometilo ó 6-flúor;

(iii) R^3 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,6-diflúor; o

(iv) R^3 es cloro o metilo, y a es 0; o

(d) R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno y:

(i) R^6 es H, y a es 0;

(ii) R^6 es H, a es 1, y R^1 es 5-flúor ó 6-flúor;

(iii) R^6 es flúor, y a es 0;

(iv) R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 5-flúor

ó 6-flúor;

(v) R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor ó 4,6-diflúor;

(vi) R^6 es cloro, y a es 0;

40

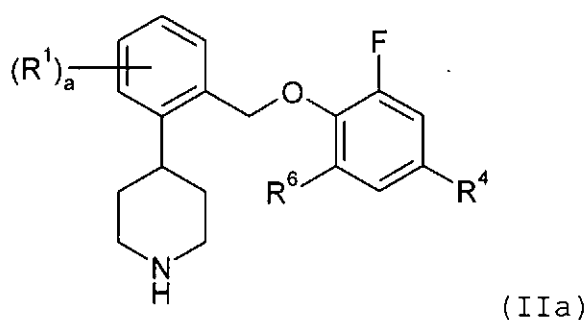
(vii) R^6 es cloro, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 6-flúor ó 5-trifluorometilo;

(viii) R^6 es cloro, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor; o

(ix) R^6 es bromo y a es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

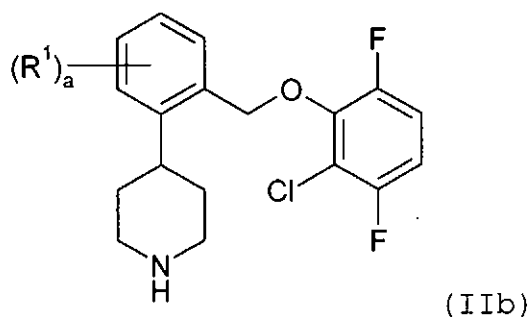
En una forma de realización de los compuestos de la fórmula II, R^3 y R^5 son hidrógeno. Esto se puede representar como la fórmula IIa:



En una forma de realización de los compuestos de la fórmula IIa, R^4 es flúor, R^6 es flúor, y a es 0. En otra forma de realización, R^4 es flúor, R^6 es flúor, a es 1 y R^1 es 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluorometilo ó 6-flúor. En otra forma de realización, R^4 es flúor, R^6 es flúor, a es 2 y R^1 es 4,5-diflúor, 4,6-diflúor ó 5,6-diflúor. En una forma de realización, R^4 es flúor, R^6 es cloro, y a es 0. En otra forma de realización, R^4 es cloro, R^6 es flúor, y a es 0. En otra forma de realización, R^4 es bromo, R^6 es cloro, y a es 0. En otra forma de realización más, estos compuestos de la fórmula IIa exhiben un valor pK_i para SERT $\geq 7,9$ y un valor pK_i para NET ≥ 8 .

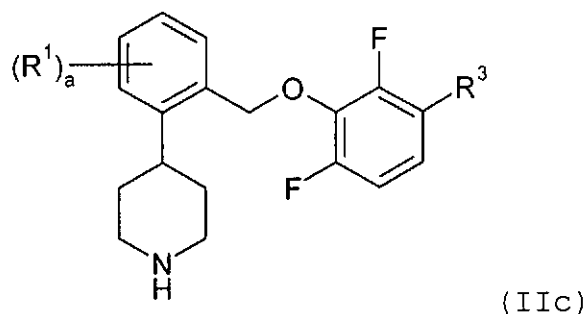
51

En otra forma de realización de los compuestos de la fórmula II, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^5 es flúor, y R^6 es cloro. Esto se puede representar como la fórmula IIb:



En una forma de realización de los compuestos de la fórmula IIb, a es 0. En otra forma de realización, a es 1 y R^1 es 5-flúor ó 6-flúor. En otra forma de realización, a es 2 y R^1 es 4,6-diflúor. En incluso otra forma de realización, estos compuestos de la fórmula IIb exhiben un valor pK_i para SERT $\geq 7,9$ y un valor pK_i para NET ≥ 8 .

En incluso otra forma de realización de los compuestos de la fórmula II, R^4 y R^5 son hidrógeno, y R^6 es flúor. Esto se puede representar como la fórmula IIc:

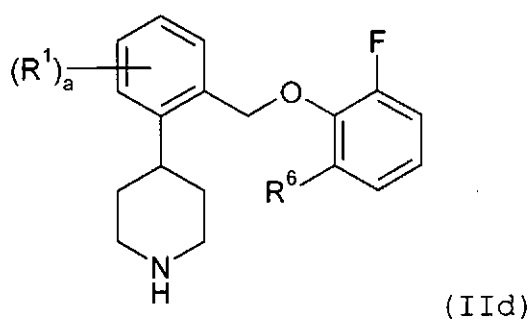


En una forma de realización de los compuestos de la fórmula IIc, R^3 es flúor, y a es 0. En otra forma de realización, R^3 es flúor, a es 1, y R^1 es 3-flúor, 5-flúor,

42

5- trifluorometilo ó 6-flúor. En otra forma de realización, R^3 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,6-diflúor. En otra forma de realización, R^3 es cloro o metilo, y a es 0. En otra forma de realización más, estos compuestos de la fórmula IIc exhiben un valor pK_i para SERT $\geq 7,9$ y un valor pK_i para NET ≥ 8 .

En incluso otra forma de realización de los compuestos de la fórmula II, R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno. Esto se puede representar como la fórmula IIId:

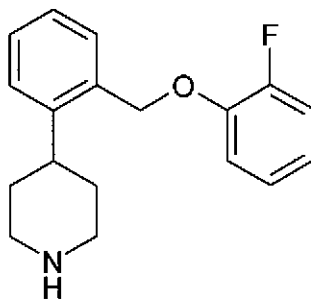


En una forma de realización de los compuestos de la fórmula IIId, R^6 es H y a es 0. En otra forma de realización, R^6 es H, a es 1, y R^1 es 5-flúor ó 6-flúor. En otra forma de realización, R^6 es flúor o cloro, y a es 0. En incluso otra forma de realización, R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 5-flúor ó 6-flúor. En incluso otra forma de realización, R^6 es cloro, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 6-flúor ó 5-trifluorometilo. En una forma de realización, R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor ó 4,6-diflúor. En una forma de realización, R^6 es cloro, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor. En otra forma de realización, R^6 es bromo, y a es 0. En incluso otra forma de realización, estos compuestos de la fórmula IIId

43

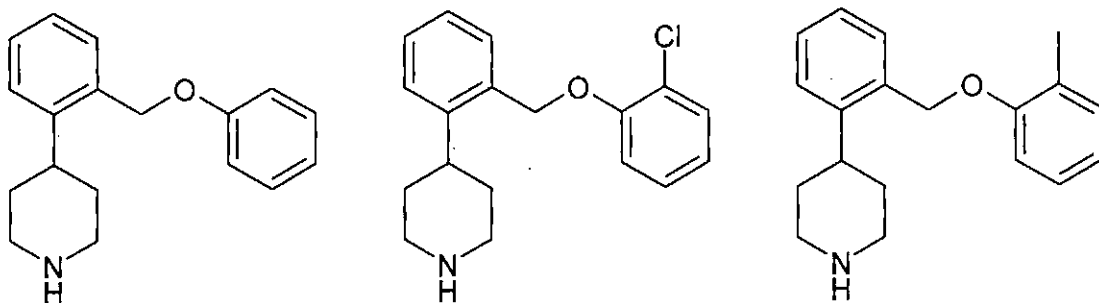
exhiben un valor pK_i para SERT $\geq 7,9$ y un valor pK_i para NET ≥ 8 .

