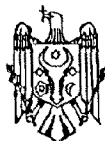




MD 4538 C1 2018.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4538** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07D 241/04* (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2014 0004 (22) Data depozit: 2012.06.19 (31) Nr.: 61/498,651; 61/537,103 (32) Data: 2011.06.20; 2011.09.21 (33) Țara: US; US (41) Data publicării cererii: 2014.05.31, BOPI nr. 5/2014	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.12.31, BOPI nr. 12/2017 (85) 2014.01.17 (86) PCT/IB2012/001386, 2012.06.19 (87) WO 2012/176066 A1, 2012.12.27
(71) Solicitant: H. LUNDBECK A/S, DK (72) Inventatori: JORGENSEN Morten, DK; ANDERSEN Peter Hongaard, DK; JENSEN Klaus Gjervig, DK; HVENEGAARD Mette Graulund, DK; BADOLO Lassina, DK; JACOBSEN Mikkel Fog, DK (73) Titular: H. LUNDBECK A/S, DK (74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila	

(54) 1-Piperazino-3-fenil-indani deuterati pentru tratamentul schizofreniei

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la 1-piperazino-3-fenil-indani deuterati, la sărurile acestora cu activitate la nivelul receptorilor D_1 și D_2 ai dopaminei, precum și al receptorilor $5HT_2$ ai serotoninei din sistemul nervos central, la medicamente care conțin asemenea compuși în calitate de ingrediente active, la utilizarea unor

2

astfel de compuși în tratamentul afecțiunilor sistemului nervos central și la metode de tratament, care prevăd administrarea unor asemenea compuși.

Revendicări: 43

Figuri: 18

MD 4538 C1 2018.07.31

(54) Deuterated 1-piperazino-3-phenyl-indanes for treatment of schizophrenia

(57) Abstract:

1
The invention relates to deuterated 1-piperazino-3-phenyl-indanes and salts thereof with activity at dopamine receptors D₁ and D₂ as well as the serotonin 5HT₂ receptors in the central nervous system, to medicaments comprising such compounds as active

2
ingredients, to the use of such compounds in the treatment of diseases in the central nervous system, and to methods of treatment comprising administration of such compounds.

Claims: 43

Fig.: 18

(54) Дейтерированные 1-пиперазино-3-фенилинданы для лечения шизофрении

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к дейтерированным 1-пиперазино-3-фенилинданам, к их солям с активностью по отношению к D₁ и D₂-рецепторам дофамина, а также 5HT₂-рецепторам серотонина центральной нервной системы, к лекарственным средствам, содержащим такие соединения в качестве активных

2
ингредиентов, к применению таких соединений при лечении заболеваний центральной нервной системы и к методам лечения, которые предусматривают введение таких соединений.

П. формулы: 43

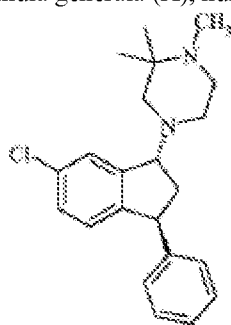
Фиг.: 18

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

Prezenta invenție se referă la 1-piperazin-3-fenil-indani deuterati, la sărurile acestora cu activitate la nivelul receptorilor D₁ și D₂ ai dopaminei, precum și receptorilor-5HT₂ ai serotoninei din sistemul nervos central, la medicamente care conțin asemenea compuși în calitate de ingrediente active, precum și la utilizarea unor astfel de compuși în tratamentul afecțiunilor sistemului nervos central.

În această cerere diferite publicații sunt menționate integral. Descrierea acestor publicații, astfel, sunt incluse ca referință în această cerere pentru o descriere mai detaliată a stadiului tehnicii, la care se referă prezenta invenție.

Este descrisă 4-((1R, 3S)-6-clor-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina și sărurile acesteia, mai sunt descrise și compoziții farmaceutice care conțin aceste săruri și aplicarea medicală a acestora, incluzând tratamentul schizofreniei sau al altor boli care implică simptome psihotice (WO 2005016900 A1 2005.02.24). 4-((1R, 3S)-6-clor-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina are formula generală (X), numită în continuare compusul (X)



(X)

Este descrisă o grupă de trans izomeri ai 3-aryl-1-(1-piperazinil)indanilor, substituiți în pozițiile 2 și/sau 3 ale inelului de piperazină [1]. Compușii sunt descriși ca având afinitate ridicată pentru receptorii D₁ și D₂ ai dopaminei și receptorii 5-HT₂, și se presupune ca ei ar fi utili pentru tratamentul mai multor boli ale sistemului nervos central, inclusiv al schizofreniei.

Enantiomerul compusului cu formula (X) a fost descris în formă de sare de fumarat (a vedea tabelul 5, compusul (-)-38) [2]. În această publicație se conchide, că (-)-enantiomerul compusului 38 este D₁/D₂ antagonist puternic, manifestând oarecare selectivitate D₁ in vitro. Compusul este, de asemenea, descris ca un fiind 5-HT₂ antagonist puternic. De asemenea, se menționează că acest compus nu induce catalepsie la șobolani.

Etiologia schizofreniei nu este cunoscută, dar ipoteza dopaminică a schizofreniei (Arvid Carlsson et al. The American Journal of Psychiatry, 1978, vol. 135, nr. 2, p. 164-173), formulată la începutul anilor 1960, a oferit un cadru teoretic pentru înțelegerea mecanismelor biologice care stau la baza aceasta tulburări. În forma sa cea mai simplă, ipoteza dopaminică afirmă, că schizofrenia este asociată cu o stare hiperdopaminergică, opinie care este susținută de faptul că toate medicamentele antipsihotice de pe piață astăzi exercită un oarecare antagonism pentru receptorul D₂ al dopaminei (Philip Seeman. Dopamine receptors and psychosis. Science & Medicine, 1955, vol. 2 nr. 5, p. 28-37). Cu toate acestea, în același timp se acceptă, că antagonismul receptorilor dopaminei D₂ în regiunile limbice ale creierului joacă un rol cheie în tratamentul simptomelor pozitive ale schizofreniei, blocarea receptorilor D₂ în regiunile striate ale creierului provoacă simptome extrapiramidale (EPS). Un profil de inhibare mixtă a receptorilor D₁/D₂ ai dopaminei a fost remarcat la administrarea unor așa-numiți compuși "atipici" antipsihotici, în particular a clozapinei (8-clor-11-(4-metil-piperazin-1-il)-5H-dibenzo[b,e] [1,4]diazepinei), utilizate în tratamentul pacienților cu schizofrenie (EP 0638073 B1 2000.06.21).

În plus, antagoniștii selectivi D₁ au legătură cu tratamentul tulburărilor somnului și etilismului (D. N. Eder. Current Opinion in Investigational Drugs, 2002, vol. 3, nr. 2, p. 284-288).

Dopamina poate, de asemenea, juca un rol important în etiologia tulburărilor afective (Paul Willner. Dopamine and depression: A review of recent evidence. I. Empirical studies. Brain Research Reviews, 1983, vol. 6, nr. 3, p. 211-224; Paul Willner. Dopamine and depression: A review of recent evidence. II. Theoretical approaches. Brain Research Reviews, 1983, vol. 6, nr. 3, p. 225-236; Paul Willner. Dopamine and depression: A review of recent evidence. III. The effects of antidepressant treatments. Brain Research Reviews, 1983, vol. 6, nr. 3, p. 237-246; și Klaus P.

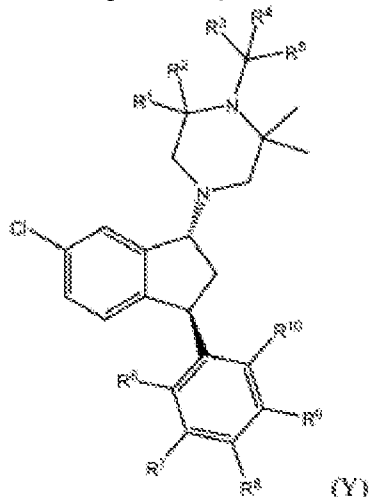
Bogeso et al. 3-Phenyl-1-indanamines. Potential antidepressant activity and potent inhibition of dopamine, norepinephrine, and serotonin uptake. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1985, vol. 28, nr. 12, p. 1817-1828).

Mai este descris cum compușii cu afinitate pentru receptorii-5-HT₂, în particular antagoniști 5-HT₂-receptorilor, au fost propuși pentru tratamentul diferitelor boli, cum ar fi schizofrenia, inclusiv simptomele negative la pacienții cu schizofrenie, depresie, anxietate, tulburări de somn, atacuri de migrenă și parkinsonism indus neuroleptic (EP 0638073 B1 2000.06.21). De asemenea s-a sugerat, că antagonismul receptorilor 5-HT_{2A} reduce frecvența apariției efectelor secundare extrapiramidale, induse de neurolepticele clasice (J. J. Balsara et al. Effect of drugs influencing central serotonergic mechanisms on haloperidol-induced catalepsy. *Psychopharmacology*, 1979, vol. 62, nr. 1, p. 67-69).

O substituție izotopică a unui sau a mai mulți atomi de hidrogen (H) cu atomi de deuteriu (D) într-un compus poate conduce la un efect izotop cinetic, care poate influența asupra vitezei reacției, de exemplu, asupra metabolismului compusului. Aceasta se manifestă în special în cazul, în care substituția izotopică este în legătura chimică, care se rupe sau se formează într-o etapă care limitează viteza. Într-un așa caz substituția este definită ca efect izotop primar. Când substituția (substituțiile) izotopică (e) nu sunt implicate în una sau în mai multe legături, care se rup, se poate observa o schimbare mai puțin semnificativă a vitezei, definite ca efect izotop secundar.

Prezenta invenție se referă la compușii, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen (H) în unul sau în mai multe fragmente metabolice M1, M2 și M3 ale compusului (X) sunt substituiți cu atomi de deuteriu (D).

Într-un aspect invenția se referă la un compus cu formula Y:



în care, R¹- R¹⁰ independent reprezintă hidrogen sau deuteriu și în care cel puțin unul din R¹-R¹⁰ conține cel puțin circa 50% de deuteriu, sau o sare acidă de adiție farmaceutic acceptabilă.

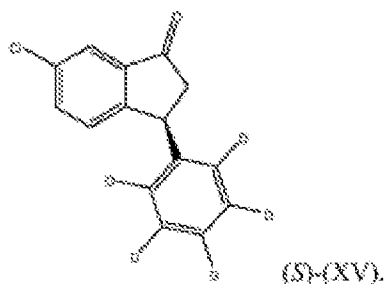
Într-un alt aspect prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice cu conținut de compus cu formula (Y) și unul sau mai mulți purtători, diluanți sau excipienți farmaceutic acceptabili.

Într-un alt aspect, invenția se referă la o aplicare a unui compus cu formula (Y) sau a unei compoziții farmaceutice cu conținut de compus cu formula (Y) în tratamentul psihozei, a altor afecțiuni care includ simptome psihotice, tulburări psihotice sau boli care sunt însoțite de simptome psihotice.

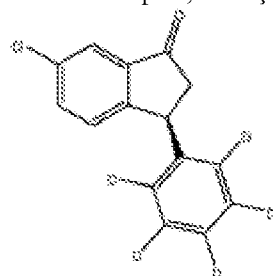
Într-un alt aspect invenția se referă la prepararea unui medicament care conține compusul cu formula (Y) pentru tratarea psihozei, a altor boli care implică simptome psihotice, tulburări psihotice sau boli care prezintă simptome psihotice.

Într-un alt aspect invenția se referă la metode de tratare a psihozei, a altor boli care implică simptome psihotice, tulburări psihotice sau boli care prezintă simptome psihotice care prevăd administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula (Y) sau o compoziție farmaceutică cu conținut de compus cu formula (Y) la un subiect care necesită aceasta.

Încă într-un aspect invenția se referă la un compus cu formula (S)-(XV)



Intr-un alt aspect, invenția se referă la o metodă de preparare a compusului cu formula (S)-(XV)



Intr-un alt aspect, invenția se referă la o metodă de preparare a compusului (S)-(XV), care prevede tratarea compusului (XIV) cu compusul [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄.

Încă într-un aspect invenția se referă la o metodă de obținere a tartratului compusului (1R, RS)-(IV), care precede tratarea trans-1-(6-clor-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃), 2,2-trimetil-piperazinei cu acid L-(+)-tartric.

În plus, alte obiective și avantaje ale invenției vor deveni evidente pentru specialiștii în domeniu din descriere, care este ilustrativă și nu restrictivă. Astfel, de către specialiștii în domeniu vor fi recunoscute și alte exemple de realizare, care se vor încadra în limitele esenței și volumului prezentei invenții.

Invenția se explică prin desenele din fig.1 - fig.18, care reprezintă:

- fig. 1 - principalele segmente metabolice ale compusului (X);
- 15 fig. 2 - compusul (I) și compusul (XI), fiecare în formă de (1R, 3S)-enantiomer;
- fig. 3 - spectrul RMN al compusului (II) și al compusul (V). Sunt prezentate anumite regiuni ale spectrelor ¹³C RMN cu proton decuplat și proton și deuteriu decuplat ale compusului (II) [fig. 3A] și ale compusul (V) [fig. 3B];
- fig. 4 - spectrul de masă al compusului (IV);
- 20 fig. 5 - formarea compusului metabolit (XI) prin metabolizarea compusului (X) și compusul (I) (0,1 μM) în hepatocitele de câine crioconservate (n=2, liniile verticale reprezintă rezultatele maximele și minimele);
- fig. 6 - formarea compusului metabolit (XI) prin metabolizarea compusului (X) și compusul (I) (1 μM) în hepatocite de câine crioconservate (n=2 liniile verticale reprezintă rezultatele maximele și minimele);
- 25 fig. 7 - formarea desmetilmetabolitului prin metabolizarea compusului (II), (IV) și (X) (1 μM) în microzomii hepatice umane (n=3, liniile verticale reprezintă deviere standard);
- fig. 8 - formarea desmetilmetabolitului prin metabolizarea compusului (II), (IV) și (X) (10 μM) în microzomii hepatice umane (n=3, liniile verticale reprezintă deviere standard);
- 30 fig. 9 - formarea desmetilmetabolitului prin metabolizarea compusului (III) (10 μM) în microzomii hepatice umane (n=3, liniile verticale reprezintă deviere standard);
- fig. 10 - formarea desmetilmetabolitului prin metabolizarea compusului (V) (10 μM) în microzomii hepatice umane (n=3, liniile verticale reprezintă deviere standard);
- 35 fig. 11 - formarea desmetilmetabolitului prin metabolizarea compusului (VI) (10 μM) în microzomii hepatice umane (n=3, liniile verticale reprezintă deviere standard);
- fig. 12 formarea desmetilmetabolitului prin metabolizarea compusului (VII) (10 μM) în microzomii hepatice umane (n=3, liniile verticale reprezintă deviere standard);
- fig. 13 - structura chimică a compușilor (I)-(VII), (X)-(XI) și (XIX) - (XXI);
- fig. 14 - formarea desmetilmetabolitului prin metabolizarea compusul (II) și (X) (10 μM) cu CYP2C19 recombinant de ficat uman (n = 3, deviere standard);
- 40 fig. 15 - formarea desmetilmetabolitului prin metabolizarea compusul (IV) și compusului (X) (1 μM) cu CYP2C19 recombinant de ficat uman (n = 3, liniile verticale reprezintă deviere standard);
- fig. 16 - hiperactivitate indusă cu PCP la șoareci pentru compusul (IV);

fig. 17 - răspunsul cataleptic la șobolani pentru compusul (IV);

fig. 18 - difractogramele razelor X pentru două loturi de sare de tartrat acidă de compus (IV).

Antipsihoticele atipice au fost obiect al numeroase studii în industria farmaceutică, au fost demonstrate perspectivele lor în tratamentul tulburărilor psihice, cum ar fi schizofrenia, tulburarea bipolară, demența, tulburări de anxietate și tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC). Mecanismul de acțiune al acestor agenți rămâne necunoscut, însă toate preparatele antipsihotice acționează asupra sistemului dopaminergic până la un anumit grad. Majoritatea antipsihoticelor atipice manifestă activitate față de receptorii dopaminei de subtipuri 1 și 2 (D_1 și D_2 , respectiv) și față de receptorii serotoninei de subtip 2 ($5-HT_2$). În unele cazuri definiția "atipic" era atribuită antipsihoticelor care nu induc efecte secundare extrapiramidale, însă, s-a demonstrat că unele medicamente antipsihotice atipice totuși induc efecte secundare extrapiramidale, deși într-o măsură mai mică, decât cele observate pentru antipsihoticele tipice (Weiden Peter J. MD. EPS Profiles: The Atypical Antipsychotics: Are Not All the Same. *Journal of Psychiatric Practice*, 2007, vol. 13, nr. 1, p. 13-24). Antipsihoticele atipice aprobate includ, de exemplu: amisulprid (Solian), aripiprazol (Abilify), asenapin (Saphris), blonanserin (Lonasen), clotiapin (Entumine), clozapin (Clozaril), iloperidon (Fanapt), lurasidon (Latuda), mosapramin (Cremine), olanzapin (Zyprexa), paliperidon (Invega), perospironă (Lullan), quetiapin (Seroquel), remoxiprid (oxiam), risperidon (Risperdal), sertindol (Serdolect), suplirid (Sulpirid, Eglonyl), ziprasidon (Geodon, Zeldox) și zotepin (Nipolept). Câteva altele din asemenea neuroleptice în prezent sunt în etapa de elaborare. Deoarece mecanismul de acțiune a antipsihoticelor atipice nu este bine cunoscut, planificarea efectelor secundare asociate cu aceste medicamente este dificilă. Astfel, există necesitatea unor terapii antipsihotice suplimentare cu un potențial redus de efecte adverse și/sau cu un profil terapeutic îmbunătățit în raport cu terapiile existente.

Intr-un aspect prezenta invenție se referă la unii compuși în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen (H) din unul sau din mai multe segmente metabolice M1, M2 și M3 ale compusului (X) au fost substituite cu atomi de deuteriu (D). Compusul (X) și variante ale acestuia sunt deja descrise (WO 2005016900 A1 2005.02.24; EP 0638073 B1 2000.06.21; US 7648991 B2 2010.01.19 [3]; US 5807855 A 1998.09.15; US 7767683 B2 2010.08.03; US 7772240 B2 2010.08.10; US 8076342 B2 2011.12.13; US 2008269248 A1 2008.10.30 [4]; US 2010069676 A1 2010.03.18 [5]; US 2011178094 A1 2011.07.21 [6]; US 2011207744 A1 2011.08.25 [7] și Klaus P. Bogeso et al. Enhanced D1 Affinity in a Series of Piperazine Ring Substituted 1-Piperazino-3-Arylindans with Potential Atypical Antipsychotic Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, vol. 38, p. 4380-4392).

Efectul cinetic al izotopului poate influența potențial asupra vitezei metabolismului în unul sau mai multe segmente metabolice M1, M2 și M3, prezentate în fig. 1. Inventatorii prezentei invenții au identificat trei segmente metabolice importante în 4-((1R, 3S)-6-clor-3-fenil indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazină (compusul (X)), notate ca M1, M2 și M3 și prezentate în fig. 1.

Deuterarea unui compus într-un segment expus metabolismului oxidativ poate, în unele cazuri, reduce rata metabolismului compusului datorită efectului izotop primar. Dacă etapa de scindare a legăturii C-H nu este o etapă care limitează viteza, poate fi observat un efect izotop semnificativ. În cazul, în care, însă, alte etape influențează asupra vitezei metabolismului compusului, etapa de scindare a legăturii C-H nu este o etapă ce limitează viteza metabolismului și efectul izotop poate avea o importanță nu prea mare. În plus, efectul izotop negativ poate fi observat în cazul, în care viteza de reacție crește la substituția cu deuteriu. Astfel, incorporarea deuteriului într-un segment metabolizat enzimatic oxidativ, este previzibilă și nu influențează asupra farmacocineticii (US 7678914 B2 2010.03.16; K Mamada et al. Pharmacokinetic equivalence of deuterium-labeled and unlabeled phenytoin. *Drug Metabolism and Disposition*, 1986, vol. 14, nr. 4, p. 509-511; Anthony J. Streeter et al. Single-dose toxicokinetics of N-nitrosomethylethylamine and N-nitrosomethyl (2,2,2-trideuterioethyl)amine in the rat. *Archives of Toxicology*, 1990, vol. 64, nr. 2, p. 109-115 și Carsten Franck et al. Prevalence of objective eye manifestations in people working in office buildings with different prevalences of the sick building syndrome compared with the general population. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1993, vol. 65, nr. 1, p. 65-69 (S139)). Pentru numeroase medicamente sau clase de medicamente impactul incorporării deuteriului este imprevizibil. Reducerea clearance-ului metabolic s-a remarcat pentru unii compuși deuteriați, în raport cu derivați nedeuteriați, în timp ce asupra metabolismului altor compuși aceasta nu influența. Exemple de cercetări, care indică lipsa imprevizibilității în ceea ce privește incorporarea deuteriului, sunt descrise (US 6221335 B1 2001.04.24; Martin I. Blakex et al. Studies with Deuterated Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1975, vol. 64, nr. 3, p. 367-391; Foster A. B. Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics: implications for drug design. *Advances in Drug*

Research, 1985, vol. 14, p. 1-40; Jon M. Fukuto et al. Determination of the mechanism of demethylenation of (methylenedioxy)phenyl compounds by cytochrome P450 using deuterium isotope effects. Journal of Medicinal Chemistry, 1991, vol. 34, nr. 9, p. 2871-2876; D J Kushner et al. Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 1999, vol. 77, nr. 2, p. 79-88; Silverman R. B. The organic chemistry of drugs design and drug action, 2nd edition, 2004. 422 p.; Curr. Opin. Drug Dev., 2006, vol. 9, p. 101-109; Abdul E. Mutlib. Application of Stable Isotope-Labeled Compounds in Metabolism and in Metabolism-Mediated Toxicity Studies. Chemical Research in Toxicology, 2008, vol. 21, nr. 9, p. 1672-1689; Scott L. Harbeson și Roger D. Tung. Deuterium in Drug Discovery and Development. Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2011, vol 46, p. 403-417). Chiar și incorporarea deuteriului în segmente cunoscute de metabolism are un impact imprevizibil asupra profilului metabolic. Comutarea metabolică poate avea un rezultat, în care profilul metabolic al unui anumit medicament se modifică datorită încorporării deuteriului, conducând, astfel, la diferite proporții de metaboliți (sau diferiți metaboliți), spre deosebire de profilul observat al unui analog nedeuterat al aceluiași medicament. Noul profil metabolic poate avea drept rezultat un anumit profil toxicologic al analogului deuterat. Adicional la complicațiile potențiale ale încorporării deuteriului, mai este și posibilitatea de schimb deuteriu/hidrogen în mediul fiziologic (Foster A. B. Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics: implications for drug design. Advances in Drug Research, 1985, vol. 14, p. 1-40).

În unele realizări substituția izotopică a unui sau a mai mulți atomi de hidrogen în compusul (X) cu atomi de deuteriu avea un efect de izotop cinetic, care influența asupra vitezei metabolismului.

Substituția izotopă a atomilor de hidrogen din compusul (X) cu atomi de deuteriu conduce la o metabolizare mai redusă a compusului deuterat, care, așa cum se arată, se produce în hepatocitele cainelui, în care, de exemplu, se releva o reducere de circa 50% de formare a desmetilmetabolitului (Compusul (XI)) din compusul (I) (fig. 2), comparativ cu formarea compusului (XI) prin metabolizarea compusului (X).

Deuterarea fenilului liber, opțional în asociere cu deuterarea grupei 1-metil (compusul (II) și (IV)), reducea surprinzător cantitatea de desmetilmetabolit, produsă în microzomii hepatici umani, în comparație cu compusul nedeuterat (compusul (X)). De asemenea, în mod surprinzător, deuterarea grupei 1-metil afecta metabolismul în hepatocitele cainelui, dar nu în hepatocitele umane, ceea ce, astfel, atestă imprevizibilitatea influenței deuterării asupra proprietăților farmacologice.

Efectul metabolismului redus este o disponibilitate biologică mai înaltă a compusului inițial deuterat și o formare mai redusă de metabolit. Fără o legătură cu teoria, în baza rezultatelor, descrise în partea experimentală a acestei cereri, se presupune a releva același efect după câteva administrări de doze la om, ceea ce permite administrarea la oameni de doze mai mici, adică o sarcină mai redusă pentru întreg organismul, de exemplu pentru ficat, și o dozare cu o frecvență redusă.

Se știe, că desmetilmetabolitul (compusul (XI)) are afinitate pentru hERG și, astfel, potențial contribuie la prelungirea intervalului QTc. Cum s-a menționat anterior, deuterarea fenilului liber, opțional în asociere cu deuterarea grupei 1-metil (compusul (II) și (IV)), reduce surprinzător cantitatea de desmetilmetabolit, produs în microzomii hepatici umani, în comparație cu compusul nedeuterat (compusul (X)). În consecință, și fără vre-o legătură cu teoria, se presupune că vor fi mai puține interacțiuni cu canalul hERG și, drept consecință, o sarcină mai redusă asupra inimii în cazul administrării variantelor deuterate de compus (X) (de exemplu, compușii cu formula (Y), comparativ cu administrarea compusului (X)).

Prezenta invenție este redată detaliat în continuare în exemplele de realizare.

Definiții

Termenul "compus (și), conform invenției", utilizat în context, înseamnă compușii (Y), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) și/sau (VII), și pot include săruri, hidrați și/sau solvați ai acestora. Compușii din prezenta invenție se obțin în forme diferite, cum ar fi săruri, hidrați și/sau solvați și invenția include compoziții și metode, care cuprind toate formele variate ale compușilor.

"Compoziția (ii), conform invenției", așa cum se utilizează în context reprezintă compoziții cu conținut de compuși (Y), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) și/sau (VII), sau săruri, hidrați și solvați ai acestora. Compozițiile, conform invenției, pot conține unul sau mai multe componente chimice, cum ar fi, de exemplu, excipienți, diluanți, umpluturi sau purtători.

"Metoda (e), conform invenției", așa cum se utilizează în context, reprezintă metode care prevăd tratamentul cu compuși și/sau compozițiile, conform invenției.

Termenul "aproximativ" se folosește în context pentru desemnarea termenului aproximativ, circa, în jurul sau în diapazonul. Când termenul "aproximativ" este utilizat împreună cu un interval numeric, el modifică acel interval prin extinderea limitelor peste și sub valorile numerice stabilite. În

general, termenul "aproximativ" este utilizat în context pentru a modifica o valoare numerică peste sau sub valoarea stabilită printr-o variație de 20 procente în sus sau în jos (până la o valoare mai înaltă sau până la o valoare mai joasă cu 20 procente).

5 Termenul "cantitate eficientă", "cantitate suficientă" sau "cantitate terapeutic eficientă", utilizat în context, definește o cantitate dintr-un compus care este suficientă pentru realizarea unor rezultate benefice sau dezirabile, inclusiv rezultate clinice. Ca atare, cantitatea eficientă poate fi suficientă, de exemplu, pentru a reduce sau pentru a ameliora severitatea și/sau durata bolii sau unei stări, sau a unui sau mai multe simptome ale acestora, pentru a preveni evoluția stărilor, legate de o afectare sau de o boală, prevenirea recidivelor, dezvoltării sau apariției unui sau a mai multe simptome asociate cu o afectare sau cu o boală, sau pentru a amplificarea sau ameliorarea efectului (efectelor) profilactic (e) sau terapeutic (e) al (e) unui alt tratament. O cantitate eficientă include, de asemenea, cantitatea de compus care preîntâmpină sau atenuează semnificativ efectele adverse indezirabile.

10 Utilizat în prezentul context și la fel de bine cunoscut în domeniu, termenul "tratament" este o abordare pentru obținerea de rezultate benefice sau dezirabile, inclusiv rezultate clinice. Rezultatele clinice benefice sau dezirabile includ, dar nefiind exhaustive, reducerea sau ameliorarea unuia sau a mai multor simptome sau stări, diminuarea gradului de boală, stabilizarea (adică, fără agravări) stării de boală, prevenirea răspândirii bolii, stoparea sau încetinirea progresării bolii, ameliorarea sau o atenuare temporară a stării patologice și remisia (fie parțială, sau totală) fie detectabilă, sau nedetectabilă. "Tratament" poate însemna, de asemenea, prelungirea supraviețuirii, comparativ cu supraviețuirea așteptată fără administrarea unui tratament.

20 Termenul "necesită aceasta" se referă la necesitatea de ameliorare simptomatică sau asimptomatică a unei boli, cum ar fi, de exemplu, a psihozei sau a unei tulburări psihotice. Subiectul, care necesită aceasta poate fi sau nu poate fi supus unui tratament pentru stări legate, de exemplu, cu psihoza sau cu o tulburare psihotică.

25 Termenul "purător" se referă la un diluant, adjuvant, excipient sau umplutură cu care se administrează un compus. Exemplele nerestrictive de asemenea purtători farmaceutici includ: lichide, cum ar fi apă și uleiuri, inclusiv cele de origine petrolieră, animală, vegetală sau sintetică, cum ar fi ulei de arahide, ulei de soia, ulei mineral, ulei de susan și altele asemenea. Purtători farmaceutici pot fi, de asemenea, serul fiziologic, guma acacia, gelatina, pasta de amidon, talcul, cheratina, dioxidul de siliciu coloidal, ureea, etc. În plus, se pot folosi agenți auxiliari, de stabilizare, de îngroșare, de lubrifiere și de colorare. Alte exemple de purtători farmaceutici adecvați sunt descrise în literatura de specialitate (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, University of the Sciences in Philadelphia, ed, Lippincott Williams & Wilkins 2005).

