

COMPUESTO PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA NEUROGÉNICA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

La invención se refiere al uso del compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de hipotensión ortostática neurogénica y sus síntomas.

Estado del arte

La hipotensión ortostática (OH, *Orthostatic Hypotension*), también conocida como "hipotensión postural", es una forma de presión arterial baja que ocurre cuando una persona se pone de pie. En términos médicos, la OH se define como una caída en la presión arterial sistólica de al menos 20 mm Hg o una presión arterial diastólica de al menos 10 mm Hg dentro de los tres minutos de un cambio postural de la posición supina a la posición erguida (*Neurology* 1996; **46**: 1470). La OH puede producir una amplia variedad de síntomas, como mareos, vahído y síncope (desmayos). Debido a estos síntomas, la OH a menudo restringe, o hasta imposibilita, las actividades diarias que requieren pararse o caminar. Además, la OH está asociada con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Ver, por ejemplo, Jones et al, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2015; **13**:11, 1263-1276; Kuritzky et al., *Postgrad. Med.* 2015; **127**(7):702-715; y Low et al, *J. Clin. Neurol.*, 2015; **11**(3):220-226.

Las causas subyacentes de la OH pueden dividirse a grandes rasgos en las categorías neurogénica y no neurogénica. La hipotensión ortostática neurogénica (nOH, *neurogenic Orthostatic Hypotension*) es una forma de OH que afecta al sistema nervioso, por ejemplo, la OH causada por un trastorno neurológico periférico o central, tal como insuficiencia autonómica primaria (incluyendo insuficiencia autonómica pura, atrofia multisistémica y enfermedad de Parkinson) y neuropatía autonómica (disautonomía) (incluyendo neuropatía autonómica diabética y no diabética) (Arbique et al., *JAMDA* **15** (2014) 234-239). Dichos trastornos pueden causar una deficiencia o desregulación de la norepinefrina, que es el neurotransmisor primario que regula la presión arterial en respuesta a los cambios posturales (Loavenbruck et al, *Curr. Med. Res. Opin.*, 2015; **31**:2095-2104). Como

resultado, el sistema nervioso autónomo no logra regular adecuadamente la presión arterial durante un cambio postural, y el paciente experimenta una caída significativa en la presión arterial que produce, por ejemplo, mareo, vahído o síncope.

En consecuencia, un objetivo del tratamiento con nOH es incrementar los niveles de norepinefrina en los pacientes. Una forma de incrementar los niveles de norepinefrina es administrar un agente que genere norepinefrina. Por ejemplo, droxidopa (L-treo-3-4-dihidroxifenilserina) es un aminoácido que es convertido por descarboxilación en norepinefrina tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, lo que incrementa los niveles de norepinefrina (Kaufmann et al., *Circulation*, 2003; **108**:724-728; Kaufmann, *Clin. Auton. Res.* (2008) **18**[Suppl 1]:19-24); e Isaacson et al., *Vascular Health and Risk Management*, 2014, **10**:169-176). La droxidopa está aprobada en los Estados Unidos para el tratamiento del mareo, vahído o la “sensación de estás a punto de desmayarte” en pacientes adultos con nOH sintomática causado por insuficiencia autonómica primaria (enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica e insuficiencia autonómica pura), deficiencia de dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética. El principal efecto secundario de la droxidopa es la hipertensión supina, y existe una advertencia dentro de un recuadro en negro en la información de prescripción de este medicamento que advierte sobre este grave efecto secundario.

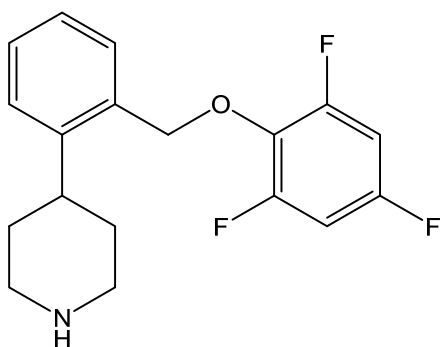
Alternativamente, los niveles de norepinefrina pueden ser incrementados en los pacientes al inhibir el transportador de norepinefrina que es responsable de la recaptación de la norepinefrina. Por ejemplo, la atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de la norepinefrina aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD, *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*). Se ha demostrado que la atomoxetina incrementa la presión arterial en pacientes con insuficiencia autonómica central (Ramirez et al., *Hypertension*, 2014; **64**:1235-40; y Shibao et al., *Hypertension*, 2007; **50**:47-53). Sin embargo, la atomoxetina se metaboliza principalmente a través de la vía enzimática de CYP2D6 y, por lo tanto, sus propiedades farmacocinéticas son variables dependiendo de si el sujeto tiene actividad reducida de CYP2D6 (metabolizador deficiente) o actividad normal de CYP2D6 (metabolizador extenso) (Ring et al., *Drug Metabolism and Distribution*, 2002, **30**:319-323). La información de prescripción de la atomoxetina también incluye numerosas advertencias sobre las posibles interacciones farmacológicas. Además, cuando se usa para tratar el ADHD, la atomoxetina está asociada con numerosos efectos adversos gastrointestinales,

que incluyen sequedad de boca y náuseas. La atomoxetina no ha sido aprobada para el tratamiento de nOH.

Otros agentes utilizados para tratar la nOH incluyen el agonista del $\alpha 1$ -adrenoceptor, midodrina (y su metabolito activo, desglímidodrina); el mineralocorticoide sintético, fludrocortisona; y el inhibidor de la colinesterasa, piridostigmina. Los efectos secundarios de estos agentes pueden incluir, para midodrina, hipertensión supina, parestesias (incluyendo hormigueo en el cuero cabelludo), piloerección (piel de gallina) y urgencia o retención urinaria; para fludrocortisona, hipocalcemia, cefaleas, edema periférico, insuficiencia cardíaca e hipertensión supina; y, para piridostigmina, malestar abdominal y urgencia urinaria.

Por consiguiente, sería deseable tener otras opciones disponibles para tratar la nOH. En particular, sería deseable proporcionar un inhibidor del transportador de norepinefrina seguro y bien tolerado con propiedades farmacocinéticas predecibles para uso en el tratamiento de nOH. Además, dado que la hipertensión supina es común en pacientes con nOH, y muchos de los medicamentos existentes pueden causar o exacerbar la hipertensión supina, sería en gran medida deseable proporcionar compuestos para el tratamiento de nOH que no causen ni exacerben la hipertensión supina.

Las Patentes U.S. No. 8.304.432 B2 y 8.604.058 B2 divulgan los compuestos 4-[2-(2-fluorofenoximetil)fenil]piperidina que son inhibidores de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina. Un compuesto específico divulgado en estas patentes es 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina que tiene la fórmula:



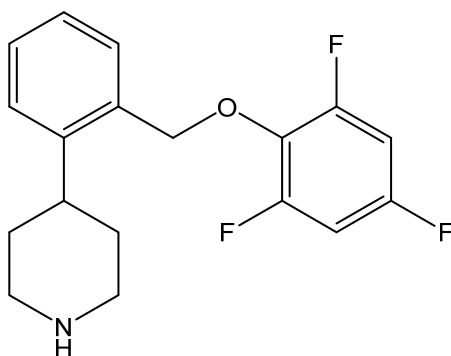
El compuesto también se conoce como "TD-9855". Asimismo, las Patentes U.S. No. 8.304.433 B2 y 9.073.859 B2 divulgan una sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina. Estas patentes describen diversos usos de la 4-[2-

(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina, incluido el tratamiento de trastornos del dolor, trastornos depresivos, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria por estrés, síndrome de fatiga crónica, obesidad, síntomas vasomotores asociados con la menopausia, dolor lumbar crónico, osteoartritis, y otros trastornos. Estas patentes no divulgan el uso de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina para el tratamiento de nOH; no obstante, se publicó información relacionada con un ensayo en Fase 2 para TD-9855 en nOH en ClinicalTrials.gov el 9 de marzo de 2016.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere al uso del compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de hipotensión ortostática neurogénica y sus síntomas.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de hipotensión ortostática neurogénica y sus síntomas en un paciente humano; en donde el compuesto se administra al paciente en una cantidad que abarca desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 20 mg/día, y en donde el uso se caracteriza por: (a) un incremento en la presión arterial sistólica del paciente sentado; (b) un incremento en el tiempo en que el paciente permanece parado; o (c) una disminución en el mareo o vahído experimentado por el paciente. En una forma de realización, el uso se caracteriza por un incremento en la presión arterial sistólica del paciente sentado. En otra forma de realización, el uso se caracteriza por un incremento en el tiempo en que el paciente permanece parado. En otra

forma de realización, el uso se caracteriza por una disminución en el mareo o vahído experimentado por el paciente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el incremento de la presión arterial sistólica en posición sentada en un paciente humano que tiene hipotensión ortostática neurogénica sintomática.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el incremento del tiempo en permanecer parado en un paciente humano que tiene hipotensión ortostática neurogénica sintomática.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de mareo o vahído en un paciente humano causado por hipotensión ortostática neurogénica sintomática.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de hipotensión ortostática neurogénica y sus síntomas en un paciente humano; en donde la composición se administra al paciente para proveer una cantidad del compuesto que abarca desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 20 mg/día, y en donde el uso se caracteriza por: (a) un incremento en la presión arterial sistólica del paciente sentado; (b) un incremento en el tiempo en que el paciente permanece parado; o (c) una disminución en el mareo o vahído experimentado por el paciente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipotensión ortostática neurogénica en un paciente, y sus síntomas; en donde el compuesto se administra al paciente en una cantidad que abarca desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 20 mg/día, y en donde el uso se caracteriza por: (a) un incremento en la presión arterial sistólica del paciente sentado; (b) un incremento en el tiempo en que el paciente permanece parado; o (c) una disminución en el mareo o vahído experimentado por el paciente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la hipotensión ortostática neurogénica y sus síntomas en un paciente humano, en donde el

método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la hipotensión ortostática neurogénica y sus síntomas en un paciente humano, en donde el método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde el compuesto se administra al paciente en una cantidad que abarca desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 20 mg/día, y en donde el método se caracteriza por: (a) un incremento en la presión arterial sistólica del paciente sentado; (b) un incremento en el tiempo en que el paciente permanece parado; o (c) una disminución en el mareo o vahído experimentado por el paciente.

A menos que se indique lo contrario, las siguientes formas de realización separadas y distintas son aplicables para todos y cada uno de los aspectos de la invención descritos en la presente.

En una forma de realización, el compuesto es clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoxi-metil)fenil]piperidina.

En una forma de realización, el compuesto es una sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $4,44\pm 0,20$, $10,22\pm 0,20$, $17,16\pm 0,20$ y $21,78\pm 0,20$. En otra forma de realización, la sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina se caracteriza, además, por tener uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre $8,11\pm 0,20$, $13,18\pm 0,20$, $16,06\pm 0,20$, $18,38\pm 0,20$, $23,76\pm 0,20$, $26,32\pm 0,20$, $27,24\pm 0,20$, $29,60\pm 0,20$ y $31,94\pm 0,20$.

En una forma de realización, el compuesto es una sal clorhidrato cristalina de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina caracterizada por una traza de calorimetría diferencial de barrido que tiene un punto de fusión de aproximadamente 197 ± 2 °C.

En una forma de realización, el paciente tiene un trastorno neurológico seleccionado entre insuficiencia autonómica primaria (incluyendo insuficiencia autonómica pura, atrofia multisistémica y enfermedad de Parkinson); neuropatía autonómica (incluyendo neuropatía autonómica diabética y no diabética). En una forma de realización, el paciente tiene insuficiencia autonómica primaria. En otra forma de realización, el paciente tiene neuropatía autonómica. En otra forma de realización, el paciente tiene enfermedad de Parkinson. En una forma de realización particular, el paciente tiene atrofia multisistémica.

En una forma de realización, el compuesto se administra en una cantidad que abarca desde aproximadamente 0,5 mg/día hasta aproximadamente 20 mg/día. En otra forma de realización, el compuesto se administra en una cantidad que abarca desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 20 mg/día. En otra forma de realización, el compuesto se administra en una cantidad que abarca desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 10 mg/día. En otra forma de realización, el compuesto se administra en una cantidad que se selecciona entre aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 mg/día.

