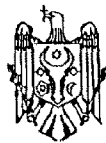




MD 4539 C1 2018.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4539** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2014 0059 (22) Data depozit: 2012.11.28 (31) Nr.: 61/564,537; 13/478,361 (32) Data: 2011.11.29; 2012.05.23 (33) Țara: US; US (41) Data publicării cererii: 2014.11.30, BOPI nr. 11/2014	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.12.31, BOPI nr. 12/2017 (85) 2014.06.20 (86) PCT/US2012/066778, 2012.11.28 (87) WO 2013/082102 A1, 2013.06.06
(71) Solicitant: HELSINN HEALTHCARE SA, CH (72) Inventatori: FADINI Luca, CH; MANINI Peter, CH; PIETRA Claudio, IT; GIULIANO Claudio, IT; LOVATI Emanuela, IT; CANNELLA Roberta, IT; VENTURINI Alessio, IT; STELLA Valentino J., US (73) Titular: HELSINN HEALTHCARE SA, CH (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana	

(54) 4-Fenilpiridine substituite pentru tratamentul bolilor asociate cu receptorul NK-1

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la compuși noi – derivați ai 4-fenilpiridinei pentru tratamentul bolilor asociate cu receptorul NK-1, la procedee de tratare a vomei, disfuncțiilor vezicii urinare, depresiei sau anxietății la pacientul care are nevoie de asemenea tratament, care cuprind administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de un compus

2

conform invenției, precum și la compoziții farmaceutice care cuprind o cantitate eficientă terapeutic de un compus conform invenției și unul sau mai mulți excipienți farmaceutic acceptabili.

Revendicări: 19

Figuri: 1

MD 4539 C1 2018.07.31

(54) Substituted 4-phenyl-pyridines for the treatment of NK-1 receptor related diseases

(57) Abstract:

1

The invention relates to new compounds – 4-phenyl-pyridine derivatives for the treatment of NK-1 receptor related diseases, to methods of treating emesis, bladder dysfunction, depression or anxiety, in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound according to the invention, and to

2

pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound according to the invention and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

Claims: 19

Fig.: 1

(54) Замещенные 4-фенилпиридины для лечения заболеваний связанных с рецептором NK-1

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к новым соединениям – производным 4-фенилпиридина для лечения заболеваний, связанных с рецептором NK-1, к способам лечения рвоты, дисфункций мочевого пузыря, депрессии или тревоги у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающим введение данному пациенту терапевтически эффективного количества

2

соединения согласно изобретению, а также к фармацевтическим композициям, включающим терапевтически эффективное количество соединения согласно изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

П. формулы: 19

Фиг.: 1

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

Invenția se referă la compuși noi de 4-fenil-piridină, și utilizarea medicală a acestora, îndeosebi în prevenirea și/sau tratamentul stărilor medicale modulate de receptorul neurokininic (NK₁).

Descrierea stadiului anterior.

Substanța P este o neuropeptidă a acidului 11-amino implicată, după cum se presupune în prezent, în diferite stări patologice, inclusiv astm, inflamație, durere, psoriazis, migrene, dischinezie, cistită, schizofrenie, vomă și anxietate, datorită localizării și funcțiilor sale. Substanța P este un agonist al receptorului NK₁, și cauzează transducția semnalului intracelular prin interacțiunea sa cu receptorul NK₁.

S-a raportat că receptorul NK₁ este implicat în diverse tulburări și boli, și au fost elaborați diverși antagoniști NK₁ în scopul tratării sau prevenirii unor asemenea tulburări și boli. De exemplu, Kramer și alții (Mark S. Kramer et al. Distinct Mechanism for Antidepressant Activity by Blockade of Central Substance P Receptors. Science, 1998, vol. 281, nr. 5383, p. 1640-1645) descrie experimente clinice în privința antagoniștilor receptorului NK₁ în tratamentul anxietății, depresiei, psihozelor, schizofreniei și vomei. Gesztes și alții (Zsuzsanna Gesztes et al. Substance P (Neurokinin-1) Antagonist Prevents Postoperative Vomiting after Abdominal Hysterectomy Procedures. Anesthesiology, 2000, vol. 93, nr. 4, p. 931-937), de asemenea, descrie utilizarea antagoniștilor receptorului NK₁ în tratamentul vomei.

Brevetul SUA nr. 6297375 [1], Hoffmann-La Roche descrie o clasă de compuși de 4-fenil-piridină care sunt antagoniști ai NK₁ și sunt utili pentru tratarea tulburărilor SNC, cum sunt depresia, anxietatea sau voma. Netupitant este un antagonist selectiv al receptorului NK₁ printre acești compuși de 4-fenil-piridină, și în prezent este în curs de elaborare clinică în combinație cu palonosetron (un antagonist al receptorului 5-HT₃) pentru prevenirea stărilor de greață și vărsături induse de chimioterapie (CINV) de către compania Helsinn Healthcare.

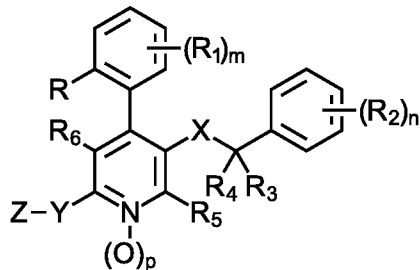
Derivați de mono-N-oxid ai compușilor de 4-fenil-piridină sunt descriși în brevetul SUA nr. 6747026 [2], acordat companiei Hoffmann-La Roche. Se presupune că acești derivați de N-oxid sunt destinați să depășească limitările cu privire la compușii primari, care, în caz contrar, vor limita utilitatea lor clinică, cum este solubilitatea sau limitările farmacocinetice. Totuși, nu sunt descrise date fizico-chimice sau biologice ale derivaților de mono-N-oxid în brevetul '026.

Brevetul US 5985856 A 1999.11.16, acordat Universității din Kansas, descrie derivați de N-fosforiloximetil ai aminelor secundare și terțiare, solubili în apă, precum și utilizarea unor asemenea derivați pentru a îmbunătăți profilurile de solubilitate ale loxapinei și cinarizinei. Brevetul '856 nu dezvăluie modul în care fracțiunea de N-fosforiloximetil va afecta alte însușiri critice ale produsului medicamentos, cum ar fi structura(ile) promedicamentului, stabilitatea promedicamentului, costul sintetic, și selectivitatea protocolului de fosforiloximetilation.

Având în vedere cele sus-menționate, există o necesitate de a găsi noi derivați și procedee de obținere a compușilor 4-fenil-piridină, care sunt antagoniști eficienți ai receptorului NK₁, și care posedă proprietăți fizicochimice și/sau biologice îmbunătățite.

Sumar

Având în vedere cele sus-menționate, inventatorii au elaborat o nouă clasă de derivați ai 4-fenil-piridinei care sunt îndeosebi potriviți pentru antagonizarea receptorului NK₁ și care au următoarea formulă generală (I):



Formula (I)

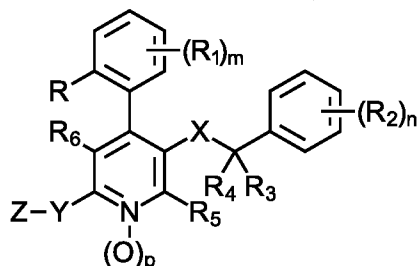
și săruri acceptabile farmaceutic sau aducți ai acestora.

Compușii cu formula (I), cunoscuți, de asemenea, ca derivați ai 4-fenil-piridinei, sunt îndeosebi utili pentru prevenirea și/sau tratarea bolilor, asociate din punct de vedere patofiziologic cu receptorul NK₁, la un subiect. Corespunzător, într-o altă variantă de executare invenția prezintă o metodă de tratare a unei boli care este mediată de receptorul NK₁, și care cuprinde administrarea

subiectului menționat a unei cantități eficiente terapeutic de compus cu formula (I), sau unei sări acceptabile farmaceutic sau aductului acesteia.