En una forma de realización, los compuestos de la invención tienen alta afinidad por el NET y tienen una afinidad relativamente equilibrada por el SERT en relación con el NET y, en una forma de realización, afinidad superior por el NET en relación con el SERT. En una forma de realización particular, los compuestos de la invención exhiben un valor pK_i para SERT $\geq 7,9$ y un valor pK_i para NET ≥ 8 . En forma sorprendente, este equilibrio de la actividad en cuanto al SERT y el NET no se encuentra en algunos compuestos similares a nivel estructural. Por ejemplo, el siguiente compuesto de la invención:



exhibe un valor pK_i para SERT de 7,9 y un valor pK_i para NET de 8,3, tal como se determina en el Ensayo 1. En el mismo ensayo, los siguientes compuestos evaluados exhibieron ya sea baja unión respecto de ambos blancos (no sustituido) o bien mayor unión en el SERT en comparación con el NET (2-cloro y 2-metilo):

44



<u>Compuesto</u>	<u>pK_i SERT</u>	<u>pK_i NET</u>
No sustituido	7,5	7,4
2-cloro	8,4	7,5
2-metilo	8,8	7,5

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de inicio fácilmente disponibles usando los siguientes métodos generales, los procedimientos establecidos en los Ejemplos, o usando otros métodos, reactivos y materiales de inicio que son conocidos por los técnicos versados en el arte. Si bien los siguientes procedimientos pueden ilustrar una forma de realización particular de la invención, se entiende que otras formas de realización de la invención se pueden preparar de manera similar usando métodos iguales o similares o usando otros métodos, reactivos y materiales de inicio que son conocidos por los técnicos versados en el arte. También ha de notarse que, cuando se brindan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.),

us

también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se establezca lo contrario. Si bien las condiciones óptimas de reacción por lo general varían según varios parámetros de reacción tales como los reactivos, solventes y cantidades particulares utilizados, los técnicos versados en el arte pueden determinar con facilidad las condiciones adecuadas de reacción usando procedimientos de optimización de rutina.

Asimismo, como será evidente para los técnicos versados en el arte, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios o deseados para evitar que ciertos grupos funcionales se sometan a reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como también condiciones y reactivos adecuados para la protección y desprotección de dichos grupos funcionales son ampliamente conocidos en el arte. Otros grupos protectores distintos a los ilustrados en los procedimientos descritos en la presente pueden ser utilizados, si se desea. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y extracción, se describen en T. W. Greene y M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y referencias allí citadas.

Más particularmente, en los esquemas que siguen, P representa un "grupo protector de amino", un término usado en

56

la presente para referirse a un grupo protector adecuado para evitar reacciones indeseadas en un grupo amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, mas no se limitan a: *t*-butoxicarbonilo (Boc), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, bencilo, y similares. Las técnicas de desprotección y reactivos estándares tales como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, metanol o etanol se usan para extraer grupos protectores, cuando están presentes. Por ejemplo, se puede extraer un grupo Boc usando un reactivo ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, y similares; mientras que un grupo Cbz se puede extraer al emplear condiciones de hidrogenación catalítica tales como H₂ (1 atm), 10% de Pd/C en un solvente alcohólico. Los esquemas se ilustran con Boc como grupo protector.

En los esquemas que siguen, L representa un "grupo saliente" (del inglés *Leaving group*), un término usado en la presente para referirse a un átomo o grupo funcional que puede ser desplazado por otro átomo o grupo funcional en una reacción de sustitución, tal como reacción de sustitución nucleofílica. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos de cloro, bromo y yodo; grupos éster sulfónicos, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

47

Los solventes o diluyentes inertes adecuados para uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl_3), y similares.

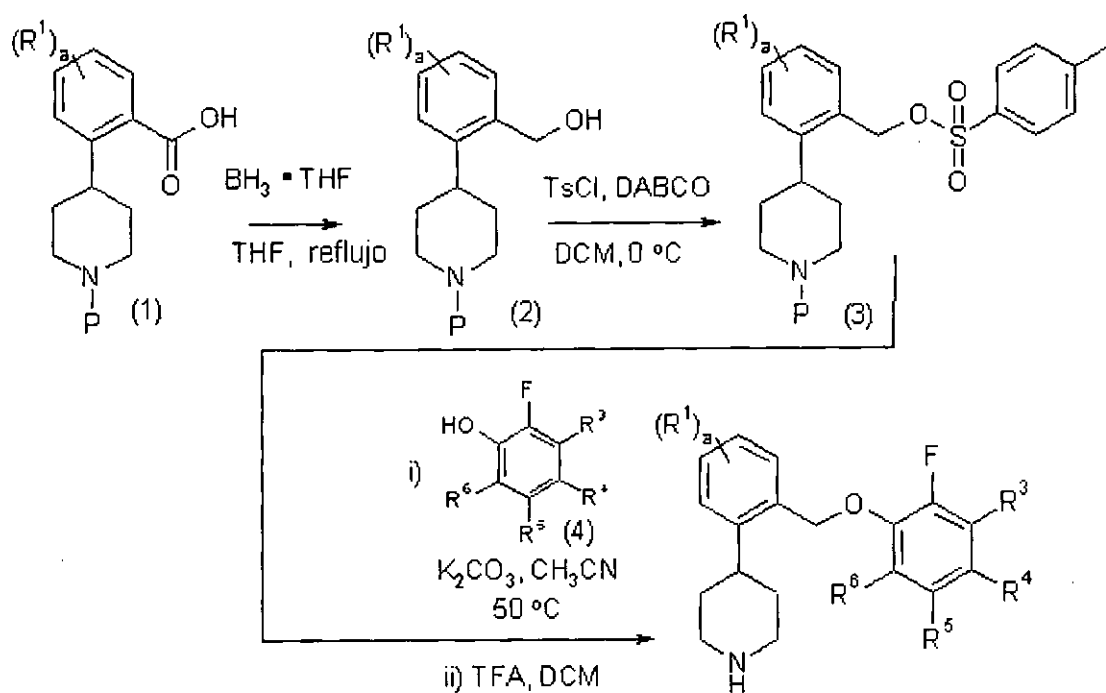
Todas las reacciones se realizan típicamente a una temperatura dentro del rango que oscila entre aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $110\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo, a temperatura ambiente. Las reacciones pueden ser monitorizadas mediante el uso de cromatografía en capa fina (TLC, del inglés *Thin Layer Chromatography*), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, del inglés *High Performance Liquid Chromatography*), y/o LCMS hasta completarse. Las reacciones pueden completarse en minutos, o pueden demorar horas, típicamente entre 1-2 horas y hasta 48 horas, o días, tal como hasta 3-4 días. Al completarse, el producto de reacción o la mezcla resultante se puede tratar en forma adicional a fin de obtener el producto deseado. Por ejemplo, el producto de reacción o la mezcla resultante pueden ser sometidos a uno o más de los siguientes procedimientos: dilución (por ejemplo, con NaHCO_3 saturado); extracción (por ejemplo, con acetato de etilo, CHCl_3 , DCM, HCl acuoso); lavado (por ejemplo, con DCM, NaCl acuoso saturado, o NaHCO_3 acuoso saturado); secado (por ejemplo, sobre MgSO_4 o Na_2SO_4 , o *in vacuo*); filtración; concentración (por ejemplo, *in vacuo*); redisolución (por

48

ejemplo en una solución de ácido acético:H₂O 1:1); y/o purificación (por ejemplo mediante HPLC preparativa, HPLC preparativa en fase reversa, o cristalización).

A modo de ilustración, los compuestos de la invención se pueden preparar mediante uno o más de los siguientes esquemas, que se detallan en los ejemplos.

Esquema A



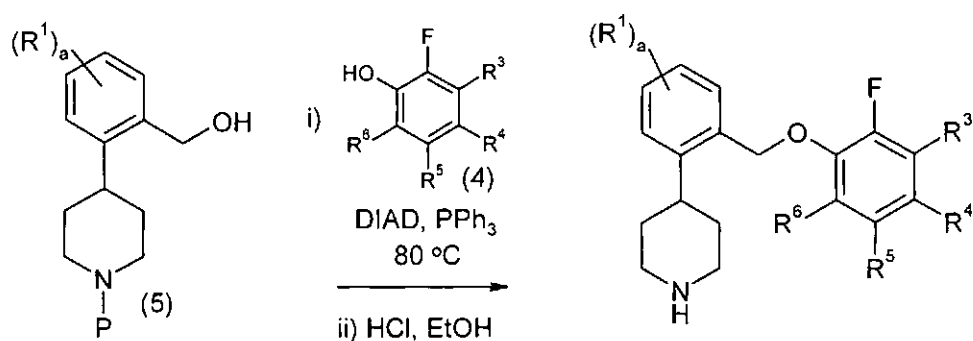
El material de inicio 1, por ejemplo, *t*-butil éster del ácido 4-(2-carboxifenil)piperidina-1-carboxílico ($P=Boc$), se encuentra disponible a nivel comercial, y se somete a reducción de borano para formar el compuesto 2. Los reactivos reductores adecuados incluyen complejo de borano - sulfuro de dimetilo, 9-borabíciclo[3,3,1]nonano, complejo de borano - 1,2-*bis*(*t*-butiltio)etano, complejo de borano - *t*-butilamina, complejo de borano - di(*t*-butil)fosfina, complejo de borano -

49

tetrahidrofurano, y así sucesivamente. El siguiente paso implica convertir el grupo hidroxilo del compuesto 2 en un grupo saliente. Por ejemplo, el compuesto 2 se puede someter a tosilación con un reactivo apropiado tal como cloruro de *p*-toluenosulfonilo (TsCl) en una base adecuada tal como trietilendiamina, para formar el éster tosilato, compuesto 3. Ver, por ejemplo, Hartung y colaboradores (1997) *Synthesis* 12:1433-1438. En forma alternativa, el compuesto 2 se puede combinar con anhídrido metanosulfónico en *N,N*-diisopropiletilamina.

