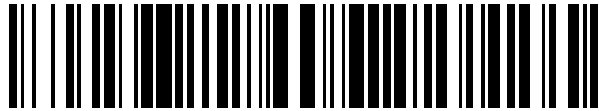


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 875**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4458 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 211/22 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2012** **E 16195856 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020** **EP 3153168**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de facetoperano**

30 Prioridad:

29.11.2011 FR 1160902

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

12.11.2020

73 Titular/es:

**NLS PHARMA AG (100.0%)
Breitenweg 10
6370 Stans, CH**

72 Inventor/es:

**KONOFAL, ERIC y
FIGADERE, BRUNO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 792 875 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

Procedimiento de síntesis de facetoperano

La invención se refiere al campo del tratamiento del trastorno por déficit de la atención e hiperactividad.

Antecedente tecnológico de la invención:

5 El trastorno por déficit de la atención e hiperactividad (TDAH) asocia a una hiperactividad del comportamiento, una falta de atención, y una impulsividad. El diagnóstico se basa en criterios clínicos definidos en el *Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux* (DSM-IV TR). El TDAH es ante todo la expresión exagerada, permanente y continua de manifestaciones del comportamiento que no se deben a una carencia educativa, pedagógica o socio-económica.

10 Este trastorno es un motivo frecuente de consulta en psicopatología del niño. Su prevalencia en la población general infantil es según los estudios del 2 al 5%. Los signos de falta de atención pueden persistir más allá de la infancia y son responsables de dificultades sociales, relacionales y afectivas. Hasta el 60% de los niños que padecen TDAH siguen presentando síntomas característicos en la edad adulta, aunque la presentación típica corresponde a criterios totalmente diferentes (trabajo, relaciones, paternidad,...). Los estudios han mostrado que el trastorno es clínicamente
15 significativo en la edad adulta, con disfunciones en el plano profesional, familiar y afectivo. Además, la comorbilidad es elevada, y puede complicar el diagnóstico y el tratamiento.

El ritalín® (hidrocloruro de metilfenidato) es actualmente el medicamento más prescrito para tratar el TDAH, pero no está exento de efectos secundarios, que pueden ser graves.

20 La patente de EE.UU. US 2 928 835 tiene por objeto los ésteres de 2-piperidilfenil-metanol. Esta patente describe principalmente la síntesis de facetoperano en forma racémica y el desdoblamiento de los enantiómeros por resolución racémica.

Las solicitudes de patente FR 2 842 804, FR 2 861 074 y WO 03/089411 tienen por objeto los derivados de N-(fenil(piperidinil-2-il)metil]benzamida y su procedimiento de preparación.

25 Thai et al. (J. Med Chem, 1998, 41(4), 591-601) describe la síntesis asimétrica de metilfenidato y de sus derivados sustituidos en *para* y su evaluación farmacológica.

Existe actualmente una necesidad de un medicamento eficaz para tratar un TDAH que sea preferentemente menos tóxico que el ritalín.

Resumen de la invención:

30 La invención tiene por objeto un procedimiento de preparación del enantiómero (S,S) de acetato de alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo (dextrofacetoperano) de fórmula (II), como se describe en las reivindicaciones.

También se describe el alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, para una utilización en el tratamiento de un TDAH.

Preferentemente se utiliza el acetato del alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol en forma treo (facetoperano) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Según un aspecto particular, dicho facetoperano está en su forma dextrógira.

En otro aspecto particular, dicho facetoperano está en su forma levógira.

También se describe un procedimiento de síntesis del enantiómero (S,S) de alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol.

Pie de las Figuras:

La **Figura 1** es un esquema del ensayo del laberinto en T: c0, c1 y c2 son los límites de las puertas de guillotina.

40 La **Figura 2** presenta una comparación por histograma de un ensayo del comportamiento en rata joven, sometida al ensayo de laberinto en T, un modelo del TDAH. Los resultados se presentan en fase "premedicamento" (columnas izquierdas), con medicamento (columnas centrales), y "post-medicamento" (columnas derechas). El número de opciones de la rata para la recompensa grande pero diferida en 30 s es un indicador del nivel de impulsividad (cuanto mayor es el número de opciones, menos se considera el animal como impulsivo). El facetoperano se compara con el
45 metilfenidato.

Descripción detallada de la invención:

Definiciones

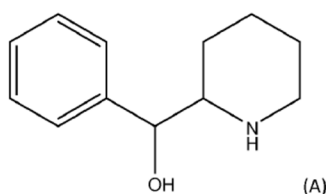
Según la invención, el término "tratamiento" significa tratamiento curativo o profiláctico del TDAH o de uno de sus síntomas, en particular la falta de atención, la hiperactividad, o la impulsividad. Este término incluye la mejora de los síntomas de la enfermedad.

5 El "paciente" que presenta un TDAH es un humano, niño, adolescente o adulto. Más particularmente, el paciente es un sujeto de inteligencia normal, evaluable mediante un ensayo del Coeficiente Intelectual superior a 80 (mediante una evaluación intelectual, como el WISC-IV, por ejemplo). El sujeto no presenta por lo tanto ninguna deficiencia o retraso mental, incluidos los trastornos del comportamiento o motores ligados a un retraso del desarrollo mental (retraso intelectual), como la oligofrenia o la hipercinesia de origen neurológico.

10 Según la invención, un "diastereoisómero eritro" de un compuesto que presenta dos carbonos asimétricos engloba al enantiómero (R,S) y al enantiómero (S,R) de dicho compuesto así como sus mezclas racémicas.

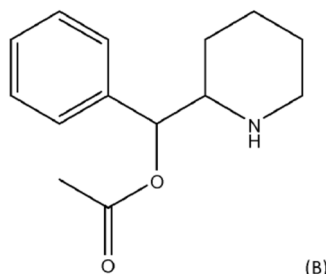
Un "diastereoisómero treo" de un compuesto que presenta dos carbonos asimétricos engloba al enantiómero (R,R) y al enantiómero (S,S) de dicho compuesto así como sus mezclas racémicas.

En el marco de la presente invención, el compuesto de fórmula (A):



15 se designa de forma indiferente por alfa-fenil-2-piperidinometanol o fenil(piperidin-2-il)metanol, o también alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol.

Se entiende por "facetoperano" el diastereoisómero treo del acetato del alfa-fenil-2-piperidinometanol. El acetato del alfa-fenil-2-piperidinometanol también se denomina en parte siguiente de la memoria acetato de fenil(piperidin-2-il)metilo o acetato de alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo y está representado por la fórmula (B).

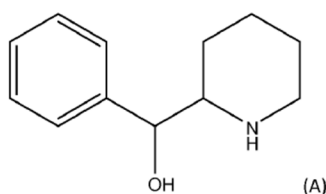


20 En la parte siguiente de la memoria, se entiende por levofacetoperano el enantiómero levógiro del facetoperano, es decir el enantiómero (R,R).

Igualmente, se entiende por dextrofacetoperano el enantiómero dextrógiro del facetoperano es decir el enantiómero (S,S).