De asemenea, sunt dezvoltate compoziții farmaceutice pentru prevenirea și/sau tratarea bolilor care sunt asociate patofiziologic cu receptorul NK₁ la un subiect, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic sau aductul acesteia, și unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

Intr-o variantă de executare, invenția este un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau aductul acesteia,



10 Formula (I)
unde:

R este selectat din grupul ce constă din hidrogen, hidroxi, hidroxiialchil, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxiialchil, -OR¹⁰¹, -NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹C(O)R¹⁰², -C(O)R¹⁰¹, -C(O)OR¹⁰¹, -C(O)NR¹⁰¹R¹⁰², -alchilNR¹⁰¹R¹⁰², -S(O)₂R¹⁰², -SR¹⁰¹, -S(O)₂NR¹⁰¹R¹⁰², aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril și heteroarilalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R¹⁰³;

R₁ și R₂ sunt selectați în mod independent din grupul ce constă din hidrogen, hidroxi, hidroxiialchil, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxiialchil, -OR¹⁰¹, -NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹C(O)R¹⁰², -C(O)R¹⁰¹, -C(O)OR¹⁰¹, -C(O)NR¹⁰¹R¹⁰², -alchilNR¹⁰¹R¹⁰², -S(O)₂R¹⁰², -SR¹⁰¹, -S(O)₂NR¹⁰¹R¹⁰², aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril și heteroarilalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R¹⁰³; sau R₁ împreună cu atomii și/sau un alt(ți) substituent(ți) pe același inel fenil, formează un inel condensat sau necondensat mono, biciclic sau triciclic heterociclic sau carbociclic care este substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți R¹⁰³; sau R₂ împreună cu atomii și/sau un alt(ți) substituent(ți) pe același inel fenil, formează un inel condensat sau necondensat mono, biciclic sau triciclic heterociclic sau carbociclic care este substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți R¹⁰³;

R₃ și R₄ sunt selectați în mod independent din grupul ce constă din hidrogen, hidroxi, hidroxiialchil, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxiialchil, -OR¹⁰¹, -NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹C(O)R¹⁰², -C(O)R¹⁰¹, -C(O)OR¹⁰¹, -C(O)NR¹⁰¹R¹⁰², -alchilNR¹⁰¹R¹⁰², -S(O)₂R¹⁰², -SR¹⁰¹, -S(O)₂NR¹⁰¹R¹⁰², aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril și heteroarilalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R¹⁰³; sau R₃ și R₄, împreună cu atomii ce îi leagă, formează un inel condensat sau necondensat mono, biciclic sau triciclic heterociclic sau carbociclic care este substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți R¹⁰³;

R₅ și R₆ sunt selectați în mod independent din grupul ce constă din hidrogen, hidroxi, hidroxiialchil, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxiialchil, -OR¹⁰¹, -NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹C(O)R¹⁰², -C(O)R¹⁰¹, -C(O)OR¹⁰¹, -C(O)NR¹⁰¹R¹⁰², -alchilNR¹⁰¹R¹⁰², -S(O)₂R¹⁰², -SR¹⁰¹, -S(O)₂NR¹⁰¹R¹⁰², aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril și heteroarilalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R¹⁰³;

X este selectat din grupul ce constă din -C(O)NR¹⁰¹R¹⁰², -alchilO, -alchilNR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹C(O) și -NR¹⁰¹alchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R¹⁰³;

Y este selectat din grupul ce constă din -NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹alchilOH, -NR¹⁰¹S(O)₂alchil, -NR¹⁰¹S(O)₂fenil, -N=CH-NR¹⁰¹R¹⁰², heterocicloalchil și heterocicloalchilalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R¹⁰³;

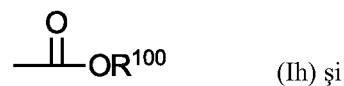
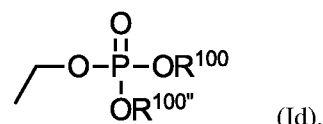
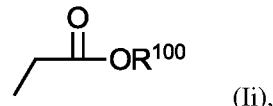
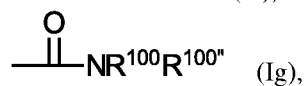
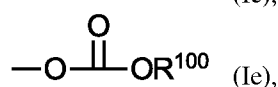
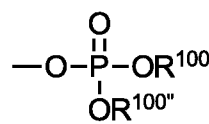
Z este o formulă structurală selectată din grupul ce constă din:



(Ia),



(Ib),



unde formula (Ia) se referă la un oxid;

- R^{100} , $\text{R}^{100''}$, R^{101} , R^{102} și R^{103} este fiecare selectat în mod independent din grupul ce constă din hidrogen, ciano, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{104}$, oxid, hidroxi, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxi, alcoxialchil, aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril, heteroarilalchil, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{104}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{104}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$, $-\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$, $-\text{NR}^{104}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{105}$, $-\text{NR}^{104}\text{C}(\text{O})\text{R}^{105}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{104}$, $-\text{SR}^{104}$ și $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ; sau R^{101} , R^{102} , împreună cu atomii ce îi leagă, formează un inel condensat sau necondensat mono, biciclic sau triciclic heterociclic sau carbociclic care este substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți R^{103} ; sau R^{100} , $\text{R}^{100''}$, împreună cu atomii ce îi leagă, formează un inel condensat sau necondensat mono, biciclic sau triciclic heterociclic sau carbociclic care este substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți R^{103} ;

- R^{104} și R^{105} este fiecare selectat în mod independent din grupul ce constă din hidrogen, ciano, $-\text{NO}_2$, hidroxi, oxid, hidroxiialchil, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxi, alcoxialchil, aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril și heteroarilalchil;

- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;

n este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5;

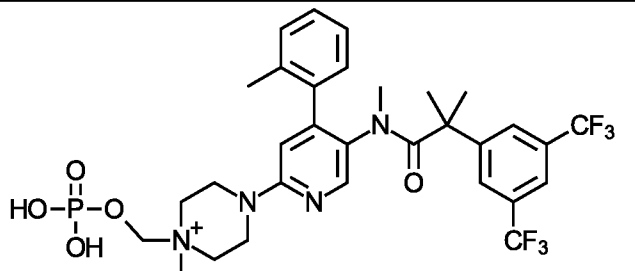
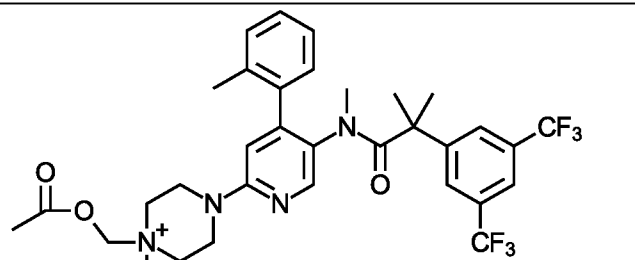
p este 0 sau 1; și

cu condiția că dacă un N-Oxid ($\text{N}^+ \rightarrow \text{O}^-$) non-piridină este prezent pe compusul cu Formula (I), atunci numărul total de N-Oxid pe compusul cu Formula (I) este mai mare de unu.

- Intr-o altă variantă de executare, invenția reprezintă utilizarea unei cantități eficiente terapeutic de un compus cu formula (I), precum este menționat mai sus, sau de o sare acceptabilă farmaceutic sau de aductul acesteia, în producerea unui medicament capabil să trateze voma, disfuncțiile vezicii urinare, depresia sau anxietatea, la un pacient care are nevoie de asemenea tratament.

- Intr-o variantă alternativă de executare invenția reprezintă o metodă de tratare a vomei, disfuncțiilor vezicii urinare, depresiei sau anxietății, la un pacient care are nevoie de asemenea tratament, care cuprinde administrarea pacientului respectiv a unei cantități eficiente terapeutic de un compus cu formula (I) precum este menționat mai sus.

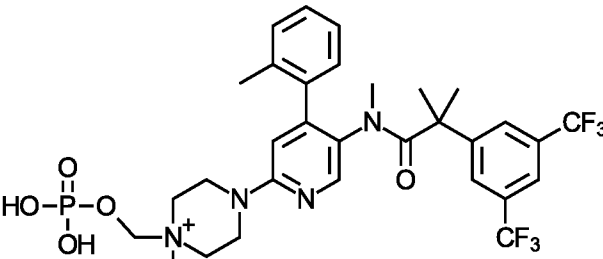
În altă variantă de executare invenția reprezintă un compus selectat din grupul ce constă din:

GA1		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium,
GA2		1-(acetoximetil)-4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin-1-ium,

GA3		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-((butiriloxi)metil)-1-metilpiperazin-1-ium,
GA4		1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazin 1,4-dioxid,
GA5		1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazin 1-oxid,
GA6		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin 1-oxid,
GA7		5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin 1-oxid, și
GA8		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin 1-oxid.