El compuesto 2-fluorofenol, compuesto 4, se copula con el compuesto 3 mediante desplazamiento nucleofílico. La amina protegida es entonces desprotegida para formar un compuesto de la invención. El Compuesto 4 se encuentra comercialmente disponible, o bien se sintetiza fácilmente mediante las técnicas que son ampliamente conocidas en el arte.

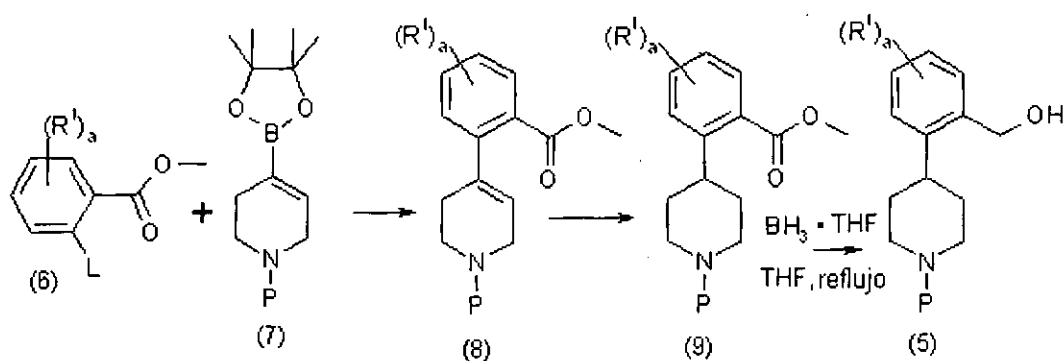
Esquema B



Los compuestos de la invención también se pueden preparar usando la reacción de copulación de Mitsunobu (Mitsunobu y Yamada (1967) *M. Bull. Chem. Soc. JPN.* 40:2380-

2382), seguido de la desprotección de la amina. Esta reacción se lleva a cabo típicamente usando condiciones de copulación de Mitsunobu estándares, mediante el uso de un sistema redox que contiene un azodicarboxilato tal como dietil azodicarboxilato (DEAD) o diisopropil azodicarboxilato (DIAD) y un catalizador de fosfina tal como trifenilfosfina (PPh_3).

El material de inicio, compuesto 5, se puede sintetizar de la siguiente manera:



El compuesto 6 y el compuesto 7 son copulados usando condiciones de reacción de copulación de Suzuki para formar el compuesto 8. Los catalizadores representativos incluyen catalizadores de paladio y níquel, tales como *bis*(trifenilfosfina)paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), *bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), *bis*[1,2-bis(difenilfosfino)propano]paladio(0), acetato de paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloroníquel (II) y similares. Opcionalmente, se emplea una base en esta reacción, tal como

51

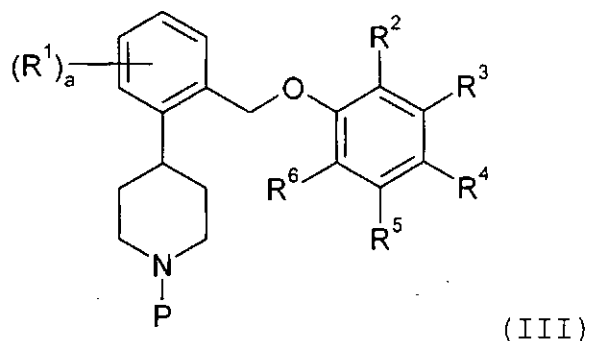
carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, trietilamina y similares. El compuesto 8 es hidrogenado, típicamente usando catalizador de Pearlman ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, húmedo) para formar el compuesto 9, que luego se somete a reducción de borano para formar el compuesto 5.

Los materiales de inicio 6 y 7 se encuentran disponibles a nivel comercial, o bien son sintetizados con facilidad mediante técnicas que son ampliamente conocidas en el arte. Los grupos salientes (L) preferidos incluyen halógenos y triflato, y los ejemplos del compuesto 6 incluyen metil 2-bromo-5-fluorobenzoato. Los ejemplos del compuesto 7 incluyen t-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico.

Si se desea, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I ó II se pueden preparar al poner en contacto la forma de ácido o base libre de un compuesto de la fórmula I ó II, respectivamente, con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

Se cree que ciertos de los intermediarios descritos en la presente son novedosos y, por consiguiente, dichos compuestos se proveen como aspectos adicionales de la invención que incluyen, por ejemplo, los compuestos de la fórmula III:

52



o una sal de los mismos, donde "P" representa un grupo protector de amino, particularmente *t*-butoxicarbonilo (Boc) donde *a*, R^1 y R^{3-6} son como se definen para las fórmulas I ó II. En una forma de realización de la invención, los compuestos de la invención se pueden preparar al desproteger los compuestos de la fórmula III para proveer los compuestos de la fórmula I ó II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros detalles con respecto a las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos para preparar los compuestos representativos de la invención o intermediarios de los mismos se describen en los Ejemplos establecidos con posterioridad en la presente.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención poseen actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Por ende, se espera que estos compuestos tengan utilidad terapéutica como inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI) combinados. En una forma de realización, los compuestos de la invención poseen actividad

inhibitoria de la recaptación de la serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina equitativas o aproximadamente equitativas.

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 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

54

transportador.

Una medida de la afinidad de un compuesto por el SERT o el NET es la constante de inhibición (pK_i) para la unión al transportador. El valor pK_i es el logaritmo negativo en base 10 de K_i . Los compuestos de la invención de particular interés son los que tienen un valor pK_i en el SERT mayor o igual a aproximadamente 7,5 y, en una forma de realización particular, mayor o igual a aproximadamente 7,9. Los compuestos de la invención de particular interés también incluyen los que tienen un valor pK_i en el NET mayor o igual a aproximadamente 7,5, y en una forma de realización particular, mayor o igual a aproximadamente 8,0. En otra forma de realización, los compuestos de interés tienen un valor pK_i en el NET dentro del rango que oscila entre 8,0 y 9,0. En otra forma de realización, los compuestos de interés tienen un valor pK_i en el SERT mayor o igual a aproximadamente 7,9 y un valor pK_i en el NET mayor o igual a aproximadamente 8,0. En otra forma de realización, los compuestos de interés tienen un valor pK_i en el SERT y en el NET mayor o igual a aproximadamente 8,0. Dichos valores se pueden determinar mediante técnicas que son ampliamente conocidas en el arte, así como también en los ensayos descritos en la presente.

En una forma de realización, los compuestos de la invención exhiben un valor pK_i para NET ≥ 8 y: un valor K_i

SS

para SERT/valor K_i para NET en el rango que abarca desde 0,1 hasta 100; un valor K_i para SERT/valor K_i para NET en el rango que abarca desde 0,3 hasta 100; un valor K_i para SERT/valor K_i para NET en el rango que abarca desde 0,3 hasta 10; o un valor K_i para SERT/valor K_i para NET en el rango que abarca desde 0,1 hasta 30. En otra forma de realización, los compuestos de la invención exhiben un valor pK_i para NET ≥ 9 y: un valor K_i para SERT/valor K_i para NET en el rango que abarca desde 0,1 hasta 100; un valor K_i para SERT/valor K_i para NET en el rango que abarca desde 0,3 hasta 100; un valor K_i para SERT/valor K_i para NET en el rango que abarca desde 0,3 hasta 10; o un valor K_i para SERT/valor K_i para NET en el rango que abarca desde 0,1 hasta 30.