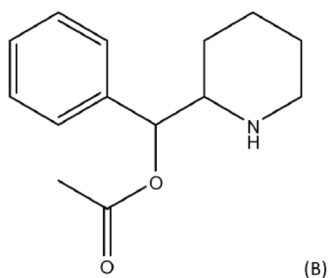
25 *Compuestos útiles:*

Los compuestos útiles son el alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol de fórmula (A), o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, solos o en mezcla.



En particular se prefiere el éster en forma de acetato.

30 El acetato del alfa-fenil-2-piperidinometanol de fórmula (B) se ha sintetizado en los años 1950 con el código 7890RP, por los Laboratorios de Investigación de la Sociedad Rhône Poulenc (cf US 2.928.835).



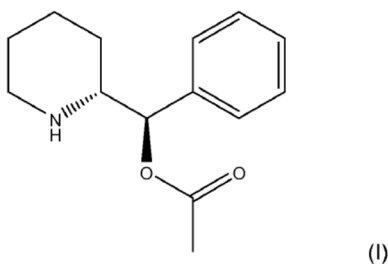
También se describen los diferentes diastereoisómeros treo y eritro del alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol, sus sales y sus ésteres farmacéuticamente aceptables ya estén en forma racémica o en forma enantiomérica.

Se prefieren los diastereoisómeros treo de estos compuestos.

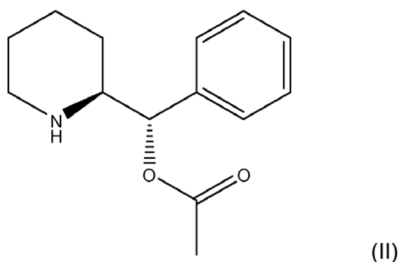
- 5 Según un aspecto preferido, se describe el diastereoisómero treo del acetato de alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para una utilización en el tratamiento de un trastorno por déficit de la atención e hiperactividad (TDAH).

- 10 Según cierto aspecto, se utiliza el diastereoisómero treo del acetato de alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma racémica, es decir en la forma de una mezcla de sus enantiómeros (S,S) y (R,R).

Según otro aspecto, se utiliza la forma levógira del treo-acetato de alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La forma levógira corresponde al enantiómero (R,R). Esta forma inicialmente codificada 8228RP, se ha designado a continuación como levofacetoperano (fórmula I).



- 15 Según un aspecto suplementario, se utiliza la forma dextrógira del treo-acetato de alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo es decir el enantiómero (S,S), que se puede denominar aquí dextroacetoperano de fórmula (II).



- 20 Sin querer estar ligado a ninguna teoría, el Solicitante opina que la utilización del enantiómero dextrógiro del acetoperano o de una mezcla racémica enriquecida en enantiómero dextrógiro del acetoperano es ventajosa cuando se desea tratar un TDAH sin provocar en el paciente un efecto sedativo.

Se entiende por "una mezcla racémica del acetoperano enriquecido en enantiómero dextrógiro" una mezcla para la que el porcentaje molar de enantiómero dextrógiro (es decir (S,S) es superior al 50%, preferentemente superior al 70% y de forma todavía más preferente superior al 90%, calculándose el porcentaje molar de enantiómero dextrógiro con respecto al número de moles totales de acetoperano de dicha mezcla.

- 25 Un porcentaje molar de enantiómero dextrógiro superior al 90% engloba un porcentaje de enantiómero dextrógiro superior al 92%, al 93%, al 94%, al 95%, al 96%, al 97% y al 98%.

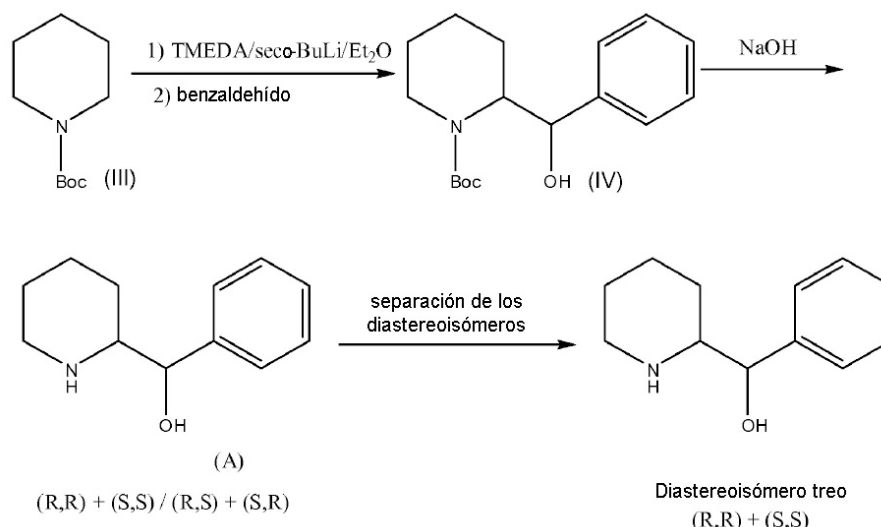
Preferentemente, se utiliza el dextroacetoperano, preferentemente todavía en forma de una sal, por ejemplo un hidrocloreuro.

Procedimiento de síntesis de los compuestos descritos:

Los compuestos descritos se pueden producir mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica. El experto en la técnica podrá remitirse en particular a la patente US2.928.835 que describe la obtención del facetoperano en forma racémica y en forma levógira.

- 5 De forma general, el facetoperano, o una de sus sales, en forma racémica o en forma de enantiómero (S,S) o (R,R), se puede obtener a partir del alfa-fenil-(piperidin-2-il)-metanol en forma treo.

El treo-alfa-fenil-(piperidin-2-il)-metanol se puede obtener según el siguiente esquema de reacción:



- 10 Este esquema de reacción comprende las siguientes etapas:

1. La alfa-litaci3n del derivado N-Boc-piperidina (III) seguida de una sustituci3n electr3fila del intermedio formado en presencia del benzaldeh3do de forma que se obtenga el derivado N-(Boc)- α -fenil(piperidin-2-il)metanol (IV). Es evidente que el grupo Boc se puede reemplazar por cualquier otro grupo protector conocido por el experto en la t3cnica para la protecci3n de la funci3n amina.

- 15 2. El tratamiento del derivado N-(Boc)- α -fenil(piperidin-2-il)metanol (IV) en medio b3sico para obtener el fenil(piperidin-2-il)metanol en forma de mezcla diastereoisom3rica, y

3. La separaci3n del diastereois3mero treo del alfa-fenil-(piperidin-2-il)-metanol del diastereois3mero eritro que se puede efectuar mediante cualquier m3todo de separaci3n adaptado. Se puede tratar por ejemplo de una etapa de cromatograf3a en columna de s3lice de la mezcla de diastereois3meros obtenida en la etapa 2 utilizando un eluyente adaptado.
- 20

El facetoperano en forma rac3mica se puede obtener por acetilaci3n del diastereois3mero del alfa-fenil-(piperidin-2-il)-metanol obtenido en la etapa 3.