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau aductul acesteia.

Intr-o altă variantă de executare invenția reprezintă un compus cu formula GA1,

formula GA1		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium
----------------	---	--

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau aductul acesteia.

Descrierea succintă a desenelor.

Figura 1 prezintă date cu privire la stabilitate pentru diverse săruri ale 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium.

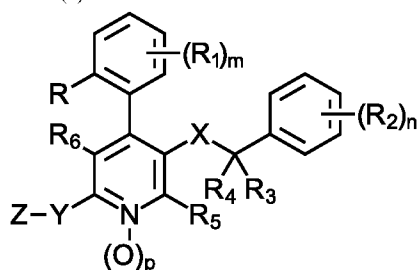
Descrierea detaliată.

Înainte de dezvăluirea și descrierea compușilor, compozițiilor, articolelor, dispozitivelor, și/sau procedeele din prezenta, trebuie să se înțeleagă că acestea nu se limitează la procedee specifice de sinteză sau procedee specifice de tratament, dacă nu este specificat altfel, sau la anumiți reactivi, dacă nu este specificat altfel, deoarece aceștia pot, desigur, varia. De asemenea, trebuie să se înțeleagă că terminologia utilizată în prezenta este destinată pentru descrierea anumitor variante de executare doar, și nu se intenționează să fie limitativă.

Materiale.

A. Compuși.

Sunt dezvăluiți compuși și săruri acceptabile farmaceutic sau aducți ai acestora, reprezentați prin formula (I):



Formula (I)

unde:

R este selectat din grupul ce constă din hidrogen, hidroxi, hidroxiialchil, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxi, alcoxialchil, $-OR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alchilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)2NR^{101}R^{102}$, aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril și heteroarilalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ;

R_1 și R_2 sunt selectați în mod independent din grupul ce constă din hidrogen, hidroxi, hidroxiialchil, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxi, alcoxialchil, $-OR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alchilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)2NR^{101}R^{102}$, aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril și heteroarilalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ; sau R_1 împreună cu atomii și/sau un alt(ți) substituent(ți) pe același inel fenil formează un inel condensat sau necondensat mono, biciclic sau triciclic heterociclic sau carbociclic care este substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți R^{103} ; sau R_2 împreună cu atomii și/sau un alt(ți) substituent(ți) pe același inel fenil formează un inel condensat sau necondensat mono, biciclic sau triciclic heterociclic sau carbociclic care este substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți R^{103} ;

R_3 și R_4 sunt selectați în mod independent din grupul ce constă din hidrogen, hidroxi, hidroxiialchil, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxi, alcoxialchil, $-OR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alchilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)2NR^{101}R^{102}$, aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril și heteroarilalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ; sau R_3 și R_4 , împreună cu atomii ce îi leagă, formează un inel condensat sau

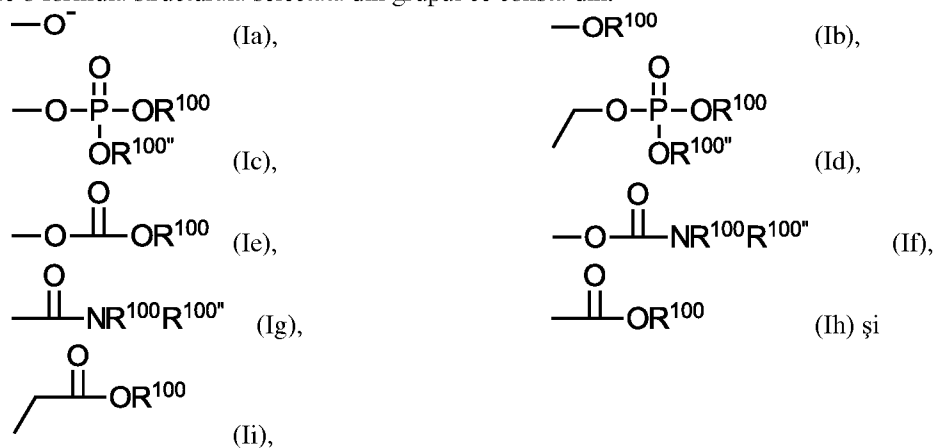
necondensat mono, biciclic sau triciclic heterociclic sau carbociclic care este substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți R^{103} ;

R_5 și R_6 sunt selectați în mod independent din grupul ce constă din hidrogen, hidroxi, hidroxi-alchil, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxi, alcoxialchil, $-OR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alchilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)_2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)_2NR^{101}R^{102}$, aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril și heteroarilalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ;

X este selectat din grupul ce constă din $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alchilO$, $-alchilNR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)$ și $-NR^{101}alchil$, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ;

Y este selectat din grupul ce constă din $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}alchilOH$, $-NR^{101}S(O)_2alchil$, $-NR^{101}S(O)_2fenil$, $-N=CH-NR^{101}R^{102}$, heterocicloalchil și heterocicloalchilalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ;

Z este o formulă structurală selectată din grupul ce constă din:



unde formula (Ia) se referă la un oxid;

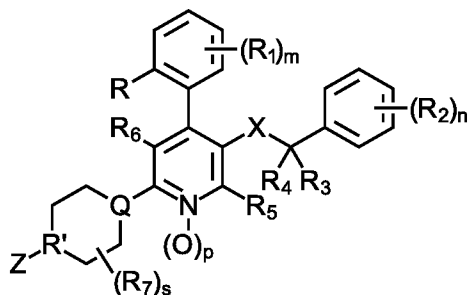
R^{100} , $R^{100''}$, R^{101} , R^{102} și R^{103} este fiecare selectat în mod independent din grupul ce constă din hidrogen, ciano, $-NO_2$, $-OR^{104}$, oxid, hidroxi, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxi, alcoxialchil, aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril, heteroarilalchil, $-C(O)R^{104}$, $-C(O)OR^{104}$, $-C(O)NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}S(O)_2R^{105}$, $-NR^{104}C(O)R^{105}$, $-S(O)_2R^{104}$, $-SR^{104}$ și $-S(O)_2NR^{104}R^{105}$, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ; sau R^{101} , R^{102} , împreună cu atomii ce îi leagă, formează un inel condensat sau necondensat mono, biciclic sau triciclic heterociclic sau carbociclic care este substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți R^{103} ; sau R^{100} , $R^{100''}$, împreună cu atomii ce îi leagă, formează un inel condensat sau necondensat mono, biciclic sau triciclic heterociclic sau carbociclic care este substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți R^{103} ;

R^{104} și R^{105} este fiecare selectat în mod independent din grupul ce constă din hidrogen, ciano, $-NO_2$, hidroxi, oxid, hidroxi-alchil, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, alcoxi, alcoxialchil, aril, arilalchil, heterocicloalchil, heterocicloalchilalchil, heteroaril și heteroarilalchil;

m este cuprins între 0 și 4; n este cuprins între 0 și 5; p este cuprins între 0 și 1; și cu condiția că dacă un N-Oxid ($N \rightarrow O^+$) non-piridină este prezent pe compusul cu Formula (I), atunci numărul total de N-Oxid pe compusul cu Formula (I) este mai mare de unu. Într-o altă variantă de executare, invenția exclude toate formele de N-oxid.

În anumite forme, compușii dezvăluiți în prezenta sunt compuși cu formula (I), sau săruri acceptabile farmaceutic sau aducți ai acestora, unde R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 și R_6 este fiecare selectat în mod independent din grupul ce constă din hidrogen, hidroxi, amino, alchil, alchenil, cicloalchil, halogen, ciano, $-OR^{101}$ și CF_3 .