Otra medida de la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina es el valor pIC_{50} . En una forma de realización, los compuestos de interés tienen un valor pIC_{50} de inhibición de la recaptación de serotonina mayor o igual a aproximadamente 7,0 y un valor pIC_{50} de inhibición de la recaptación de norepinefrina mayor o igual a aproximadamente 7,0; y en otra forma de realización, los compuestos de interés tienen un valor pIC_{50} de inhibición de la recaptación de serotonina mayor o igual a aproximadamente 7,5 y un valor pIC_{50} de inhibición de la recaptación de norepinefrina mayor o igual a aproximadamente 7,5. En una forma de realización particular, los compuestos tienen un valor pIC_{50} de inhibición

de la recaptación de serotonina mayor o igual a aproximadamente 8,0 y un valor pIC_{50} de inhibición de la recaptación de norepinefrina mayor o igual a aproximadamente 8,0. En una forma de realización particular, los compuestos de la invención tienen valores pIC_{50} equilibrados, es decir, tienen el mismo valor pIC_{50} tanto en el SERT como en el NET de $\pm 0,6$.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son selectivos para la inhibición de SERT y NET por sobre el transportador de dopamina (DAT, del inglés *Dopamine Transporter*). Por ejemplo, en esta forma de realización, los compuestos de particular interés son los que exhiben una afinidad de unión por SERT y NET que es al menos 5 veces superior a la afinidad de unión por DAT, o que es al menos 10 veces superior para el DAT, o al menos 20 ó 30 veces superior para el DAT. En otra forma de realización, los compuestos no exhiben inhibición significativa del DAT. En incluso otra forma de realización, los compuestos exhiben menos del 50% de inhibición de la actividad del DAT cuando se mide a una concentración de 794 nM. Bajo las condiciones de ensayo usadas, un compuesto que exhibe $\leq 50\%$ de inhibición tendría un valor pK_i estimado en el DAT de $\leq 6,1$.

En otra forma de realización más, los compuestos de la invención poseen actividad inhibitoria de la recaptación de dopamina así como también de SERT y NET. Por ejemplo en esta

57

forma de realización, los compuestos de particular interés son los que exhiben un valor pK_i en SERT y NET mayor o igual a aproximadamente 7,5, y un valor pK_i en DAT mayor o igual a aproximadamente 7,0.

Ha de destacarse que, en algunos casos, los compuestos de la invención pueden poseer ya sea actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina débil o bien actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina débil. En estos casos, los expertos en el arte reconocerán que dichos compuestos continúan teniendo utilidad principalmente como inhibidores de NET o bien como inhibidores de SERT, respectivamente, o tienen utilidad como herramientas de investigación.

Los ensayos de ejemplo para determinar la actividad de inhibición de la recaptación de serotonina y/o norepinefrina de los compuestos 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 serotonina y norepinefrina en células que expresan el respectivo transportador recombinante de humano o rata (hSERT, hNET o hDAT) tal como se describe en

58

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 de los compuestos de evaluación 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, de los compuestos de la invención. Otras propiedades y utilidades de los compuestos 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 los compuestos de la invención sean útiles 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 serotonina y/o norepinefrina puedan ser tratados al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina 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; incontinencia urinaria por stress; dolor de cintura crónico y osteoartritis.

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 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, como así 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 de un compuesto 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 de un compuesto 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 subsindromal. Es de particular interés el tratamiento de la depresión severa. Cuando se usan para tratar trastornos depresivos, los compuestos de la invención

64

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 de un compuesto 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 sicóticos, 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 los compuestos de la invención sean útiles en los métodos para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad al administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Cuando se usa para tratar depresión, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, con inclusión de antidepresivos. Los compuestos de ejemplo

66

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 de un compuesto 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 Huntingdon, 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 usan para tratar trastornos cognitivos, los compuestos de la invención se pueden 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.

67

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 de un compuesto de la invención. Cuando se usan para tratar 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 los compuestos de la invención, debido a su habilidad para inhibir SERT y NET, también tengan 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 de un compuesto de la invención.

Se ha demostrado que la sibutramina, un inhibidor de la

68

recaptación de la norepinefrina y dopamina, es útil para tratar obesidad (Wirth y colaboradores (2001) *JAMA* 286(11):1331-1339). Se espera que los compuestos de la invención, debido a su habilidad para inhibir NET, también tengan 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 de un compuesto 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 los compuestos de la invención, debido a su habilidad para inhibir SERT y NET, también tengan 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 de un compuesto de la invención.

Herramientas de investigación

Como los compuestos de la invención tienen tanto actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina como actividad de inhibición de la recaptación de la norepinefrina, dichos compuestos también son útiles como herramientas de 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 de un compuesto 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 de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden usar como herramientas de investigación al realizar ensayos biológicos usando dichos compuestos.

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

70

recaptación de la norepinefrina de un compuesto 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 serotonina y norepinefrina. Los resultados de los ensayos se pueden usar para determinar el nivel de actividad así como también 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, los compuestos de la invención se pueden usar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y por ende también son útiles 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, los compuestos de la invención se usan como estándares en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de evaluación y con los compuestos 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 un compuesto 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 a un compuesto 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)

72

efectuar el ensayo biológico con un compuesto 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

Los compuestos de la invención se administran 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. Además, los compuestos de la invención se pueden 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. Ha de entenderse que cualquier forma de los compuestos de la invención, (es decir, base libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea adecuada para el modo de administración particular puede ser utilizada en las composiciones farmacéuticas reveladas en la presente.

73

Por consiguiente, en una forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto 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 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. Por ende, ha de entenderse que el término "agente activo" incluye los compuestos de la fórmula I así como también las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de ese compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto 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 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

75

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 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

76

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 en forma uniforme 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 predeterminada del agente activo.

Cuando se destina a administración oral en forma de dosis sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras,

77

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 retardadores de solución, tales como parafina; aceleradores de la 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,

78

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 tetrahidrofurilo, 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 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 aspersión 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.

Los compuestos de la invención también se pueden 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.

Los compuestos de la invención también se pueden 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, los compuestos de la invención se pueden 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 un compuesto 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 un compuesto 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

81

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 un compuesto de la invención, 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.

Un compuesto 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, un compuesto 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 un compuesto 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 un compuesto 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, un compuesto de la invención se puede administrar por vía oral en forma

86

simultánea o 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 un compuesto 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 un compuesto de la invención. El agente secundario puede estar en forma de sal, solvato, estereoisómero ópticamente puro, farmacéuticamente

87

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, fenitoína, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, valproato de sodio, sultiamo, tiagabina, topiramato, trimetadiona, 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

88

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, entacapona, levodopa, pergólido, pramipexol, ropinirol, selegilina, tolcapona, trihexifenidilo, y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina y 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: acemetacina, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, amoxiprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido

89

fencilozico, 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, mioprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, nimesulide, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, 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, quetoprofeno, quetorolac, 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, buproprióna y el metabolito de buproprióna hidroxibuproprióna, 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.,

al

maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina demetilsertalina, y combinaciones de los mismos. En ciertas formas 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, lamotrigina, lidocaína, 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 un compuesto 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, un compuesto de la invención (20 mg) es completamente combinado con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). La

az

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*

Un compuesto 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, un compuesto de la invención (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 un compuesto 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.

93

mallá 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, un compuesto de la invención (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, un compuesto de la invención (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:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g

94

Ingredientes	Cantidad
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*

Un compuesto 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

Un compuesto 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

as

contenidos del cartucho son administrados usando un inhalador de polvo seco, por ejemplo.

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, un compuesto de la invención (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 de la invención por dosis.

EJEMPLOS

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proveen para

ab

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
Boc	t-butoxicarbonilo
BSA	albúmina de suero bovino
DCM	diclorometano (es decir, cloruro de metileno)
DIAD	diisopropil azodicarboxilato
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
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-piperazinetanosulfónico
hNET	transportador de norepinefrina humano

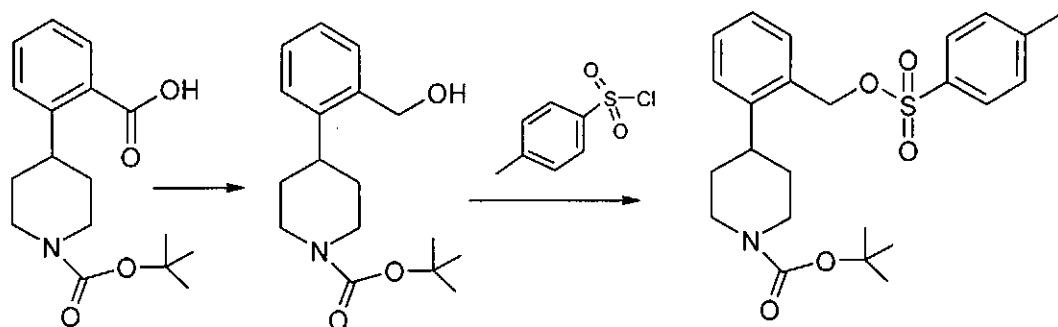
97

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-(tolueno-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico



Se combinaron t-butil éster del ácido 4-(2-carboxifenil)piperidina-1-carboxílico (5,0 g, 16 mmol, 1,0 eq.) y THF (130 mL, 1,7 mol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó a gotas complejo de borano - sulfuro de dimetilo (2,9 mL, 33 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se neutralizó a gotas con MeOH (40 mL), luego se concentró mediante evaporación rotatoria. El material formó una mezcla azeotrópica con MeOH (2x40 mL). La mezcla luego se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó con HCl 1 M (2x50 mL), luego NaHCO₃ (2x50 mL), luego NaCl acuoso saturado (1x50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para formar t-butil éster del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (4,8 g) como aceite amarillo claro que se solidificó al asentarse.