35 Termenii "animal", "subiect" și "pacient", așa cum sunt utilizați aici, includ toți membrii regnului animal, inclusiv, dar nefiind exhaustive, mamifere, animale (de exemplu, pisici, câini, cai, porci, etc.) și oameni.

Termenul "variantă izotopică", utilizat în context, definește un compus obținut prin substituția unui sau a mai multor atomi de hidrogen din compusul inițial, care nu conține atomi de deuteriu, cu atomi de deuteriu.

40 Este recunoscut faptul, că în majoritatea compușilor sintetici elementele au un conținut de izotop natural, ceea ce conduce la încorporarea inherentă a deuteriului. Însă, cantitatea izotopică naturală de izotopi de hidrogen, cum ar fi de deuteriu, este irelevantă (aproximativ 0,015%), în raport cu gradul de substituție stabilă cu izotop a compușilor, menționați în context. Astfel, desemnarea unui atom ca deuteriu într-o poziție indică că conținutul de deuteriu este semnificativ mai mare, decât conținutul natural de deuteriu. Se consideră, că orice atom nedeseșnat în calitate de un anumit izotop, reprezintă orice izotop stabil al acestui atom, ceea ce va fi evident pentru un specialist în domeniu.

45 Compușii (Y) sunt variante izotopice ale compusului (X).

În unele realizări compușii (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) și (VII) sunt variante izotopice ale compusului (X).

50 M1 este un segment al compusului (X), susceptibil la metabolism; M1 constă din -CH₂- în poziția 6 a piperazinei compusului (X).

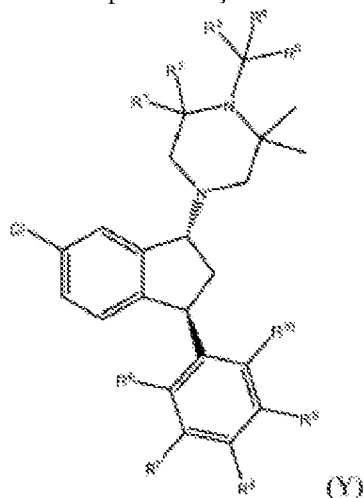
M2 este un segment al compusului (X) susceptibil la metabolism; M2 constă din metil N-cuplat cu piperazina compusului (X).

55 M3 este un segment al compusului (X) susceptibil la metabolism; M3 constă din grupa fenil a compusului (X).

Compusul inițial este un compus chimic care este bază pentru derivații săi, obținuți fie prin substituție, sau prin descompunere, de exemplu descompunere metabolică. În contextul prezentei invenții compusul inițial este un ingredient farmaceutic activ (API).

În unele realizări orice atom nedeseșnat ca deuteriu este prezent în abundența sa izotopică naturală. În unele realizări, orice atom de hidrogen nedeseșnat ca deuteriu este prezent la cel mult 1% din abundența izotopică a deuteriului.

Intr-un aspect invenția se referă la compusul cu formula (Y):



5

in care, R¹-R¹⁰ independent reprezintă hidrogen sau deuteriu, în care cel puțin unul din R¹- R¹⁰ conține cel puțin circa 50% de deuteriu sau o sare acidă de adiție farmaceutic acceptabilă.

Intr-un alt aspect invenția se referă la compoziții farmaceutice cu conținut de compus cu formula (Y) și de unul sau mai mulți purtători, diluanți sau excipienți farmaceutic acceptabili.

10

Intr-un alt aspect invenția se referă la aplicări ale unui compus cu formula (Y) sau a unei compoziții farmaceutice cu conținut de compus cu formula (Y) în tratamentul psihozei, al altor boli care implică simptome psihotice, tulburări psihotice sau al bolilor care prezintă simptome psihotice.

15

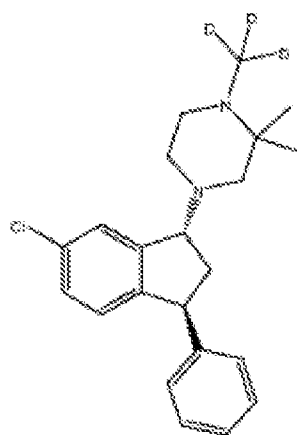
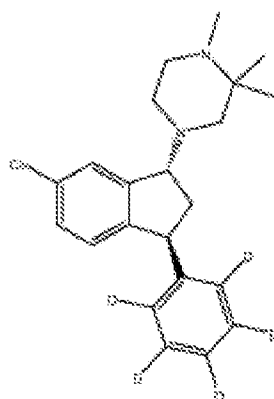
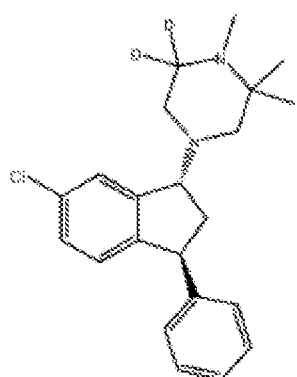
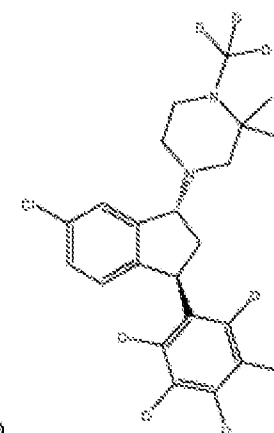
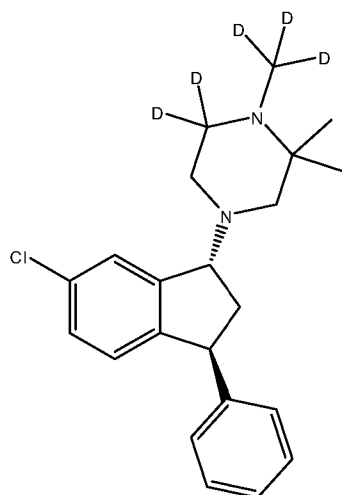
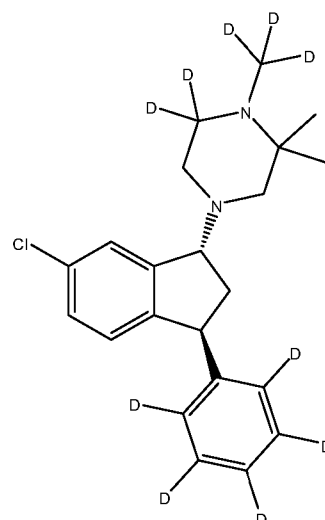
Intr-un alt aspect invenția se referă la prepararea unui medicament, care conține compusul cu formula (Y) pentru tratarea psihozei, a altor boli care implică simptome psihotice, tulburări psihotice sau a bolilor care prezintă simptome psihotice.

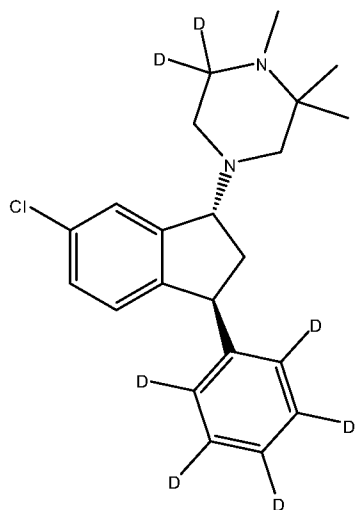
20

Intr-un alt aspect invenția se referă la metode de tratare a psihozei, a altor boli care implică simptome psihotice, tulburări psihotice sau a bolilor care prezintă simptome psihotice, care prevede administrarea unei cantități eficiente de un compus cu formula (Y) sau de o compoziție farmaceutică cu conținut de compus cu formula (Y).

In unele variante de realizare compusul este racemic. In alte variante de realizare compusul este îmbogățit enantiomeric.

In unele variante de realizare, compusul este selectat din grupa constand din:

(1*R*,3*S*)-(I),(1*R*,3*S*)-(II),(1*R*,3*S*)-(III),(1*R*,3*S*)-(IV),(1*R*,3*S*)-(V),(1*R*,3*S*)-(VI),

(1*R*,3*S*)-(VII).

In unele variante de realizare R^1 și R^2 conțin deuteriu, R^3 , R^5 conțin deuteriu sau R^6 - R^{10} conțin deuteriu.

5 In unele variante de realizare R^1 și R^2 conțin deuteriu. În unele realizări R^1 și R^2 conțin deuteriu și R^3 - R^5 conțin hidrogen.

In unele variante de realizare R^3 - R^5 conțin deuteriu. In unele variante de realizare R^3 - R^5 conține hidrogen.

In unele variante de realizare R^6 - R^{10} conțin deuteriu, in unele variante de realizare R^6 - R^{10} conțin deuteriu și R^3 - R^5 conțin hidrogen.

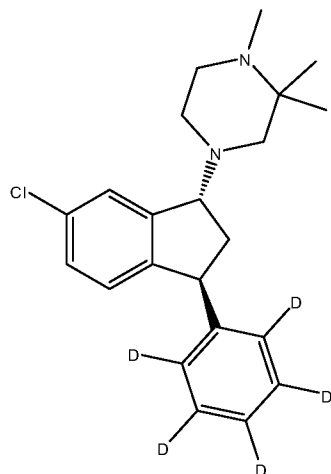
10 In unele variante de realizare R^1 - R^5 conțin deuteriu.

In anumite realizări R^1 , R^2 și R^6 - R^{10} conțin deuteriu.

In unele variante de realizare R^3 - R^{10} conțin deuteriu.

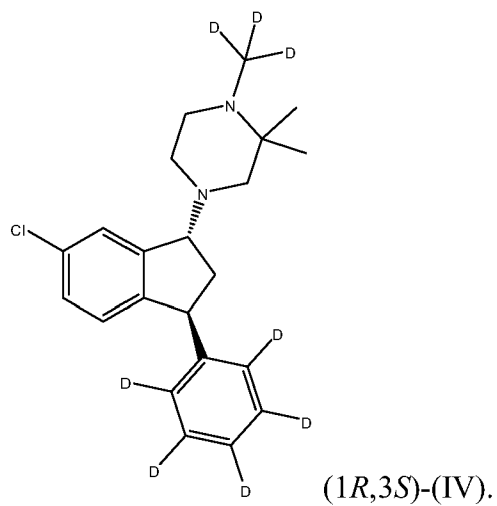
In unele variante de realizare R^1 - R^{10} conțin deuteriu.

În unele variante de realizare compusul reprezintă un compus cu formula:

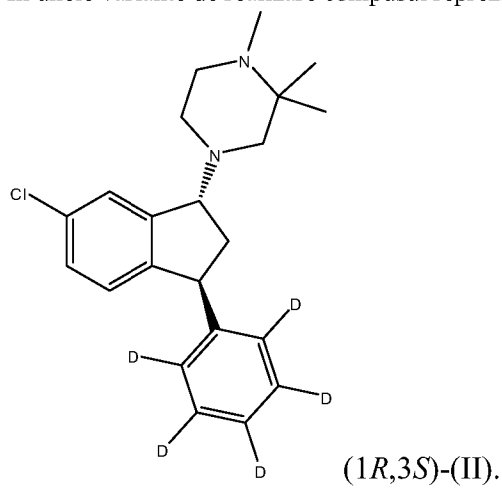
(1*R*,3*S*)-(II)

15

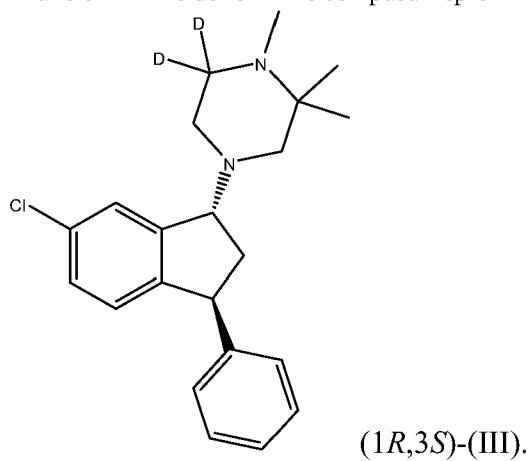
sau compusul cu formula



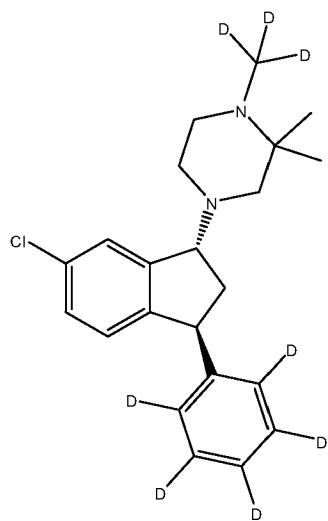
În unele variante de realizare compusul reprezintă un compus cu formula:



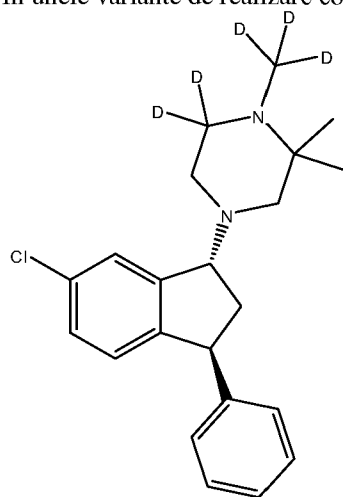
5 În unele variante de realizare compusul reprezintă un compus cu formula:



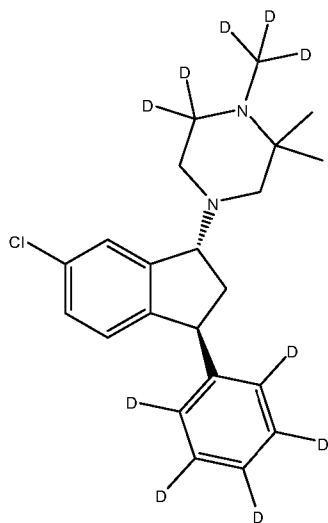
În unele variante de realizare compusul reprezintă un compus cu formula:

(1*R*,3*S*)-(IV).

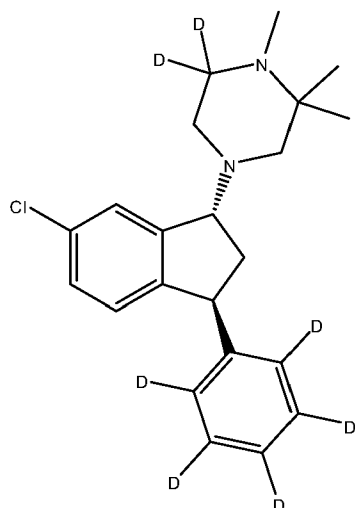
În unele variante de realizare compusul reprezintă un compus cu formula:

(1*R*,3*S*)-(V).

5 În unele variante de realizare compusul reprezintă un compus cu formula:

(1*R*,3*S*)-(VI).

În unele variante de realizare compusul reprezintă un compus cu formula:



În unele realizări cel puțin circa 75% din compus are un atom de deuteriu în fiecare poziție desemnată ca deuteriu, și orice atom nedeseșnat ca deuteriu este prezent la aproximativ abundența sa izotopică naturală.

În unele realizări cel puțin circa 85% din compus are un atom de deuteriu în fiecare poziție desemnată ca deuteriu, și orice atom nedeseșnat ca deuteriu este prezent la aproximativ abundența sa izotopică naturală.

În unele realizări cel puțin circa 90% din compus are un atom de deuteriu în fiecare poziție desemnată ca deuteriu, și orice atom nedeseșnat ca deuteriu este prezent la aproximativ abundența sa izotopică naturală.

În anumite realizări compusul este o sare selectată din grupa constând din fumarat, maleat, succinat și tartrat. În unele variante de realizare compusul este o sare de fumarat. În alte variante de realizare compusul este o sare de hidrofumarat. În unele

variante de realizare compusul este o sare de maleat. În unele variante de realizare, compusul este o sare de hidromaleat.

În unele variante de realizare compusul este o sare de succinat. În unele variante de realizare compusul este o sare de hidrosuccinat. În unele variante de realizare compusul este o sare de tartrat. În unele variante de realizare compusul este o sare de hidrotartrat.

În anumite realizări compusul reprezintă sarea hidrotartrat de compus (1R, 3S) - (IV).

În unele realizări psihoza sau boala care include simptome psihotice este schizofrenie, tulburare schizofreniformă, tulburare schizoafectivă, tulburare delirantă, tulburare psihotică de scurtă durată, tulburări psihotice împărțite, tulburări bipolare sau manie în tulburare bipolară. În unele variante psihoza sau boala care implică simptome psihotice este schizofrenia.

În unele aspecte metoda prevede adițional administrarea unui sau a mai mulți agenți neuroleptici.

În unele realizări aplicările prevăd adițional aplicarea unui sau a mai mulți agenți neuroleptici.

În unele realizări agentul neuroleptic este selectat din grupa constând din sertindol, olanzapin, risperidon, quetiapin, aripiprazol, haloperidol, clozapin, ziprasidon și osanetant.

În unele variante de realizare administrarea este orală, sublinguală sau transbucală. În unele variante, administrarea este orală.

În unele variante de realizare subiectul este un mamifer. În unele realizări subiectul este o rozătoare, o felină, canină, maimuță, cabalină, porcine, bovină sau om. În unele realizări subiectul este o rozătoare, o felină, canină, maimuță, bovină sau om. În unele realizări subiectul este o rozătoare, o felină, canină, maimuță sau om. În unele realizări subiectul este șoarece, șobolan, o canină, maimuță sau om. În unele realizări, subiectul este șoarece, șobolan, canină sau om. În unele realizări, subiectul este șoarece, șobolan sau om. În unele variante de realizare subiectul este o canină sau un om. În unele realizări subiectul este un om.

În unele realizări desemnarea poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 40% în acea poziție. În unele realizări desemnarea poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 50% în acea poziție. În unele realizări desemnarea poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 60% în acea poziție. În unele realizări desemnarea

poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 65% în acea poziție. În unele realizări desemnarea poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 70% în acea poziție. În unele realizări desemnarea poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 75% în acea poziție. În unele realizări desemnarea poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 80% în acea poziție. În unele realizări desemnarea poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 85% în acea poziție. În unele realizări desemnarea poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 90% în acea poziție. În unele realizări desemnarea poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 95% în acea poziție. În unele realizări desemnarea poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 97% în acea poziție. În unele realizări desemnarea poziției ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind aproximativ 99% în acea poziție.

15 Sărurile farmaceutic acceptabile

Prezenta invenție cuprinde, de asemenea, săruri ale compușilor, de obicei, săruri farmaceutic acceptabile. Asemenea săruri includ săruri acide de adiție farmaceutic acceptabile. Sărurile acide de adiție includ săruri ale acizilor anorganici, precum și ale acizilor organici.

20 Exemplele reprezentative de acizi anorganici adecvați includ: acidul clorhidric, fosforic, sulfuric, acidul bromhidric, iodhidric, sulfamic, azotic, etc.

25 Exemplele reprezentative de acizi organici adecvați includ: acid formic, acetic, tricloracetic, trifluoracetic, propionic, benzoic, cinamic, citric, fumaric, glicolic, itaconic, lactic, metansulfonic, maleic, malic, malonic, mandelic, oxalic, picric, piruvic, salicilic, succinic, metan sulfonic, etansulfonic, tartric, ascorbic, pamoic, bismetilen salicilic, etandisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glicolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzensulfonic, p-toluensulfonic, teofilin acetic, precum și 8-haloteofilinele, de exemplu, 8-bromteofilină, etc. Alte exemple de săruri farmaceutic acceptabile acide de adiție anorganice sau organice includ sărurile farmaceutic acceptabile menționate în publicații (Stephen M. Berge et al. Monkhous. Pharmaceutical salts. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, vol. 66, nr. 2, p. 1-19; și Philip L. Gould. Salt selection for basic drugs. International Journal of Pharmaceutics, 1986, vol. 33, p. 201-217).

În plus, compușii, conform prezentei invenții, pot exista în formă nesolvată, precum și în forme solvate cu solvenți farmaceutic acceptabili, cum ar fi apă, etanol, etc. În general, pentru scopurile acestei invenții formele solvate sunt considerate a fi comparabile cu formele nesolvate.

35 Titlurile și subtitlurile sunt folosite aici doar pentru comoditate și nu trebuie interpretate ca limitând invenția în nici un mod.

40 Utilizarea oricărui și a tuturor exemplelor sau a limbajului exemplar (inclusiv de exemplu ("for instance"), de exemplu ("for example"), de exemplu ("e.g.") și ca atare ("as such"), în prezenta descriere este destinată numai pentru o explicare mai bună a invenției și nu este restrictivă pentru volumul invenției, în cazul în care nu se indică altfel.

Utilizarea termenilor "un" și "o" și "a" și a referințelor similare în contextul descrierii invenției este prevăzută pentru a acoperi atât singularul, cât și pluralul, dacă nu se indică altfel sau nu este contrazis clar de context.

45 În cazul, în care nu se indică altceva, toate valorile exacte prezente în context sunt reprezentative aproximative (de exemplu, toate valorile exacte exemplare, prezentate în raport pentru un anumit factor sau măsurare, prevăd, de asemenea, o valoare aproximativă corespunzătoare, modificată prin "aproximativ, circa" acolo unde este cazul).

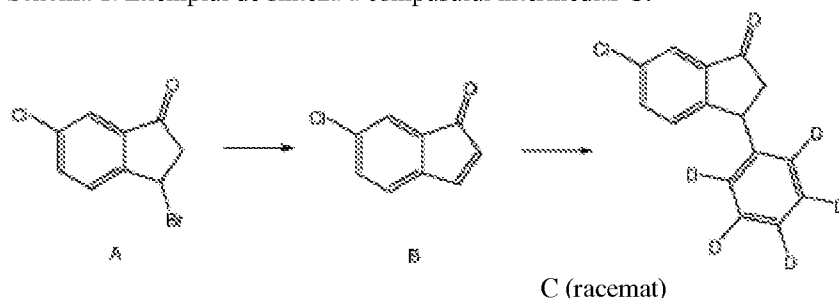
50 Descrierea în prezenta invenție a oricărui aspect sau a aspectului invenției folosind termenii, cum ar fi "cuprinde", "având", "inclusiv" sau "conține", cu referire la un element sau la elemente este prevăzută pentru a oferi un suport pentru un aspect sau un aspect similar al invenției, care "constă din", "constă în general din", sau "conține în mod substanțial" elementul sau elementele particulare, dacă nu se prevede altceva sau nu este contrazis de context.

55 Exemple de sinteză a compușilor, conform invenției, pot fi realizate cu facilități prin metode descrise în literatura de specialitate (WO 2005016900 A1 2005.02.24; EP 0638073 B1 2000.06.21; US 7648991 B2 2010.01.19; US 5807855 A 1998.09.15; US 7767683 B2 2010.08.03; US 7772240 B2 2010.08.10; US 8076342 B2 2011.12.13; US 2008269248 A1 2008.10.30; US 2010069676 A1 2010.03.18; US 2011178094 A1 2011.07.21; US 2011207744 A1 2011.08.25; și Klaus P. Bogeso et al. Enhanced D1 Affinity in a Series of Piperazine Ring Substituted 1-Piperazino-3-Arylindans with Potential Atypical Antipsychotic Activity. Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 38, p. 4380-

4392). Asemenea metode și metode similare pot fi realizate folosind reagenți deuterai și/sau compuși intermediari deuterai, și/sau prin introducerea atomilor de deuteriu în structura chimică, conform protocoalelor cunoscute în domeniu.

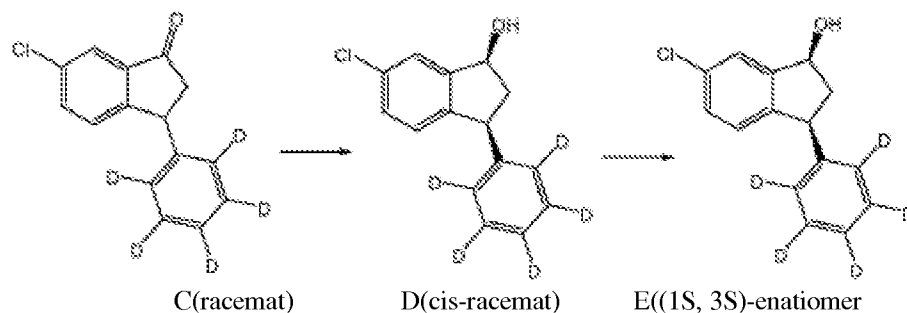
Alte exemple de metode de sinteză includ conversia indanonei A într-un compus intermediar C prin tratarea 3-brom-6-clor-indan-1-onei (A) cu o bază, cum ar fi trietilamina, într-un solvent, cum ar fi tetrahidrofuranul, la temperatura ambiantă (Schema 1) (WO 2008025361 A1 2008.03.06 și EP 0035363 A1 1981.09.09 [8]). Eliminarea sării bromhidrat de amină, precipitată prin filtrare, și concentrarea filtratului rezultă cu 6-clor-inden-1-onă (B). Această substanță poate interacționa cu acidul fenil-d₅-boronic în prezența a aproximativ 1 echivalent dintr-o bază, cum ar fi trietilamină, și o cantitate catalitică 1:1 de amestec de [Rh(nbd)₂] BF₄(bis(norbornadien)rodium(I)tetrafluorborat) și βIvα_p racemic (2,2'-bis (difenilfosfin)-1,1'-binaftil) într-un solvent adecvat (de exemplu, un amestec de aproximativ 10:1 de solvenți 1,4-dioxan și apă) într-o atmosferă de argon la o temperatură înaltă (de exemplu, de aproximativ 100°C). Tratarea va permite obținerea 6-clor-3-fenil-d₅-indan-1-onei racemice (C).

Schema 1. Exemplul de sinteză a compusului intermediar C.



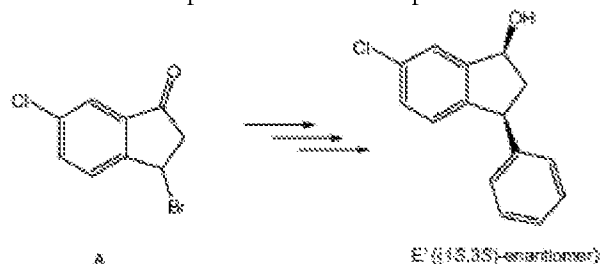
Tratarea 6-clor-3-fenil-d₅-indan-1-onei (C) cu o bază reductivă, cum ar fi borohidru de sodiu (~2 echivalenți), într-un amestec de solvenți 10:1 de tetrahidrofuran și apă la o temperatură joasă (de aproximativ -15°C) va conduce la reducerea grupei carbonil în alcool respectiv (Schema 2). Tratarea va rezulta cu cis-6-clor-3-fenil-indan-1-ol racemic (D). La tratarea acestei substanțe cu butirat de vinil (cu aproximativ 5 echivalenți) și Novozym 435® într-un solvent, cum ar fi di-izo-propil eter, la temperatura ambiantă, se obține (1S, 3S)-6-clor-3-fenil-indan-1-ol (E).

Schema 2. Exemplul de sinteză a compusului intermediar E.



În mod alternativ, realizarea succesiunii reacțiilor de la A la E, utilizând acidul fenil boronic sau 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-[1,3,2]dioxaborolan în loc de 4,4,5,5-tetrametil -2-d₅-fenil-[1,3,2]dioxaborolan va conduce la obținerea (1S, 3S)-6-clor-3-fenil-indan-1-olului (E') (Schema 3).

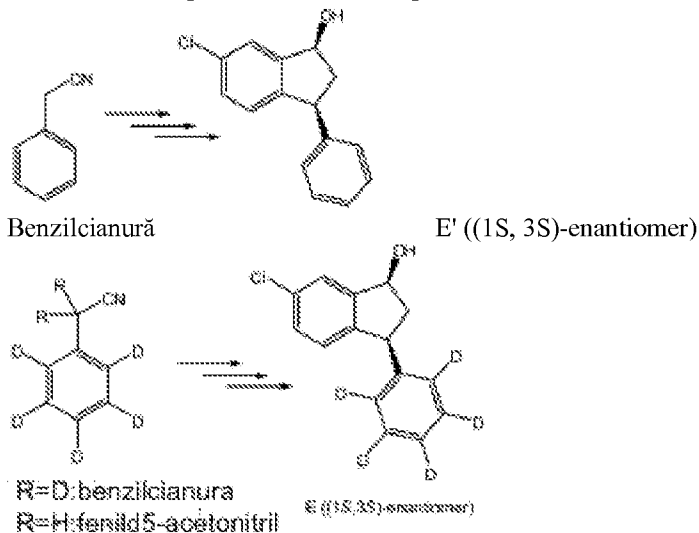
Schema 3. Exemplul de sinteză a compusului intermediar E'.



Alte metode alternative de sinteză pentru a obține E' sunt prezentate în literatura de brevete (WO 2006086984 A1 2006.08.24 și WO 2005016901 A1 2005.02.24 [9]). În aceste metode benzilcianura se utilizează ca unul dintre substraturi. Utilizarea benzilcianurii-d₇ (comercial disponibil de la Aldrich, Catalog # 495840) sau fenil-d₅-acetonitrilului (comercial disponibil de la Aldrich, Catalog

495859 sau de la CDN, Catalog #-D 5340 sau de la Kanto, Catalog # 49132-27) și aceleași proceduri poate conduce la obținerea E (Schema 4). Ca alternativă pentru sursele comerciale, benzilcianurii-d₇ și fenil-d₅-acetonitrilului, se poate utiliza cianură de sodiu și benzil-d₇-clorură (comercial disponibile de la Aldrich, Catalog nr. 217336) și-benzil-2, 3, 4, 5, 6-d₅-clorură (comercial disponibilă de la Aldrich, Catalog nr. 485764), respectiv.