El facetoperano en forma de enanti3mero (R,R) o (S,S) se puede obtener:

- por desdoblamiento del facetoperano en forma rac3mica o
- 25 - por desdoblamiento del treo-fenil-(piperidin-2-il)-metanol en forma rac3mica seguido por la acetilaci3n del o de los enanti3meros aislados.

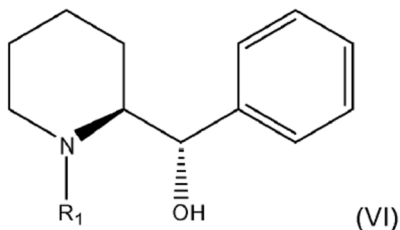
- El desdoblamiento del facetoperano o del treo-fenil-(piperidin-2-il)-metanol se puede realizar mediante m3todos cl3sicos de resoluci3n enantiom3rica, por ejemplo, por cromatograf3a en fase estacionaria quiral o por cristalizaci3n preferencial por medio de un agente de desdoblamiento, generalmente un compuesto quiral tal como el 3cido t3rtrico, el 3cido camforsulf3nico, el 3cido dibenzoilt3rtrico o incluso la N-acetil-leucina.
- 30

A modo de ejemplo, la patente US2.928.835 describe la separaci3n de los enanti3meros (S,S) y (R,R) del treo-fenil-(piperidin-2-il)-metanol por cristalizaci3n fraccionada por medio del 3cido (-)dibenzoilt3rtrico en propanol. En las condiciones espec3ficas descritas en el documento US2.928.835, el enanti3mero dextr3giro permanece en disoluci3n mientras que el enanti3mero lev3giro precipita en forma de sal de dibenzoiltartrato. De la misma forma, se espera que

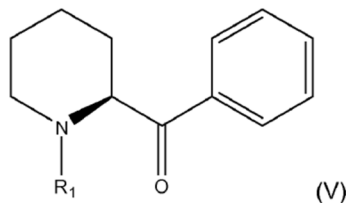
la utilización del ácido (+)-dibenzoiltátrico permita la cristalización selectiva del enantiómero dextrógiro del facetoperano.

5 El Solicitante ha mostrado que la reducción del derivado Boc de la fenil-(piperidin-2-il)-metanona por el tri-*sec*-butilborohidruro de litio (L-Selectride®) permite obtener un intermedio clave para la obtención del dextrofacetoperano, es decir, el alfa-fenil-(piperidin-2-il)-metanol en forma de enantiómero (S,S), eventualmente en forma protegida.

Así, se describe un procedimiento de preparación del compuesto en forma de enantiómero (S,S) de fórmula (VI):



en la que R₁ representa un hidrógeno o un grupo protector, comprendiendo dicho procedimiento la reducción del compuesto de fórmula (V)



10

con una sal alcalina de tri-*sec*-butilborohidruro.

Las sales alcalinas de tri-*sec*-butilborohidruro engloban las sales de litio, de potasio y de sodio.

Según un aspecto preferido, la sal alcalina de tri-*sec*-butilborohidruro es el tri-*sec*-butilborohidruro de litio.

15

El grupo protector puede ser cualquier grupo protector de la función amina conocido por el experto en la técnica. En particular, se puede tratar de un grupo que genera un impedimento estérico. Según la invención, R₁ es el grupo Boc (*tert*-butiloxicarbonilo).

En un modo de realización particular de este procedimiento, R₁ es un grupo Boc y la sal alcalina de tri-*sec*-butilborohidruro es el tri-*sec*-butilborohidruro de litio.

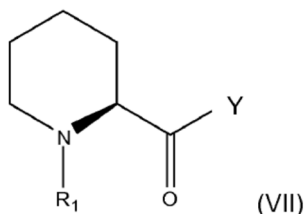
20

El compuesto de fórmula (V) corresponde a la (S)-fenil-(piperidin-2-il)-metanona en forma protegida o no protegida. La (S)-fenil-(piperidin-2-il)-metanona se puede obtener por cualquier método conocido por el experto en la técnica.

El Solicitante ha demostrado que este compuesto se puede obtener de forma ventajosa por reacción de una amida de Weinreb con un compuesto organometálico adaptado.

En un modo particular de realización, el procedimiento según la invención comprende las siguientes etapas:

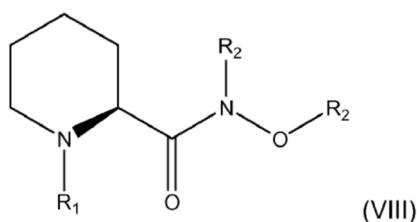
- (i) La reacción del compuesto de fórmula (VII)



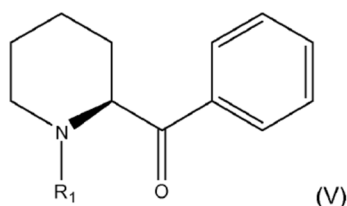
25

en la que R₁ representa H o un grupo protector e Y representa OH, F, Cl, Br o OCH₃.

con una N,O-dialquilhidroxilamina de fórmula NHR₂OR₂ en la que R₂ representa un alquilo, preferentemente de C₁-C₆, de forma que se obtenga el compuesto de fórmula (VIII)

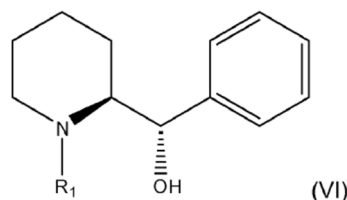


(ii) La reacción del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto organometálico PhM en el que Ph representa un grupo fenilo y M representa Li, MgX o ZnX donde X es un halógeno elegido entre I, Br y Cl de forma que se obtenga el compuesto de fórmula (V)



5

(iii) La reducción del compuesto de fórmula (V) mediante una sal de tri-*sec*-butilborohidruro para obtener el alcohol de fórmula (VI) o una sal de éste, en forma de enantiómero (S,S).



10 En algunos modos de realización del procedimiento según la invención la etapa (i) del procedimiento se caracteriza por una, varias o todas las características siguientes:

- Y es OH,
- R₂ es Me, y
- PhM es el fenil-litio.

15 En la etapa (i), cuando el compuesto de fórmula (VII) es un ácido carboxílico (Y = OH), la reacción entre dicho ácido carboxílico y la N,O-dialquilhidroxilamina se puede realizar por medio de uno o varios agentes de acoplamiento peptídico tales como las carbodiimidas y las sales de fosonio. Se pueden citar como ejemplo agentes de acoplamiento peptídico, el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio.

Es evidente que cada etapa del procedimiento anterior se puede realizar en presencia de un disolvente y, eventualmente, en presencia de una base o de un ácido.

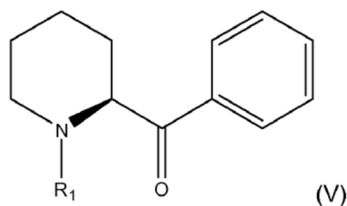
20 El procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (VI) en forma de enantiómero (S,S) puede ser ventajosamente utilizado en la preparación del acetato del alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol en forma de enantiómero (S,S).