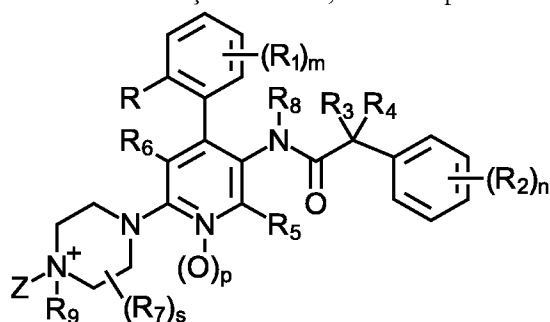
În alte forme, compușii dezvăluiți în prezenta sunt compuși cu formula (I), sau săruri acceptabile farmaceutic sau aducți ai acestora, unde X este $-NR^{101}C(O)$. În alte forme, compușii dezvăluiți în prezenta sunt compuși cu formula (I), sau săruri acceptabile farmaceutic sau aducți ai acestora, unde Y este un heterocicloalchil sau heterocicloalchilalchil. În alte forme, compușii dezvăluiți în prezenta sunt compuși cu formula (I), sau săruri acceptabile farmaceutic sau aducți ai acestora, unde compusul cu formula (I) are o structură cu formula (II):



Formula (II)

unde Q și R' este fiecare selectat în mod independent din grupul ce constă din C, O, S și N, fiecare substituit opțional, independent cu unu sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ; R₇ este selectat din grupul selectat din hidrogen, alcoxi, alcoxialchil, -OR¹⁰¹, hidroxi, hidroxiialchil, amino, alchil, alchenil, cicloalchil și halogen, fiecare substituit opțional, independent cu unu sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ; s este cuprins între 0 și 4; și toate celelalte variabile sunt definite ca pentru formula (I).

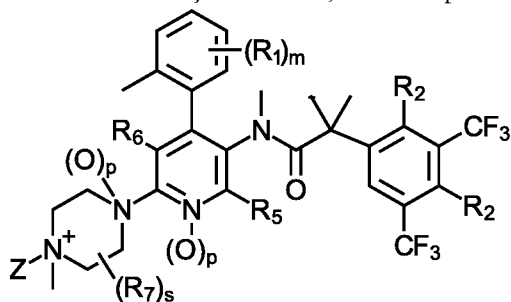
În alte forme, compușii dezvăluiți în prezenta sunt compuși cu formula (I), sau săruri acceptabile farmaceutic sau aducți ai acestora, unde compusul cu formula (I) are o structură cu formula (III):



Formula (III)

unde R₈ este selectat din grupul ce constă din hidrogen, alchil, alchenil și cicloalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ; R₉ este alchil sau cicloalchil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ; și toți ceilalți radicali sunt definiți ca pentru formula (I) și formula (II).

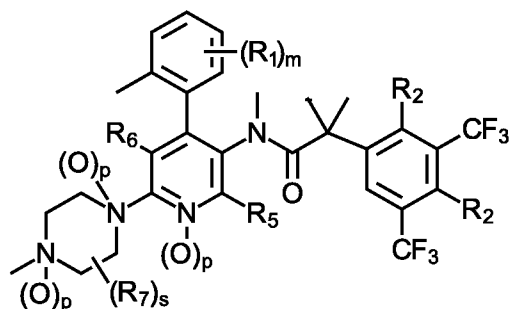
În alte forme, compușii dezvăluiți în prezenta sunt compuși cu formula (I), sau săruri acceptabile farmaceutic sau aducți ai acestora, unde compusul cu formula (I) are o structură cu formula (IV):



Formula (IV)

unde p este independent 0 sau 1; și toți ceilalți radicali sunt definiți ca pentru formula (I), formula (II) și formula (III).

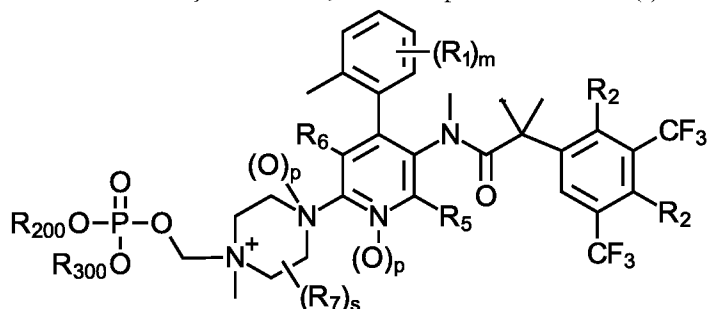
În alte forme, compușii dezvăluiți în prezenta sunt compuși cu formula (I), sau săruri acceptabile farmaceutic sau aducți ai acestora, unde compusul cu formula (I) are o structură cu formula (V):



Formula (V)

unde p este independent 0 sau 1; și toți ceilalți radicali sunt definiți ca pentru formula (I), formula (II), formula (III) și formula (IV).

- 5 În alte forme, compușii dezvăluiți în prezenta sunt compuși cu formula (I), sau săruri acceptabile farmaceutic sau aducți ai acestora, unde compusul cu formula (I) are o structură cu formula (VI):



Formula (VI)

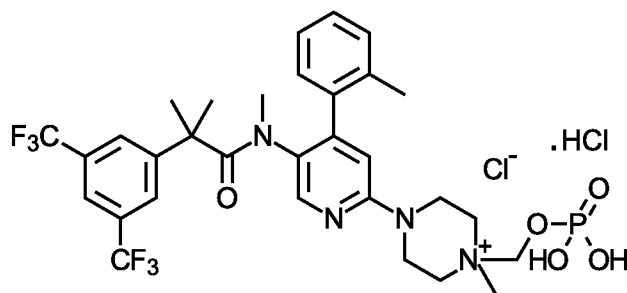
- 10 unde R_{200} și R_{300} este fiecare selectat independent din grupul ce constă din hidrogen, alchil, alchenil și cicloalchil, fiecare substituit opțional, independent cu unul sau mai mulți substituenți independenți R^{103} ; sau R_{200} și R_{300} este fiecare independent un cation organic sau anorganic; p este independent 0 sau 1; și toți ceilalți radicali sunt definiți conform formulei (I), formulei (II), formulei (III), formulei (IV) și formulei (V).

- 15 În unele forme, compușii dezvăluiți în prezenta sunt compuși cu formula (I), sau săruri acceptabile farmaceutic sau aducți ai acestora, unde compusul cu formula (I) este un compus selectat din grupul ce constă din:

GA1		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium,
GA2		1-(acetoximetil)-4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin-1-ium,

GA3		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-((butiloxi)metil)-1-metilpiperazin-1-ium,
GA4		1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazin 1,4-dioxid,
GA5		1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazin 1-oxid,
GA6		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin 1-oxid,
GA7		5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin 1-oxid, și
GA8		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin 1-oxid.

Un compus îndeosebi preferat este sarea HCl a clorhidratului de clorură a GA1 având următoarea structură chimică care s-a constatat că este extrem de rezistentă la decuplarea oxo-fosfonometilului, și la reversia fracțiunii active la starea sa inițială.



Săruri și aducți.

Compozițiile și compușii dezvăluiți pot fi utilizați sub formă de săruri derivate de la acizii anorganici sau organici. În funcție de compusul specific, o sare a compusului poate fi avantajoasă datorită uneia sau mai multor proprietăți fizice ale sării, cum ar fi stabilitatea sporită de păstrare la diferite temperaturi și niveluri de umiditate, sau o solubilitate dorită în apă sau ulei. În unele cazuri, o sare a unui compus, de asemenea, poate fi utilizată în calitate de ajutor în izolarea, purificarea și/sau descompunerea compusului.

Atunci când se intenționează administrarea unei sări unui pacient (spre deosebire, de exemplu, de utilizarea într-un context in vitro), sarea, de preferință, este acceptabilă farmaceutic. Termenul "sare acceptabilă farmaceutic" se referă la o sare preparată prin combinarea unui compus, cum ar fi compușii dezvăluiți, cu un acid al cărui anion, sau o bază al cărei cation este, în general, considerat a fi adecvat consumului uman. Sărurile acceptabile farmaceutic sunt îndeosebi utile în calitate de produse ale procedurilor dezvăluite, datorită solubilității lor mai mari în apă în raport cu compusul primar. Pentru utilizarea în medicină, sărurile compușilor dezvăluiți sunt "săruri acceptabile farmaceutic" netoxice. Sărurile cuprinse în termenul "săruri acceptabile farmaceutic" se referă la săruri netoxice ale compușilor dezvăluiți care sunt, în general, preparate prin reacția bazei libere cu un acid organic sau anorganic adecvat.