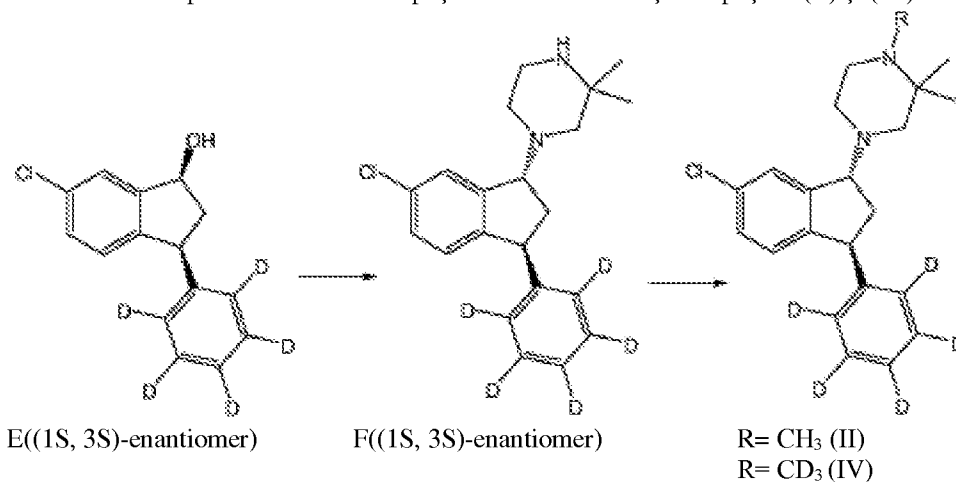
Schema 4. Exemplul de sinteză a compușilor intermediari E și E'.



Tratarea E cu circa 4 echivalenți de di-izo-propiletilamină și cu circa 2 echivalenți de anhidridă metansulfonică în tetrahidrofuran la o temperatură de aproximativ -18°C urmată de o încălzire lentă până la o temperatură de aproximativ -5°C și tratarea ulterioară cu aproximativ 4 echivalenți de 2,2-dimetil-piperazină va conduce la formarea 1-((1R, 3S)-6-clor-3-fenil-d₅-indan-1-il)-3,3-dimetil-piperazinei (F), care poate fi purificată după reacție (Schema 5). În mod alternativ, se poate transforma alcoolul E în clorură corespunzătoare, preferată fiind menținerea configurației la C1, cu obținerea (1S, 3S)-1-clor-d₅-fenil-indanului (E''); similar E' poate fi transformat în (1S, 3S)-1-clor-3-fenil-indan (E''').

Clorura de E'' poate interacționa cu 2,2-dimetil-piperazina pentru a se obține F. Etapa finală poate fi realizată așa cum este descris pentru prepararea sării compusului (1)-acid butandioic cu utilizarea iodmetanului, se obține compusul (II) sau d₃-iodmetan, totodată, obținând compusul (IV), respectiv. Alternativ, cum este descris în continuare, grupa metil sau grupă d₃-metil poate fi condusă în reflux în HCHO/HCOOH sau DCDO/DCOOD, respectiv.

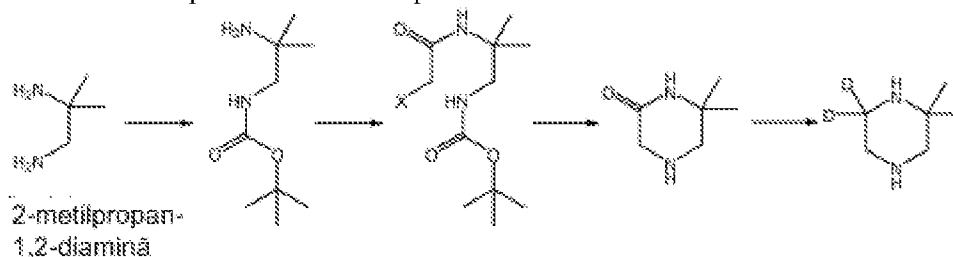
Schema 5. Exemplul de sinteza a compușilor intermediari F și compușilor (II) și (IV):



Terț-butil esterul acidului (2-amino-2-metil-propil)-carbamic (G) poate fi preparat din 2-metil-propan-1,2-diamină și di-terț-butildicarbonat (alternativ se menționează, că G este comercial disponibil: Prime catalog # POI-1362-MB4; Rovathin catalog # NX45401). Reacția G cu haloacetil halogenură, cum ar fi, fie clorură de cloracetil sau bromură de bromacetil, rezultă cu terț-butil esterul acidului [2-(2-clor-acetilamino)-2-metil-propil]-carbamic sau cu terț-butil esterul acidului [2-(2-brom- acetilamino)-2-metil-propil]-carbamic (H), respectiv (Schema 6). Tratarea oricărei variante de

H cu acid urmată de tratarea cu o bază va conduce la formarea 6,6-dimetil-piperazin-2-onei (I). Această substanță poate fi redusă în 2,2-dimetil-5,5-d₂-piperazină (J) prin tratare cu deuteriura de litiu aluminiiu.

Schema 6. Exemplul de sinteză a compusului intermediar J.



5

G

H

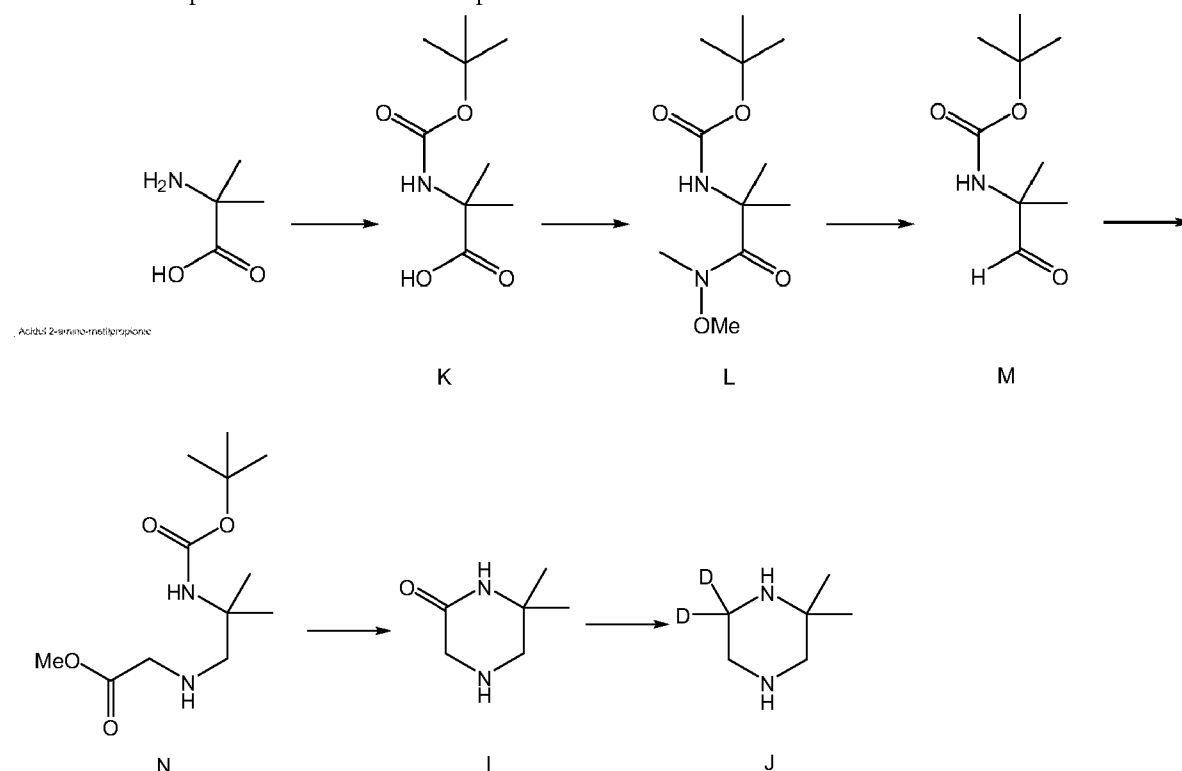
I

J

În calitate de alternativă, J poate fi obținut din acid 2-amino-2-metil-propionic. Reacția acidului 2-amino-2-metil-propionic și di-terț-butildicarbonatului va permite obținerea acidului 2-terț-butoxicarbonilamino-2-metil-propionic (K) (Schema 7). Grupa acidă funcțională poate fi convertită în amida Weinreb respectiv prin reacția cu O,N-dimetil-hidroxilamină în prezența unui agent de cuplare adecvat, cum ar fi 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu hexafluorofosfat metanaminiiu (HATU) sau 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă (EDC), obținând, totodată, terț-butil esterul acidului [1-(metoximetil)-carbamoil]-1-metiletil)carbamic (L). Prin reducerea selectivă a amidei Weinreb se obține terț-butil esterul acidului (1, 1-dimetil-2-oxo-etil)-carbamic (M). Aminarea reductivă cu utilizarea aldehidei M și a esterului metilic al acidului amino-acetic poate fi utilizată pentru a obține esterul metilic al acidului (2-terț-butoxicarbonilamino-2-metil-propilamino)-acetic (N). Tratarea carbamat-esterului N cu un acid adecvat, cum ar fi acidul trifluoracetic, va conduce la formarea piperazinonei I, care prin tratare cu deuteriura de litiu aluminiiu rezultă cu piperazina J.

20

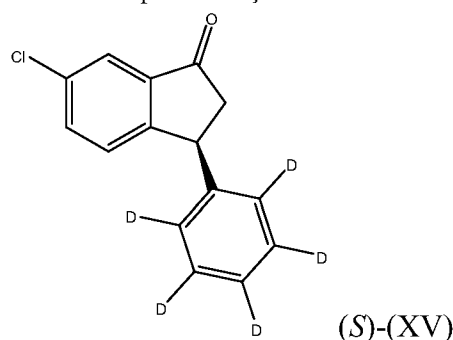
Schema 7. Exemplul alternativ de sinteză a produsului intermediar J:



25

Folosirea compusului J, în loc de 2,2-dimetil-piperazină, cum este descris pentru conversia E în compușii (II) și (IV), va conduce la obținerea compusului (VI) și a compusului (VII), respectiv. În mod similar, folosirea compusului E' și J, în loc de 2,2-dimetil-piperazină și E, va conduce la obținerea compusului (III) și a compusului (V).

Intr-un alt aspect invenția se referă la o metodă de preparare a compusului cu



formula (S) - (XV), care constă în tratarea compusului (XIV) cu [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄.

Intr-un alt aspect invenția se referă la o metodă de preparare a tartratului compusului (1R,3S)-
5 (IV), cuprinzând tratarea trans-1-(6-clor-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃),2,2-trimetil-piperazinei racemice cu acid L-(+)-tartric.

În unele realizări trans-1-(6-clor-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃),2,2-trimetil-piperazina racemică este obținută din sarea de succinat respectivă a acesteia.

În unele realizări succinatul de trans-1-(6-clor-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃),2,2-trimetil-piperazină racemică este obținut din sarea de maleat de trans 1-(6-clor-3-fenil (d₅)-indan-1-il) -3,3-dimetil-piperazină racemică.

În unele realizări acetofenona-d₅ este transformată într-un eter enol. În unele variante de realizare enol eterul este un eter silii enol. În unele variante, enol eterul de acetofenonă-d₅ este transformat în boronat vinil corespunzător. În unele variante, enol eterul de acetofenonă-d₅ este tratat cu bis
15 (pinacolato) dibor. În unele variante, boronat vinil este tratat cu 2-halo-5-clorobenzaldehidă.

În unele realizări compușii există ca racemați. În unele realizări există compuși cu un conținut depășind circa 70% de exces enantiomeric. În unele realizări, compușii există cu un conținut depășind aproximativ 75% de exces enantiomeric. În unele realizări compușii există cu un conținut depășind aproximativ 80% de exces enantiomeric. În unele realizări compușii există cu un conținut depășind aproximativ 85% de exces enantiomeric. În unele realizări compușii există cu un conținut depășind aproximativ 90% de exces enantiomeric. În unele realizări compușii există cu un conținut depășind aproximativ 92% de exces enantiomeric. În unele realizări compușii există cu un conținut depășind aproximativ 95% de exces enantiomeric. În unele realizări compușii există cu un conținut depășind aproximativ 97% de exces enantiomeric. În unele realizări compușii există cu un conținut depășind aproximativ 99% de exces enantiomeric.

Compoziții farmaceutice

Prezenta invenție în continuare se mai referă la compoziții farmaceutice, care conțin o cantitate terapeutic eficientă de un compus, conform prezentei invenții, și un
purtător sau diluant farmaceutic acceptabil.

Compușii, conform prezentei invenții, pot fi administrați separat sau în asociere cu purtători, diluanți sau excipienți farmaceutic acceptabili, fie în doze unice sau multiple. Compozițiile farmaceutice, conform invenției, pot fi formulate cu purtători sau diluanți farmaceutic acceptabili, precum și cu orice alți adjuvanți și excipienți cunoscuți în conformitate cu tehnicile tradiționale, cum ar fi cele descrise în Remington (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition,
35 University of the Sciences in Philadelphia, ed, Lippincott Williams & Wilkins 2005).

Sunt descrise și alte exemple de compoziții care conțin compușii invenției (WO 2005016900 A1 2005.02.24; EP 0638073 B1 2000.06.21; US 7648991 B2 2010.01.19; US 5807855 A 1998.09.15; US 7767683 B2 2010.08.03; US 7772240 B2 2010.08.10; US 8076342 B2 2011.12.13; US 2008269248 A1 2008.10.30; US 2010069676 A1 2010.03.18; US 2011178094 A1 2011.07.21; US 2011207744 A1 2011.08.25 și Klaus P. Bogeso et al. Enhanced D1 Affinity in a Series of Piperazine Ring Substituted 1-Piperazino-3-Arylindans with Potential Atypical Antipsychotic Activity. Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 38, p. 4380-4392).

Compozițiile farmaceutice pot fi formulate special pentru administrare pe orice cale adecvată, cum ar fi orală, nazală, topică (incluzând cea transbucală și sublinguală), și parenterală (inclusiv subcutanat, intramuscular, intratecal, intravenos și intradermic). Trebuie de avut în vedere, că calea de administrare va depinde de starea generală și vârsta subiectului care urmează a fi tratat, de etiologia bolii care urmează a fi tratată și de ingredientul activ.

Doza zilnică de compuși, conform invenției, calculată în raport cu baza liberă, este potrivită de la circa 1,0 la aproximativ 160 mg/zi, mai potrivită fiind de la aproximativ 1 la circa 100 mg, de

exemplu, de preferință de la aproximativ 2 la aproximativ 55, cum ar fi de la aproximativ 2 la aproximativ 15 mg, de exemplu de la aproximativ 3 până la aproximativ 10 mg. În unele variante de realizare doza zilnică constituie de la circa 0,1 mg la circa 500 mg. În alte realizări doza zilnică constituie de la circa 1 mg la circa 500 mg. În unele realizări doza zilnică constituie de la circa 1 mg la circa 400 mg. În alte realizări doza zilnică constituie de la circa 1 mg la circa 300 mg. În unele variante de realizare doza zilnică constituie de la circa 1 mg la circa 200 mg. În alte variante de realizări doza zilnică constituie de la circa 1 mg la circa 160 mg. În unele realizări doza zilnică constituie de la circa 1 mg la circa 100 mg. În unele realizări doza zilnică constituie de la circa 1 mg la circa 60 mg. În unele exemple de realizare doza zilnică constituie de la circa 2 mg la circa 30 mg. În unele realizări doza zilnică constituie de la circa 2 mg la circa 15 mg. În alte variante de realizare doza zilnică constituie de la circa 3 mg până la circa 10 mg. În unele realizări doza zilnică constituie aproximativ 60 mg. În unele exemple de realizare doza zilnică constituie aproximativ 50 mg. În unele realizări doza zilnică constituie aproximativ 40 mg. În unele realizări doza zilnică constituie aproximativ 30 mg. În unele realizări doza zilnică constituie aproximativ 20 mg. În unele realizări doza zilnică constituie aproximativ 10 mg. În unele realizări doza zilnică constituie aproximativ 5 mg. În unele realizări doza zilnică constituie aproximativ 3 mg. În unele realizări doza zilnică constituie aproximativ 2 mg. În unele realizări doza zilnică constituie aproximativ 1 mg.

Pentru căile parenterale de administrare, cum ar fi administrarea intravenoasă, intratecală, intramusculară și administrarea similară, dozele tipice sunt de ordinul a jumătate din doza pentru administrare orală

Compușii, conform prezentei invenții, sunt în general aplicați în formă de substanță liberă sau în formă de o sare farmaceutic acceptabilă a acestora. Exemplele de acizi organici și anorganici potriviți sunt descrise în context.

În unele variante de realizare compoziția conține ciclodextrină. În unele variante de realizare compoziția conține ciclodextrină în apă. În unele variante ciclodextrina reprezintă hidroxipropil- δ -ciclodextrină. În unele realizări compoziția conține hidroxipropil- δ -ciclodextrină în apă.

Tratamentul tulburărilor

Prezenta invenție se referă și la aplicarea medicală a compuşilor prezentei invenții, cum ar fi pentru tratamentul unei boli a sistemului nervos central, incluzând psihoza, în special schizofrenia sau alte boli care implică simptome psihotice, cum ar fi, de exemplu, schizofrenia, tulburarea schizofreniformă, tulburarea schizoafectivă, tulburări delirante, tulburări psihotice de scurtă durată, tulburări psihotice împărtaşite, precum și alte tulburări psihotice sau boli care prezintă simptome psihotice, de exemplu, tulburare bipolară, cum ar fi manie într-o tulburare bipolară. Compușii și/sau compozițiile, conform prezentei invenții, pot fi aplicate adițional în tratamentul unor tulburări deja descrise (WO 2005016900 A1 2005.02.24; EP 0638073 B1 2000.06.21; US 7648991 B2 2010.01.19; US 5807855 A 1998.09.15; US 7767683 B2 2010.08.03; US 7772240 B2 2010.08.10; US 8076342 B2 2011.12.13; US 2008269248 A1 2008.10.30; US 2010069676 A1 2010.03.18; US 2011178094 A1 2011.07.21; US 2011207744 A1 2011.08.25 și Klaus P. Bogeso et al. Enhanced D1 Affinity in a Series of Piperazine Ring Substituted 1-Piperazino-3-Arylindans with Potential Atypical Antipsychotic Activity. Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 38, p. 4380-4392). Invenția se referă, de asemenea, la aplicarea medicală a compuşilor prezentei invenții în calitate de terapie combinată în asociere cu alți agenți terapeutici, cum ar fi agenții deja descriși (WO 2005016900 A1 2005.02.24; EP 0638073 B1 2000.06.21; US 7648991 B2 2010.01.19; US 5807855 A 1998.09.15; US 7767683 B2 2010.08.03; US 7772240 B2 2010.08.10; US 8076342 B2 2011.12.13; US 2008269248 A1 2008.10.30; US 2010069676 A1 2010.03.18; US 2011178094 A1 2011.07.21; US 2011207744 A1 2011.08.25 și Klaus P. Bogeso et al. Enhanced D1 Affinity in a Series of Piperazine Ring Substituted 1-Piperazino-3-Arylindans with Potential Atypical Antipsychotic Activity. Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 38, p. 4380-4392).

Trebuie să fie clar, că una sau mai multe caracteristici ale oricăror forme de realizare, dezvăluite aici, pot fi combinate și/sau rearanjate în limitele volumului prezentei invenții pentru a produce variante suplimentare de realizare, care se includ, de asemenea, în volumul prezentei invenții.

Specialiștii în acest domeniu al tehnicii vor recunoaște, sau ei vor fi capabili să stabilească, folosind nu mai mult decât practica de rutină, numeroși echivalenți ai exemplelor de realizare specifice ale invenției descrise aici. Se consideră, că asemenea echivalenți se află în limitele volumului prezentei invenții.

Prezenta invenție este descrisă în continuare prin următoarele exemple nerestrictive.

EXEMPLE

În continuare sunt prezentate exemplele pentru a facilita o înțelegere mai completă a prezentei invenții. Exemplele ce urmează ilustrează metodele tipice de realizare și de aplicare în practică a invenției. Cu toate acestea, volumul prezentei invenții nu se limitează la realizările concrete descrise în aceste exemple, care sunt prezentate doar în scop de ilustrare, deoarece pentru a obține rezultate similare pot fi utilizate și metode alternative.

- 5 Purificarea compușilor prin cromatografie se referă la aplicarea cromatografiei pe silicagel, folosind fie flash cromatografie manuală sau flash cromatografie automatizată, de obicei realizate folosind gradient de eluare de la heptani până la acetat de etil sau amestecuri de acetat de etil, trietilamină și metanol.

- 10 Descrierea metodelor de CL-MS.

Compușii (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) și (VII) au fost caracterizați prin CLMS utilizând următoarele metode (tabelul 1):

Tabelul 1

Metode de analiză CL-MS

Metodele WXV-AB5, WXV-AB10 и WXV-AB30		
Echipament	Sistemul Agilent 1100 CL-MC cu detector ELS (metoda WuXiAB25, sistemul Agilent 1200 CL-MC cu detector ELS)	
	Pompă	G1311A
	Aparat de degazare	G1379A
	„Dispozitiv automat de prelevare a probelor „well-plate”	G1367A
	Cuptor pentru coloane	G1316A
	DAD	G1315B
	MSD	G1946C sau G1956A [metoda WuXiAB25 6110]
	ELSD	Alltech ELSD 800 [metoda WuXiAB25 Aligent 1200]
Coloană	YMC ODS-AQ [metoda WuXiAB25 Aligent TC-C18]	
	Dimensiunea particulelor	5 μm
	Dimensiunea porilor	12 nm
	Dimensiune	50*2,0 mm ID [metoda WuXiAB25 50*2,1 mm ID]
Volumul injectat	2 μl	
	Temperatura coloanei 50°C	
Viteza fluxului	0,8 ml/min	
Faze mobile	A	0,1 TFA în apă
	B Timpul total al testării Gradient	0,05% TFA în acetonitril 4,5 ml liniar
Detectare cu UV	Lungime de undă	254 nm
Detectare cu ELSD	Temperatură	50°C
	Presiunea gazului	3,2 bar
	Timpul, min	Gradientul
WXV-AB05	0	95% A 5% B
	3,50	0% A 100% B
	3,55	95% A 6% B

WXV-AB10	0 3,40 3,50 3,51	90% A 10% B 100% B 100% B
WXV-AB30	0 3,20 3,50 3,55	90% A 10% B 70% A 30% B 0% A 100% B 0% A 100% B
WuXiAB25	0 3,40 4,00 4,01 4,50	70% A 30% B 75% A 25% B 0% A 100% B 0% A 100% B 75% A 25% B 75% A 25% B
Metoda 131		
Echipament	Stiex API150EX, utilat cu sursă APPI, care funcționează prin metoda ionilor pozitivi. CL-MC s-a realizat cu aparatul API150EX,utilat cu sursă APPI, care funcționează prin metoda ionilor pozitivi. HPLC consta din pompele Shimadzu LC10-ADvp LC, detectorul PDA (care funcționează la 254 nM) și regulatorul de sistem SXL-10A. Dispozitivul automat de prelevare a probelor era Gilson	
	Autoinjector	Gilson 215
Coloană	Cuptor pentru coloane ELSD Waters Symmetry C-18	Jones Chromatography 7990R Sedere Sedex 85
	Dimensiunea particulelor	3,5 μm
Volumul injecției	Dimensiune 10 μL	30*4,6 mm ID
Temperatura coloanei	60°C	
Viteza fluxului	3,0 mL/min	
Faze mobile	A	0,05% TFA în apă
	B	0,05% TFA în metanol
	Timpul total de testare	2,8 min
	Gradient	neliniar
Detectare cu UV	Lungime de undă	254 nm
Detectare cu ELSD	Temperatura	50°C
	Presiunea gazului Timpul, min	4,4 bar Gradientul
	0,01 0,27 0,53 0,80 1,07 1,34 1,60 1,87 2,14 2,38 2,40	17% B B A 28% B B A 39% B B A 50% B B A 59% B B A 68% B B A 78% B B A 86% B B A 93% B B A 100% B 17% B B A

Descrierea metodei chirale HPLC

- Puritatea enantiomerilor a fost analizată pe un sistem Hewlett Packard, seria 1100, prevăzut cu un detector DAD cu matrice de diode, cu utilizarea ChemStation pentru LC Rev. A.08.03 [847]. Parametrii metodei HPLC sunt descriși în tabelul prezentat în continuare (tabelul 2). Compusul (X) prezintă un timp de retenție de aproximativ 13,6...13,7 minute, în timp ce enantiomerul lui, 4-((1S,3R)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina, este eludată după 8,5...8,6 minute.

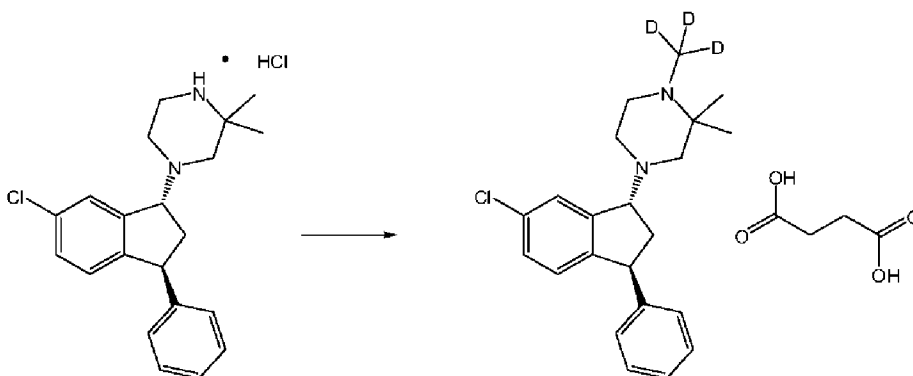
Tabelul 2

Metode de analiză prin HPLC chirală

Pregătirea probei	1-3 mL în amestec hexan/2-propanol (80/20 v/v)
Coloană	Chiralpak ADH, 5 μ m, 250 $\times$ 4,6 mm
Temperatura coloanei (°C)	30
Intrare (μ L)	5
Detecție: lungimea de undă, lățimea vârfului (nm)	240,8
Timpul total al experimentului (min)	30
Viteza fluxului (mL $\cdot$ min ⁻¹)	0,6
Fază mobilă	Hexan/2-propanol/dietilamină/ acid propionic, 90/10/0,2/2

- Exemplul 1. Obținerea sării acidului butandionic cu 4-((1R, 3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetilpiperazină (sarea acidului butandioic cu compusul (I)).

Schema 8. Sinteza compusului (I)



hidroclorură de 1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazină (hidroclorura compusului (XI))

sarea acidului butandioic cu compusul (I)

- Hidroclorura de 1-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazină (11,1 g) se dizolvă într-un amestec de toluen (74 mL) și apă (74 mL). Obținerea 1-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazinei este descrisă în literatura brevetară (WO 2006086984 A1 2006.08.24 și WO 2005016901 A1 2005.02.24 [9]). Se adaugă soluție de hidroxid de potasiu 12,0 M în apă (5,38 mL), bromură de tetra-N-butilamoniu (1,42 g) și d₃-iodometan (catalogul Aldrich # 176036; 2,4 mL) și amestecul se agită timp de 18 ore la temperatura camerei (schema 8). Amestecul se filtrează printr-un filtru de sticlă într-o pâlnie de separare. Substanța solidă de pe filtru se spală cu toluen (50 mL) în pâlnia de separare. Faza apoasă se extrage cu toluen (100 mL) și fazele organice unite se spală cu o soluție apoasă concentrată de amoniac (100 mL), apoi cu apă (100 mL) și apoi se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează în vid, obținându-se astfel un ulei slab gălbui. Uleiul se răcește până la o temperatură de -78°C în vid, și drept rezultat uleiul se solidifică. După încălzire până la temperatura camerei, uleiul devine semisolid.

- Această substanță se dizolvă în acetonă (30 mL); într-un vas separat acidul butandionic (3,46 g) se suspendă în acetonă (30 mL) și se încălzește în reflux (nu toată cantitatea de diacid trece în soluție). La soluția de produs brut se adaugă o suspensie de acid și la cantitatea restantă de acid butandioic se adaugă o cantitate suplimentară de acetonă (50 mL) și apoi se toarnă în amestecul de reacție. Amestecul se agită peste noapte. Pe parcursul nopții se produce o precipitare parțială și

amestecul se concertează în vid. Reziduul se dizolvă repetat în acetonă (70 mL), se încălzește în reflux și apoi se lasă pentru răcire până la temperatura camerei și se agită timp de 2 ore.

Amestecul se filtrează, obținându-se astfel sarea acidului butandioic cu 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetilpiperazină (sarea compusului (I) cu acid butandioic; 7,61 g). CL-MS (metoda 131): RT (UV) 1,57 min; puritatea conform UV/ELS - 100%/100%; masa urmărită constituia 358,0. Incorporarea a trei atomi de deuteriu corespunde >99%. Spectrul RMN cu protoni decuplați indică un heptet la circa 36,4 ppm, corespunzător segmentului metabolic deuterat M2; acest semnal se transformă în singlet în spectrul ¹³C-RMN cu decuplarea protonului și deuteriului. Celelalte semnale erau singlet în ambele spectre. Puritatea optică a izomerului constituia >95%.

