



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 683**

51 Int. Cl.:
C07D 211/22 (2006.01)
A61K 31/4465 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07728049 .3**
96 Fecha de presentación : **12.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2032534**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**

54 Título: **Metanosulfonato de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina: usos, procedimientos de síntesis y composiciones farmacéuticas.**

30 Prioridad: **12.05.2006 EP 06380112**
13.07.2006 US 486350

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2011

73 Titular/es: **FAES FARMA, S.A.**
Rodríguez Arias, 20
48011 Bilbao, Vizcaya, ES

72 Inventor/es: **Orjales Venero, Aurelio;**
Mosquera Pestaña, Ramón;
Pumar Durán, María Carmen;
Toledo Avello, Antonio;
Canal Mori, Gonzalo y
Bordell Martín, Maravillas

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 362 683 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Metanosulfonato de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina: usos, procedimientos de síntesis y composiciones farmacéuticas

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una sal de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, su uso, método de síntesis y composiciones que comprenden la misma.

10

Antecedentes de la invención

En años recientes, se han usado inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT) (SSRI) tales como fluoxetina, citalopram, sertralina o paroxetina para tratar depresión y otros trastornos del sistema nervioso central. Las aplicaciones terapéuticas potenciales de esos compuestos son el tratamiento de bulimia nerviosa, alcoholismo, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, depresión, pánico, dolor, síndrome premenstrual y fobia social, así como profilaxis de la migraña.

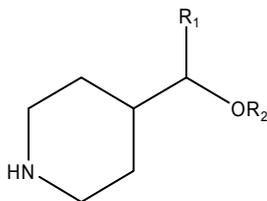
15

Por otro lado, se ha propuesto que los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI) duales tienen una eficacia mayor y/o aparición de la acción más rápida que los medicamentos previamente disponibles en el tratamiento de la depresión.

20

La patente US 6,518,284 B2 y la solicitud de la patente EP 1002794 a nombre de FAES S.A. describen piperidinas 4-sustituidas que presentan la fórmula

25



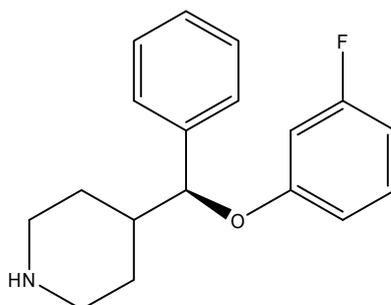
en donde R₁ y R₂ son radicales arilo no sustituidos o radicales arilo mono- o polisustituidos con halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo, alcoxilo, ciano, trifluorometoxilo, trifluorometilo, benzoilo, fenilo, nitro, amino, aminoalquilo, aminoarilo y carbonilamino, y sus sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Dichos compuestos se describen como excelentes principios activos para tratar trastornos del sistema nervioso central tales como la bulimia nerviosa, trastornos obsesivo-compulsivos, alcoholismo, ansiedad, pánico, dolor, síndrome premenstrual, fobia social, profilaxis de la migraña y, particularmente, depresión. Los documentos US 6,518,284 B2 y EP 1002794 también describen la síntesis y uso de sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos con ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico; y con ácidos orgánicos tales como ácido acético, fumárico, tartárico, oxálico, cítrico, p-toluenosulfónico y metanosulfónico. Varias sales de dichos compuestos se describen en los documentos US 6,518,284 B2 y EP 1002794.

30

35

Artaiz, I.; Zazpe, A.; Innerarity, A.; del Olmo, E.; Díaz, A.; Ruiz-Ortega, J.A.; Castro, E.; Pena, R.; Labeaga, L.; Pazos, A. y Orjales, A., *Psychopharmacology*, 2005, 182(3), 400-413 describe los ensayos de comportamiento, electrofisiológico y bioquímico como antidepresivo de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina que también se conoce como F-98214-TA.

