



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO UNICO DE CORRI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002361 - 00001-0000

Fecha: 2008-01-22 16:16:44 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 75

1

SOLICITUD DE

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación de una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, Nueva Jersey 07940,  
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6o.

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366

TP

20.281

4

Número de expediente

08.002.361

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada

El solicitante presenta voluntariamente nuevo texto de la solicitud

6

Comprobante de Pago No.

08-944 y 07-102550

Fecha

3-ene-08 y 18-dic-07

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE

ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA

C.C. 79.143.366

TP 20.281

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2000-F03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017

2008/001

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 944  
FECHA : ENERO 3 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002361- -00001-0000

Fecha 2008-01-22 16:16:44 Dep 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios 75

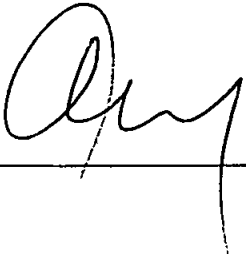
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| POSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| BAKER & MCKENZIE | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754367 | 4051023  | 03/01/2008 | 12,953,500.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO                                 | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|-------|--------------------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#D ANTR | 4,000.00       |
|       |                                            | TOTAL :                               | \$ 4,000.00    |

SON: CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

3  
00000025

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002361- -00001-0000

Fecha: 2008-01-22 16:16:44 Dep 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
Act 329 CTOINFORMACION Folios 75

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 102,550  
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2007

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| BAKER & MCKENZIE | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 72421434 | 17/12/2007 | 68,183,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO                                 | CONCEPTO                      | TOTAL CONCEPTO |
|-------|--------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES | 99,000.00      |
|       |                                            | TOTAL :                       | \$ 99,000.00   |

CON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

INHIBIDOR DE LA RETOMA DUAL DE NOREPINEFRINA Y SEROTONINAALTAMENTE SELECTIVO Y SU USOANTECEDENTE DE LA INVENCION

5

El mercado para drogas de la salud de las mujeres y neurociencia se ha movido hacia el uso de inhibidores de retoma de norepinefrina y serotonina duales (SSRI) para el tratamiento de primera línea de varias indicaciones, como se evidencia por el reciente desarrollo del SSRI tal como Venlafaxina y Duloxetine. Esto contrasta con el uso tradicional de los inhibidores de retoma de serotonina selectivos (SSRI). Aunque el perfil del efecto colateral del SSRI y el SNRI son menos severos según se compara con compuestos antidepresivos tricíclicos anteriores, subsisten todavía algunos efectos colaterales indeseables relacionados con la selectividad u otra unión del receptor neuronal (muscarínico, histamina, y alfa-adrenérgico, etc.) de estos SSNI y SNRI. La unión a estos receptores puede conducir a efectos colaterales tal como, boca seca, somnolencia, estimulación del apetito y algunos riesgos cardiovasculares.

La principal actividad de la norepinefrina (NE) del SNRI también ha estado implicada en un número de efectos colaterales y por lo tanto limita su aplicación. Por ejemplo, el SNRI actualmente disponible tiene aplicación limitada para el tratamiento del síndrome irritable del intestino (IBS) debido al efecto colateral de constipación asociado con mayor actividad de NE. Otro efecto colateral potencial del SNRI es

que en dosificaciones mayores hay un modesto incremento en la presión sanguínea diastólica y este efecto colateral se asocia con mayor actividad del NE. Adicionalmente, las situaciones potenciales de sobredosis se han asociado con  
5 exceso de estimulación adrenérgica, convulsiones, arritmias, bradicardia, hipertensión, hipotensión y muerte.

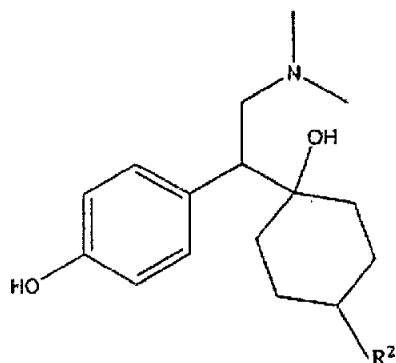
Lo que se necesita son composiciones alternativas para tratar afecciones asociadas con los desbalances de serotonina y norepinefrina, al permitir la inhibición de la retoma de  
10 serotonina y norepinefrina para eficacia con la unión del receptor post sináptico más baja para efectos colaterales reducidos [(H. Hall, et al., *Acta pharmacol et. toxicol.* 1984, 54, 379-384)].

15

#### RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos con actividad inhibidora de la retoma de  
20 serotonina y norepinefrina dual. Sin desear estar ligado por la teoría, se considera que estos compuestos exhibirán los efectos colaterales reducidos debido a la unión con los receptores neuronales post sinápticos, por ejemplo histamina, serotonina (varios tipos), muscarínica, alfa-adrenérgico,  
25 dopamina, opioides, benzodiazepina, etc. Esta clase de compuestos es un inhibidor de la retoma dual más selectivo que tiene una proporción diferente de actividad de inhibición de retoma de serotonina/norepinefrina que los SNRI anteriores.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la estructura:



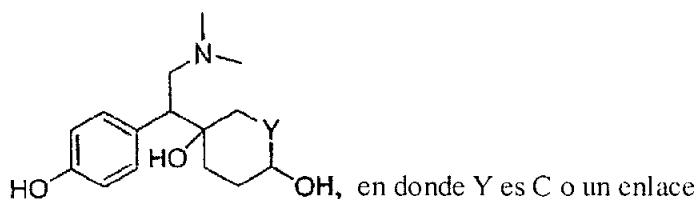
R² = Cl, F, Br, CH₃, CF₃, SCH₃, NHCH₃, NO₂, CN, OH, O alquilo C - C₆, O alquilo C₁ - C₆ sustituido

o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

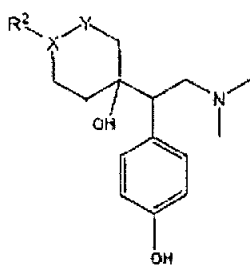
En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un método para utilizar el compuesto de la invención para tratar trastornos depresivos serios, síntomas vasomotrices, síndrome de intestino irritable, eyaculación precoz, dolor e incontinencia urinaria en un sujeto en necesidad de este.

En una modalidad adicional, la invención proporciona métodos para preparar los compuestos de la fórmula A:



o fórmula B:



5

en donde X es C, N, u O; y Y es C o está ausente; cuando X es C; R<sup>2</sup> se selecciona de H, halógeno, CF<sub>3</sub>, fenilo, SCH<sub>3</sub>, OH, NHCH<sub>3</sub>, O alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, y O alquilo C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub> sustituido; y  
10 cuando X es N, R<sup>2</sup> se selecciona de H, fenilo o CF<sub>3</sub>.

Estos métodos, descritos aquí proporcionan selectivamente los compuestos en la configuración cis. En una modalidad, el compuesto de la invención está en una  
15 configuración que es mayor que el 50% del diastereómero cis. En otra modalidad, los compuestos de la invención están en una configuración que es mayor del 95% del diastereómero cis.

Todavía otros aspectos y ventajas de la invención serán  
20 evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 La Figura 1 proporciona una difracción en polvo de rayos X de 1-[-2-dimetilamino-1-(4-fenol)-etil-cis-1,4-ciclohexandiol.

La Figura 2 proporciona un diagrama del perfil de higroscopicidad de 1-[-2-dimetilamino-1-(4-fenol)-etil-cis-1,4-ciclohexandiol.

5 La Figura 3 proporciona un diagrama del DSC de 1-[-2-dimetilamino-1-(4-fenol)-etil-cis-1,4-ciclohexandiol.

La Figura 4 proporciona un diagrama del perfil de solubilidad de pH de 1-[-2-dimetilamino-1-(4-fenol)-etil-cis-1,4-ciclohexandiol.

10

La Figura 5 proporciona una difracción en polvo de rayos X de 4-[2-dimetilamino-1-(cis-1-hidroxi-4-metoxi-ciclohexil)-etil]-fenol.

15

La Figura 6 proporciona un diagrama del perfil de higroscopicidad de 4-[2-dimetilamino-1-(cis-1-hidroxi-4-metoxi-ciclohexil)-etil]-fenol.

20

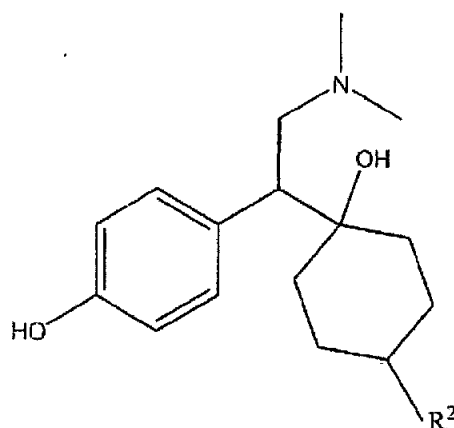
La Figura 7 proporciona un diagrama del DSC de 4-[2-dimetilamino-1-(cis-1-hidroxi-4-metoxi-ciclohexil)-etil]-fenol.

25

Figura 8 proporciona un diagrama del perfil de solubilidad de pH de 4-[2-dimetilamino-1-(cis-1-hidroxi-4-metoxi-ciclohexil)-etil]-fenol.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una clase nueva de compuestos que tiene la estructura:



$R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN,}$   
 $\text{OH, O alquilo C}_1 - \text{C}_6, \text{ o alquilo C}_1 - \text{C}_6 \text{ sustituido}$

o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Ventajosamente, estos compuestos y formulaciones de la invención reducen los efectos colaterales indeseables asociados con muchos de los SNRI descritos previamente, que incluyen constipación, hipertensión, y los efectos colaterales relacionados con la histamina.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y algunos de los compuestos pueden contener uno o más centros asimétricos (quirales) y puede así dar origen a diastereómeros e isómeros ópticos. Mientras se muestra independiente a la estereoquímica en la fórmula (I), en una modalidad, el carbono 1 está presente como un centro quiral. Sin embargo, esta molécula puede existir en una fórmula de isómeros R y S así como también la mezcla racémica. También hay dos diastereómeros. Los dos grupos en el anillo ciclohexano pueden estar en la configuración cis o trans, pero preferiblemente en la

configuración *cis*. Por ejemplo, en una modalidad, el compuesto de la invención está en una configuración que es mayor del 50% del diastereómero *cis*. En otra modalidad, los compuestos de la invención están en una configuración que es mayor del 95% del diastereómero *cis*. Así, la invención incluye tales diastereómeros e isómeros ópticos; así como también los estereoisómeros enantioméricamente puros, redisueltos y racémicos; así como también otras mezclas de los estereoisómeros R y S, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y prodrogas de estos.

El término "alquilo" como un grupo o una parte de un grupo, por ejemplo, alcoxi, se utiliza aquí para referirse a grupos de hidrocarburo alifático saturados de cadena recta y cadena ramificada, generalmente de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de longitud, a menos que se especifique otra cosa. El término "alquilo inferior" se utiliza para referirse a cadenas alquilo de 1, 2, 3, o 4 carbonos de longitud. Los términos "alquilo sustituido" se refieren a alquilo o alquilo inferior como se describió recientemente que tiene de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que incluye halógeno, CN, OH, NO<sub>2</sub>, amino, arilo, arilo sustituido, heterocíclico, alcoxi, heterocíclico sustituido, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquiamino, ariltio. Estos sustituyentes se pueden unir a cualquier carbono del grupo alquilo dado que la unión constituye una porción química estable.

El término "halógeno" se refiere a Cl, Br, F, o I.

El término "arilo" como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo, ariloxi, se utiliza aquí para referirse a un sistema aromático carbocíclico, por ejemplo, de 6-20 átomos de carbono, que pueden ser un anillo sencillo, o múltiples anillos fusionados o ligados de tal manera que por lo menos una parte de los anillos fusionados o ligados forma el sistema aromático conjugado. Los grupos arilos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, y fenantrilo.

El término "arilo sustituido" se refiere a arilo como se definió recientemente que tiene uno, dos, tres o cuatro sustituyentes del grupo que incluye halógeno, CN, OH, NO<sub>2</sub>, amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, y ariltio.

Los grupos alquenilo y alquinilo pueden tener por ejemplo 2-7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3-8 átomos de carbono.

El término "heterocíclico" se utiliza aquí para describir un anillo monocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros estable o un anillo heterocíclico multicíclico estable que está saturado, parcialmente saturado, o insaturado, y que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que incluye átomos de N, O, y S. Por lo menos un átomo de carbono puede ser C=O. Los átomos de N y

S se pueden oxidar. El anillo heterocíclico también incluye cualquier anillo multicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un anillo arilo. El anillo multicíclico puede ser 2 o 3  
5 anillos monocíclicos de anillos de 4 a 7 miembros como se describió anteriormente. El anillo heterocíclico se puede unir a cualquier átomo de carbono o heteroátomo dado que la estructura resultante es químicamente estable. Tales grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, tetrahydrofurano,  
10 piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, azepinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piridilo; pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, furilo, benzofuranilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de  
15 tiamorfolinilo, e isoquinolinilo.

El término "heterocíclico sustituido" se utiliza aquí para describir los heterocíclicos recién definidos que tienen uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que incluye  
20 halógeno, CN, OH, NO<sub>2</sub>, amino, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alcoxi, ariloxi, alquiloxi sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilamino, o ariltio.

25 El término "alcoxi" se utiliza aquí para referirse al grupo OR, en donde R es alquilo o alquilo sustituido. El término "ariloxi" se utiliza aquí para referirse al grupo OR, en donde R es arilo o arilo sustituido. El término "alquilcarbonilo" se utiliza aquí para referirse al grupo

RCO, en donde R es alquilo o alquilo sustituido. El término "alquilcarboxi" se utiliza aquí para referirse al grupo COOR, en donde R es alquilo o alquilo sustituido. El término "aminoalquilo" se refiere a aminas secundarias y terciarias en donde el alquilo o los grupos alquilo sustituidos, contienen uno a ocho átomos de carbono, que pueden ser iguales o diferentes y el punto de unión está sobre el átomo de nitrógeno.