Exemplul 2. Metodă alternativă de obținere a sării acidului butandioic cu 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetilpiperazină (sarea compusului (I) cu acidul butandioic)

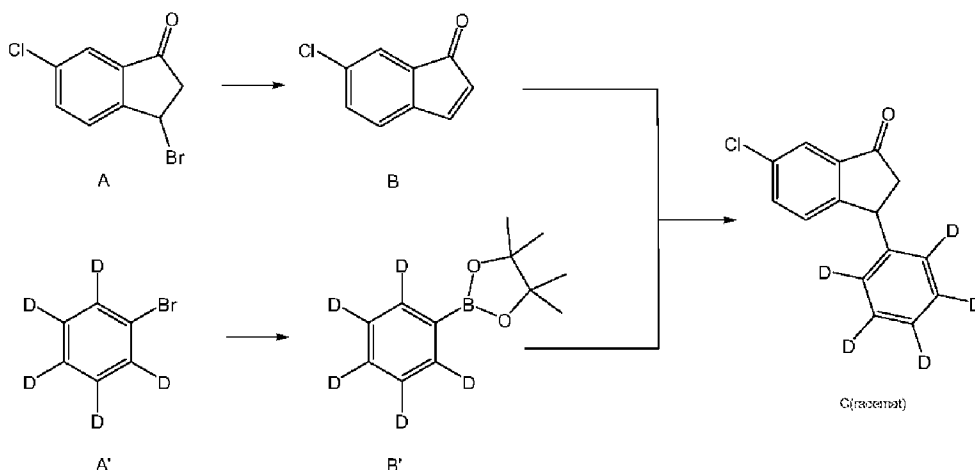
O baza liberă de 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetilpiperazină se obține din sarea de hidrociorură respectivă prin distribuția a 23,4 g de sare între amestecul de apă (100 mL), soluție apoasă concentrată de hidroxid de potasiu (40 mL) și toluen (250 mL). Faza organică se spală cu un amestec de apă (50 mL) și o soluție apoasă concentrată de hidroxid de potasiu (10 mL). Fazele apoase unite se extrag cu toluen (75 mL). Fazele organice unite se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează în vid, obținându-se astfel baza liberă de 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetilpiperazină (21,0 g) în formă de un ulei incolor. Această substanță se dizolvă într-un amestec de toluen (150 mL) și apă (150 mL) înainte de adăugarea unei soluții apoase concentrate de hidroxid de potasiu (11,3 mL), a bromurii de tetra-N-butilamoniu (2,98 g) și a d₃-iodometanului (4,9 mL) și amestecul se agită timp de 18 ore la temperatura camerei.

Tratarea și purificarea se realizează prin modalitatea descrisă anterior și se obține sarea acidului butandioic cu 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetilpiperazină (sarea compusului (I) și acidul butandioic; 14,34 g; 48,9%).

Exemplul 3. Obținerea 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenil-d₅-indan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazinei (compusul (II)) și 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenil-d₅-indan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-trimetilpiperazinei (compusul (IV)).

La soluția de compus A (57 g) în tetrahidrofuran (600 mL) se adaugă în picături trietilamină (30 mL) timp de 30 min. Amestecul de reacție se menține la temperatura camerei timp de 3 ore. Precipitatul format se separă prin filtrare, iar filtratul se concentrează în vid. Reziduul se precipită repetat din eter etilic, obținându-se astfel compusul B (31 g) în formă de o substanță solidă de culoare galbenă. La soluția de compus cu acid fenil-d₅-boronic (25 g) în amestec de 1,4-dioxan/apă (900 mL/90 mL) se adaugă [Rh(ndb)₂]BF₄ (1,3 g), BINAP racemic (2,1 g) și trietilamină (14 mL), apoi amestecul de reacție se menține la temperatura camerei timp de 2 ore într-o atmosferă de N₂. Apoi se adaugă compusul indenon (19 g) și amestecul rezultat se încălzește până la temperatura de 100°C timp de 3 ore. Precipitatul rezultat se filtrează. Filtratul se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie, obținându-se astfel indenon C (10 g).

Schema 9. Sinteza compusului C



13,4 kg de 3-brom-6-clorindan-2-onă (A) (WO 2008025361 A1 2008.03.06 și EP 0035363 A1 1981.09.09) se dizolvă în tetrahidrofuran (170,8 L) și soluția se răcește până la 0...5°C (schema 9). Timp de 30 min se adaugă trietilamină (9,1 L). Amestecul se agită la o temperatură de 0...5°C timp de 5 ore, înainte de adăugarea unei cantități noi de trietilamină (2,48 L) timp de 0,5 ore, agitarea continuându-se timp de 2 ore. Amestecul se filtrează și filtratul se concentrează până la 30 L înainte

de adăuția n-heptanului (102 L). Volumul se reduce până la 60 l. Se adaugă încă o cantitate de heptan (203 L) și amestecul se agită timp de 1 oră. Se adaugă silicagel (17,2 kg). Amestecul se filtrează și reziduul solid se spală cu n-heptan (100 L). Filtratele unite se concentrează până la 30 l și se agită la o temperatură de 0...5°C timp de 1 oră. Amestecul se centrifughează și reziduul solid rămas se usucă, obținându-se astfel 6-clorinden-1-onă (compusul B; 2,42 kg), suficient de pură pentru următoarea etapă.

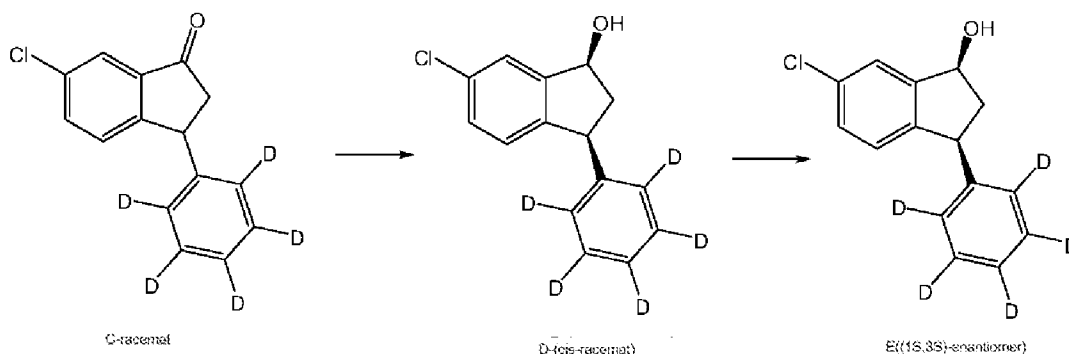
În reactor se adaugă 2-metiltetrahidrofuran (85 L) și N,N-dimetilacetamidă (12,4 L) cu adăuția ulterioară a acetatului de potasiu (10,9 kg) și bis(pinacolato)diboron (14,8 kg). Amestecul rezultat se agită timp 30 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,91 kg), cu adăuția ulterioară a brombenzol-d₅ (9,0 kg) și 2-metiltetrahidrofuranului (12,2 L). Amestecul se încălzește până la o temperatură de 80-85°C timp de 3 ore, după care temperatura se coboară până la temperatura camerei. Amestecul nepurificat se filtrează prin kieselgur și silicagel. Precipitatul de pe filtru se spală cu 2-metiltetrahidrofuran (31 L). Filtratele unite se concentrează până la aproximativ 25 L, temperatura menținându-se sub 35°C. Se adaugă n-heptan (52 L) și o soluție apoasă de 7% NaHCO₃ (31 L) și amestecul obținut se agită timp de 0,5 ore. Faza organică se agită cu o soluție apoasă de 7% NaHCO₃ (31 L) timp de 0,5 ore. Fazele apoase unite se extrag cu n-heptan (22 L) timp de 0,5 ore. Extractele organice unite se spală cu o soluție apoasă 25% NaCl (50 L) timp de 0,5 ore. Faza organică se concentrează menținând temperatura sub 35°C, obținându-se astfel 4,4,5,5-tetrametil-2-d₅-fenil-[1,3,2]dioxaborolan (compusul B'; 10,5 kg), suficient de pur pentru următoarea etapă.

În reactor se adaugă succesiv 1,4-dioxan (85 mL), 6-clorinden-1-onă (compusul B; 9,09 kg, obținut prin metodă similară cu metoda descrisă mai sus), 1,5-ciclooctadienă (0,2 L), bis(norbornadien)rodii(I)tetrafluorborat (0,52 kg), trietilamină (5,5 L), 4,4,5,5-tetrametil-2-d₅-fenil-[1,3,2]dioxaborolan (compusul B'; 6,5 kg) și 1,4-dioxan (26 L). Amestecul se încălzește până la o temperatură de 48...53°C și se agită la această temperatură timp de 5 ore. Reacția se stopează prin adăuția unei soluții apoase 2M HCl (13 kg). Apoi se adaugă n-heptan (110 L), metil-terțbutil eter (32 L) și apă (90 L), amestecul obținut se agită timp de 0,3 ore. Fazele organice unite se filtrează prin silicagel (13 kg). Precipitatul de pe filtru se spală cu un amestec 2:1 de n-heptan și metil-terțbutil eter (19,5 kg). Filtratul se concentrează până la circa 25 L. Se adaugă n-heptan (45 L) și volumul amestecului se reduce până la aproximativ 35 L. Amestecul se agită la o temperatură de 0...5°C timp de 3 ore. Amestecul se centrifughează și reziduul solid rezultat se usucă, obținându-se astfel 6-clor-3-d₅-fenilindan-1-onă racemică (compusul C; 8,4 kg), suficient de pură pentru următoarea etapă.

În reactor se adaugă tetrahidrofuran (90 L), cu adăuție ulterioară de apă (10 L) și de 6-clor-3-d₅-fenilindan-1-onă (compusul C; 7,73 kg) (schema 10). Amestecul se răcește până la o temperatură de la -35°C până la -30°C. Se adaugă borhidrură de sodiu (1,5 kg) în porțiuni, temperatura fiind menținută de la -35°C până la -30°C. Amestecul astfel obținut se agită timp de 5 ore la o temperatură de la -35°C până la -30°C, după care amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura ambientală. Excesul de borhidrură de sodiu se neutralizează prin adăuția unei soluții apoase 2M de HCl (7,6 kg) la o temperatură menținută sub 45°C. Se adaugă apă (17 L) și metil-terțbutil eter (67 L) și amestecul se agită timp de 0,3 ore. Faza apoasă se extrage cu metil-terțbutil eter (39 L) timp de 0,3 ore. Fazele organice unite se spală cu o soluție salină (36 kg) timp de 0,3 ore. Faza organică se filtrează prin silicagel (6,4 kg). Precipitatul de pe filtru se spală cu metil-terțbutil eter (20 L). Filtratele unite se concentrează până la aproximativ 30 L, temperatura fiind menținută sub 45°C. Se adaugă n-heptan (55 L) și amestecul obținut se concentrează până la circa 30 l, temperatura fiind menținută sub 45°C. Amestecul obținut se agită la o temperatură de 0...5°C timp de 2 ore. Amestecul se centrifughează și precipitatul de pe filtru se spală cu n-heptan (12 L) înainte de a fi din nou centrifugat. Reziduul solid rămas se usucă, obținându-se astfel substanța nepurificată D. 4,87 kg din această substanță se dizolvă în metil-terțbutil eter (20 L) și se usucă deasupra sulfatului de sodiu (2 kg) timp de 0,25 ore. Amestecul se filtrează și precipitatul de pe filtru se spală cu metil-terțbutil eter (4,4 L). Filtratele unite se concentrează până la aproximativ 20 L, temperatura fiind menținută sub 45°C. Se adaugă n-heptan (32 L) și amestecul se concentrează până la aproximativ 25 L, temperatura fiind menținută sub 45°C.

Se adaugă n-heptan (16 L) și amestecul se concentrează până la aproximativ 20 L, temperatura fiind menținută sub 45°C. Substanța solidă se filtrează și se usucă, obținându-se astfel cis-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-ol racemic (compusul D; 4,99 kg), suficient de pur pentru următoarea etapă.

Schema 10. Sinteza și separarea compusului E în izomeri



La soluția de cis-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-ol racemic (compusul D, 50 g) în 2-isopropoxipropan (200 mL) se adaugă vinilbutirat (120 mL) și novozim-435 (15 g). Soluția se menține la temperatura ambientală timp de 2 zile. Substanța solidă se filtrează. Filtratul se evaporă și se purifică prin cromatografie pe silicagel, obținându-se astfel (1S,3S)-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-ol (compusul E, 13 g), suficient de pur pentru următoarea etapă.

Soluția de (1S,3S)-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-ol (compusul E, 7 g) în THF (100 mL) se tratează cu SOCl₂ (6,6 g) la temperatura ambientală peste noapte. Soluția se toarnă în apă răcită cu gheață și se extrage cu acetat de etil. Faza organică se spală cu o soluție salină saturată. Faza organică se usucă cu Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează la vid, obținându-se astfel clorură intermediară (7,5 g). 3,5 g din acest compus se dizolvă în 2-butanonă (50 mL) și se supune interacțiunii cu 2,2-dimetilpiperazină (1,7 g) în prezență de K₂CO₃ (2,7 g), reacție realizată prin încălzire în reflux peste noapte. Substanța solidă se filtrează. Filtratul se concentrează în vid și reziduul se purifică prin HPLC preparativă pe sistemul Shimadzu FRC-10A, dotat cu o coloană C18 Synergi (250 mm*50mm, 10μm), faza mobilă fiind constituită din apă și acetonitril (conține 0,1% TFA, v/v) în calitate de eluant, obținându-se astfel 1-((1R,3S)-6-clor-d₅-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazină (compusul F; 2,6 g), suficient de pură pentru următoarea etapă.

Soluția de 1-((1R,3S)-6-clor-d₅-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazină (compusul F; 2,2 g) în HCHO/HCOOH (3mL/3mL) se încălzește în reflux peste noapte. Compușii volatili se elimină în vid. Reziduul se distribuie între acetat de etil și soluție apoasă 10% NaOH. Faza organică se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, obținându-se astfel 4-((1R,3S)-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina (compusul (II); 1,89 g). CL-MS (metoda WXV-AB05): RT (UV) 2,43 min; puritatea conform UV/ELS 95,1%/99,6%; masa urmărită 360,2. Incorporarea a 5 atomi de deuteriu constituie >95%. Spectrul ¹³C-RMN cu decuplarea protonilor indică trei triplete la aproximativ 126,1, 127,2 și 128,2 ppm, corespunzător zonelor metabolice deuterate M3; aceste semnale se transformă în 3 singleti în spectrul ¹³C-RMN cu decuplarea protonilor-deuteriului. Toate celelalte semnale au fost singlet în ambele spectre. Puritatea optică a izomerului constituie >95%.

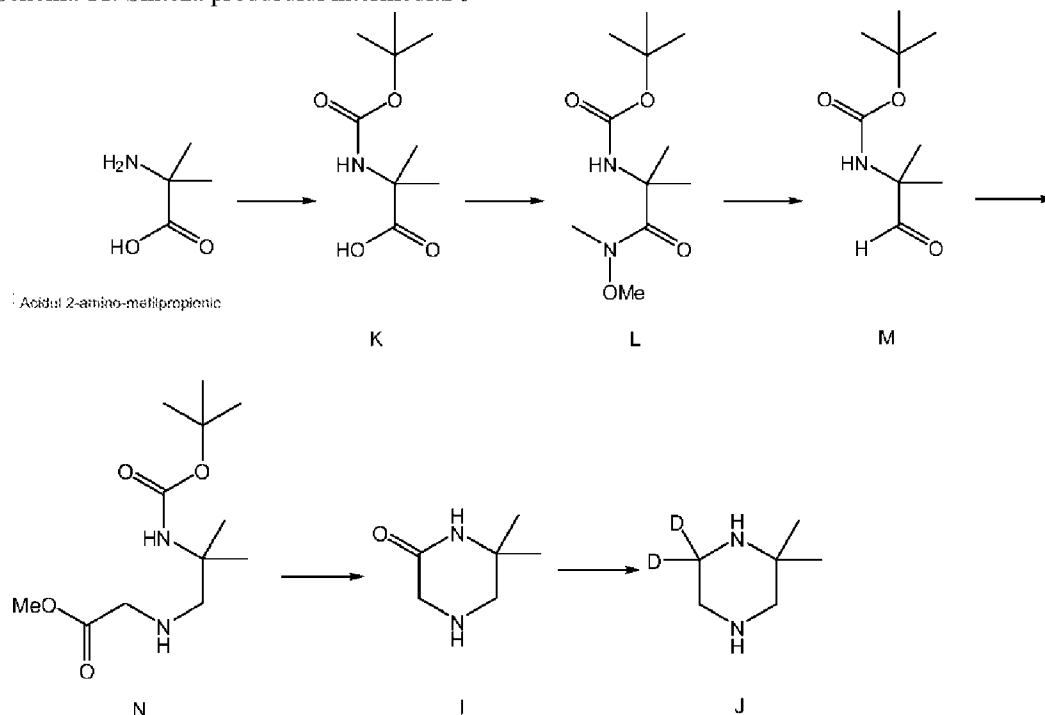
Soluția de 1-((1R,3S)-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-il)-3,3-dimetilpiperazină (compusul F; 3,0 g) în DCDO/DCOOD (4 mL/4 mL) se încălzește în reflux peste noapte. Compușii volatili se elimină în vid. Reziduul se distribuie între acetat de etil și o soluție apoasă 10% NaOH. Faza organică se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, obținându-se astfel 4-((1R,3S)-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-il)-d₃-metil-2,2-dimetilpiperazină (compusul (IV); 2,14 g). CL-MC (metoda WXV-AB10): RT (UV) 2,06 min; puritatea conform UV/ELS 98%/100%; masa urmărită 363,3. Incorporarea a 8 atomi de deuteriu constituie >94%. Spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni indică un haptet la aproximativ 36,4 ppm, corespunzător zonei metabolice deuterate M2; acest semnal se transformă într-un singlet în spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de proton și deuteriu. Spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni indică de asemenea trei triplete la aproximativ 126,1, 127,2, 128,2 ppm, corespunzător zonelor metabolice deuterate M3; aceste semnale se transformă în 3 singleti în spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni și deuteriu. Toate celelalte semnale sunt singlet în ambele spectre. Puritatea optică a izomerului este >95%.

Exemplul 4. Obținerea 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazină-6,6-d₂ (compusul (III)), 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetilpiperazină-6,6-d₂ (compusul (V)), 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenil-d₅-indan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetilpiperazină-6,6-d₂

(compusul (VI)) și 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenil-d₅-indan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazină-6,6-d₂ (compusul (VII))

Acidul 2-amino-2-metilpropionic (50 g) se suspendă într-un amestec de metanol: trietilamină (9:1, 1,2 L) (schema 11). Se adaugă o soluție apoasă 1M NaOH (450 mL) și se agită până la dizolvarea completă a substanței solide. Se adaugă di-terțbutil-bicarbonat (Boc₂O; 214,0 g) și amestecul se agită la temperatura ambientală peste noapte. Substanțele organice volatile se elimină în vid. Se adaugă EtOAc (500 mL). Faza organică se spală cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și apoi se concentrează în vid, obținându-se astfel acidul 2-terțbutoxicarbonilamino-2-metilpropionic (compusul K; 90 g) în formă de o substanță solidă de culoare albă, care se utilizează direct în etapa următoare.

Schema 11. Sinteza produsului intermediar J



Amestecul de acid 2-terțbutoxicarbonilamino-2-metilpropionic obținut (compusul K; 60,0 g) și hidrociorura de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă (EDC·HCl; 86,4 g) în diclorometan (900 mL) se agită la temperatura ambientală și apoi se adaugă hidrociorură de N,O-dimetilhidroxilamină (35,3 g) și trietilamină (150 mL). Amestecul obținut se agită la temperatura camerei timp de 3 zile. Se adaugă apă și majoritatea substanțelor volatile se elimină în vid. Reziduul se distribuie între DCM și soluția apoasă de NaHCO₃. Faza organică se spală cu o soluție apoasă 3M HCl, apoi cu o soluție salină saturată, ulterior fiind uscată deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, obținându-se astfel esterul terțbutilic al acidului [1-(metoximetilcarbamoil)-1-metiletil]carbaminic (compusul L; 28,2 g) în formă de o substanță solidă albă, suficient de pură pentru următoarea etapă.

Hidratul de litiu și aluminiu (7,8 g) se adaugă la o soluție agitată de ester terțbutilic al acidului [1-(metoximetilcarbamoil)-1-metiletil]carbaminic (compusul L; 42,0 g) în dietileter uscat (1,5 L) la o temperatură de -40°C. Apoi soluția se agită la aceeași temperatură timp de circa 5 min. Excesul de LiAlH₄ se neutralizează cu o soluție apoasă de sulfat acid de potasiu. Amestecul obținut se distribuie între EtOAc și o soluție apoasă 3M HCl. Faza organică se spală cu o soluție apoasă saturată de NaHCO₃, se filtrează și se concentrează în vid, obținându-se astfel esterul terțbutilic al acidului (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbaminic (compusul M; 29 g), suficient de pur pentru următoarea etapă.

Hidrociorura esterului metilic al acidului aminoacetic (80,6 g) și Et₃N (160 mL) se dizolvă în DCM (1000 mL) și se agită timp de 15 min, pentru a elimina amoniacul din sare. Apoi se adaugă o soluție de ester terțbutilic al acidului 1,1-dimetil-2-oxoetil)carbaminic (compusul M; 29,0 g) în DCM (600 mL). Soluția obținută se agită timp de 0,5 ore la temperatura ambientală, apoi se adaugă NaBH(OAc)₃ (102 g) și amestecul se agită peste noapte la temperatura ambientală. Se adaugă o soluție saturată de NaHCO₃. Faza apoasă se extrage cu DCM. Fazele organice unite se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, obținându-se astfel esterul metilic al acidului (2-terțbutoxicarbonilamino-2-

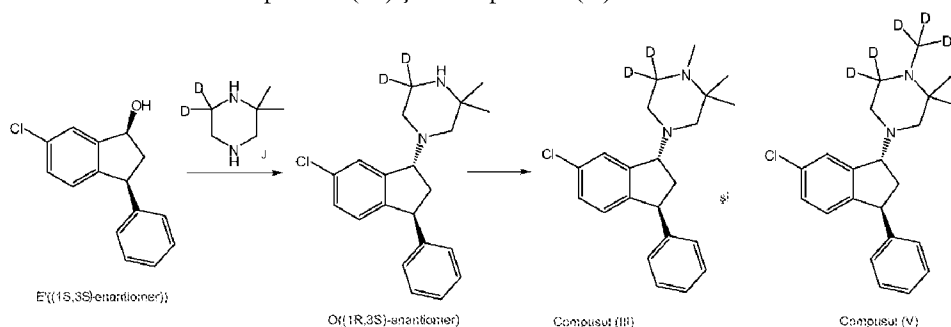
metilpropilamino)acetic (compusul N; 26,5 g) în formă de o substanță solidă de culoare albă, care se utilizează nemijlocit în următoarea etapă.

O soluție de ester metilic al acidului (2-terțbutoxicarbonilamino-2-metilpropilamino)acetic (compusul N; 26,5 g) în DCM (800 mL) se agită la temperatura ambientală, adăugând în picături TFA (180 mL). Soluția se agită timp de 5 ore la o temperatură de 30°C...40°C, după care se concentrează în vid. Reziduul de distribuie între toluen și apă. Faza organică se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează în vid. Substanța solidă restantă se dizolvă într-un amestec de etanol (400 mL) și metanol (90 mL). Se adaugă K₂CO₃ (207 g) și soluția se încălzește în reflux peste noapte. Soluția se răcește până la temperatura camerei. Se adaugă DCM (2500 mL) și soluția se agită timp de 1 oră la temperatura ambientală. Substanța solidă se filtrează și filtratul se concentrează în vid, obținându-se astfel 6,6-dimetilpiperazin-2-onă (compusul I); 5,85 g) în formă de substanță albă solidă, suficient de pură pentru următoarea etapă.

Soluția de 6,6-dimetilpiperazin-2-onă (compusul I); 3,6 g) în THF (20 mL) se agită la o temperatură de 0°C. Se adaugă litiualuminiu deuterid (LiAlD₄; 3,6 g), apoi soluția se încălzește în reflux peste noapte. Soluția se răcește până la temperatura ambientală și se adaugă Na₂SO₄. Soluția se agită timp de 0,5 ore, apoi majoritatea substanțelor volatile se evaporă în vid. Reziduul se suspendă într-o soluție saturată de HCl în EtOAc la temperatura camerei timp de 0,5 ore. Substanța solidă se filtrează și se usucă, obținându-se astfel 2,2-d₂-6,6-dimetilpiperazină în formă de sare de bishidroclorură (compusul J·2HCl; 5,3 g), suficient de pură pentru următoarea etapă.

La soluția de compus E' (5 g) în THF (50 mL) se adaugă SOCl₂ (4,7 g) și soluția obținută se agită peste noapte la temperatura ambientală (schema 12). Soluția se toarnă în apă cu gheață și se extrage cu EtOAc. Faza organică se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează în vid, obținându-se astfel clorura respectivă (5,3 g), care se utilizează nemijlocit în următoarea etapă. 3,3 g din această substanță se dizolvă în 2-butanonă (50 mL) și se interacționează cu 2,2-d₂-6,6-dimetilpiperazină (compusul J; 3 g) în prezență K₂CO₃ (8,28 g) la încălzire în reflux peste noapte. Substanța solidă se filtrează. Filtratul se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin HPLC preparativă, pe sistemul Shimadzu FRC-10A, dotat cu o coloană Synergy C18 (250mm*50mm, 10μm), utilizând apă și acetonitril (conține 0,1%TFA, v/v) în calitate de fază mobilă, obținându-se astfel 1-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-3,3-d₂-5,5-dimetilpiperazină (compusul O; 1,7 g).

Schema 12. Sinteza compusului (III) și a compusului (V)

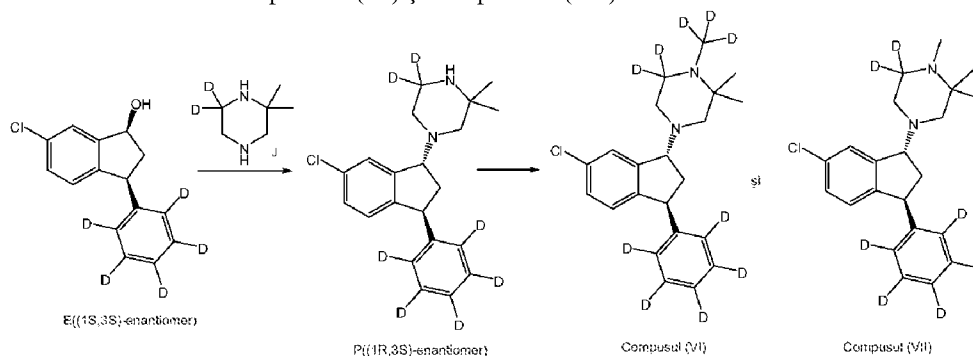


O soluție de 1-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-3,3-d₂-5,5-dimetilpiperazină (compusul O; 0,5 g) în HCHO/HCOOH (1 mL/1 mL) se încălzește în reflux peste noapte. Substanțele volatile se evaporă în vid. Reziduul se distribuie între EtOAc și o soluție apoasă 10% NaOH. Faza organică se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, obținându-se astfel 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazin-6,6-d₂ (compusul III); 0,33 g). CL-MS (metoda WXV-AB30): RT(UV) 1,42 min; puritatea conform UV/ELS 100%/100%; masa urmărită 357,2. Incorporarea a doi atomi de deuteriu constituie >97%. Spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni indică un cvintet aproximativ la 49,5 ppm, corespunzător zonei metabolice deuterate M1; acest semnal se transformă în singlet în spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni și deuteriu. Spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni indică suplimentar trei triplete aproximativ la 126,1, 127,2, 128,2 ppm, corespunzătoare zonelor metabolice deuterate M3, aceste semnale se transformau în trei semnale de singlet în spectrele ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni și deuteriu. Toate celelalte semnale erau singlet în ambele spectre. Puritatea optică a izomerului >95%.

Soluția de 1-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-3,3-d₂-5,5-dimetilpiperazină (compusul O; 0,7 g) în DCDO/DCOOD (1 mL/1 mL) se încălzește în reflux peste noapte. Substanțele volatile se evaporă în vid. Reziduul se distribuie între EtOAc și o soluție apoasă 10% NaOH. Faza organică se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, obținându-se astfel 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenilindan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetilpiperazin-6,6-d₂ (compusul (V)); 0,49 g). CL-MS (metoda WXV-AB25): RT (UV) 2,13 min; puritatea conform UV/ELS 100%/100%; masa urmărită 360,2. Incorporarea a cinci atomi de deuteriu constituie >95%. Spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni indică un haptet aproximativ la 36,4 ppm, corespunzător zonei metabolice deuterate M2; acest semnal se transformă într-un singlet în spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni și deuteriu. ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni, de asemenea, indică un cvintet aproximativ la 49,5 ppm, corespunzător zonei metabolice deuterate M1; acest semnal se transformă într-un singlet în spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni și deuteriu. Toate celelalte semnale sunt singleți în ambele spectre. Puritatea optică a izomerului >95%.

O soluție de (1S,3S)-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-ol (compusul E; 7 g) în THF (100 mL) se tratează cu SOCl₂ (6,6 g) la temperatura camerei peste noapte (schema 13). Soluția se toarnă în apă cu gheață și se extrage cu acetat de etil. Faza organică se spală cu o soluție salină saturată. Faza organică se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează în vid, obținându-se astfel clorura intermediară (7,5 g).

Schema 13. Sinteza compusului (VI) și compusului (VII)



1,8 g din acest compus se dizolvă în 2-butanonă (30 mL) și se interacționează cu 2,2-d₂-6,6-dimetilpiperazină (compusul J; 1,4 g) în prezența K₂CO₃ (5,5 g) și se încălzește în reflux peste noapte. Substanța solidă se filtrează. Filtratul se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin HPLC pe sistemul Shimadzu FRC-10A, dotat cu o coloană Synergy C18 (250mm*50mm; 10μm), utilizând apă și acetonitril (conține 0,1% TFA, v/v) în calitate de fază mobilă, obținându-se astfel 1-((1R,3S)-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-il)-3,3-d₂-5,5-dimetilpiperazină (compusul P; 1,7 g).