25 Así, la invención tiene por objeto un procedimiento de preparación del enantiómero (S,S) del acetato del alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol (dextroacetoperano) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

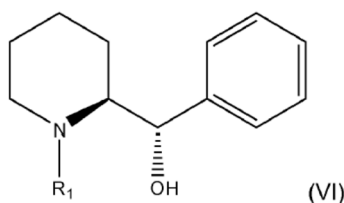
- la preparación del compuesto de fórmula (VI) en forma de enantiómero (S,S) tal como se ha expuesto anteriormente, y
- la acetilación del compuesto de fórmula (VI), eventualmente seguida por la desprotección de la función amina del grupo piperidina cuando R₁ es un grupo protector.

30 En otras palabras, el procedimiento de preparación del enantiómero (S,S) del acetato de alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo (dextroacetoperano) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la invención comprende las siguientes etapas:

- La reducción mediante una sal alcalina de tri-*sec*-butilborohidruro del compuesto de fórmula (V)



en la que R₁ representa H o un grupo protector, para obtener el alcohol o una sal de éste, en forma de enantiómero (S,S) de fórmula (VI):



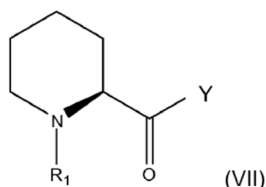
- 5
- La acetilación del alcohol de fórmula (VI), eventualmente seguida por la desprotección de la función amina del grupo piperidina cuando R₁ es un grupo protector.

La etapa de acetilación se puede realizar mediante métodos bien conocidos por el experto en la técnica, en particular, haciendo reaccionar el alcohol de fórmula (VI) con el anhídrido acético o el cloruro de etanoilo.

- 10
- En lo que se refiere a los grupos protectores de la función amina así como a los métodos que permiten su introducción o su separación, se podrá remitir al libro de referencia de Green (*"Greene's Protective Groups in Organic Synthesis"*, 2006, John Wiley & Sons Inc; 4ª edición). Si R₁ es un grupo Boc, la etapa de desprotección del grupo piperidina se puede realizar por hidrólisis ácida, por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico o de ácido trifluoroacético.

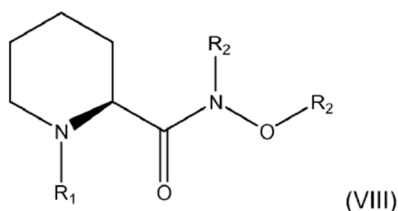
En un modo particular de realización, el procedimiento según la invención comprende las siguientes etapas:

- 15
- (i) La reacción del compuesto de fórmula (VII)

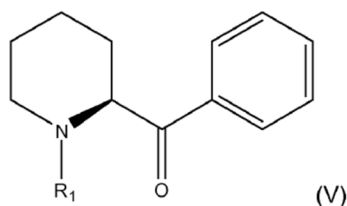


en la que R₁ representa H o un grupo protector e Y representa OH, F, Cl, Br u OCH₃,

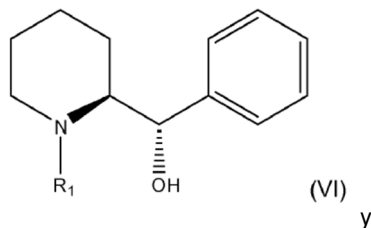
con una N,O-dialquilhidroxilamina de fórmula NHR₂OR₂ en la que R₂ representa un alquilo, preferentemente de C₁-C₆, de forma que se obtenga el compuesto de fórmula (VIII)



- 20
- (ii) La reacción del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto organometálico PhM en la que Ph representa un grupo fenilo y M representa Li, MgX o ZnX donde X es un halogenuro elegido entre I, Br y Cl de forma que se obtenga el compuesto de fórmula (V)



(iii) La reducción del compuesto de fórmula (V) mediante una sal alcalina de tri-*sec*-butilborohidruro para obtener el alcohol de fórmula (VI) o una sal de éste, en forma de enantiómero (S,S)



- 5 (iv) La acetilación del alcohol de fórmula (VI), eventualmente seguida por la desprotección de la función amina del grupo piperidina cuando R₁ representa un grupo protector, para obtener el enantiómero (S,S) del acetato del alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol.

Los modos particulares de realización descritos para la preparación del compuesto de fórmula (VI) en forma de enantiómero (S,S) son aplicables al procedimiento de preparación del dextroacetoperano según la invención.

- 10 Es evidente que cada etapa del procedimiento según la invención se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente y, eventualmente, en presencia de una base o de un ácido.

Formulación

También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito anteriormente, solo o en mezcla, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 Las composiciones se pueden administrar de diferentes maneras y en diferentes formas. Así, se pueden administrar de manera sistémica, por vía oral, por inhalación o por inyección, como por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, intraarterial, etc., siendo preferidas las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral y por inhalación. Para las inyecciones, los compuestos generalmente se presentan en forma de suspensiones líquidas, que se pueden inyectar por ejemplo por medio de jeringuillas o de perfusiones. A este respecto, los compuestos
- 20 generalmente se disuelven en disoluciones salinas, fisiológicas, isotónicas, tamponadas, etc. compatibles con un uso farmacéutico y conocidas por el experto en la técnica. Así, las composiciones pueden contener uno o varios agentes o vehículos elegidos entre los dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, etc. Agentes o vehículos utilizables en formulaciones líquidas y/o inyectables son principalmente la metilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, el polisorbato 80, el manitol, la gelatina, la lactosa, aceites vegetales, la acacia, etc.
- 25 Los compuestos también pueden ser administrados en forma de geles, aceites, comprimidos, supositorios, polvos, cápsulas duras, cápsulas, aerosoles, etc. eventualmente por medio de formas farmacéuticas ó de dispositivos que aseguran la liberación prolongada y/o retardada. Para este tipo de formulación, se utiliza ventajosamente un agente tal como la celulosa, carbonatos o almidones.

Según un aspecto preferido, el compuesto se utiliza en una forma apropiada para una administración por vía oral.

- 30 Preferentemente puede estar en una forma apropiada para una liberación prolongada.

Preferentemente todavía, también puede estar en forma de una asociación o de una mezcla de microgránulos de liberación inmediata, y de microgránulos de liberación prolongada.

Indicaciones terapéuticas

- 35 Se describe el tratamiento de un trastorno de la atención, más particularmente del trastorno por déficit de la atención e hiperactividad (TDAH), mediante la alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol, o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, en particular el derivado acetato, más particularmente el dextroacetoperano.

El compuesto se puede administrar en monoterapia o en asociación con uno u otros varios principios activos, incluidos los psicoestimulantes (como el metilfenidato o la anfetamina).