Săruri de adiție acide adecvate, acceptabile farmaceutic ale compușilor dezvăluiți, atunci când este posibil includ săruri derivate din acizi anorganici, cum ar fi acidul clorhidric, bromhidric, fluorhidric, boric, fluoroboric, fosforic, metafosforic, azotic, carbonic, sulfonic și sulfuric, precum și acizi organici, cum ar fi acidul acetic, benzensulfonic, benzoic, citric, etansulfonic, fumaric, gluconic, glicolic, izotonic, lactic, lactobionic, maleic, malic, metansulfonic, trifluormetansulfonic, succinic, toluensulfonic, tartric, și acidul trifluoracetic. Acizi organici adecvați, în general, includ, de exemplu, clase alifatic, cicloalifatic, aromatice, aralifatic, heterociclice, carboxilice, și sulfonice de acizi organici.

Exemple specifice de acizi organici adecvați includ acetatul, trifluoracetatul, formiatul, propionatul, succinatul, glicolatul, gluconatul, digluconatul, lactatul, malatul, acidul tartric, citratul, ascorbatul, glucuronatul, maleatul, fumaratul, piruvatul, aspartatul, glutamatul, benzoatul, acidul antranilic, mezilatul, stearatul, salicilatul, p-hidroxibenzoatul, fenilacetatul, mandelatul, embonatul (pamoatul), metansulfonatul, etansulfonatul, benzensulfonatul, pantotenatul, toluensulfonatul, 2hidroxietansulfonatul, sufamilatul, ciclohexilaminosulfonatul, acidul algenic, acidul βhidroxibutiric, galactaratul, galacturonatul, adipatul, alginatul, butiratul, camforatul, camforsulfonatul, ciclopentanpropionatul, dodecilsulfatul, glicohexanoatul, glicerofosfatul, heptanoatul, hexanoatul, nicotinatul, 2-naftalsulfonatul, oxalatul, palmoatul, pectinatul, 3fenilpropionatul, picratul, pivalatul, tiocianatul, tosilatul și undecanoatul.

Mai mult decât atât, în cazul în care compușii dezvăluiți poartă o fracțiune acidă, sărurile acceptabile farmaceutic adecvate ale acestora pot include săruri ale metalelor alcaline, de ex., săruri de sodiu sau potasiu; săruri ale metalelor alcalino-pământoase, de ex., săruri de cupru, calciu sau magneziu; și săruri formate cu liganzi organici adecvați, de ex., săruri de amoniu cuaternar. În anumite forme, sărurile de baze sunt formate din baze care formează săruri netoxice, inclusiv săruri de aluminiu, arginină, benzatină, colină, dietilamină, diolamină, glicină, lizină, meglumină, olatină, trometamină și zinc.

Sărurile organice pot fi obținute din săruri de amină secundară, terțiară sau cuaternară, cum ar fi trometamina, dietilamina, N,N'-dibenziletildiamina, clorprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (Nmetilglucamina), și procaina. Grupele de bază ce conțin azot pot fi cuaternizate cu agenți cum ar fi halogenurile cu conținut redus de alchil (C1C6) (de ex., cloruri, bromuri, și ioduri de metil, etil, propil, și butil), sulfați de dialchil (de ex., sulfați de dimetil, dietil, dibutil, și diamil), halogenuri cu catenă lungă (de ex., cloruri, bromuri, și ioduri de decil, lauril, miristil, și stearyl), halogenuri de arilalchil (de ex., bromuri de benzil și fenetil), și alții. În unele forme, de asemenea, pot fi formate semisăruri de acizi și baze, de ex., săruri de semisulfat și

semicalciu. Compușii dezvoltuiți pot exista atât sub forme insolvatate, cât și solvatate. Un "solvat" așa cum este utilizat în prezenta este o soluție sau dispersie neapoasă în care există o combinație necovalentă sau ușor dispersabilă între solvent și substanța dizolvată, sau mijloacele de dispersie și faza de dispersie.

- 5 Compozițiile și compușii dezvoltuiți pot fi utilizați sub formă de aducți obținuți prin formarea perechilor Lewis, aducți legați covalent, de ex., între atomii N și reactanții care conțin carbonil, hidrați și alcoolăți, aducți gazdă-oaspete care conțin specii moleculare nelegate sau neasociate cu compusul medicinal, și alți clatrați.

- 10 În funcție de compusul specific, un aduct al compusului poate fi avantajos datorită uneia sau mai multor proprietăți fizice ale aductului, cum ar fi stabilitatea farmaceutică sporită la diverse temperaturi și niveluri de umiditate, sau o solubilitate dorită în apă sau ulei. În unele cazuri, un aduct al unui compus, de asemenea, poate fi utilizat în calitate de ajutor în izolarea, purificarea și/sau descompunerea compusului.

- 15 Atunci când se intenționează administrarea unui aduct unui pacient (spre deosebire, de ex., de utilizarea într-un context in vitro), de preferință, aductul este acceptabil farmaceutic. Termenul "aduct acceptabil farmaceutic" se referă la un aduct preparat prin combinarea unui compus, cum ar fi compușii dezvoltuiți, cu un gaz, apă, solvent, bază Lewis, moleculă ce conține carbonil, sau o moleculă gazdă care este, în general, considerată adecvată consumului uman. Specii de adiție acceptabile farmaceutic sunt indeosebi utile în calitate de produse ale procedeele dezvoltuite datorită solubilității lor mai mari în apă în raport cu compusul primar. Pentru utilizarea în medicină, aducții compușilor dezvoltuiți sunt "aducți acceptabili farmaceutic" netoxici. Aducții cuprinși în termenul "aducți acceptabili farmaceutic" se referă la aducți netoxici ai compușilor dezvoltuiți care sunt, în general, preparați prin reacția unui compus al invenției cu o specie de adiție organică sau anorganică adecvată.

- 25 Aducți adecvați acceptabili farmaceutic ai compușilor dezvoltuiți, atunci când este posibil, includ aducți obținuți din bazele Lewis, cum ar fi acidul boric, hidroxidul de aluminiu, sulfoxizii organici, sulfonele organice, sărurile organice de sulfoniu, H_3PO_3 , siloxanii, și alte baze Lewis.

- 30 Aducți adecvați acceptabili farmaceutic ai compușilor dezvoltuiți, atunci când este posibil, includ, de asemenea, aducți obținuți din legarea covalentă între un atom de oxigen, azot sau sulf al compusului și dioxidul de carbon, aldehida cu conținut redus de alchil sau cetonă, vanilină, acidul amino, sau un acid nucleic.

- 35 Aducți adecvați acceptabili farmaceutic ai compușilor dezvoltuiți, atunci când este posibil, includ, de asemenea, aducți obținuți din incluziunea unui gaz nelegat, cum ar fi dioxigenul, diazotul, dioxidul de carbon, protoxidul de azot, eterul etilic, sau un alt gaz, care se conține, dar nu este legat la o fază cristalină sau amorfă a compusului.

- Aducți adecvați acceptabili farmaceutic ai compușilor dezvoltuiți, atunci când este posibil, includ, de asemenea, aducți obținuți din asocierea unei molecule a compusului cu apă, a unui alcool acceptabil farmaceutic, cu conținut redus de alchil, sau un alt solvent acceptabil farmaceutic, care este asociat într-un raport molecular cu compusul.

- 40 Intr-o variantă de executare aductul este opțional un clatrat.

Scheme generale de sinteză.