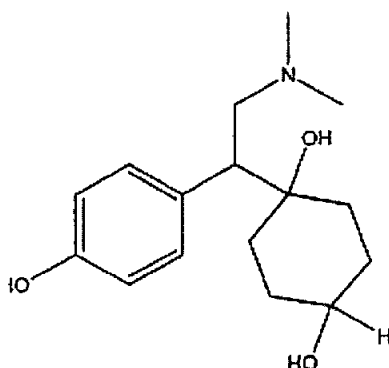
El compuesto de la presente invención se puede utilizar en la forma de sales derivadas de ácidos o bases farmacéuticamente o fisiológicamente aceptables. Estas sales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes sales con ácidos orgánicos e inorgánicos tal como ácido acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, toluenosulfónico y ácidos similares aceptables conocidos, y mezclas de estos. Otras sales incluyen sales con metales alcali o metales alcalinotérreos, tal como sodio (por ejemplo, hidróxido de sodio), potasio (por ejemplo, hidróxido de potasio), calcio o magnesio.

Estas sales, así como también otros compuestos de la invención pueden estar en la forma de ésteres, carbamatos y otras formas de "prodrogas" convencionales, que, cuando se administran en tal forma, se convierten a la porción activa *in vivo*. En una modalidad actualmente preferida, las prodrogas son ésteres. Ver, por ejemplo, B. Testa y J.

Caldwell, "Prodrogas Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement a Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

5 En una modalidad, la invención proporciona 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol, o una sal farmacéuticamente aceptable, o prodroga de esta. Este compuesto se caracteriza por una fórmula  $C_{16}H_{25}NO_3$  y un peso molecular de aproximadamente 279.38. La base libre de este

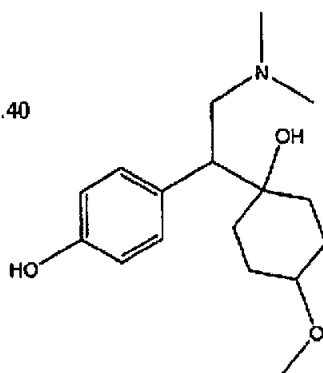
10 compuesto tiene la estructura:



En otra modalidad, la invención proporciona 4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxi-4-metoxi-ciclohexil)-etil]-fenol. Este compuesto se caracteriza por una fórmula  $C_{17}H_{27}NO_3$  y un

20 peso molecular de 293.40. La base libre de este compuesto tiene la estructura:

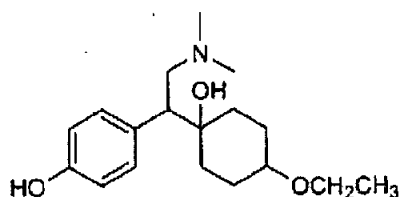
$C_{17}H_{27}NO_3$   
Mol. P : 293.40



4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxi-4-metoxi-ciclohexil)-etil]-fenol

Otros compuestos de ejemplo de la invención incluyen 4-[2-Dimetilamino-1-(4-etoxi-1-hidroxi-ciclohexil)-etil]-fenol, sales y prodrogas de estos. La base libre de este compuesto tiene la estructura:

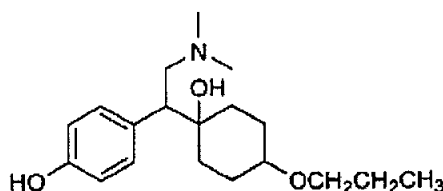
5



4-[2-Dimetilamino-1-(4-etoxi-1-hidroxi-1-ciclohexil)-etil]-fenol

Todavía otros compuestos de ejemplo de la invención son 4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxi-4-propoxi-ciclohexil)-etil]-fenol, y sales y prodrogas de estos. La base libre de este compuesto tiene la estructura:

10

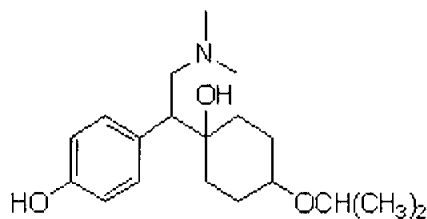


4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxi-4-propoxi-ciclohexil)-etil]-fenol

15

Todavía otro compuesto de ejemplo de la invención es 4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxi-4-isopropoxi-ciclohexil)-etil]-fenol, y sales y prodrogas de este. La base libre de este compuesto tiene la estructura:

20



25

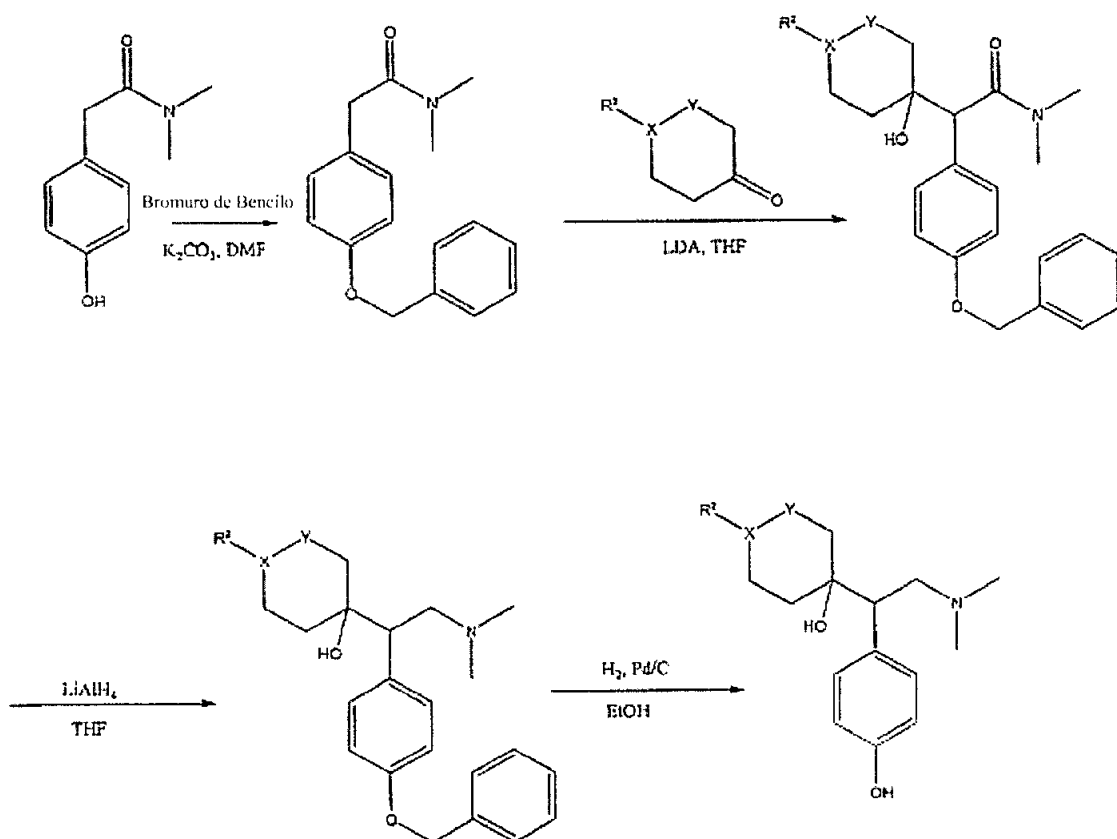
4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxi-4-isopropoxi-ciclohexil)-etil]-fenol

Estos y otros compuestos de la invención se pueden preparar siguiendo los esquemas ilustrados adelante.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados utilizando los métodos descritos adelante, junto con los métodos sintéticos conocidos por el experto en la técnica en técnicas orgánicas sintéticas o variaciones de estos métodos. [Ver, generalmente, Comprehensive Organic Synthesis, "Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", ed., I. Fleming, Pergamon Press, New York (1991); Comprehensive Organic Chemistry, "The Synthesis y Reactions de Organic Compounds", ed. J.F. Stoddard, Pergamon Press, New York (1979)]. Métodos adicionales incluyen, pero no se limitan a, aquellos destacados adelante.

El Esquema I proporciona un método para la síntesis de ciertos compuestos de la invención. Se puede utilizar un método similar para la síntesis de otros derivados de la invención utilizando diferentes intermedios con los grupos apropiados. Estos intermedios están comercialmente disponibles.



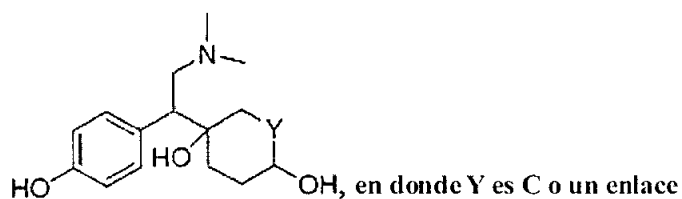
17

$R^2$ , X y Y son como de definió previamente.

## 5 Síntesis Alternativa

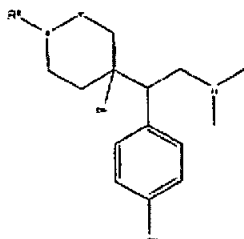
En una modalidad, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de la estructura A:

10



o estructura B:

15



en donde X es C, N, u O; y Y es C o está ausente, cuando X es C;  $R^2$  se selecciona de H, halógeno,  $CF_3$ , fenilo,  $SCH_3$ ,  $NHCH_3$ , O alquilo  $C_1-C_6$ , y O alquilo  $C_1-C_6$  sustituido; y cuando X es N,  $R^2$  se selecciona de H, fenilo o  $CF_3$ .

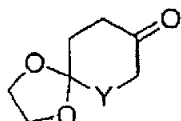
20

Este método proporciona la etapa de hacer reaccionar un 2-(4-hidroxi-fenol)-dimetilacetamida con un haluro de bencilo para dar una 2-(4-benciloxi-fenil)-dimetilacetamida. La 2-(4-hidroxi-fenol)-dialquilacetamida puede estar en una solución que comprende dimetilformamida. Adicionalmente, la solución se puede tratar con carbonato de potasio antes que reaccione con el haluro de bencilo.

25

18

Para obtener el compuesto de la estructura A, la 2-(4-benciloxi-fenil)-dimetilacetamida resultante se hace reaccionar posteriormente con un compuesto que tiene la estructura:

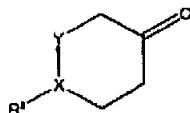


Y es C o un enlace;

en una solución con una base adecuada para dar el alcohol terciario correspondiente, compuesto cetal. Ejemplos de bases adecuadas incluyen, por ejemplo, diisopropilamida de litio y bromuro de isopropil magnesio. La solución (por ejemplo, que contiene tetrahidrofurano (THF)) que contiene el cetal se hace reaccionar con un ácido (por ejemplo, HCl acuoso) y se apaga para producir una cetona. La reacción de hidrólisis de cetal se puede apagar con carbonato de potasio. El producto resultante se extrae típicamente, se concentra, y se cristaliza a partir de EtOAc caliente/hexanos para dar la cetona. La cetona se reduce para dar selectivamente el diol cis y la amida que utiliza un agente de reducción seleccionado de hidruro de litio aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) y borano, proporcionando por lo tanto la amina dialquilo correspondiente. Con el fin de dar el compuesto de la estructura A, el bencil éter se hidrogena para remover el grupo bencilo. Por supuesto, el bencil éter también puede ser removido mediante métodos adicionales disponibles para el experto en la técnica tal como otros métodos reductivos así

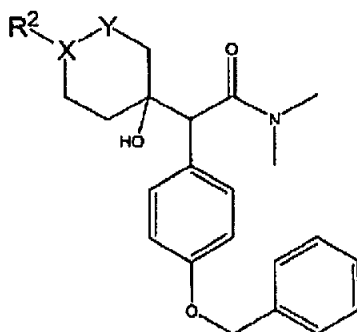
como también segmentación de ácido con reactivos tal como HI, HBr, TMSI, etc.

Para preparar el compuesto de la estructura B, el 2-(4-benciloxi-fenil)-dimetilacetamida se hace reaccionar con un compuesto que tiene la estructura:

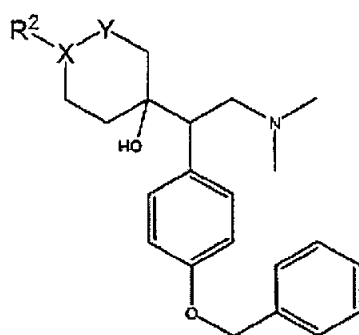


en donde X es C, N, o O; y Y es C o está ausente; cuando X es C; R<sup>2</sup> es seleccionado de H, halógeno, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, OH, O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido; cuando X es N, R<sup>2</sup> es H, fenilo o CF<sub>3</sub>; en una solución (por ejemplo, que contiene THF) con una base adecuada, tal como se describió anteriormente. En una modalidad, este compuesto se selecciona del grupo que consiste de piran-4-ona y fenil-piperidino-4-ona. El producto resultante se reduce (por ejemplo utilizando LiAlH<sub>4</sub>) para dar la dimetilamina correspondiente y el bencil éter se hidrogena para remover el grupo bencilo y dar un compuesto de la estructura B.

