

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 082**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2013 E 13744409 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2810942**

54 Título: **Derivado de paroxetina**

30 Prioridad:

31.01.2012 US 201261592896 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.07.2016

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
4-6-10 Koishikawa Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, KEIGO y
NISHIOKA TOMOKI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 576 082 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

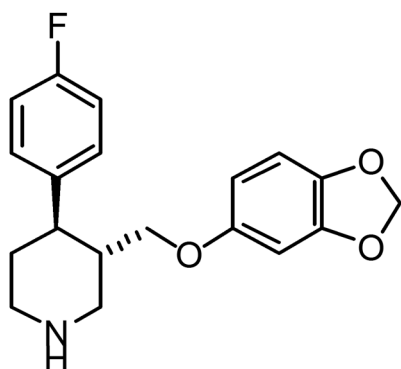
Derivado de paroxetina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto con un anillo ftalánico. Más específicamente, se refiere a un compuesto de tipo 3-[(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-iloxi)metil]-4-(fluorofenil)piperidina.

Antecedentes de la técnica

10 Los compuestos de tipo 3-[(2H-1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-fenilpiperidina se sabe que son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Por ejemplo, la paroxetina, conocida también como (3S,4R)-3-[(2H-1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina, se utiliza habitualmente como agente antidepresivo (referencia 1 de la bibliografía de patentes).



Paroxetina

15 Sin embargo, la estructura de la paroxetina incluye un anillo benzodioxólico y, en general, los compuestos con estos anillos benzodioxólicos se convierten en metabolitos muy reactivos químicamente cuando son metabolizados por el citocromo P450 (CYP), y se sabe que inhiben de forma irreversible la actividad de CYP por inactivación debido a la unión covalente con CYP (referencias 1-3 de la bibliografía no relacionada con patentes). De hecho, existen informes que indican que la paroxetina provoca interacciones farmacológicas, al inhibir el metabolismo mediado por CYP de varios fármacos que se administran junto con ella clínicamente, y algunas de estas están contraindicadas. Para resolver este problema, se ha desarrollado un compuesto con un átomo de deuterio que sustituye a un átomo de hidrógeno en el carbono metilénico del grupo benzodioxolilo de la paroxetina, pero este tipo de compuesto aún no se comercializa y sus efectos no han sido satisfactorios (referencia 2 de la bibliografía de patentes). Además, se sabe que los compuestos que contienen deuterio suelen requerir costos de producción más elevados. Por consiguiente, para resolver este problema se necesita un método que no emplee deuterio.

Lista de citas**Bibliografía de patentes**

- 25 [Referencia 1 de la bibliografía de patentes] Patente de EE. UU. N.º 4007196
 [Referencia 2 de la bibliografía de patentes] Publicación de la Solicitud de Patente de EE. UU. N.º 2007/0191432
 [Referencia 3 de la bibliografía de patentes] WO 2007/016431
 [Referencia 4 de la bibliografía de patentes] WO 98/56787

Bibliografía no relacionada con patentes

- 30 [Referencia 1 de la bibliografía no relacionada con patentes] *Pharmacological reviews* 42, 85, 1990 (Selectivity in the inhibition of Mammalian Cytochrome P-450 by Chemical Agents)
 [Referencia 2 de la bibliografía no relacionada con patentes] *Current Drug Metabolism*, 6, 413, 2005
 [Referencia 3 de la bibliografía no relacionada con patentes] *Drug Metabolism and Disposition* 31, 289, 2003

Resumen de la invención**35 Problema técnico**

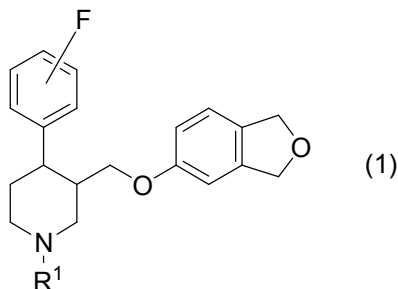
Es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto que retenga el efecto terapéutico principal de la paroxetina y que tenga un efecto inhibitorio de CYP mejorado así como también una estructura que no contenga

deuterio.

Solución al problema

Como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores han descubierto la presente invención. Específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes apartados [1]-[17]

- 5 [1] Un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable de este:



donde R¹ es un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₆.

- [2] El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de este de acuerdo con el apartado [1], donde R¹ es un átomo de hidrógeno.
- 10 [3] El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de este de acuerdo con el apartado [1] o [2], donde el átomo de flúor está enlazado en la posición *para* con respecto al anillo piperidínico.
- [4] (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-Dihidro-2-benzofuran-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil) piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
- 15 [5] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[4].
- [6] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [5], que es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
- [7] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [5], que es un agente antidepresivo.
- 20 [8] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [5], que es un agente para el tratamiento o la prevención de la eyaculación precoz.
- [9] Un método para inhibir selectivamente la recaptación de serotonina que comprende administrar el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[4] a un paciente.
- [10] Un método para tratar o prevenir la depresión que comprende administrar el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[4] a un paciente.
- 25 [11] Un método para tratar o prevenir la eyaculación precoz que comprende administrar el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[4] a un paciente.
- [12] Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[4] para emplear con el fin de inhibir selectivamente la recaptación de serotonina.
- 30 [13] Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[4] para emplear con el fin de tratar o prevenir la depresión.
- [14] Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[4] para emplear con el fin de tratar o prevenir la eyaculación precoz.
- [15] El uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[4] para la elaboración de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
- 35 [16] El uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[4] para la elaboración de un agente antidepresivo.
- [17] El uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[4] para la elaboración de un agente para el tratamiento o la prevención de la eyaculación precoz.

Ventajas de la invención

El compuesto representado por la fórmula (1) (denominado en lo sucesivo Compuesto (1)) retiene el efecto terapéutico principal de la paroxetina y tiene un efecto inhibitorio de CYP mejorado en comparación con la paroxetina.