40



45

(S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

(S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina inhibe la captación de 5-HT y NE en los sinaptosomas de cerebro de rata (IC₅₀ = 1,9 y 11,2 nM, respectivamente) y disminuye la actividad eléctrica de neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal (DE₅₀ = 530,3 microg/kg). En ensayos agudos de comportamiento en ratones, la (S)-4-[(3-

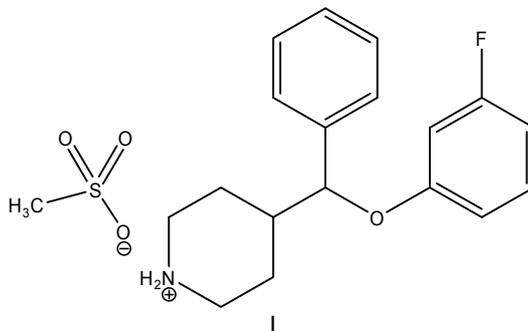
fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina administrada por vía oral potencia el síndrome inducido por 5-hidroxitriptofano (5-HTP) [dosis mínima eficaz (MED) = 10 mg/kg], antagoniza la hipotermia inducida por una alta dosis de apomorfina (ED₅₀ = 2 mg/kg) y reduce la inmovilidad en la prueba de suspensión de la cola (MED = 10 mg/kg). La (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina también disminuye la inmovilidad en la prueba de natación forzada en ratones y ratas (30 mg/kg, v.o.). La administración crónica de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (14 días, 30 mg kg(-1) día(-1), v.o.) atenúa la hiperactividad inducida mediante bulbectomía olfativa en ratas, confirmando sus propiedades como antidepresivo. La misma pauta posológica aumenta significativamente el tiempo de interacción social en ratas. Dicho documento también prueba que (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina es más potente que fluoxetina, venlafaxina y desipramina.

En vista de lo anterior parece que (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina es un excelente inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE) y por tanto podría usarse en el tratamiento de las enfermedades y estados relacionados. Sin embargo, (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina y sus mezclas racémicas o sus derivados conocidos, concretamente su sal sulfato, no son adecuadas para la preparación de composiciones farmacéuticas. Tal como se menciona en los documentos US 6,518,284 B2 y EP1002794, 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina es un aceite, que es insoluble en agua y no puede formularse como una composición sólida. El sulfato de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina es un sólido con un punto de fusión bajo (72-76°C). Esto puede ser una desventaja significativa cuando se prepara una composición farmacéutica ya que el punto de fusión puede reducirse debido a la presencia de aditivos o excipientes. Adicionalmente, se ha encontrado que el sulfato de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina se obtiene con cantidades variables de agua.

Por tanto, hay una necesidad existente de proporcionar un derivado de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina en una forma estable y fácil de manejar.

RESUMEN de la invención

En el esfuerzo de investigación en curso de los inventores, se ha encontrado que la sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tiene excelentes propiedades para la producción de composiciones farmacéuticas. Por tanto, según un primer aspecto, la presente invención se refiere a la sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina de fórmula I,



sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvato de la misma. Dicho compuesto se denominará "compuesto de fórmula I".

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvatos del mismo.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvatos del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvatos de los mismos para su uso como un medicamento.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvatos del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado mediado por serotonina y/o norepinefrina.

Descripción detallada de la invención

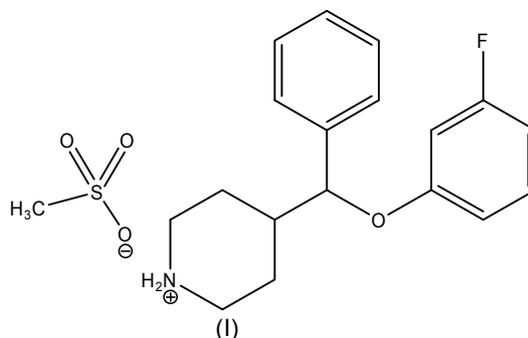
Definiciones

El compuesto de la invención puede estar en forma cristalina, ya sea solvatada o no, y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Generalmente se conocen métodos de solvatación en la técnica. Solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular el solvato es un hidrato.

5 Los compuestos de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvatos de los mismos están preferiblemente en forma sustancialmente pura. Por forma sustancialmente pura se entiende, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como excipientes, y sin incluir ningún material considerado tóxico a niveles de dosis normales. Los niveles de pureza para la sustancia del fármaco son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida es superior al 95% del compuesto de fórmula I, o de sus solvatos.

15 Compuesto de fórmula I

Tal como se mencionó anteriormente, un aspecto principal de la presente invención es la sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina de fórmula I,



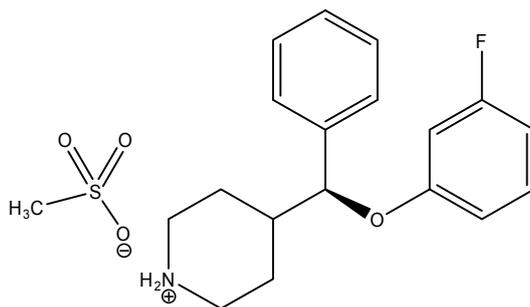
20 sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvato del mismo.