En una forma de realización, el compuesto se administra una vez por día.

En una forma de realización, el compuesto se administra como composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, el compuesto se administra con un agente seleccionado entre un agonista del $\alpha 1$ -adrenoceptor, un antagonista del receptor $\alpha 2$ adrenérgico, un corticosteroide, un precursor de norepinefrina, y un inhibidor de la colinesterasa, o una combinación de los mismos. En una forma de realización particular, el compuesto se administra con midodrina, acetato de fludrocortisona, droxidopa o piridostigmina, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; tales como clorhidrato de midodrina o bromuro de piridostigmina.

Otros aspectos y formas de realización de esta invención se describen en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En sus varios aspectos y formas de realización, la presente invención se refiere al uso del compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de hipotensión ortostática neurogénica y sus síntomas.

Definiciones

Al describir la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario.

Los términos en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen los correspondientes términos en plural, a menos que el contexto de uso indique claramente lo contrario.

El término "aproximadamente" significa ± 5 por ciento del valor especificado.

El término "punto de fusión" significa la temperatura a la cual el máximo flujo de calor endotérmico es observado por calorimetría diferencial de barrido para la transición térmica que corresponde al cambio de fase sólida a líquida.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa "aceptable para la administración a un paciente" (por ejemplo, que tiene una seguridad aceptable para el uso especificado).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de un ácido y una base (incluidos los zwitteriones) que es aceptable para la administración a un paciente (por ejemplo, una sal que tiene una seguridad aceptable para un régimen de dosificación dado).

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita el tratamiento; por ejemplo, la cantidad necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado.

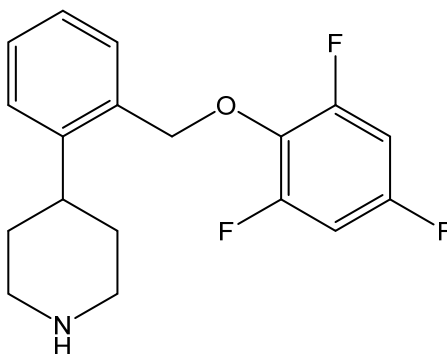
El término "tratar" o "tratamiento" significa mejorar o suprimir la afección o trastorno médico que se está tratando; o aliviar los síntomas de la afección o trastorno médico.

El término "forma farmacéutica unitaria" o "dosis unitarias" significa una unidad físicamente discreta adecuada para suministrar a un paciente; es decir, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de un agente terapéutico es calculada para producir un efecto terapéutico solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Los ejemplos incluyen cápsulas, comprimidos, y similares.

Todos los otros términos utilizados en la presente están destinados a tener su significado corriente según lo entienden las personas medianamente versadas en el arte al cual pertenecen.

Compuesto de Fórmula I

La presente invención emplea 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]-piperidina que tiene la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

El compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]-piperidina se puede preparar como se describe en los Ejemplos de la presente, o mediante los métodos y procedimientos divulgados en las Patentes U.S. No. 8.304.432 B2; 8.304.433 B2; y 8.247.433 B2; y patentes relacionadas.

En una forma de realización, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]-piperidina se usa en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen sales de los siguientes ácidos (con el correspondiente anión mostrado entre paréntesis): los ácidos acético (acetato), ascórbico (ascorbato), bencenosulfónico (bencenosulfonato o besilato), benzoico (benzoato), canforosulfónico (camorfosulfonato), cloroteofilina (cloroteofilinato), cítrico (citrato), etanosulfónico (etanosulfonato), etanodisulfónico o edisílico (etanodisulfonato o edisilato), fumárico (fumarato), gentísico (gentisato), glucónico (gluconato), glucurónico (glucoronato), glucépico (glucepato), glutámico (glutamato), hipúrico (hipurato), bromhídrico (bromuro), clorhídrico (cloruro), yodhídrico (yoduro), isetiónico (isetionato), láctico (lactato), lactobiónico (lactobionato), laurilsulfónico (laurilsulfonato), maleico (maleato), málico (malato), mandélico (mandelato), metanosulfónico (metanosulfonato o mesilato), metilsulfónico (metilsulfonato), múcico (mucato), naftalenosulfónico (naftalensulfonato o napsilato), naftaleno-1,5-disulfónico (naftaleno-1,5-disulfonato), naftaleno-2,6-disulfónico (naftaleno-2,6-disulfonato), naftoico (naftoato), nicotínico (nicotinato), nítrico (nitrato), octadecanoico (octadecanoato), oleico (oleato), orótico (orotato), oxálico (oxalato), pamoico (pamoato), pantoténico (pantotenato), fosfórico (fosfato), poligalacturónico (poligalacturonato), succínico (succinato), sulfosalicílico (sulfosalicicato), sulfúrico (sulfato), tartárico (tartarato), *p*-toluenosulfónico (*p*-toluenosulfonato o tosilato) y xinafoico (xinafoato), y similares. Dichas sales a veces son denominadas "sales de adición de ácido".

Las sales se pueden preparar al poner en contacto un equivalente molar de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina con aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,05 equivalentes molares de protones ácidos en el ácido farmacéuticamente aceptable. Por

ejemplo, un equivalente molar de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina puede ponerse en contacto con aproximadamente un equivalente molar de ácido clorhídrico para formar clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina; o un equivalente molar de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina puede ponerse en contacto con aproximadamente 0,5 equivalentes molares de ácido sulfúrico para formar sal de ácido sulfúrico de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina.

Dichas reacciones tienen lugar típicamente en un diluyente, tal como diclorometano, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, y similares, a una temperatura que abarca desde aproximadamente -20 °C hasta aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. Una vez completa la reacción, el producto se aísla típicamente usando procedimientos convencionales, tales como filtración, cromatografía, recristalización, y similares. El producto de dichas reacciones puede o no ser cristalino.

En una forma de realización, el compuesto empleado en la presente invención es clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina. En otra forma de realización, el compuesto es clorhidrato cristalino de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $4,44 \pm 0,20$, $10,22 \pm 0,20$, $17,16 \pm 0,20$ y $21,78 \pm 0,20$. En otra forma de realización, la sal clorhidrato cristalina se caracteriza, además, por tener uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre $8,11 \pm 0,20$, $13,18 \pm 0,20$, $16,06 \pm 0,20$, $18,38 \pm 0,20$, $23,76 \pm 0,20$, $26,32 \pm 0,20$, $27,24 \pm 0,20$, $29,60 \pm 0,20$ y $31,94 \pm 0,20$. En otra forma de realización, el compuesto es clorhidrato cristalino de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina caracterizado por una traza de calorimetría diferencial de barrido que tiene un punto de fusión de aproximadamente 197 ± 2 °C.

Las sales clorhidrato cristalinas del compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]-piperidina empleadas en esta invención se pueden preparar como se describe en los Ejemplos de la presente, o mediante los métodos y procedimientos divulgados en las Patentes U.S. No. 8.304.432 B2; 8.304.433 B2; y 8.247.433 B2; y patentes relacionadas.

Composiciones farmacéuticas, formulaciones, y formas farmacéuticas

Cuando se usa en la presente invención, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]-piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra típicamente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Cuando en la presente se describen composiciones o formulaciones, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]-piperidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede denominarse como el "principio activo" para distinguirlo de los otros componentes de la formulación, tal como el portador o excipiente. Por lo tanto, el término "principio activo" incluye tanto el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Además, los términos "portador" y "excipiente" se usan indistintamente en la presente, y tienen el mismo significado a menos que se indique lo contrario.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente una cantidad terapéuticamente efectiva del principio activo. Los expertos en la materia reconocerán, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, composiciones a granel, o menos de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para múltiple administración para lograr una cantidad terapéuticamente efectiva.

Típicamente, una composición farmacéutica contendrá de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 95% en peso del principio activo, incluyendo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30% en peso, tal como de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% en peso, donde la cantidad real depende de la formulación, la vía de administración, la frecuencia de dosificación, etc. Por ejemplo, una composición farmacéutica adecuada como forma farmacéutica oral puede contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso, incluyendo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5% en peso del principio activo.

En una forma de realización representativa, la composición farmacéutica contiene de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg del principio activo por dosis unitaria, incluyendo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg del principio activo por dosis unitaria. Por ejemplo, el agente activo puede formularse en dosis unitarias de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg, tal como dosis unitarias de 1 mg, 3 mg, 5 mg y 10 mg.

Se puede usar cualquier portador farmacéuticamente aceptable convencional o adecuado en las composiciones farmacéuticas de esta invención. La elección de un portador particular, o combinaciones de portadores, dependerá de varios factores, tales

como el modo de administración, la cantidad de dosificación, la frecuencia de dosificación, el momento de liberación del principio activo, y similares. Al respecto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo particular de administración está dentro del alcance de los expertos en las artes farmacéuticas, y los portadores usados en dichas composiciones están disponibles comercialmente. Para mayor ilustración, las formulaciones y las técnicas de formulación convencionales se describen en, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ma Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H. C. Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ma Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tal como celulosa microcristalina, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes o *buffers*, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tamponadas en fosfato; gases propulsores comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas..

Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente mezclando o combinando completa e íntimamente el principio activo con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera ingredientes opcionales. La mezcla uniformemente combinada resultante se puede modelar o cargar en comprimidos, cápsulas, píldoras, latas, cartuchos, viales, botellas, dispensadores y similares, utilizando procedimientos y equipos convencionales.

En una forma de realización, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral. Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma de, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, sellos, grageas,

polvos, gránulos, soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, jarabes, y similares; cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo.

Cuando se destina a la administración oral en forma farmacéutica sólida (como cápsulas, comprimidos y similares), la composición farmacéutica comprenderá típicamente el principio activo y uno o más portadores sólidos farmacéuticamente aceptables, tales como el citrato de sodio o fosfato dicálcico. Las formas farmacéuticas sólidas también pueden comprender: rellenos o agentes de extensión, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como croscarmelosa sódica, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y/o carbonato de sodio; agentes retardantes de la solución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes de humedecimiento, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; agentes de tamponamiento; agentes de liberación; agentes de recubrimiento; agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes; y conservantes y antioxidantes.

Los agentes de recubrimiento representativos para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellos utilizados para recubrimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico y ésteres de ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulosa, carboximetil etil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, alcohol polivinílico y similares.

Los antioxidantes representativos incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo usando, a modo de ejemplo,

hidroxipropil metil celulosa en proporciones variables u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, la composición farmacéutica puede contener agentes opacificantes y puede formularse de tal modo que libere el principio activo solamente, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal; opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

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

En otra forma de realización, la composición farmacéutica es adecuada para administración tópica, tal como administración transdérmica. Para dicha administración, pueden emplearse sistemas de administración transdérmica y excipientes conocidos. Por ejemplo, el principio activo se puede mezclar con potenciadores de la permeación, como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas, y similares, e incorporarse en un parche o sistema de administración similar. Si se desea, es posible usar excipientes adicionales, incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones en dichas composiciones transdérmicas.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica es adecuada para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal). Para dicha administración, el principio activo se proporciona en una suspensión, emulsión o solución estéril. Los ejemplos de portadores para preparar dichas formulaciones incluyen agua, solución salina, alcoholes de bajo peso

molecular tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, y similares. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes y agentes dispersantes. Estas formulaciones pueden volverse estériles mediante el uso de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, irradiación o calor.

Una formulación intravenosa típica es una solución acuosa estéril de pH 4-7 que comprende el principio activo y un portador acuoso fisiológicamente aceptable. Los portadores acuosos fisiológicamente aceptables representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua estéril para inyección, USP; Inyección de dextrosa, USP (por ejemplo, dextrosa al 2,5, 5,0, 10, 20%, incluyendo inyección de dextrosa al 5% (D5/W)); Inyección de dextrosa y cloruro de sodio, USP (por ejemplo, dextrosa que varía de 2,5 a 10% y cloruro de sodio que varía de 0,12 (19 mEq de sodio) a 0,9% (154 mEq de sodio)); Inyección de manitol, USP, (por ejemplo, manitol al 5, 10, 15, 20 y 25%); Inyección de Ringer, USP (por ejemplo, 147 mEq de sodio, 4 mEq de potasio, 4,5 mEq de calcio y 156 mEq de cloruro por litro); Inyección de Ringer lactato, USP (por ejemplo, 2,7 mEq de calcio, 4 mEq de potasio, 130 mEq de sodio y 28 mEq de lactato por litro); Inyección de cloruro de sodio, USP (por ejemplo, cloruro de sodio al 0,9%) y similares. Cuando se administra a un paciente, el agente activo se diluirá típicamente en aproximadamente 0,1 mL a aproximadamente 10 mL del portador acuoso por mg del principio activo, tal como de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mL por mg. La solución de dosificación luego se administra típicamente al paciente por infusión intravenosa.