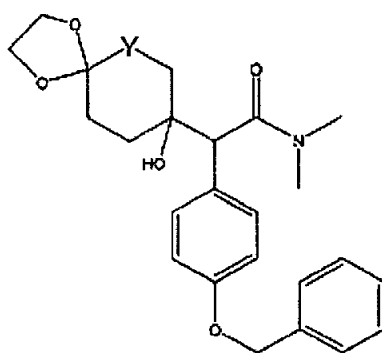
La invención proporciona adicionalmente intermediarios útiles que incluyen, por ejemplo, un compuesto que tiene la estructura:



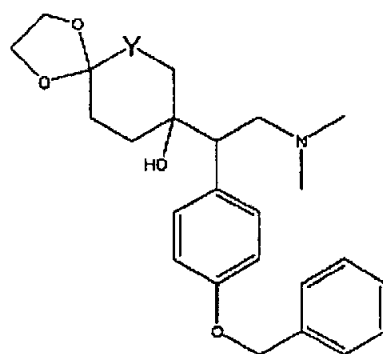
en donde  $R^2$ , X y Y son como se definió previamente; y un compuesto que tiene la estructura:



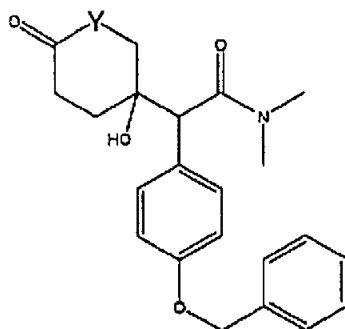
en donde  $R^2$ , X y Y son como se definió previamente, y un compuesto que tiene la estructura,



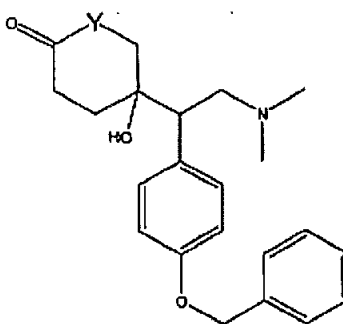
en donde Y es como se definió previamente, y un compuesto que tiene la estructura,



en donde Y es como se definió previamente, y un compuesto que tiene la estructura,



en donde Y es como se definió previamente, y un compuesto que tiene la estructura, y



en donde Y es como se definió previamente.

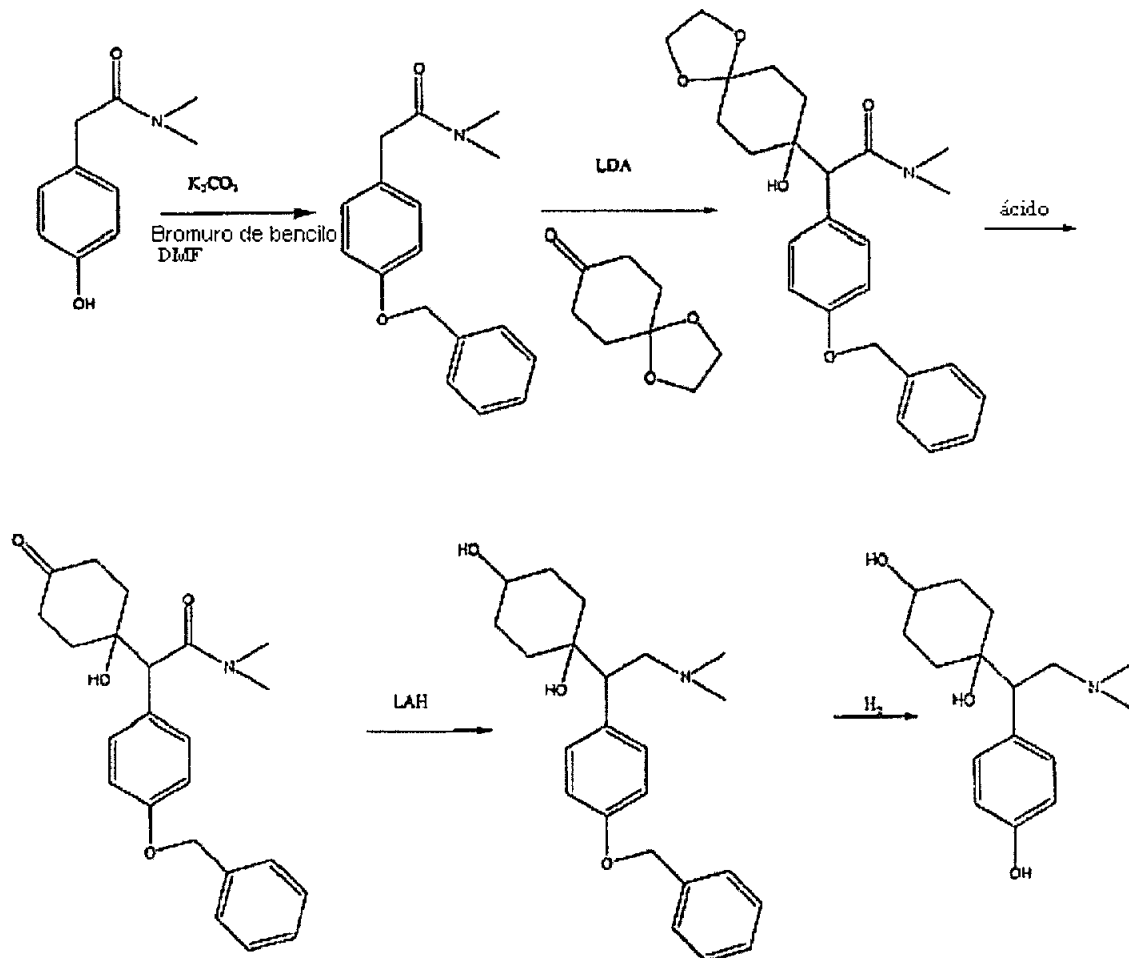
Ventajosamente, se ha encontrado que el proceso es altamente selectivo para el compuesto cis, que conduce a un alto rendimiento y buena cristalinidad. Sin desear estar unido por la teoría, se considera que la reacción LAH juega un papel significativo en esta especificidad.

En una modalidad, el método para sintetizar los compuestos de la invención proporciona un compuesto que tiene una configuración que es mayor del 50% del diastereómero cis. En otra modalidad, el método para sintetizar los compuestos de la invención proporciona un compuesto que tiene la configuración que es mayor que el 95% del diastereómero cis.

En otra modalidad, puede ser deseable sustituir el borohidruro de sodio para el LAH.

## ESQUEMA 2

El siguiente esquema ilustra la síntesis de una modalidad de la invención, para los compuestos en donde  $R^2 = OH$ .



El 4-(Dimetilcarbamoilmetil)fenol en dimetilformamida (DMF) se trata con  $K_2CO_3$  seguido de bromuro de bencilo. El

grupo protector del bromuro de bencilo es particularmente bien adecuado para uso en el método para sintetizar los compuestos de la invención en razón a que es fácil de remover durante la etapa final. [En un experimento preliminar, un grupo metilo se utiliza para proteger el oxígeno en la posición 4 en el anillo de benceno. Sin embargo, el uso de L-selectride durante la desprotección fue difícil, conduce a pobre desmetilación y la posterior dificultad en la reacción LDA, que conduce a muchas impurezas]. Sin embargo, se pueden sustituir otros grupos protectores.

La mezcla se agita a temperatura ambiente seguido por calentamiento a 60° C durante 1 hora. La mezcla se concentra para remover el DMF, se diluye con EtOAc y se lava con agua. Se agrega MgSO<sub>4</sub> seco, la mezcla se filtra y se concentra a volumen bajo. Se agrega hexano para precipitar el producto intermedio cetal. Los sólidos se recolectan por vía de filtración y se secan.

Una solución del mono-etileno cetal en 100 mL THF/50 mL MeOH se trata con ácido (por ejemplo, HCl), luego se agita a temperatura ambiente. El derivado metoxi se sintetiza al convertir el 1,4-ciclohexanediona-mono-etileno cetal antes de la reacción LDA a 4-methoxi ciclohexanona. En otra modalidad, el cetal se puede convertir para contener las sustancias deseadas después de la reacción LDA. La reacción de hidrólisis de cetal se apaga con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado, se extrae con EtOAc y se concentra a un aceite. El producto se

cristaliza a partir de EtOAc caliente/hexanos para proporcionar el intermedio cetona.

Una solución de la cetona en THF se agrega a una  
5 suspensión de glóbulos de hidruro aluminio litio (LAH) en THF  
a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se  
agita durante por lo menos 3 horas. La reacción se apaga con  
MeOH seguido por 10 % NaOH y se agita durante por lo menos 3  
horas. Los sólidos se remueven por filtración, seguido por un  
10 lavado (por ejemplo, con THF), y se concentra. El sólido  
resultante se recrystaliza a partir de EtOAc/hexanos para  
proporcionar el bencil éter correspondiente.

Ventajosamente, se ha encontrado que el proceso es  
15 altamente selectivo para los compuestos cis, que conducen a  
un alto rendimiento y buena cristalinidad. Sin desear estar  
ligado por la teoría, se considera que la reacción LAH juega  
un papel significativo en esta especificidad. En una  
modalidad, el método para sintetizar los compuestos de la  
20 invención proporciona un compuesto que tiene una  
configuración que es mayor que el 50% del diastereómero cis.  
En otra modalidad, el método para sintetizar los compuestos  
de la invención proporciona un compuesto que tiene la  
configuración que es mayor que el 95% del diastereómero cis.  
25 En otra modalidad, puede ser deseable sustituir el  
borohidruro de sodio para el LAH.

Una mezcla del bencil éter y Pd/C en 100 mL de etanol se  
hidrogenan bajo presión durante la noche. El sólido se

purifica por filtración seguido por un lavado con etanol. El sólido se concentra y se cristaliza a partir de EtOAc/hexano para dar el producto final.

5 Se pueden formar las sales al poner en contacto las cantidades estequiométricas del ácido con la base libre. Alternativamente, se puede utilizar ácido en exceso, usualmente no más de 1.5 equivalentes. En una modalidad, la base o el ácido están en solución, o están ambas en solución.

10

La sal cristalina se puede preparar al cristalizar directamente a partir de un disolvente. El rendimiento mejorado se puede obtener por evaporación de algunos o todos los disolventes o mediante cristalización a temperaturas elevadas seguido por enfriamiento controlado, preferiblemente por etapas. El control cuidadoso de la temperatura de precipitación y la siembra se pueden utilizar para mejorar la reproductividad del proceso de producción y la distribución del tamaño de partícula y la forma del producto.

20

#### USO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

La invención suministra compuestos con una proporción diferente de inhibición de retoma de serotonina para la inhibición de retoma de norepinefrina que el SNRI disponible actualmente. Este atributo es muy atractivo para las indicaciones similares al síndrome irritable del intestino (IBS) en donde la actividad NE mayor del SNRI limita la aplicación debido a los efectos colaterales de constipación.

25

Esta actividad NE menor también es atractiva para pacientes que tienen riesgos cardiovasculares relacionados con efectos colaterales de hipertensión. También tiene una aplicación en el tratamiento de la incontinencia urinaria y dolor.

5

Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar para tratar o evitar trastornos del sistema nervioso central que incluyen, pero no se limitan a, depresión (que incluye pero no se limitan a, trastorno depresivo serio, 10 trastorno bipolar, y distimia), ansiedad, fibromialgia, ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno del déficit de atención (con y sin hiperactividad), trastorno 15 obsesivo compulsivo (que incluye tricotilomania), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizado, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, Síndrome de Gilles de Tourette, sofoco vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (que 20 incluye eyaculación precoz), trastorno límite de la personalidad, síndrome de fatiga crónico, incontinencia (que incluye incontinencia fecal, incontinencia por rebosamiento, incontinencia pasiva, incontinencia de reflejo, incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia imperiosa, incontinencia 25 de esfuerzo urinario e incontinencia urinaria), dolor (que incluye pero no se limita a migraña, dolor crónico de la espalda, dolor de miembro fantasma, dolor central, dolor neuropático tal como neuropatía diabética, y neuropatía posterpética), síndrome Shy Drager, síndrome de Raynaud,

Enfermedad de Parkinson, epilepsia, y otros. Los compuestos y composiciones de la presente invención también se pueden utilizar para evitar la recaída o recurrencia de la depresión; para tratar lesiones cognitivas; para el incentivo  
5 de la mejora cognitiva en pacientes que sufren de demencia senil, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, amnesia y síndrome de amnesia; y en regímenes para la cesación de fumar u otros usos del tabaco. Adicionalmente, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden utilizar  
10 para tratar amenorrea hipotalámica en hembras humanas deprimidas y no deprimidas.

Una cantidad efectiva de la composición de la invención es una cantidad suficiente para evitar, inhibir, o aliviar  
15 uno o más síntomas de las afecciones mencionadas anteriormente. La cantidad redosificación útil para tratar, evitar, inhibir o aliviar cada una de las afecciones mencionadas anteriormente variará con la severidad de la afección a ser tratada y la ruta de administración. La dosis  
20 y la frecuencia de dosis también varían de acuerdo con la edad, peso corporal, respuesta e historia médica pasada del paciente humano individual. Generalmente el rango de dosis diaria recomendada para las condiciones descritas aquí descansa en el rango de 10 mg a 1000 mg por día, o dentro del  
25 rango de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 350 mg/día o de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 140 mg/día. En otras modalidades de la invención, la dosificación variara de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg/día. La dosificación se describe en términos de la base libre y se

ajusta de acuerdo con esto para la sal de succinato. En el manejo del paciente, la terapia se inicia generalmente en una dosis baja y se incrementa si es necesario. Las dosificaciones para pacientes no humanos se pueden ajustar de  
5 acuerdo con el experto en la técnica.

