



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) **PI0710856-7 A2**



(22) Data de Depósito: 12/04/2007
(43) Data da Publicação: 17/05/2011
(RPI 2106)

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

(54) Título: **METANOSULFATO DE 4-[(3-FLUOROFENOXI) FENILMETIL] PIPERIDINA: USOS, PROCESSO DE SÍNTESE E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS**

(30) Prioridade Unionista: 12/05/2006 EP 06380112.0,
13/07/2006 US 11/486,350

(73) Titular(es): FAES FARMA, S.A.

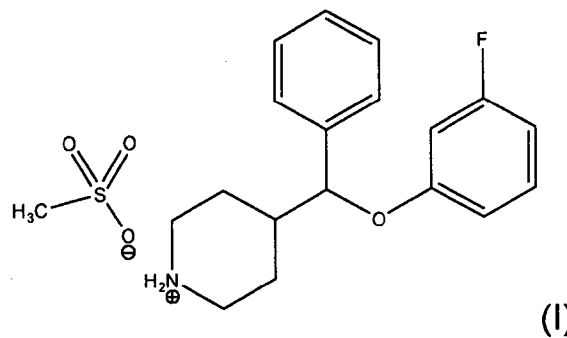
(72) Inventor(es): ANTONIO TOLEDO AVELLO, AURELIO ORJALES VENERO, GONZALO CANAL MORI, MARAVILLAS BORDELL MARTÍN, M^o CARMEN PUMAR DURÁN, M^o CARMEN PUMAR DURÁN, RAMÓN MOSQUERA PESTAÑA

(74) Procurador(es): DAVID DO NASCIMENTO
ADVOGADOS ASSOCIADOS.

(86) Pedido Internacional: PCT EP07053582 de 12/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/131846 de 22/11/2007

(57) Resumo: METANOSULFONATO DE 4- [(3- FLUOROFENOXI) FENILMETIL] PIPERIDINA: USOS, PROCESSO DE SÍNTESE E COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS. O presente pedido de patente é dirigido a sal do ácido 4-[(3-fluorofenoxi) fenilmetil] piperidina-metanosulfônico (fórmula 1), sua síntese e uso na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença ou condição mediada por serotonina e/ou norepinefrina. A presente invenção também é dirigida a composições farmacêuticas compreendendo o mesmo.



METANOSULFONATO DE 4-[(3-FLUOROFENOXI)FENILMETIL]
PIPERIDINA: USOS, PROCESSO DE SÍNTESE E COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS

CAMPO DA INVENÇÃO

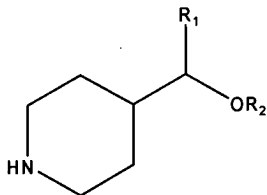
5 A presente invenção se refere a um sal de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, seu uso, método de síntese e composições compreendendo o mesmo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Em anos recentes, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (5-HT) (ISRS) tais como fluoxetina, citalopram, sertralina ou paroxetina têm sido usados para tratar depressão e outros transtornos do sistema nervoso central. Aplicações terapêuticas potenciais destes compostos são o tratamento de bulimia nervosa, vício em álcool,
15 ansiedade, transtornos obsessivo-compulsivos, depressão, pânico, dor, síndrome pré-menstrual e fobia social, bem como profilaxia de enxaqueca.

Por outro lado, foi proposto que os inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSN) duais têm uma
20 maior eficácia e/ou início de ação mais rápido que os medicamentos disponíveis previamente no tratamento de depressão.

A patente US 6.518.284 B2 e o pedido de patente EP1002794 em nome de FAES S.A. descrevem piperidinas 4-
25 substituídas tendo a fórmula



em que R₁ e R₂ são radicais arila não substituídos ou radicais arila mono ou poli-substituídos com halogênio (flúor, cloro, bromo, iodo), alquila, alcoxila, ciano,

trifluorometoxila, trifluorometila, benzoíla, fenila, nitro, amino, aminoalquila, aminoarila e carbonilamino, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Ditos compostos são descritos como substâncias

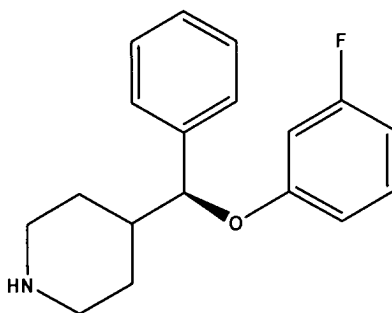
5 ativas excelentes para tratar transtornos do sistema nervoso central, tais como bulimia nervosa, transtornos obsessivo-compulsivos, vício em álcool, ansiedade, pânico, dor, síndrome pré-menstrual, fobia social, profilaxia de enxaqueca e, particularmente, depressão. Os documentos US 6.518.284 B2

10 e EP1002794 também descrevem a síntese e uso de sais farmacêuticamente aceitáveis de ditos compostos com ácidos inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, nítrico, sulfúrico e fosfórico; e com ácidos orgânicos tais como acético, fumárico, tartárico, oxálico, cítrico, p-

15 toluenosulfônico e ácido metanosulfônico. Vários sais de ditos compostos são revelados nos documentos US 6.518.284 B2 e EP1002794.