5 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una gráfica que muestra los efectos del compuesto del Ejemplo 1 y la paroxetina en un periodo de descanso en una prueba de natación forzada en ratones. Los resultados se expresan como media \pm E.E.M. de 8-9 ratones.

* P < 0.05 vs. vehículo

10 Descripción de las realizaciones

A continuación se describirá la presente invención detalladamente.

En la presente memoria descriptiva, la presente invención no se limita a una forma cristalina particular sino que puede incluir cualquiera de las formas cristalinas o mezclas de estas, aunque puedan existir polimorfos cristalinos. La presente invención también incluye las formas amorfas y los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen anhídridos e hidratos. Además, la presente invención también incluye el denominado metabolito, que se genera como resultado del metabolismo *in vivo* (oxidación, reducción, hidrólisis, conjugación, etc.) del compuesto (1) de la presente invención. Es más, un compuesto (denominado profármaco), que genere el compuesto (1) de la presente invención como resultado del metabolismo *in vivo* (oxidación, reducción, hidrólisis, conjugación, etc.), también se incluye en la presente invención.

20 A continuación, se explican los significados de los términos, símbolos y similares utilizados en la presente memoria descriptiva, y la presente invención se explica detalladamente.

En la presente memoria descriptiva, el término "CYP" es la enzima metabolizadora de fármacos citocromo P450.

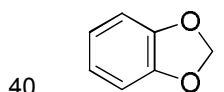
En la presente memoria descriptiva, la expresión "mejorar el efecto inhibitorio de CYP" o "efecto inhibitorio de CYP mejorado" quiere decir que el grado de inhibición de una o dos de entre cinco moléculas CYP (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4), las moléculas CYP principales, es mejor por lo general que el de la paroxetina.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "retiene el principal efecto terapéutico" quiere decir que presenta actividad farmacológica *in vitro* o *in vivo* en estudios preclínicos, y se espera que presente efecto terapéutico clínico al igual que la paroxetina. La expresión "actividad farmacológica *in vitro*" se refiere, por ejemplo, a actividad inhibitoria sobre el transportador de serotonina, y "actividad farmacológica *in vivo*" se refiere, por ejemplo, a actividad farmacológica basada en una prueba de natación forzada.

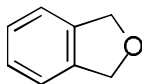
En la presente memoria descriptiva, el término "CI₅₀" se refiere a la concentración que produce el 50% de inhibición o concentración inhibitoria media.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "grupo alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 1-propilo, un grupo 2-propilo, un grupo 2-metil-1-propilo, un grupo 2-metil-2-propilo, un grupo 1-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo 1-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo 1-hexilo, un grupo 2-hexilo y un grupo 3-hexilo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "anillo benzodioxólico" es un anillo o grupo funcional con la siguiente estructura:



En la presente memoria descriptiva, la expresión "anillo ftalánico" se refiere a un anillo o grupo funcional con la siguiente estructura:



En la presente memoria descriptiva, la expresión "sal farmacológicamente aceptable" no está particularmente limitada, siempre que forme una sal con el compuesto representado por la fórmula (1) y sea farmacológicamente aceptable, y los ejemplos incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos, sales de adición de ácidos orgánicos,

sales de adición de bases inorgánicas, sales de adición de bases orgánicas y sales de adición de aminoácidos ácidos o básicos.

Los ejemplos preferidos de sales de adición de ácidos inorgánicos incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos, y los ejemplos preferidos de sales de adición de ácidos orgánicos incluyen acetatos, succinatos, fumaratos, maleatos, tartratos, citratos, lactatos, estearatos, benzoatos, mandelatos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos y bencenosulfonatos.

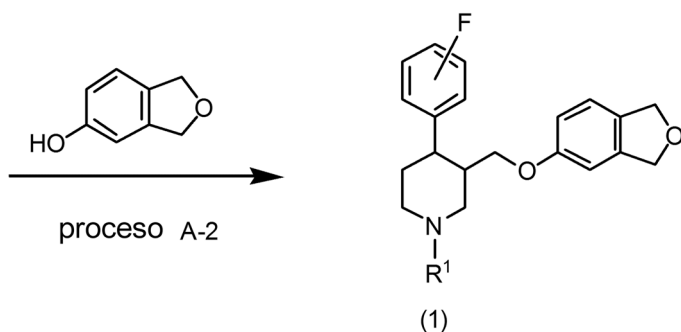
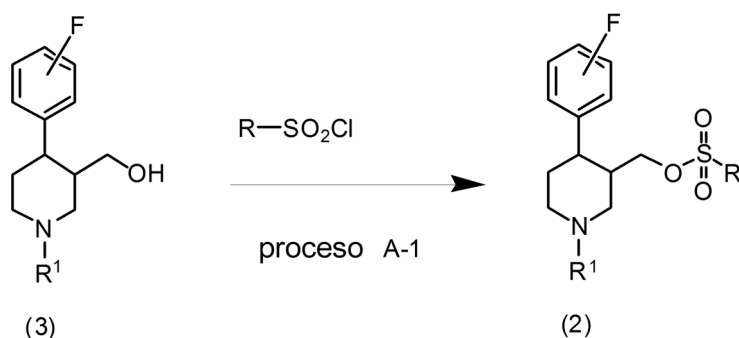
Los ejemplos preferidos de sales de adición de bases inorgánicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio, sales de aluminio y sales de amonio, y los ejemplos preferidos de sales de adición de bases orgánicas incluyen sales de dietilamina, sales de dietanolamina, sales de meglumina y sales de *N,N'*-dibenciletilendiamina.

Los ejemplos preferidos de sales de adición de aminoácidos ácidos incluyen aspartatos y glutamatos, y los ejemplos preferidos de sales de adición de aminoácidos básicos incluyen sales de arginina, sales de lisina y sales de ornitina.

El compuesto representado por la fórmula (1) se puede producir mediante los métodos que se describen a continuación o el método que se describe a continuación con mejoras realizadas por un experto en la técnica basándose en conocimientos generales. Sin embargo, el método para producir el compuesto representado por la fórmula (1) no se limita a estos.