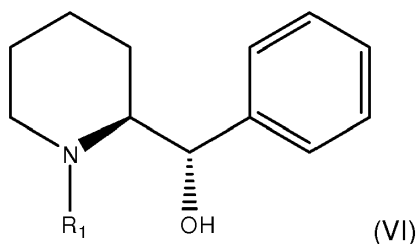
De forma general, los compuestos pueden ser útiles para tratar en cualquier sujeto (adulto o niño), los trastornos del sueño o de mantenimiento de la vigilia (narcolepsia, hipersomnía), trastornos del humor, trastornos del comportamiento (agitación, inestabilidad), el trastorno oposicionista (con o sin provocación), los trastornos ansiosos, los trastornos de la personalidad (trastorno generalizado del desarrollo, estados límites, esquizofrenia), la enfermedad del Alzheimer, las demencias del anciano (demencia frontotemporal, corticobasal, enfermedad con Cuerpos de Lewy), la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Gilles de la Tourette, los temblores esenciales, y el síndrome de piernas inquietas (SPI).

Finalmente, se describe un método de tratamiento de estos trastornos o enfermedades, en particular del trastorno por déficit de la atención e hiperactividad (TDAH), en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol, o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, en particular el derivado acetato, más particularmente el dextrofacetoperano.

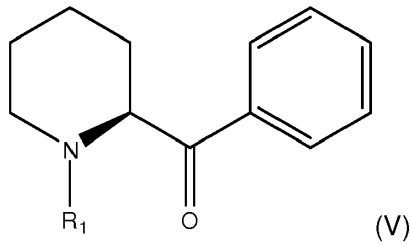
Para el tratamiento de un trastorno de la atención, y en particular del TDAH, se prefieren dosis diarias de aproximadamente 5 a 1000 mg, preferentemente aproximadamente 5 a 500 mg, preferentemente todavía 5 a 100 mg, preferentemente todavía aproximadamente 5 a 30 mg, 5 a 20 mg, o 5 a 10 mg. Preferentemente se administran dosis fraccionadas al paciente.

También se describen los distintos aspectos siguientes:

1. Alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol, o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, para una utilización en el tratamiento de un trastorno por déficit de la atención e hiperactividad (TDAH).
2. Acetato de alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo en forma treo (facetoperano) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para una utilización según el modo de realización 1, en el tratamiento de un TDAH.
3. Acetato de alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo en forma treo (facetoperano) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para una utilización según el modo de realización 2, en el tratamiento de un TDAH, estando dicho facetoperano en su forma dextrógira.
4. Acetato de alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo en forma treo (facetoperano) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para una utilización según el modo de realización 2, en el tratamiento de un TDAH, estando dicho facetoperano en su forma levógira.
5. Alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol, o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, en particular el derivado acetato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para una utilización según uno de los modos de realización 1 a 4, en el tratamiento de un TDAH en adultos.
6. Alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol, o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, en particular el derivado acetato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para una utilización según uno de los modos de realización 1 a 5, en una forma apropiada para una administración por vía oral.
7. Alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol, o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, en particular el derivado acetato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para una utilización según el modo de realización 6, en una forma apropiada para una liberación prolongada.
8. Alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol, o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, en particular el derivado acetato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para una utilización según el modo de realización 6, en forma de una asociación o de una mezcla de microgránulos de liberación inmediata, y de microgránulos de liberación prolongada.
9. Procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (VI) en forma de enantiómero (S,S):



en la que R₁ representa un hidrógeno o un grupo protector, comprendiendo dicho procedimiento la reducción del compuesto de fórmula (V)



con una sal alcalina de tri-sec-butilborohidruro.

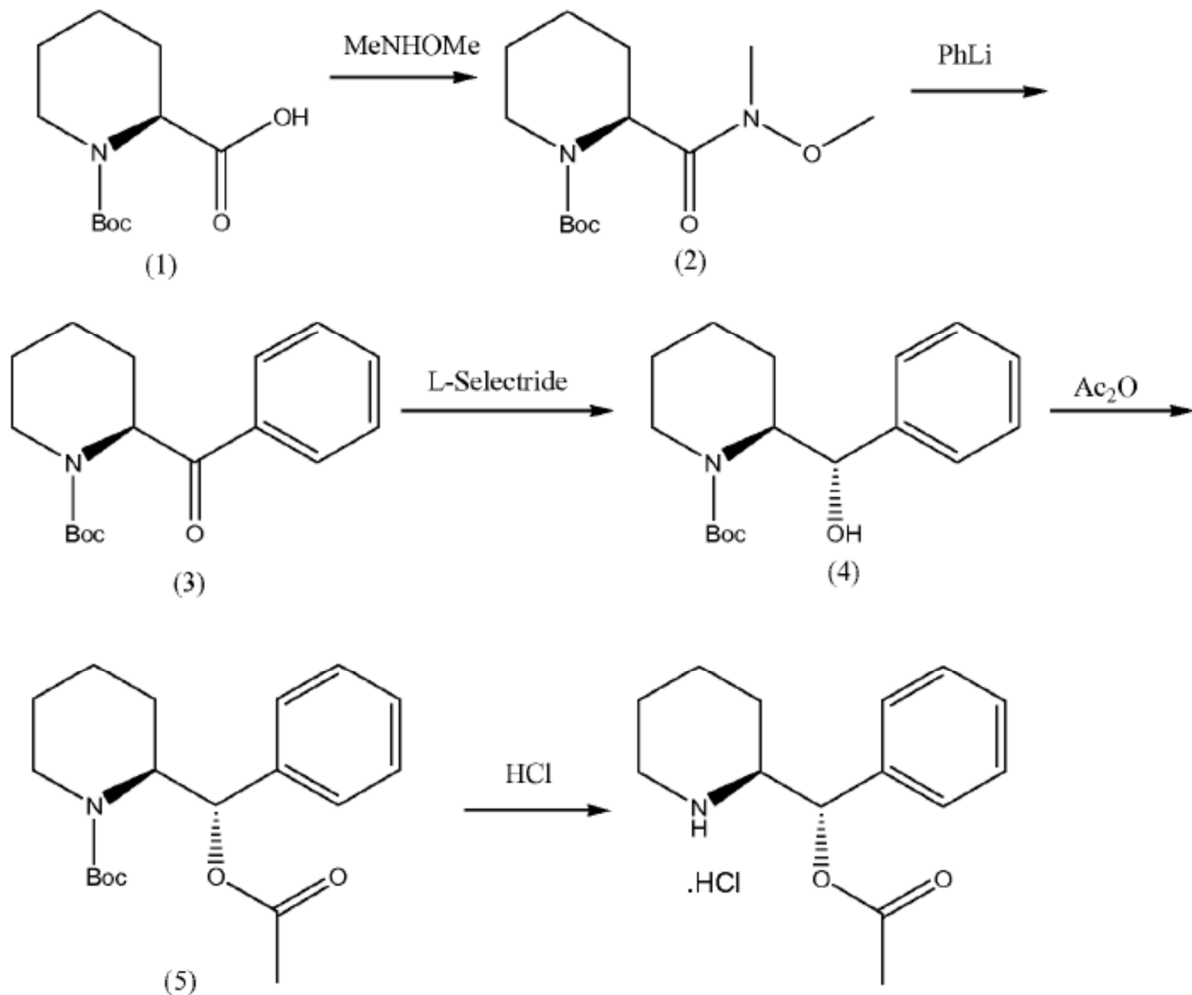
5 10. Procedimiento de preparación del enantiómero (S,S) del acetato del alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo (dextrofacetoperano) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

- la preparación del compuesto de fórmula (VI) en forma de enantiómero (S,S) según el procedimiento definido en el modo de realización 9, y
- la acetilación del compuesto de fórmula (VI), eventualmente seguida por la desprotección de la función amina del grupo piperidina cuando R₁ es un grupo protector.