O soluție de 1-((1R,3S)-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-il)-3,3-d₂-5,5-dimetilpiperazină (compusul P; 1 g) în DCDO/DCOOD (1,5 mL/1,5 mL) se încălzește în reflux peste noapte. Substanțele volatile se evaporă în vid. Reziduul se distribuie între EtOAc și o soluție apoasă 10% NaOH. Faza organică se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, obținându-se astfel 4-((1R,3S)-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-il)-1-d₃-metil-2,2-dimetilpiperazin-6,6-d₂ (compusul (VI); 0,55 g). CL-MS (metoda WuXiAB25): RT (UV) 2,13 min; puritatea conform UV/ELS 98,2%/100%; masa urmărită 365,2. Incorporarea a zece atomi de deuteriu constituie >91%. Spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni indică un haptet aproximativ la 36,4 ppm, corespunzător zonei metabolice deuterate M2; acest semnal se transformă într-un singlet în spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni și deuteriu. ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni, de asemenea, indică un cvintet aproximativ la 49,5 ppm, corespunzător zonei metabolice deuterate M1; acest semnal se transformă într-un singlet în spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni și deuteriu. Spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni indică suplimentar trei triplete aproximativ la 126,1, 127,2, 128,2 ppm, corespunzătoare zonelor metabolice deuterate M3; aceste semnale se transformă în trei singleți în spectrul ¹³C-RMN cu decuplaj de protoni și deuteriu. Toate celelalte semnale sunt singleți în ambele spectre. Puritatea optică a izomerului >95%.

O soluție de 1-((1R,3S)-6-clor-3-d₅-fenilindan-1-il)-3,3-d₂-5,5-dimetilpiperazină (compusul P; 0,7 g) în HCDO/HCOOH (1 mL/1 mL) se încălzește în reflux peste noapte. Compușii volatile se evaporă în vid. Reziduul se distribuie între EtOAc și o soluție apoasă 10% NaOH. Faza organică se

- usucă deasupra Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, obținându-se astfel 4-((1R,3S)-6-clor-3- d_5 -fenilindan-1-il)-1-metil-2,2-dimetilpiperazin-6- d_2 (compusul (VII); 0,47 g). CL-MS (metoda WXV-AB30): RT (UV) 1,33 min; puritatea conform UV/ELS 97,4%/100%; masa urmărită 362,3. Incorporarea a șapte atomi de deuteriu constituie >93%. ^{13}C -RMN cu decuplaj de protoni indică un cvintet aproximativ la 49,5 ppm, corespunzător zonei metabolice deuterate M1; acest semnal se transformă într-un singlet în spectrul ^{13}C -RMN cu de cuplaj de protoni și deuteriu. Spectrul ^{13}C -RMN cu decuplaj de protoni indică suplimentar trei triplete aproximativ la 126,1, 127,2, 128,2 ppm, corespunzătoare zonelor metabolice deuterate M3; aceste semnale se transformă în trei singleți în spectrul ^{13}C -RMN cu de cuplaj de protoni și deuteriu. Toate celelalte semnale sunt singleți în ambele spectre. Puritatea optică a izomerului >95%.

Exemplul 5. Descrierea determinării prin metoda RMN a pozițiilor în care hidrogenul a fost substituit cu deuteriu

- Spectrele RMN au fost înregistrate pe spectrometrul Bruker 600-Avance-III, echipat cu o criosondă de 5 mm TCI, funcțională la 150,91 MHz pentru ^{13}C . Solventul CDCl_3 se utiliza în calitate de standard intern pentru experimentele cu decuplaj de protoni, în timp ce spectrele cu decuplare de protoni și deuteriu reglat invers se înregistrau utilizând blocare dirijată. Diferența (diferențele) între cele două spectre pentru compuși, conform prezentei invenții, definește poziția (pozițiile) atomilor de deuteriu. La asocierea acestor informații, sumate în tabelul ce urmează (Tabelul 3), cu datele spectrometriei de masă cu electrodipersare, care identificau gradul de deuterare, univoc poate fi identificată structura compușilor, conform invenției.

Tabelul 3

Date ^{13}C RMN pentru compuși

M2 (grupa metil la ~36,4 ppm)			M1 (grupa metilen la ~49,5 ppm)		M3 (grupa fenil la ~126,1 ppm, ~127,2 (2C) și ~128,2 (2C))	
Compusul	^{13}C RMN cu decuplajul de protoni	^{13}C RMN cu decuplajul de protoni și deuteriu	^{13}C RMN cu decuplajul de protoni	^{13}C RMN cu decuplajul de protoni și deuteriu	^{13}C RMN cu decuplajul de protoni	^{13}C RMN cu decuplajul de protoni și deuteriu
(I)	heptet	singlet	singlet	singlet	singlet	singlet
(II)	singlet	singlet	singlet	singlet	3 triplete	3 singleți
(III)	singlet	singlet	cvintet	singlet	3 singleți	3 singleți
(IV)	heptet	singlet	singlet	singlet	3 triplete	3 singleți
(V)	heptet	singlet	cvintet	singlet	3 singleți	3 singleți
(VI)	heptet	singlet	cvintet	singlet	3 triplete	3 singleți
(VII)	singlet	singlet	cvintet	singlet	3 triplete	3 singleți

- In tabel sunt incluse doar semnalele RMN care se "modifică" drept consecință a prezenței D, și nu a H, în compuși, conform prezentei invenții.

- Regiunile corespunzătoare ale spectrelor ^{13}C RMN compusului (II) și compusului (V) cu decuplajul protonilor (spectrul inferior) și decuplajul deuteriului (spectrul superior) sunt prezentate în fig. 3 în calitate de exemple reprezentative. Regiunile selectate ale spectrelor ^{13}C RMN cu decuplajul protonilor și decuplajul deuteriului compusului (II) (fig. 3A) și compusului (V) (fig. 3B).

Exemplul 6: Descrierea spectrometriei de masă cu dispersie electrică pentru a determina gradul de deuterare

Instrumente: Spectrele de masă ale soluțiilor acide, apoase ale compușilor s-au obținut pe un spectrometru de masă model quadrupol Hewlett Packard 1100 LC-MSD. Cromatografia lichidă s-a realizat pe un sistem HPLC Agilent 1100 cuplat cu spectrometru de masă.

Experiment: Soluții de probe s-au obținut prin dizolvarea a circa 2 mg de substanță în 2 mL de metanol + 18 mL de soluție 10 mM de formiat de amoniu, pH 3,0. Apoi soluțiile s-au diluat de 100 de ori înainte de analiză. Pentru a obține un vârf "curat", probele au fost cromatografiate folosind coloanele Waters X-bridge C18, 3,5 μ m (150x2,1 mm) și amestec de 0,1% acid trifluoracetic/acetonitril, 50/50, ca fază mobilă. Acest procedeu a dat un varf al compusului de interes, care a eludat peste circa 3,6 min și care conține atât compuși deuteriați, conform prezentei invenții, cât și cantități mici de compuși cu deficit de deuteriu. Spectrele de masă, obținute pentru aceste varfuri s-au utilizat pentru estimarea tipului de molecule speciale. Rezultatele s-au determinat în procente din cantitatea totală de substanță, considerată a fi 100%. Eficiența faptică a compușilor nu s-a analizat, s-a determinat doar conținutul relativ de compuși cu deficit de deuteriu.

În calitate de exemplu reprezentativ spectrul de masă al compusului (IV) este prezentat în fig. 4. Modelul izotopic al compusului protonat (V) $[M + H]^+$ cu masă de 363,1 (362,1 + 1,0) și ioni de izotop 363,1, 364,1, 365,1 și 366,1 în raport de 100: 25,3: 34,9:7,9; calculul pentru $C_{20}H_{22}N_2ClD_8$ dă un raport de: 100: 25,2:34,9:8,3. În plus, analogii D_7 și analogii D_3 au fost observați la masele 362,1 și 358,1, respectiv. Semnalele de la 364, 365 și 366 sunt determinate, în general, de moleculele protonate cu conținut de izotopi ^{13}C și/sau ^{37}Cl în loc de ^{12}C și ^{35}C (datorită distribuției naturale). Aceste date atestă, că încorporarea a opt atomi de deuteriu depășește 94%.

Exemplul 7: Analizele cuplării experimentale

Descrierea analizei cuplării D_2 uman

Testul s-a realizat ca o cuplare concurentă în baza complexului SPA într-un tampon de test 50 mM Tris, pH 7,4, cu conținut de 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 4 mM $MgCl_2$, 1,5 mM $CaCl_2$, 1 mM EDTA.

1,5 nM 3H -racloprid (Perkin Elmer, NET 975) s-a amestecat cu compus testat înainte de adăugarea a 20 μ g de preparat membranos omogenizat de receptori D_2 umani și 0,25 mg granule de complex SPA (WGA RPNQ 0001, Amersham) într-un volum total de 90 μ L. Plăcile analitice au fost incubate, fiind agitate, timp de 60 minute la temperatura camerei și apoi numărate într-un contor de scintilație (Trilux, Wallac). Cuplarea generală, care constituia aproximativ 15% din radioligandul adăugat, a fost definită folosind tampon analitic, în timp ce legarea nespecifică a fost definită în prezența a 10 μ M de haloperidol. Cuplarea nespecifică constituia aproximativ 10% din cuplarea totală.

Datele, exprimate în procente în raport cu cuplarea specifică a 3H -raclopridului și valorile IC_{50} (concentrație care provoacă o inhibare de 50 procente a cuplării specifice a 3H -raclopridului) au fost determinate prin analiză de regresie neliniară utilizând ajustarea curbei sigmoide cu pantă variabilă. Constanta de disociere (K_i) s-a calculat prin ecuația Cheng Prusoff ($K_i = IC_{50} / (1 + (L / K_D))$), în care concentrația de radioligand liber L este aproximată la concentrația de 3H -racloprid, adăugat în test. K_D de 3H -racloprid a fost determinată până la 1,5 nM din două teste independente de saturație, fiecare din care fiind efectuat în trei repetări.

Descrierea analizei cuplării D_1 uman

Testul a fost realizat ca o cuplare concurentă în baza complexului SPA într-un tampon de test 50 mM Tris, pH 7,4, conținând 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 4 mM $MgCl_2$, 1,5 mM $CaCl_2$, 1 mM EDTA.

Circa 1 nM 3H -SCH23390 (Perkin Elmer, NET 930) se amestecă cu compusul testat înainte de adăugarea a 2,5 μ g de preparat membranos omogenizat de receptor uman D_1 și 0,25 mg granule SPA (WGA RPNQ 0001, Amersham) într-un volum total de 60 μ L.

Plăcile analitice au fost incubate cu agitare timp de 60 de minute la temperatura camerei, apoi plăcile erau centrifugate și numărate într-un contor de scintilație (Trilux, Wallac). Cuplarea totală, care a constituit aproximativ 15% din radioligandul adăugat, se determina folosind un tampon de test, iar cuplarea nespecifică se determina în prezența a 10 μ M haloperidol.

Datele, exprimate în procente în raport cu cuplarea specifică a 3H -raclopridului și valorile IC_{50} (concentrație care provoacă o inhibare de 50 procente a cuplării specifice a 3H -raclopridului) au fost determinate prin analiză de regresie neliniară utilizând ajustarea curbei sigmoide cu pantă variabilă. Constanta de disociere (K_i) s-a calculat prin ecuația Cheng Prusoff ($K_i = IC_{50} / (1 + (L / K_D))$), în care concentrația de radioligand liber L este aproximată la concentrația de 3H -racloprid, adăugat în test.

Descrierea cuplării a 5-HT_{2A} uman

Experimentul s-a realizat la Cerep Contract Laboratories (Cat. ref. # 471).

Compusul (I) a fost de asemenea testat in vivo, demonstrand-se efectele principale ale compusului. Prin cuplarea in vivo s-a apreciat afinitatea compusului in vivo pentru receptorii D_2 și s-

a observat cuplarea a 60% din țintă. Cuplarea receptorilor D₂ este strâns legată de efectele antipsihotice pe modele de animale și la pacienți.

Descrierea cuplării in vivo a receptorilor D₂ în creierul de șobolani

Cuplarea in vivo s-a efectuat printr-o tehnică cunoscută (Peter H. Andersen et al. [³H]GBR 12935 binding in vivo in mouse brain: labelling of a piperazine acceptor site. *European Journal of Pharmacology*, 1987, vol. 144, nr. 1, p. 1-6) cu câteva modificări (Shitij Kapur et al. Antipsychotic Dosing in Preclinical Models Is Often Unrepresentative of the Clinical Condition: A Suggested Solution Based on in Vivo Occupancy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, vol. 305, nr. 2, p. 625-631). Pe scurt, la 6 șobolani (masculi de linia Wistar, 180-200 g) prin administrare subcutanată s-au introdus 20 mg/kg de compus testat cu 30 minute înainte de administrarea intravenoasă a 9,4 μCi [³H]-racloprid prin vena caudală.

Peste 15 minute după injectarea radioligandului animalele au fost sacrificate prin dislocare cervicală, creierul fiind rapid îndepărtat, corpul striat și cerebelul se diseca și se omogeniza în 5 mL (cerebelul în 20 mL) de tampon răcit cu gheață (50 mM K₃ PO₄, pH 7,4). 1,0 mL de omogenat se filtra prin filtre Whatman GF/C 0,1%, – imbibate cu PEI. Această procedură se finaliza timp de 60 de secunde după decapitare. Filtrele au fost spălate de 2 ori cu 5mL de tampon răcit cu gheață și se realizează numărarea într-un contor de scintilație. Grupa de animale tratate cu purtător a fost utilizată pentru a determina cuplarea totală a [³H]-raclopridului în corpul striat și cuplarea nespecifică în cerebel. Conținutul de proteină în omogenat a fost măsurat prin testul de determinare a proteinei BCA (P.K. Smith et al. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Analytical Biochemistry*, 1985, vol. 150, nr. 1, p. 76-85).

Exemplul 8: Studiul metabolismului 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazinei (compusului (X)) și 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenil-indan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetil-piperazinei (compusului (I))

Hepatocitele de caine crioconservate (caini masculi Beagle) (1 milion de celule/mL in suspensie, 50 μL/godeu) au fost preincubate timp de 15 minute într-o placă cu 96 godeuri la o temperatură de 37°C pe o baie de apă în mediul DMEM cu o concentrație înaltă de glucoză, tamponată cu 1 M HEPES. In suspensia de celule s-au adăugat 50 μL de compuși testați (concentrație finală de 0,1 sau 1 μM de 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazină (compusul (X)) sau 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenil-indan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetil-piperazină (compusul (I)) și au fost incubate adițional pentru 0, 15, 45, 75 și 120 minute. Reacția era stopată prin adăugarea la suspensia de celule a 100 μL de acetonitril, și probele se eliminău pentru analiza prin LC-MS a desmetilmetabolitului (compusul (XI)). Datele erau exprimate ca suprafețe de MS în raport cu un standard intern.

Rezultatele (fig. 5 și fig. 6) atestă, că cantitatea de desmetilmetabolit (compusul (XI)) produsă în hepatocitele de câine crioconservate este mai mică pentru forma deuterată (compusul (I)), decât pentru compusul inițial (compusul (X)), atât la o concentrație de 0,1 μM (fig. 5), cât și la o concentrație de 1 μM (fig. 6).

Exemplul 9: Testarea farmacologică a compușilor.

4-((1R, 3S)-6-clor-3-fenil-indan-1-il)-1-d₃-metil-2,2-dimetil-piperazină (compusul (I)):

4-((1R,3S)-6-clor-3-fenil-indan-1-il)-1-d₃-metil-2,2-dimetil-piperazina (compusul (I)) a fost testat în trei studii in vitro pentru determinarea afinității pentru dopamină D₁, dopamină D₂ și serotonină 5-HT_{2A}.

Experimentele au fost realizate in mod similar celor pentru cuplare.

Rezultatele experimentale atestă următoarele afinități pentru 4-((1R, 3S)-6-clor-3-fenil-indan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetil-piperazină:

D₁: valoarea medie log Ki = 7,5 nM (pKi 0,88 ± 0,15)

D₂: valoarea medie log Ki = 34 nM (pKi 1,54 ± 0,11)

5HT_{2A}: IC₅₀ = 1,14 nM

Aceste afinități de cuplare indică, că compusul (I) are o activitate biologică potrivită pentru a exercita un efect antipsihotic.

Testarea farmacologică a compusului (II) și compusului (IV)

Experimentele au fost realizate așa cum este descris în compartimentul "Analizele cuplării". Rezultatele experimentale pentru cei doi compuși sunt prezentate în continuare.

Compusul (II) și compusul (IV) au fost testați în două teste in vitro pentru afinitate pentru dopamina D₁ și dopamină D₂.

Compusul (IV):

D₁: valoarea medie log Ki = 26,1 nM (pKi 1,42 ± 0,03)

D₂: valoarea medie log Ki = 26,7 nM (pKi 1,43 ± 0,04)

Compusul (II):

D₁: valoarea medie log Ki = 23,2 nM (pKi 1,37 ± 0,03)

D₂: valoarea medie log Ki = 26,5 nM (pKi 1,42 ± 0,03).

- 5 Aceste afinități de cuplare indică, că compusul (II) și (IV) au o activitate biologică potrivită pentru a exercita un efect antipsihotic.

- Compusul (II) și compusul (IV) au fost testați, de asemenea, in vitro cu un dispozitiv, care demonstrează efectele centrale ale compușilor. Prin cuplarea in vivo s-a analizat in vivo afinitatea compușilor pentru receptorii D₂, fiind urmărită cuplarea a 70% din țintă (compusul (IV)) și 75% din țintă (compusul (II)). Cuplarea receptorilor D₂ este strâns legată de efectele antipsihotice pe modele de animale și la pacienți.

- 10 Compușii (I)-(VII) și (X) au fost testați prin analiza în CEREP Contract Laboratories (Cat. Rep # 44, 46 și 471.). Rezultatele de cuplare a receptorului sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4

Cuplarea compușilor cu D₁, D₂ și 5-HT_{2A}

Compusul	Cuplarea alternativă a receptorului D ₁ uman (K _i), nM	Cuplarea alternativă a receptorului D ₂ uman (K _i), nM	5-HT _{2A} uman (IC ₅₀), nM
(I)	0,10	7,6	0,37; 1,14*
(II)	0,20	6,8	1,1
(III)	0,36	7,6	1,1
(IV)	0,05	10,0	0,25
(V)	0,10	4,8	0,61
(VI)	0,10	3,7	0,24
(VII)	0,14	5,2	0,33
(X)	0,22	7,0	0,79

*În această analiză compusul (I) a fost testat de două ori.

- 15

Exemplul 10: Studiul metabolismului în microzomii hepatici umani (HLM)

- Microzomii hepatici umani (50 donatori, de la Xenotech) au fost incubati cu 1 μM sau 10 μM de compus la temperatura de 37°C. Amestecul de incubare conținea 50 mM Tris-HCl, 154 mM KCl, 5 mM MgCl₂ și un sistem de regenerare NADPH (1 mM NADP⁺, 5 mM acid izocitric, 1 unitate/mL dehidrogenază izocitrică, de la Sigma-Aldrich). Concentrația de proteină constituia 0,2 mg/mL și volumul final constituia 0,5 mL. După o preincubare timp de 10 minute reacția se iniția prin adăugarea compusului. Peste 0, 15, 30, 60, 90, 120 și 180 de minute reacția se finaliza prin transferul fracției intracelulare în 0,5 mL de reagent pentru stoparea reacției, care conține un standard intern. Incubările au fost realizate în trei repetări. Probele au fost centrifugate la 4000 g (4°C, 15 min) și supranatantele s-a analizat prin HPLC-MS/MS. Datele au fost exprimate ca suprafață SM în raport cu un standard intern.

- 25 Rezultatele sunt prezentate ca valori medii ale trei determinări ± DS. Din fig. 7 și în fig. 8 se relevă, că cantitatea de desmetilmetabolit produs în microzomii hepatici umani este mai redusă în cazul formei deuterate (compusul (II) și compusul (IV)), decât în cazul compusului nedeuterat (compusul (X)), ambii la concentrație de 1 μM (fig. 7) și la concentrație de 10 μM (fig. 8). Rezultatele pentru compusul (III) sunt prezentate în fig. 9. Rezultatele pentru compușii (V)-(VII) sunt prezentate în fig. 10-12, respectiv. Desmetilmetaboliți ai compușilor (II), (IV) și (X) sunt compușii (XX) și (XI), respectiv (fig. 13).

- 35 Investigații folosind CYP2C19 și CYP3A4 ale ficatului uman recombinat

Izoenzimele CYP2C19 sau CYP3A4 recombinante (de la BD Biosciences) au fost incubate cu 1 μM sau 10 μM de compus (X), compus (II) sau de compus (IV) la temperatura de 37°C. Amestecul de incubare conținea 50 mM Tris-HCl, 154 mM KCl, 5 mM MgCl₂ și un sistem de regenerare NADPH (1 mM NADP⁺, 5 mM acid izocitric, 1 unitate/mL dehidrogenază izocitrică, de la Sigma-

Aldrich). Concentrația de proteină constituia 0,5 mg/mL și volumul final constituia 0,5 mL. Peste 10 minute de preincubare, reacția era inițiată prin adăugarea compusului (X), compusului (II) și/sau compusului (IV). Peste 0, 15, 30, 60, 90, 120 și 180 de minute reacțiile au fost stopate prin transferul fracției intracelulare în 0,5 mL de reagent pentru stoparea reacției, care conține un standard intern.

Incubările au fost realizate în trei repetări. Probele au fost centrifugate la 4000 g (4°C, 15 minute) și supernatantele au fost analizate prin HPLC-MS/MS. Datele au fost exprimate ca suprafață MS în raport cu un standard intern.

Rezultatele (fig. 14 și fig. 15) atestă, că cantitatea de desmetilmetabolit, produs după incubare cu enzimele recombinante CYP2C19 hepatice umane, este mai redusă în cazul formei deuterate (compusul (II) și compusul (IV)), decât în cazul compusului nedeuterat (compusul (X)), ambii la concentrație de 10 μM (fig. 14, compusul II) și la concentrație de 1 μM (fig. 15, compusul IV).

Rezultate corespunzătoare au fost obținute pentru compusul (II) la o concentrație de 1 μM și pentru compusul (IV) la o concentrație de 10 μM.

Corespunzător, cantitatea de desmetilmetabolit, produs după incubare cu enzimele recombinante CYP3 A4 hepatice umane, este mai redusă în cazul formei deuterate (compusul (II) și compusul (IV)), decât în cazul compusului nedeuterat (compusul (X)), ambii la concentrație de 1 μM și de 10 μM.

Exemplul 11: Farmacologia compusului (IV).

Hiperactivitatea indusă de PCP

Compusul (IV) inversează în funcție de doză hiperreactivitatea la șoareci, indusă de PCP, ceea ce atestă despre de eficacitatea lui antipsihotică (fig. 16). Tartratul de compus (IV) s-a administrat subcutanat (sc) cu 30 min până la inițierea testării. Hidroclorura de PCP (2,3 mg/kg) s-a administrat subcutanat nemijlocit înainte de testare. Activitatea locomotoare a fost măsurată timp de 60 de minute ca număr de întreruperi a fasciculului de lumină (calcul). Fiecare grupă de studiu era formată din opt până la 16 șoareci masculi. ## indică, că $p < 0,01$, comparative cu sistemul vehicul-PCP (analiza de dispersie monofactorială [ANOVA], urmată de criteriul post-hoc Bonferroni). PCP blochează receptorii NMDA și, ca atare, este utilizat pentru a modela starea hipoglutamatergică, care are legătură cu schizofrenia. PCP cauzează efecte comportamentale la animale, care amintesc simptomele pozitive, negative și cognitive ale schizofreniei la pacienți (J. David Jentsch și Robert H. Roth. The Neuropsychopharmacology of Phencyclidine: From NMDA Receptor Hypofunction to the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 1999, vol. 20, nr. 3, p. 201-225). Hiperactivitatea indusă de PCP este frecvent folosit în calitate de test de evaluare a compușilor antipsihotice (David M. Jackson et al. Dopamine receptor antagonists block amphetamine and phencyclidine-induced motor stimulation in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1994, vol. 48, nr. 2, p. 465-471).

Catalepsia

Se consideră, că catalepsia reflectă suprimarea indusă de un preparat medicamentos a abilității de a iniția un răspuns comportamental. Testul cu catalepsie la șobolani este unul uzual, fiind un test-screening preclinic utilizat pe scară largă pentru răspunderea EPS a medicamentelor potențial antipsihotice. Deși catalepsie este, de obicei, evaluată după administrarea acută a medicamentului, testul s-a dovedit a fi un predictor pentru predilecția unui medicament antipsihotic de a induce EPS (adică, pseudoparkinsonism, distonie) la om (P. J. Elliott et al. Neuroleptic-induced catalepsy as a model of Parkinson's disease I. Effect of dopaminergic agents. Journal of Neural Transmission - Parkinson's Disease and Dementia Section, 1990, vol. 2, nr. 2, 79-89).

Compusul (IV) în funcție de doză induce catalepsie la șobolani, probabil, cu predispoziție pentru EPS. Doza minimă eficientă, care inducea catalepsie, a constituit 10 mg/kg (fig. 17). Tartratul compusului (IV) s-a administrat subcutanat cu 30 de minute până la realizarea testării. Fiecare grupă era constituită din opt șobolani masculi Sprague Dawley. # Indică $p < 0,05$, ## indică $p < 0,01$, comparative cu vehiculul (s-a utilizat analiza de dispersie monofactorială [ANOVA], urmată de criteriul post-hoc Bonferroni). Această doză depășea de 100 de ori doza, care indică activitatea antipsihotică (fig. 16).

Exemplul 12: Studii farmacocinetice umane.

Farmacocinetica compusului (IV) și a compusului (X) a fost comparată într-un studiu multiple doze orale la bărbați tineri sănătoși. Participanții în studiu administrau doze zilnice de 3 mg de compus (IV) și 3 mg de compus (X) timp de 18 zile, după care s-au recoltat probe de sange timp de 24 de ore (un interval de dozare) de la administrarea ultimei doze pentru a măsura efectele ambilor compuși și metabolizilor demetilați ai compusului (XX) și compusului (XI), respectiv.

Pentru toți participanții în studiu aria de sub curba timp-concentrație plasmatică pentru intervalul de dozare (AUC 0-24) pentru compusul (IV) s-a dovedit a fi mai înaltă, decât cea pentru compusul (X), în medie 104 h*ng/mL, comparativ cu 98 h*ng/mL. O deviere compatibilă în direcție opusă s-a remarcat pentru metabolizii demetilați cu valoarea medie AUC 0-24 de 117 h*ng/mL și 120 h*ng/mL pentru compusul (XX) și compusul (XI), respectiv.

Exemplul 13: Sinteza enantioselectivă catalitică de cetonei intermediare.

Acest exemplu se descrie sinteza (S)-6-clor-3-fenil (d₅)-indan-1-onei (compusului (XV)) și (S)-6-clor-3-fenil-indan-1-onei, compusului (XVIII).

S-a constatat, că (S)-6-clor-3-fenil(d₅)-indan-1-ona, compusul (XV) s-a dovedit a fi un bloc constructiv valoros în sinteza variantelor deuterate de compus (X), în care grupa fenil liberă este deuterată.

Metoda experimentală generală

În cazul, în care nu se specifică într-un alt mod, toate reacțiile se realizează într-o atmosferă de azot. Reacțiile au fost monitorizate prin cromatografie în strat subțire (TLC) și CL-MS. Toți reagenții au fost achiziționați și utilizați fără purificare suplimentară. Spoturile au fost vizualizate prin expunere la lumină ultravioletă (UV) (254 nm) sau prin colorare cu 5% soluție de acid fosfomolibdenic (PMA) în etanol sau cu o soluție apoasă bazică de permanganat de potasiu (KMnO₄) cu încălzire ulterioară. Cromatografia pe coloană s-a realizat utilizând Merck C60 (40-63 μm, 230-240 mesh) cu silicagel. Spectrele RMN au fost înregistrate la 500 sau 600 MHz (¹H RMN) și calibrate după picul solventului rezidual. Pentru datele RMN s-au utilizat următoarele abrevieri: s, singlet; d, dublet, t, triplet, m, multiplu. Constantele de îmbinare sunt rotunjite până la cea mai apropiată de 0,5 Hz. Excesul enantiomeric s-a determinat prin HPLC chirală.

Metoda CL-MS:

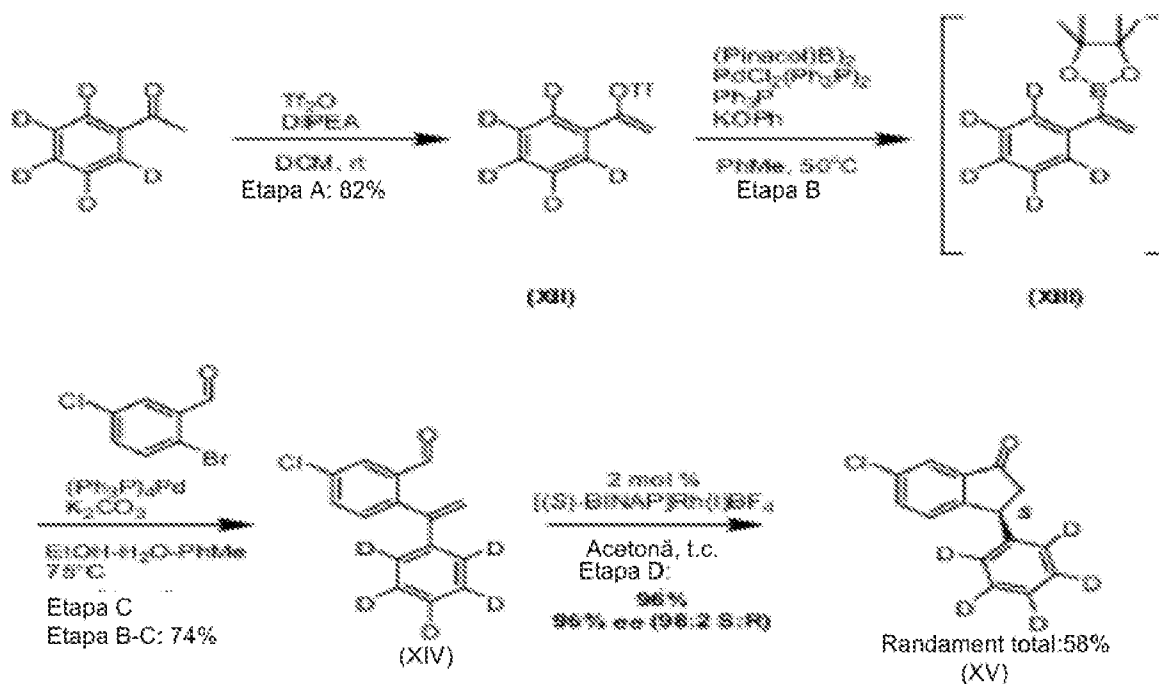
S-a folosit coloana Acquity UPLC BEH, C18, 1,7 μm; 2,1x50 mm, care funcționează la temperatura de 60°C cu un debit de 1,2 mL/min de gradient binar, constând din apă + 0,1% acid formic (A) și acetonitril + 5% apă + 0,1 % acid formic (B).