Proceso A

Cuando R¹ del Compuesto (1) sea un grupo alquilo C₁₋₆, el Compuesto (1) se puede obtener mediante el siguiente Proceso A:



En el esquema, R es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆, y R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; sin embargo, R¹ en el Proceso A es un grupo alquilo C₁₋₆.

El Proceso A-1 es un método para obtener el Compuesto (2) haciendo reaccionar el Compuesto (3) con un agente esterificante derivado del ácido sulfónico en un disolvente inerte y en presencia de una base.

Los ejemplos de agentes esterificantes derivados del ácido sulfónico incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo y cloruro de *p*-toluenosulfonilo, y se prefiere el cloruro de metanosulfonilo.

El disolvente empleado no está particularmente limitado, siempre que disuelva los materiales de partida en cierta medida sin inhibir la reacción, y los ejemplos incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo, e hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno, con preferencia por el diclorometano y el tolueno.

La base empleada puede ser trietilamina, diisopropilamina o similares, con preferencia por la trietilamina.

La temperatura de reacción difiere de acuerdo con los materiales de partida, el disolvente y la base, pero normalmente está comprendida entre -20°C y 100°C , y preferentemente entre 0°C y 60°C .

5 El tiempo de reacción difiere de acuerdo con los materiales de partida, el disolvente y la base, pero normalmente está comprendido entre 10 minutos y 3 días, y preferentemente entre 30 minutos y 1 día.

El Proceso A-2 es un método para obtener el Compuesto (1) haciendo reaccionar el Compuesto (2) con 1,3-dihidro-2-benzofuran-5-ol en un disolvente inerte y en presencia de una base.

10 El disolvente empleado no está particularmente limitado, siempre que disuelva los materiales de partida en cierta medida sin inhibir la reacción, y los ejemplos incluyen amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y 1-metilpirrolidinona, éteres tales como tetrahidrofurano, y sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo, con preferencia por la *N,N*-dimetilformamida.

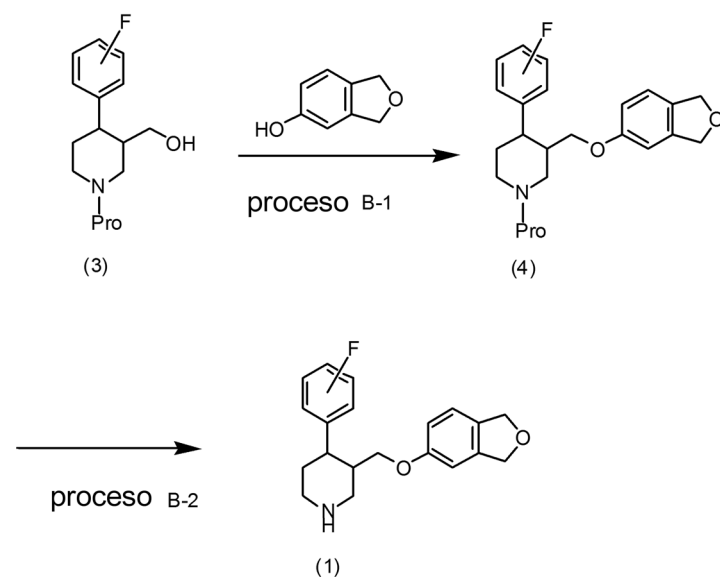
La base empleada puede ser una base tal como hidruro de sodio o litio orgánico, con preferencia por el hidruro de sodio.

15 La temperatura de reacción difiere de acuerdo con los materiales de partida, el disolvente y la base, pero normalmente está comprendida entre -20°C y 100°C , o preferentemente entre 0°C y 100°C .

El tiempo de reacción difiere de acuerdo con los materiales de partida, el disolvente y la base, pero normalmente está comprendido entre 10 minutos y 3 días, o preferentemente entre 30 minutos y 1 día.

Proceso B

20 Cuando el R^1 del Compuesto (1) sea un átomo de hidrógeno, el Compuesto (1) se puede obtener mediante el siguiente Proceso B:



donde Pro es un grupo protector de la amina.

El Proceso B-1 es un método similar al método de síntesis descrito para el Paso A anterior. El grupo protector de la amina puede ser un grupo *t*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o *p*-toluenosulfonilo o similar.

25 El Proceso B-2 es un paso de desprotección por eliminación del grupo protector de la amina para obtener una amina secundaria.

La amina se puede desproteger mediante métodos conocidos, y cuando el grupo protector sea un grupo *t*-butiloxicarbonilo, por ejemplo, la desprotección se puede llevar a cabo por tratamiento con un ácido tal como el ácido trifluoroacético.

30 Una vez finalizada la reacción en cada proceso de cada método descrito anteriormente, el compuesto deseado de cada proceso se puede separar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, cuando toda la mezcla de reacción sea un líquido, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente o se enfría con hielo, según se prefiera, y se neutraliza con un ácido, álcali, agente oxidante o agente

reductor, según proceda, se añade un disolvente orgánico inmiscible con agua y que no sea reactivo con el compuesto deseado, tal como acetato de etilo, y se separa la capa que contenga el compuesto deseado. A continuación, se añade un disolvente inmiscible con la capa resultante y que no sea reactivo con el compuesto deseado, se lava la capa que contenga el compuesto deseado y se separa la capa. Es más, cuando la capa sea una capa orgánica, el compuesto deseado se puede separar secando con un agente secante, tal como sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, y eliminando el disolvente por destilación. Cuando la capa sea una capa acuosa, el compuesto deseado se puede separar desmineralizando eléctricamente la capa y a continuación liofilizándola.

Además, cuando toda la mezcla de reacción sea un líquido y cuando sea posible, el compuesto deseado se puede separar simplemente eliminando por destilación el resto de las sustancias que no sean el compuesto deseado (tal como un disolvente o un reactivo) a presión normal o a presión reducida.