A modo de ilustración, se pueden preparar composiciones farmacéuticas representativas tal como se describe en los siguientes ejemplos.

A. Cápsulas de gelatina duras

El principio activo (5 g), la lactosa secada por aspersión (485 g) y el estearato de magnesio (10 g) se mezclan completamente. La composición resultante se carga luego en cápsulas de gelatina duras (500 mg de composición por cápsula). Cada cápsula provee 5 mg del principio activo por dosis unitaria adecuada para la administración oral.

B. Cápsulas de gelatina duras

El principio activo (2 g) se mezcla completamente con almidón (98 g), celulosa microcristalina (98 g) y estearato de magnesio (2 g). La mezcla se pasa luego a través de un tamiz U.S. de malla No. 45 y se carga en cápsulas de gelatina duras (200 mg de composición por cápsula). Cada cápsula provee 2 mg del principio activo por dosis unitaria adecuada para la administración oral.

C. Cápsulas de gelatina blandas

El principio activo (5 g) se mezcla completamente con monooleato de polioxietilén sorbitán (65 g) y polvo de almidón (335 g). La mezcla se carga luego en cápsulas de gelatina blandas (400 mg de composición por cápsula). Cada cápsula provee 5 mg del principio activo por dosis unitaria adecuada para la administración oral.

D. Cápsulas de gelatina blandas

El principio activo (1 g) se mezcla completamente con celulosa microcristalina (290 g) y estearato de magnesio (9 g). La mezcla se carga luego en cápsulas de gelatina blandas (300 mg de composición por cápsula). Cada cápsula provee 1 mg del principio activo por dosis unitaria adecuada para la administración oral.

E. Comprimidos

El principio activo (10 g), el almidón (45 g) y la celulosa microcristalina (35 g) se pasan a través de un tamiz U.S. de malla No. 20 y se mezclan completamente. Los gránulos resultantes se secan a 50-60 ° C y se pasan a través de un tamiz U.S. Por separado, se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 g como una solución al 10% en agua estéril) con carboximetil almidón sódico (4,5 g), estearato de magnesio (0,5 g) y talco (1 g), y esta mezcla se pasa a través de un tamiz U.S. de malla No. 16. La mezcla resultante se agrega luego a los gránulos. Después de mezclar completamente, la mezcla se comprime en una prensa para comprimidos con el objeto de formar comprimidos que pesan 100 mg cada uno. Cada comprimido provee 10 mg del principio activo por dosis unitaria adecuada para la administración oral.

F. Comprimidos

El principio activo (40 g) se mezcla completamente con celulosa microcristalina (445 mg) dióxido de silicio pirogénico (10 g) y ácido esteárico (5 g). La mezcla luego se

comprime en una prensa para comprimidos con el objeto de formar comprimidos que pesan 100 mg cada uno. Cada comprimido provee 8 mg del principio activo por dosis unitaria adecuada para la administración oral.

G. Comprimidos

El principio activo (10 g) se mezcla completamente con almidón de maíz (50 g), croscarmelosa sódica (25 g), lactosa (110 mg) y estearato de magnesio (5 mg). La mezcla luego se comprime en una prensa para comprimidos con el objeto de formar comprimidos que pesan 200 mg cada uno. Cada comprimido provee 10 mg del principio activo por dosis unitaria adecuada para la administración oral.

H. Comprimidos

El principio activo (10 g) se mezcla completamente con almidón de maíz (230 g) y una solución acuosa de gelatina (50 g). La mezcla se seca y se muele hasta obtener un polvo fino. La celulosa microcristalina (100 g) y el estearato de magnesio (10 g) se mezclan luego con la formulación de gelatina, se granulan, y la mezcla resultante se comprime en una prensa para comprimidos con el objeto de para formar comprimidos que pesan 200 mg cada uno. Cada comprimido provee 5 mg del principio activo por dosis unitaria adecuada para la administración oral.

I. Jarabe

Los siguientes ingredientes se mezclan completamente hasta que todos los ingredientes sólidos se disuelven:

Ingredientes	Cantidad
Principio activo	0,5 g
Ácido cítrico	2,1 g
Saborizante artificial de fresa	2,0 mL
Metil Parabeno	2,0 g
Propil Parabeno	0,5 g

Ingredientes	Cantidad
Solución de Sorbitol USP (solución al 64%), para formar	1000,0 mL

El jarabe resultante contiene 5 mg de principio activo por 10 mL de jarabe adecuado para administración oral.

J. Solución intravenosa estéril

El principio activo (5 mg) se mezcla con una solución tampón de acetato de sodio 0,4 M (2,0 mL). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido de sodio acuoso 0,5 N, según sea necesario, y luego se agrega suficiente agua para inyección para proporcionar un volumen total de 20 mL. La mezcla se filtra luego a través de un filtro estéril (0,22 micrómetros) para proporcionar una solución estéril adecuada para la administración por infusión intravenosa.

Co-administración y combinaciones

Si se desea, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos ("agentes secundarios") para tratar nOH y sus síntomas.

Las clases representativas de agentes terapéuticos que pueden administrarse en combinación con el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, a modo de ejemplo, agonistas del receptor α_1 -adrenérgico (α_1 -adrenoceptor), antagonistas del receptor α_2 -adrenérgico (α_2 -adrenoceptor), corticosteroides, precursores de la norepinefrina, inhibidores de la colinesterasa; o combinaciones de los mismos. Los expertos en la materia entenderán que los términos "agonista del receptor α_1 -adrenérgico", "antagonista del receptor α_2 -adrenérgico", "corticosteroide", "precursor de norepinefrina" e "inhibidor de la colinesterasa" incluyen todas las formas de compuestos que tienen la actividad especificada después de la administración al paciente, tal como sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, polimorfos, profármacos, y similares. De manera similar, el término "agente secundario" incluye todas las formas del agente secundario, tales como sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, polimorfos, profármacos, y similares.

Los ejemplos representativos de agonistas del receptor α_1 -adrenérgico incluyen desglímidodrina, etilefrina, metaraminol, midodrina, y similares, o, en cada caso, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Midodrina es un profármaco de desglímidodrina, que es un agonista del receptor α_1 -adrenérgico. En una forma de realización, el agente secundario es midodrina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como clorhidrato de midodrina.

Los ejemplos representativos de los antagonistas del receptor α_2 -adrenérgico incluyen yohimbina y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos representativos de corticosteroides incluyen fludrocortisona, acetato de fludrocortisona y similares, o, en cada caso, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El acetato de fludrocortisona es un profármaco de fludrocortisona. En una forma de realización, el agente secundario es acetato de fludrocortisona.

Los ejemplos representativos de precursores de norepinefrina incluyen droxidopa o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En una forma de realización, el agente secundario es droxidopa.

Los ejemplos representativos de inhibidores de la colinesterasa incluyen piridostigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una forma de realización, el agente secundario es piridostigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como bromuro de piridostigmina.

El compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente secundario pueden mezclarse físicamente para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente puede administrarse por separado al paciente, ya sea en forma simultánea o secuencial. Por ejemplo, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoxi-metil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden combinar con un agente secundario utilizando procedimientos y equipos convencionales para formar una combinación de agentes que comprenden el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente secundario. Además, los agentes pueden combinarse con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el agente secundario y un portador farmacéuticamente aceptable. En esta forma de realización, los componentes de la composición se mezclan o se combinan típicamente para

crear una mezcla física. La mezcla física se administra luego al paciente por cualquier vía de administración adecuada, tal como los modos de administración oral, tópica o parenteral.

Alternativamente, los agentes pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta forma de realización, los agentes no se mezclan físicamente juntos antes de la administración, sino que se administran simultáneamente o en momentos separados como composiciones separadas. Dichas composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar juntas en un kit. Cuando se administra en momentos separados, el agente secundario se administrará típicamente menos de 24 horas después de la administración del compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; por ejemplo, en un rango cualquiera entre la administración concurrente y aproximadamente 24 horas después de la dosis. Esto también se conoce como "administración secuencial". Así, por ejemplo, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía oral en forma simultánea o secuencial con un agente secundario usando dos comprimidos (por ejemplo, un comprimido para cada principio activo), donde la secuencia incluye la administración inmediatamente antes o después de la administración del compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o en algún otro momento (por ejemplo, una hora antes o después, o tres horas antes o después, etc.). Alternativamente, la combinación puede administrarse por diferentes vías de administración; por ejemplo, una por vía oral y la otra por vía tópica o parenteral.

Cuando se emplea en la presente invención, el agente secundario se usa en una cantidad terapéuticamente efectiva; es decir, en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se administra de forma conjunta con el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, dichos agentes se emplean típicamente en sus cantidades de dosificación aprobadas. Por ejemplo, el clorhidrato de midodrina se administra típicamente por vía oral en una cantidad que oscila entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 10 mg hasta tres veces por día; y la droxidopa se administra típicamente por vía oral en una cantidad que oscila entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 600 mg hasta tres veces por día.

Utilidad

Se espera que el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina sea útil para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica (nOH) y los síntomas relacionados con la nOH, tales como mareo, vahído o sensación experimentada por el paciente de que él o ella está a punto de desmayarse.

El compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina tiene varias propiedades que pueden hacerlo particularmente útil para tratar nOH. Por ejemplo, a diferencia de la atomoxetina, el metabolismo del compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina es catalizado por múltiples enzimas CYP450 y, por lo tanto, no se esperan aumentos significativos en la exposición en individuos con el fenotipo metabolizador deficiente (PM, *Poor Metabolizer*) de CYP2D6 (Baldwin et al., “*TD-9855, a Novel Norepinephrine and Serotonin Reuptake Inhibitor (NSRI), Demonstrates Significantly Reduced Dependence on CYP2D6 Metabolism Relative to Atomoxetine*”. Poster presentado en la American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition, Poster No. W4278, San Antonio, TX (2013); Abstract No. AAPS2013-000666). Más específicamente, el metabolismo del compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina se vio afectado mínimamente por la inhibición química del CYP2D6 (reducción del 7%) y estuvo mediado principalmente por CYP3A4 y CYP1A2 (34% y 25% de reducción, respectivamente). En contraste, el metabolismo de la atomoxetina se vio significativamente afectado por la inhibición química de CYP2D6 (reducción del 94%) y no se vio significativamente afectado por la inhibición de otras enzimas CYP450. Por lo tanto, en relación con la atomoxetina, se espera que el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina tenga un potencial significativamente reducido para interacciones farmacológicas y una susceptibilidad reducida a las responsabilidades asociadas con el polimorfismo CYP2D6.

En una forma de realización, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar la nOH sintomática causada por insuficiencia autonómica primaria (incluyendo insuficiencia autonómica pura, atrofia multisistémica y enfermedad de Parkinson) o neuropatía autonómica (incluyendo neuropatía autonómica diabética y no diabética).

En una realización particular, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar nOH sintomática causada por insuficiencia autonómica primaria. En esta

forma de realización, el paciente puede ser diagnosticado con insuficiencia autonómica pura, atrofia multisistémica y/o enfermedad de Parkinson. En una forma de realización, el paciente tiene insuficiencia autonómica pura. En otra forma de realización particular, el paciente tiene atrofia multisistémica. Asimismo, en otra forma de realización, el paciente tiene enfermedad de Parkinson.

La insuficiencia autonómica primaria (también llamada "disautonomía primaria") es una categoría de disautonomía; es decir, una afección en la que el sistema nervioso autónomo no funciona correctamente. En la insuficiencia autonómica primaria, la disfunción autonómica tiene lugar como una afección primaria en lugar de una afección secundaria que es el resultado de otra enfermedad, como la diabetes. Por ejemplo, la insuficiencia autonómica se clasifica típicamente como "primaria" cuando es generada por una afección crónica caracterizada por la degeneración del sistema nervioso autónomo o cuando la insuficiencia autonómica es el síntoma predominante y su causa es desconocida. Las afecciones categorizadas como insuficiencia autonómica primaria incluyen insuficiencia autonómica pura, atrofia multisistémica y enfermedad de Parkinson.