Metoda HPLC chirală:

S-a utilizat coloana Phenomenex Lux, 5 μ de celuloză- 2; 250 x 4,6 mm, care funcționează la temperatura de 30°C cu un debit de 0,6 mL/min de amestec n-hexan:izopropanol:dietilamină, 90:10:0.1.

Sinteza (S)-6-clor-3-fenil (d₅)-indan-1-onă (Compusul (XV)) (Schema 14):

Schema 14. Sinteza compusului (XV)



1-fenil(d₅)-viniltrifluormetansulfonat (XII):

La o soluție de acetofenonă-d₅ (1,56 g, 12,5 mmol) în CH₂Cl₂ (25,0 mL) se adaugă anhidridă trifluormetansulfonică (2,52 mL, 15,0 mmol) la temperatura camerei. Apoi în picături se adaugă N, N-diizopropiletilamină (3,04 mL, 17,5 mmol) în timp ce amestecul de reacție se răcește pe o baie cu

amestec de apă-gheață. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 1,5 ore. Se adaugă anhidridă trifluorometansulfonică (0,63 mL, 3,74 mmol), cu adăuție ulterioară a N, N-diizopropiletilaminei (1,09 mL, 6,24 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 2 ore la temperatura camerei. Se adaugă toluen (25 mL) și silicagel (5 g). Amestecul se concentrează în vid, iar suspensia obținută se filtrează printr-un strat de Celite. Turta de filtrare se spală cu toluen (10 mL), iar filtratul se evaporă până la sec în vid, se obține compusul brut (XII) (3,11 g, 82%, Puritate (RMN): circa 85%) în formă de un ulei întunecat, care se utilizează fără purificare ulterioară.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5,38 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,62 (d, 1H, J = 4,0 Hz).

5-clor-2-(1-fenil(d_5)-vinil)benzaldehida (XIV) (Jun Takagi et al. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Bis(pinacolato)diboron with 1-Alkenyl Halides or Triflates: Convenient Synthesis of Unsymmetrical 1,3-Dienes via the Borylation-Coupling Sequence. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, vol. 124, nr. 27, p. 8001-8006; Joseph P. Simeoneab și John R. Sowa Jr. Palladium on carbon as a precatalyst for the Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl chlorides. *Tetrahedron*, 2007, vol. 63, nr. 51, p. 12646-12654).

La o soluție de compus (XII) (3,11 g, 10,3 mmol, puritate (RMN): Circa 85%>) în toluen se adaugă trifenilfosfină (108 mg, 0,685 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,61 g, 10,3 mmol), clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu (II) (240 mg, 0,342 mmol) și fenolat de potasiu (1,92 g, 14,6 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura de 50°C timp de 4 ore. Aceasta conduce la formarea de compus (XIII) în amestec, care nu se separă din amestec. Amestecul se răcește la temperatura camerei și se adaugă etanol (10 mL) și apă (5 mL), cu adăuția ulterioară de tetrakis (trifenilfosfin) paladiu (0) (495 mg, 0,428 mmol), carbonat de potasiu (4,73 g, 34,2 mmol) și 2-brom-5-clorobenzaldehidă (1,88 g, 8,56 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura de 80°C timp de 16 ore. Amestecul se răcește până la temperatura camerei și se repartizează între apă (50 mL) și toluen (50 mL).

Faza organică se separă și se spală cu apă (50 mL) de două ori și o soluție salină saturată. Faza organică se usuc deasupra MgSO_4 , se filtrează și se evaporă până la sec în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană eludând cu amestec de 80:1 n-heptan: EtOAc, se obține compusul (XIV) (1,66 g, 74%) în formă de ulei de culoare portocalie.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5,28 (d, 1H, J = 0,5 Hz), 6,00 (d, 1H, J = 0,5 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,56 (dd, 1H; J = 2,5, 8,0 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,5 Hz);

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ_{C} 118,7, 126,6 (t, J = 24,0 Hz), 127,5, 128,2 (t, J = 24,0 Hz), 128,4 (t, J = 24,0 Hz), 132,5, 133,7, 134,7, 135,7, 140,3, 143,9, 144,8, 190,8;

CL-MS (APPI): m/e calc. pentru $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{D}_5\text{ClO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248,1, detectat 248,1.

(S)-6-clor-3-fenil(d_5)-idan-1-onă (XV) (Kousik Kundu et al. Hydroacylation of 2-Vinyl Benzaldehyde Systems: An Efficient Method for the Synthesis of Chiral 3-Substituted Indanones. *Journal of the American Chemical Society*, 2005, vol. 127, nr. 46, p. 16042-16043).

Hydrogenul se barbotează printr-o soluție, spălată cu un jet de N_2 , de tetrafluorborat(1R)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftil (norbornadien)rodium (I) (37 mg, 0,0404 mmol) în acetonă (7,5 mL) timp de 10 min la temperatura camerei, timp în care culoarea soluției se modifică de la portocaliu la roșu-brun mai întunecat. Balonul cu soluție apoi se spală repede cu un jet de N_2 gazos. Apoi la temperatura camerei se adaugă o soluție de compus (XIV) (526 mg, 2,02 mmol puritate (CL-MS): 95%) în acetonă (7,5 mL). Amestecul de reacție se agită timp de 24 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție se amestecă cu silicagel și se evaporă până la sec în vid. Materialul obținut se încarcă pe o coloană de silicagel și produsul se eluează cu un amestec 10:1 de n-heptan:acetat de etil, se obține compusul (XV) (495 mg, 96%, 96,0% ee) în formă de o substanță solidă.

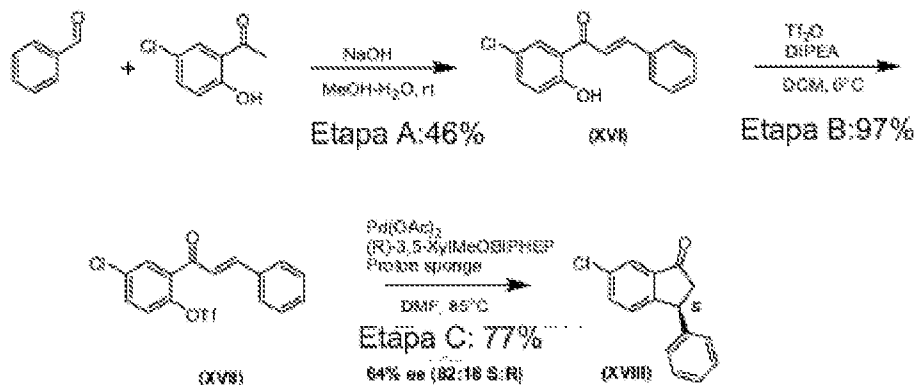
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,72 (dd, 1H, J = 4,0, 19,5 Hz), 3,27 (dd, 1H, J = 8,0, 19,5 Hz), 4,55 (dd, 1H, J = 4,0, 8,0 Hz), 7,21 (d, 1H; J = 8,0 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 2,0 Hz);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} 44,0, 47,2, 123,2, 126,8 (t, J = 24,0 Hz), 127,3 (t, J = 24,0 Hz), 128,7 (t, J = 24,0 Hz), 134,4, 135,1, 138,2, 142,9, 156,0, 206,4;

CL-MS (APPI): m/e calc. pentru $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{D}_5\text{C}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248,1, detectat 247,6.

Sinteza (S)-6-clor-3-fenil-indan-1-onei (XVIII) (Schema 15):

Schema 15. Sinteza compusului (XVIII)



Randament total: 34%

(E)-1 - (5-clor-2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-onă (XVI):

La o soluție răcită cu gheață de hidroxid de sodiu (2,34 g, 58,6 mmol) în apă (17,0 mL) se adaugă benzaldehidă (0,746g, 7,03 mmol) și apoi o soluție de 5-clor-2-hidroxiacetofenonă (1,00 g, 5,86 mmol) în metanol (17,0 mL). Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 24 ore. Cea mai mare parte de solvent organic se elimină prin evaporare in vid. Reziduul apos se extrage cu acetat de etil (3 x 30 mL). Extractele combinate se spală cu apă (50 mL) și o soluție salină saturată (50 mL), se usucă deasupra MgSO_4 , se filtrează și se evaporă până la sec in vid. Reziduul se dizolvă într-un volum minim de CH_2Cl_2 și se adaugă n-pentan cu formare de un precipitat. Suspensia obținută se filtrează și precipitatul și precipitatul se spală cu o cantitate mică de pentan rece și se usucă in vid, se obține compusul (XVI) (695 mg, 46%) în formă de o substanță solidă portocalie.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6,22 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 3,0, 9,0 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38-7,42 (m, 4H), 7,60 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 16,0 Hz);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} 110,6, 125,2, 127,8, 128,1, 128,8, 128,9, 129,4, 129,6, 133,0, 136,4, 137,1, 174,5, 188,2.

Esterul 4-clor-2-((E)-(3-fenil-acriiloil))-fenilic al acidului trifluorometansulfonic (XVII):

La o soluție de compus (XVI) (517 mg, 2,00 mmol) în CH_2Cl_2 (10,0 mL) se adaugă N, N-diizopropiletilamină (697 μL , 4,00 mmol). Apoi în picături la temperatura de 0°C se adaugă anhidrida trifluorometansulfonică (437 μL , 2,60 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 45 min la o temperatură de 0°C. Se adaugă o soluție apoasă saturată de NH_4Cl (5 mL) și apă (10 mL) și amestecul se agită timp de 5 minute. Faza organică se separă și faza apoasă se extrage cu CH_2Cl_2 (10 mL). Extractele combinate se usucă deasupra MgSO_4 , se filtrează și se evaporă până la sec in vid. Reziduul se purifica prin cromatografie pe coloană, eluare cu amestec de 4:1 n-heptan: EtOAc, se obține compusul (XVII) (757 mg, 97%) în formă de ulei.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7,16 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,57 (dd, 1H, J = 2,5, 9,0 Hz), 7,60-7,62 (m, 2h), 7,69 (d, 1H, 16,0 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 2,5 Hz);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} 124,1, 124,2, 129,0, 129,2, 130,7, 131,5, 132,8, 134,1, 134,6, 145,2, 147,8, 188,4.

(S)-6-clor-3-fenil-indan-1-onă (XVIII) (Ana Minatti et al. Synthesis of Chiral 3-Substituted Indanones via an Enantioselective Reductive-Heck Reaction. The Journal of Organic Chemistry, 2007, vol. 72 nr. 24, p. 9253-9258).

La o soluție de compus (XVII) (195 mg, 0,500 mmol) în DMF (2,0 mL) se adaugă proton-burete (214 mg, 1,00 mmol), acetat de paladiu (6 mg, 0,025 mmol) și (R)-3,5-XylMeOBIPHEP (35 mg, 0,05 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție se agită la temperatura de 85°C timp de 45 ore. Amestecul se răcește până la temperatura camerei și se diluează cu TBME (15 mL). Amestecul se spală de trei ori cu apă (3 x 20 mL) și faza organică se usucă deasupra MgSO_4 , se filtrează și se evaporă până la sec in vid. Reziduul se supune cromatografiei pe coloană eludând cu un amestec 10:1 n-heptan: EtOAc, se obține compusul (XVIII) (94 mg, 77% $\pm$, 64,0% ee).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,71 (dd, 1H, J = 4,0, 19,5 Hz), 3,25 (dd, 1H, J = 8,0, 19,5 Hz), 4,54 (dd, 1H, J = 4,0, 8,0 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,31 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,75 (d, 2h, J = 2,0 Hz);

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ_{C} 44,1, 47,2, 123,3, 127,3, 127,6, 128,3, 129,1, 134,4, 135,2, 138,3, 143,1, 156,1, 204,5.

Prepararea compusului (XVIII), îmbogățit cu enantiomer, prin reprecipitare

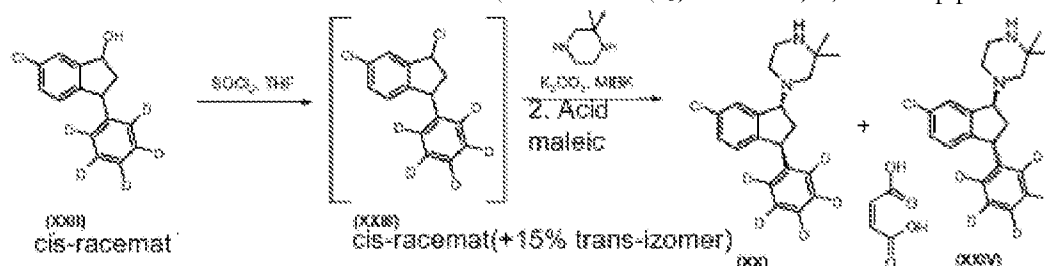
Compusul (XVII) (940 mg, 3,87 mmol, 96% ee) se dizolvă într-un volum minim de etanol fierbând (99%, v/v). Soluția obținută se lasă să se răcească lent până la temperatura camerei prin plasarea vasului de sticlă, care conține soluția, în aer. Se formează un precipitat, care se elimină prin filtrare din soluție, se obține compusul (XVIII) (700 mg, 99,9% ee, 74%). O a doua cantitate de compus (XVIII) se poate obține prin răcirea filtratului în congelator (-8°C), se obține compusul (XVIII) (80 mg, 98,6% ee, 9%).

Datele analitice (RMN și CL-MS) pentru compusul (XVIII) au fost identice cu cele raportate anterior.

Exemplul 14: Obținerea compusului (IV) la scară largă

Procedeele următor a fost elaborat pentru producerea sării de tartrat al compusului (IV) la scară largă

Schema 16: Sinteza maleatului de rac-trans-1-(6-clor-3-fenil(d_5)-indan-1-il)-3,3-dimetilpiperazină



Masa mol. 249,75
C₁₅H₈ClOD₅

Masa mol. 268,20
C₁₅H₇Cl₂D₅

Maleat (XXV)
Masa mol. 462,00
(345,93+116,07)
Trans-racemat (+8% cis)

15 Metodă:

1.) Se amestecă 2,01 kg (16,9 mol) clorură de tionil și 7,2 kg de tetrahydrofuran și amestecul de reacție se răcește până la 10...15°C.

2.) Se adaugă lent o soluție de 2,76 kg (11,1 mol) de compus (XXII) în 7,2 kg de THF și după finalizarea aditiei se adaugă 5,9 kg de tetrahydrofuran.

20 3.) Amestecul de reacție se agită la o temperatură de 15°C timp de aproximativ 90 ore.

4.) 16,7 kg de apă se răcesc până la 11°C și se adaugă lent în amestecul de reacție, apoi lent se adaugă 7,8 kg de o soluție apoasă 27,7% hidroxid de sodiu cu aditia ulterioară a 10 kg de acetat de etil.

5.) Amestecul se agită timp de 20...40 de minute.

25 6.) Se separă fazele și faza organică se reduce până la un volum de aproximativ 6 L.

7.) Se adaugă 16 kg de metilizobutilcetonă și volumul se reduce până la un volum de aproximativ 8 L.

8.) Se adaugă 1,58 kg (11,4 mol) carbonat de potasiu, 1,69 kg (14,8 kg) de 2,2-dimetilpiperazină și 13,6 kg de metilizobutilcetonă.

30 9.) Amestecul de reacție se agită timp de 35 ore la o temperatură de 90...95°C.

10.) După răcire până la temperatura camerei se adaugă 11 kg de apă și amestecul se agită pentru 30 - 60 minute.

11.) Fazele se separă. 13,7 kg de apă se adaugă la faza organică și amestecul se agită lent pentru 30...60 minute.

35 12.) Fazele se separă și faza organică se filtrează până la obținerea unei soluții transparente.

13.) Se adaugă 5 kg de metilizobutilcetonă, 7,8 kg de apă și 5,9 kg de o soluție apoasă 36% acid clorhidric și amestecul se agită la temperatura de 50°C pentru 30...60 minute.

14.) Fazele se separă, la faza apoasă se adaugă 8 kg de metilizobutilcetonă și amestecul se răcește până la temperatura de 10...15°C.

40 15.) La amestec se adaugă lent 3,5 kg de metilizobutilcetonă și 7,8 kg de o soluție apoasă de 25% amoniac și amestecul de reacție se agită la o temperatură de 20...25°C timp de 60...90 minute.

16.) Fazele se separă și faza organică se spală cu 10,5 kg de apă.

17.) Volumul fazei organice se reduce până la 8 L.

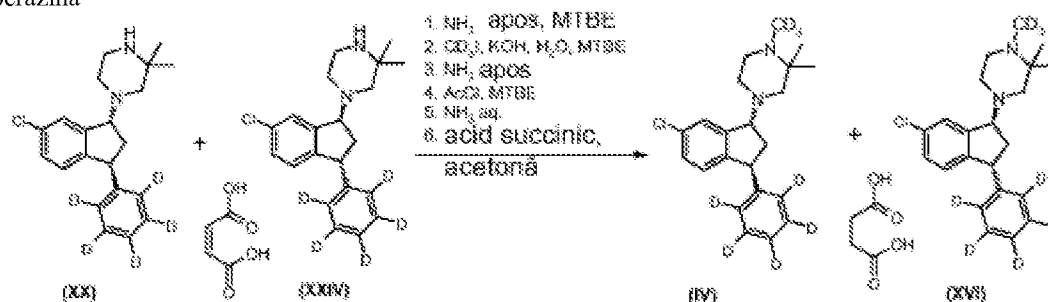
45 18.) Se adaugă 1,19 kg (10,25 mol) de acid maleic și 9 kg de metilizobutilcetonă și amestecul de reacție apoi se încălzește la o temperatură de 75...80°C.

19.) După răcire până la temperatura de 10...15°C precipitatul se filtrează și se spală cu 10 kg de metilizobutilcetonă.

20.) Substanța solidă se usucă într-un cuptor cu vid la temperatura de 50°C timp de aproximativ 20 de ore, se obțin 3,47 kg (68% randament) de maleat de compus (XXV).

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 600 MHz, ppm): 8,60 (bs, 2H, acid maleic), 7,39 (d, H, J = 1,6 Hz), 7,29 (dd, H, J = 8,0 Hz, J = 1,8 Hz), 6,98 (d, H, J = 8,2 Hz), 6,04 (s, 2H, acid maleic), 4,56 (dd, H, J = 8,1 Hz, J = 4,9 Hz), 4,48 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 6,2 Hz), 3,37 (bs, H), 3,16 (bs, 2 h), 2,77 (bs, H), 2,58-2,50 (m, 3H), 2,31 (d, H, J = 12,0 Hz), 2,12 (ddd, 1H, J = 13,8 Hz, J = 8,0 Hz, J = 6,0 Hz), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

10 Schema 17: Sinteza succinatului de rac-trans-1-(6-clor-3-fenil(d_5)-indan-1-il)-1(d_3),2,2-trimetil-piperazină



Maleat (XXV)

Masa mol. 462,00 (345,93 + 116,07)
trans-racemat (+8% cis)

Succinat

Masa mol. 481,07(362,98+118,09)
trans racemat

15

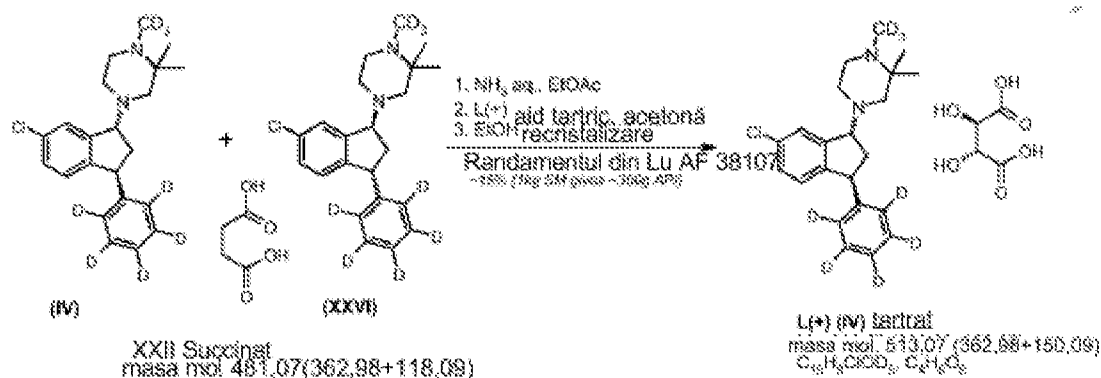
Metodă:

- 1.) 1,1 kg (2,38 mol) de maleat de compus (XXV), 11 L de metil terț-butil eter, 1,8 L de apă și 1 L de 25% soluție apoasă de amoniac se agită timp de 1...2 ore.
- 2.) Fazele se separă și faza organică se spală de două ori cu 2 L de apă.
- 20 3.) O soluție din 254 g (3,85 mol) de 85% soluție apoasă de hidroxid de potasiu și 1,5 L de apă se adaugă la faza organică, după care se adaugă 450 g (3,11 mol) metil(d_3)iodură (CD_3I).
- 4.) Reacția se agită la o temperatură de 20...25°C timp de 16...24 de ore.
- 5.) Se adaugă 2 L de apă și produsul secundar precipitat se filtrează.
- 6.) La filtrate se adaugă 0,8 L de apă și 0,2 L de 25% soluție apoasă de amoniac și amestecul se
- 25 agită timp de 20...40 minute.
- 7.) Fazele se separă și faza organică se spală cu 2 L de apă.
- 8.) Fazele se separă și la faza organică se adaugă 38 g (0,48 mol) de clorură de acetyl și apoi se agită timp de 20...40 minute.
- 9.) Se adaugă 0,8 L de apă și 0,2 L de 25% soluție apoasă de amoniac și amestecul se agită
- 30 timp de 20...40 minute.
- 10.) Fazele se separă și faza organică se spală cu 2 L de apă.
- 11.) Faza organică se evaporă până la sec și se adaugă acetonă.
- 12.) Se adaugă 225 g (1,91 mol) de acid succinic și acetonă în cantitate suficientă pentru a aduce volumul de reacție până la un volum de aproximativ 6...6,5 L.
- 35 13.) Amestecul de reacție se încălzește în reflux și apoi se răcește până la 5...10°C.
- 14.) Precipitatul se filtrează și se spală cu 1 L de acetonă.

15.) Substanța solidă se usucă într-un cuptor cu vid la temperatura de 50°C timp de peste 16 ore pentru a obține 630 g (randamentul 55%) de succinat de compus (XXVII).

40 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 600 MHz, ppm): 7,33 (d, H, J = 0,9 Hz), 7,26 (dd, H, J = 8,1 Hz, J = 2,0 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,46 (dd, H, J = 8,0 Hz, J = 5,1 Hz), 4,46 (dd, H, J = 8,8 Hz, J = 5,8 Hz), 2,65-2,56 (m, 4H), 2,46 - 2,41 (m, H), 2,37 (s, 4H, acid succinic), 2,31 (bs, 1H), 2,13 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 2,02 (ddd, 1H, J = 13,7 Hz, J = 7,8 Hz, J = 6,0 Hz), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

Schema 18: Sinteza L-(+)- tartratului de 4-((1R,3S)-6-clor-3-fenil(d_5)-indan-1-il)-1(d_3),2,2-trimetil-piperazină



Metodă:

- 1.) 1,0 kg (2,08 mol) de succinat de compus (XXVII), 8 L acetat de etil, 2 L de apă și 1 L de 25% soluție apoasă de amoniac se agită timp de 0,5...1 oră.
- 2.) Fazele se separă și faza organică se spală cu 2 L de apă.
- 3.) Volumul fazei organice se reduce până la aproximativ 1,5 .
- 4.) Se adaugă 10 L de acetona și 312 g (2,08 mol) de acid L- (+)-tartric.
- 5.) Amestecul de reacție se încălzește în reflux și apoi se răcește până la o temperatură de 5...10°C.
- 6.) Precipitatul se filtrează, se spală cu 1,2 L de acetona.
- 7.) Precipitatul umed de pe filtru se descarcă și se adaugă 11 L de etanol absolut.
- 8.) Amestecul de reacție se încălzește în reflux și apoi se răcește până la o temperatură de 5...10°C.
- 9.) Precipitatul se filtrează și se spală cu 1,2 L de etanol absolute.
- 10.) Substanța solidă se usucă într-un cuptor cu vid la temperatura de 50°C timp de peste 16 ore pentru a obține 395 g (randamentul 37%) de L-(+)-tartrat de compus (IV).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 600 MHz, ppm): 7,36 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,50 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 5,1 Hz), 4,45 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 5,8 Hz), 4,07 (s, 2H, tartrat), 2,95 (bs, 1H), 2,77 (bs, 1H), 2,61-2,50 (m, 3H), 2,31 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,04 (ddd, 1H, J = 13,7 Hz, J = 7,8 Hz, J = 6,0 Hz), 1,21 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Exemplul 15: Caracteristicile fizico-chimice ale sărurilor compusului (IV)

pK_a și log P/D al compusului (IV)

pK_a se determină prin titrarea potențimetrică a unei baze la o putere ionică 0,16 utilizând MeOH în calitate de cosolvent. Trei serii de trei titrări repetate din aceeași soluție de probă s-au realizat într-un mod uzual de la valori reduse până la valori înalte ale pH și curba de diferențe se construiește pentru fiecare dintre aceste titrări cu scăderea experimentului orb. Valoarea aparentă pK_a pentru fiecare raport MeOH: apă se calculează din curbele de diferență și valoarea pK_a se determină prin extrapolarea până la conținutul nul de MeOH.

Cea mai inferioară valoare pentru pK_a este prea mică pentru a fi determinată prin titrare potențimetrică, deoarece s-a constatat, că de încredere sunt doar valorile până la ~ 3. S-a mai constatat, că valoarea înaltă pentru pK_a constituie 8,9 ± 0,1.

Cea mai inferioară valoare pentru pK_a se determină prin DIP- Probe de detectare prin spectroscopie de absorbție în timpul titrării unei baze la o putere ionică de 0,16 utilizând MeOH în calitate de cosolvent. Modificarea în spectrele de absorbție ca funcție de ionizare este folosit pentru a calcula valoarea pentru pK_a. Trei serii de trei titrări repetate din aceeași soluție de probă s-au realizat într-un mod uzual de la valori reduse până la valori înalte ale pH cu o matrice fotiodiodică pentru o detectare suplimentară. Valoarea aparentă pK_a pentru fiecare raport MeOH: apă se calculează prin analiză factorială direcționată la modificarea spectrelor de absorbție și valoarea pK_a se determină prin extrapolarea până la conținutul nul de MeOH.

Rezultatul: s-a constatat, că cea mai mică valoare pentru pK_a constituie 2,5 ± 0,1

Profilul logD se determină prin titrare la temperatura de 27°C și la o putere ionică de circa 0,16. S-a realizat o serie de trei titrări repetate pe aceeași probă în soluție de la valori reduse până la valori înalte ale pH. Prima titrare se realizează cu o cantitate mică de n-octanol, prezent în soluție, cea de a doua și a treia titrare se realizează cu cantități crescânde de octanol.

Curba de diferențe se creează pentru fiecare din valorile acestor titrări prin scăderea semnificației experimentului orb și din aceste curbe de diferență se calculează valorile aparente pentru pK_a (p₀K_a).

În funcție de modificările valorilor aparente pK_a (δpK_a) cu raportul n-octanol: apă în asociere cu valoarea reală pK_a se calcula valoarea LogP și se stabilea profilul LogD. Au fost determinate valorile următoare:

$$\text{Log } P = 5,4 + 0,4 \text{ și } \text{Log } D_{7,4} = 3,9 + 0,4$$

- 5 Punctul de topire determinat prin DSC

Punctul de topire al sării (R,R)-tartrat acid de compus (IV) a fost determinat prin calorimetria de scanare diferențială (DSC), folosind instrumentele TA DSC Q1000, care încălzeau proba cu o viteză de 5°/minut. Proba era plasată într-un vas acoperit cu orificii punctiforme perforate.

- 10 Topirea se caracterizează prin temperatura de topire endotermică de debut și de vârf și entalpia topirii se calcula din aria varfului. Pe baza termogramei DSC se determina temperatura inițială de 187,4°C și un maxim de vârf la 189,4°C. Entalpia de topire constituia 96 J/g, ceea ce corespunde la 49 kJ/mol, însă termograma indică, că topirea se produce la descompunere, ceea ce înseamnă, că entalpia, probabil, conține o energie adițional la energia de topire.

Solubilitatea

- 15 Solubilitatea sării (R,R)-tartrat acid de compus (IV) a fost măsurată în soluții apoase și în ciclodextrine cu următoarele rezultate (tabelul 5):

Tabelul 5.

Solubilitatea sării (R,R)- tartrat acid de compus (IV).