Asimismo, cuando solamente el compuesto deseado precipite como un sólido, o cuando toda la mezcla de reacción descrita anteriormente sea un líquido y solamente el compuesto deseado precipite durante el curso de la separación, el compuesto deseado se puede separar además recogiendo por filtración primero, lavando el compuesto deseado recogido por filtración con un disolvente orgánico o inorgánico adecuado y secándolo, de modo que las aguas madres se traten de una forma similar al caso en el que toda la mezcla de reacción descrita anteriormente sea un líquido.

Es más, cuando solamente el reactivo o el catalizador esté presente como un sólido, o toda la mezcla de reacción descrita anteriormente sea un líquido y solamente el reactivo o el catalizador precipite como un sólido durante el curso de la separación, y el compuesto deseado se disuelva en la solución, el compuesto deseado se puede separar eliminando el reactivo o el catalizador por filtración primero, lavando el reactivo o catalizador eliminado por filtración con un disolvente orgánico o inorgánico adecuado, combinando el líquido de lavado resultante con las aguas madres y tratando la mezcla resultante de una forma similar al caso en el que toda la mezcla de reacción descrita anteriormente sea un líquido.

En particular, cuando las sustancias que no sean el compuesto deseado que estén contenidas en la mezcla de reacción no inhiban la reacción en el siguiente paso, la mezcla de reacción también se puede utilizar en el siguiente paso tal cual sin aislar particularmente el compuesto deseado.

Se puede realizar una recristalización, diversos métodos cromatográficos y una destilación, según proceda, para mejorar la pureza del compuesto deseado separado mediante el método anterior.

Normalmente, cuando el compuesto deseado separado sea un sólido, la pureza del compuesto deseado se puede mejorar mediante recristalización. En la recristalización, se puede emplear un único disolvente o una mezcla de una pluralidad de disolventes que no sean reactivos con el compuesto deseado. Específicamente, el compuesto deseado se disuelve primero en uno o más disolventes que no sean reactivos con el compuesto deseado a temperatura ambiente o con calentamiento. La mezcla resultante se enfría con agua helada o similar, o se agita, o se deja reposar a temperatura ambiente, de modo que el compuesto deseado pueda cristalizar en la mezcla.

La pureza del compuesto deseado separado se puede mejorar mediante varios métodos cromatográficos. Por lo general, es posible emplear geles de sílice con un carácter ácido débil tales como el gel de sílice 60 fabricado por Merck KGaA (malla 70-230 o malla 340-400) y BW-300 fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. (malla 300). Cuando el compuesto deseado sea básico y se adsorba sobre los geles de sílice anteriores demasiado fuertemente, también será posible emplear geles de sílice de tipo NH, tales como el gel de sílice recubierto con propilamina fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. (malla 200-350) y una columna empacada preparativa de presión media desechable fabricada por Yamazen Corporation (Hi-Flash Amino). Cuando el compuesto deseado sea dipolar o se deba eluir con un disolvente más polar, tal como metanol, por ejemplo, también será posible emplear NAM-200H o NAM-300H fabricados por NAM Laboratory o YMC GEL ODS-A fabricado por YMC Co. Ltd. También es posible utilizar columnas empacadas preparativas de media presión desechables como la descrita anteriormente que han sido empacadas previamente con rellenos y que son fabricadas por Yamazen Corporation, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Biotage AB o W. R. Grace & Co. (Hi-Flash). El compuesto deseado, cuya pureza se mejora, se puede obtener por elución del compuesto deseado con uno o más disolventes que no sean reactivos con el compuesto deseado utilizando estos geles de sílice y destilando el o los disolventes.

Cuando el compuesto deseado separado sea un líquido, la pureza del compuesto deseado también se puede mejorar mediante destilación. En la destilación, el compuesto deseado separado se puede destilar sometiendo el compuesto deseado a presión reducida a temperatura ambiente o con calentamiento.

Algunos ejemplos representativos del método para producir el Compuesto (1) se han descrito previamente. Los compuestos que constituyen la materia prima y diversos reactivos de la producción del Compuesto (1) pueden formar sales o solvatos, tales como hidratos, todos ellos varían dependiendo del material de partida, el disolvente utilizado o similares, y no están particularmente limitados, siempre que no inhiban la reacción. Además, el disolvente empleado varía dependiendo del material de partida, el reactivo o similares, y no está particularmente limitado, siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, obviamente. Cuando

el Compuesto (1) se obtenga como una forma libre, se puede convertir en una sal que el Compuesto (1) o solvato del compuesto o sal pueda formar mediante métodos convencionales.

Cuando el Compuesto (1) se obtenga como una sal o solvato, se puede convertir en una forma libre del Compuesto (1) mediante métodos convencionales.

5 Los diversos isómeros obtenidos para el Compuesto (1) (tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos, rotámeros, estereoisómeros y tautómeros) se pueden purificar y aislar mediante medios de separación habituales, por ejemplo, recristalización, formación de sales diastereoméricas, resolución enzimática y diversos métodos cromatográficos (tales como cromatografía en capa fina, cromatografía en columna y cromatografía de gases).

10 El Compuesto (1) o una sal farmacológicamente aceptable de este se pueden formular mediante métodos convencionales, y los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen formulaciones orales (tales como comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas y jarabes), inyecciones (para la administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea y administración intraperitoneal) y formulaciones externas (tales como formulaciones de absorción transdérmica (tales como pomadas y parches), preparados oftálmicos, preparados nasales y supositorios).

15 Estas formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos, pueden contener normalmente entre un 0.001 y un 99.5%p, preferentemente entre un 0.01 y un 90%p o similar, del Compuesto (1) o una sal farmacológicamente aceptable de este.

20 Cuando se fabrican formulaciones sólidas orales, se pueden preparar comprimidos, gránulos, polvos y cápsulas por adición de diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes o similares al Compuesto (1) o a una sal farmacológicamente aceptable de este, según sea necesario, y tratamiento mediante métodos convencionales. Los comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas y similares también pueden recubrirse con una película, en caso necesario.