Artaiz, I.; Zazpe, A.; Innerarity, A.; del Olmo, E.; Díaz, A.; Ruiz-Ortega, J.A.; Castro, E.; Pena, R.;

20 Labeaga, L.; Pazos, A. e Orjales, A., *Psychopharmacology*, 2005, 182(3), 400-413 descrevem os ensaios bioquímicos, eletrofisiológicos e comportamentais como antidepressivo de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina que também é conhecida como F-98214-TA.



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

A (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina inibe a captação de 5-HT e NE em sinaptossomas de cérebro de

rato (CI_{50} = 1,9 e 11,2 nM, respectivamente) e diminui a atividade elétrica dos neurônios serotoninérgicos do rafe dorsal (DE_{50} = 530,3 microg/kg). Em ensaios de comportamento agudo em camundongos, (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina administrada oralmente potencializa a síndrome induzida por 5-hidroxitriptofano (5-HTP) [dose mínima efetiva (MED- *minimal effective dose*) = 10 mg/kg], antagoniza a hipotermia induzida por uma alta dose de apomorfina (DE_{50} = 2 mg/kg) e reduz a imobilidade no teste de suspensão de cauda (MED = 10 mg/kg). (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina também diminui a imobilidade no teste de nado forçado em camundongos e ratos (30 mg/kg, p.o.). A administração crônica de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (14 dias, 30 mg kg⁻¹) dia(-1), p. o.) atenua a hiperatividade induzida por bulbectomia olfatória em ratos, confirmando suas propriedades semelhantes a antidepressivos. O mesmo regime de dosagem aumenta significativamente o tempo de interação social nos ratos. Dito documento também prova que (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina é mais potente que fluoxetina, venlafaxina e desipramina.

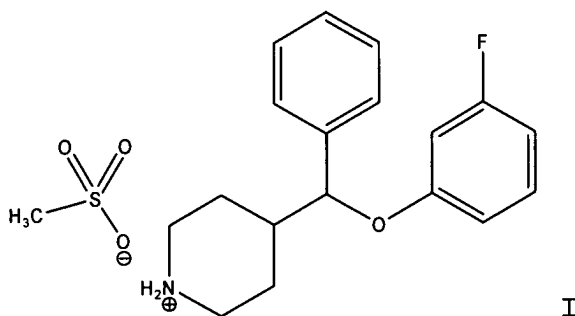
Em vista do anterior parece que (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina é um excelente inibidor de recaptação de serotonina (5-HT) e norepinefrina (NE) e, portanto, poderia ser usada no tratamento de doenças e condições relacionadas. No entanto, (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil] piperidina e suas misturas racêmicas ou seus derivados conhecidos, concretamente, seu sal de sulfato, não são adequados para a preparação de composições farmacêuticas. Tal como mencionado nos documentos US 6.518.284 B2 e EP1002794, 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina é um óleo, que é insolúvel

em água e não pode ser formulado como uma composição sólida. Sulfato de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina é um sólido com um ponto de fusão baixo (72-76°C). Isto pode ser um inconveniente importante quando se prepara uma composição
 5 farmacêutica dado que o ponto de fusão pode ser reduzido devido à presença de aditivos ou excipientes. Adicionalmente, encontrou-se que a 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil] piperidina sulfato é obtida com quantidades de água variáveis.

Portanto, existe a necessidade de proporcionar um
 10 derivado de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina em uma forma estável e fácil de manejar.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

No resultado da pesquisa em andamento dos inventores, encontrou-se que o sal de ácido 4-[(3-
 15 fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico tem excelentes propriedades para a produção de composições farmacêuticas. Portanto, de acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção é dirigida a sal do ácido 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico de fórmula
 20 I,



seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou um pró-fármaco ou solvato do mesmo. Dito composto será referido como "composto de fórmula I".

De acordo com um aspecto adicional, a presente
 25 invenção é dirigida a um processo para a síntese de um

composto de fórmula I, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou pró-fármaco ou solvatos do mesmo.

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção é dirigida a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou pró-fármaco ou solvatos do mesmo, e pelo menos um carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção é dirigida a um composto de fórmula I, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou pró-fármaco ou solvatos do mesmo para uso como um medicamento.