Solvent	Modif. concentr. (mg bază/mL)	pH
Tartrat acid în apă, 5°C	3,1	3,25
Tartrat acid în apă, temperatura camerei	4,0	3,15
Tartrat acid în apă, 37°C	6,6	3,08
Solvent	Modif. concentr. (mg bază/mL)	pH
10% HPβCD	25,2	3,59
5% HPβCD la temperatura camerei	15,5	3,61
5% HpβCD la 5°C	12	

Polimorfismul

- 20 A fost separată o formă cristalină de tartrat. Care nu conținea solvent. XRPD al acestei forme este prezentat în fig. 18 și această formă este definită în context "polimorfism A".

Sărurile compusului (IV)

Patru săruri se prepară prin precipitarea compusului (IV) din 99% EtOH.

Datele analitice sunt prezentate în tabelul ce urmează (Tabelul 6).

- 25 Tabelul 6.

Datele pentru sărurile compusului (IV)

Sarea	DSC ($T_{\text{inițială}}$ °C)	Solubilitatea (mg/mL)	pH
Dihidrofosfat	Descompunere la 250°C	1,4	4,67
Hidrofumarat	202,7°C	1,2	4,10
Hidromaleat	150,4°C	1,2	4,94
Hidromalonat	145,0°C cu descompunere ulterioară	9,5	4,08
Hidrotartrat	187°C	4,0	3,15
Bază	59,9	0,1	7,6

- 30 Deși invenția a fost descrisă și ilustrată în variantele de realizare ilustrative anterioare, trebuie să se înțeleagă, că prezenta descriere este prezentată doar cu titlu de exemplu și că numeroase modificări în detaliile de realizare a invenției pot fi făcute în limitele esenței și volumului invenției, care este limitată doar de revendicările care urmează. Particularitățile variantelor concrete de realizare descrise pot fi combinate și/sau rearanjate în diferite modalități în limitele esenței și

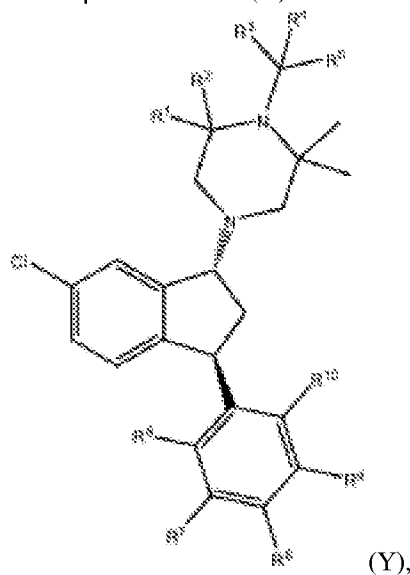
- volumului prezentei invenții pentru a produce variante adiționale de realizare, care, de asemenea, sunt în limitele esenței și volumului prezentei invenții. Specialiștii în acest domeniu al tehnicii vor recunoaște sau vor fi abili să stabilească, folosind doar rutina experimentării, numeroși echivalenți ai variantelor concrete de realizare, descrise concret în prezenta descriere. Se are în vedere, că asemenea echivalenți sunt incluși în volumul revendicărilor care urmează.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. EP0638073 B1 2000.06.21
2. Klaus P. Bogeso et al. Enhanced D1 Affinity in a Series of Piperazine Ring Substituted 1-Piperazino-3-Arylindans with Potential Atypical Antipsychotic Activity. Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 38, p. 4380-4392
3. US7648991 B2 2010.01.19
4. US2008269248 A1 2008.10.30
5. US2010069676 A1 2010.03.18
6. US2011178094 A1 2011.07.21
7. US2011207744 A1 2011.08.25
8. EP0035363 A1 1981.09.09
9. WO 2005016901 A1 2005.02.24

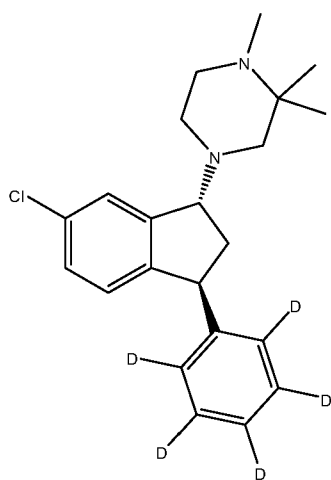
(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (Y):



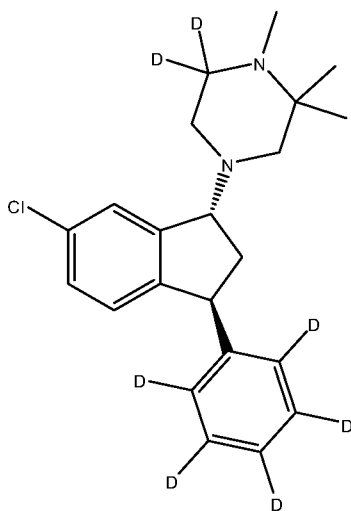
în care,

- R¹-R¹⁰ independent reprezintă hidrogen sau deuteriu, în care cel puțin unul dintre R¹-R¹⁰ conține cel puțin aproximativ 50% de deuteriu, sau o sare acidă de adiție farmaceutic acceptabilă.
2. Compus, conform revendicării 1, în care fiecare dintre R⁶-R¹⁰ reprezintă deuteriu.
3. Compus, conform revendicării 2, în care fiecare dintre R³-R⁵ reprezintă hidrogen.
4. Compus, conform revendicării 2, în care fiecare dintre R³-R⁵ reprezintă deuteriu.
5. Compus, conform revendicării 3, care reprezintă:



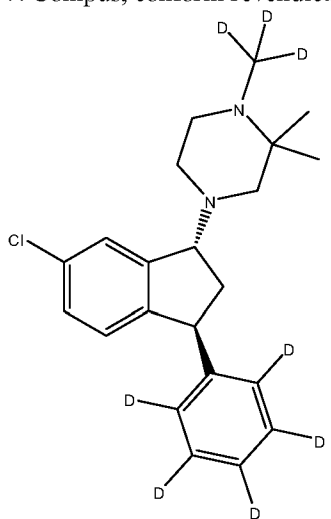
(1R,3S)-(II).

6. Compus, conform revendicării 3, care reprezintă:



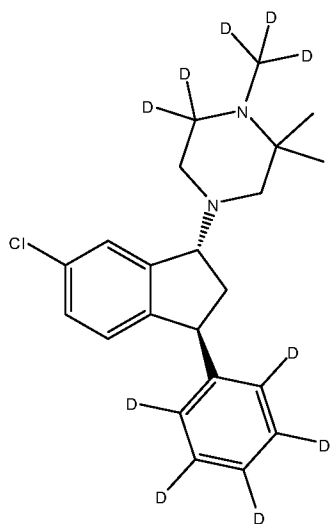
(1R,3S)-(VII).

7. Compus, conform revendicării 4, care reprezintă:



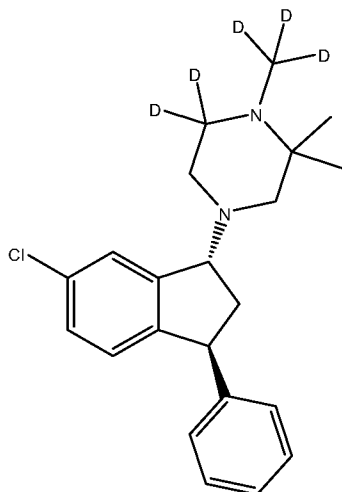
(1R,3S)-(IV).

8. Compus, conform revendicării 4, care reprezintă:



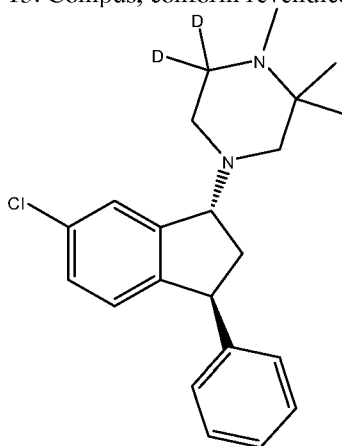
(1R,3S)-(VI).

9. Compus, conform revendicării 1, în care fiecare dintre R^1 și R^2 reprezintă deuteriu.
 10. Compus, conform revendicării 9, în care fiecare dintre R^3 - R^5 reprezintă deuteriu.
 11. Compus, conform revendicării 9, în care fiecare dintre R^3 - R^5 reprezintă hidrogen.
 12. Compus, conform revendicării 10, care reprezintă:



(1R,3S)-(V).

13. Compus, conform revendicării 11, care reprezintă:

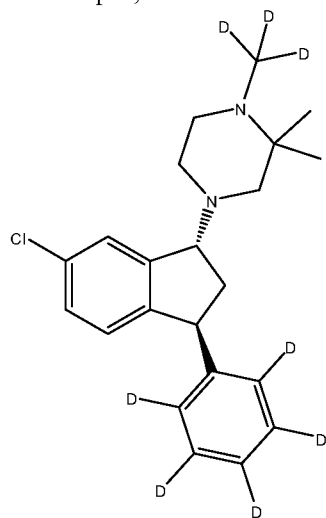


(1R,3S)-(III).

14. Compus, conform oricăreia dintre revendicării 1-13, în care cel puțin aproximativ 85% din compus are un atom de deuteriu în fiecare poziție desemnată ca deuteriu și orice atom nedesemnat ca deuteriu este prezent aproximativ la abundența sa izotopică naturală.

15. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-14, în care cel puțin circa 90% din compus are un atom de deuteriu în fiecare poziție desemnată ca deuteriu și orice atom nedeșemnat ca deuteriu este prezent aproximativ la abundența sa izotopică naturală.

16. Compus, conform revendicării 1, care reprezintă o sare tartrat acid de compus (1R,3S) (IV):



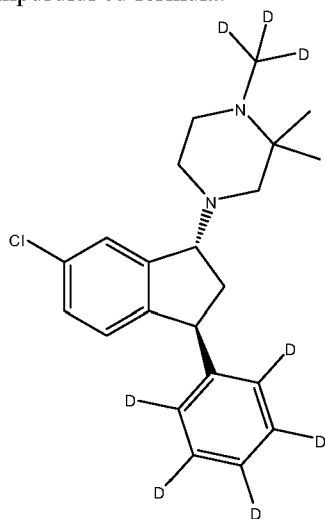
(1R,3S) (IV).

17. Compus, conform revendicării 16, care există în forma polimorfă A și are un tablou de difracție XRPD, cum este prezentat în fig.18.

18. Compus, conform revendicării 16, în care cel puțin aproximativ 85% din compus are un atom de deuteriu în fiecare poziție desemnată ca deuteriu și orice atom nedeșemnat ca deuteriu este prezent aproximativ la abundența sa izotopică naturală.

19. Compoziție farmaceutică care conține compusul, conform oricăreia dintre revendicările 1-18, și unul sau mai mulți purtători, diluanți sau excipienți farmaceutici acceptabili.

20. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 19, în care compusul este o sare hidrotartrat a compusului cu formula:



(1R,3S)-(IV).

21. Compoziție, conform revendicării 19 sau 20, în care purtătorul conține hidroxipropil-β-ciclodextrină în apă, în care cel puțin aproximativ 85% din compus are un atom de deuteriu în fiecare poziție desemnată ca deuteriu și orice atom nedeșemnat ca deuteriu este prezent aproximativ la abundența sa izotopică naturală.

22. Aplicare a compusului, conform oricăreia dintre revendicările 1-18, sau a compoziției, conform oricăreia dintre revendicările 19-21, în tratamentul psihozei, al altor boli care implică simptome psihotice, tulburări psihotice sau al bolilor care prezintă simptome psihotice.

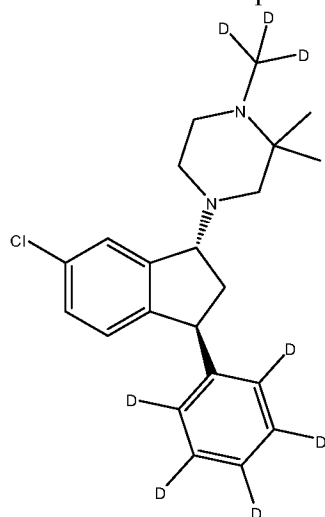
23. Aplicare a compusului, conform oricăreia dintre revendicările 1-18, sau a compoziției, conform oricăreia dintre revendicările 19-21, pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul psihozei, al altor boli care implică simptome psihotice, tulburări psihotice sau al bolilor care prezintă simptome psihotice.

24. Aplicare, conform revendicării 22 sau 23, în care psihoza sau boala care implică simptome psihotice este schizofrenie, tulburare schizofreniformă, tulburare schizoafectivă, tulburare delirantă, tulburare psihotică de scurtă durată, tulburări psihotice împărțite, tulburări bipolare, manie sau tulburare bipolară.

25. Aplicare, conform oricăreia dintre revendicările 22-24, care conține suplimentar un compus selectat din grupa formată din sertindol, olanzapină, risperidonă, quetiapină, aripiprazol, haloperidol, clozapină, ziprasidonă și osanetant.

26. Aplicare, conform oricăreia dintre revendicările 22-24, în care psihoza sau boala care implică simptome psihotice este schizofrenia.

27. Aplicare, conform oricăreia dintre revendicările 22-26, în care psihoza sau boala care implică simptome psihotice este schizofrenia, în care compoziția farmaceutică conține o cantitate eficientă de sare hidrotartrat de compus:



(1R,3S)-(IV)

și hidroxipropil-β-ciclodextrină în apă, în care cel puțin aproximativ 85% din compusul (IV) are un atom de deuteriu în fiecare poziție desemnată ca deuteriu și orice atom nedesemnat ca deuteriu este prezent aproximativ la abundența sa izotopică naturală.

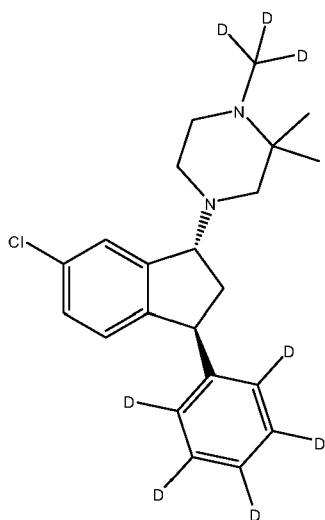
28. Metodă de tratare a psihozei, a altor boli care implică simptome psihotice, tulburări psihotice sau a bolilor care prezintă simptome psihotice, care prevede administrarea unei cantități eficiente de un compus, conform revendicărilor 1-18, sau a unei compoziții, conform oricăreia dintre revendicările 19-20, unui subiect care necesită aceasta.

29. Metodă, conform revendicării 28, în care psihoza sau boala care implică simptome psihotice este schizofrenia.

30. Metodă, conform revendicării 28 sau 29, care prevede adițional administrarea unuia sau a mai multor agenți neuroleptici.

31. Metodă, conform revendicării 30, în care agentul neuroleptic este selectat din sertindol, olanzapină, risperidonă, quetiapină, aripiprazol, haloperidol, clozapină, ziprasidonă și osanetant.

32. Metodă, conform oricăreia dintre revendicările 28-31, în care compusul sau compoziția conține o sare hidrotartrat de compus cu formula:

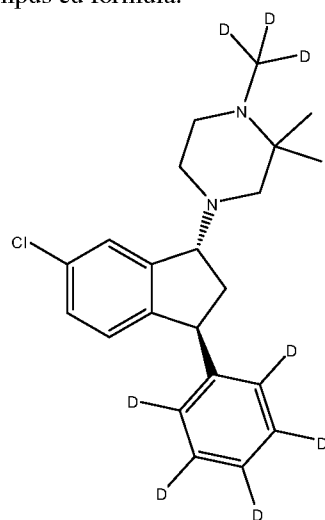


(1R,3S)-(IV).

33. Metodă, conform oricăreia dintre revendicările 28-32, în care cel puțin aproximativ 85% din compus are un atom de deuteriu în fiecare poziție desemnată ca deuteriu și orice atom nedeseșnat ca deuteriu este prezent aproximativ la abundența sa izotopică naturală.

34. Metodă, conform oricăreia dintre revendicările 28-33, în care compoziția conține hidroxipropil- β -ciclodextrină în apă.

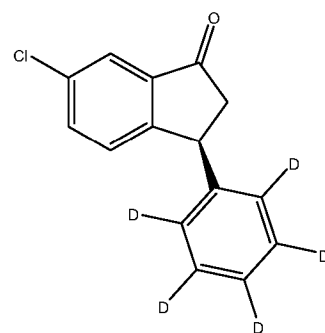
35. Metodă de tratare a schizofreniei la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea unei compoziții farmaceutice care conține o cantitate eficientă de sare hidrotartrat de compus cu formula:



(1R,3S)-(IV)

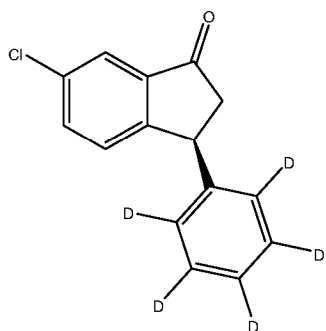
și hidroxipropil- β -ciclodextrină în apă, în care cel puțin aproximativ 85% din compusul (IV) are un atom de deuteriu în fiecare poziție desemnată ca deuteriu și orice atom nedeseșnat ca deuteriu este prezent aproximativ la abundența sa izotopică naturală.

36. Compus cu formula:



(S)-(XV).

37. Procedeu de preparare a compusului cu formula (S)-(XV):

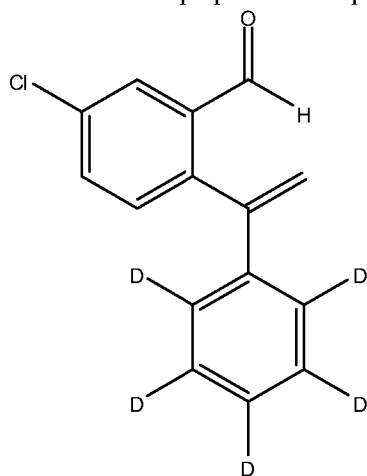


(S)-(XV),

care prevede tratarea compusului (XIV) cu compusul [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄.

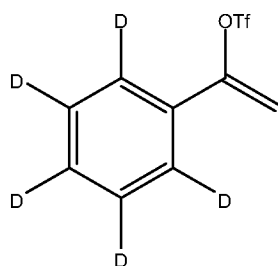
38. Procedeu, conform revendicării 37, în care [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄ este utilizat în cantitate catalitică.

39. Procedeu de preparare a compusului (XIV):



(XIV),

care prevede: a) tratarea compusului cu formula (XII):



(XII)

cu bis(pinacolat)dibor și b) tratarea cu 2-brom-5-clorobenzaldehidă.

40. Procedeu, conform revendicării 39, în care tratarea compusului cu formula (XII) cu bis(pinacolat)dibor prevede suplimentar adăugarea Pd(II).

41. Procedeu, conform revendicării 40, în care tratarea cu 2-brom-5-clorobenzaldehidă prevede suplimentar adăugarea Pd(0).

42. Procedeu de preparare a tartratului compusului (1R,3S)-(IV), care prevede tratarea trans-1-(6-clor-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃),2,2-trimetil-piperazină racemică cu acid L-(+)-tartric.

43. Procedeu, conform revendicării 42, în care trans-1-(6-clor-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃),2,2-trimetil-piperazina racemică se obține, în general, din sare succinat a acesteia.

