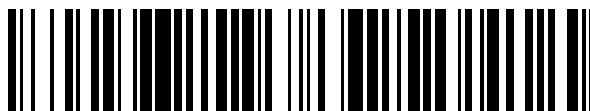


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 634**

51 Int. Cl.:
C07D 261/20 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02767454 .8**
96 Fecha de presentación: **30.08.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1425272**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2004**

54 Título: **ISÓMEROS ÓPTICOS DE UN METABOLITO DE ILOPERIDONA.**

30 Prioridad:
31.08.2001 US 316390 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.12.2011

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 335
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**GRIMLER, Dominique;
KALKMAN, Hans, O. y
YIN, Hequn**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

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).

ES 2 370 634 T3

DESCRIPCIÓN

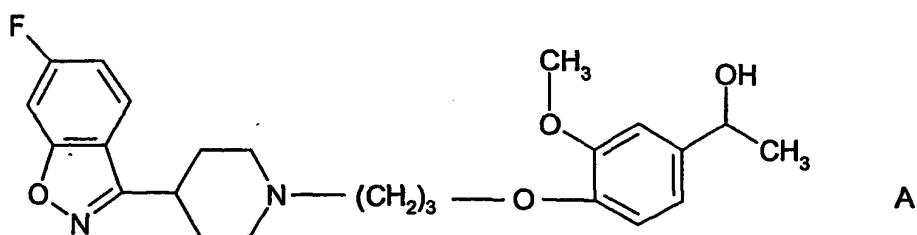
Isómeros ópticos de un metabolito de iloperidona

- 5 La presente descripción se refiere a nuevos isómeros de un metabolito de iloperidona, a su preparación, a su uso en calidad de productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Más particularmente, la descripción se refiere a isómeros ópticos del metabolito P-88-8991 de iloperidona.

- 10 La iloperidona es un antipsicótico atípico desarrollado para el tratamiento de la esquizofrenia que tiene una afinidad funcional por receptores noradrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos. Véase, por ejemplo, Richelson E. y Souder T., Life Sciences, 68:29-39 (2000).

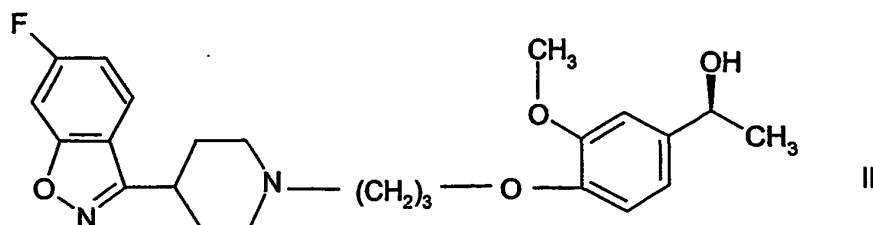
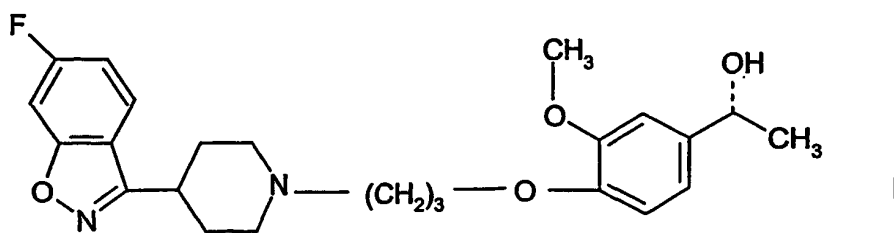
P-88-8991 es un metabolito circulante principal de iloperidona en el plasma humano, que tiene la fórmula A



Véase, por ejemplo, Mutlib AE et al., Drug Metab. Dispos; 23(9):951-964 (1995). P-88-8991 ha demostrado tener niveles en plasma en seres humanos aproximadamente 1,5 veces mayores que el fármaco parental. Es aproximadamente tan activo como la iloperidona.