La insuficiencia autonómica pura (PAF), también conocida como "síndrome de Bradbury-Eggleston" o "hipotensión ortostática idiopática", es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso autónomo. Un síntoma primario de la PAF es la hipotensión ortostática. Otros síntomas pueden incluir disminución de la sudoración, intolerancia al calor, retención urinaria, espasmos de la vejiga (que posiblemente provoquen incontinencia), disfunción eréctil, incontinencia fecal o constipación, y anomalías pupilares. La causa de la PAF no ha sido comprendida del todo, pero la pérdida de células en la columna intermediolateral de la médula espinal ha sido documentada en pacientes con PAF. Además, la PAF puede estar relacionada con la acumulación anormal de alfa-sinucleína.

La enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson's Disease*) es un trastorno crónico y progresivo del movimiento. La causa es desconocida, pero la PD implica el mal funcionamiento y la muerte de las neuronas en un área del cerebro medio llamada substantia nigra. Estas neuronas producen dopamina, que desempeña un papel clave en el movimiento y la coordinación. A medida que avanza la PD, la cantidad de dopamina producida en el cerebro disminuye, lo que ocasiona problemas de control motor y coordinación. Los síntomas incluyen temblor, rigidez, lentitud en el movimiento e inestabilidad postural. Sin embargo, algunos pacientes con PD también experimentan síntomas no motores que

incluyen hipotensión ortostática debido a alteraciones en el sistema nervioso autónomo; es decir, PD más síntomas de nOH. Además, algunos pacientes con síntomas de PD tienen una afección conocida como "síndromes de Parkinson más" o *plus* (o trastornos de degeneración de multisistémica). Los síndromes de Parkinson-más son un grupo de enfermedades neurodegenerativas que producen los síntomas clásicos de la PD (temblor, rigidez, acinesia/bradicinesia e inestabilidad postural) con características adicionales que los distinguen de la PD idiopática simple. Las características clínicas que distinguen los síndromes de Parkinson-más de la PD idiopática incluyen el inicio simétrico, falta de descanso o temblor irregular ante el reposo, y una respuesta reducida a los fármacos dopaminérgicos (incluyendo levodopa). Las características adicionales incluyen bradicinesia, inestabilidad postural de inicio temprano, aumento de la rigidez en los músculos axiales, disautonomía, síndrome de extremidad ajena, parálisis supranuclear de la mirada, apraxia, afectación del cerebelo incluyendo las células piramidales y, en algunos casos, deterioro cognitivo significativo.

La atrofia multisistémica (MSA, *Multiple System Atrophy*), también conocida como "síndrome de Shy-Drager", es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por una combinación de síntomas que afectan tanto el sistema nervioso autónomo como el movimiento. Los síntomas iniciales de MSA con frecuencia son difíciles de distinguir de los síntomas iniciales de la enfermedad de Parkinson e incluyen lentitud del movimiento, temblor, o rigidez (entumecimiento); torpeza o incoordinación; alteración en el habla, voz ronca y temblorosa; desmayos o vahído debido a hipotensión ortostática; problemas de control de la vejiga, tal como una urgencia repentina por orinar o dificultad para vaciar la vejiga. La MSA se divide en dos tipos diferentes según los síntomas más destacados en el momento en que un individuo es evaluado: el tipo parkinsoniano (MSA-P), con características primarias similares a la enfermedad de Parkinson (como movimiento lento, rigidez y temblor) junto con problemas de equilibrio, coordinación y disfunción del sistema nervioso autónomo; y el tipo cerebelar (MSA-C), donde los síntomas primarios presentan ataxia (problemas con el equilibrio y la coordinación), dificultad al tragar, anormalidades en el habla o una voz temblorosa, y movimientos oculares anormales. La causa de la MSA es desconocida. Una característica distintiva de la MSA es la acumulación de la proteína alfa-sinucleína en las células gliales, las células que soportan las células nerviosas en el cerebro. Estos depósitos de alfa-sinucleína se producen particularmente en los oligodendrocitos, un tipo de célula que produce mielina (un recubrimiento sobre las células

nerviosas que les permite conducir señales eléctricas rápidamente). Un estudio reciente indica que una forma priónica de la proteína alfa-sinucleína puede ser la causa de la enfermedad (Prusiner et al, *PNAS*, (2015) 112: E5308-17).

El compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es particularmente útil para tratar la MSA debido a la farmacología de la MSA. Más específicamente, la MSA se caracteriza por una degeneración de la vía autonómica central; sin embargo, las fibras noradrenérgicas posganglionares periféricas y los mecanismos de recaptación de catecolamina parecen estar intactos en los pacientes con MSA, manteniendo así el tono simpático (Biaggioni, *Pharmacological Reviews* (2017) **69**(1): 53-62). Normalmente, los aumentos periféricos en la concentración de norepinefrina al momento de pararse son contrarrestados por la actividad simpaticolítica del SNC mediada por los α 2-adrenoreceptores centrales activados por norepinefrina, amortiguando de este modo el efecto presor periférico y manteniendo la normotensión postural. Sin embargo, en la MSA, las fibras adrenérgicas posganglionares simpáticas periféricas intactas están esencialmente "desconectadas" de la modulación del SNC, lo que permite el desenmascaramiento completo del efecto presor de la norepinefrina. Aunque el tono simpático residual en estos pacientes no puede ser modulado por las vías barorreflejas o el aporte del SNC debido a esta "desconexión", puede ser direccionado farmacológicamente. Aprovechando esta fisiopatología única, el aumento de la norepinefrina sináptica simpática periférica utilizando 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo debería inducir un efecto presor en pacientes con MSA que tienen nOH. Por consiguiente, en una forma de realización particular, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar nOH sintomática causada por MSA.

En otra forma de realización particular, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar nOH sintomática causada por neuropatía autonómica. La neuropatía autonómica, o disautonomía, se refiere a diversas afecciones en las cuales el sistema nervioso autónomo (ANS, *Autonomic Nervous System*) no funciona correctamente. La neuropatía autonómica es un tipo de neuropatía que afecta a los nervios que llevan información desde el cerebro y la médula espinal hasta el corazón, la vejiga, los intestinos, las glándulas sudoríparas, las pupilas y los vasos sanguíneos. Los principales síntomas de

la neuropatía autonómica, que pueden variar entre los individuos, incluyen: hipotensión ortostática; sequedad de boca; ritmo cardíaco elevado; visión en túnel; dificultad para tragar; incontinencia intestinal; visión borrosa; incontinencia urinaria; constipación; anhidrosis; y disfunción sexual. La neuropatía autonómica puede deberse a enfermedades neurológicas heredadas o degenerativas (disautonomía primaria) o puede ocurrir debido a una lesión del sistema nervioso autónomo a causa de un trastorno adquirido (disautonomía secundaria).

Cuando se usa para tratar la nOH o los síntomas de la nOH, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra típicamente al paciente en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 20 mg por día; o según sea necesario. En una forma de realización, la cantidad administrada al paciente abarca desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 10 mg. En otra forma de realización, la cantidad administrada al paciente abarca desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 10 mg. En formas de realización separadas y distintas, la cantidad administrada al paciente es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg por día, incluyendo 1 mg, 3 mg, 5 mg o 10 mg por día. La cantidad administrada al paciente, la vía de administración y la frecuencia de administración serán determinadas típicamente por el médico de cabecera que trata al paciente.

El compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse al paciente por cualquier vía de administración aceptable que incluye, por ejemplo, los modos de administración oral, tópica (incluida la vía transdérmica) y parenteral (incluida la vía intravenosa).

En una forma de realización, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente por vía oral en una forma farmacéutica sólida o líquida. En una forma de realización particular, la forma administrada al paciente es una forma farmacéutica sólida que incluye un comprimido o una cápsula. En otra forma de realización particular, la forma administrada al paciente es una forma farmacéutica líquida que incluye una solución, un jarabe, una suspensión o una emulsión.

En otra forma de realización, la vía de administración es tópica. En una forma de realización particular, la vía de administración es transdérmica, utilizando un parche transdérmico.

En otra forma realización, la vía de administración es parenteral. En una realización particular, la vía de administración es la administración intravenosa.

El compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse al paciente en una única dosis diaria (por ejemplo, una vez por día); en múltiples dosis por día (por ejemplo, dos veces, tres veces o cuatro veces por día); o en múltiples dosis por semana (por ejemplo, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces o seis veces por semana). Alternativamente, una composición farmacéutica puede administrarse en forma continua usando, por ejemplo, un parche transdérmico. En una forma de realización particular, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente una vez por día.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar varias formas de realización representativas y aspectos de esta invención y no están destinados a limitar el alcance de esta invención a menos que se lo indique en forma específica.

Todos los reactivos, materiales de partida y solventes utilizados en los siguientes ejemplos se compraron a proveedores comerciales (como Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, y sus filiales) y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

AcOH	ácido acético
BP	(<i>Blood Pressure</i>) presión arterial
BSA	(<i>Bovine Serum Albumin</i>) albúmina de suero bovino
CHO	(<i>Chinese Hamster Ovary</i>) ovario de hámster chino
DA	dopamina
DAT	(<i>Dopamine Transporter</i>) transportador de la dopamina
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMEM	(<i>Dulbecco's Modified Eagle's Medium</i>) medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDTA	(<i>EthyleneDiamineTetraacetic Acid</i>) ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FBS	(<i>Fetal Bovine Serum</i>) suero de bovino fetal
hDAT	(<i>human Dopamine Transporter</i>) transportador de la dopamina humana
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
hNET	(<i>human Norepinephrine Transporter</i>) transportador de la norepinefrina humana
hSERT	(<i>human Serotonin Transporter</i>) transportador de la serotonina humana
5-HT	5-hidroxitriptamina
IPA	(<i>Isopropyl Alcohol</i>) alcohol isopropílico
IPAc	(<i>Isopropyl Acetate</i>) acetato de isopropilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MSA	(<i>Multiple System Atrophy</i>) atrofia multisistémica
NA	noradrenalina
NE	norepinefrina
NET	(<i>Norepinephrine Transporter</i>) transportador de la norepinefrina
NF	(<i>National Formulary grade</i>) grado en el Formulario Nacional
PAF	(<i>Primary Autonomic Failure</i>) insuficiencia autonómica primaria
PBS	(<i>Phosphate Buffered Saline</i>) solución salina tamponada en fosfato
PD+	Enfermedad de Parkinson más síntomas de nOH
SBP	(<i>Systolic Blood Pressure</i>) presión arterial sistólica
SERT	(<i>Serotonin Transporter</i>) transportador de la serotonina
TFA	(<i>Trifluoroacetic Acid</i>) ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Tris	tris(hidroximetil)aminometano

Otras abreviaturas usadas en la presente pero no definidas tienen su significado corriente según lo entienden las personas medianamente versadas en el arte al cual pertenecen..

Los espectros ^1H NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*, Resonancia Magnética Nuclear) fueron registrados en un espectrómetro de 400 MHz Varian AS400, a menos que se indique lo contrario. Los cambios químicos se informan como valores de δ en ppm en relación con el tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Las constantes de acoplamiento (valores J) se dan en hertz (Hz) y las multiplicidades se informan utilizando las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = ancho, nd = no determinado.

Ejemplo 1

Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidin-1-carboxílico

Se combinaron *t*-butil éster del ácido 4-(2-carboxifenil)piperidin-1-carboxílico (5,0 g, 16 mmol, 1,0 eq.) y THF (130 mL, 1,7 mol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó a gotas el complejo de borano dimetil sulfuro (2,9 mL, 33 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición de MeOH (40 mL) a gotas. La mezcla se concentró luego por evaporación rotatoria, y el material resultante se destiló azeotrópicamente con MeOH (2 x 40 mL). La mezcla se diluyó luego con EtOAc (100 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 M; 2 x 50 mL), luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 mL) y luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó en presencia de sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para formar éster *t*-butílico del ácido de 4-(2-hidroximetilfenil)-piperidin-1-carboxílico (4,8 g) como aceite de color amarillo claro transparente que se solidificó al asentarse.