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção é dirigida ao uso de um composto de fórmula I, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou pró-fármaco ou solvatos do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença ou condição mediada por serotonina e/ou norepinefrina.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

Qualquer composto que é um pró-fármaco de um composto de fórmula I está dentro do escopo da invenção. O termo "pró-fármaco" é usado em seu sentido amplo e engloba aqueles derivados que são convertidos *in vivo* aos compostos da invenção. Tais derivados poderiam ocorrer prontamente aos técnicos no assunto, e incluem, dependendo do grupo funcional presente na molécula e sem limitação, os seguintes derivados dos presentes compostos: carbamatos e amidas. Exemplos de métodos bem conhecidos de produzir um pró-fármaco de um dado composto ativo são conhecidos pelos técnicos no assunto e podem ser encontrados, por exemplo, em Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drugdesign and Discovery" Tailor & Francis (Abril 2002). Derivados ou pró-fármacos particularmente favoráveis são aqueles que aumentam a biodisponibilidade dos

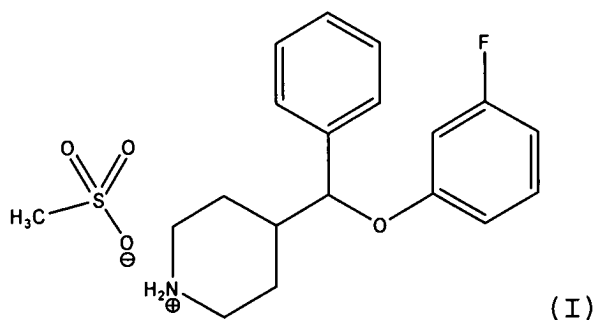
compostos desta invenção quando tais compostos são administrados a um paciente (por exemplo, permitindo que um composto administrado oralmente seja mais prontamente absorvido no sangue) ou que melhoram a distribuição do composto original a um compartimento biológico (por exemplo, o cérebro ou sistema linfático) com relação às espécies originais.

O composto da invenção pode estar em forma cristalina, solvatada ou não, e pretende-se que ambas as formas estejam dentro do escopo da presente invenção. Métodos de solvatação são geralmente conhecidos na técnica. Solvatos adequados são solvatos farmacologicamente aceitáveis. Em uma modalidade particular o solvato é um hidrato.

Os compostos de fórmula I seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou pró-fármaco ou solvatos dos mesmos estão preferivelmente em forma substancialmente pura. Por forma substancialmente pura entende-se, entre outras coisas, tendo nível farmacologicamente aceitável de pureza excluindo aditivos farmacêuticos normais tais como carreadores, e não incluindo material considerado tóxico em níveis de dosagem normais. Os níveis de pureza para o princípio ativo são preferivelmente superiores a 50%, mais preferivelmente superiores a 70%, o mais preferivelmente superiores a 90%. Em uma modalidade preferida é superior a 95% do composto de fórmula I, ou de seus solvatos ou pró-fármacos.

Composto de fórmula I

Tal como mencionado acima, um aspecto principal da presente invenção é o sal do ácido 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico de fórmula I,



seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou um pró-fármaco ou solvato do mesmo.

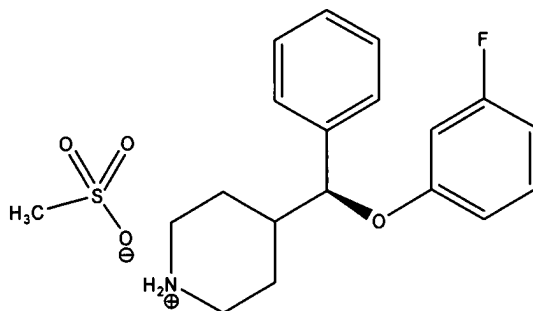
O composto de fórmula I surpreendentemente tem um alto ponto de fusão em comparação com outros sais de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina. O sal do ácido metanosulfônico da mistura de enantiômeros de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tem um ponto de fusão de 158-161°C e os sais do ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina e (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico fundem a 191-194°C. Por outro lado, como exemplo, o ponto de fusão de sal do ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-sulfurúico é altamente variável e depende do conteúdo de água, que é difícil de controlar. O sal do ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-clorídrico tem um ponto de fusão de 55-60°C, que é um inconveniente importante quando se prepara uma composição farmacêutica estável. O sal do ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-fumárico tem um ponto de fusão de 105-108°C. Apesar do sal do ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina dibenzoil-L-tartárico ter um ponto de fusão de 205-208°C, é insolúvel em água, portanto não é adequado para varias formas de administração farmacêutica, tais como formas de administração líquida. O mesmo é verdade para os sais correspondentes do outro enantiômero de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina e

para a mistura racêmica.

Adicionalmente, o composto de fórmula I mostrou excelentes propriedades de estabilidade. O composto de fórmula I permaneceu estável por pelo menos 6 meses em estudos de estabilidade sob condições forçadas a 50 e 60°C, bem como a 40°C e 75% de umidade. Isto representa mais de 2 anos de estabilidade sob condições normais.