25 El compuesto de fórmula I tiene un punto de fusión sorprendentemente alto comparado con otras sales de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina. La sal de ácido metanosulfónico de la mezcla de enantiómeros de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tiene un punto de fusión de 158-161°C y las sales de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina y de (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina funden a 191-194°C. Por otro lado, como un ejemplo, el punto de fusión de la sal de ácido sulfúrico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina es sumamente variable y depende del contenido en agua, que es difícil de controlar. La sal de ácido clorhídrico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tiene un punto de fusión de 55-60°C, lo cual es una desventaja importante cuando se prepara una composición farmacéutica estable. La sal de ácido fumárico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tiene un punto de fusión de 105-108°C. Aunque la sal de ácido dibenzoil-L-tartárico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tiene un punto de fusión de 205-208°C, es insoluble en agua, por tanto no es adecuada para una variedad de formas de administración farmacéuticas tales como formas de administración líquidas. Lo mismo es cierto para las correspondientes sales del otro enantiómero de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina y para la mezcla racémica.

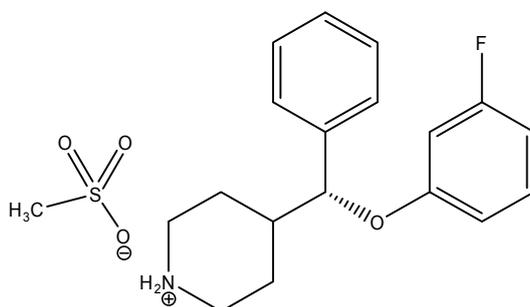
40 Adicionalmente, el compuesto de fórmula I ha mostrado excelentes propiedades de estabilidad. El compuesto de fórmula I se ha mantenido estable durante al menos 6 meses en estudios de estabilidad en condiciones forzadas a 50 y 60°C, así como a 40°C y un 75% de humedad. Esto representa más de dos años de estabilidad en condiciones normales.

Además, el compuesto de fórmula I no es higroscópico a diferencia de otras sales de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tales como las sales de ácido sulfúrico o clorhídrico.

45 Ambos enantiómeros del compuesto de fórmula I son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE) y por tanto son adecuados para la presente invención. De acuerdo con esto, una realización particular de la presente invención es la sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o solvato de la misma.

sal del ácido metanosulfónico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxy)fenilmetil]piperidina

5 Según una realización particular, la presente invención se refiere a la sal de ácido metanosulfónico de (*R*)-4-[(3-fluorofenoxy)fenilmetil]piperidina o solvato de la misma.

sal del ácido metanosulfónico de (*R*)-4-[(3-fluorofenoxy)fenilmetil]piperidina

10 Según una realización adicional, el compuesto de fórmula I es una mezcla de sal de ácido metanosulfónico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxy)fenilmetil]piperidina y de sal de ácido metanosulfónico de (*R*)-4-[(3-fluorofenoxy)fenilmetil]piperidina o solvatos de las mismas. Dichas mezclas pueden comprender cualquier proporción de ambos enantiómeros. Preferiblemente, las proporciones de los isómeros R y S en dicha mezcla están comprendidas entre 55:45 y 45:55. Más preferiblemente, dicha mezcla es una mezcla racémica.

15 Síntesis de un compuesto de fórmula I

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvatos del mismo que comprende las etapas de poner en
20 contacto ácido metanosulfónico con 4-[(3-fluorofenoxy)fenilmetil]piperidina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos. Con el fin de preparar 4-[(3-fluorofenoxy)fenilmetil]piperidina, se hace referencia a los documentos US 6,518,284 B2 y EP 1002794. Véase desde la columna 2, línea 64 hasta la columna 4, línea 20, desde la columna 5, líneas 64-67 hasta la columna 7, líneas 1-12; y la columna 7, líneas 13-29 del documento US 6,518,284. Véase también los documentos citados en el documento US 6,518,284.

25 Adicionalmente, el compuesto de fórmula I también puede sintetizarse siguiendo procedimientos convencionales de formación de sales. Véase por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use". P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermouth (Eds.). Wiley-VCH, 2002.