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7,34-7,22 (m, 3H); 7,19 (dt, J = 1,6 Hz, 7,2, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,32-4,14 (m, 2H); 3,00 (tt, J = 4,0 Hz, 12,0, 1H); 2,80 (t, J = 11,6 Hz, 2H); 1,78-1,56 (m, 4H); 1,47 (m, 9H).

Ejemplo 2

Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[2-(toluen-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidin-1-carboxílico

Se disolvieron *t*-butil éster del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidin-1-carboxílico (0,4 g, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y trietilendiamina (220 mg, 2,0 mmol, 1,4 eq.) en DCM (11 mL, 170 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno y se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (290 mg, 1,5 mmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó en presencia de sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para producir el compuesto del título (500 mg), que se usó sin purificación adicional.

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

Ejemplo 3

Preparación de sal de ácido trifluoroacético de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina

Se disolvió *ter*-butil éster del ácido 4-[2-(toluen-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidin-1-carboxílico (2,1 g, 4,7 mmol, 1,0 eq.) en MeCN (46 mL, 890 mmol) y se agregó a carbonato de potasio (1,9 g, 14 mmol, 3,0 eq.) y 2,4,6-trifluorofenol (1,0 g, 7,0 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 50 °C toda la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente. El sobrenadante se separó del carbonato de potasio y otros sólidos. Se agregó TFA (7 mL, 90 mmol, 20,0 eq.) al sobrenadante y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución luego se concentró y el residuo se disolvió en 1:1 ácido acético/agua (5,0 mL). Se agregó ácido acético adicional (2,0 mL) y la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa para formar el compuesto del título (1,3 g, 97,5% de pureza). MS *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₈F₃NO, 322,13; encontrado 322.2.

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 9,83 (br,s, 1H); 9,32 (br,s, 1H); 7,46-7,39 (m, 2H); 7,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 7,26-7,21 (m, 1H); 6,76-6,66 (m, 2H); 5,07 (s, 2H); 3,69-3,50 (m, 2H); 3,38 (t, J = 11,6 Hz, 1H); 3,20-3,02 (m, 2H); 2,19 (q, J = 12,8 Hz, 2H); 2,12-2,01 (m, 2H).

Ejemplo 4

Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidin-1-carboxílico

Se combinaron *ter*-butil éster del ácido 4-(2-carboxifenil)piperidin-1-carboxílico (5,0 g, 160 mmol, 1,0 eq.) y THF (100 mL, 1,0 mol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno.

Se agregó complejo de borano-THF en THF (1,0 M, 32,7 mL, 32,7 mmol, 2,0 eq.) a gotas en 10 minutos (exoterma 5 °C, evolución de gas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos; luego se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la lenta adición de MeOH (30 mL) (exoterma moderada, evolución de gas significativa). La mezcla se concentró luego por evaporación rotatoria. El material resultante se destiló azeotrópicamente con MeOH (2 x 50 mL). El producto crudo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó en presencia de sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para formar éster *ter*-butilico del ácido de 4-(2-hidroximetilfenil)piperidin-1-carboxílico (4,4 g) como aceite de color amarillo claro transparente que se solidificó al asentarse.

Ejemplo 5

Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-(2-metanosulfoniloximetilfenil)piperidin-1-carboxílico

Se disolvió *t*-butil éster del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidin-1-carboxílico (50,0 g, 172 mmol, 1,0 eq.) en DCM (500 mL, 8000 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno y se agregó anhídrido metanosulfónico (44,8 g, 257 mmol, 1,5 eq.) en una porción. Se agregó a gotas diisopropiletilamina (47,8 mL, 274 mmol, 1,6 eq.) en 5 minutos, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos. Se agregó agua (400 mL, 20 mol), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (300 mL), se secó en presencia de sulfato de sodio anhidro, y el solvente se extrajo para formar el compuesto del título (70 g) como aceite espeso, que se usó sin purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,37-7,43 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 2,92-3,10 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80-2,92 (m, 2H), 1,63-1,81 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 6

Preparación de *ter*-butil éster del ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidin-1-carboxílico

Se disolvió *ter*-butil éster del ácido 4-(2-metanosulfoniloximetilfenil)piperidin-1-carboxílico (27,0 g, 60,6 mmol, 1,0 eq.) en MeCN (540 mL) y se agregó a carbonato de potasio (25 g, 180 mmol, 3,0 eq.) y 2,4,6-trifluorofenol (13,5 g, 90,9 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó vigorosamente a 50 °C durante 6 horas, se retiró del calor, y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (700 mL) y agua (700 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 M; 2 x 400 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 x 400 mL) y luego se secó en presencia de sulfato de sodio anhidro. El solvente luego se extrajo para formar el *ter*-butil éster del ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidin-1-carboxílico (25,0 g). El producto bruto se combinó con series a menor escala durante un total de 30 g y se purificó por cromatografía (EtOAc al 0-10% en hexanos) para producir *ter*-butil éster del ácido de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidin-1-carboxílico (22,0 g).

Ejemplo 7

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

Se combinó *ter*-butil éster del ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidin-1-carboxílico (22,0 g, 31,3 mmol, 1,0 eq.) con HCl 1,25 M en EtOH (250 mL, 310 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, luego se almacenó a -10 °C durante aproximadamente 48 horas. La mayoría del solvente se extrajo por evaporación rotatoria. A la suspensión espesa resultante se agregó EtOAc (80 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se aisló un primer cultivo de cristales por filtración, y la torta filtrada se lavó con EtOAc (20 mL) y se secó para producir el compuesto del título (8,5 g, >99% de pureza) como sólido blanco. La HPLC del filtrado muestra ~ 25% de área de producto. Para el segundo cultivo, el solvente se extrajo mediante evaporación rotatoria y el sólido resultante (~ 10 g) se suspendió en EtOAc (40 mL), primero a temperatura ambiente, luego a 60 ° C, y nuevamente a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título como sal clorhidrato (1,7 g, >99% de pureza).

Dos lotes de la sal clorhidrato (18,5 g, 51,7 mmol) se combinaron con EtOAc (75 mL, 770 mmol). La suspensión resultante espesa pero de libre flujo se calentó a 65 ° C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El matraz y la torta filtrada se lavaron con EtOAc (20 mL) y los sólidos se secaron a alto vacío a temperatura ambiente toda la noche para producir la sal clorhidrato cristalina (18,2 g, 99,3% de pureza).

Ejemplo 8

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

Se agregó lentamente cloruro de acetilo (83,5 mL, 1170 mmol) a EtOH (140 mL, 2,4 mol). Se agregó *ter*-butil éster del ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidin-1-carboxílico (55,0 g, 117 mmol) disuelto en EtOH (100 mL, 2,0 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mayoría del solvente se extrajo por evaporación rotatoria. A la suspensión espesa resultante se agregó EtOAc (300 mL), seguido de extracción parcial del solvente a ~100 mL. Se agregó EtOAc (200 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora, se filtró y se secó para producir el compuesto del título (28,0 g, ~99% de pureza). El filtrado se concentró hasta obtener una pasta espesa y se agregó IPAc (100 mL), se agitó durante 1 hora, se filtró y se secó para producir adicionalmente 5,0 g de la sal clorhidrato (~ 99% de pureza).

Dos lotes de la sal clorhidrato (83,0 g, 230 mmol, ~ 99% de pureza) se combinaron con EtOAc (250 mL, 2,6 mol). La suspensión resultante se calentó a 70 °C y luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La suspensión espesa de flujo libre resultante se filtró, y la torta filtrada se lavó con EtOAc (50 mL) y luego se secó a alto vacío durante aproximadamente 48 horas para producir la sal clorhidrato cristalina (81,0 g, >99% de pureza).

La sal clorhidrato cristalina (50,0 g, 1,40 mol, >99% de pureza) se disolvió en IPA (250 mL, 3,3 mol) y la suspensión resultante se calentó a 75 °C. Se agregó agua (25 mL, 1,4 mol). se observó disolución completa en 5 minutos, y la temperatura interna de la solución fue de 65 ° C. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire durante 2 horas para formar un producto semi-seco. Los sólidos se secaron luego a alto vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas para formar la sal

clorhidrato cristalina del título (44,1 g, 99,5% de pureza). Este material se usó en los análisis PXRD y DSC descritos en los Ejemplos 9 y 10.

Ejemplo 9

Difracción de rayos X en polvo

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se obtuvieron con un difractómetro Rigaku Miniflex PXRD usando radiación Cu K α (30,0 kV, 15,0 mA). El análisis se realizó con el goniómetro funcionando en modo de escaneo continuo de 2° (2 θ) por minuto con un tamaño de paso de 0,03° en un rango de 2 a 40° en ángulo dos theta. Las muestras se prepararon en porta-muestras de cuarzo como capa delgada de material en polvo. El instrumento se calibró con un estándar de metal de silicio dentro de un ángulo dos theta de $\pm 0,02^\circ$. Las muestras se trituraron a mano antes de la prueba, con el fin de reducir las interferencias de tamaño de partícula a las intensidades relativas. Un patrón representativo de PXRD para la sal clorhidrato cristalina del Ejemplo 8 se muestra en la FIG. 1 de la Patente U.S. No. 8.304.433 B2. Los picos de PXRD, en orden de intensidad relativa descendente, se muestran en la Tabla 1. Todas las intensidades de los picos de PXRD se corrigieron restando la correspondiente intensidad de fondo para cada pico.

Tabla 1**Datos de la difracción de rayos X en polvo**

% de intensidad	2-Theta	% de intensidad	2-Theta
100	17,16	30	27,24
66	16,06	26	29,60
55	10,22	16	4,44
51	26,32	24	31,94
43	18,38	19	23,76
33	21,78	22	8,11
32	13,18		

En una forma de realización, la sal clorhidrato cristalina empleada en la presente invención se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $4,44\pm 0,20$, $10,22\pm 0,20$, $17,16\pm 0,20$ y $21,78\pm 0,20$. En otra forma de realización, la sal clorhidrato cristalina se caracteriza, además, por tener uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre $8,11\pm 0,20$, $13,18\pm 0,20$, $16,06\pm 0,20$, $18,38\pm 0,20$, $23,76\pm 0,20$, $26,32\pm 0,20$, $27,24\pm 0,20$, $29,60\pm 0,20$ y $31,94\pm 0,20$.

Ejemplo 10**Calorimetría diferencial de barrido**

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó utilizando un módulo TA Instruments Modelo Q-100 con un controlador de Thermal Analyst. Los datos fueron recabados y analizados utilizando el software Thermal Solutions de TA Instruments. Una muestra de 2,8 mg de la sal clorhidrato cristalina del Ejemplo 8 se pesó con precisión en una platina de aluminio cubierta. Después de un período de equilibrio isotérmico de 5 minutos a 22°C , la muestra se calentó utilizando una rampa de calentamiento lineal de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ de 22°C a 250°C . Una termografía de DSC representativa se muestra en la FIG. 2

de la Patente U.S. No. 8.304.433 B2. La termografía de DSC demuestra que la sal clorhidrato cristalina tiene una excelente estabilidad térmica con un punto de fusión de aproximadamente 196,9 °C.

En una forma de realización, la sal clorhidrato cristalina empleada en la presente invención se caracteriza por una traza de calorimetría diferencial de barrido que tiene un punto de fusión de aproximadamente 197±2 °C.

Ejemplo 11

Ensayos de unión de radioligandos y captación de neurotransmisores

La farmacología *in vitro* del compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]-piperidina en transportadores de monoamina recombinantes humanos y nativos de rata se caracterizó como se describe en Smith et al., *Inter. J. Neuropsychopharmacol.* (2015) 1-11; y Tsuruda et al., *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.* (2010) **61**:192-204. Ver también, por ejemplo, las Patentes U.S. No. 8.304.432 B2 y 8.304.433 B2. Los radioligandos se adquirieron comercialmente (Perkin Elmer LifeSciences o GE Healthcare Life Sciences).