Un compuesto de la invención también se puede proporcionar en combinación con otros agentes activos que incluyen, por ejemplo, venlafaxina. La dosificación de  
10 venlafaxina es de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 350 mg/día o aproximadamente 75 mg a aproximadamente 225 mg/día. En otra modalidad, la dosificación de venlafaxina es aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg/día. Venlafaxina u otro agente activo suministrado en un régimen  
15 con la composición de la invención se puede formular junto con la composición de la invención, o administrar separadamente.

Cualquier ruta adecuada de administración se puede emplear para suministrar al paciente una cantidad efectiva de  
20 un compuesto de la invención. Por ejemplo, se pueden emplear rutas orales, de mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, bucal, rectal o vaginal), parental (por ejemplo, intravenosa o intramuscular), transdérmica, y subcutánea. Las rutas de  
25 administración preferidas incluyen administración oral, transdérmica y de mucosa.

Un compuesto de la invención se puede combinar con un excipiente o portador farmacéutico (por ejemplo, excipientes

y portadores farmacéuticamente aceptables) de acuerdo con las técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales para formar una composición farmacéutica o forma de dosificación. Los excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en Remington's, The Science y Practice of Pharmacy, (Gennaro, AR, ed., 19th edition, 1995, Mack Pub. Co.), que se incorpora aquí como referencia. La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aditivos o composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente una reacción contraria alérgica o similar, tal como malestar gástrico, vértigo y similares, cuando se administra a un animal, tal como un mamífero, (por ejemplo, un humano).

#### COMPOSICIONES

En una modalidad, la composición de la invención es una formulación de liberación inmediata. En otra modalidad, la composición de la invención es una formulación de liberación sostenida. Se describen aquí formulaciones ilustrativas. Sin embargo, la invención no se limita de esta forma.

Todavía otras composiciones adecuadas de la invención serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica dada la información suministrada aquí. Por ejemplo, en adición al suministro de las unidades de dosificación adecuadas para administración oral como comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos, la invención proporciona unidades de dosificación

adecuadas para administración parenteral, transdérmica o administración por mucosa.

Las composiciones farmacéuticas orales sólidas pueden  
5 incluir, pero no se limitan a almidones, azúcares, celulosa  
microcristalina, diluyentes, agentes de granulación,  
lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes. En una  
modalidad, la composición farmacéutica y la forma de  
dosificación también pueden incluir otros componentes  
10 activos.

En una modalidad, los componentes activos se preparan en  
la forma de un comprimido o comprimido en cápsula. Por  
ejemplo, un compuesto de la invención se mezcla con  
15 excipientes adecuados para formar una granulación. En una  
modalidad la granulación se forma utilizando un compactador  
de rodillo. En otra modalidad, la granulación se forma  
utilizando un granulador de alto corte. Sin embargo, otros  
métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, que  
20 incluyen, por ejemplo, un granulador de bajo corte, un  
mezclador, etc., se pueden utilizar para preparar las  
granulaciones adecuadas. La granulación se comprime luego  
utilizando métodos convencionales para formar un comprimido.

25 Este comprimido se puede proporcionar con capas  
adicionales, opcionalmente, que contiene capas adicionales  
con componentes activos, u otras capas según se desee para  
recubrimiento entérico, recubrimiento de sello, separación  
entre capas, o similares. En una modalidad, el núcleo del

comprimido contiene un componente activo y un segundo componente activo se suministra en una capa de recubrimiento.

Opcionalmente, se aplica un recubrimiento de sello final sobre el comprimido. De manera adecuada, este recubrimiento de sello final está compuesto de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y agua, luego de secado, es menos de aproximadamente 1 % en peso del total, de la tableta recubierta. Opcionalmente, se utiliza talco como una etapa final antes de llenar los comprimidos multicapa en unidades de empaque adecuados.

Alternativamente o adicionalmente, el comprimido se puede cargar en una cápsula.

En otro aspecto, la invención proporciona una cápsula que contiene el componente activo. Tales cápsulas se producen utilizando técnicas conocidas por aquellos expertos en la técnica.

En una modalidad, la invención proporciona una formulación que contiene un núcleo de uno o más de los compuestos de la invención y unos o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, diluyentes, ligadores, llenadores, aglutinantes, anti-adherentes, un ajustador del pH y/o un adyuvante. El núcleo contiene aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 70% p/p de compuestos activos. En otras modalidades, el compuesto variar de aproximadamente 5% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 40% p/p, o de aproximadamente 25% p/p a

aproximadamente 35% p/p, aproximadamente 30% p/p a  
aproximadamente 45% p/p, o aproximadamente 32% a  
aproximadamente 44% p/p, basado en 100% en peso de la forma  
de dosificación no cubierta. El núcleo puede estar en una  
5 formulación de liberación sostenida u otros núcleos adecuados  
como se describe en mayor detalle adelante pueden ser  
seleccionados. En una modalidad, un recubrimiento de  
liberación retardada y/o un recubrimiento entérico se  
proporcionan sobre el núcleo.

10

De manea adecuada, la cantidad total de diluyente,  
ligadores, llenadores, aglutinantes, anti-adherentes y  
adyuvantes presentes en el núcleo están en una cantidad de  
aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 97% p/p del núcleo,  
15 o aproximadamente 25 % en peso a aproximadamente 80 % en peso  
del núcleo. Por ejemplo, cuando está presente, un ligador,  
diluyente y/o llenador pueden cada uno estar presentes en una  
cantidad de aproximadamente 15 % p/p a aproximadamente 80 %  
p/p, o aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 70 % p/p, o  
20 aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 45% p/p, o  
aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 42 % p/p de la  
forma de dosificación no cubierta. La cantidad total de un  
ajustador del pH en la formulación puede variar de  
aproximadamente 0.1% p/p a aproximadamente 10% p/p del  
25 núcleo, o aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 8% p/p, o  
aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 7% p/p. Sin embargo,  
estos porcentajes se pueden ajustar según se necesite o desee  
por el experto en la técnica.

El ligador se puede seleccionar de ligadores conocidos, que incluyen, por ejemplo, celulosa, y povidona, entre otros. En una modalidad, el ligador se selecciona de entre celulosa microcristalina, crospovidona, y mezclas de estos.

5

Los ajustadores de pH adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, entre otros. Todavía otros componentes adecuados serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica.

10

En una modalidad, los compuestos de la invención están en una formulación de liberación sostenida que contiene los componentes que controlan la proporción. Típicamente, tales componentes que controlan la proporción son polímeros que controlan la proporción seleccionados entre polímeros hidrófilos y polímeros plastificados inertes. Polímeros hidrófilos que controlan la proporción adecuados incluyen, sin limitación, alcohol polivinílico (PVA), hipomelosa y mezcla de estos. Ejemplos de polímeros "plásticos" inertes o insolubles adecuados incluyen, sin limitación, uno o mas polimetacrilatos (es decir, polímero Eudragit®). Otros materiales de polímero que controlan la proporción adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxialquil celulosa, óxidos de poli(etileno), alquil celulosas, celulosas de carboximetilo, derivados de celulosa hidrófilos, y polietilenglicol.

15

20

25

En una modalidad, una formulación de la invención contiene aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 75% p/p de

celulosa microcristalina (MCC), aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 70% p/p de MCC, aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 60 % p/p, aproximadamente 25 % en peso a aproximadamente 30 % en peso, o aproximadamente 30 % p/p a  
5 aproximadamente 50% p/p, basado en el peso de la unidad de dosificación no cubierta.

En una modalidad, el núcleo no es recubierto. Estos núcleos se pueden colocar en una cubierta de cápsula adecuada  
10 o comprimidos en tabletas, utilizando técnicas conocidas por aquellos expertos en el arte. De manera adecuada, las tabletas comprimidas o cubiertas de cápsula resultantes contienen 10 mg a 400 mg de compuesto activo.

15 En otras modalidades, la formulación puede contener uno o más recubrimientos sobre el núcleo. En todavía otras modalidades, la formulación consiste de un núcleo de gránulo y un recubrimiento de sello no funcional y un segundo recubrimiento funcional.

20

En una modalidad, un recubrimiento de sello inicial se puede aplicar directamente al núcleo. Aunque los componentes de este recubrimiento de sello se pueden modificar por el experto en la técnica, el recubrimiento de sello se puede  
25 seleccionar de entre polímeros adecuados tal como hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, alcohol polvinílico, y combinaciones de estos, opcionalmente contienen plastificadores y otros componentes deseados. Un recubrimiento de sello particularmente adecuado contiene

HPMC. Por ejemplo, un recubrimiento sello adecuado se puede aplicar como una solución HPMC en una concentración de aproximadamente 3% p/p a 25% p/p, y preferiblemente 5% p/p a aproximadamente 7.5% p/p. El recubrimiento de sello inicial se puede aplicar sobre una máquina de lecho para aplicación de fluido, por ejemplo, mediante aerosol. En una modalidad, un aparato de lecho fluido Aeromatic Strea™ se puede ajustar con una columna Wurster y un sistema de boquilla de aerosol inferior. Aproximadamente 200 gramos de los núcleos de gránulo secos se cargan en la unidad. Se aplica el recubrimiento de sello Opadry® Clear con una temperatura de entrada de aproximadamente 50° C a 60° C, una velocidad de solución de aerosol para recubrimiento de 5 a 10 gramos/minuto, presión de atomización de 1 a 2 bar. Luego de secado, bajo condiciones adecuadas, el recubrimiento de sello inicial esta en el rango de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 3% p/p, o aproximadamente 2% p/p, del núcleo no cubierto. En otra modalidad, un recubrimiento de sello disponible comercialmente que contiene HPMC, entre otros componentes inertes, se utiliza. Uno de tales recubrimientos de sello disponibles comercialmente es Opadry® Clear (Colorcon, Inc.).

En una modalidad, la unidad de dosificación oral contiene una liberación adicional o capa de recubrimiento de "retardo". Esta capa de recubrimiento de liberación se puede aplicar sobre un recubrimiento de sello inicial y directamente sobre un núcleo. En una modalidad, el recubrimiento de liberación contiene un producto basado de

etilcelulosa e hipomelosa. Un ejemplo de un producto basado en etilcelulosa adecuado es una dispersión de etilcelulosa acuosa (25% de sólido). Uno de tales productos está disponible comercialmente como producto Surelease® (Colorcon, Inc.). En una modalidad, una solución de una dispersión de etilcelulosa acuosa (25% de sólidos) de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, y preferiblemente aproximadamente 3% a aproximadamente 7%, o aproximadamente 5% p/p, se aplica al núcleo. Opcionalmente, la hipomelosa, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 5 a 15% en peso, y preferiblemente, aproximadamente 10% en peso, se mezcla con la dispersión de etilcelulosa, para formar una solución de recubrimiento. Así, tal etilcelulosa puede ser de aproximadamente 85% a aproximadamente 95%, en peso, o en una modalidad, aproximadamente 90% en peso, de la solución de recubrimiento. Luego de secado bajo condiciones adecuadas, el recubrimiento de liberación total esta en el rango de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%, o aproximadamente 3% a aproximadamente 4% p/p del núcleo no recubierto o recubierto inicialmente.

Un recubrimiento entérico (película de control de velocidad) se puede aplicar a las multipartículas y puede incluir, pero no se limita a polimetacrilatos, hipomelosa, y etilcelulosa, o una combinación de estos. La formulación de multipartícula de liberación modificada puede contener de aproximadamente 3 % p/p a aproximadamente 70% p/p del compuesto activo o una combinación de estos, y de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 75% p/p de celulosa

microcristalina, basado en el peso de la forma de dosificación no cubierta.

En una modalidad, el recubrimiento entérico contiene un  
5 producto que es un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos, tal como el Eudragit® disponible comercialmente L 30 K55 (Rohm GmbH & Co. KG). De forma adecuada, este recubrimiento entérico se aplica de tal manera que este cubre la multipartícula en una cantidad de aproximadamente 15 a 45%  
10 p/p, o aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 30% p/p, o aproximadamente 25% p/p a 30% p/p de la multipartícula inicialmente cubierta o no cubierta. En una modalidad, el recubrimiento entérico está compuesto de un copolímero Eudragit® L30 D-55 (Rohm GmbH & Co. KG), talco, citrato de  
15 trietilo, y agua. Mas particularmente, el recubrimiento entérico puede contener aproximadamente 30% p/p de a 30 % en peso de dispersión de recubrimiento Eudragit® L 30 D55; aproximadamente 15% p/p de talco, aproximadamente 3% de citrato de trietilo; un ajustador de pH tal como hidróxido de  
20 sodio y agua.

En otra modalidad, el recubrimiento entérico contiene un producto basado en etilcelulosa, tal como el producto (25% sólidos) de dispersión de etilcelulosa acuosa Surelease®  
25 disponible comercialmente producto (Colorcon, Inc.). En una modalidad, una solución de la dispersión Surelease® de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, y preferiblemente aproximadamente 3% a aproximadamente 7%, o aproximadamente 5% p/p, se aplica a la multipartícula. Luego

de secar bajo condiciones adecuadas, el recubrimiento entérico esta en rango de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%, o aproximadamente 3% a aproximadamente 4% p/p del núcleo recubierto inicialmente o no recubierto.

5

El recubrimiento entérico se puede aplicar directamente al núcleo no cubierto, es decir, el núcleo no cubierto, o se puede aplicar sobre el recubrimiento de sello inicial. El recubrimiento entérico, como se describió anteriormente, se aplica típicamente sobre un dispositivo de lecho de aplicación de fluido. En una modalidad, la dispersión de etilcelulosa acuosa Surelease® (25% de sólidos) se aplica en una forma similar como el recubrimiento de sello. Después que se aplica el recubrimiento de etilcelulosa, se seca el núcleo durante 5 a 10 minutos adicionales. En una modalidad, un recubrimiento de sello final se aplica sobre el recubrimiento entérico y, opcionalmente, se utiliza talco como la etapa final antes de llenar las formulaciones en una unidad de empaque adecuada. De forma adecuada, este recubrimiento de sello final está compuesto HPMC y agua, luego de secado en menor de aproximadamente 1 % en peso del total, de la unidad de dosificación oral recubierta.