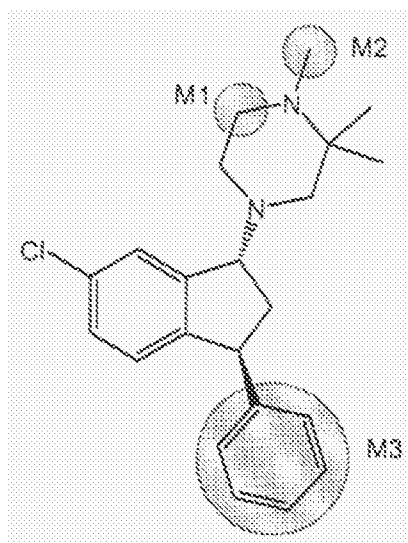


Fig. 1

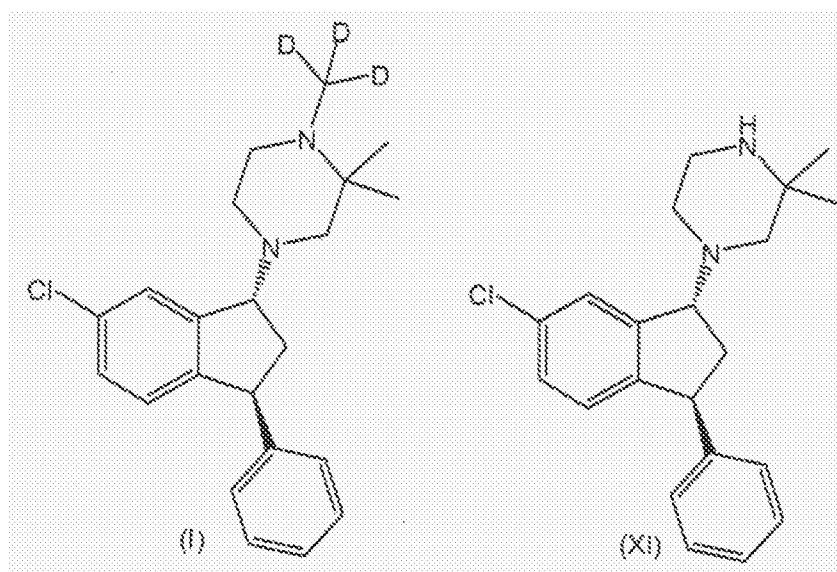


Fig. 2

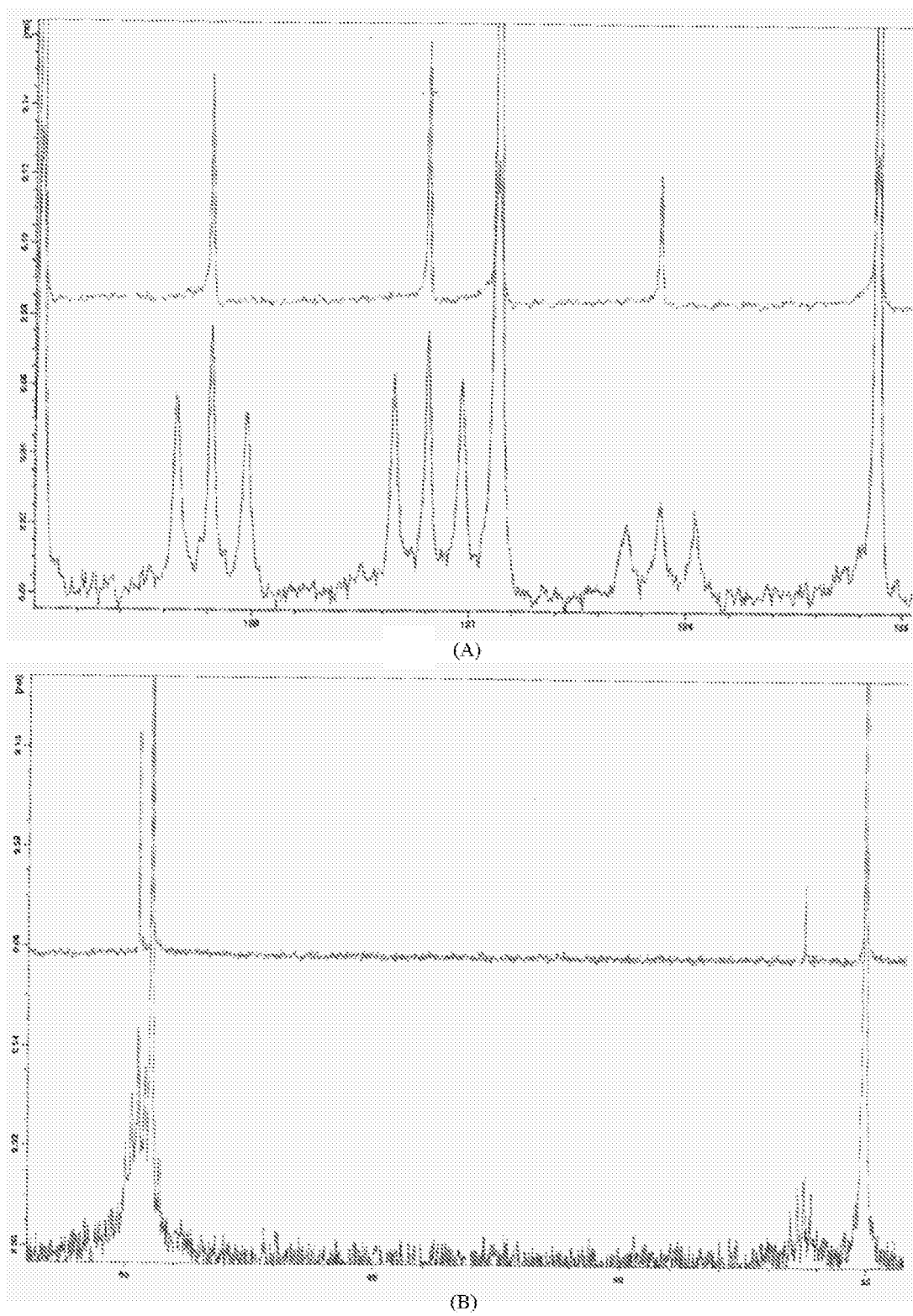


Fig. 3

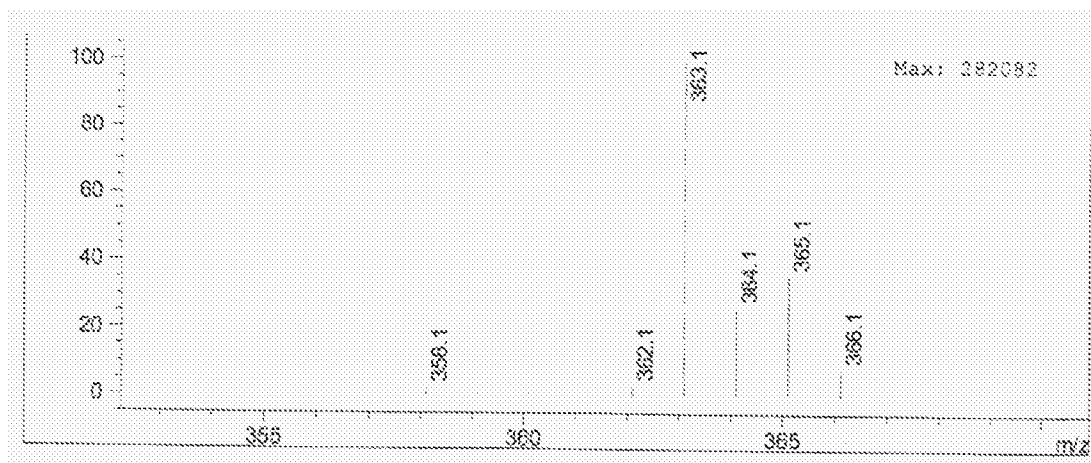


Fig. 4

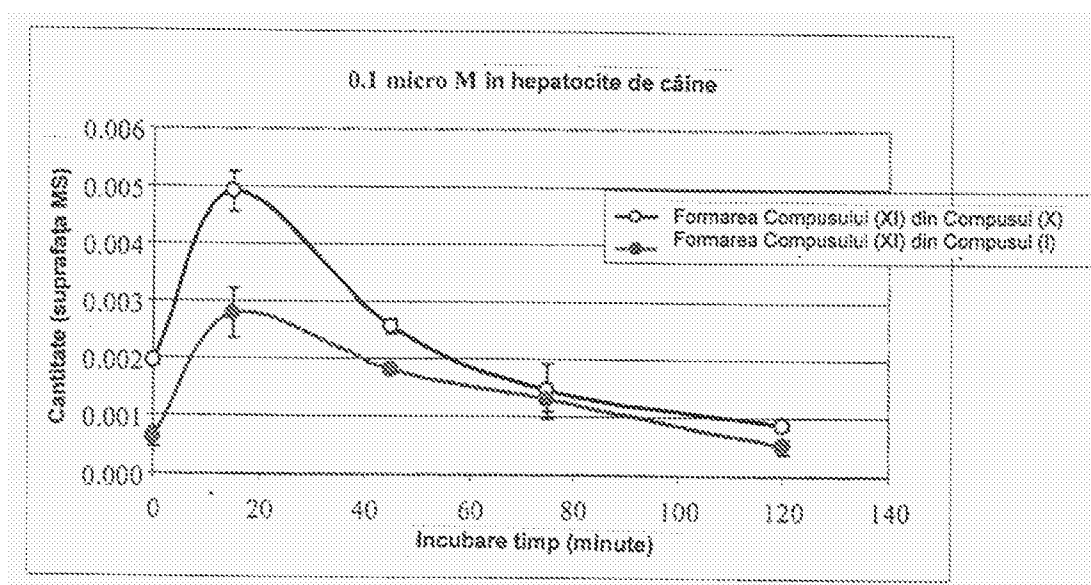


Fig. 5

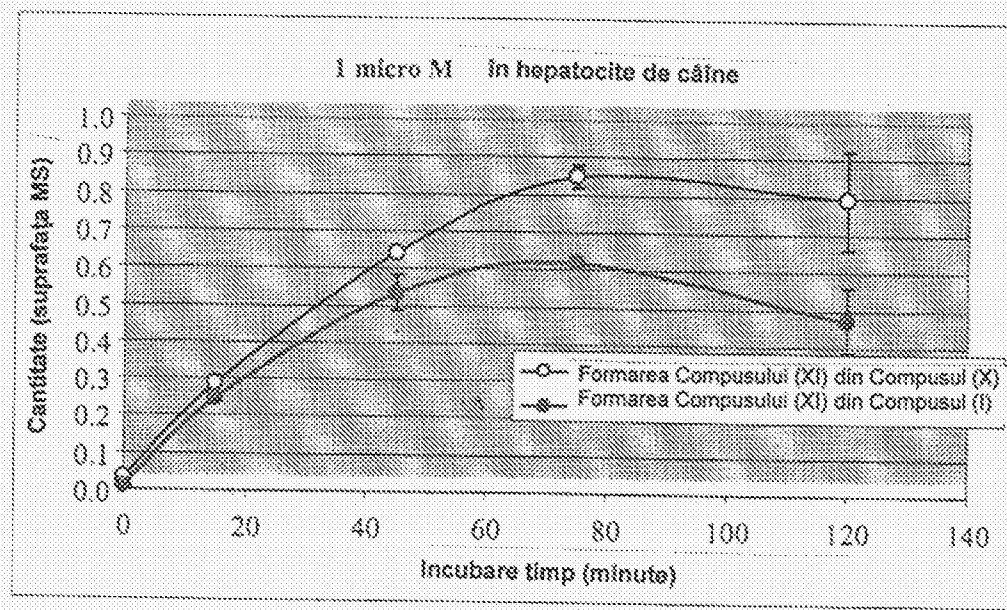


Fig. 6

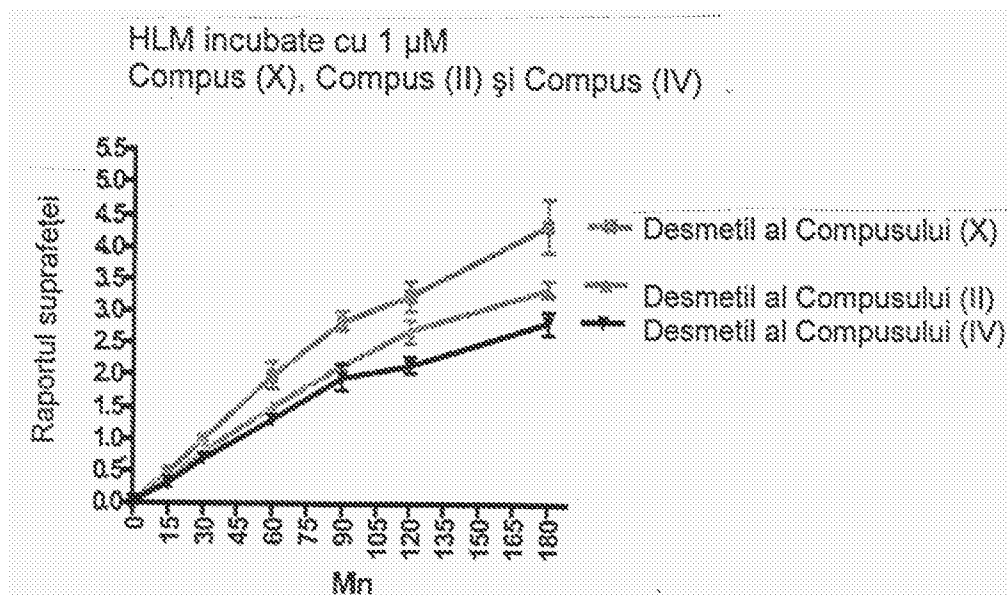


Fig. 7

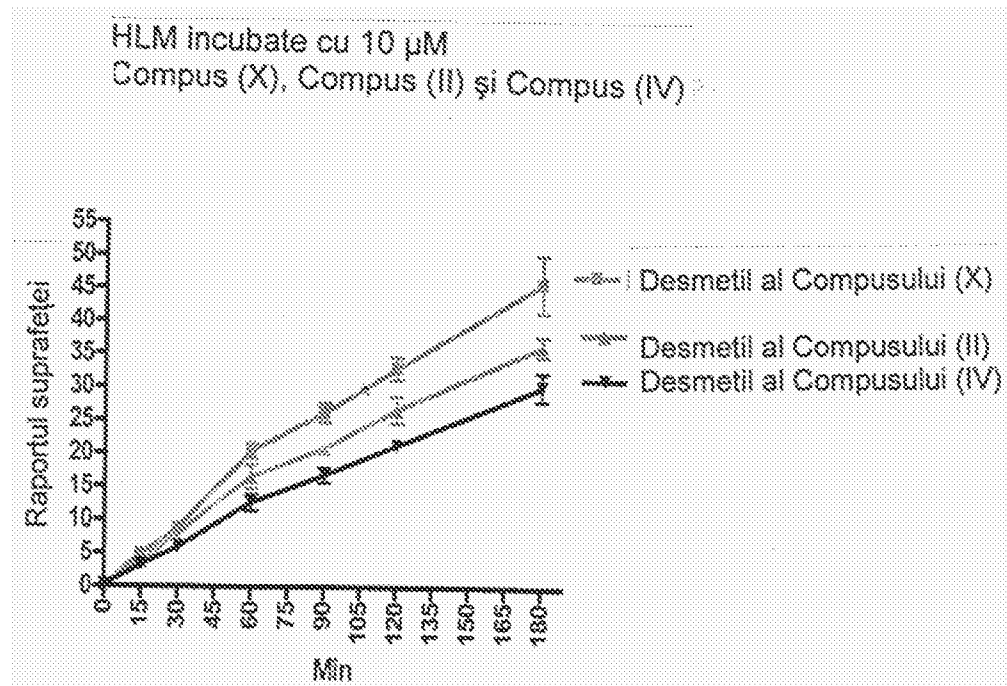


Fig. 8

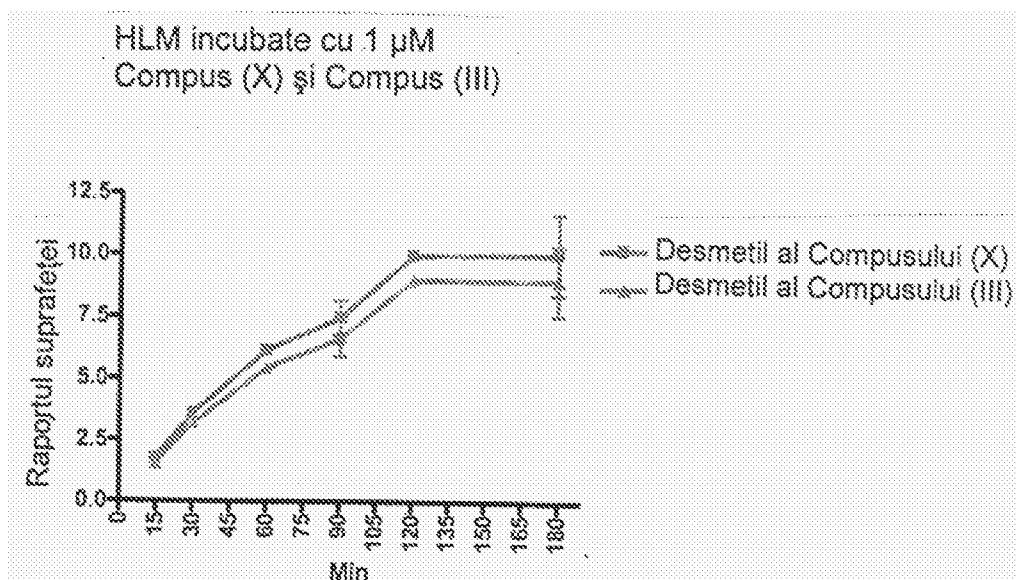


Fig. 9

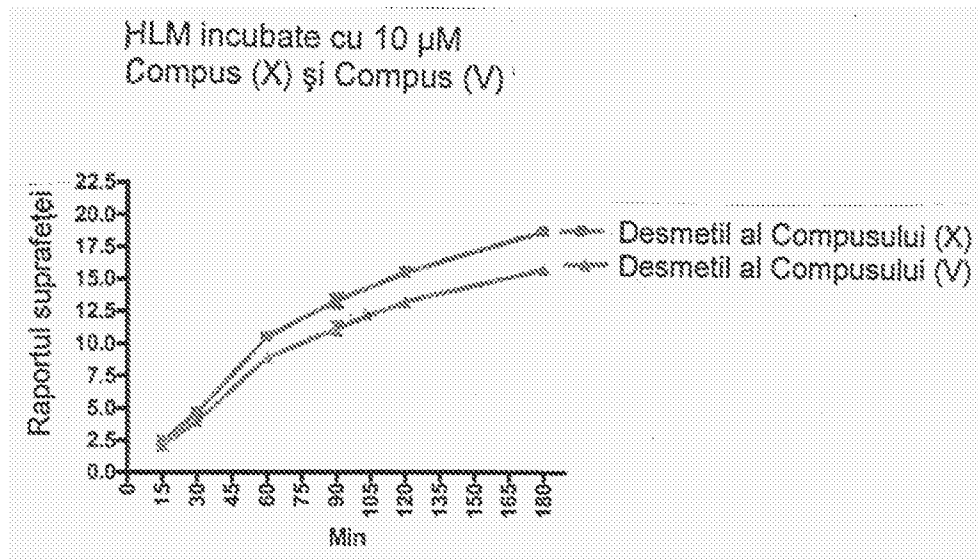


Fig. 10

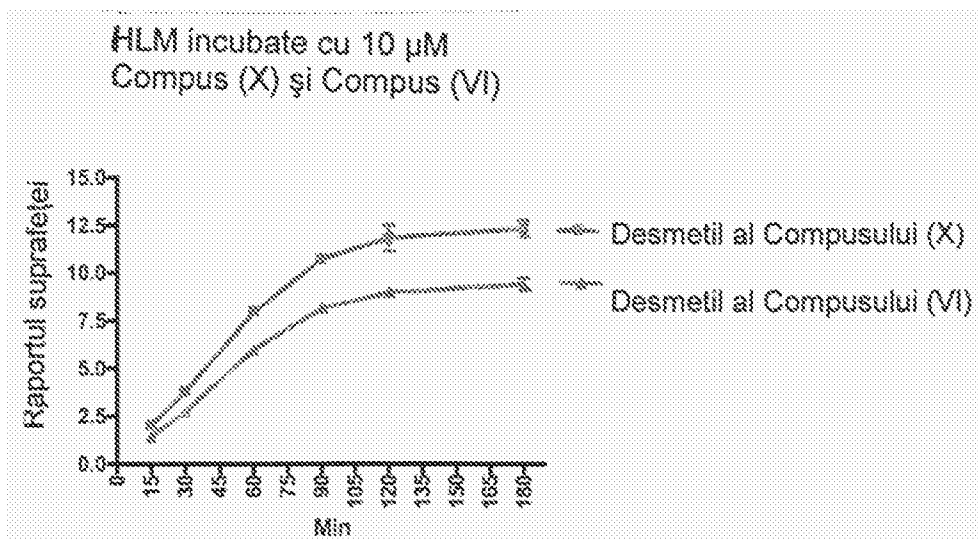


Fig. 11

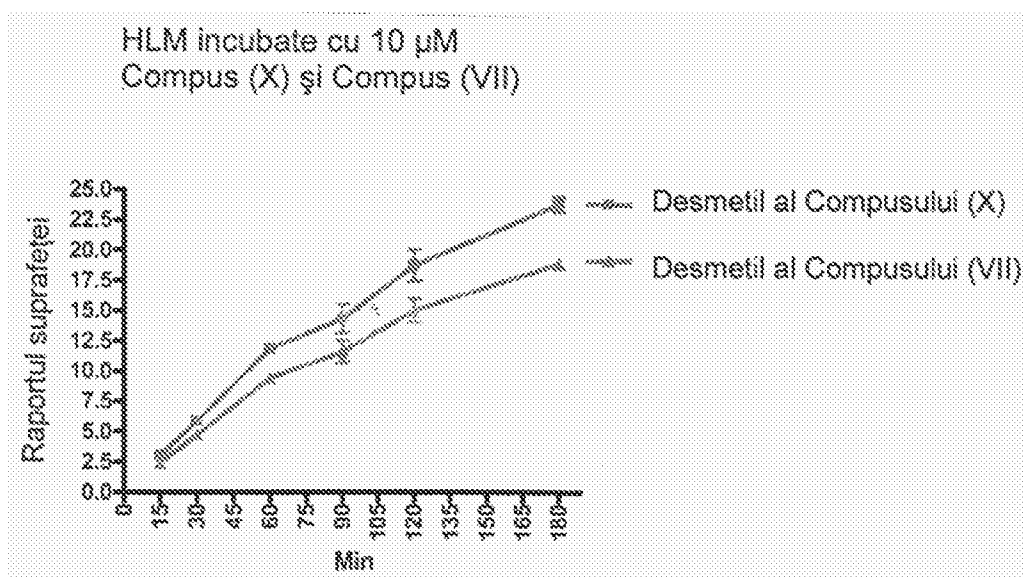


Fig. 12

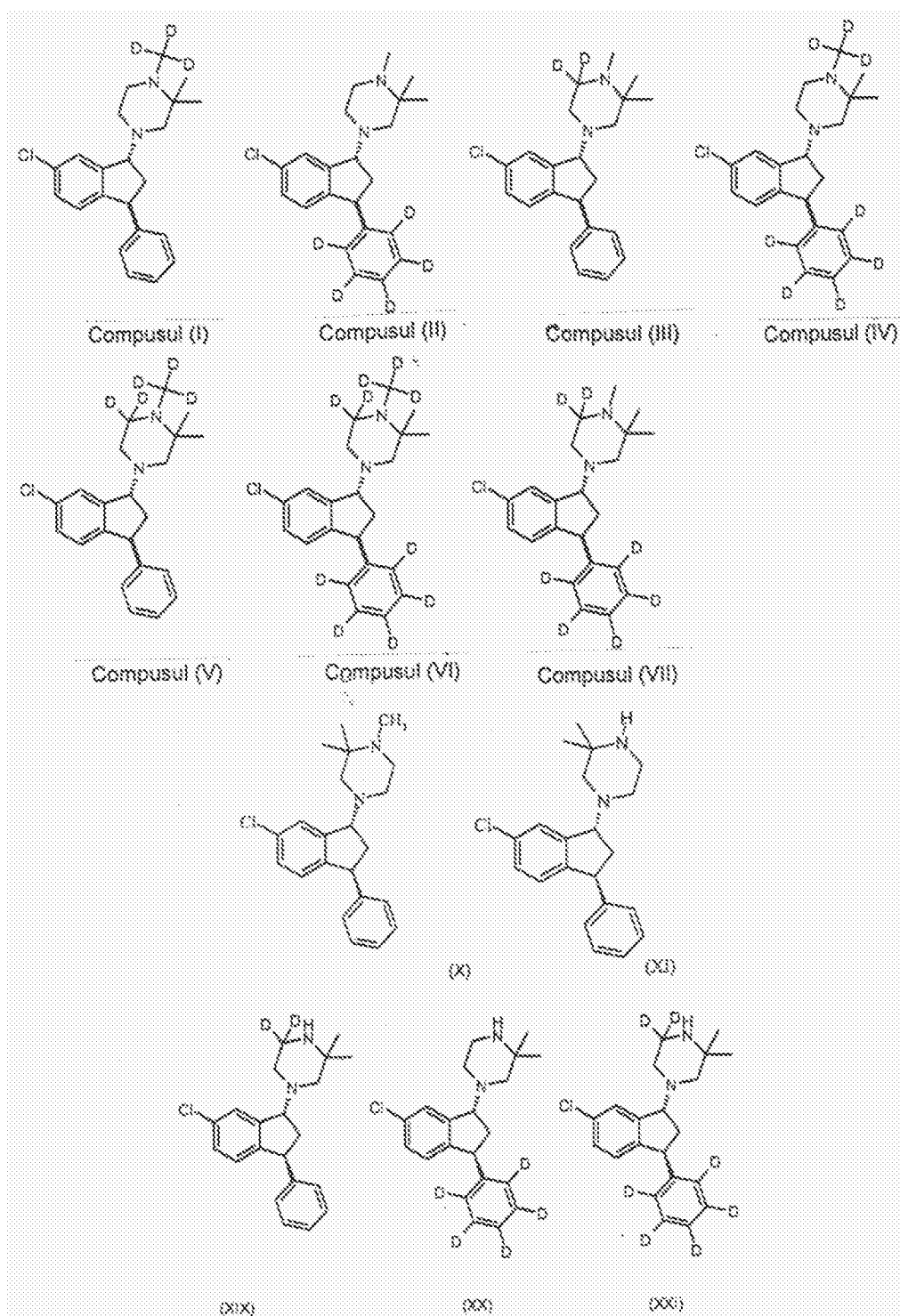


Fig. 13

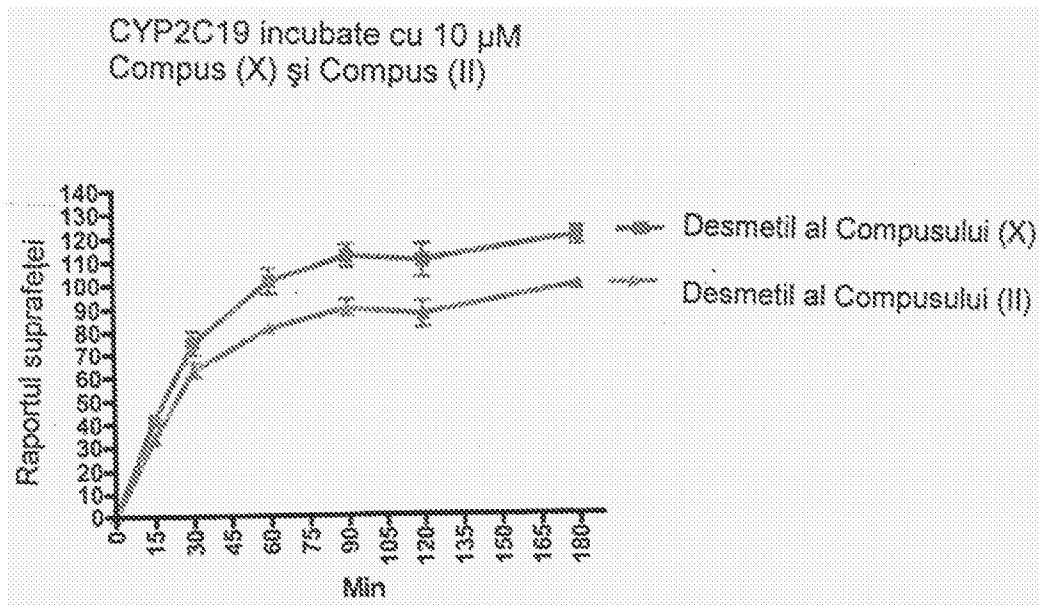


Fig. 14

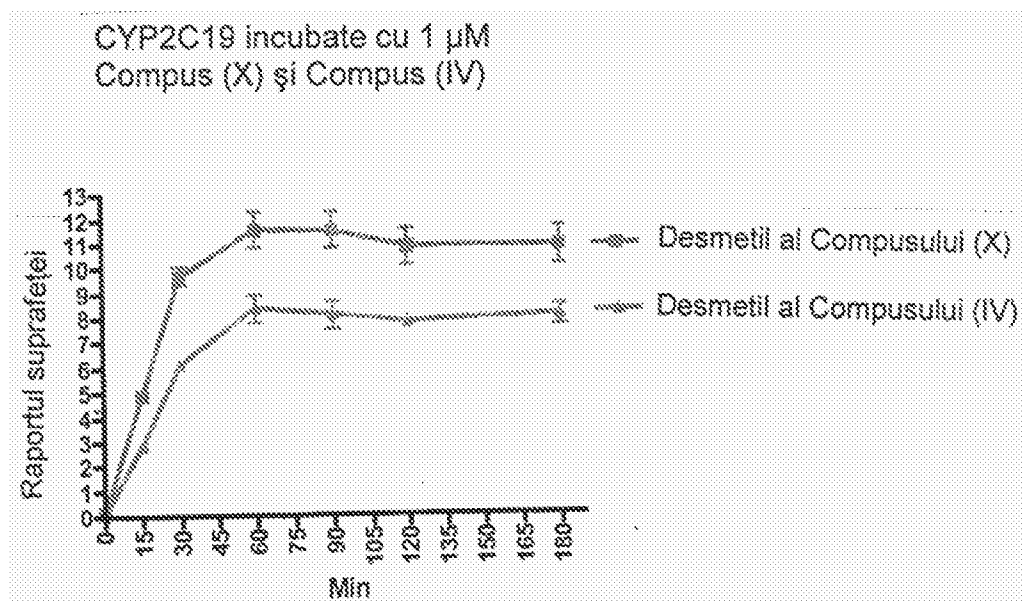


Fig. 15

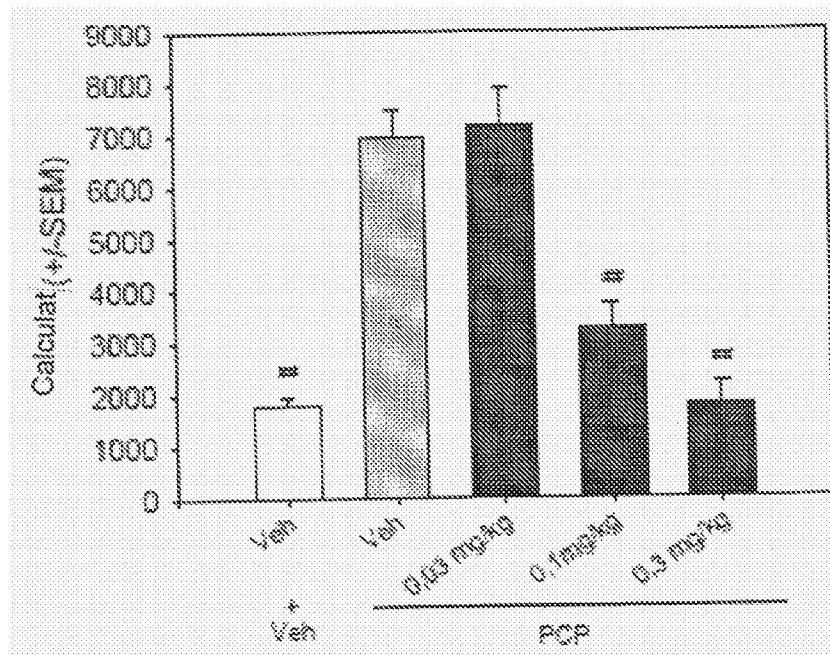


Fig. 16

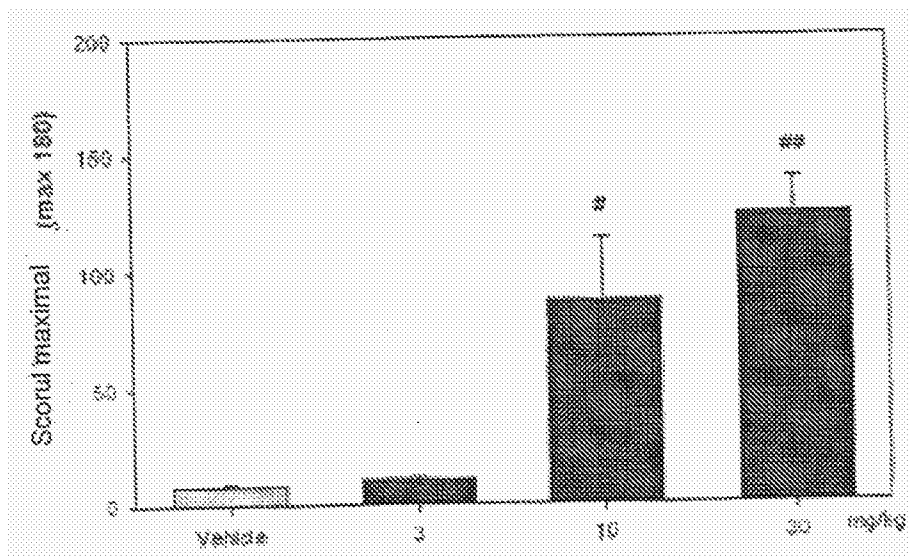


Fig. 17

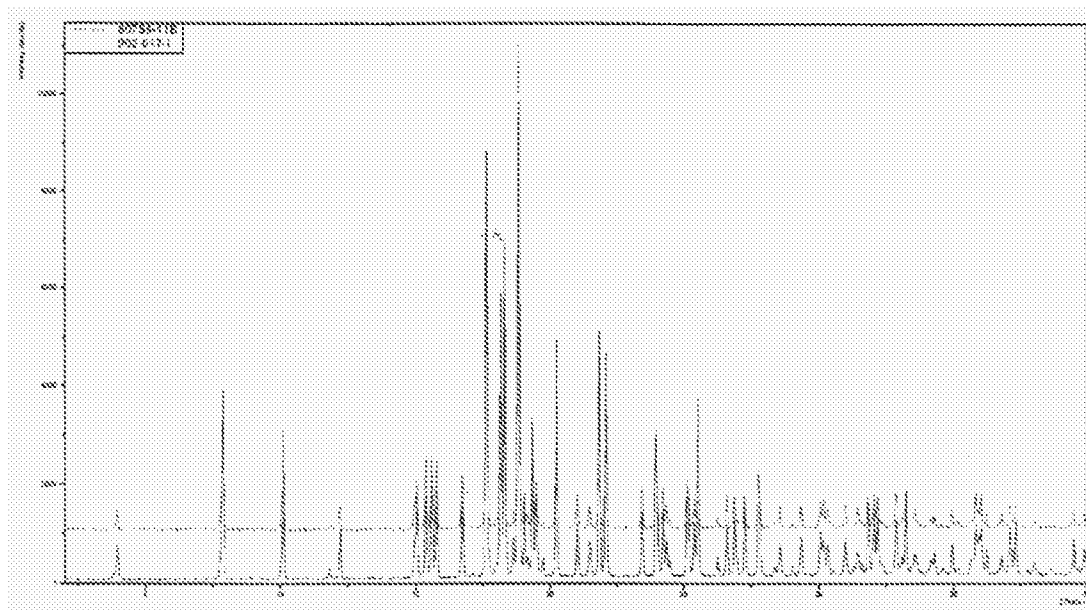


Fig. 18

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2014 0004 2011.09.21		(32) Data de prioritate recunoscută: 2011.06.20;
(22) Data depozit: 2012.06.19		Raport de documentare internațională: ☒ da
(71) Solicitant: H. LUNDBECK A/S, DK		
(54) Titlul: 1-Piperazino-3-fenil-indani deuterati pentru tratamentul schizofreniei		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>C07D 241/04</i> (2006.01) <i>C07B 59/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/495</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): a) <i>C07B 59/00 C07D 241/04 A61K 31/495 A61P 25/00</i> b) termeni caracteristici în limba română: fenilindan, piperazin fenilindani deuterati, derivați ai indanului, clorofenilindanonă, (fenilvinil)benzaldehydă, receptorii dopaminei, receptori 5-HT₂, schizofrenie "Worldwide" (Espacenet): a) <i>C07B 59/00 C07D 241/04 A61K 31/495 A61P 25/00</i> b) termeni caracteristici în limba engleză: phenyl indane, deuterated piperazino phenyl indanes, indan derivatives, chlorophenylindanone, (phenylvinyl)benzaldehyde, dopamine receptors, 5-HT₂ receptors, schizophrenia EA, CIS (Eapatis), FIPS(RU), SU: a) <i>C07B 59/00 C07D 241/04 A61K 31/495 A61P 25/00</i> b) termeni caracteristici în limba rusă: пиперазино-фенилиндан, дейтерированные пиперазинофенилинданы, производные индана, хлорфенилинданон, (фенилвинил)бензальдегид, дофаминовые рецепторы, 5-HT₂-рецепторы, шизофрения		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
https://www.google.com/ https://www.sciandmed.com/ http://www.cjm.asm.md/ http://studiamsu.eu/ https://link.springer.com/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este	Numărul revendicării

	cazul, indicarea pasajelor pertinente	vizate
A, D	EP0638073 B1 2000.06.21	1-35, 42, 43
A, D	Klaus P. Bogeso, Jorn Arnt, Kristen Frederiksen, Hans Otto Hansen, John Hyttel, Henrik Pedersen. Enhanced D1 Affinity in a Series of Piperazine Ring Substituted 1-Piperazino-3-Arylindans with Potential Atypical Antipsychotic Activity. Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 38, p. 4380-4392	1-38, 42, 43
A, D	US7648991 B2 2010.01.19	1-35, 42, 43
A, D	US2008269248 A1 2008.10.30	1-35, 42, 43
A, D	US2010069676 A1 2010.03.18	1-38, 42, 43
A, D	US2011178094 A1 2011.07.21	1-35
A, D	US2011207744 A1 2011.08.25	1-35
A, D	EP0035363 A1 1981.09.09	1-21, 36-38, 42, 43
A, D, C	WO2005016901 A1 2005.02.24	1-38, 42, 43
A, D	Hiroshi Kashihara, Hiroshi Shinoki, Hiroshi Suemune, Kiyoshi Sakai. Novel Synthesis of Indan Derivatives. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1986, vol. 34, nr. 11, p. 4527-4532	1-18, 42, 43
A, D	Kousik Kundu, James V. McCullagh, Andrew T. Morehead Jr. Hydroacylation of 2-Vinyl Benzaldehyde Systems: An Efficient Method for the Synthesis of Chiral 3-Substituted Indanones. Journal of the American Chemical Society, 2005, vol. 127, nr. 46, p. 16042-16043	37, 38
A, D	Jun Takagi, Kou Takahashi, Tatsuo Ishiyama, Norio Miyaoura. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Bis(pinacolato)diboron with 1-Alkenyl Halides or Triflates: Convenient Synthesis of Unsymmetrical 1,3-Dienes via the Borylation-Coupling Sequence. Journal of The American Chemical Society, 2002, vol. 124, p. 8001-8006	39-41
A, D	Joseph P. Simeone, John R. Sowa Jr. Palladium on carbon as a precatalyst for the Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl chlorides. Tetrahedron, 2007, vol. 63, nr. 51, p. 12646-12654	39-41

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție

alte mijloace de divulgare	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	26.06.2017
Examinator	STAFI Radu