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,34-7,22 (m, 3H); 7,19 (dt, *J* = 1,6 Hz, 7,2, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,32-4,14 (m, 2H); 3,00 (tt, *J* = 4,0 Hz, 12,0, 1H); 2,80 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H); 1,78-1,56 (m, 4H); 1,47 (m, 9H).

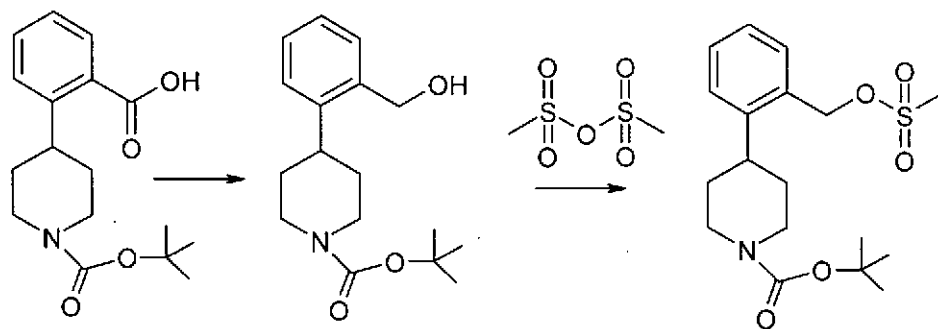
99

Se disolvieron *t*-butil éster del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (0,4 g, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y trietilendiamina (220 mg, 2,0 mmol, 1,4 eq.) en DCM (11 mL, 170 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno, se agregó TsCl (290 mg, 1,5 mmol, 1,1 eq.), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 minutos adicionales. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (2x25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria para formar el compuesto base (500 mg), que se usó sin purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,81 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,79 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,37-7,32 (m, 4H); 7,25-7,21 (m, 1H); 7,21-7,13 (m, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,34-4,12 (m, 2H); 2,81-2,61 (m, 3H); 2,45 (s, 3H); 1,70-1,52 (m, 4H); 1,48 (s, 9H).

Preparación 2

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

100

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.

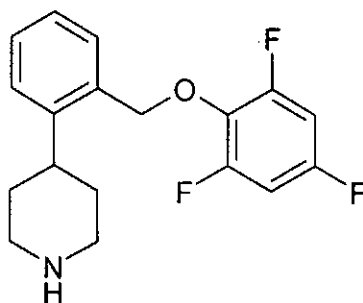
Se disolvió *t*-butil éster del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (50,0 g, 172 mmol, 1,0 eq.) en DCM (500 mL, 8000 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno y se agregó anhídrido metanosulfónico (44,8 g, 257 mmol, 1,5 eq.) en una porción. Se agregó DIPEA (47,8 mL, 274 mmol, 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 Na_2SO_4 , y se extrajo el solvente para formar el compuesto base (70 g) como aceite espeso, que se usó sin purificación adicional.

^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

4-[2-(2,4,6-Trifluorofenoximetil)fenil]piperidina



Se disolvió *t*-butil éster del ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico (2,1 g, 4,7 mmol, 1,0 eq.) en MeCN (46 mL, 890 mmol) y se agregó a K_2CO_3 (1,9 g, 14 mmol, 3,0 eq.) y 2,4,6-trifluorofenol (1,0 g, 7,0 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 50 °C toda la noche, y luego se enfrió a temperatura ambiente. El sobrenadante se separó del K_2CO_3 y otros sólidos. Se agregó TFA (7 mL, 90 mmol, 20,0 eq.) al sobrenadante y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución luego se concentró para formar un residuo crudo. El residuo se disolvió en 5,0 mL de 1:1 AcOH/ H_2O , luego en 2,0 mL adicionales de AcOH,

se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para formar el compuesto base como sal TFA (1,3 g, 97,5% de pureza). MS m/z : $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}F_3NO$, 322,13; encontrado 322,2.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 9,83 (br.s, 1H); 9,32 (br.s, 1H); 7,46-7,39 (m, 2H); 7,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,26-7,21 (m, 1H); 6,76-6,66 (m, 2H); 5,07 (s, 2H); 3,69-3,50 (m, 2H); 3,38 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H); 3,20-3,02 (m, 2H); 2,19 (q, $J = 12,8$ Hz, 2H); 2,12-2,01 (m, 2H).

*Síntesis de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina
como sal HCl cristalina*

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

103

30 g, y se purificó mediante cromatografía (0-10% de 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),

107

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.

Síntesis alternativa de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina como sal HCl cristalina

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).

105

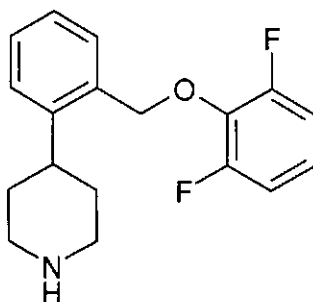
Dos lotes de la sal clorhidrato (83,0 g, 230 mmol, ~99% de pureza) se combinaron con EtOAc (250 mL, 2,6 mol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C y luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de flujo libre resultante se filtró, y la torta de filtración 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.

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 2

4-[2-(2,6-Difluorofenoximetil)fenil]piperidina

Se disolvió *t*-butil éster del ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico (225 mg, 505 μ mol, 1,0 eq.) en MeCN (5,0 mL, 97 mmol) y se agregó a K_2CO_3 (210 mg, 1,5 mmol, 3,0 eq.) y 2,6-difluorofenol (98 mg, 760 μ mol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 50 °C toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente. El sobrenadante se separó del K_2CO_3 y otros sólidos.

Se agregó TFA (800 μ L, 10 mmol, 20,0 eq.) al sobrenadante y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución luego se concentró para formar un residuo crudo. El residuo se disolvió en 1,5 mL de 1:1 AcOH/ H_2O , luego en 0,3 mL adicionales de AcOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para formar el compuesto base como sal TFA (115 mg, 95% de pureza). MS m/z : $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{19}F_2NO$, 304,14; encontrado 304,2.

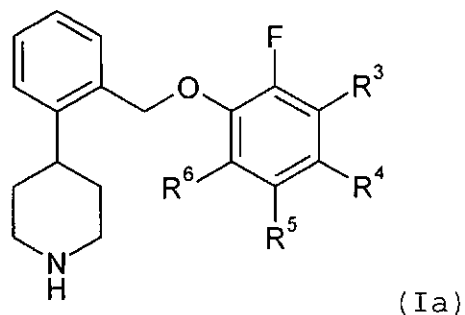
107

Se obtuvo el siguiente dato de NMR para un lote separado de material que se preparó de manera similar a la descrita con anterioridad:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 9,60 (br.s, 1H); 9,25 (br.s, 1H); 7,42-7,37 (m, 2H); 7,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,26-7,20 (m, 1H); 7,03-6,86 (m, 3H); 5,11 (s, 2H); 3,64-3,50 (m, 2H); 3,38 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H); 3,16-3,00 (m, 2H); 2,18 (q, $J = 12,4$ Hz, 2H); 2,10-2,01 (m, 2H).