### III. Kits

25

En otra modalidad, la presente invención proporciona productos que contienen los compuestos y composiciones de la invención.

En una modalidad, las composiciones se empaacan para uso por el paciente o su proveedor de servicios de cuidado. Por ejemplo, las composiciones se pueden empaacar en una lámina u otro empaque adecuado y es adecuado para mezclar en un producto alimenticio (por ejemplo, salsa de manzana o similar) o en una bebida para consumo por el paciente.

En otra modalidad, las composiciones se suspenden en un líquido de suspensión fisiológicamente compatible. Para las composiciones farmacéuticas líquidas orales, los portadores y excipientes farmacéuticos pueden incluir, pero no se limitan a agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares.

En aún otra modalidad, las composiciones se llenan en cápsulas, comprimidos oblongos o similares para suministro oral.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de las composiciones de la invención en la preparación de medicamentos, que incluye pero no se limita a medicamentos útiles en el tratamiento de la depresión, efectos colaterales gastrointestinales venlafaxina en un sujeto que experimenta tratamiento con este, y síndrome irritable del intestino.

En otra modalidad, la presente invención suministra el uso de formulaciones de multipartícula de la invención en la preparación de medicamentos para administración a un paciente pediátrico o geriátrico.

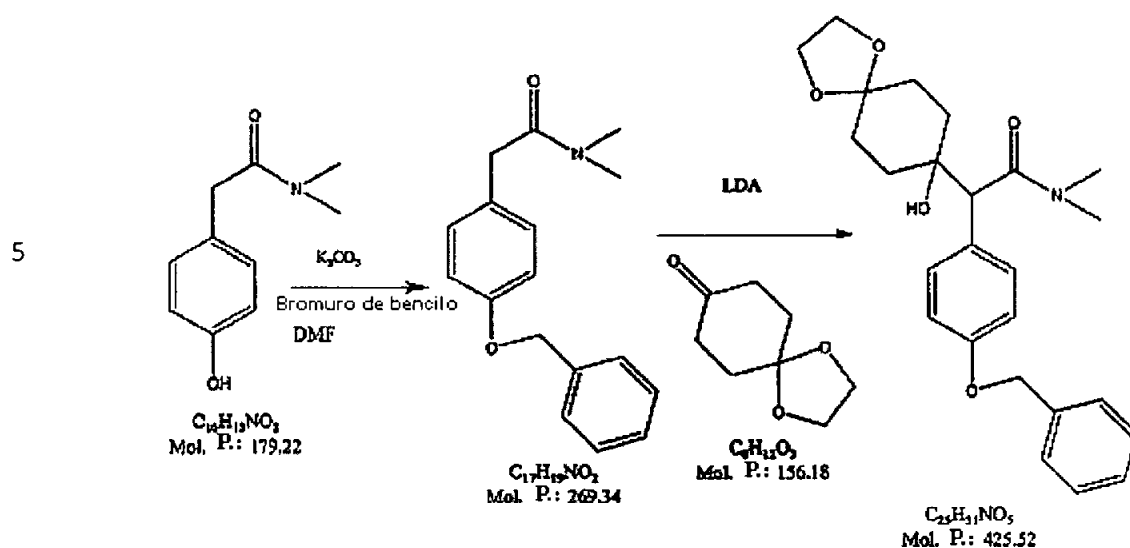
En otras modalidades, la presente invención suministra el uso de formulaciones de multipartícula de la invención en la preparación de unidades de dosificación, que incluye pero  
5 o se limita a unidades de dosificación para administración oral, transdérmica o por mucosa.

También se abarca por la invención los empaques farmacéuticos y kits que comprenden un recipiente, tal como  
10 un empaque de lámina u otros recipientes adecuados, que tiene una formulación de la invención en forma de dosificación unitaria.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la  
15 invención.

EJEMPLO 1: PRODUCCIÓN DE 1-[2-DIMETILAMINO-1-(4-FENOL)ETIL]-  
CIS-1,4-CICLOHEXANDIOL

20 4-(Dimetilcarbamoilmetil)fenol (35.6 g, 198.5 mmol) en dimetilformamida (DMF) (400 mL) se trata con  $K_2CO_3$  (35.6 g, 258.0 mmol) seguido por bromuro de bencilo (28 mL, 238 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 días seguido por calentamiento a 60° C durante 1 h. La mezcla se  
25 concentra para remover el DMF, se diluye con EtOAc y se lava con agua 3x. Se agrega  $MgSO_4$  seco, la mezcla se filtra y se concentra a bajo volumen. Se agrega hexano para precipitar el producto. Se recolectan los sólidos por vía de filtración y se seca para dar 49 g, 92% de rendimiento de un sólido.

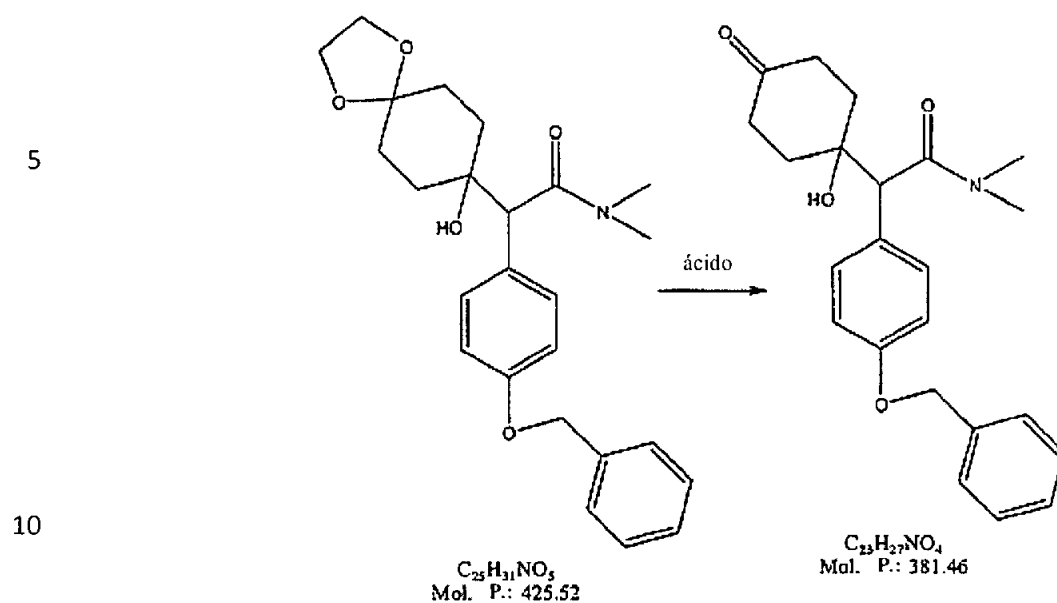


Se enfría una solución de 2N de litio diisopropilamida (LDA) (48.25 mL, 96.5 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se diluye con 25 mL de tetrahidrofurano (THF). A este se agrega en forma de gotas, una solución de 2-(4-Benciloxi-fenil)-N,N-dimetil-

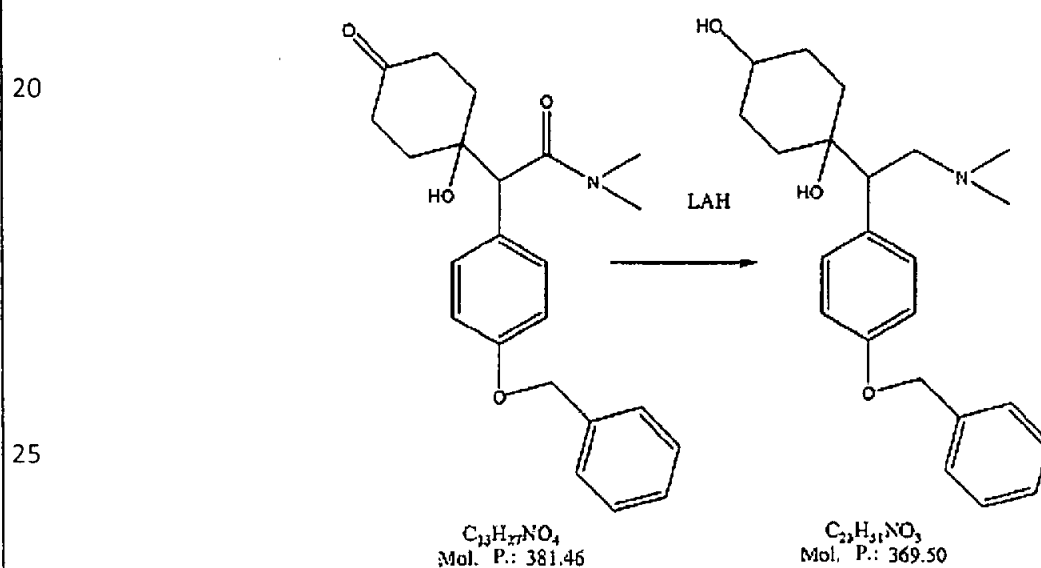
15 acetamida (20 g, 74.3 mmol) en 250 mL de THF. La mezcla se calienta a  $0^{\circ}\text{C}$ , luego se enfría de nuevo a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se agrega una solución de 1,4-ciclohexanediona mono-etileno cetal (14.1 g) en 350 mL de THF. La solución se le permite calentarse a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

20 El ensayo de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) todavía muestra el material de partida. Otro 1 g de cetal se agrega y la solución se calienta a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La reacción se apaga con una mezcla de 25 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en

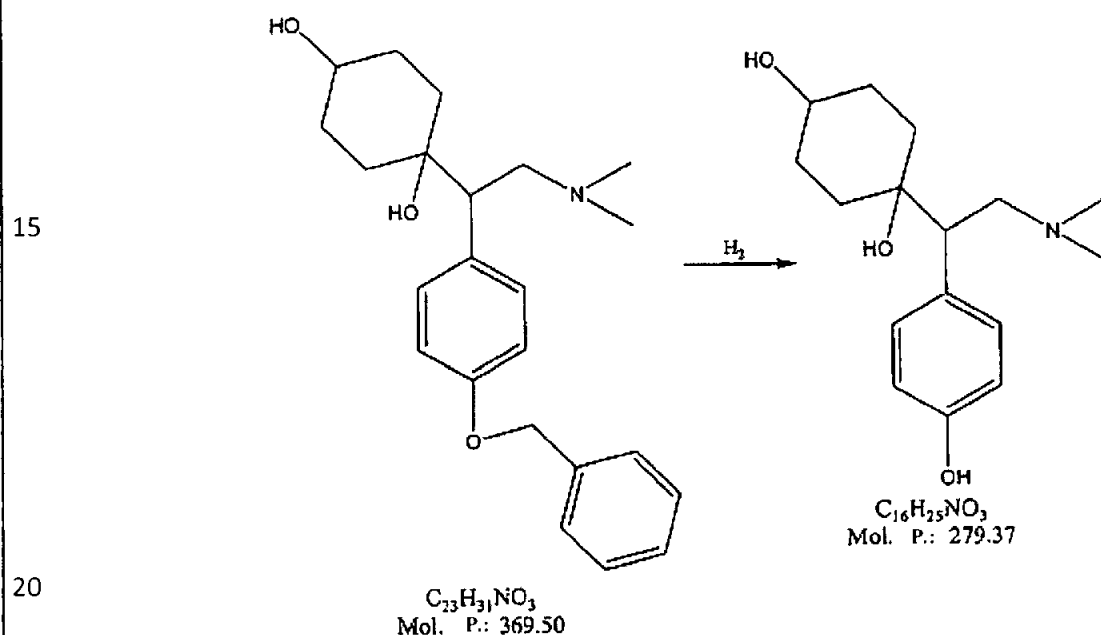
25 200 mL de agua. Se agrega EtOAc y se separan las capas. La capa orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra. La cromatografía de columna (50% EtOAc/hexanos) da 30.3 g, 96% de rendimiento de un sólido.



Una solución de cetal (28 g, 65.8 mmol) en 100 mL THF/50 mL MeOH se trata con 40 mL de 3N HCl, luego se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se apaga con  $K_2CO_3$ , se extrae con EtOAc y se concentra a un aceite. El producto se cristaliza a partir de EtOAc caliente/hexanos para dar 12.9 g, 51 % rendimiento.



Una solución de la cetona (11.8 g, 31.0 mmol) en 100 mL de THF se agrega a una suspensión de glóbulos LAH (4.7 g, 123.9 mmol) en 100 mL de THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Debido a  
5 que el material de partida/intermediario todavía está presente, se agregan otros 0.75 g de glóbulo de hidruro de aluminio de litio (LAH) y se agita durante 3 h. La reacción se apaga con MeOH seguido por 50 mL de 10 % NaOH y se agita durante 3 h. Los sólidos se filtran a través de celita, se  
10 lavan con THF, y se concentra. Los sólidos se recrystalizan a partir de EtOAc/hexanos para dar 8.15 g, 71% de rendimiento.



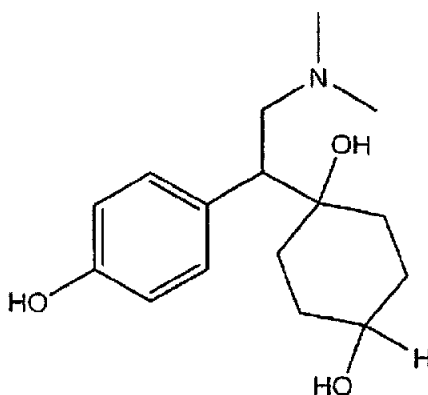
Una mezcla de bencil éter (8.1 g, 22.0 mmol) y 2.0 g de 10% Pd/C (50% húmedo) en 100 mL de etanol se hidrogenan en 100 psi durante la noche. La mezcla se filtra a través de  
25 celita, se lava con etanol, y se concentra. El producto sólido se cristaliza a partir de EtOAc/hexano para dar 5.1 g, 82% de rendimiento del compuesto del título.