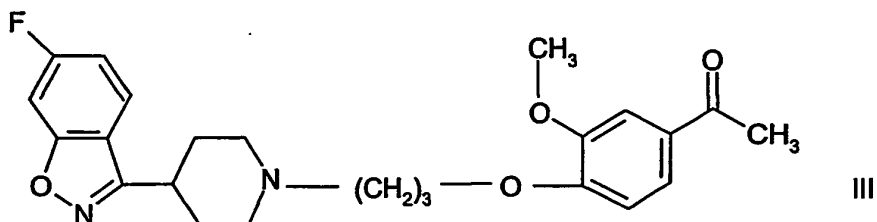
P-88-8991 consiste en una mezcla de dos enantiómeros. Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que los seres humanos producen solamente un enantiómero estereoespecífico después de la administración de iloperidona.

- 25 En el primer aspecto, la descripción proporciona los enantiómeros (R)-P-88-8991 y (S)-P-88-8991 de las fórmulas I y II

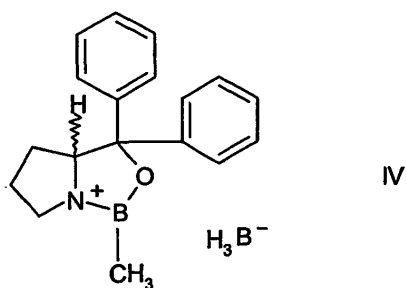


- 30 en forma de base libre o de sal por adición de ácidos.

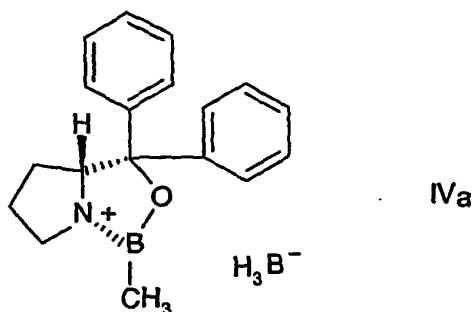
En un aspecto adicional, la descripción proporciona un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmulas I y II, que comprende la reducción de iloperidona de fórmula III



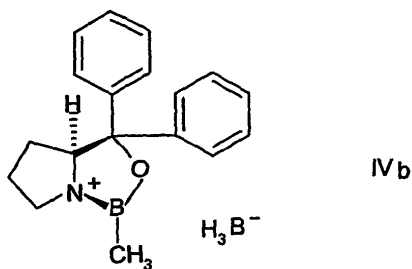
5 con un complejo de borano ópticamente activo de fórmula IV



10 El compuesto (S)-1-(4-{3-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-3-metoxi-fenil)-etanol de fórmula I se obtiene utilizando el complejo de borano de (3aR, 7R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahydro-pirroló[1,2-c][1,3,2]oxazaborol de fórmula IVa



15 mientras que el compuesto (R)-1-(4-{3-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-3-metoxi-fenil)-etanol de fórmula II se obtiene utilizando el complejo de borano de (3a,S,7R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahydro-pirroló[1,2-c][1,3,2]oxazaborol de fórmula IVb

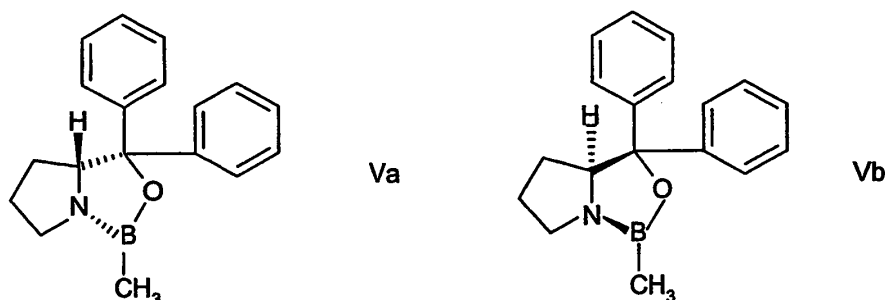


Las reacciones se pueden efectuar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

5 El tratamiento de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos, así obtenidos, se puede llevar a cabo de acuerdo con procesos conocidos.

Salas por adición de ácidos se pueden producir a partir de las bases libres de una manera conocida, y viceversa. Sales por adición de ácidos adecuadas para uso de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, el hidrocloreuro.