10 Los ejemplos y figuras a continuación ilustran la invención sin limitar su alcance.

1. Ejemplo de síntesis del hidrocloreto de dextrofacetoperano:

El hidrocloreto de dextrofacetoperano se ha obtenido según el siguiente esquema de síntesis en la forma de un polvo blanco con un rendimiento total de 20% a 25% y una pureza superior a 97%.



5 En atmósfera de argón, el ácido (1) (0,5 g, $2,13 \cdot 10^{-3}$ moles) se disuelve en CH_2Cl_2 . A esta disolución, se añade el hidrocloreto de *N*-O-dimetilhidroxilamina (0,254 g, $2,55 \cdot 10^{-3}$ moles) y la trietilamina ($7,51 \cdot 10^{-3}$ moles). Se añade entonces el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP) (1,06 g, $2,343 \cdot 10^{-3}$ moles) y el medio de reacción se agita durante 6 horas. El medio de reacción se diluye a continuación en CH_2Cl_2 y se transfiere a una ampolla de bromo que contiene HCl 1M. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 , luego con NaCl saturado, y finalmente con agua. Se seca sobre Na_2SO_4 y luego después de filtración y evaporación del disolvente, el aceite obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo 8:2) para dar el hidroxamato (2) (0,479 g, 83%).

10 El hidroxamato (2) (0,470 g, $1,72 \cdot 10^{-3}$ moles) se disuelve en éter etílico, se coloca en atmósfera de nitrógeno y se enfría a -23°C . Se añade a continuación el fenililito (1,8M en dibutiléter, 0,955 mL, $1,72 \cdot 10^{-3}$ moles). Después de 3 horas de agitación, el medio de reacción se añade a una disolución de KH_2PO_4 1M con hielo picado. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, se seca, se filtra y se evapora. El aceite obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo 8:2) para obtener la cetona (3) (0,253 g, 52%).

15 La cetona (3) (0,365 g, $1,26 \cdot 10^{-3}$ moles) en THF anhidro y en atmósfera de nitrógeno se enfría a -78°C . Entonces se añade L-Selectride (1M en THF, 3,79 mL, $3,78 \cdot 10^{-3}$ moles). Después de 5 horas de agitación a esta temperatura, se añaden agua y luego agua oxigenada al 35% al medio de reacción que se agita después durante 2 horas. La disolución obtenida se diluye a continuación en agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, y luego con NaCl saturado, se secan sobre Na_2SO_4 , y luego se filtran y finalmente se evaporan. El aceite obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo 8:2) para obtener el alcohol (4) (0,277 g, 76%).

25 El alcohol (4) (0,265 g, $0,91 \cdot 10^{-3}$ moles), trietilamina (0,378 mL, $2,73 \cdot 10^{-3}$ moles), 4-DMAP (5,55 mg, $4,55 \cdot 10^{-5}$ moles) y anhídrido acético (0,516 mL, $5,46 \cdot 10^{-3}$ moles) se agitan a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación la disolución se alcaliniza con 10% K_2CO_3 y se extrae con éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 , y luego se filtran y evaporan. El producto obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo 8:2) para obtener el acetato (5) (0,291 g, 95%).

El acetato (5) (5,7 mg, $1,71 \cdot 10^{-5}$ moles) se disuelve en éter etílico y se añade entonces ácido clorhídrico 12N (0,02 mL). Después de 15 minutos de agitación la disolución se evapora y se seca con bomba de paletas para obtener el dextroacetoperano (4 mg, 87%) en forma de un polvo blanco.

El producto obtenido presenta las siguientes características:

30 RMN ^1H (300 MHz, MeOD), δ en ppm: 7,46 (m, 5H), 5,73 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,36 (agua en metanol deuterado), 3,11 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,52-1,97 (m, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, MeOD), δ en ppm: 171,2; 136,9; 130,5; 130,1 (2C); 128,6 (2C); 77,5; 60,5; 46,3; 26,5; 23,2; 22,5; 20,9.

IR (cm^{-1}): 1741, 1223, 1023, 769, 703

35 Poder rotatorio: $[\alpha]^{589}_{\text{D}} = +40$ (c = 0,05 MeOH),

Exceso enantiomérico > 90%

CCM: Rf = 0,43 con eluyente DCM/MeOH

Espectrometría de masas (ESI): 234 ($[\text{M}+1]^+$)

40 2. Ejemplo de ensayo biológico: Estudio del comportamiento de ratas sometidas al ensayo de laberinto en T, un modelo del TDAH

2.1. Modelo:

45 El ensayo de comportamiento del laberinto en T permite medir la capacidad para esperar que manifiesta el animal joven (aquí, la rata) cuando se le hace elegir entre una recompensa alimenticia rápida e inmediata o una recompensa grande pero diferida. Este ensayo permite apreciar la capacidad de espera, es decir el nivel de impulsividad. En las ratas Wistar jóvenes, el metilfenidato (ritalín®) parece aumentar el número de elecciones para la recompensa grande pero diferida. Este resultado también es el que se encuentra con otros medicamentos estimulantes amfetamínicos (anfetamina), con los inhibidores de la recaptura de la noradrenalina "no estimulantes" (atomoxetina, mazindol), pero también con agentes eugeroicos (modafinilo, laflumide).

50 Dado que estos medicamentos reducen los síntomas (como la impulsividad del TDAH), el ensayo del laberinto en T, en animales jóvenes es apropiado para ensayar la mejora del control de la impulsividad por medicamentos para el tratamiento del TDAH.

2.2. Objetivo:

Mostrar si el facetoperano, administrado por vía intraperitoneal (IP) en dosis equivalente a la del metilfenidato mejora la capacidad de espera en las ratas Wistar jóvenes sometidas al ensayo del laberinto en T. Una mejora de la capacidad de espera con este compuesto indicaría que este compuesto reduce la impulsividad y en consecuencia podría ser útil en el tratamiento del TDAH. El metilfenidato se utiliza como producto de referencia en este experimento.

5 2.3. Protocolo:

Los experimentos se han realizado entre 8 horas y 18 horas a temperatura ambiente ($22 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$) con iluminación artificial en condiciones tranquilas.

Se han utilizado ratas AF Wistar macho (Centre d'Élevage René Janvier, Francia), de 22 días al principio del experimento y entre 30 y 42 días en el momento de la administración de las moléculas.