EJEMPLO 2 - PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE 1-[2-DIMETILAMINO-1-(4-FENOL)ETIL]-CIS-1,4-CICLOHEXANDIOL

Cuando se prepara de acuerdo con el método del Ejemplo 1, el compuesto del título (base libre) se caracteriza por lo siguiente:

Pureza 97.51% cis-isómero, 1.91% trans-isómero, 0.22% intermediarios

Fórmula Estructural



Fórmula Molecular

$C_{16}H_{25}NO_3$

Peso Molecular

279.379

Apariencia

polvo blanco a blancuzco  
cristalino

Punto de fusión (inicio DSC)

ca. 193.3790° C

Rayos X (diff polvo)

Un polimorfo

Higroscopicidad

No higroscópico (Menos de  
2% de ganancia en peso a  
26.30/90% RH), ganancia de  
peso se pierde luego de  
reducción en % RH)

## Estabilidad de Solución

El compuesto es estable durante por lo menos 24 horas a temperatura ambiente en todas las soluciones acuosas (pH 1.4-10.0)

## Solubilidad pH

pH final 1.4 24.2 mg/ml  
pH final 3.99 24.1 mg/ml  
pH final 5.79 26.7 mg/ml  
pH final 8.4 22.7 mg/ml

EJEMPLO 3 - FORMAS DE SAL DE 1-[2-DIMETILAMINO-1-(4-FENOL)ETIL]-CIS-1,4-CICLOHEXANDIOL

A. Sal de Succinato

Se disuelve 0.5008 g de 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol en 3 ml de acetona. La solución se calienta a 60° C. 0.206 g de ácido succínico (Sigma - Aldrich), se disuelve en 7 ml de acetona con 2 gotas de agua y se calienta a 70° C en un baño de agua. La solución de ácido succínico se agrega gota por gota a la solución de 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol a 70° C con mezcla. Se continúa calentando con la adición de pocas gotas de agua para dar una solución de fase a 65° C. La mezcla se continúa a 60° C durante 10 minutos, luego se enfría a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado que se forma en la base del frasco se disuelve en etanol y luego la solución etanólica se evapora con un

evaporador rotatorio bajo presión reducida para dar 0.4898 g del polvo blanco.

El  $^1\text{H}$ -NMR confirma la estructura del succinato de 1-[2-  
5 dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol con una proporción de 1:1 para el 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol al succinato.

La sal de succinato tiene una solubilidad en agua de mas  
10 de 12 mg/ml en pH's de 1.3, 4.5 y 6.5L y es un polco blanco que es higroscópico.

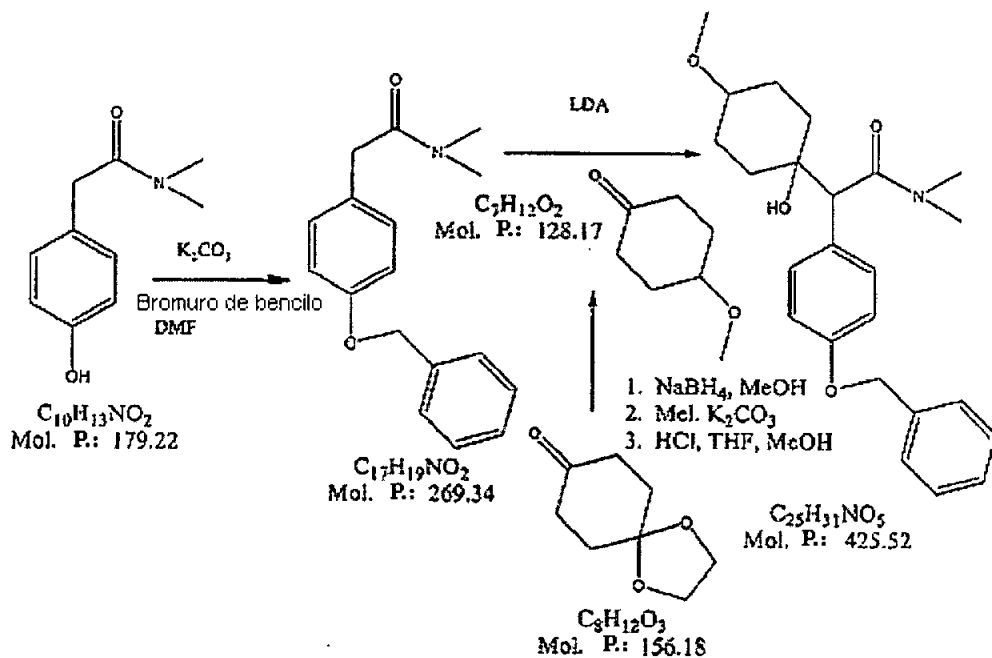
#### B. Sal de Clorhidrato

15 Se disuelve 0.5008 g de 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol en 10 mL de acetona con 10 gotas de agua y se calienta en un baño de agua a 70° C para dar una solución clara. Se calienta 2 g de ácido clorhídrico 1N a 70° C y se agrega gota a gota la solución de 1-[2-  
20 dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol. La solución resultante se mantiene en mezcla a 70° C durante 30 minutos. Todos los disolventes se evaporan con evaporar rotatorio bajo presión reducida para dar un sólido amarillo-rosado. El último se disuelve en etanol y la solución  
25 etanólica se evapora con evaporador rotatorio bajo presión reducida para dar 0.4894 g de sólido blancuzco. El H-NMR confirma la estructura del clorhidrato de 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol con una proporción de

1:1 para el 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol al clorhidrato.

EJEMPLO 4: PRODUCCIÓN DE 4-[2-DIMETILAMINO-1-(CIS-1-5 HIDROXI-4-METOXI-CICLOHEXIL)-ETIL]-FENOL

El compuesto se prepara en una ruta similar como aquella del Ejemplo 1 con algunos cambios menores que incluyen el uso de 4-metoxi-ciclohexanona para obtener 4-metoxi en el  
10 ciclohexanol. El resumen de la síntesis para 4-metoxi-ciclohexanona se describe adelante. Las etapas de la síntesis restante se completan como se describe en el Ejemplo 1.



EJEMPLO 5 - PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE 4-[2-DIMETILAMINO-1-(CIS-1-HIDROXI-4-METOXI-CICLOHEXIL)-ETIL]-FENOL

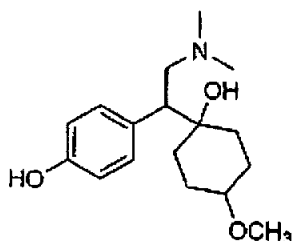
Cuando se prepara de acuerdo con el método del Ejemplo 4, el compuesto del título (base libre) se caracteriza por lo siguiente:

5

Pureza 99%

## Fórmula Estructural

10



Fórmula Molecular

 $C_{17}H_{26}NO_3$ 

Peso Molecular

293.40

15

Apariencia

polvo cristalino blanco

Punto de fusión (inicio DSC)

179.21° C

Rayos X (dif polvo)

Polimorfo cristalino - ona

Higroscopicidad

No higroscópico (0.44% de ganancia en peso @ 60%RH, 1.2% de ganancia en peso @90%RH, se pierde la ganancia en peso cuando se regresa a 10%RH o 0%RH.)

20

Estabilidad de Solución

El compuesto es estable durante por lo menos 72 horas a temperatura ambiente en todas las soluciones acuosas (pH 1.6-10.5)

25

Solubilidad pH

pH final 1.60 &gt; 10.71 mg/ml

pH final 7.62 &gt; 10.00 mg/ml

pH final 8.21 &gt; 10.00 mg/ml

pH final 9.0 7.65 mg/ml

pH final 10.5 7.65 mg/ml

Coeficiente de Partición de  
Octanol/Agua

 $C_{oct}/C_{aq}$  @ pH 6 = 6.857

EJEMPLO 6 - EVALUACIÓN DE LA PERMEABILIDAD DE LA BASE LIBRE Y  
FORMAS DE SAL DEL MODELO CACO-2 DE 1-[2-DIMETILAMINO-1-(4-  
FENOL)ETIL]-cis-1,4-CICLOHEXANDIOL - HTS-24

La velocidad del transporte de droga a través de las  
células CACO-2 se determina como el Coeficiente de  
Permeabilidad Evidente de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$P_{app} = \frac{\Delta Q}{\Delta T} \times \frac{R_v}{60 \cdot A \cdot C_o} \text{ cm.s}^{-1}$$

 $\Delta Q$  = Cambio en cantidad $\Delta T$  = Cambio en tiempo (minutos) $C_o$  = conc<sub>n</sub> inicial en la cámara donante (mM.cm<sup>-3</sup>)A = Área de superficie de membrana (cm<sup>2</sup>)60 = Factor de conversión para dar cm.s<sup>-1</sup>R<sub>v</sub> = volumen de compartimiento receptor.

Se calcula la resistencia eléctrica transepitelial (TER)  
de las mediciones de resistencia de acuerdo con la siguiente  
fórmula: TER = (R[células + filtro + medio]) - (R[filtro +  
medio]) x área de célula.

Las velocidades de permeabilidad evidentes se interpreta como sigue. Los valores de permeabilidad evidentes que son iguales a o mayores que aquellas observadas para el metoprolol o propranolol durante la misma serie de ensayo se considera que dan una fracción predicha estimada absorbida de  $\geq 90$  % (clasificación de alta permeabilidad). Los valores de permeabilidad evidentes menores que el metoprolol o propranolol se considera que son  $\leq 90$  % fa (clasificación de permeabilidad moderada). Los valores de permeabilidad evidentes de  $< 10 \text{ nms}^{-1}$  se considera que son  $\leq 50$  % fa (clasificación de baja permeabilidad. Los valores TER de  $< 120 \text{ ohms cm}^2$  indican baja integridad monocapa durante el periodo de ensayo.

Un compuesto / proporción de metoprolol o propranolol de  $> 1$  indica un compuesto de alta permeabilidad. Un compuesto / proporción de metoprolol o propranolol de  $< 1$  indica un compuesto de baja permeabilidad a moderada permeabilidad.

Proporción compuesto / Propranolol:

Base Libre = 2.9

Sal HCl = 2.9

Sal de Succinato = 2.9

Así, la base libre y las sales probadas de este compuesto son altamente permeables.

*Conclusión de Permeabilidad:*

No hubo diferencia en la permeabilidad entre las formas de sal y base (HCl y succinato) para 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol bajo estas condiciones de prueba de ensayo caco-2. La permeabilidad predicha en el tracto GI es mayor que aquella observada para el compuesto de referencia propranolol, lo que indica que el 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol se predice como un compuesto clasificado de alta permeabilidad. En cada caso el transporte direccional del compuesto B a A es menor y la proporción B : A se calcula en 0.4 : 1 lo que indica que no hay actividad de flujo. El porcentaje de recuperación del compuesto es bueno para ser ligeramente alto en los ensayos de dirección de flujo. El flujo del compuesto de control de filtro es alto, con buena recuperación de compuesto. Esto sugiere que no hubo evidencia de degradación o metabolismo en este sistema de ensayo.

EJEMPLO 7 -FARMACOLOGÍA PARA 1-[2-DIMETILAMINO-1-(4-FENOL)ETIL]-cis-1,4-CICLOHEXANDIOL

La siguiente tabla es un resumen de los estudios de unión del ensayo de receptor conducidos para 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol (Compuesto de Ensayo). Estos ensayos se prepararán como se describe en las siguientes publicaciones, como se modifica por Novascreen. Los ensayos de unión del receptor son ensayos

de unión  $\alpha$ -2A Adrenérgicos (humano) [D.B. Bylund et al, *J pharmacol & Exp Ther*, **245**(2):600-607 (1988), con modificaciones; JA Totaro et al, *Life Sciences*, **44**:459-467 (1989)]; ensayo de unión de transportador de dopamina [Madras et al, *MoI. pharmacol*, **36**:518-524, con modificaciones, JJ Javitch et al, *MoI pharmacol*, **26**:35-44 (1984)]; ensayo de unión de histamina H1 [Chang, et al, *JNeurochem*, **32**:1658-1663 (1979), con modificaciones, JI Martinez-Mir, et al, *Brain Res*, **526**:322-327 (1990); EEJ Haaksma, et al, *pharmacol Ther*, **47**:73-104 (1990)]; ensayo de unión de imidazolina [CM Brown et al, *Brit. J pharmacol*, **99**(4):803-809 (1990), con modificaciones], ensayo de unión de M5 muscarínico (recombinante humano) [NJ Buckley et al, *MoI pharmacol*, **35**:469-476 (1989), con modificaciones]; ensayo de unión de transportador de norepinefrina (recombinante humano) [R. Raisman, et al, *Eur J pharmacol*, **78**:345-351 (1982), con modificaciones, S.Z. Raisman, et al, *Eur J pharmacol*, **72**:423 (1981)]; ensayo de unión de transportador de serotonina (Humano) [RJ D'Amato, et al, *J pharmacol & Exp Ther*, **242**:364-371 (1987), con modificaciones; NL Brown et al, *Eur J pharmacol*, **123**:161-165 (1986)]. Los ensayos celular/funcional es el ensayo humano de transporte de norepinefrina (NET-T) [A. Galli, et al, *J Exp Biol*, **198**:2197-2212 (1995); y ensayo del transporte de serotonina (Humano) [D'Amato et al, cited above and NL Brown et al, *Eur J pharmacol*, **123**:161- 165 (1986)]. Los resultados se muestran en porcentaje de inhibición del receptor.