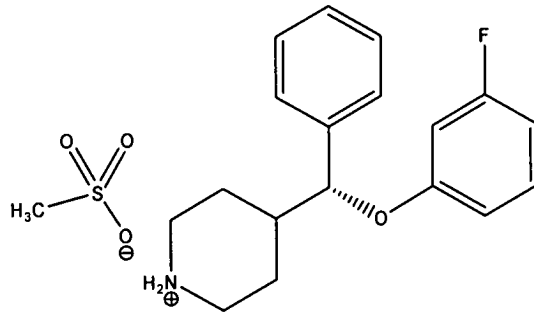
Além disso, o composto de fórmula I não é higroscópico ao contrário de outros sais de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tais como os sais do ácido sulfúrico ou clorídrico.

Ambos os enantiômeros do composto de fórmula I são inibidores seletivos de recaptção de serotonina (5-HT) e norepinefrina (NE) e, portanto, são adequados para a presente invenção. Por conseguinte, uma modalidade particular da presente invenção é o sal do ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico ou um pró-fármaco ou solvato do mesmo.



sal do ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil] piperidina-metanosulfônico

De acordo com uma modalidade particular, a presente invenção é dirigida ao sal do ácido (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico ou um pró-fármaco ou solvato do mesmo.



sal do ácido (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]
piperidina-metanosulfônico

De acordo com uma modalidade adicional, o composto de fórmula I é uma mistura de sal de ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico e ácido (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico ou pró-fármacos ou solvatos dos mesmos. Ditas misturas podem compreender qualquer proporção de ambos os enantiômeros. Preferivelmente, as proporções dos isômeros R e S em dita
10 mistura estão compreendidas entre 55:45 e 45:55. Mais preferivelmente, dita mistura é uma mistura racêmica.

Síntese de um composto de fórmula I

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção é dirigida a um processo para a síntese de um
15 composto de fórmula I, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou pró-fármaco ou solvatos dos mesmos compreendendo as etapas de contatar o ácido metanosulfônico com 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos. Com o fim de preparar 4-[(3-
20 fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, faz-se referência aos documentos US 6.518.284 B2 e EP1002794, que são pelo presente incorporados como referência. Veja coluna 2, linha 64 até a coluna 4, linha 20, coluna 5, linhas 64-67 até a coluna 7, linhas 1-12; e coluna 7, linhas 13-29 de US 6.518.284. Veja
25 também os documentos citados no documento US 6.518.284.

Adicionalmente, o composto de fórmula I também pode ser sintetizado seguindo procedimentos convencionais de

formação de sal. Veja, por exemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use". P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermouth (Eds.). Wiley-VCH, 2002.

Composição farmacêutica compreendendo um composto
5 de fórmula I

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção é dirigida a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou pró-fármaco ou solvatos dos mesmos, e
10 pelo menos um carreador farmacêuticamente aceitável.

O termo "carreador" se refere a um diluente, adjuvante, excipiente, ou veículo com que o ingrediente ativo é administrado. Tais carreadores farmacêuticos podem ser líquidos estéreis, tais como água e óleos, incluídos aqueles
15 de origem de petróleo, animal, vegetal ou sintética, tais como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e similares. Água ou solução aquosa, soluções salinas e dextrose aquosa e soluções de glicerol são preferivelmente empregadas como carreadores, particularmente
20 para soluções injetáveis. Carreadores farmacêuticos aceitáveis são descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin.

Além disso, o termo "farmaceuticamente aceitável" se refere a entidades moleculares e composições que são
25 fisiologicamente toleráveis e tipicamente não produzem reação alérgica ou adversa similar, tais como indisposição gástrica, tontura e similares, quando é administrado a um ser humano. Preferivelmente, tal como é usado no presente documento, o termo "farmaceuticamente aceitável" significa aprovado por
30 uma agência reguladora do governo federal ou estadual ou está listado na Farmacopéia dos Estados Unidos ou outras Farmacopéias geralmente reconhecidas para uso em animais, e mais particularmente em seres humanos.

Para sua administração a um sujeito, tais como um mamífero, por exemplo, um ser humano, em necessidade de tratamento, a composição farmacêutica da invenção pode ser administrada por uma rota apropriada (via), tais como, oral (por exemplo, oral, sublingual, etc.), parenteral (por exemplo, subcutânea, intramuscular, intravenosa, etc.), vaginal, retal, nasal, tópica, oftálmica, etc.

Os carreadores e substâncias auxiliares necessárias para obter a forma farmacêutica desejada de administração da composição farmacêutica da invenção dependerão, entre outros fatores, da forma farmacêutica de administração elegida. Ditas formas farmacêuticas de administração da composição farmacêutica serão fabricadas de acordo com métodos convencionais conhecidos pelo técnico no assunto. Uma revisão de diferentes métodos de administração de ingrediente ativo, excipientes a serem usados e processos para produzir os mesmos podem ser encontrados em "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

Usos do composto de fórmula I e composições farmacêuticas

O composto de fórmula I, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou pró-fármaco ou solvatos dos mesmos, podem ser usados como ingrediente ativo de medicamentos. Portanto, de acordo com um aspecto adicional, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou um pró-fármaco ou solvato do mesmo, para uso como um medicamento.