10 Los complejos de borano utilizados como materiales de partida se pueden producir a partir de los correspondientes compuestos de fórmulas Va y Vb



15 de acuerdo con procesos conocidos, p. ej. según se describe en los Ejemplos.

Los materiales de partida de las fórmulas Va y Vb son conocidos.

20 Los compuestos de las fórmulas I y II y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, a las que se alude aquí en lo que sigue como agentes de la descripción, exhiben valiosas propiedades farmacológicas cuando se someten a ensayo in vitro y en animales y, por lo tanto, son útiles como productos farmacéuticos.

25 En particular, los agentes de la descripción exhiben una elevada afinidad por receptores α_1 y α_{2c} adrenérgicos (pK_i 8,9 y 7,8, respectivamente, para el compuesto de fórmula I, y 9,2 y 7,7, respectivamente, para el compuesto de fórmula II), una elevada afinidad por receptores 5HT_{2A} y 5HT₆ (pK_i 8,9 y 8,1, respectivamente, para el compuesto de fórmula I, y 8,9 y 7,8, respectivamente, para el compuesto de fórmula II), y una afinidad moderada por la familia D₂ (pK_i 7,4 a 7,6, para el compuesto de fórmula I, y 7,4 y 7,8 para el compuesto de fórmula II).

30 La afinidad por el receptor se determina con técnicas estándares de unión a radioligandos, utilizando receptores recombinantes humanos y receptores del cerebro de rata nativos. El bloqueo de receptores D₂ de dopamina y α_{2c} noradrenérgicos se somete a ensayo en líneas de células utilizando ensayos del gen informador de luciferasa basados en respuestas del 2º mensajero.

35 In vivo, los agentes de la descripción exhiben una actividad antipsicótica, según se confirma en ensayos convencionales tales como los ensayos de la hipermotilidad inducida por anfetamina y de la hiperlocomoción inducida por fenciclidina.

40 El ensayo de la hipermotilidad inducida por anfetamina se realiza de acuerdo con el método descrito por Arnt J en Eur. J. Pharmacol. 283, 55-62 (1995). En este ensayo, los agentes de la invención inhiben de forma significativa la locomoción inducida por anfetamina de los animales a dosis de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg s.c.

45 El ensayo de la hiperlocomoción inducida por fenciclidina se realiza de acuerdo con una adaptación a la rata del método descrito por Gleason SD y Shannon HE en Psychopharmacol. 129, 79-84 (1997). En este ensayo, los agentes de la descripción bloquean significativamente la hiperlocomoción inducida por fenciclidina de las ratas a

dosis de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg s. c.

Por lo tanto, los agentes de la descripción son útiles para el tratamiento de trastornos psicóticos tales como esquizofrenia y trastornos bipolares.

5 Para las indicaciones antes mencionadas, la dosificación apropiada variará, naturalmente, dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del hospedante, del modo de administración y de la naturaleza y gravedad del estado que esté siendo tratado. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500, de preferencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del animal. En mamíferos superiores, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 500, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg de un agente de la invención, convenientemente administrada, por ejemplo, en dosis divididas en hasta cuatro veces al día o en forma de liberación retardada.

15 El agente de la descripción se puede administrar por cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, preferiblemente oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de disoluciones o suspensiones inyectables.

20 Los agentes de la descripción se pueden administrar, alternativamente, p. ej. por vía tópica en forma de una crema, gel o similar, o por inhalación, p. ej. en forma de polvo seco.

Ejemplos de composiciones que comprenden un agente de la descripción incluyen, p. ej., una dispersión sólida, una disolución acuosa, p. ej. que contiene un agente solubilizante, una microemulsión y una suspensión de un agente de la descripción. La composición se puede tamponar hasta un pH en el intervalo de, p. ej., 3,5 a 9,5, mediante un tampón adecuado.

30 Los agentes de la descripción se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos, eficaces en el tratamiento de trastornos psicóticos tales como esquizofrenia o trastornos bipolares. La presente descripción proporciona, así, una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la invención y una segunda sustancia farmacológica, para la administración simultánea o secuencial.