- 45 Compușii cu formula (I) (și alți compușii dezvoltuiți), sau sărurile lor acceptabile farmaceutic sau aducții acestora, pot fi preparați prin procedeele ilustrate prin exemplele descrise în secțiunea "Exemple", împreună cu procedeele de sinteză cunoscute în domeniul chimiei organice, sau modificările și derivările care sunt cunoscute specialiștilor medii din domeniu. Materiile prime utilizate în prezenta sunt disponibile pe piață sau pot fi preparate prin procedeele obișnuite cunoscute în domeniu (cum ar fi procedeele descrise în cărțile de referință standard, cum ar fi Compendium of Organic Synthesis Methods (Compendiu de procedee de sinteză organică), vol. I-VI (publicat de Wiley-Interscience)). Procedeele preferate includ, dar nu se limitează la cele descrise mai jos. În timpul oricăreia din următoarele secvențe de sinteză poate fi necesar și/sau dezirabil de a proteja grupele sensibile sau reactive pe oricare din moleculele implicate. Acest fapt poate fi atins prin intermediul grupelor convenționale de protecție, cum ar fi cele descrise în T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry (Grupe de protecție în chimia organică), John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene și P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, T. W. Greene și P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, și P. G. M. Wuts și T.W.Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 2006. Izolarea și purificarea produselor se realizează prin proceduri standard, care sunt cunoscute unui chimist mediu din domeniu.

Invenția prezintă în plus procedee pentru fabricarea promedicamentelor adecvate ale derivaților de 4-fenil-piridină. Într-o variantă de executare, invenția prezintă o sinteză formată dintr-o singură etapă, fără acid pentru funcționalizarea aminelor terțiare, prin reacția cu esterii fosfatului dialchil clorometil pentru a crea promedicamente (fosfooxi)metil care sunt substraturi pentru enzimele fosfatazei. Spre deosebire, în stadiul tehnicii erau necesare multiple etape de sinteză pentru reacții de comparație, inclusiv care necesitau utilizarea absorbantilor de protoni în timpul reacției inițiale și necesitau acid puternic pentru deprotejarea grupei de fosfat în altă etapă. Într-o altă variantă de executare, invenția prezintă procedee pentru obținerea esterilor fosfatului dialchil clorometil cu o puritate și economie adecvată, deoarece calitatea compozițiilor de esteri de fosfat din surse comerciale este prea redusă pentru a asigura randamente acceptabile pentru reacțiile conform invenției. Într-o variantă suplimentară de executare, invenția prezintă un procedeu de stabilizare a promedicamentelor (fosfooxi)metil conform invenției prin combinarea cu doi echivalenți ai acidului clorhidric, deoarece în timp ce în stadiul tehnicii se prefera utilizarea sărurilor bibazice ale substituenților (fosfooxi)metil pentru săruri de amoniu cuaternar în promedicamente, prezenta invenție a constatat că astfel de săruri sunt instabile și schimbă medicamentul de bază în timpul depozitării.

Definiția termenilor

Termenul "alchil" se referă la un substituent hidrocarbil saturat, liniar sau ramificat (adică un substituent obținut dintr-o hidrocarbură prin înlăturarea unui hidrogen) conținând între unu și douăzeci de atomi de carbon; într-o variantă de executare între unu și doisprezece atomi de carbon; într-o altă variantă de executare între unu și zece atomi de carbon; într-o altă variantă de executare între unu și șase atomi de carbon; și într-o altă variantă de executare între unu și patru atomi de carbon. Exemple de astfel de substituenți includ metilul, etilul, propilul (inclusiv n-propilul și izopropilul), butilul (inclusiv n-butilul, izobutilul, sec-butilul și terț-butilul), pentilul, izo-amilul, hexilul și alții.

Termenul "alchenil" se referă la un substituent hidrocarbil liniar sau ramificat care conține una sau mai multe legături duble și între doi și douăzeci atomi de carbon; într-o altă variantă de executare între doi și doisprezece atomi de carbon; într-o altă variantă de executare între doi și șase atomi de carbon; și într-o altă variantă de executare între doi și patru atomi de carbon. Exemple de alchenil includ etenil (cunoscut și ca vinil), alil, propenil (inclusiv 1-propenil și 2-propenil) și butenil (inclusiv 1-butenil, 2-butenil și 3-butenil). Termenul "alchenil" cuprinde substituenți având configurații "cis" și "trans", sau alternativ, configurații "E" și "Z".

Termenul "benzil" se referă la radicalul metil substituit cu fenil.

Termenul "inel carbociclic" se referă la un inel ciclic saturat, ciclic parțial saturat, sau aromatic care conține de la 3 până la 14 atomi de carbon inelari ("atomi inelari" sunt atomii legați împreună pentru a forma inelul). Un inel carbociclic conține de obicei între 3 și 10 atomi de carbon inelari. Exemple includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclopentadienil, ciclohexil, ciclohexenil, ciclohexadienil, și fenil. Un "sistem inelar carbociclic" poate fi alternativ 2 sau 3 inele condensate împreună, cum ar fi naftalenil, tetrahidronaftalenil (cunoscut și ca "tetralinil"), indenil, izoindenil, indanil, biciclohexanil, antracenil, fenantren, benzonaftenil (cunoscut și ca "fenalenil"), fluorenil, și decalinil.

Termenul "inel heterociclic" se referă la un inel ciclic saturat, ciclic parțial saturat, sau aromatic care conține de la 3 până la 14 atomi inelari ("atomi inelari" sunt atomii legați împreună pentru a forma inelul), în care cel puțin unul din atomii inelari este un heteroatom care este oxigen, azot sau sulf, restul atomilor inelari fiind selectați independent din grupul ce constă din carbon, oxigen, azot și sulf.

Termenul "cicloalchil" se referă la un substituent carbociclic saturat având între trei și paisprezece atomi de carbon. Într-o variantă de executare, un substituent cicloalchil are între trei și zece atomi de carbon. Exemple de cicloalchil includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil și ciclohexil.

Termenul "cicloalchil" include, de asemenea, substituenți care sunt condensați la un inel aromatic C₆-C₁₀ sau la un inel heteroaromatic format din 5...10 membri, unde o grupă având o astfel de grupă de cicloalchil condensat în calitate de un substituent este legată la un atom de carbon din grupa cicloalchil. Atunci când o astfel de grupă de cicloalchil condensat este substituită cu unul sau mai mulți substituenți, unul sau mai mulți substituenți, dacă nu se specifică altfel, este fiecare legat la un atom de carbon al grupei cicloalchil. Inelul aromatic condensat C₆-C₁₀ sau la un inel heteroaromatic format din 5...10 membri poate fi substituit opțional cu halogen, alchil C₁-C₆, cicloalchil C₃-C₁₀, sau =O.

Termenul "cicloalchenil" se referă la un substituent carbociclic parțial nesaturat având între trei și paisprezece atomi de carbon, de obicei între trei și zece atomi de carbon. Exemple de cicloalchenil includ ciclobutenil, ciclopentenil, și ciclohexenil.

Un cicloalchil sau cicloalchenil poate fi un singur inel, care conține, de obicei, între 3 și 6 atomi inelari. Exemple includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclopentadienil, ciclohexil, ciclohexenil, ciclohexadienil, și fenil. Alternativ, 2 sau 3 inele pot fi condensate împreună, cum ar fi biciclodecanilul și decalinilul.

Termenul "aril" se referă la un substituent aromatic care conține un inel sau două sau trei inele condensate. Substituentul aril poate avea între șase și optsprezece atomi de carbon. În calitate de un exemplu, substituentul aril poate avea între șase și paisprezece atomi de carbon. Termenul "aril" se poate referi la substituenți, cum ar fi fenil, naftil și antracenil. Termenul "aril" include, de asemenea, substituenți, cum ar fi fenilul, naftilul și antracenilul, care sunt condensați la un inel carbociclic C₄-C₁₀, cum ar fi un inel carbociclic C₅ sau C₆, sau la un inel heterociclic format din 4...10 membri, unde o grupă având o astfel de grupă aril condensată în calitate de substituent este legată la un carbon aromatic al grupei aril. Atunci când o astfel de grupă aril condensată este substituită cu unul sau mai mulți substituenți, unul sau mai mulți substituenți, dacă nu se specifică altfel, sunt fiecare legați la un carbon aromatic al grupei aril. Inelul carbociclic condensat C₄-C₁₀ sau inelul heterociclic format din 4...10 membri poate fi substituit opțional cu halogen, alchil C₁-C₆, cicloalchil C₃-C₁₀, sau =O. Exemple de grupe aril includ corespunzător fenil, naftalenil, tetrahidronaftalenil (cunoscut și ca "tetralinil"), indenil, izoindenil, indanil, antracenil, fenantrenil, benzonaftenil (cunoscut și ca "fenalenil"), și fluorenil.