Concretamente, o composto de fórmula I é um inibidor de recaptação de serotonina (5-HT) e norepinefrina (NE) (IRSN) dual. Portanto, de acordo com um aspecto adicional, a presente invenção é dirigida ao uso de um composto de fórmula I, seus enantiômeros ou misturas dos

mesmos, ou um pró-fármaco ou solvato do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença ou condição mediada por serotonina e/ou norepinefrina, preferivelmente, um transtorno do sistema nervoso central.

5 De acordo com uma modalidade preferida, dito transtorno do sistema nervoso central é selecionado do grupo consistindo em bulimia nervosa, vício em álcool, ansiedade, transtornos obsessivo-compulsivos, pânico, dor, síndrome pré-menstrual, fobia social, depressão e profilaxia de enxaqueca.
10 De acordo com uma modalidade preferida adicional, dito transtorno do sistema nervoso central é depressão.

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção é dirigida a um método para tratar uma doença ou condição mediada por serotonina e/ou norepinefrina,
15 preferivelmente, um transtorno do sistema nervoso central, mais preferivelmente, depressão, em um ser humano em necessidade de tal tratamento administrando uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou um pró-fármaco ou
20 solvato do mesmo.

No sentido usado nesta descrição, a expressão "quantidade terapêuticamente eficaz" se refere à quantidade de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito desejado e geralmente serão determinados, entre outras
25 razões, pelas próprias características do ingrediente ativo usado e o efeito terapêutico a ser obtido. Em uma modalidade particular, a dose de ingrediente ativo administrada a um sujeito em necessidade de tratamento para o tratamento e/ou profilaxia das condições mencionadas acima está dentro do
30 intervalo de 10^{-4} a 10^3 mg/kg de peso corporal, preferivelmente 10^{-1} a 10^2 mg/kg de peso corporal.

Os seguintes exemplos podem ser usados para ilustrar a invenção e não devem ser considerados como sendo

limitantes do escopo da mesma.

EXEMPLOS

Exemplo 1

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

Uma suspensão de NaH (0,40 g, 60% de óleo mineral) em 6 ml de DMSO foi tratada com uma solução de éster terc-butílico do ácido (\pm)-4-(hidroxifenilmetil)piperidina-1-carboxílico (2,55 g, 8,75 mmol) em 6 ml de DMSO. Foram
10 adicionados benzoato de potássio (1,35 g, 8,43 mmol) e 1,3-difluorobenzeno (1,05 ml, 10,6 mmol), e a mistura de reação foi aquecida até 85°C até que a substância de partida desaparecesse. Então foi tratada com solução de água e NaCl aquosa saturada, e extraída com dietil éter. O resíduo de
15 evaporação da fase orgânica foi tratado com metanol (30 ml) e solução de HCl aquosa a 10% (30 ml) e submetida a refluxo por uma hora. O processo de trabalho da reação usual rendeu 2,16 g de base livre como um óleo âmbar (88% de rendimento).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ = 7,37-7,03 (m, 6H),
20 6,65-6,46 (m, 3H), 4,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,43-1,22 (m, 3H). ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): δ = 163,3 (d, J = 233,1 Hz), 159,7 (d, J = 10,7 Hz), 139,4, 129,8 (d, J = 9,8 Hz), 128,3, 127,6, 126,6, 111,5 (d, J = 3,0 Hz), 107,3 (d, J = 21,0 Hz), 103,5 (d, J =
25 23,4 Hz), 84,6, 46,4, 46,4, 43,4, 29,5, 29,2

Exemplo 2

Síntese de (\pm)-sal do ácido 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico

A 1,06 g (3,71 mmol) de (\pm)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina dissolvido em 10 ml de 2-butanona,
30 foram gotejados 0,22 ml (3,34 mmol) de ácido metanosulfônico. O solvente foi evaporando a vácuo e o sólido branco foi

recristalizado em 5,2 ml de n-butanol rendendo 0,75 g (p.f. 159,0-160,6°C).

Exemplo 3

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

4,45 g de ácido (-)-O,O'-dibenzoil-L-tartárico foram adicionados sobre 7,1 g (25 mmol) de (\pm)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina dissolvida em 175 ml de etanol (96%). Um sólido branco foi obtido (p.f. 212°C) o qual
10 foi tratado com solução de NaOH aquosa a 5% e extraído com clorofórmio, rendendo o enantiômero (S) (96% de e.e., p.f. 59-62°C, $[\alpha]_{546} = -11,4$, $c = 0,576$, CHCl_3).