De acuerdo con lo antecede, la presente descripción proporciona también un agente de la descripción para uso como un producto farmacéutico, p. ej. para el tratamiento de trastornos psicóticos.

35 La presente descripción proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende un agente de la descripción en asociación con al menos un soporte o diluyente farmacéutico. Composiciones de este tipo se pueden fabricar de manera convencional. Formas de dosis unitarias contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 150, preferiblemente de 0,25 a aproximadamente 25 mg de un compuesto de acuerdo con la descripción.

Además de ello, la presente descripción proporciona el uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos psicóticos.

45 La presente invención está limitada a la materia objeto descrita relacionada con el enantiómero (S)-P-88-899' de la fórmula II según se define en las reivindicaciones.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

50 Ejemplo 1

(S)-1-(4-{3-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-3-metoxi-fenil)-etanol

55 56,36 g de un complejo de borano de (3a,R, 7R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahydro-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (1 equivalente) se disuelven bajo nitrógeno en cloruro de metileno, y la disolución se enfría hasta 0°C. Una disolución 1 M de 1-(4-{3-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-3-metoxi-fenil)-etanona (iloperidona, 1

equivalente) en cloruro de metileno se añade a través de un embudo de goteo a lo largo de 90 minutos, al tiempo que la temperatura interna se mantiene a $0^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Después de haberse completado la adición, la mezcla se agita a 0°C durante 20 horas. Después, la mezcla de reacción se vierte en metanol pre-enfriado ($0-5^{\circ}\text{C}$) durante 1 hora. La disolución se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita hasta que cese el desprendimiento de H_2 .

- 5 La disolución se concentra mediante destilación y el residuo se seca en vacío, se trata con metanol y se agita durante aproximadamente 1 hora a 50°C y una hora adicional a 0°C . El producto se aísla mediante filtración y se seca a presión reducida durante 3 horas a 50°C . Se obtiene el compuesto del título (cristales blancos).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19,3^{\circ}$ ($c = 1$ en cloroformo)

- 10 P.f.: $138,2 - 138,8^{\circ}\text{C}$.

El complejo de borano utilizado como material de partida se puede obtener como sigue:

- 15 200 ml de una disolución de (3a,R, 7R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahydro-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (1 M en tolueno) se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añaden 1,2 equivalentes de un complejo de borano – sulfuro de dimetilo con una jeringa. La disolución se agita durante 2 horas adicionales a la temperatura ambiente. Después, el complejo de borano se cristaliza mediante la adición de 4 vol de hexano seco y se enfría a -12°C durante 1,5 horas. El producto se aísla mediante filtración en un embudo de vidrio sinterizado y se seca en vacío a 40°C . Se obtiene el complejo de borano (cristales blancos).

20

Ejemplo 2 (referencia)

(R)-1-(4-{3-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-3-metoxi-fenil)-etanol

- 25 Este compuesto se produce en analogía al Ejemplo 1, utilizando el complejo de borano de (3a,S, 7R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahydro-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol.

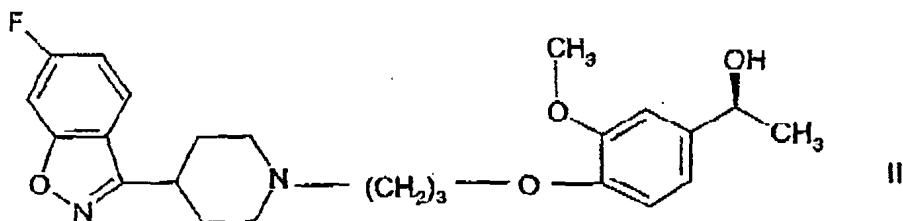
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18,4^{\circ}$ ($c = 1$ en cloroformo)

P.f.: $137,9 - 138,3^{\circ}\text{C}$.

30

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de trastornos psicóticos, que contiene (S)-1-(4-{3-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-3-metoxi-fenil)-etanol de fórmula II



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un soporte o diluyente farmacéutico.

2.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, para el uso según la reivindicación 1, en donde el trastorno psicótico es esquizofrenia.

3.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en forma de un comprimido o cápsula.

4.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en forma de una disolución o suspensión inyectable.