Los ejemplos de diluyentes incluyen lactosa, almidón de maíz y celulosa microcristalina; los ejemplos de aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; y los ejemplos de desintegrantes incluyen carboximetilcelulosa cálcica y croscarmelosa sódica.

25 Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio; y los ejemplos de colorantes incluyen óxido de titanio.

Los ejemplos de agentes pelculígenos incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa.

Cualesquiera excipientes descritos anteriormente no se limitan a estos ejemplos, obviamente.

30 Cuando se fabrican inyecciones (para la administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea y administración intraperitoneal), estas se pueden fabricar por adición de reguladores del pH, tampones, agentes de suspensión, agentes solubilizantes, antioxidantes, conservantes (antisépticos), agentes reguladores de la tonicidad o similares al Compuesto (1) o una sal farmacológicamente aceptable de este, según sea necesario, y tratamiento mediante métodos convencionales. Las formulaciones liofilizadas que se han de disolver antes de usarlas también se pueden preparar mediante liofilización. Estas inyecciones se pueden administrar por vía intravenosa, subcutánea e intramuscular, por ejemplo.

35 Los ejemplos de reguladores del pH y tampones incluyen ácidos orgánicos o inorgánicos y/o sales de estos; los ejemplos de agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80 y carboximetilcelulosa sódica; los ejemplos de agentes solubilizantes incluyen polisorbato 80 y monolaurato de sorbitán polioxietileno; los ejemplos de antioxidantes incluyen α -tocoferol, los ejemplos de conservantes incluyen *para*-hidroxibenzoato de metilo y *para*-hidroxibenzoato de etilo; y los ejemplos de agentes reguladores de la tonicidad incluyen glucosa, cloruro de sodio y manitol; sin embargo, los excipientes no se limitan a estos ejemplos, obviamente.

40 Estas inyecciones pueden contener normalmente entre un 0.000001 y un 99.5%p, preferentemente entre un 0.00001 y un 90%p o similar, del Compuesto (1) o una sal farmacológicamente aceptable de este.

45 Cuando se fabrican formulaciones externas, se pueden fabricar formulaciones de absorción transdérmica (tales como pomadas y parches), preparados oftálmicos, preparados nasales, supositorios y similares, por adición de materiales base y, según sea necesario, los emulsionantes, conservantes, reguladores del pH, colorantes y similares descritos anteriormente al Compuesto (1) o una sal farmacológicamente aceptable de este, y tratamiento mediante métodos convencionales.

50 Se pueden emplear diversas materias primas de uso común para fármacos, productos parafarmacéuticos, productos cosméticos y similares como materiales base, y los ejemplos incluyen materias primas tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de ésteres, ceras, alcoholes superiores y agua purificada.

Estas formulaciones externas pueden contener normalmente entre un 0.000001 y un 99.5%p, preferentemente entre un 0.00001 y un 90%p o similar, del Compuesto (1) o una sal farmacológicamente aceptable de este.

La dosis del medicamento de acuerdo con la presente invención normalmente varía dependiendo del síntoma, la

edad, el sexo, el peso o similar, pero es aceptable si es una dosis suficiente para producir un efecto deseado. Por ejemplo, para un adulto, se emplea una dosis comprendida entre aproximadamente 0.1 y 5000 mg (preferentemente entre 0.5 y 1000 mg, más preferentemente entre 1 y 600 mg) al día en una dosis durante uno o más días, o en 2-6 dosis divididas durante un día.

5 El Compuesto (1) se puede emplear como sonda química para atrapar proteínas diana en compuestos bioactivos con un peso molecular bajo. Específicamente, el Compuesto (1) se puede convertir en una sonda de cromatografía por afinidad, una sonda de fotoafinidad o similar introduciendo un grupo marcador, un conector o similar en un resto que no sea un resto estructural esencial para la expresión de actividad del compuesto mediante una técnica descrita en *J. Mass Spectrum. Soc. Jpn.*, Vol. 51, No. 5, 2003, págs. 492-498 o WO 2007/139149 o similar.

10 Los ejemplos de grupos marcadores, conectores o similares empleados para sondas químicas incluyen los grupos que se muestran en el grupo constituido por los siguientes elementos (1)-(5).

(1) grupos marcadores de proteínas tales como grupos marcadores de fotoafinidad (tales como un grupo benzoílo, un grupo benzofenona, un grupo azido, un grupo carbonilazido, un grupo diaziridina, un grupo enona, un grupo diazo y un grupo nitro) y grupos de afinidad química (tales como un grupo cetona en el que un átomo de carbono α se reemplaza con un átomo halógeno, un grupo carbamoílo, un grupo éster, un grupo alquiltio, receptores de Michael tales como cetonas y ésteres α,β -insaturados, y un grupo oxirano),

15 (2) conectores escindibles tales como -S-S-, -O-Si-O-, monosacáridos (tales como un grupo glucosa y un grupo galactosa) o disacáridos (tales como lactosa) y conectores oligopeptídicos escindibles mediante una reacción enzimática,

20 (3) grupos marcadores de captura tales como biotina y un grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4*H*-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo,

(4) marcadores detectables tales como grupos radiomarcadores como, por ejemplo, ^{125}I , ^{32}P , ^3H y ^{14}C ; grupos marcadores de fluorescencia tales como fluoresceína, rodamina, dansilo, umbelliferona, 7-nitrofurazanilo y un grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4*H*-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo; grupos quimioluminiscentes tales como luciferina y luminol; e iones de metales pesados tales como iones de lantánidos e iones de radio; o

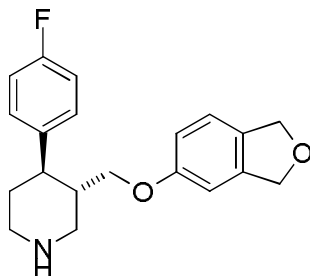
25 (5) grupos unidos a portadores de fase sólida tales como microesferas de vidrio, lechos de vidrio, placas de microvaloración, microesferas de agarosa, lechos de agarosa, microesferas de poliestireno, lechos de poliestireno, microesferas de nailon y lechos de nailon.