Os líquidos filtrados foram tratados com solução de NaOH aquosa (5%) e clorofórmio. A camada orgânica foi
15 separada, secada e concentrada. O produto obtido, dissolvido em etanol foi tratado com ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico usando o processo precedente. Um sólido branco foi obtido (p.f. 208°C) o qual foi tratado com solução de NaOH aquosa (5%) e extraído com clorofórmio, rendendo o enantiômero (R)
20 (98% e.e., p.f. 59-62°C, $[\alpha]_{546} = +11,4$, $c = 0,618$, CHCl_3).

Exemplo 4

Síntese de sal do ácido (1S)-(+)-10-canforsulfônico de (S)-fenil(piperidin-4-il)metanol

A uma solução de (-)-DIPCl (315 ml, 0,57 mol, 63,6%
25 em heptano) em THF anidro (1 l), foi adicionado éster terc-butílico do ácido 4-(benzoil)piperidina-1-carboxílico (75,0 g, 0,26 mol) a temperatura ambiente. Depois de 21 horas foi adicionado acetaldeído (55 ml), em agitação contínua por 3 h a temperatura ambiente e então foi adicionado NaOH aq. a 25%
30 e a mistura foi agitada por 45 min. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com diclorometano. A

fase aquosa foi tratada com NaOH aquoso a 30%, extraída com diclorometano, secada, filtrada, e concentrada para dar um óleo marrom (56 g) o qual foi dissolvido em THF (300 ml), foi tratado com ácido (1S)-(+)-canforsulfônico (51,9 g) e foi aquecido até 85°C. Depois de 20 h a temperatura ambiente um sólido branco foi filtrado (p.f. 148,1-150,9°C, rendimento: 55,3%, 99,9% ee)

Exemplo 5

Síntese assimétrica de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

A uma solução do sal do ácido (1S)-(+)-10-canforsulfônico de (S)-fenil(piperidin-4-il)metanol (15 g, 35,4 mmol), preparado em exemplo 4, em DMSO (100 ml), foram adicionados 10,04 g de terc-butóxido de potássio a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2 h e então se gotejou 1,3-difluorobenzeno (4,2 ml) mantendo a temperatura abaixo de 25°C. Depois de 16 h, foram adicionados água (500 ml), solução de NaCl saturada (100 ml) e diclorometano (500 ml) e as camadas foram agitadas. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada e o solvente removido. Um óleo claro foi obtido, 7,85 g (e.e. 99,66%).

Exemplo 6

Síntese assimétrica de (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Uma solução de (R)-fenil(piperidin-4-il)metanol (1,5 g, 7,84 mmol) em DMSO (18 ml) foi gotejada sobre uma suspensão de NaH (0,52 g, 10,9 mmol) em DMSO (18,5 ml) a temperatura ambiente. Foram adicionados benzoato de potássio (1,3 g, 8,05 mmol) e 1,3-difluorobenzeno (1,14 g, 10,04 mmol) e a mistura foi agitada por 20 h a 40°C. Então, foi derramada sobre água (29 ml) e solução saturada de NaCl aquosa (37 ml), e extraída três vezes com etil éter. As camadas orgânicas juntas foram secadas e o solvente removido. O resíduo foi

tratado com hexano e HCl aquoso a 10% e a fase aquosa extraída com clorofórmio. A fase orgânica foi lavada com NaOH aquoso a 10%, secada (Na_2SO_4 anidro), filtrada e concentrada para dar um óleo que foi dissolvido em etanol (120 ml) e tratado com ácido dibenzoil-D-tartárico (1,4 g, 3,92 mmol, 0,5 eq). Um precipitado foi observado, agitado ao longo de 15 min e filtrado. O sólido foi tratado com NaOH aquoso a 10% (30 ml), extraído com CH_2Cl_2 e a fase orgânica secada sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido para dar um óleo amarelo pálido (0,6 g, rendimento: 27%, 97,6% ee).

Exemplo 7

Síntese de sal do ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico

Ácido metanosulfônico (1,3 ml, 20,45 mmol) foi adicionado a uma solução de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (6,14 g, 21,53 mmol) em 4-metil-2-pentanona (50 ml) a 95°C. Os cristais brancos foram filtrados e secados (6,47 g, 82,8% de rendimento, 99,80% de excesso enantiomérico).

Exemplo 8

Síntese de sal do ácido (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico

(R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (5,5 g, 18,22 mmol) foi dissolvida em isopropanol (18,2 ml) a 65°C e foi adicionado ácido metanosulfônico (1,12 ml, 17,31 mmol). Os cristais brancos foram filtrados e secados (5,7 g, 77,5% de rendimento, 99,76% excesso enantiomérico).