30 Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvatos del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 El término "excipiente" hace referencia a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el que se administra el principio activo. Tales excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se emplean preferiblemente agua o soluciones salinas acuosas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol como excipientes, particularmente para disoluciones inyectables. Se describen excipientes farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin.

45 Además, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen normalmente una reacción alérgica o adversa similar, tal como trastorno gástrico, mareo y similares, cuando se administran a un ser humano. Preferiblemente, tal como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del

gobierno federal o de un estado o listado en farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para el uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

Para su administración a un sujeto, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que necesita tratamiento, la composición farmacéutica de la invención puede administrarse mediante cualquier vía apropiada (modo), tal como, oral (por ejemplo, oral, sublingual, etc.), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa, etc.), vaginal, rectal, nasal, tópica, oftálmica, etc.

Los excipientes y sustancias auxiliares necesarias para obtener la forma farmacéutica de administración deseada de la composición farmacéutica de la invención dependerán, entre otros factores, de la forma farmacéutica de administración elegida. Dichas formas farmacéuticas de administración de la composición farmacéutica se fabricarán según métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Una revisión de diferentes métodos de administración de principios activos, excipientes para usar y procedimientos para producirlos, puede encontrarse en "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

Usos de un compuesto de fórmula I y composiciones farmacéuticas

El compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvatos del mismo, puede usarse como principio activo de medicamentos. Por tanto, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvato del mismo, para usar como un medicamento.

Concretamente, el compuesto de fórmula I es un inhibidor de recaptación de serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE) (SNRI) dual. Por tanto, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado mediado por serotonina y/o norepinefrina, preferiblemente, un trastorno del sistema nervioso central.

Según una realización preferida, dicho trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste de bulimia nerviosa, alcoholismo, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, pánico, dolor, síndrome premenstrual, fobia social, depresión y profilaxis de la migraña. Según una realización preferida adicional, dicho trastorno del sistema nervioso central es depresión.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de principio activo calculada para producir el efecto deseado y se determinará generalmente, entre otras razones, por las propias características del principio activo usado y el efecto terapéutico que debe obtenerse. En una realización particular, la dosis del principio activo administrada a un sujeto que necesita tratamiento para el tratamiento y/o profilaxis de los estados mencionados anteriormente está en el intervalo de 10^{-4} a 10^3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 10^{-1} a 10^2 mg/kg de peso corporal.

Los siguientes ejemplos pueden usarse para ilustrar la invención y no deben considerarse limitativos del alcance de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de (\pm)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se trató una suspensión de NaH (0,40 g, al 60% en aceite mineral) en 6 ml de DMSO con una disolución de éster terc-butílico del ácido (\pm)-4-(hidroxifenilmetil)piperidina-1-carboxílico (2,55 g, 8,75 mmol) en 6 ml de DMSO. Se añadieron benzoato de potasio (1,35 g, 8,43 mmol) y 1,3-difluorobenceno (1,05 ml, 10,6 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 85°C hasta que la sustancia inicial desapareció. Entonces se trató con una disolución acuosa saturada de NaCl y agua y se extrajo con dietil éter. Se trató el residuo de evaporación de la fase orgánica con metanol (30 ml) y disolución acuosa de HCl al 10% (30 ml) y se sometió a reflujo durante una hora. El procedimiento de trabajo de reacción habitual dio 2,16 g de base libre como un aceite ámbar (rendimiento del 88%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ = 7,37-7,03 (m, 6H), 6,65-6,46 (m, 3H), 4,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,43-1,22 (m, 3H). ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): δ = 163,3 (d, J = 233,1 Hz), 159,7 (d, J = 10,7 Hz), 139,4, 129,8 (d, J = 9,8 Hz), 128,3, 127,6, 126,6, 111,5 (d, J = 3,0 Hz), 107,3 (d, J = 21,0 Hz), 103,5 (d, J = 23,4 Hz), 84,6, 46,4, 46,4, 43,4, 29,5, 29,2.

Ejemplo 2

Síntesis de la sal de ácido metanosulfónico de (\pm)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se añadieron gota a gota 0,22 ml (3,34 mmol) de ácido metanosulfónico a 1,06 g (3,71 mmol) de (\pm)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina disuelta en 10 ml de 2-butanona. Se evaporó el disolvente a vacío y se recristalizó el sólido blanco en 5,2 ml de n-butanol dando 0,75g (p.f. 159,0-160,6°C).