30 Las sondas preparadas introduciendo grupos marcadores o similares seleccionados del grupo constituido por los elementos (1)-(5) anteriores en el Compuesto (1) de acuerdo con el método descrito en los documentos anteriores o similares se pueden emplear como sondas químicas para identificar proteínas marcadas útiles para la búsqueda de dianas farmacéuticas novedosas, por ejemplo.

Ejemplos

35 El Compuesto (1) se puede producir, por ejemplo, mediante los métodos que se describen en los siguientes ejemplos y los efectos del Compuesto (1) se pueden confirmar mediante los métodos que se describen en los siguientes ejemplos de ensayo. Sin embargo, estos ejemplos son ilustrativos y la presente invención no se restringe específicamente a los ejemplos específicos.

[Ejemplo 1] (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-Dihidro-2-benzofuran-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil) piperidina

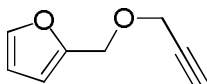


40 Al (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4.1 g, 9.6 mmol) descrito en el Ejemplo de producción 1-4 se añadió una solución mezclada de ácido trifluoroacético (5 mL) y diclorometano (30 mL) enfriando con hielo, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió tolueno (30 mL) a la mezcla de reacción, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (metanol:acetato de etilo = 1:20)

45 para obtener el compuesto del título (2.7 g, 84% de rendimiento).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.67-1.77 (1H, m), 1.82 (1H, dc, $J = 2.6, 6.6$ Hz), 2.06-2.14 (1H, m), 2.60 (1H, dt, $J = 4.0, 11.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 11.3, 12.1$ Hz), 2.75 (1H, dt, $J = 2.9, 12.1$ Hz), 3.19 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 3.44 (1H, dd, $J = 3.7, 12.1$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 7.1, 9.3$ Hz), 3.64 (1H, dd, $J = 2.9, 9.5$ Hz), 5.01 (4H, s), 6.58 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 6.95-7.01 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.15-7.20 (2H, m).

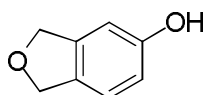
5 [Ejemplo de producción 1-1] 2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]furano



A una mezcla de hidruro de sodio (7.7 g, 190 mmol, al 60% en aceite) y tetrahidrofurano (100 mL) se añadió gota a gota alcohol furfurílico (15 mL, 170 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se añadió *N,N*-dimetilformamida (30 mL) a esta temperatura y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0°C , se añadió bromuro de propargilo (23 g, 190 mmol) a esta temperatura y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la cual se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:heptano = 1:30) para obtener el compuesto del título (7.6 g, 32% de rendimiento).

15 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.47 (1H, t, $J = 2.6$ Hz), 4.17 (2H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.57 (2H, s), 6.36 (1H, dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz), 6.376-6.384 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 0.7, 1.8$ Hz).

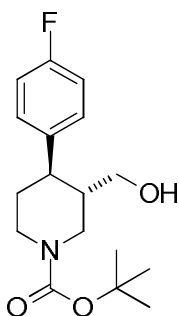
[Ejemplo de producción 1-2] 1,3-dihidro-2-benzofuran-5-ol



A una mezcla del 2-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]furano (6.6 g, 49 mmol) descrito en el Ejemplo de producción 1-1 y acetona (66 mL) se añadió cloruro de platino (II) (650 mg, 2.4 mmol) a temperatura ambiente y a continuación se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se filtró sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo) y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió diclorometano (20 mL) al residuo, y se recogió un sólido insoluble por filtración para obtener el compuesto del título (1.7 g). El filtrado se destiló a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:heptano = 1:4) para obtener el compuesto del título (1.6 g, 3.3 g en total, 49% de rendimiento).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5.06 (4H, s), 6.71 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

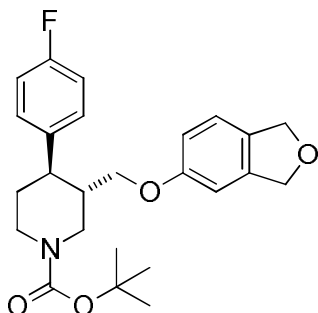
[Ejemplo de producción 1-3] (3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una mezcla de [(3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il]metanol (3.0 g, 14 mmol), carbonato de sodio (6.1 g, 57 mmol), diclorometano (40 mL) y agua (40 mL) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3.8 g, 17 mmol) enfriando con hielo, y a continuación se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una solución mezclada de diclorometano y agua, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:heptano = 1:1) para obtener el compuesto del título (4.0 g, 90% de rendimiento).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.49 (9H, s), 1.61-1.71 (1H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.51-2.56 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 11.3, 13.2$ Hz), 2.78 (1H, s a), 3.24-3.29 (1H, m), 3.42-3.46 (1H, m), 4.20 (1H, s a), 4.36 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.13-7.18 (2H, m).

[Ejemplo de producción 1-4] (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una mezcla del (3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidine-1-carboxilato de *tert*-butilo (3.6 g, 12 mmol) descrito en el Ejemplo de producción 1-3 y tolueno (40 mL) se añadió trietilamina (2.1 mL, 15 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.93 mL, 12 mmol) a 0°C, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió además cloruro de metanosulfonilo (0.11 mL, 1.5 mmol) a la misma temperatura y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la cual se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se obtuvo (3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-3-[metanosulfoniloxi]metil] piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un producto crudo. A una mezcla del 1,3-dihidro-2-benzofuran-5-ol (1.6 g, 12 mmol) descrito en el Ejemplo de producción 1-2 y *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se añadió hidruro de sodio (460 mg, 12 mmol, al 60% en aceite) a 0°C y a continuación se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió una mezcla del producto crudo de (3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-3-[metanosulfoniloxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y *N,N*-dimetilformamida (20 mL), y a continuación se agitó a 80°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo tras añadir agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:heptano = 1:3) para obtener el compuesto del título (4.7 g, 92% de rendimiento).