| Ensayo de Unión de Receptor         | Unión de Receptor<br>% de Inhibición |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
|                                     | Compuesto de Ensayo @ 10 M           |
| Adenosina A1                        | -8.51                                |
| Adenosina A2A (hr)                  | 7.68                                 |
| Adrenérgico, Alfa 1A                | -1.96                                |
| Adrenérgico, Alfa 1B                | 11.27                                |
| Adrenérgico, Alfa 2A (h)            | 10.45                                |
| Adrenérgico, Alfa 2B                | 8.60                                 |
| Adrenérgico, Alfa 2C (hr)           | 3.06                                 |
| Adrenérgico, Beta 1 (hr)            | 7.65                                 |
| Adrenérgico, Beta 2 (hr)            | -2.46                                |
| Benzodiazepina, periférico (h)      | 1.65                                 |
| Canabinoide, CB1 (hr)               | 8.11                                 |
| Canabinoide, CB2 (hr)               | 15.66                                |
| Transportador de Dopamina           | 8.49                                 |
| Dopamina, D1 (hr)                   | -5.73                                |
| Dopamina, D2s (hr)                  | 6.17                                 |
| Dopamina, D3 (hr)                   | 3.36                                 |
| Dopamina, 4.4 (hr)                  | 3.39                                 |
| GABA A, Sitio agonista              | -16.06                               |
| GABA A, Benzo, central              | 0.20                                 |
| Glutamato, Sitio AMPA               | 2.50                                 |
| Glutamato, Sitio Kainato            | -0.51                                |
| Glutamato, Sitio agonista de NMDA   | -2.99                                |
| Glutamato, Glicina NMDA             | 2.24                                 |
| Glicina, Sensible a estriquina      | -2.38                                |
| Hitamina, H1                        | -7.84                                |
| Hitamina, H3                        | 14.00                                |
| Imidazolina, I1                     | 17.43                                |
| Imidazolina, I2 central             | 3.24                                 |
| Melatonina                          | 11.20                                |
| Muscarínico, M1 (hr)                | -5.96                                |
| Muscarínico, M2 (hr)                | 11.98                                |
| Muscarínico, M3 (hr)                | 0.11                                 |
| Muscarínico, M4 (hr)                | -3.52                                |
| Muscarínico, M5 (hr)                | 5.40                                 |
| Nicotínico (insense a bungarotoxin) | -1.07                                |
| Transportador de norepinefrina      | 49.72                                |
| Opioide, Delta 2 (hr)               | 12.23                                |
| Opioide, Kappa (hr)                 | -4.17                                |
| Opioide, Mu (hr)                    | -0.35                                |
| Oxidasa, M A O-A, Central           | -0.11                                |
| Oxidasa, M A O-A, Central           | 2.43                                 |
| Transportador de Serotonina         | 94.45                                |
| Serotonina, 5HT1, no selectivo      | 5.09                                 |
| Serotonina, 5HT1A (hr)              | 1.80                                 |
| Serotonina, 5HT1D (h)               | 7.26                                 |
| Serotonina, 5HT2A (h)               | 3.70                                 |
| Serotonina, 5HT2C                   | 10.05                                |
| Serotonina, 5HT3 (hr)               | 9.72                                 |
| Serotonina, 5HT4                    | 3.98                                 |
| Serotonina, 5HT5A (hr)              | 19.95                                |
| Serotonina, 5HT6 (hr)               | 17.05                                |
| Sigma 1                             | 2.96                                 |
| Sigma 2                             | 1.00                                 |

-20% a 20%

Cifras iniciales - sin actividad en el receptor

21% a 49% - Actividad marginal en el receptor

> 50% - El compuesto es activo en el receptor

5

A partir de estos datos es evidente que el 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol tiene muy buena actividad de inhibición de retoma de serotonina y afectable actividad de inhibición de retoma de norepinefrina.

10 También es evidente que el 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol es altamente selectivo en que este no tiene unión significativa a otros receptores que se asocian usualmente con efectos colaterales específicos, tal como boca seca y somnolencia (muscarínica/colinérgica),  
15 sedación o estimulación del apetito (Histamina H1) y efectos cardiovasculares (alfa-adrenérgico).

Estas conclusiones se basan en la interpretación resumida anteriormente de Novascreen.

20

EJEMPLO 8 - FARMACOCINÉTICAS Y METABOLISMOS PARA 1-[2-DIMETILAMINO-1-(4-FENOL)ETIL]-cis-1,4-CICLOHEXANDIOL

Estos estudios se conducen para determinar el  
25 metabolismo potencial de este compuesto en humanos. Estos resultados indican que el metabolismo en humanos no será muy significativo. Esto es una ventaja para este compuesto, debido a que este tiene buena exposición sistémica, ya que

casi toda la droga que permanece en el cuerpo es el compuesto actual y no un metabolito.

#### A. Metabolismo *In-vitro*

5

10

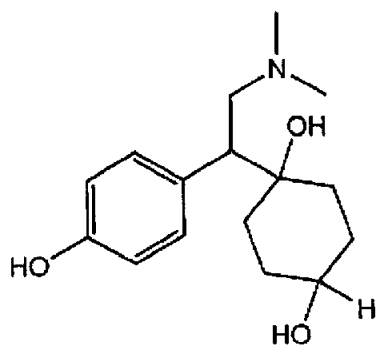
El metabolismo *In vitro* del 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol se conduce en microsomas hepáticos de ratas Sprague-Dawley, perros machos, monos machos y humanos machos y hembras para caracterizar la estabilidad metabólica e identificación de metabolitos. El 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol es estable ( $t_{1/2} > 60$  minutos) en microsomas hepáticos que indican que el metabolismo de fase I y fase II es mínimo en todas las especies.

15

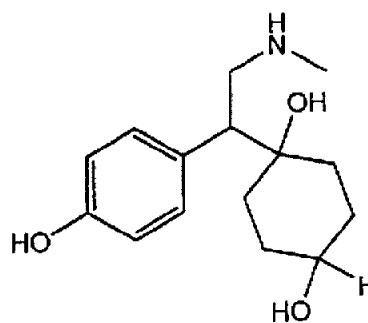
20

Basado en los análisis LC/MS, el 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol parece ser muy estable bajo condiciones experimentales ya que solo un metabolito menor, N-demetilación, se detecta en todas las especies. La ruta de metabolito *in vitro* propuesta de 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol se muestra adelante.

25



1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]  
-cis-1,4-ciclohexandiol  
PM=279, RRT=1.00



N-Demetilación  
PM=265, RRT=0.98

56

B. *Farmacocinéticos en Perro*

Las farmacocinéticas preclínicas de 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol se determina después de una dosis oral única de 2.5 mg/kg IV de bolo y 7.5 mg/kg de dosis oral en perros machos. Después de dosis IV (Agua para inyección a 0.1 mL/kg) en perros machos, la purificación del plasma es lenta (~ 7 mL/min/kg comparado con un flujo sanguíneo hepático de ~ 38 mL/min/kg) y es consistente con la purificación intrínseca hepática *in vitro*. El volumen evidente de la distribución ( $V_{ss}$ ) es moderado (1.9 L/kg) y la vida media terminal evidente ( $t_{1/2}$ ) es larga (5.6 horas). Después de una dosis oral única de 7.5 mg/kg (Agua a 1 mL/kg), la vida media terminal oral es de larga duración (6 hr), sin embargo es similar a la vida media de eliminación IV que sugiere en la etapa de control de velocidad después de la administración oral es la eliminación de la droga. La biodisponibilidad oral es alta (60%).

## 20 EJEMPLO 9: EFICACIA IN-VIVO DE 1-[2-DIMETILAMINO-1-(4-FENOL)ETIL]-cis-1,4-CICLOHEXANDIOL EN MODELO DE MICRODIÁLISIS

1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol se evalúa en un estudio de microdiálisis conducido en ratas Sprague-Dawley machos [MT Taber et al, Differential effects of coadministration of fluoxetine and WAY- 100635 on serotonergic neurotransmission in vivo: sensitivity to sequence of injections, *Synapse*, 2000 Oct; 38(1): 17-26.] Esta técnica puede capturar los efectos

57

neuroquímicos de los compuestos en los cerebros de roedores que se mueven libremente. Los efectos del 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol se estudian en la corteza frontal lateral dorsal de la rata, una región del cerebro que se piensa está involucrada en la etiología y/o tratamiento de la depresión. Para ver si se puede observar cualquier efecto de la serotonina, el compuesto (30 mg/kg, sc) se prueba en combinación con el antagonista 5-HT<sub>1A</sub> selectivo, con N-[2-[4-(2-metoifenil)-1-piperazinil]etil]-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida (WAY-100635). El razonamiento para hacer esto es bloquear los autoreceptores 5-HT<sub>1A</sub> somatodendríticos que regulan la liberación 5-HT. Esto elimina la necesidad para desarrollar un estudio neuroquímico crónico (14 días) con el compuesto solo para desensibilizar los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Las condiciones del estudio se listan adelante:

Animal: Ratas macho Sprague-Dawley (280-350g)

Región del cerebro: Corteza Frontal Lateral Dorsal (DL)  
(A/P +3.2mm, M/L  $\pm$  3.5mm, D/V -1.5mm)

Administración: Recuperación post-operatoria 24 hr

Equilibrio 3 hr después de inserción de sonda

Línea base 1 hr 40 min

Antagonista 5-HT<sub>1A</sub> N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida [WAY-100635] (0.3 mg/kg, s.c.) dado 20 min antes 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol (30 mg/kg, po)

Recolección de muestra: Muestras recolectadas durante 3 hr 2 min post-inyecciones

5 Análisis: Niveles 5-HT cuantificados por HPLC-ECD

Se observan elevaciones robustas en 5-HT cortical cuando se combina 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol con un antagonista 5-HT<sub>1A</sub>. Estos efectos neuroquímicos *in vivo* son similares a los efectos observados cuando se combinan con otros SNRI y SSRI como venlafaxina y fluoxatina con antagonismo 5-HT<sub>1A</sub>. Estos resultados *in-vivo* corroboran el perfil farmacológico *in-vitro* para este compuesto.

15

EJEMPLO 10: EFICACIA PRE-CLÍNICA DE 1-[2-DIMETILAMINO-1-(4-FENOL)ETIL]-cis-1,4-CICLOHEXANDIOL EN MODELOS ANIMALES PARA DOLOR

20

Se ha mostrado el SNRI actual por tener algunos efectos para varias indicaciones de dolor. Se evalúa el 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol en dos modelos animales *in-vivo* para dolor, que incluyen modelo de Dolor Visceral y modelo de Dolor Neuropático. Se encuentra que el compuesto origina una reversión estadísticamente significativa del dolor visceral en el ratón PPQ inducida en modelo de contorsión en la dosis más alta probada (100 mg/kg) y una reversión estadísticamente significativa de la hiperalgesia mecánica en el modelo de ligación de nervio

25

espinal de dolor neuropático en la rata (MED, 10 mg/kg). El 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol no se encuentra que afecte el dolor agudo en ensayos de placa caliente de rata o de cola fluctuante (hasta 30 mg/kg po) y no se encuentra que inviertan la alodinia táctil en el modelo de ligación de nervio espinal de dolor neuropático en la rata (hasta 100 mg/kg) en las dosis ensayadas.

A. *Administración de Compuesto:*

Se disuelve 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol en solución salina estéril y se administra oralmente (p.o.) en dosis de 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg. Se compra gabapentina de Toronto Research Chemicals (Ontario, Canadá) y se suspende en 2% Tween 80 en 0.5% de metilcelulosa y se administra intraperitonealmente (i.p.).

B. *Sujetos:*

Para el estudio de dolor visceral se alojan ratones CD-1 machos (20 - 25 g, Charles River; Kingston/Stoneridge, NY) en grupos de 5/jaula sobre lecho y para estudio neuropático ratas Sprague-Dawley macho (125 - 150 g, Harlan; Indianapolis, IN) se alojan 3/jaula sobre lecho. Para todos los animales de estudio se mantienen habitaciones de control climatizado en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (luz en 0630) con alimento y agua disponible *ad libitum*.

C. *Modelo de Dolor Visceral: Evaluación de constricciones inducidas por PPQ (contorsión):*

La capacidad del 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol para atenuar el dolor visceral agudo (abdominal) se evalúa luego de una inyección i.p. de 2 mg/kg PPQ (disuelto en 4% de etanol en agua destilada, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) [Siegmund, E., et al., *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.*, 95 (1957) 279-731]. El compuesto se pretrata 60 minutos (n = 7-10/grupo) antes de administración PPQ. Durante el ensayo, luego de la administración PPQ, se colocan individualmente los ratones en una jaula de Plexiglas y se registra el número total de contracciones abdominales durante periodos de un minuto, partiendo de 5 y 10 minutos después de inyección PPQ.

La significancia estadística se determina utilizando un ANOVA de una vía que utiliza una aplicación de SAS-excel personalizada (SAS Institute, Cary, NC). Los efectos principales significativos se analizan adicionalmente mediante análisis de diferencia significativa posterior. El criterio para las diferencias significativas es  $p < 0.05$  comparado con los ratones tratados con vehículo.

Un resultado positivo (reducción en contorsiones) se encuentra para 1-[2- dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol en 10 y 30 mg/kg, no es estadísticamente significativo. Una reducción significativa en la contorsión se obtiene en 100 mg/kg de dosificación.