În unele cazuri, numărul de atomi de carbon într-un substituent hidrocarbil (de ex., alchil, alchenil, cicloalchil, cicloalchenil, aril, etc.) este indicat prin prefixul "C_x-C_y-" , unde x este numărul minim și y este numărul maxim de atomi de carbon în substituent. Astfel, de exemplu, "alchil C₁-C₆-" se referă la un substituent alchil care conține între 1 și 6 atomi de carbon. Ilustrând în continuare, cicloalchil C₃-C₆- se referă la cicloalchil saturat care conține între 3 și 6 atomi de carbon inelari.

În unele cazuri, numărul atomilor într-un substituent ciclic care conține unul sau mai mulți heteroatomi (de ex., heteroaril sau heterocicloalchil) este indicat prin prefixul "format din X-Y membri", unde x este numărul minim și y este numărul maxim al atomilor care formează fracțiunea ciclică a substituentului. Astfel, de exemplu, heterocicloalchilul format din 5...8 membri se referă la un heterocicloalchil care conține între 5 și 8 atomi, inclusiv unul sau mai mulți heteroatomi, în fracțiunea ciclică a heterocicloalchilului.

Termenul "hidrogen" se referă la substituentul hidrogen, și poate fi descris ca H.

Termenul "hidroxi" se referă la -OH. Atunci când este utilizat în combinație cu un alt(ți) termen(i), prefixul "hidroxi" indică faptul că substituentul, la care prefixul este atașat, este substituit cu unul sau mai mulți substituenți hidroxi. Compuși care poartă un carbon, la care unul sau mai mulți substituenți hidroxi includ, de exemplu, alcooli, enoli și fenol.

Termenul "hidroxialchil" se referă la un alchil care este substituit cu cel puțin un substituent hidroxi. Exemple de hidroxialchil includ hidroximetil, hidroxietyl, hidroxiopropil și hidroxiobutil.

Termenul "nitro" semnifică -NO₂.

Termenul "ciano" (numit, de asemenea, "nitril") semnifică -CN.

Termenul "carbonil" semnifică -C(O)-.

Termenul "amino" se referă la -NH₂.

Termenul "alchilamino" se referă la o grupă amino, în care cel puțin o catenă alchil este legată de azotul aminic în loc de un atom de hidrogen. Exemple de substituenți alchilamino includ monoalchilamino, cum ar fi metilamino (exemplificați prin formula NH(CH₃)), și dialchilamino cum ar fi dimetilamino.

Termenul "aminocarbonil" semnifică -C(O)-NH₂.

Termenul "halogen" se referă la fluor (care poate fi indicat ca F), clor (care poate fi indicat ca Cl), brom (care poate fi indicat ca Br), sau iod (care poate fi indicat ca I). Într-o variantă de executare, halogenul este clor. În altă variantă de executare, halogenul este fluor.

Prefixul "halo" indică faptul că substituentul, la care este atașat prefixul, este substituit cu unul sau mai mulți substituenți de halogen selectați în mod independent. De exemplu, haloalchil se referă la un alchil care este substituit cu cel puțin un substituent halogenic. Termenul "oxo" se referă la =O.

Termenul "oxi" se referă la un substituent eteric, și poate fi indicat ca O.

Termenul "alcoxi" se referă la un alchil legat de un oxigen, care poate fi, de asemenea, reprezentat ca -O-R, unde R reprezintă grupa alchil. Exemple de alcoxi includ metoxi, etoxi, propoxi și butoxi.

5 Termenul "alchiltio" semnifică Salchil. De exemplu, "metiltio" este -S-CH₃. Alte exemple de alchiltio includ etiltio, propiltio, butiltio și hexiltio.

Termenul "alchilcarbonil" semnifică -C(O)-alchil. Exemple de alchilcarbonil includ metilcarbonil, propilcarbonil, butilcarbonil, pentilcarbonil, și hexilcarbonil.

Termenul "aminoalchilcarbonil" semnifică -C(O)-alchil-NH₂.

10 Termenul "alcoxycarbonil" semnifică -C(O)-Oalchil-. Exemple de alcoxycarbonil includ metoxycarbonil, etoxycarbonil, propoxycarbonil, butoxycarbonil, pentoxycarbonil, și hexiloxycarbonil. Intr-o altă variantă de executare, unde atomul de carbon al carbonilului este atașat la un atom de carbon al unui al doilea alchil, grupa funcțională rezultată este un ester.

Termenii "tio" și "tia" semnifică un atom de sulf divalent și un asemenea substituent poate fi indicat ca S. De exemplu, un tioeter este reprezentat ca "alchiltioalchil" sau, alternativ, alchilSalchil.

15 Termenul "tiol" se referă la un substituent sulfhidrilic, și poate fi indicat ca SH.

Termenul "tion" se referă la =S.

Termenul "sulfonil" se referă la S(O)₂-. Astfel, de exemplu, "alchil-sulfonil-alchil" se referă la alchil-S(O)₂-alchil. Exemple de alchilsulfonil includ metilsulfonil, etilsulfonil, și propilsulfonil.

Termenul "aminosulfonil" semnifică -S(O)₂-NH₂.

20 Termenul "sulfonil" sau "sulfoxido" semnifică -S(O). Astfel, de exemplu, "alchil-sulfonil-alchil" sau "alchil-sulfoxidoalchil" se referă la alchil-S(O)-alchil. Exemple de grupe alchilsulfonil includ metilsulfonil, etilsulfonil, butilsulfonil și hexilsulfonil.

Termenul "heterocicloalchil" se referă la o structură inelară saturată sau parțial saturată care conține un număr total de 3...14 atomi inelari. Cel puțin unul din atomii inelari este un heteroatom (de ex., oxigen, azot, sau sulf), ceilalți atomi inelari fiind selectați independent din grupul ce constă din carbon, oxigen, azot și sulf. Un heterocicloalchil poate cuprinde alternativ 2 sau 3 inele condensate împreună, unde cel puțin un asemenea inel conține un heteroatom în calitate de atom inelar (de ex., azot, oxigen, sau sulf). Intr-o grupă care are un substituent heterocicloalchil, atomul inelar al substituentului heterocicloalchil care este legat de grupă poate fi cel puțin un heteroatom, sau poate fi un atom de carbon inelar, unde atomul de carbon inelar pot fi în același inel ca și cel puțin un heteroatom sau unde atomul de carbon inelar poate fi într-un inel diferit de cel puțin un heteroatom. În mod similar, în cazul în care substituentul heterocicloalchil este, la rândul său, substituit cu o grupă sau un substituent, grupa sau substituentul poate fi legat de cel puțin un heteroatom, sau poate fi legat de un atom de carbon inelar, unde atomul de carbon inelar pot fi în același inel ca și cel puțin un heteroatom sau unde atomul de carbon inelar poate fi într-un inel diferit de cel puțin un heteroatom.

Exemple de heterocicloalchil includ, dar nu se limitează la azaciclobutan, 1,3-diazatidină, pirolidină, 2-pirolină, 3-pirolină, 2-imidazolină, imidazolidină, 2-pirazolină, pirazolidină, piperidină, 1,2-diazaciclohexan, 1,3-diazaciclohexan, 1,4-diazaciclohexan, octahidroazocină, oxaciclobutan, 40 tetrahidrofuran, tetrahidropiran, 1,2-dioxaciclohexan, 1,3-dioxaciclohexan, 1,4-dioxaciclohexan, 1,3-dioxolan, tiaciclobutan, tiociclopentan, 1,3-ditiolan, tiaciclohexan, 1,4-ditian, 1,3-oxatilan, morfolină, 1,4-tiخان, 1,3,5-tritian și tiomorfolină.