20 Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.50 (9H, s), 1.69-1.83 (2H, m), 2.01-2.09 (1H, m), 2.69 (1H, dt, *J* = 3.7, 11.7 Hz), 2.78-2.84 (2H, m), 3.52 (1H, dd, *J* = 6.6, 9.1 Hz), 3.67 (1H, dd, *J* = 2.9, 9.5 Hz), 4.25 (1H, s a), 4.46 (1H, s a), 5.02 (4H, s), 6.59 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.66 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.1 Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.06 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.12-7.16 (2H, m).

Ejemplo de ensayo 1

25 Evaluación de la acción inhibitoria sobre el transportador de serotonina

La acción inhibitoria del compuesto de la presente invención sobre el transportador de serotonina se evaluó empleando plaquetas de rata que expresaban transportadores de serotonina.

30 Es decir, el compuesto de ensayo se añadió a plaquetas de rata, la sustancia fluorescente de un kit de ensayo para determinar la actividad del transportador de neurotransmisores (Molecular Devices, R8174) se añadió al principio después de 15 minutos y se midieron los cambios con el tiempo en la intensidad de fluorescencia debida a la absorción de la sustancia fluorescente para evaluar el efecto inhibitorio del compuesto de ensayo sobre el transportador de serotonina.

1 Se extrajo sangre de la vena cava inferior de ratas anestesiadas por inhalación con halotano.

35 2 Se realizó una centrifugación a 350 g y a temperatura ambiente durante 5 minutos, y el sobrenadante que contenía el plasma rico en plaquetas se recogió en tubos Falcon de 15 mL.

3 Se realizó una centrifugación a 2100 g y a temperatura ambiente durante 10 minutos para obtener plaquetas como un pellet. Se añadió tampón K5 exento de Ca en una cantidad equivalente a 0.7 veces la cantidad de plasma rico en plaquetas obtenido en la operación 2, y el pellet se trituró pipeteando.

40 4 El líquido plaquetario se dispensó en 30 μL/pocillo en una placa de 384 pocillos, y a continuación se añadieron 10 μL del compuesto de ensayo a cada pocillo y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente.

5 Se añadió la sustancia fluorescente de un kit de ensayo para determinar la actividad del transportador de neurotransmisores, y se midieron los cambios con el tiempo en la intensidad de fluorescencia debida a la absorción de la sustancia fluorescente a través de transportadores de serotonina con un FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics).

Métodos de evaluación farmacológica

La tasa de inhibición del transportador de serotonina del compuesto de ensayo se determinó mediante la siguiente fórmula.

5 Tasa de inhibición del transportador de serotonina (%) = Promedio de $[100 \times \{\text{Promedio de (ABC en presencia del compuesto de ensayo - promedio del ABC en presencia de escitalopram)} / \{\text{Promedio de (ABC en ausencia del compuesto de ensayo - promedio de ABC en presencia de escitalopram)}\}]$

Esta tasa de inhibición se midió en concentraciones comprendidas entre 0.0001 y 10000 nM, y se calculó la CI_{50} .

CI_{50} de la paroxetina: 0.6 nM.

CI_{50} del compuesto del Ejemplo 1: 2.4 nM.

10 La paroxetina y el compuesto del Ejemplo 1 exhibieron efectos inhibitorios fuertes sobre los transportadores de serotonina.

Ejemplo de ensayo 2

Prueba de eficacia *in vivo* mediante natación forzada

15 Se administró el compuesto del Ejemplo 1 (10, 30 o 100 mg/kg) o paroxetina (30 o 100 mg/kg) por vía oral a ratones macho BALB/c (8-9 ratones/grupo). Después de 1 hora, los ratones se introdujeron de forma individual en cilindros de vidrio (19 cm de altura, 9 cm de diámetro) que contenían 9 cm de agua y se sometieron a observación a 23°C durante 6 minutos, periodo durante el cual se registró su comportamiento con una cámara de video. Se administró la misma cantidad de vehículo (solución al 0.5% de metilcelulosa, 10 mL/kg) al grupo de control.

Métodos de medición

20 Los periodos de inmovilidad durante los últimos 4 minutos se calcularon a partir de las grabaciones de video. Se consideró que los ratones estaban inmóviles si cumplían los tres criterios de comportamiento que se indican a continuación: habían dejado de esforzarse y de escalar, y flotaban sobre el agua prácticamente inmóviles, únicamente realizando los mínimos movimientos necesarios para mantenerse a flote.

Resultados

25 Tal como se muestra en la Fig. 1, tanto el compuesto del Ejemplo 1 como la paroxetina reducían el periodo de inmovilidad de un modo dependiente de la dosis.

Ejemplo de ensayo 3

Efectos inhibitorios de CYP

Los efectos inhibitorios de CYP por acción de la paroxetina y del compuesto del Ejemplo 1 se evaluaron mediante los dos métodos que se indican a continuación.

30 Debido a que la inhibición de CYP dependiente del tiempo por acción de la paroxetina se puede evaluar comprobando el aumento de la inhibición tras una preincubación con una solución que contenga una coenzima y una fracción microsomal hepática humana que contenga CYP, se realizó un ensayo de determinación de la inhibición dependiente del tiempo para el compuesto del Ejemplo 1 como Método 1. La inhibición competitiva de CYP también se evaluó como Método 2.

35 Método 1

Se evaluó la capacidad de inhibición dependiente del tiempo de la paroxetina y del compuesto del Ejemplo 1 con respecto a cinco moléculas CYP (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4).