Ejemplo 3Resolución de (±)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se añadieron 4,45 g de ácido (-)-O,O'-dibenzoil-L-tartárico sobre 7,1 g (25 mmol) de (±)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina disuelta en 175 ml de etanol (al 96%). Se obtuvo un sólido blanco (p.f. 212°C) que se trató con una disolución acuosa de NaOH al 5% y se extrajo con cloroformo, dando el enantiómero (S) (e.e. del 96%, p.f. 59-62°C, $[\alpha]_{546} = -11,4$, c = 0,576, CHCl₃).

Se trataron los líquidos filtrados con disolución acuosa de NaOH (al 5%) y cloroformo. Se separó la fase orgánica, se secó, y se concentró. Se trató el producto obtenido, disuelto en etanol con ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico usando el procedimiento anterior. Se obtuvo un sólido blanco (p.f. 208°C) que se trató con una disolución acuosa de NaOH (al 5%) y se extrajo con cloroformo, dando el enantiómero (R) (e.e. del 98%, p.f. 59-62°, $[\alpha]_{546} = +11,4$, c = 0,618, CHCl₃).

Ejemplo 4Síntesis de la sal de ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico de (S)-fenil(piperidin-4-il)metanol

Se añadió éster terc-butílico de ácido 4-(benzoil)piperidina-1-carboxílico (75,0 g, 0,26 mol) a una disolución de (-)-DIPCI (315 ml, 0,57 mol, al 63,6% en heptano) en THF anhidro (1 l) a temperatura ambiente. Después de 21 horas se añadió acetaldehído (55 ml), agitando continuamente durante 3 h a temperatura ambiente y entonces se añadió NaOH acuoso al 25% y se agitó la mezcla durante 45 min. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se eliminó el disolvente a presión reducida y se trató el residuo con diclorometano. Se trató la fase acuosa con NaOH acuoso al 30%, se extrajo con diclorometano, se secó, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón (56 g) que se disolvió en THF (300 ml), se trató con ácido (1S)-(+)-canforsulfónico (51,9 g) y se calentó hasta 85°C. Después de 20 h a temperatura ambiente se filtró un sólido blanco (p.f. 148,1-150,9°C, rendimiento: 55,3%, e.e. del 99,9%).

Ejemplo 5Síntesis asimétrica de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se añadieron 10,04 g de terc-butóxido de potasio a una disolución de sal de ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico de (S)-fenil(piperidin-4-il)metanol (15 g, 35,4 mmol), preparado en el ejemplo 4, en DMSO (100 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2 h y entonces se añadió gota a gota 1,3-difluorobenceno (4,2 ml) manteniendo la temperatura inferior a 25°C. Después de 16 h, se añadieron agua (500 ml), disolución saturada de NaCl (100 ml) y diclorometano (500 ml) y se agitaron las fases. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó y se eliminó el disolvente. Se obtuvo un aceite claro, 7,85 g (e.e. del 99,66%).

Ejemplo 6Síntesis asimétrica de (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se añadió gota a gota una disolución de (R)-fenil(piperidin-4-il)metanol (1,5 g, 7,84 mmol) en DMSO (18 ml) sobre una suspensión de NaH (0,52 g, 10,9 mmol) en DMSO (18,5 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron benzoato de potasio (1,3 g, 8,05 mmol) y 1,3-difluorobenceno (1,14 g, 10,04 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 h a 40°C. Entonces, se vertió sobre agua (29 ml) y disolución acuosa saturada de NaCl (37 ml), y se extrajo tres veces con etil éter. Se secaron las fases orgánicas unidas y se eliminó el disolvente. Se trató el residuo con hexano y HCl acuoso al 10% y se extrajo la fase acuosa con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con NaOH acuoso al 10%, se secó (Na₂SO₄ anhidro), se filtró y se concentró para dar un aceite que se disolvió en etanol (120 ml) y se trató con ácido dibenzoil-D-tartárico (1,4 g, 3,92 mmol, 0,5 eq). Se observó un precipitado, se agitó durante 15 min y se filtró. Se trató el sólido con NaOH acuoso al 10% (30 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente para dar un aceite amarillo pálido (0,6g, rendimiento: 27%, e.e. del 97,6%).

Ejemplo 7Síntesis de la sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se añadió ácido metanosulfónico (1,3 ml, 20,45 mmol) a una disolución de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (6,14 g, 21,53 mmol) en 4-metil-2-pentanona (50 ml) a 95°C. Se filtraron y se secaron los cristales blancos (6,47 g, rendimiento del 82,8%, exceso enantiomérico del 99,80%).