10 Las moléculas ensayadas son:

- Metilfenidato (MPH): 3 mg/kg por vía intraperitoneal (IP)
- Facetoperano (compuesto en forma racémica llamado BLK-010 en este ensayo): 1 mg/kg por vía intraperitoneal (IP)
- Placebo: 1 mL/kg por vía intraperitoneal (IP)

15 Los experimentos se han realizado en dos dispositivos de laberinto en T idénticos en tubo de plástico gris opaco (diámetro interno: 7,5 cm), que consisten en un pasillo de partida (30 cm de largo), una caja de plástico transparente (10 cm de ancho, 10 cm de profundidad, 10 cm de altura) y dos brazos (35 cm de longitud) cada uno de ellos conducente a una caja rectangular de plástico negro (18 cm de ancho, 30 cm de profundidad, 10 cm de altura). Cf **Figura 1**. Se pueden insertar puertas de guillotina amovibles de plástico gris en las hendiduras verticales, situadas en la entrada del pasillo de partida y en cada extremo de los brazos. Una de las cajas-objetivo (izquierda o derecha, según las ratas) se provee constantemente de una recompensa grande, la otra de una pequeña recompensa. Las recompensas grande y pequeña consisten, respectivamente, en 5 y 1 bolitas (20 mg, Technical & Scientific Equipment GmbH, Alemania). Las bolitas se colocan en una cubeta traslúcida antes de cada ensayo.

Fases de entrenamiento

25 1ª fase - habituación. Los animales se someten en primer lugar a dos a seis sesiones de 5 minutos de habituación. La rata se introduce cuidadosamente en el pasillo de partida, que se cierra a continuación con una puerta de guillotina introducida en las ranuras. Se deja al animal explorar libremente el dispositivo y comer las recompensas colocadas en cubetas.

30 2ª fase - pre-entrenamiento. Después de que una puerta se haya colocado en la hendidura c2 cerca de cada caja-objetivo, la rata se introduce en el pasillo de partida. Cuando entra en uno de los dos brazos, se inserta una puerta detrás de ella en la hendidura c1 cerca de la zona de elección y se retira la puerta colocada en la hendidura c2. En cuanto entra el animal en la caja-objetivo, la puerta se vuelve a colocar en la hendidura c2. La rata se recupera en la caja-objetivo en cuanto haya comido las bolitas. El animal se coloca de nuevo en su jaula durante 2 a 3 minutos. Cada rata se somete una a tres veces/día a cinco sesiones de ensayos. En 4 a 12 sesiones, la rata elige el brazo que da acceso a la recompensa grande en más del 80% de los ensayos. Entonces empieza el entrenamiento.

35 3ª fase - entrenamiento. En cuanto las ratas hacen 1 a 4 veces/día sesiones de entrenamiento de 5 ensayos durante los que se introduce un retraso antes del acceso a la recompensa grande. Después de que se haya colocado una puerta en la hendidura c2 cerca de cada caja-objetivo, la rata se introduce en el pasillo de partida. Cuando entra en uno de los dos brazos, se inserta una segunda puerta detrás de ella en la hendidura c1 después de la zona de elección, de forma que la rata que ha elegido el brazo que lleva a la recompensa grande se pueda detener en este brazo durante 30 segundos- el plazo de espera- antes de tener acceso al refuerzo. Si no, si el animal elige el brazo que lleva a la pequeña recompensa, la puerta colocada en la hendidura c2 se abre inmediatamente, permitiendo al animal entrar en la caja-objetivo. El ensayo de los medicamentos empieza cuando el animal elige la recompensa grande y retardada 30 segundos en 2 ensayos sobre 5 (o menos) durante dos sesiones consecutivas y en 1 ensayo sobre 5 (o menos) en la siguiente sesión. Los animales que no entran en este último criterio durante 12 sesiones se eliminan del experimento.

Las fases de ensayos se efectúan de la siguiente forma:

- 2 sesiones de control "premedicamento" ("cont-pre"),
- 2 sesiones de "medicamento",
- 50 - 2 sesiones de control "post-medicamento" ("cont-post").

Se han realizado dos sesiones de control premedicamento el mismo día, 2 a 4 horas de intervalo. Las sesiones con medicamento 1 y 2 se han realizado uno y dos días, respectivamente, después de las sesiones de control

premedicamento. Las dos sesiones de control postmedicamento se han realizado un día después de la sesión con medicamento 2. El BLK-10, el metilfenidato o el placebo se han administrado antes de cada sesión con medicamento.

Los animales se han repartido al azar en 3 grupos (n = 6 animales/grupo) y reciben un total de dos administraciones IP (una antes de cada sesión con medicamento) de:

- 5 - grupo metilfenidato (3 mg/kg) 30 minutos antes del ensayo,
- grupo BLK-010 (1 mg/kg) 30 minutos antes del ensayo.

2.4 Resultados

El análisis de datos se ha realizado para cada animal y el porcentaje de elección de "recompensa grande pero diferida" se ha calculado de igual manera.

- 10 Los resultados se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1

		Cont-pre	Medicamento	Cont-post
Placebo IP - 60 min (n = 6)	Media	1,17	1,17	1,50
	Desviación estándar	0,31	0,40	0,34
	≠ vs cont-pre: p=		1,000	0,465
	≠ vs. cont-post: p=	0,465	0,465	
Metilfenidato 3 mg/kg IP - 30 min (n = 6)	Media	1,17	3,67	0,83
	Desviación estándar	0,31	0,33	0,17
	≠ vs cont-pre: p=		0,007	0,363
	≠ vs. cont-post: p=	0,363	0,001	
Facetoperano (BLK-010) 1 mg/kg IP - 30 min (n = 6)	Media	1,17	4,17	0,33
	Desviación estándar	0,31	0,65	0,21
	≠ vs cont-pre: p=		0,003	0,042
	≠ vs. cont-post: p=	0,042	0,001	

- 15 El metilfenidato, utilizado como producto de referencia y el BLK-010 se administran antes del ensayo. Estas dos moléculas mejoran la capacidad de espera en las ratas Wistar jóvenes sometidas al ensayo del laberinto en T con respecto al control.

El compuesto BLK-010 aparece significativamente y estadísticamente también más eficaz que el metilfenidato en la capacidad de espera en las ratas Wistar jóvenes sometidas al ensayo del laberinto en T.

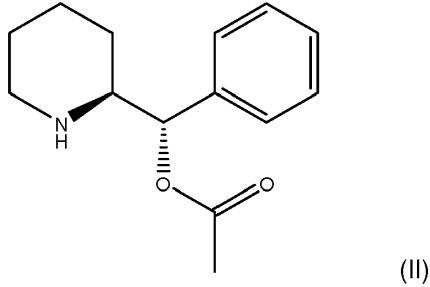
- 20 El compuesto BLK-010 es la única molécula que permite mejorar significativamente el comportamiento de la rata joven entre el "pretratamiento" y el "post-tratamiento" y aparece significativamente y estadísticamente más eficaz que el metilfenidato en la capacidad de espera en las ratas Wistar jóvenes sometidas al ensayo del laberinto en T (p = 0,042).