#### D. Modelo Neuropático:

1. Ligación del Nervio Espinal L5 (SNL):

Se desarrollan procedimientos quirúrgicos bajo anestesia de 4% de isoflurano/O<sub>2</sub>, suministrado por vía del cono de nariz y mantenido en 2.5% para la duración de la cirugía. Después de la inducción de la anestesia, el sitio de incisión se afeita y se prepara en una forma estéril. La cirugía de ligación de nervio espinal (SNL) se desarrolla como se describió previamente [Kim, S.H. and Chung, J.M., An experimental model for peripHerAl neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, *Pain*, 50 (1992) 355-63] con la excepción de que la lesión del nervio se produce por ligación apretada del nervio espinal izquierdo L5. En resumen, se hace una incisión en la línea media y el proceso transversal L5 se remueve y el nervio se liga apretadamente con material de sutura de 6-0 y la herida se cierra en capas con sutura de vicril 4-0 y la piel se cierra con grapas para heridas.

La significancia estadística del modelo neuropático se determina utilizando un ANOVA de medición repetida que utiliza una aplicación SAS-excel personalizada (SAS Institute, Gary, NC). Los efectos principales significativos se analizan adicionalmente por análisis de diferencia significativa posterior. El criterio para las diferencias significativas es  $p < 0.05$  comparado con las ratas tratadas con vehículo. Una tendencia positiva se observa para 1-[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol en 10 y 30 mg/kg versus el SNL/vehículo.

Los resultados positivos para 1[2-dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol en modelos de ligación de nervio espinal pre-clínicos para dolor neuropático indican el potencial para este compuesto como una terapia para indicación de dolor que incluye pero no se limita a dolor neuropático y visceral.

2. *Ensayo de comportamiento:*

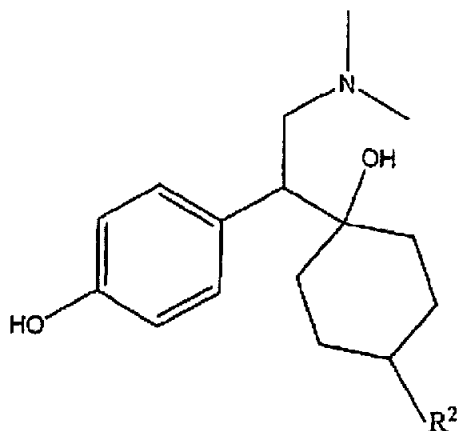
Se miden los umbrales de hiperalgesia mecánica como el umbral de retiro de la pata trasera para un estímulo mecánico nocivo y se determina utilizando la técnica de presión de prepata [Randall, L.O. and Selitto, J.J., A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue, Arch. Int. Pharmacodyn. 3 (1957) 409-419]. El analgesímetro (7200, Ugo Basile, Italia) emplea una sonda redondeada aplicada al dorso de la pata trasera, el corte se establece en 250 g y el punto final se toma como es retiro de la pata. Los umbrales se evalúan antes de cirugía y se reevalúan tres semanas después de cirugía SNL. En el día de ensayo, las ratas se les administra vehículo o se evalúan los umbrales mecánicos del compuesto de ensayo, 1, 3, 5 y 24 hr después de administración (n=10/grupo).

La presente invención no se limita en el alcance por las modalidades específicas descritas aquí. Varias modificaciones a estas modalidades serán obvias para el experto en la técnica a partir de la descripción. Tales modificaciones caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Las patentes, solicitudes, procedimientos y similares se citan a lo largo de la solicitud. Estos documentos se incorporan aquí como referencia.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la estructura:



$R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN,}$   
 $\text{OH, O alquilo C}_1\text{-C}_6, \text{O alquilo C}_1\text{-C}_6 \text{ sustituido}$

o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^2$  es OH, o una prodroga o sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^2$  es O-metilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^2$  es O-etilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^2$  es O-propilo o O-isopropilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la prodroga es un éster, éter, o carbamato de dicho compuesto.

5 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de una sal de clorhidrato, succinato o formato.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las  
10 reivindicaciones 1 a 7 que comprende más de 50% del diastereómero cis.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las  
15 reivindicaciones 1 a 8 que comprende más de 95% de diastereómero cis.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable  
20 de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de

25

1-[2-Dimetilamino-1-(4-fenol)etil]-cis-1,4-ciclohexandiol;

4-[2-dimetilamino-1-(cis-1-hidroxi-4-metoxi-ciclohexil)-etil]-fenol;

4-[2-Dimetilamino-1-(4-etoxi-1-hidroxi-ciclohexil)-  
etil]-fenol; y

4-[2-Dimetilamino-1-(-1-hidroxi-4-propoxi-ciclohexil)-  
etil]-fenol; y

4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxi-4-isopropoxi-ciclohexil)-  
etil]-fenol,

o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de  
este.

10

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la  
reivindicación 10 u 11, que comprende una unidad de  
dosificación oral.

15 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la  
reivindicación 12, en donde dicha unidad de dosificación  
oral es una cápsula o comprimido.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de  
20 las reivindicaciones 10 a 13, que comprende una  
formulación de liberación inmediata.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de  
las reivindicaciones 10 a 13, que comprende una  
25 formulación de liberación sostenida.

16. Un método para tratar síndrome de intestino irritable  
que comprende administrar un compuesto de acuerdo con  
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una prodroga

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, a un paciente en necesidad de este.

5 17. Un método para tratar dolor o síndromes de dolor que comprende administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 a un paciente en necesidad de este.

10 18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el dolor se selecciona de dolor visceral o neuropático o síndromes de dolor.

15 19. Un método para tratar incontinencia urinaria que comprende administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, a un paciente en necesidad de este.

20 20. Un método para tratar depresión, fibromialgia, ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizado, autismo, esquizofrenia, obesidad,  
25 anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, Síndrome de Gilles de la Tourette, sofoco vasomotriz, adicción al alcohol y cocaína, disfunción sexual, trastorno límite de la personalidad, síndrome de fibromialgia, dolor neuropático diabético, síndrome de fatiga crónica,

síndrome Shy Drager, síndrome Raynaud, Enfermedad de Parkinson, y epilepsia, dicho método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una prodroga o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

21. El método de la reivindicación 20, en donde la depresión es trastorno depresivo serio (MDD).

22. El método de la reivindicación 20, en donde la disfunción sexual es eyaculación precoz.

23. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, en donde el compuesto se formula para una dosificación una vez al día.

24. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento.

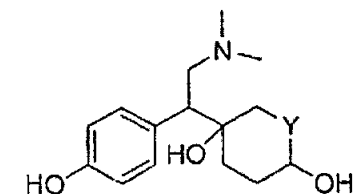
25. Uso de acuerdo a la reivindicación 24, en donde dicho medicamento es para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste de incontinencia urinaria, depresión, fibromialgia, ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad

generalizado, autismo, esquizofrenia, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, Síndrome de Gilles de la Tourette, sofoco vasomotriz, adicción al alcohol y cocaína, disfunción sexual, trastorno límite de la personalidad, síndrome de fibromialgia, dolor neuropático diabético, síndrome de fatiga crónica, síndrome Shy Drager, síndrome Raynaud, Enfermedad de Parkinson, y epilepsia.

26. Uso de acuerdo a la reivindicación 25, en donde la depresión es trastorno depresivo serio (MDD).

27. Uso de acuerdo a la reivindicación 25, en donde la disfunción sexual es eyaculación precoz.

28. Un método para tratar un compuesto de la estructura (A):



Y es C o un enlace;

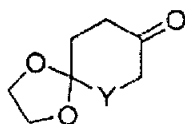
(A)

dicho método comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar una 2-(4-hidroxifenol)-dimetilacetamida con un haluro de bencilo para producir una 2-(4-benciloxi-fenil)-dimetilacetamida;

(b) hacer reaccionar la 2-(4-benciloxifenil)-dimetilacetamida con un compuesto que tiene la estructura:

5



Y es C o un enlace;

10

en una solución con una base adecuada para producir el compuesto cetal correspondiente;

(c) hacer reaccionar la solución que contiene el cetal con un ácido para producir una cetona;

15

(d) reducir selectivamente la cetona para producir el diol cis y la amida utilizando un agente de reducción seleccionado de hidruro de aluminio litio y borano, suministrando por lo tanto la dimetil amina correspondiente;

20

(e) hidrogenar el bencil éter para remover el grupo bencilo y producir el compuesto de estructura (A).

25

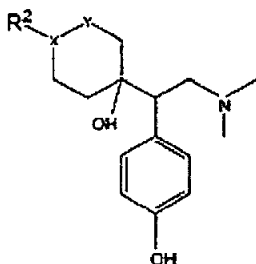
29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el ácido en el paso (c) es HCl acuoso.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 28 o reivindicación 29, en donde la reacción en el paso (c) se apaga con carbonato de potasio, se extrae, se

concentra, y se cristaliza a partir de EtOAc caliente/hexanos para producir la cetona.

31. Un método para tratar un compuesto de la estructura (B):

5



10

en donde X es C, N, o O; y Y es un C o ausente; cuando X es C; R se selecciona de H, halógeno, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, OH, O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido; cuando X es N; R<sup>2</sup> es H, fenilo o CF<sub>3</sub>;

15

(B)

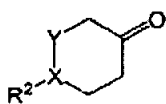
dicho método comprende las etapas de:

20

(a) hacer reaccionar una 2-(4-hidroxifenol)-dimetilacetamida con un haluro de bencilo para producir una 2-(4-benciloxifenil)-dimetilacetamida;

25

(b) hacer reaccionar la 2-(4-benciloxifenil)-dimetilacetamida con un compuesto que tiene la estructura:



en donde X es C, N, u O; y Y es un C o ausente; cuando X es C; R<sup>2</sup> se selecciona de H, halógeno, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, OH, O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, y O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido; cuando X es N, R<sup>2</sup> es H, fenilo o CF<sub>3</sub>;

5

en una solución con una base adecuada;

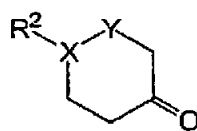
(c) reducir el producto de (b) para proporcionar la dimetilamina correspondiente;

10

(d) hidrogenar el bencil éter para remover el grupo bencilo y producir el compuesto de estructura (B).

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el compuesto que tiene la estructura

15



En el paso (b) se selecciona del grupo que consiste de piran-4-ona y fenil-piperidina-4-ona.

20

33. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en donde la 2-(4-hidroxifenol-dialquilacetamida en la etapa (a) está en una solución que comprende dimetilformamida.

25

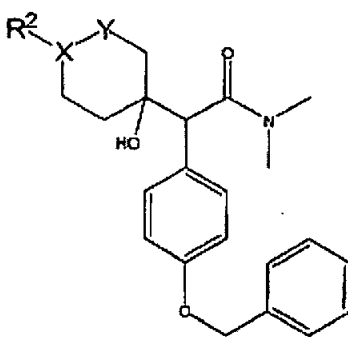
34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la solución se trata con carbonato de potasio antes para reacción con el haluro de bencilo.

35. El método de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 28 a 31, en donde el compuesto en la etapa (b) está en una solución que comprende tetrahidrofurano.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, en donde la reducción se desarrolla utilizando hidruro de aluminio litio.

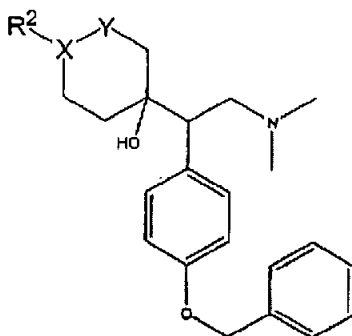
37. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en donde la base se selecciona del grupo que consiste de diisopropilamida de litio y bromuro de magnesio de isopropilo.

38. Un compuesto que tiene la estructura:



en donde X es C, N, u O; y Y es un C o ausente; cuando X es C; R<sup>2</sup> se selecciona de H, halógeno, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, OH, O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, y O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido; cuando X es N; y R<sub>2</sub> es H, fenilo o CF<sub>3</sub>.

39. Un compuesto que tiene la estructura:



5

en donde X es C, N, u O; y Y es un C o ausente; cuando X es C; R<sup>2</sup> se selecciona de H, halógeno, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, OH, O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, y O alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido; cuando X es N; y R<sub>2</sub> es H, fenilo o CF<sub>3</sub>.

10

INHIBIDOR DE LA RETOMA DUAL DE NOREPINEFRINA Y SEROTONINAALTAMENTE SELECTIVO Y SU USO

**Resumen:** Se proporcionan inhibidores de la retoma de  
5 norepinefrina y serotonina duales altamente selectivos. Estos  
compuestos tienen un perfil de efecto colateral bajo y son  
útiles en composiciones y productos para uso en el  
tratamiento de una variedad de afecciones que incluyen  
depresión, fibromialgia, ansiedad, trastorno de pánico,  
10 agorafobia, trastorno de estrés post traumático, trastorno  
disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención,  
trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social,  
trastorno de ansiedad generalizada, autismo, esquizofrenia,  
obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, Síndrome de  
15 Gilles de la Tourette, sofoco vasomotriz, adicción a la  
cocaína y al alcohol, disfunción sexual, trastorno límite de  
la personalidad, síndrome de fibromialgia, dolor neuropático  
diabético, síndrome de fatiga crónica, dolor, dolor visceral,  
síndrome Shi Drager, síndrome de Raynaud, enfermedad de  
20 Parkinson, y epilepsia.

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
CORREA ORDOÑEZ ALVARO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
WYETH

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 08 2361           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2006/026991 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 15/02/2008        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 3940              |

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. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. No se aceptan las modificaciones presentadas, porque corresponden a modificaciones efectuadas voluntariamente antes de la fecha de ingreso a fase nacional. Para efectos posteriores, el solicitante deberá presentar nuevamente las modificaciones, cancelando la tasa correspondiente.

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.

ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 MAR. 2008  
adpall