Ejemplo 8Síntesis de la sal de ácido metanosulfónico de (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se disolvió (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (5,5 g, 18,22 mmol) en isopropanol (18,2 ml) a 65°C y se añadió ácido metanosulfónico (1,12 ml, 17,31 mmol). Se filtraron y se secaron los cristales blancos (5,7 g, rendimiento del 77,5%, exceso enantiomérico del 99,76%).

Ejemplo 9Actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina (5-HT) de la sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se usaron ratas Wistar macho adultas que pesaban 220-280 g. Se sacrificaron los animales mediante decapitación por guillotina y se retiró el cerebro entero rápidamente. Se colocó tejido de la corteza frontal en sacarosa 0,32 M helada (1:10 p/v) y se homogeneizó con un homogeneizador Potter-S con mano de almirez de teflón accionado por motor (12 golpes, 800 rpm). Se centrifugaron los tejidos homogeneizados a 1.500 g durante 10 min a 4°C. Se

descartó el sedimento (P1) y se centrifugó el sobrenadante a 18.000 g durante 10 min a 4°C. Se suspendió el sedimento final (P2) en tampón fisiológico de Krebs-bicarbonato (composición: NaCl 120,8 mM, KCl 5,9 mM, CaCl₂ 2,2 mM, MgCl₂·6H₂O 1,2 mM, NaH₂PO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 15,5 mM y disolución de α-D-glucosa 11,5 mM) (pH 7,4) gaseoso en un 95% de O₂ y un 5% de CO₂ durante 10 min a temperatura ambiente.

- 5 Se incubaron las suspensiones sinaptosomales en un baño de agua con agitación a 37°C durante 15 min. Entonces se añadieron alícuotas (150 µl) a tubos que contenían 275 µl de tampón fisiológico de Krebs y 50 µl de tampón (captación total) o 50 µl de disolución de fármaco (en concentraciones que oscilaban desde 10⁻¹⁰ hasta 10⁻⁴ M) o 50 µl de fluoxetina 10 µM (captación no específica). Se inició la captación mediante la adición de 25 µl de [³H]-5-HT (20 nM) seguida por incubación durante 2 min a 37°C en un baño de agua con agitación. Se paró el procedimiento y se filtraron las membranas a través de filtros Whatman GF/B previamente empapados en tampón de captación que contenía polietilenimina al 0,05-0,1%, usando un colector de células Brandel M-24R. Se aclararon inmediatamente los filtros tres veces con 4 ml de disolución helada, se secaron y se sumergieron en viales de polietileno que contenían 5 ml de cóctel de centelleo Ecoscint-H. Se determinó la radioactividad retenida en el filtro mediante centelleo continuo. Se analizaron los datos mediante modelos de regresión no lineal y se construyó la curva de concentración-efecto (GraphPad Prism, versión 2.0); para determinar valores de IC₅₀. Se obtuvo un valor medio de IC₅₀ para cada fármaco sometido a ensayo a partir de un mínimo de tres experimentos independientes usando 6-8 concentraciones de fármaco.
- 10
- 15
- 20 Se calcularon valores de IC₅₀ para la sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (F-98214-TA3) y los compuestos usados como referencia. Se muestran los valores en la tabla I:

Fármaco	IC ₅₀ (nM)
	media + eem
F98214-TA3	1,91 ± 0,37
Fluoxetina	59,9 ± 14,9
Venlafaxina	116,7 ± 19,0
Desipramina	> 1000

Tabla I

25 Ejemplo 10

Actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina (5-HT) de la sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

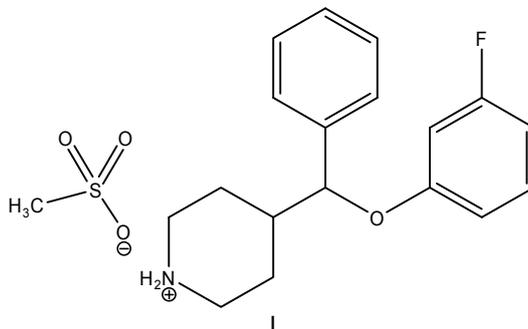
- Se usaron ratas Wistar macho adultas que pesaban 220-280 g. Se sacrificaron los animales mediante decapitación por guillotina y se retiró el cerebro entero rápidamente. Se colocó tejido de la corteza frontal en sacarosa 0,32 M helada (1:10 P/V) y se homogeneizó con un homogeneizador Potter-S con mano de almirez de teflón accionado por motor (12 golpes, 800 rpm). Se centrifugaron los tejidos homogeneizados a 1.500 g durante 10 min a 4°C. Se descartó el sedimento (P1) y se centrifugó el sobrenadante a 18.000 g durante 10 min a 4°C. Se suspendió el sedimento final (P2) en tampón fisiológico Krebs-bicarbonato (composición: NaCl 120,8 mM, KCl 5,9 mM, CaCl₂ 2,2 mM, MgCl₂·6H₂O 1,2 mM, NaH₂PO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 15,5 mM y disolución de α-D-glucosa 11,5 mM) (pH 7,4) gaseoso en un 95% de O₂ y un 5% de CO₂ durante 10 min temperatura ambiente.
- 30
- 35