Exemplo 9

Atividade de inibição de recaptção de serotonina (5-HT) do sal do ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico

Foram usados ratos Wistar machos adultos pesando 220-280 g. Os animais foram sacrificados por decapitação em

guilhotina e o cérebro inteiro foi removido rapidamente. O tecido de córtex frontal foi colocado em sacarose 0,32 M gelada (1:10 p/v) e homogeneizado com um homogenizador Potter-S de pilão de teflon dirigido por motor (12 golpes, 800 rpm). Os homogenatos foram centrifugados a 1.500 g por 10 min a 4°C. O precipitado (P1) foi descartado e o sobrenadante foi centrifugado a 18.000 g por 10 min a 4°C. O precipitado final (P2) foi suspenso em tampão fisiológico bicarbonato-Krebs (composição: NaCl 120,8 mM, KCl 5,9 mM, CaCl₂ 2,2 mM, MgCl₂·6H₂O 1,2 mM, NaH₂PO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 15,5 mM e solução de α-D-glicose 11,5 mM) (pH 7,4) gaseificada sob 95% de O₂ e 5% de CO₂ por 10 min a temperatura ambiente.

As suspensões sinaptossomais foram incubadas em um banho de água com agitação a 37°C por 15 min. Alíquotas (150 µl) então foram adicionadas a tubos contendo 275 µl de Tampão fisiológico de Krebs e 50 µl de tampão (captação total) ou 50 µl de solução de fármaco (em concentrações variando desde 10⁻¹⁰ até 10⁻⁴ M) ou 50 µl de fluoxetina 10 µM (captação não específica). A captação foi iniciada pela adição de 25 µl [³H]-5-HT (20 nM) seguida por incubação por 2 min a 37°C em banho de água com agitação. O processo foi parado e as membranas foram filtradas através de filtros Whatman GF/B pré-umedidos em tampão de captação contendo 0,05-0,1% polietilenoimina, usando um coletor de células Brandel M-24R. Os filtros foram imediatamente enxaguados três vezes com 4 ml solução fria, secados e imersos em frascos de polietileno contendo 5 ml de coquetel de cintilação Ecoscint-H. A radioatividade retida pelo filtro foi determinada por um contador de cintilação. Os dados foram analisados por modelos de regressão não linear e a curva efeito-concentração foi construída (GraphPad Prism, versão 2.0); para determinar os valores de CI₅₀. Para cada fármaco submetido a ensaio valor

médio de CI_{50} foi obtido a partir de um mínimo de três experimentos independentes usando 6-8 concentrações de fármaco.

Os valores de CI_{50} foram calculados para sal do ácido (S)-4- [(3-fluorofenoxi) fenilmetil] piperidina-metanosulfônico (F-98214-TA3) e os compostos usados como referência. Os valores são mostrados na tabela I:

Fármaco	CI_{50} (nM)
	média \pm sem
F98214-TA3	1,91 \pm 0,37
Fluxetina	59,9 \pm 14,9
Venlafaxina	116,7 \pm 19,0
Desipramina	> 1000

Tabela I

Exemplo 10

10 Atividade de inibição de recaptção de norepinefrina (5-HT) do sal do ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi) fenilmetil]piperidina-metanosulfônico

Foram usados ratos Wistar machos adultos pesando 220-280 g. Os animais foram sacrificados por decapitação em guilhotina e o cérebro inteiro foi removido rapidamente. O tecido de córtex frontal foi colocado em sacarose 0,32 M gelada (1:10 P/V) e homogeneizado com um homogenizador Potter-S de pilão de teflon dirigido por motor (12 golpes, 800 rpm). Os homogenatos foram centrifugados a 1.500 g por 10 min a 4°C. O precipitado (P1) foi descartado e o sobrenadante foi centrifugado a 18.000 g por 10 min a 4°C. O precipitado final (P2) foi suspenso em tampão fisiológico bicarbonato-Krebs (composição: NaCl 120,8 mM, KCl 5,9 mM, CaCl₂ 2,2 mM, MgCl₂·6H₂O 1,2 mM, NaH₂PO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 15,5 mM e solução de 25 α -D-glicose 11,5 mM) (pH 7,4) gaseificada sob 95% de O₂ e 5% de CO₂ por 10 min a temperatura ambiente.

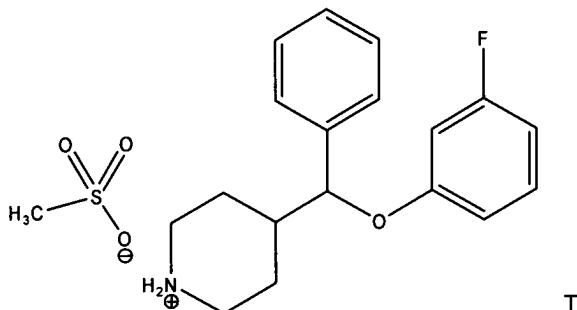
As suspensões sinaptossomais foram incubadas em um banho de água com agitação a 37°C por 15 min. Alíquotas (150