En breve, las membranas preparadas a partir de células HEK293 (*Human Embryonic Kidney*, riñón embrionario humano 293) o CHO-K1 (*Chinese Hamster Ovary*, ovario de hámster chino-K1) se transfectaron de manera estable con SERT recombinante humano (HEK293-hSERT), NET (HEK293-hNET) o DAT (CHO-K1-hDAT), se incubaron durante 1 hora a 22 ° C en ausencia, o presencia, de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina y [³H]-citalopram (1,0 nM) para SERT, [³H]-nisoxetina (2,0 nM) para NET, y [³H]-WIN35428 (3,0 nM) para DAT en Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, BSA al 0,025%, ácido ascórbico 100 µM, pH 7,4. Las preparaciones de membrana cortical de rata se incubaron con [³H]-citalopram (2,0 nM) para SERT o [³H]-nisoxetina (4,0 nM) para NET durante 1 hora a 22 ° C. En los ensayos de captación de neurotransmisores, se preincubaron células de HEK293-hSERT, hNET o hDAT, respectivamente, durante 30 min a 37 ° C en ausencia o presencia de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]-piperidina en HEPES 7,5 mM, Tris-HCl 12,5 mM, fosfato de Na 2,2 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 0,4 mM, glucosa 7,5 mM, CaCl₂ 1,7 mM, ácido ascórbico 250 mM, parguilina 150 mM, BSA al 0,025%, pH 7,4 antes de la incubación con [³H]-5-HT (20 nM), [³H]-NE (40 nM) o [³H]-DA (100 nM) durante 10 min. Los sinaptosomas corticales de rata se incubaron con [³H]-5-HT o [³H]-NE durante 6 min y los sinaptosomas del estriado con [³H]-DA durante 6 min. Los ensayos de unión y

captación se terminaron por filtración rápida y la radioactividad fue determinada por espectroscopia de centelleo líquido. Las concentraciones finales de neurotransmisores [^3H] fueron significativamente inferiores al valor K_m respectivo, de modo que el valor pIC_{50} se aproximó al pK_i funcional. La selectividad para NET (redondeada a una cifra significativa) se determinó de la siguiente manera:

$$\text{Selectividad} = 10^{(\text{pK}_i \text{ o } \text{pIC}_{50} \text{ en NET menos } \text{pK}_i \text{ o } \text{pIC}_{50} \text{ en SERT o DAT})}$$

El perfil farmacológico *in vitro* de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina fue similar en los transportadores de monoamina de humanos y roedores, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

Farmacología *in vitro* en transportadores SERT, NET y DAT nativos de rata y recombinantes humanos

Inhibición de la captación de neurotransmisores: pIC_{50}			
Especie	SERT	NET	DAT
Humano	8,0 (7,8, 8,2)	8,6 (8,4, 8,7)	6,8 (6,6, 6,9)
Rata	7,9 (7,8, 7,9)	8,9 (8,6, 9,1)	6,9(6,8, 6,9)
Unión de transportadores: pK_i			
Especie	SERT	NET	DAT
Humano	8,5 (8,5, 8,6)	8,8 (8,8, 8,9)	6,7 (6,7, 6,8)
Rata	8,5 (8,3, 8,6)	8,7 (8,5, 8,9)	N.D.

Los datos se expresan como valores pIC_{50} medios (logaritmo decádico negativo IC_{50}) y pK_i (logaritmo decádico negativo K_i). Los datos representan la media (con los intervalos de confianza del 95% entre paréntesis) de 3 a 9 experimentos individuales. N.D. = no determinado.

Los datos en la Tabla 2 demuestran que el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]-piperidina es un potente inhibidor de NET y SERT, pero no de DAT, con una potencia 4 veces mayor para la inhibición de NET sobre SERT. De manera similar, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]-piperidina es un potente inhibidor de la captación tanto de [³H]-NE como de [³H]-5-HT en sinaptosomas corticales de rata, con una selectividad funcional aparente (10 veces) para NET sobre SERT, similar a la observada en transportadores humanos. En concordancia con los estudios de inhibición funcional, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina exhibió una alta afinidad por la unión a NET y SERT de humano, pero no a DAT (Tabla 2). Los valores de afinidad de unión aparente para NET y SERT nativo de rata en membranas preparadas a partir de las cortezas de rata fueron similares (intervalos de confianza superpuestos) a los correspondientes valores en transportadores humanos, lo que concuerda con una falta de dependencia de las especies (Tabla 2).

Ejemplo 12

Estudios de ocupación de transportadores *ex vivo*

Las ratas Sprague Dawley macho adultas (Charles River) se alojaron bajo condiciones de laboratorio controladas (temperatura a 21±1 ° C) en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas. Los animales tuvieron libre acceso a la comida y al agua al momento de llegar a la instalación, y los animales se aclimataron a las condiciones del recinto durante al menos 48 horas. Los animales se sometieron a ayuno pero con libre acceso al agua durante 15 a 18 horas antes de la administración de la dosis.

Las ratas (n = 6/punto de tiempo de medición/nivel de dosis) recibieron una única dosis oral de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina (0,3, 1, 5, 10, 30 y 60 mg/kg) y fueron sacrificadas por decapitación en puntos de tiempo específicos (0,5, 2, 4, 6 y 8 horas para un nivel de dosis de 5 mg/kg; 2 horas para los niveles de dosis de 0,3, 1, 10, 30, y 60 mg/kg) después de la administración. Las médulas espinales se diseccionaron para determinar la ocupación de transportadores *ex vivo* y las evaluaciones de PK de los mismos animales. La médula espinal se recogió mediante extrusión hidráulica utilizando solución salina tamponada con fosfato, y el segmento lumbar se diseccionó y se congeló en hielo seco. Los segmentos restantes de la médula espinal se recolectaron y homogeneizaron en

agua (25% p/p) para el análisis de PK. Todas las muestras se almacenaron a -80 °C hasta el análisis.

Se usó un ensayo de unión de radioligandos cinético para determinar la ocupación de NET y SERT en la médula espinal de rata, como se describió previamente en Bourdet et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* (2012) **341**:137-145. Los parámetros PK/PD se estimaron mediante un enfoque de modelado compartimental (WinNonlin Versión 5.0.1, Pharsight Corporation). Se evaluaron modelos PK de uno y dos compartimientos con absorción y eliminación de primer orden. Se seleccionó el modelo de un compartimento. El modelo de farmacodinámica fue un modelo $E_{\max}$ de compartimiento de efectos vinculado directamente al compartimiento PK central (WinNonlin PK Modelo 3, PD Modelo 101). La selección de modelos se basó en el mejor ajuste en términos de inspección visual, Akaike Information Criteria, y suma de cuadrados residual ponderada utilizando el método de minimización de Gauss-Newton. Se estimaron los siguientes parámetros:

k_{01} (hr^{-1}): Constante de velocidad de absorción de primer orden.

V/F (L/kg): Volumen del compartimiento central dividido por la biodisponibilidad oral

k_{10} (hr^{-1}): Constante de la velocidad de eliminación del compartimiento central

$E_{\max}$ (% de ocupación): Ocupación máxima de SERT o NET en la médula espinal

EC_{50} (ng/mL): concentración de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina en plasma asociada con una ocupación de SERT o NET del 50%

k_{eo} (hr^{-1}): Constante de velocidad de equilibrio de primer orden entre el compartimento farmacocinético central y el compartimento de efecto farmacodinámico

Estimaciones de los parámetros PK y PD derivadas del análisis PK/ PD de compartimientos de efectos con respecto a la ocupación de NET y SERT que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Estimaciones de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina - Ocupación de transportadores de norepinefrina y serotonina en la médula espinal de rata

Parámetro	SERT	NET
E _{max} (% de ocupación)	79,0 (53)	92,0 (19)
EC ₅₀ (ng/mL)	50,8 (87)	11,7 (6,8)
k _{eo} (hr ⁻¹)	11,0 (86)	1,78 (57)
k ₀₁ (hr ⁻¹)	0,777 (108)	
k ₁₀ (hr ⁻¹)	0,319 (81)	
V/F (L/kg)	54,8 (66)	

Las estimaciones de los parámetros finales se enuncian con el coeficiente de variación (% CV) en cada estimación de parámetro proporcionada entre paréntesis.

Tal como se muestra en la Tabla 3, el valor EC₅₀ estimado para la ocupación fue de 11,7 ng/mL para NET y 50,8 ng/mL para SERT en las médulas espinales de ratas. Teniendo en cuenta las diferencias de especies en la unión a proteína plasmática (90,2% y 79,1% en rata y humano, respectivamente), los valores EC₅₀ plasmáticos humanos proyectados fueron 5,5 ng/mL para NET y 23,9 ng/mL para SERT.

Ejemplo 13

Modelo cardiovascular en una rata anestesiada

Estos estudios se realizaron para evaluar el efecto de una única administración de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina sobre la frecuencia cardíaca (HR, *Heart Rate*) y la presión arterial media (MAP, *Mean Arterial Pressure*) en ratas anestesiadas. Usando este modelo cardiovascular, el efecto intrínseco sobre la HR y la inhibición de la respuesta presora de tiramina se evaluaron como medidas sustitutas que reflejan la capacidad del compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina para inhibir los transportadores de norepinefrina en el periferia.

A. Diseño experimental

Se anestesiaron ratas macho normotensas Sprague-Dawley que pesaban entre 250 y 350 g con una inyección intraperitoneal (IP) de tiobutabarbital (Inactin). Todos los animales se mantuvieron bajo anestesia completa (es decir, ausencia de respuesta a la prueba de punción del miembro inferior) durante la cirugía y durante la duración del estudio. La arteria carótida común derecha y la vena yugular se aislaron y se cateterizaron. La tráquea se intubó para mantener las vías aéreas abiertas durante el estudio. Después de completar la cirugía, el catéter arterial se conectó a un transductor de presión y se registraron la presión arterial basal [sistólica (SBP), arterial media (MAP) y diastólica (DBP)] y la frecuencia cardíaca (HR) utilizando el sistema de adquisición de datos Notocord-HEM. Después de al menos 60 minutos de la línea de base (es decir, los últimos 10 minutos fueron estables), se administró el vehículo (10% de Tween20, 2 mL/kg, IP) y se monitorizó cualquier efecto potencial durante al menos 10 minutos. Después de este período, se inyectó vehículo a las ratas o bien se les inyectó 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina (0,01 - 30 mg/mL, 2 mL/kg, IP) y se monitorearon los cambios en MAP y HR durante 25 min. Luego, las ratas se expusieron por vía intravenosa a través del catéter de la vena yugular, con dosis en bolo no acumulativas de tiramina (0,03, 0,1, 0,3 y 1 mg/kg, 1 mL/kg, IV) administradas a intervalos de 5 minutos. Después de la última dosis de tiramina, la adquisición de datos continuó durante otros 10 minutos antes de finalizar el experimento.

En un grupo separado de animales, se extrajo sangre para evaluar la concentración de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina en plasma a los 15 min y 60 min después de la administración de la dosis. Las concentraciones en plasma libre obtenidas a partir de los 15 minutos se utilizaron para construir la curva de concentración-respuesta (CRC, *Concentration Response Curve*) a MAP y HR, mientras que las concentraciones a partir de 60 minutos se utilizaron para la CRC de tiramina. Los animales se sacrificaron mediante asfixia con dióxido de carbono seguida de toracotomía.

B. Análisis de datos

Los efectos hemodinámicos intrínsecos se informaron como el cambio máximo en MAP o HR inducido por 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina antes de la exposición a la tiramina. La inhibición del efecto de la tiramina se normalizó a la respuesta

a 1 mg/kg de dosis de tiramina en el grupo de control tratado con vehículo. Las curvas de concentración-respuesta (CRC) del cambio en MAP, HR e inhibición de la respuesta a la tiramina se analizaron mediante el ajuste de curvas iterativas a una ecuación logística utilizando Prism 5.00TM (GraphPad, Inc.). La ecuación utilizada fue la siguiente:

$$Y = (\text{Inferior} + \text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) * \text{Pendiente de Hill}))}$$

donde X es el logaritmo de la dosis, Y es la respuesta, Y comienza en la parte inferior (restringido a 0 para todos) y va a la parte superior con una forma sigmoide. Cuando el cambio en MAP o HR se redujo a la dosis más alta, se obtuvo una estimación más precisa de Superior (es decir, la máxima eficacia) al transmitir el efecto máximo que se produjo a una dosis más baja para todas las dosis posteriores. Para la CRC de tiramina, el Superior o TOP se limitó a 100. La potencia del efecto presor se informó como MAP PC₁₀, que es la concentración en plasma libre que produjo un cambio en MAP de 10 mm Hg y la potencia del efecto de HR se informó como HR PC₂₅ que es la concentración plasmática libre que produjo un cambio en la HR de 25 bpm. Por último, la potencia para inhibir el efecto de la tiramina se informó como Tyr EC₅₀, que es la concentración que produjo una inhibición del 50% del aumento inducido por la tiramina (1 mg/kg, IV) en SBP.