La mejora de la impulsividad se vuelve a encontrar en todos los animales (n = 6) tratados con el compuesto BLK-010 (facetoperano) (1 mg/kg). Ésta es significativamente mejor a la encontrada con el metilfenidato (3 mg/kg) (cf **Figura 2**).

- 25 El facetoperano (1 mg/kg) no conlleva ninguna habituación, ni siquiera gasto (antes y después del tratamiento). Es resistente con el tiempo (a lo largo de los diferentes ensayos) y se muestra siempre más eficaz que el metilfenidato (3 mg/kg).

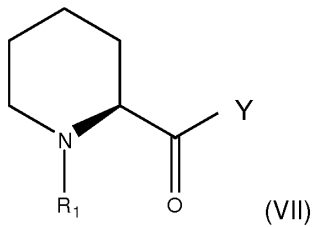
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación del enantiómero (S,S) de acetato de alfa-fenil(piperidin-2-il)metilo (dextrofacetoperano) de fórmula (II):

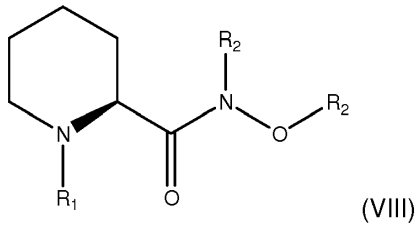


5 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho procedimiento comprende :

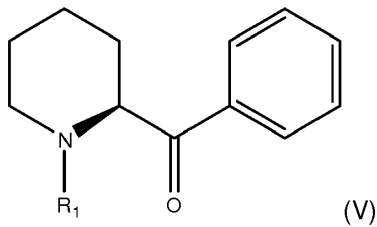
(i) La reacción del compuesto de fórmula (VII)



10 en la que R₁ representa el grupo protector BOC e Y representa OH, F, Cl, Br o OCH₃., con una N,O-dialquilhidroxilamina de fórmula NHR₂OR₂ en la que R₂ representa un alquilo, preferentemente de C₁-C₆, de forma que se obtenga el compuesto de fórmula (VIII)

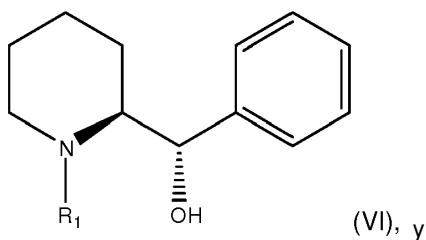


(ii) La reacción del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto organometálico PhM en el que Ph representa un grupo fenilo y M representa Li, MgX o ZnX donde X es un halogenuro elegido entre I, Br y Cl de forma que se obtenga el compuesto de fórmula (V)



15

(iii) La reducción del compuesto de fórmula (V) mediante una sal alcalina de tri-sec-butilborohidruro para obtener el alcohol de fórmula (VI) o una sal de éste, en forma de enantiómero (S,S).



(iv) La acetilación del alcohol de fórmula (VI) por reacción con anhídrido acético, seguida por la desprotección de la función amina del grupo piperidina por hidrólisis ácida, para obtener el enantiómero (S,S) del acetato del alfa-fenil(piperidin-2-il)metanol.

- 5
2. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, en el que la sal alcalina de tri-sec-butilborohidruro es una sal de litio.
 3. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1 ó 2, en el que Y es OH, R₂ es un metilo y PhM es fenil litio.

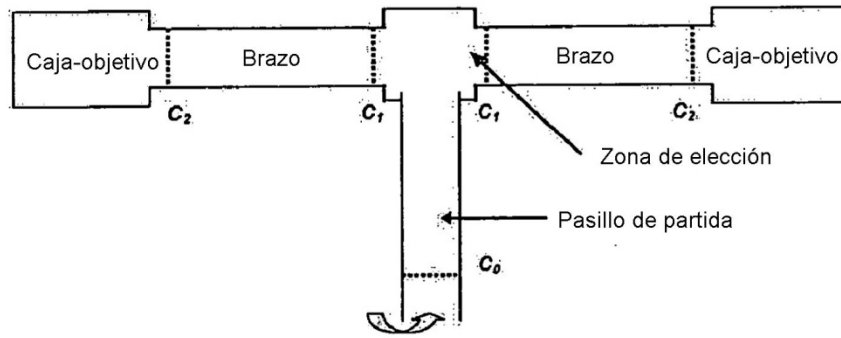


Fig. 1

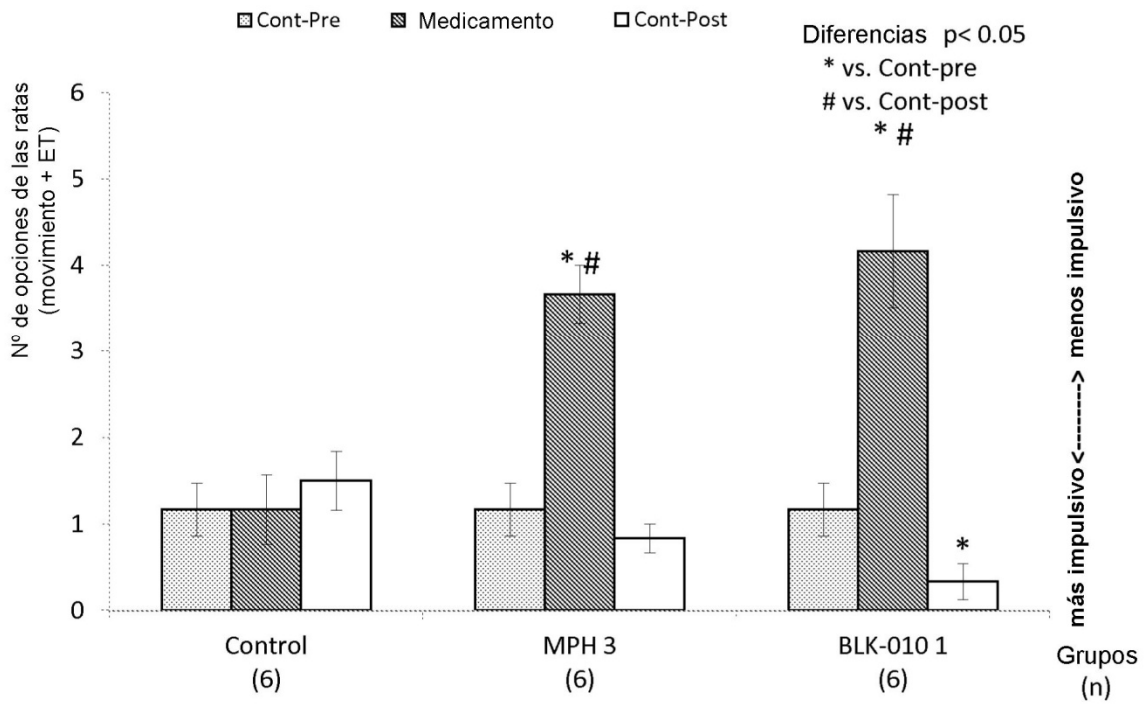


Fig. 2