μl equivalentes a 2,5 mg peso úmido de tecido) então foram adicionadas a tubos contendo 275 μl de tampão fisiológico de Krebs e 50 μl de tampão (captação total) ou 50 μl de solução de fármaco (em concentrações variando desde 10^{-10} até 10^{-4} M) ou 50 μl de nioxetina (10 μM captação não específica). A captação foi iniciada pela adição de 25 μl [3 H]-NA (10 nM) seguida por incubação por 5 min a 37°C em banho de água com agitação. O processo foi parado e as membranas foram filtradas através de filtros Whatman GF/B pré-embebidos em tampão de captação contendo 0,05-0,1% polietilenoimina, usando um coletor de células Brandel M-24R. Os filtros foram imediatamente enxaguados três vezes com 4 ml de solução fria, secados e imersos em frascos de polietileno contendo 5 ml de coquetel de cintilação Ecoscint-H. A radioatividade retida pelo filtro foi determinada por um contador de cintilação. Os dados foram analisados por modelos de regressão não linear e a curva efeito-concentração foi construída (GraphPad Prism, versão 2.0); para determinar os valores de CI_{50} . Para cada fármaco submetido a ensaio um valor médio de CI_{50} foi obtido a partir de um mínimo de três experimentos independentes usando 6-8 concentrações de fármaco.

Sal do ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina-metanosulfônico mostrou potência nanomolar ($CI_{50} = 11,15 \pm 4,88$ nM) como um inibidor de captação de noradrenalina. Esta potência é similar àquela mostrada por duloxetina e reboxetina.

REIVINDICAÇÕES

1. SAL DO ÁCIDO 4-[(3-FLUOROFENOXI) FENILMETIL] PIPERIDINA-METANOSULFÔNICO DE FÓRMULA I,



5 seus enantiômeros ou misturas dos mesmos, ou um pró-fármaco ou solvato do mesmo.

2. SAL DO ÁCIDO (S)-4-[(3-FLUOROFENOXI) FENILMETIL] PIPERIDINA-METANOSULFÔNICO OU UM PRÓ-FÁRMACO OU UM SOLVATO DO MESMO.

10 3. SAL DO ÁCIDO (R)-4-[(3-FLUOROFENOXI) FENILMETIL] PIPERIDINA-METANOSULFÔNICO OU UM PRÓ-FÁRMACO OU UM SOLVATO DO MESMO.

4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é como uma mistura de sal de ácido (S)-4-[(3-fluorofenoxi) fenilmetil] piperidina-
15 metanosulfônico e ácido (R)-4-[(3-fluorofenoxi) fenilmetil] piperidina-metanosulfônico ou pró-fármacos ou solvatos dos mesmos.

5. PROCESSO PARA A SÍNTESE DE UM COMPOSTO, como definido em quaisquer das reivindicações 1 a 4 caracterizado
20 pelo fato de que compreende as etapas de contatar ácido metanosulfônico com 4-[(3-fluorofenoxi) fenilmetil] piperidina, seus enantiômeros ou misturas dos mesmos.

6. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em quaisquer
25 das reivindicações 1 a 4, e pelo menos um carreador

farmaceuticamente aceitável.

7. COMPOSTO, como definido em quaisquer das reivindicações 1-4 caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

5 8. USO DE UM COMPOSTO, como definido em quaisquer das reivindicações 1-4 caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença ou condição mediada por serotonina e/ou norepinefrina.

10 9. USO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que dita doença ou condição mediada por serotonina e/ou norepinefrina é um transtorno do sistema nervoso central.

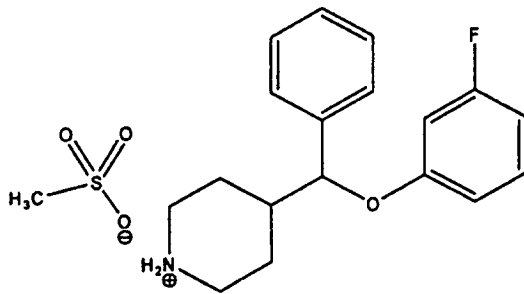
15 10. USO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que dito transtorno do sistema nervoso central é selecionado do grupo consistindo em bulimia nervosa, vício em álcool, ansiedade, transtornos obsessivo-compulsivos, pânico, dor, síndrome pré-menstrual, fobia social, depressão e profilaxia de enxaqueca.

20 11. USO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que dito transtorno do sistema nervoso central é depressão.

RESUMO

METANOSULFONATO DE 4-[(3-FLUOROFENOXI)FENILMETIL] PIPERIDINA: USOS, PROCESSO DE SÍNTESE E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

- 5 O presente pedido de patente é dirigido a sal do ácido 4-[(3-fluorofenoxi) fenilmetil] piperidina-metanosulfônico (fórmula I), sua síntese e uso na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença ou condição mediada por serotonina e/ou norepinefrina.
- 10 A presente invenção também é dirigida a composições farmacêuticas compreendendo o mesmo.



Fórmula I