- Se incubaron las suspensiones sinaptosomales en un baño de agua con agitación a 37°C durante 15 min. Entonces se añadieron alícuotas (150 µl equivalente a 2,5 mg de tejido en peso mojado) a tubos que contenían 275 µl de tampón fisiológico de Krebs y 50 µl de tampón (captación total) o 50 µl de disolución de fármaco (en concentraciones que oscilaban desde 10⁻¹⁰ hasta 10⁻⁴ M) o 50 µl de nisoxetina 10 µM (captación no específica). Se inició la captación mediante la adición de 25 µl de [³H]-NA (10 nM) seguido por incubación durante 5 min a 37°C en un baño de agua con agitación. Se paró el procedimiento y se filtraron las membranas a través de filtros Whatman GF/B previamente empapados en tampón de captación que contenía polietilenimina al 0,05-0,1%, usando un colector de células Brandel M-24R. Se aclararon inmediatamente los filtros tres veces con 4 ml de disolución helada, se secaron y se sumergieron en viales de polietileno que contenían 5 ml de cóctel de centelleo Ecoscint-H. Se determinó la radioactividad retenida en el filtro mediante centelleo continuo. Se analizaron los datos mediante modelos de regresión no lineal y se construyó la curva concentración-efecto (GraphPad Prism, version 2.0); para determinar valores de IC₅₀. Se obtuvo un valor medio de IC₅₀ para cada fármaco sometido a ensayo a partir un mínimo de tres experimentos independientes usando 6-8 concentraciones de fármaco.
- 40
- 45

- 50 La sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina mostró potencia nanomolar (IC₅₀ = 11,15 ± 4,88 nM) como inhibidor de la captación de noradrenalina. Esta potencia es similar a la mostrada por duloxetina y reboxetina.

REIVINDICACIONES

1. Sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina de fórmula I,



5

sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o solvato de la misma.

10 2. Un compuesto de fórmula I, que es la sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o solvato de la misma.

3. Un compuesto de fórmula I, que es la sal de ácido metanosulfónico de (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o solvato de la misma.

15

4. Compuesto según la reivindicación 1 como mezcla de sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina y de sal de ácido metanosulfónico de (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o solvatos de las mismas.

20 5. Un procedimiento de síntesis de un compuesto tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de poner en contacto ácido metanosulfónico con 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos.

25 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, enantiómero o mezclas de los mismos o solvato del mismo tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto, enantiómero o mezclas de los mismos o solvato del mismo tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso como medicamento.

30

8. Compuesto, enantiómero o mezclas de los mismos o solvato del mismo según la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno del sistema nervioso central.

35 9. Compuesto, enantiómero o mezclas de los mismos o solvato del mismo según la reivindicación 8 donde dicho trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en bulimia nerviosa, alcoholismo, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, pánico, dolor, síndrome premenstrual, fobia social, depresión y profilaxis de la migraña.

40 10. Compuesto, enantiómero o mezclas de los mismos o solvato del mismo según la reivindicación 9 donde dicho trastorno del sistema nervioso central es depresión.

11. Uso de un compuesto, enantiómero o mezclas de los mismos o solvato del mismo tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento.

45 12. Uso de un compuesto, enantiómero o mezclas de los mismos o solvato del mismo tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un trastorno del sistema nervioso central.

50 13. Uso según la reivindicación 12 donde dicho trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en bulimia nerviosa, alcoholismo, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, pánico, dolor, síndrome premenstrual, fobia social, depresión y profilaxis de la migraña.

14. Uso según la reivindicación 13 donde dicho trastorno del sistema nervioso central es depresión.