EJEMPLO 3

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de inicio y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 3-1 a 3-10, que tienen la fórmula Ia:



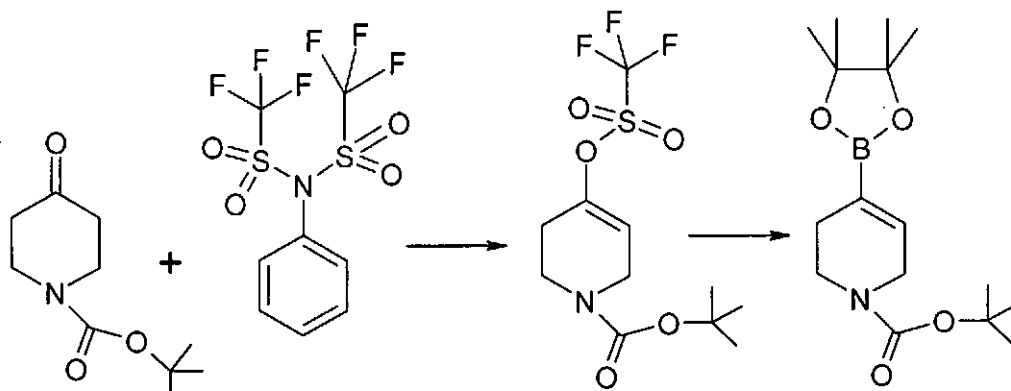
Comp.	R^3	R^4	R^5	R^6	Fórmula	MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$	
						Calculado	encontrado
3-1	H	H	H	H	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}$	286,15	286,2
3-2	H	Cl	H	F	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}$	338,10	338,0
3-3	F	H	H	F	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$	322,13	322,2

108

Comp.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
						Calculado	encontrado
3-4	Cl	H	H	F	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0
3-5	-CH ₃	H	H	F	C ₁₉ H ₂₁ F ₂ NO	318,16	318,2
3-6	H	H	F	Cl	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0
3-7	H	H	H	Cl	C ₁₈ H ₁₉ ClFNO	320,11	320,0
3-8	H	H	H	Br	C ₁₈ H ₁₉ BrFNO	364,06	364,0
3-9	H	Br	H	Cl	C ₁₈ H ₁₈ BrClFNO	398,02	398,0
3-10	H	F	H	Cl	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0

Preparación 3

t-Butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-
[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-
carboxílico



Se disolvió boc-4-piperidona (1,99 g, 10 mmol) en THF (10 mL, 0,2 mol) y se enfrió a -20 °C. Se agregó lentamente 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (11,0 mL, 11 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura comprendida entre -30 °C y -20 °C durante 30 minutos. Se agregó N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (3,57 g, 10 mmol) en THF

109

(7 mL). La mezcla resultante se agitó a una temperatura comprendida entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 60 minutos, luego se agregó NaOH 1,0 M en agua (9,4 mL, 9,4 mmol). La mezcla se dejó entibiar a temperatura ambiente. Se agregaron EtOAc (60,0 mL) y heptano (30 mL) a la mezcla y se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 1N (5x25 mL), NaCl acuoso saturado (10,0 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para formar *t*-butil éster del ácido 4-trifluorometanesulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (3,1 g) como aceite amarillento, que se usó sin purificación adicional.

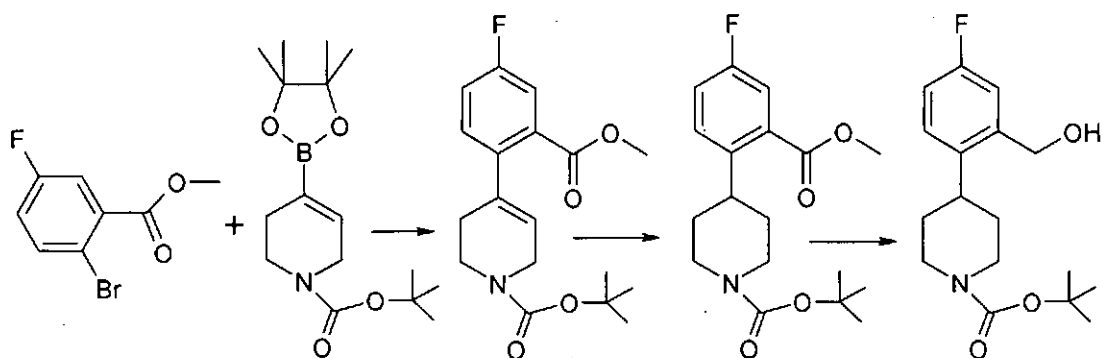
^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 5,76 (m, 1H); 4,04 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 1,48 (s, 9H).

Se disolvió *t*-butil éster del ácido 4-trifluorometanesulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (990 mg, 3,0 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL, 100 mmol) y se agregaron acetato de potasio (883,3 mg, 9,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (788 mg, 3,1 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)bicloruro - diclorometano (52 mg, 63 μmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (38 mg, 68 μmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno (4x), seguido de calentamiento a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 17 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite® usando EtOAc (25 mL) para lavar el producto, lo que

formó el compuesto base (296 mg) como sólido blanco semi-ceroso.

Preparación 4

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



Se combinaron metil 2-bromo-5-fluorobenzoato (1,8 g, 7,5 mmol), t-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (2,3 g, 7,5 mmol), THF (69 mL, 850 mmol) y 2 M de carbonato de sodio en agua (15,0 mL, 30,0 mmol), y la mezcla se desgasificó y se lavó con nitrógeno. Se agregó cloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio(II) (158 mg, 225 μ mol), y la mezcla nuevamente se desgasificó y se lavó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla luego se enfrió y las capas se separaron, se diluyeron con EtOAc (50 mL), se lavaron con NaCl acuoso saturado (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (*flash*) (0-50% de EtOAc en hexanos). Una solución del material crudo y catalizador de Pearlman

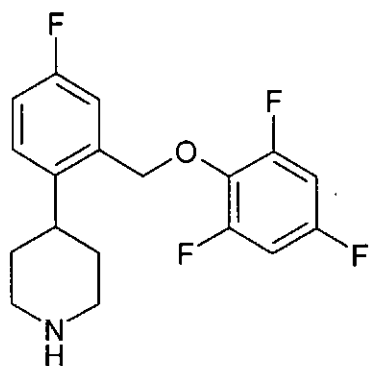
111

(0,1:0,4, hidróxido de paladio:negro de carbón, 1,1 g, 1,5 mmol) en MeOH (60,8 mL, 150 mmol) se hidrogenó a 1 atm a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla luego se evacuó, se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite® y se concentró para formar un aceite incoloro. Este aceite se disolvió en THF (30 mL, 400 mmol) y se trató con complejo de borano - sulfuro de dimetilo (1,3 mL, 15,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó lentamente MeOH (20 mL) y se extrajo mediante evaporación rotatoria. Se agregó otros 20 mL de MeOH y se extrajo mediante evaporación rotatoria. El residuo luego se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con HCl 1N y NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material luego se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (0-50% de EtOAc en hexanos) para formar el compuesto base (924 mg) como sólido pegajoso incoloro.

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,21 (br.s, 1H); 7,16 (m, 1H); 6,98 (m, 1H); 4,76 (br.s, 2H); 4,24 (m, 2H); 2,89 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,47 (s, 9H).

EJEMPLO 4

112

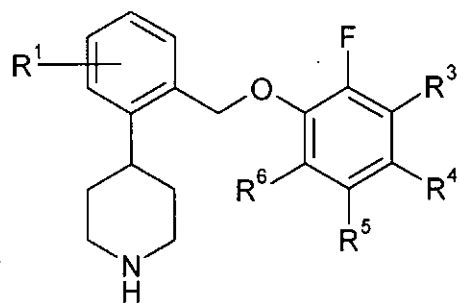
4-[4-Fluoro-2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina

Se agregó DIAD (23,6 μ L, 120 μ mol) a una solución de PPh_3 (28,9 mg, 110 μ mol) en tolueno (533 μ L, 5 mmol). La mezcla se agitó brevemente, y se agregó *t*-butil éster del ácido 4-(4-flúor-2-hidroximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (30,9 mg, 100 μ mol). Esta mezcla se combinó con 2,4,6-trifluorofenol (14,8 mg), se calentó a 80 °C durante 4 horas, luego se concentró. El material crudo se desprotegió usando HCl 1,25 M en EtOH (1 mL) toda la noche a temperatura ambiente. El material luego se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para formar el compuesto base como sal TFA (7,8 mg, 100% de pureza). MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}$, 340,12; encontrado 340,0.