Las potencias inhibitorias (valores de pIC₅₀) obtenidas al medir la inhibición de la captación de 5-HT marcada por los transportadores de serotonina de rata (rSERT) en sinaptosomas corticales de rata se convirtieron en valores IC₅₀ usando esta fórmula:

$$Y = (10^{-x}) \times (10^9)$$

C. Resultados

La dosis de 4-[2-(2,4,6-Trifluorofenoximetil)fenil]piperidina (0,01 – 30 mg/kg, IP) aumentó la MAP y HR de manera dependiente de la dosis en ratas anestesiadas. Cuando se trazaron contra la correspondiente concentración de plasma libre para cada dosis, las potencias estimadas de MAP y HR fueron de 101,4 nM (MAP EC₁₀) y de 8,6 nM (HR EC₂₅). Los cambios máximos en MAP y HR fueron 13,2 (4,4 – 22,1) mm Hg y 28,1 (22,4-33,7) bpm, respectivamente. El compuesto 4-[2-(2,4,6-Trifluorofenoximetil)fenil]piperidina también inhibió los aumentos inducidos por tiramina en SBP. Cuando se expresó como % de inhibición de la respuesta a 1 mg/kg de tiramina

administrada por vía intravenosa, la potencia estimada de -[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina fue de 0,86 nM.

D. Conclusión

En un modelo cardiovascular en rata anestesiada, el compuesto 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina mostró una potente inhibición de la respuesta presora de tiramina y taquicardia, lo cual es consistente con la inhibición de NET en la periferia.

Ejemplo 14

Preparación de soluciones en dosis orales

Las soluciones en dosis orales de clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina se prepararon en dos pasos. Primero, se preparó una solución madre acuosa de 3 mg/mL, y luego se prepararon soluciones orales en jugo de manzana filtrado que tenían diferentes potencias de dosis antes de la administración.

A. Preparación de solución madre

Se agregó clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina (500 mg, 89,9% de pureza) a una botella de vidrio transparente de 250 mL. Se añadió agua estéril para inyección (150 mL) y se tapó la botella. La botella se agitó suavemente en un movimiento circular hasta que no se observó material sólido (aproximadamente 20 minutos). De ser necesario, la botella también puede ser sometida a sonicación. La botella se rotuló y la solución madre (3 mg/mL) se usó dentro de las 2 horas o se almacenó en un refrigerador a 2-8 °C hasta su uso. Se desechó cualquier solución madre no utilizada dentro de los 6 días de la preparación inicial.

B. Preparación de soluciones en dosis orales

Las soluciones en dosis orales con siete potencias de dosis diferentes se prepararon para su uso ya sea en la Parte A o en la Parte B de los estudios clínicos. Las potencias de las dosis preparadas y las cantidades utilizadas para preparar cada potencia de dosis fueron las que se muestran en las Tablas 4 y 5:

Tabla 4

Soluciones en dosis orales (Parte A)

Dosis (mg)	Conc. Final (µg/mL)	Sol. Madre Vol. (mL)	Jugo de manzana Vol. (mL)	Solución oral Preparada (mL)	Dos final Vol. (mL)
1	100	1	29	30	10
2.5	250	2	22	24	10
5	500	4	20	24	10
10	1000	10	20	30	10

Tabla 5

Soluciones en dosis orales (Parte B)

Dosis (mg)	Conc. Final (µg/mL)	Sol. Madre Vol. (mL)	Jugo de manzana Vol. (mL)	Solución oral Preparada (mL)	Dos final Vol. (mL)
1	100	1	29	30	10
3	300	3	27	30	10
7	700	7	23	30	10
15	1500	15	15	30	10

Para preparar las soluciones en dosis orales, la solución madre (3 mg/mL) se retiró del refrigerador y se verificó visualmente para detectar cualquier precipitación. De observarse precipitación, la solución madre se volvió a preparar.

El jugo de manzana (al menos 40 mL, jugo de manzana 100% original de Mott) se introdujo en una jeringa de 50 mL, y un filtro de jeringa se unió a la jeringa (filtro de jeringa de PVDF de 25 mm, 0,2 µm, Pall Life Sciences). El jugo de manzana se filtró a través del filtro de jeringa. Los primeros 3 mL se desecharon y el jugo de manzana restante se recogió en una botella ámbar de 125 mL.

La cantidad de solución madre (3 mg/mL) que se muestra en la Tabla 4 o 5 (volumen de solución madre) se agregó a una nueva botella ámbar de 125 mL y la correspondiente cantidad de jugo de manzana filtrado que se muestra en la Tabla 4 o 5 (volumen de jugo de manzana) se añadió a la botella. La botella se tapó y los contenidos se mezclaron girando

en un movimiento circular durante más de 2 minutos. La solución resultante se almacenó a temperatura ambiente durante un máximo de 18 horas antes de administrar al paciente. Antes de la administración de la dosis al paciente, se transfirió una alícuota de 10 mL de la solución oral a una nueva botella de ámbar de 125 mL.

Ejemplo 15

Preparación de comprimidos para administración

Se cargaron celulosa microcristalina (4,476 kg; Celulosa microcristalina AVICEL, NF, Ph. Eur. Tipo PH-112) y lactosa anhidra (2,450 kg; NF, anhidra 60M, EP) en un recipiente de mezcla y se mezclaron durante 5 minutos a 20 rpm. La mezcla resultante se transfirió a un contenedor revestido con PE doble ("Premezcla 1") y se separó en dos partes, una parte que pesaba aproximadamente 1 kg ("Premezcla 1A") y la otra parte que comprendía el resto ("Premezcla 1B"). Aproximadamente la mitad de la Premezcla 1A se agregó a un recipiente seguido de clorhidrato de 44-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina y luego se agregó la segunda mitad de la Premezcla 1A. La mezcla resultante se mezcló durante 10 minutos a 20 rpm y luego se transfirió a un contenedor revestido con PE doble ("Premezcla Activa 2"). Aproximadamente la mitad de la Premezcla 1B se pasó a través de un molino equipado con una pantalla de 1,0 mm a 1000 rpm (800-1200 rpm), de impacto hacia adelante, seguido de la Premezcla Activa 2 y luego la segunda mitad de la Premezcla 1B. Los materiales molidos se recolectaron en un contenedor revestido con PE doble ("Premezcla molida 3"). La premezcla molida 3 se pasó a través de un tamiz manual de malla 40, y el material tamizado se transfirió a un recipiente de mezcla y se combinó durante 10 minutos a 20 rpm ("Mezcla activa"). Se retiró una cucharada completa de la Mezcla Activa y se mezcló manualmente con estearato de magnesio (35,0 g, NF) en una bolsa de polietileno. Esta mezcla se pasó luego a través de un tamiz manual de malla 40. La mezcla tamizada se volvió a añadir al recipiente de mezcla y la mezcla completa se combinó durante 5 minutos a 20 rpm ("Mezcla Final"). La Mezcla Final se comprimió en comprimidos de 200 mg utilizando una prensa para comprimidos y los comprimidos se pasaron a través de un despolvador y un detector de metales. Los comprimidos aceptables se recogieron en contenedores revestidos con PE doble.

Se agregó agua purificada (1,587 kg, USP) a un recipiente de preparación de soluciones de acero inoxidable limpio y la velocidad del mezclador se ajustó para formar

un vórtice. Se agregó un recubrimiento de película a base de alcohol polivinílico (280,0 g; OPADRY II Pink 85G64744, Colorcon, Inc., West Point, PA) en el vórtice en el tanque de mezcla y la velocidad de mezcla se redujo para que ya no existiera más vórtice, y la mezcla continuó durante al menos 45 minutos o hasta que el color se encontrara disperso uniformemente por observación visual. El paso de mezcla suave se mantuvo antes y durante el proceso de recubrimiento. Los comprimidos preparados anteriormente se cargaron en una bandeja de recubrimiento y la velocidad de la bandeja se ajustó a 10 rpm. La solución de recubrimiento se bombeó en la bandeja de recubrimiento. El cambio de peso de la solución de recubrimiento se controló a medida que se bombeaba a la bandeja de recubrimiento y la adición de la solución de recubrimiento se detuvo cuando se logró un aumento de peso de comprimido seco del 4% basado en el uso de la suspensión de recubrimiento. Los comprimidos rosados resultantes contenían aproximadamente 1 mg de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina (equivalentes de base libre).

También se prepararon comprimidos amarillos que contenían aproximadamente 5 mg de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidina (equivalentes de base libre) utilizando un procedimiento similar y las siguientes cantidades de materiales: celulosa microcristalina (4,320 kg); lactosa anhidra (2,450 kg); clorhidrato de); 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina (194,7 g); estearato de magnesio (35,0 g); agua purificada (1,587 kg); y un recubrimiento de película a base de alcohol poli vinílico (280,0 g; OPADRY II Yellow 85G620027).

Ejemplo 16

Estudio clínico en sujetos con nOH

Actualmente se está realizando un estudio clínico de fase 2 con clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil] ("Compuesto de estudio"). El estudio es un estudio multicéntrico, aleatorizado, de dos partes, simple (Parte A) y doble ciego (Parte B) del Compuesto del Estudio versus placebo en sujetos con nOH. También se llevará a cabo un estudio abierto de extensión para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del Compuesto de estudio (Parte C). La Parte A sigue un diseño de dosis única, diaria y escalada, que comienza con placebo el Día 1, seguido de una dosis de 1 mg de Compuesto de Estudio el Día 2, y continúa en aumento a dosis superiores del Compuesto de Estudio diariamente hasta una dosis máxima de 10 mg sobre la base de la seguridad, la tolerabilidad y la determinación de un efecto presor. La Parte B sigue un diseño paralelo, controlado con

placebo, aleatorio, que evalúa una dosis que se determinó como generalmente bien tolerada y tiene un efecto presor para un determinado sujeto de la Parte A. La Parte C es un estudio abierto de extensión para evaluar la eficacia (respuesta presora crónica, síntomas de nOH), seguridad y tolerabilidad del Compuesto de estudio administrado una vez al día durante hasta 20 semanas en sujetos que se confirmaron como sujetos que respondieron en la Parte A.

Los sujetos incluidos en el estudio son hombres o mujeres de entre 40 y 80 años (inclusive) que han sido diagnosticados con hipotensión ortostática sintomática debido a insuficiencia autonómica pura, atrofia multisistémica o enfermedad de Parkinson (es decir, síntomas de PD más). En la selección, se realizan pruebas de la función autónoma para confirmar el diagnóstico de disfunción autonómica, incluida la arritmia sinusal y la maniobra de Valsalva. Los sujetos deben: (1) demostrar una caída de ≥ 30 mm Hg en SBP dentro de los 5 minutos de estar de pie; (2) demostrar reflejos autonómicos deteriorados según lo determinado por la ausencia de exceso de BP durante la fase IV de la maniobra de Valsalva; (3) experimentar mareo, vahído o desmayo cuando se ponen de pie; y (4) tener ausencia de otras causas identificables de neuropatía autonómica.

A. Estudio de aumento de dosis (Parte A)

En la Parte A, todas las dosis (Compuesto de estudio y placebo) se administran de forma ciega simple (es decir, el sujeto permanece cegado) utilizando una solución de dosificación oral. Hasta 30 sujetos son inscritos en la Parte A. Dos días antes del inicio de la Parte A, los sujetos son admitidos en el centro de investigación clínica (CRC, *Clinical Research Center*), donde permanecen durante todo el período de aumento de dosis. En el día 1, los sujetos reciben una dosis única de placebo. En el día 2, los sujetos reciben una dosis única de 1 mg del Compuesto de estudio. En cada día subsiguiente, los sujetos reciben una única dosis en aumento del Compuesto de estudio de la siguiente manera: 2,5 mg en el día 3; 5 mg en el día 4; 10 mg en el día 5, a menos que ocurran los siguientes criterios de interrupción predefinidos:

- (a) una determinación por parte del Investigador (en colaboración con el Patrocinador) de que la administración de la siguiente dosis posterior puede representar un problema de seguridad;
- (b) $SBP \geq 180$ mm o $DBP \geq 110$ mm en la posición sentada replicado 2 veces más durante una hora;

- (c) efectos secundarios intolerables según lo determine el Investigador; o
- (d) el sujeto recibe la dosis máxima de la medicación de estudio especificada por el protocolo.