40 La sustancia de ensayo se añadió a una solución enzimática (que contenía microsoma hepático humano (0.2 mg/mL), Kpi 100 mM y EDTA 0.1 mM), y se preincubó durante 30 minutos a 37°C en presencia o ausencia de la coenzima. La concentración final de la sustancia de ensayo se fijó en 0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 1, 2, 10 o 50 μ M. Se empleó un sistema generador de NADPH (solución 60 mM de $MgCl_2$ que contenía β -NADP⁺ 3.6 mM, glucosa-6-fosfato 90 mM y 1 unidad/mL de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, incubada durante 5 minutos para generar NADPH) como la coenzima. Tras preincubar, parte de la solución de reacción se recogió, se diluyó 10 veces mezclándola con una solución de sustrato modelo y el sistema generador de NADPH, y a continuación se incubó durante 10 minutos a 45 37°C. Se añadió una cantidad equivalente de una solución mezclada de acetonitrilo y metanol (1:1, que contenía dextrofanolol 0.05 μ M o propranolol 0.05 μ M como patrón interno) para detener la reacción, y los metabolitos del sustrato modelo en la solución de reacción se midieron mediante LC-MS/MS. Los sustratos modelo y los metabolitos de los sustratos modelos para cada enzima CYP se muestran en la Tabla 1. También se realizó un ensayo similar sin añadir sustancia de ensayo como ensayo de control. La relación relativa entre la cantidad de 50 metabolitos de los sustratos modelo en el ensayo de control se proporcionó como actividad residual. Se evaluó la

relación entre la actividad residual en presencia de NADPH relativa a la actividad residual en ausencia de NADPH, y una relación menor o igual a un 80% se definió como “+”, mientras que una relación superior a un 80% se definió como “-”. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

- 5 Si se comparan los resultados de la paroxetina con los del compuesto del Ejemplo 1 se puede observar que la inhibición dependiente del tiempo se redujo al convertir el anillo benzodioxólico en un anillo ftalánico.

[Tabla 1]

Sustratos modelo y metabolitos de los sustratos modelos para cada enzima CYP

Isoforma CYP	Sustrato modelo	Concentración del sustrato (μM)	Metabolito del sustrato modelo
CYP1A2	Fenacetina	50	Acetaminofeno
CYP2C9	Tolbutamida	500	4-Hidroxitolbutamida
CYP2C19	S-Mefenitoína	200	4'-Hidroximefenitoína
CYP2D6	Bufuralol	50	1'-Hidroxi bufuralol
CYP3A4	Midazolam	30	1'-Hidroxi midazolam

[Tabla 2]

- 10 Efecto de la preincubación con microsoma hepático humano y la sustancia de ensayo sobre la actividad de CYP (promedio, n = 2)

Sustancia de ensayo	Concentración (μM)	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Paroxetina	10	-	-	-	+	-
	50	+	-	-	+	+
Ejemplo 1	10	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-

Método 2

Se investigó la capacidad de inhibición en función de la inhibición competitiva de cinco enzimas CYP (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) utilizando paroxetina y el compuesto del Ejemplo 1.

- 15 La sustancia de ensayo se añadió en una concentración final de 1 o 10 μM a una solución enzimática (que contenía microsoma hepático humano (0.2 mg/mL), Kpi 100 mM y EDTA 0.1 mM) que contenía una solución de sustrato modelo, y se incubó durante 10 minutos a 37°C en presencia de un sistema generador de NADPH. Se añadió una cantidad equivalente de una solución mezclada de acetonitrilo y metanol (1:1, que contenía dextrofano 0.05 μM o propranolol 0.05 μM como patrón interno) para detener la reacción, y los metabolitos del sustrato modelo en la solución de reacción se midieron mediante LC-MS/MS. El sustrato modelo y el metabolito del sustrato modelo para cada enzima CYP se muestran en la Tabla 3. Se realizó un ensayo similar sin añadir la sustancia de ensayo como ensayo de control. La tasa de inhibición se determinó a partir de las cantidades de metabolitos de los sustratos modelo con o sin adición de la sustancia de ensayo en cada concentración de la sustancia de ensayo, y el valor de CI_{50} se calculó a partir de la tasa de inhibición (método de cálculo de acuerdo con Xenobiotica, 1999, 29(1), 53-75). Se otorgó un puntaje de “+” si la CI_{50} era menor o igual a 10 μM , y “-” si era mayor de 10 μM . Los resultados se muestran en la Tabla 4.
- 20
- 25

Si se comparan los resultados de la paroxetina con los del compuesto del Ejemplo 1 se puede observar que la capacidad de inhibición se redujo al convertir el anillo benzodioxólico en un anillo ftalánico.

[Tabla 3]

Sustratos modelo y metabolitos de los sustratos modelos para las enzimas CYP

Isoforma CYP	Sustrato modelo	Concentración del sustrato (μM)	Metabolito del sustrato modelo
--------------	-----------------	--	--------------------------------

ES 2 576 082 T3

CYP1A2	Fenacetina	10	Acetaminofeno
CYP2C9	Tolbutamida	100	4-Hidroxitolbutamida
CYP2C19	S-Mefenitoína	40	4'-Hidroximefenitoína
CYP2D6	Bufuralol	10	1'-Hidroxibufuralol
CYP3A4	Midazolam	3	1'-Hidroximidazolam

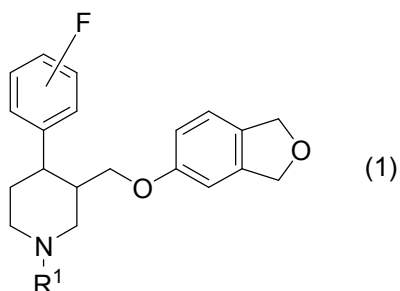
[Tabla 4]

Efecto de la sustancia de ensayo sobre las enzimas CYP (n = 2)

Sustancia de ensayo	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Paroxetina	-	-	-	+	-
Ejemplo 1	-	-	-	-	-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable de este:



donde R¹ es un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₆.

- 5 2. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es un átomo de hidrógeno.
3. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el átomo de flúor está enlazado en la posición *para* con respecto al anillo piperidínico.
- 10 4. (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-Dihidro-2-benzofuran-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil) piperidina o una sal farmacológicamente aceptable de esta.
5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
- 15 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que es un agente antidepresivo.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que es un agente para el tratamiento o la prevención de la eyaculación precoz.