EJEMPLO 5

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de inicio y reactivos apropiados, también se preparan los compuestos 5-1 a 5-17, que tienen la formula Ib:

113



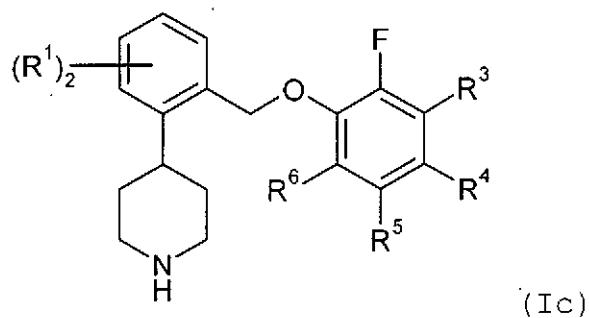
(Ib)

Comp.	R¹	R³	R⁴	R⁵	R⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H]⁺	
							Calculado	encontrado
5-1	5-flúor	H	H	H	H	C₁₈H₁₉F₂NO	304,14	304,2
5-2	4-flúor	H	H	H	F	C₁₈H₁₈F₃NO	322,13	322,0
5-3	5-flúor	H	H	H	F	C₁₈H₁₈F₃NO	322,13	322,2
5-4	6-flúor	H	F	H	F	C₁₈H₁₇F₄NO	340,12	340,0
5-5	5-flúor	H	F	H	F	C₁₈H₁₇F₄NO	340,12	340,0
5-6	3-flúor	F	H	H	F	C₁₈H₁₇F₄NO	340,12	340,0
5-7	5-flúor	F	H	H	F	C₁₈H₁₇F₄NO	340,12	340,0
5-8	5-flúor	H	H	F	Cl	C₁₈H₁₇ClF₃NO	356,10	356,0
5-9	4-flúor	H	H	H	Cl	C₁₈H₁₈ClF₂NO	338,10	338,0
5-10	6-flúor	H	H	H	Cl	C₁₈H₁₈ClF₂NO	338,10	338,0

Comp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Calculado	encontrado
5-11	6-flúor	H	H	H	H	C ₁₈ H ₁₉ F ₂ NO	304,14	304,2
5-12	6-flúor	H	H	H	F	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ NO	322,13	322,2
5-13	5-CF ₃	H	H	H	Cl	C ₁₉ H ₁₈ ClF ₄ NO	388,10	388,0
5-14	5-CF ₃	F	H	H	F	C ₁₉ H ₁₇ F ₆ NO	390,12	390,0
5-15	6-flúor	F	H	H	F	C ₁₈ H ₁₇ F ₄ NO	340,12	340,0
5-16	5-CF ₃	H	F	H	F	C ₁₉ H ₁₇ F ₆ NO	390,12	390,0
5-17	6-flúor	H	H	F	Cl	C ₁₈ H ₁₇ ClF ₃ NO	356,10	356,0

EJEMPLO 6

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de inicio y reactivos apropiados, también se preparan los compuestos 6-1 a 6-7, que tienen la fórmula II-3:



Comp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Calculado	encontrado

Comp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Calculado	encontrado
6-1	4,5- difluór	H	H	H	F	C ₁₈ H ₁₇ F ₄ NQ	340,12	340,0
6-2	4,5- difluór	H	F	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,0
6-3	4,5- difluór	H	H	H	Cl	C ₁₈ H ₁₇ ClF ₃ NO	356,10	356,0
6-4	4,6- difluór	H	H	H	F	C ₁₈ H ₁₇ F ₄ NO	340,12	340,0
6-5	4,6- difluór	F	H	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,0
6-6	4,6- difluór	H	F	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,3
6-7	5,6- difluór	H	F	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,2
6-8	4,6- difluór	H	H	F	Cl	C ₁₈ H ₁₆ ClF ₄ NO	374,09	374,0

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.

116

*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 estreptomycin, 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, pH 7,5 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 μ l de tampón de ensayo (50 mM de Tris-HCl, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, pH 7,4) con 0,5, 1 y 3 μ g 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 μ M.

Se prepararon soluciones madre (10 mM en DMSO) del compuesto de evaluación y se 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 período 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 µl 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 µl 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 IC₅₀ 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 IC₅₀ 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.

Todos los compuestos mencionados con anterioridad

fueron evaluados en este ensayo y se encontró que exhibieron un valor pK_i de SERT $\geq 7,9$ y un valor pK_i de NET $\geq 8,0$.

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 ^3H -serotonina (^3H -5-HT), ^3H -norepinefrina (^3H -NE), y ^3H -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-HT, ^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

129

celular, mediante suave trituration, 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 $7,5 \times 10^4$ células/ml, $1,25 \times 10^5$ células/ml, y $5,0 \times 10^4$ 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 $1,5 \times 10^4$ y $2,5 \times 10^4$ 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 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

121

no específica del neurotransmisor se determinó en presencia de 2,5 μ M de duloxetina o 2,5 μ M 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 μ l de tampón de lavado (PBS helado). Se secaron toda la noche a 37 °C, se agregaron ~ 45 μ l 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 IC₅₀ 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

122

compuesto de evaluación (mediante vía intravenosa, intraperitoneal, oral, subcutánea u otra) en la dosis apropiada (0,0001 a 100 mg/kg), se sacrificaron las 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 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su uso.

Ensayos de unión de radioligando SERT y NET ex vivo

Para los ensayos de 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, 5 mM 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 (50 mM de Tris-HCl, 120 mM de NaCl, 5 mM 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 -

123

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, ó 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 la 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 ED_{50} se determinaron al trazar el log 10 de

124

la dosis del compuesto de evaluación frente al % de ocupación. Los valores ED_{50} se generaron a partir de las curvas de concentración-respuesta usando el algoritmo dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable) en GraphPad Prism.

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 μ M de ácido ascórbico y 200 μ M 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 μ l de tampón de ensayo (tampón de bicarbonato Krebs-Ringer con 10 mM de HEPES, 2,2 mM de $CaCl_2$, 200 μ M de ácido ascórbico y 200 μ M de pargilina, pH 7,4) con 50 μ g 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

125

UniFilter GF/B de 96 cavidades, pretratada con 1% de BSA. Los cultivos se lavaron 6 veces con 650 μ l de tampón de lavado (PBS helado) y se secaron toda la noche a 37 °C, antes de la adición de ~ 45 μ l 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.

126

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

127

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 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 aceptables 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.

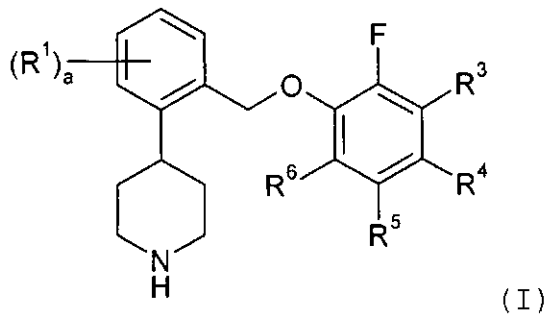
Si bien la presente invención ha sido descrita con referencia a los aspectos o formas de realización específicos de la misma, los técnicos versados en el arte entenderán que se pueden realizar varios cambios o que los equivalentes pueden ser sustituidos sin alejarse del verdadero espíritu y alcance de 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

128

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque es de la fórmula I:



donde: a es 0, 1, 2, 3 ó 4; cada R¹ es independientemente halo o trifluorometilo; R³ es hidrógeno, halo o alquilo-C₁₋₆; R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o halo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R³ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R⁵ es hidrógeno o flúor.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R⁶ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque a es 0.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO porque R³ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

130

R^4 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo; R^5 es hidrógeno o flúor; y R^6 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque a es 0, R^3 y R^5 son hidrógeno, y R^4 y R^6 son flúor.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque a es 1.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque R^1 es 3-flúor, 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluorometilo ó 6-flúor.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 es hidrógeno o flúor; R^5 es hidrógeno o flúor; y R^6 es hidrógeno, flúor o cloro.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque a es 2.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO porque R^1 es 4,5-diflúor, 4,6-diflúor ó 5,6-diflúor.

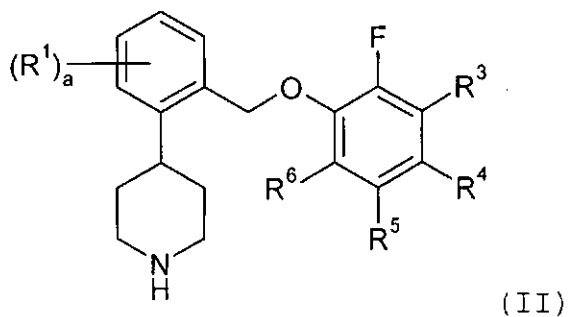
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO porque R^3 es hidrógeno o flúor; R^4 es hidrógeno o flúor; R^5 es hidrógeno o flúor; y R^6 es hidrógeno, flúor o cloro.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque exhibe un valor pK_i para SERT $\geq 7,9$ y un

131

valor pK_i para NET ≥ 8 .