Una vez que el sujeto cumple con alguno de los criterios anteriores, no se realiza un aumento de dosis adicional. Después de un día de observación posterior a la dosis en la clínica, el sujeto es dado de alta del CRC

Los sujetos que no demuestran un incremento clínicamente significativo en SBP según la determinación del Investigador (en colaboración con el Patrocinador), o que suspenden el fármaco del estudio antes de alcanzar los criterios de interrupción, no continúan en la Parte B del estudio. No se requiere que los sujetos completen todas las cuatro dosis del Compuesto de estudio para continuar con la Parte B del estudio. Todos los sujetos que reciben al menos una dosis del Compuesto de estudio que produce un aumento efectivo de la BP en posición sentada y que se considera que generalmente se tolera bien son elegibles para participar en la Parte B y/o la Parte C del estudio.

B. Período de reposo farmacológico

Después de completar la Parte A, los sujetos se someten a un período de reposo farmacológico (mínimo 8 días, sin exceder los 36 días). Diariamente, durante las primeras 72 horas desde el alta hospitalaria, y luego al menos semanalmente durante el resto del período de reposo farmacológico, el Investigador o la persona designada se pone en contacto con el sujeto por teléfono para revisar el estado de salud del sujeto. Cualquier evento adverso informado por teléfono se registra y se sigue según sea médicamente apropiado de acuerdo con lo determinado por el Investigador. Bajo la dirección del investigador, los sujetos manejan sus síntomas de nOH durante el período de reposo farmacológico usando otros medicamentos según lo prescrito.

C. Estudio de diseño paralelo, doble ciego, aleatorizado (Parte B)

Después del período de reposo farmacológico, los sujetos pueden regresar al CRC dos días antes del inicio de la Parte B y se asignan al azar para recibir una dosis única de placebo o del Compuesto de estudio. La asignación al tratamiento en la Parte B es doble ciego, con un Compuesto de estudio preparado como una solución oral por un farmacéutico designado no cegado en el CRC. En la Parte B, en colaboración entre el Investigador y el Patrocinador, los sujetos reciben una dosis del Compuesto de estudio que logra una

exposición máxima comparable en relación con la dosis determinada durante la Parte A para producir un aumento efectivo de la BP en posición sentada y que se considera que es generalmente bien tolerada. La dosis individualizada seleccionada para la Parte B se determina utilizando modelado farmacocinético para lograr exposiciones comparables al Compuesto de estudio correspondiente a la dosis final administrada en la Parte A como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

Determinación de la dosis para la Parte B

Dosis final en la Parte A	Dosis para la Parte B
1 mg	1 mg
2,5 mg	3 mg
5 mg	7 mg
10 mg	15 mg

D. Estudio de extensión abierto (Parte C)

Para la Parte C, el Compuesto de estudio se proporciona en forma de comprimidos de 1 mg o 5 mg envasados en botellas de polietileno de alta densidad de 40 unidades de etiqueta abierta. En el Día 1, el paciente recibe una dosis igual a la dosis más alta tolerada durante la Parte A. En el Día 2 y, posteriormente, el paciente recibe una dosis igual al 50% de la dosis administrada en el Día 1 de la Parte C (redondeada al 1 mg más cercano). Por ejemplo, si la dosis más alta en la Parte A fue de 10 mg/día, en el Día 1 de la Parte C, el paciente recibe 10 mg y en el Día 2 y después, el paciente recibe 5 mg/día. De manera similar, si la dosis más alta en la Parte A fue de 5 mg/día, en el Día 1 de la Parte C, el paciente recibe 5 mg y en el Día 2 y después, el paciente recibe 3 mg/día. Si un paciente desarrolla la presencia o el empeoramiento de la hipertensión supina anteriormente observada $SBP \geq 180$ mm Hg o $DBP \geq 110$ mm Hg) u otros eventos adversos que sugieren intolerancia, la dosis se suspende durante 3 días y se reanuda a un nivel de dosis del 50% (redondeado al 1 mg más cercano) del nivel de dosis anterior. Si persiste la hipertensión supina u otros eventos adversos después de que se haya reducido la dosis, se suspende la dosis en ese paciente y se proporciona una terapia y atención alternativas adecuadas al

paciente según lo determine el investigador principal. Además, si se produce una reducción de la dosis mientras el paciente está en su hogar, se lo lleva a una consulta clínica dentro de las 2 semanas posteriores a la reducción de la dosis.

E. Evaluaciones de estudio

1. Evaluaciones de la eficacia

Se utiliza la medición de la presión arterial sistólica en posición sentada y parada, y se completa un cuestionario de evaluación de los síntomas de la hipotensión ortostática (OHSA, *Orthostatic Hypotension Symptom Assessment*) para evaluar la eficacia. Para la Parte C, se usa el monitoreo ambulatorio de la presión arterial, si está disponible, para medir la presión arterial cada 2 horas durante un período de 24 horas antes de la dosificación en el Día 1; y de 72 a 48 horas antes de las consultas clínicas del Día 15, Día 29, Día 85 y Día 169. Además, la presión arterial se toma de 20 a 30 minutos antes de comer cada mañana para estar en posición supina (30 grados de elevación) durante al menos 10 minutos.

2. Evaluaciones de seguridad

Los eventos adversos, las pruebas de laboratorio clínico (incluida la hematología, la química del suero y el análisis de orina), los signos vitales, los ECG de 12 derivaciones, el uso de medicamentos concomitantes y los exámenes físicos se utilizan para evaluar la seguridad.

3. Evaluaciones de farmacocinética (PK)

En la Parte A, las muestras de sangre para la evaluación de la concentración plasmática del Compuesto de estudio se toman antes de la administración (dentro de los 30 minutos anteriores a la dosis e inmediatamente después de la evaluación de la BP al ponerse de pie y la evaluación ortostática) y nuevamente entre 6 y 8 horas después de la evaluación inmediatamente después de la evaluación de la BP al ponerse de pie y evaluación ortostática los días de administración 3 (2,5 mg) y 4 (5 mg). Se toma una muestra para PK adicional 24 horas posteriores a la dosis después de la última dosis administrada una vez que el sujeto haya alcanzado los criterios de interrupción o al final de la secuencia de aumento de dosis.

En la Parte B, las muestras de sangre para PK se toman antes de la administración (dentro de los 30 minutos anteriores a la dosis), entre 6 y 8 horas después de la

administración (punto de tiempo único) y 24 horas después de la administración. Todas las muestras para PK se recogen después de la evaluación de la BP y la evaluación ortostática, según corresponda. El tiempo de recolección real es registrado para cada una de las muestras de sangre.

En la Parte C, las muestras de sangre se recolectan 30 minutos antes de la dosis el Día 1 y el Día 2 y nuevamente entre 6 y 9 horas después de la dosis el Día 1. También se recogen muestras de sangre cuando el paciente ingresa en la clínica.

4. Evaluaciones de la farmacodinámica (PD)

En la Parte A, las muestras de sangre para el análisis de NE y dihidroxifenilglicol (DHPG) se recolectan los Días de administración 1 (placebo), 3 (2,5 mg) y 4 (5 mg) en los puntos de tiempo que incluyen dos veces antes de la administración (dentro de los 30 minutos antes de la dosis e inmediatamente después de cada evaluación de la BP en posición sentada y parada y evaluaciones ortostáticas) y una vez más entre 6 y 8 horas después de la dosis (inmediatamente después de la evaluación de la BP en pie y las evaluaciones ortostáticas). Dos muestras adicionales para PD se toman a las 24 horas después de la dosis (en posición supina y de pie) después de la última dosis administrada una vez que el sujeto haya alcanzado los criterios de interrupción o al final de la secuencia de aumento de dosis.

En la Parte B, las muestras de sangre para el análisis de NE y DHPG se recolectan el Día 1 de administración en los puntos de tiempo que incluyen dos veces antes de la administración de la dosis (dentro de los 30 minutos antes de la dosis e inmediatamente después de cada evaluación de la BP en posición sentada y de pie, y evaluaciones ortostáticas) y una vez más entre 6 y 8 horas después de la dosis (inmediatamente después de la evaluación de la BP de pie y evaluaciones ortostáticas).

En la Parte C, las muestras de sangre se recolectan 30 minutos antes de la administración de la dosis el Día 1 y el Día 2 y nuevamente entre 6 y 9 horas después de la dosis el Día 1. También se recogen muestras de sangre cuando el paciente ingresa en la clínica.

F. Criterios de valoración del estudio

Tanto para la Parte A como para la B, el criterio de valoración primario del estudio es la diferencia del placebo de la presión arterial sistólica en posición sentada a las 6 a 8

horas después de la administración del fármaco. Para la Parte A, el placebo se refiere a la visita del Día 1, y la diferencia del placebo se refiere a la diferencia contrastada con el tiempo de cada día de administración del Compuesto del Estudio (Días 2 a 5) en relación con la administración del placebo (Día 1). Para la Parte C, el criterio de valoración primario del estudio es la mejora en la escala de Likert para "mareo, vahído, sensación de desmayo o sensación de desvanecimiento" (pregunta 1 del OHSA) en la semana 4.

Los criterios de valoración secundarios incluyen: cambio del placebo en SBP de pie a las 6 u 8 horas posteriores a la dosis; mejora en la escala de Likert para "mareo, vahído, sensación de desmayo o sensación de desvanecimiento" (la calificación de los síntomas del paciente en promedio durante la semana anterior a la pregunta); otras puntuaciones del cuestionario; aumento de SBP de pie (el área bajo la curva medida en 1, 3, 5 y 10 min mientras se permanece parado); aumento de SBP en posición sentada (área bajo la curva durante 10 horas después de la administración del fármaco); y duración de la posición de pie durante la prueba de posición ortostática.

Los resultados preliminares de la Parte A se muestran en la Tabla 7. En la Tabla 7, una tilde (✓) indica que se observó una mejora relacionada con la dosis cuando al paciente se le administró clorhidrato de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina en relación con el placebo. Todos los pacientes en la Tabla 7 recibieron una dosis máxima en la Parte A de 10 mg/día, excepto el Paciente No. 5 que recibió una dosis máxima en la Parte A de 5 mg/día.

Tabla 7

Resultados Preliminares del Estudio – Parte A

Paciente No.	Afección diagnosticada¹	Mejora en SBP en posición sentada	Mejora en el tiempo que se permanece de pie	Mejora en mareo o vahído
1	PD+	✓ ²	✓	
2	MSA	✓	✓	
3	MSA			✓

4	MSA	✓	✓	✓
5	MSA	✓	✓	✓
6	PAF			
7	PD+			
8	MSA	✓	✓	
9	PAF	✓	✓	✓
10	PD+		✓	
11	PAF		✓	✓
12	MSA	✓		

- ¹ MSA = atrofia multisistémica
PAF = insuficiencia autonómica pura
PD+ = enfermedad de Parkinson más síntomas de nOH

- ² ✓ = Mejora relacionada con la dosis observada con relación al placebo.

Los datos en la Tabla 7 demuestran que, de los pacientes que completaron la Parte A, 10 de 12 pacientes (83%) mostraron una mejora con respecto al placebo en al menos uno de los siguientes: (a) presión arterial sistólica en posición sentada; (b) tiempo en permanecer parado; o (c) mareo o vahído. Cuatro pacientes (no mostrados en la Tabla 7) suspendieron la Parte A o no fueron evaluados completamente, debido a la hipertensión supina preexistente (3 pacientes) o fibrilación atrial (1 paciente). De los pacientes con MSA que completaron la Parte A, 6 de 6 pacientes (100%) mostraron una mejora con respecto al placebo en al menos una categoría en la Tabla 7.