16. Un compuesto CARACTERIZADO porque es de la fórmula II:



donde:

(a) R³ y R⁵ son hidrógeno y:

(i) R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, y a es 0;

(ii) R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, a es 1, y R¹ es 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluorometilo ó 6-flúor;

(iii) R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, a es 2, y R¹ es 4,5-diflúor, 4,6-diflúor ó 5,6-diflúor;

(iv) R⁴ es flúor, R⁶ es cloro, y a es 0;

(v) R⁴ es cloro, R⁶ es flúor, y a es 0; o

(vi) R⁴ es bromo, R⁶ es cloro, y a es 0; o

(b) R³ y R⁴ son hidrógeno, R⁵ es flúor, R⁶ es cloro, y:

(i) a es 0;

(ii) a es 1 y R¹ es 5-flúor ó 6-flúor; o

(iii) a es 2 y R¹ es 4,6-diflúor; o

(c) R⁴ y R⁵ son hidrógeno, R⁶ es flúor; y

(i) R³ es flúor, y a es 0;

(ii) R³ es flúor, a es 1, y R¹ es 3-flúor, 5-flúor,

132

5- trifluorometilo ó 6-flúor;

(iii) R^3 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,6-diflúor; o

(iv) R^3 es cloro o metilo, y a es 0; o

(d) R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno y:

(i) R^6 es H, y a es 0;

(ii) R^6 es H, a es 1, y R^1 es 5-flúor ó 6-flúor;

(iii) R^6 es flúor, y a es 0;

(iv) R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 5-flúor

ó 6-flúor;

(v) R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor ó 4,6-diflúor;

(vi) R^6 es cloro, y a es 0;

(vii) R^6 es cloro, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 6-flúor ó 5-trifluorometilo;

(viii) R^6 es cloro, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor; o

(ix) R^6 es bromo y a es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque R^3 y R^5 son hidrógeno, y:

(i) R^4 es flúor, R^6 es flúor, y a es 0;

(ii) R^4 es flúor, R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluorometilo ó 6-flúor;

(iii) R^4 es flúor, R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor, 4,6-diflúor ó 5,6-diflúor;

(iv) R^4 es flúor, R^6 es cloro, y a es 0;

(v) R^4 es cloro, R^6 es flúor, y a es 0; o

(vi) R^4 es bromo, R^6 es cloro, y a es 0.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque R^4 es flúor, R^6 es flúor, y a es 0.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque R^3 y R^4 son hidrógeno, R^5 es flúor, R^6 es cloro, y:

(i) a es 0;

(ii) a es 1 y R^1 es 5-flúor ó 6-flúor; o

(iii) a es 2, y R^1 es 4,6-diflúor.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque R^4 y R^5 son hidrógeno, R^6 es flúor; y

(i) R^3 es flúor, y a es 0;

(ii) R^3 es flúor, a es 1, y R^1 es 3-flúor, 5-flúor, 5-trifluorometilo ó 6-flúor;

(iii) R^3 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,6-diflúor; o

(iv) R^3 es cloro o metilo, y a es 0.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, y:

(i) R^6 es H, y a es 0;

(ii) R^6 es H, a es 1, y R^1 es 5-flúor ó 6-flúor;

(iii) R^6 es flúor, y a es 0;

(iv) R^6 es flúor, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 5-flúor ó 6-flúor;

(v) R^6 es flúor, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor ó 4,6-

134

diflúor;

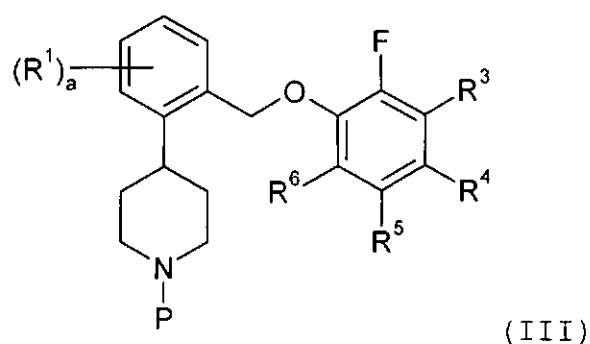
(vi) R^6 es cloro, y a es 0;

(vii) R^6 es cloro, a es 1, y R^1 es 4-flúor, 6-flúor ó 5-trifluorometilo;

(viii) R^6 es cloro, a es 2, y R^1 es 4,5-diflúor; o

(ix) R^6 es bromo, y a es 0.

22. Un compuesto de la fórmula III, CARACTERIZADO porque es útil en la síntesis de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21:

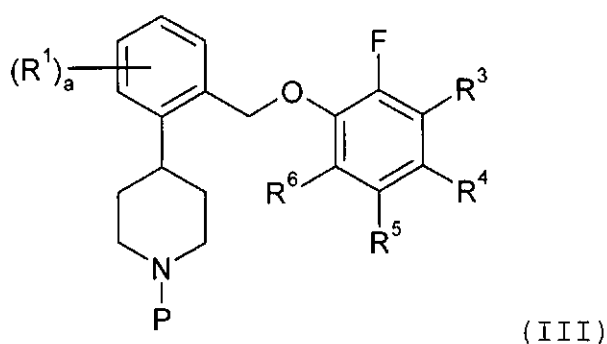


donde P representa un grupo protector de amino, o una sal del mismo.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque a es 0, R^3 y R^5 son hidrógeno, y R^4 y R^6 son flúor.

24. Un método para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADO porque comprende desproteger un compuesto de la fórmula III:

125



o una sal del mismo, donde P representa un grupo protector de amino, para formar un compuesto de la fórmula II ó I.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, CARACTERIZADO porque a es 0, R³ y R⁵ son hidrógeno, y R⁴ y R⁶ son flúor.

26. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un portador farmacéuticamente aceptable.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, CARACTERIZADA porque además comprende un segundo agente terapéutico.

28. La composición de acuerdo con la reivindicación 27, CARACTERIZADA porque el segundo agente terapéutico se selecciona 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, inhibidores de la recaptación de la

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

29. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADO porque es para la fabricación de un medicamento.

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 29, 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.

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 30, CARACTERIZADO porque el trastorno doloroso es dolor neuropático o fibromialgia.

32. El uso de acuerdo con la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque el medicamento es útil para tratar dolor de cintura crónico u osteoartritis.

33. El uso de acuerdo con la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque el medicamento es útil para inhibir la recaptación de la serotonina.

34. El uso de acuerdo con la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque el medicamento es útil para inhibir la recaptación de la norepinefrina.

35. Un método para evaluar un compuesto de evaluación

137

en un ensayo biológico, CARACTERIZADO porque comprende:

(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 un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 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).

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, CARACTERIZADO porque el ensayo biológico es un ensayo de la recaptación de la serotonina o un ensayo de la recaptación de la norepinefrina.

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



(10) International Publication Number
WO 2010/056941 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/US2009/064308

(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). STANGELAND, Eric L.
[US/US]; 896 Corona Drive, Pacifica, California 94044
(US). ZIPFEL, Shella [US/US]; 112 E. Middlefield
Road, Unit B, Mountain View, California 94043 (US).
LONG, Daniel D. [GB/US]; 4358 23rd Street, San Fran-
cisco, California 94114 (US).

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

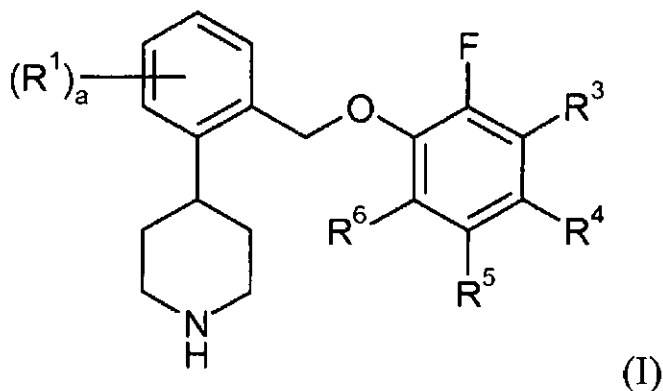
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: 4-[2-(2-FLUOROPHENOXYMETHYL)PHENYL]PIPERIDINE COMPOUNDS



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) where a, R¹, and R³⁻⁶ are as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds of formula (I) are serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds; methods of using such compounds; and process and intermediates for preparing such compounds.



No. 11-064614- -00000-0000

Fecha: 2011-05-25 14:51:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 D.C.,
2020

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

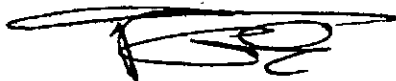
REFERENCIA	Radicación No.	11 064614
	Solicitud internacional	PCT/US2009/064308
	Fecha inicio fase nacional	14/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11 2408

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.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

11 AGO. 2011