Termenul "heterocicloalchil" include, de asemenea, substituenți care sunt condensați pe un inel aromatic C₆-C₁₀ sau un inel heteroaromatic format din 5...10 membri, unde o grupă având o astfel de grupă heterocicloalchil condensată în calitate de un substituent este legată de un heteroatom din 45 grupa heterocicloalchil sau de un atom de carbon din grupa heterocicloalchil. Atunci când o astfel de grupă heterocicloalchil condensată este substituită cu unul sau mai mulți substituenți, unul sau mai mulți substituenți, dacă nu se specifică altfel, sunt fiecare legați de un heteroatom din grupa heterocicloalchil sau de un atom de carbon din grupa heterocicloalchil. Inelul aromatic condensat 50 C₆-C₁₀ sau la un inel heteroaromatic format din 5...10 membri poate fi substituit opțional cu halogen, alchil C₁-C₆, cicloalchil C₃-C₁₀, sau =O.

Termenul "heteroaril" se referă la o structură inelară aromatică, care conține de la 5 până la 14 atomi inelari, în care cel puțin unul dintre atomii inelari este un heteroatom (adică oxigen, azot sau sulf), restul atomilor inelari fiind selectați în mod independent din grupul ce constă din carbon, 55 oxigen, azot și sulf. Un heteroaril poate fi un inel unic sau 2 sau 3 inele condensate. Exemple de substituenți heteroaril includ substituenți inelari formați din 6 membri, cum ar fi piridil, pirazil, pirimidinil, și piridazinil; substituenți inelari formați din 5 membri, cum ar fi triazolil, imidazolil, furanil, tiofenil, pirazolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, 1,2,3, 1,2,4, 1,2,5, sau 1,3,4-oxadiazolil și izotiazolil; substituenți inelari condensați formați din 6/5 membri, cum ar fi benzotiofuranil,

izobenzotiofuranil, benzisoxazolil, benzoxazolil, purinil, și antranilil; și inele condensate formate de 6/6 membri, cum ar fi chinolinil, izochinolinil, cinolinil, chinazolinil, și 1,4benzoxazinilul. Termenul "heteroaril" include, de asemenea, N-oxizi piridilici și grupe care conțin un inel N-oxid piridinic.

Exemple de heteroarili formați dintr-un singur inel includ furanil, dihidrofuranil, 5 tetradidrofuranil, tiofenil (cunoscut și ca "tiofuranil"), dihidrotiofenil, tetrahidrotiofenil, pirolil, izopirolil, pirolinil, pirolidinil, imidazolil, izoimidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, pirazolil, pirazolinil, pirazolidinil, triazolil, tetrazolil, ditiolil, oxatiolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, izotiazolil, tiazolinil, izotiazolinil, tiazolidinil, izotiazolidinil, tiaediazolil, oxatiazolil, oxadiazolil (inclusiv oxadiazolil, 1,2,4oxadiazolil (cunoscut și ca "azoximil"), 1,2,5oxadiazolil (cunoscut și ca "furazanil"), sau 1,3,4oxadiazolil), oxatriazolil (inclusiv 1,2,3,4oxatriazolil sau 1,2,3,5oxatriazolil), dioxazolil (inclusiv 1,2,3dioxazolil, 1,2,4dioxazolil, 1,3,2dioxazolil, sau 1,3,4dioxazolil), oxatiazolil, oxatiolil, oxatiolanil, piranil (inclusiv 1,2piranil sau 1,4piranil), dihidropiranil, piridinil (cunoscut și ca "azinil"), piperidinil, diazinil (inclusiv piridazinil (cunoscut și ca "1,2 diazinil"), pirimidinil (cunoscut și ca "1,3diazinil" sau "pirimidil"), sau pirazinil (cunoscut și ca "1,4diazinil")), piperazinil, triazinil (inclusiv striazinil (cunoscut și ca "1,3,5striazinil"), astriazinil (cunoscut și ca 1,2,4triazinil), și vtriazinil (cunoscut și ca "1,2,3triazinil")), oxazinil (inclusiv 1,2,3oxazinil, 1,3,2oxazinil, 1,3,6oxazinil (cunoscut și ca "pentoxazolil"), 1,2,6oxazinil, sau 1,4oxazinil), izoxazinil (inclusiv oisoxazinil sau pisoxazinil), oxazolidinil, isoxazolidinil, oxatiazinil (inclusiv 1,2,5oxatiazinil sau 1,2,6oxatiazinil), oxadiazinil (inclusiv 1,4,2oxadiazinil sau 1,3,5,2oxadiazinil), morfolinil, azepinil, 20 oxepinil, tiepinil, și diazepinil.

Exemple de heteroarili formați din 2 inele condensate includ indolizininil, pirindinil, piranopirolil, 4Hchinolizininil, purinil, naftiridinil, piridopiridinil (inclusiv pirido[3,4b]piridinil, pirido[3,2b]piridinil, sau pirido[4,3b]piridinil), și pteridinil, indolil, izoindolil, indoleninil, izoindazolil, benzazinil, ftalazinil, chinoxalinil, chinazolinil, benzodiazinil, benzopiranil, 25 benzotiopiranil, benzoxazolil, indoxazinil, antranilil, benzodioxolil, benzodioxanil, benzoxadiazolil, benzofuranil, izobenzofuranil, benzotienil, izobenzotienil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzimidazolil, benzotriazolil, benzoxazinil, benzisoxazinil, și tetrahidroizochinolinil.

Exemplele de heteroarili sau heterocicloalchili formați de 3 inele condensate includ 5,6dihidro4Himidazo[4,5,1-ij]chinolină, 4,5-dihidroimidazo[4,5,1-hi]indol, 30 4,5,6,7tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepină, și dibenzofuranil.

Termenul "heteroaril" include, de asemenea, substituenți, cum ar fi piridilul și chinolinilul, care sunt condensați pe un inel carbociclic C₄-C₁₀, cum ar fi un inel carbociclic C₅ sau C₆, sau la un inel heterociclic format din 4...10 membri, unde o grupă având o astfel de grupă aril condensată în calitate de substituent este legată de un carbon aromatic din grupa heteroaril sau de un heteroatom 35 din grupa heteroaril. Atunci când o astfel de grupă heteroaril condensată este substituită cu unul sau mai mulți substituenți, unul sau mai mulți substituenți, dacă nu se specifică altfel, sunt fiecare legați de un carbon aromatic din grupa heteroaril sau de un heteroatom din grupa heteroaril. Inelul carbociclic condensat C₄-C₁₀ sau inelul heterociclic format din 4...10 membri poate fi substituit opțional cu halogen, alchil C₁-C₆, cicloalchil C₃-C₁₀, sau =O.

Termenul "etilenă" se referă la grupa -CH₂-CH₂-. Termenul "etilenă" se referă la grupa -CH=CH-. Termenul "propilenă" se referă la grupa -CH₂-CH₂-CH₂-. Termenul "butilenă" se referă la grupa -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-. Termenul "metilenoxi" se referă la grupa -CH₂-O-. Termenul "metilentioxi" se referă la grupa -CH₂-S-. Termenul "metilenamino" se referă la grupa -CH₂-N(H)-. Termenul "etilenoxi" se referă la grupa -CH₂-CH₂-O-. Termenul "etilentioxi" se referă la grupa -CH₂-CH₂-S-. Termenul "etilenamino" se referă la grupa -CH₂-CH₂-N(H)-. 45

Un substituent este "substituibil" dacă cuprinde cel puțin un atom de carbon, sulf, oxigen sau azot, care este legat de unul sau mai mulți atomi de hidrogen. Astfel, de exemplu, hidrogenul, halogenul, și cianul nu se încadrează în această definiție. Dacă un substituent este descris ca fiind "substituit", un substituent non-hidrogen este în locul unui substituent hidrogen pe un carbon, 50 oxigen, sulf sau azot al substituentului. Astfel, de exemplu, un substituent alchil substituit este un substituent alchil în care cel puțin un substituent non-hidrogen este în locul unui substituent hidrogen pe substituentul alchil.

Dacă un substituent este descris ca fiind "substituit opțional", substituentul poate fi (1) nesubstituit sau (2) substituit. Când un substituent este format din mai multe fracțiuni, dacă nu se indică altfel, se intenționează ca fracțiunea finală să servească drept punct de atașare de restul moleculei. De exemplu, într-un substituent A-B-C, fracțiunea C este atașată de restul moleculei. Dacă substituenții sunt descriși ca fiind "selecți în mod independent" dintr-o grupă, fiecare substituent este selectat independent de celălalt. Prin urmare, fiecare substituent poate fi identic sau diferit de celălalt substituent(ți). 55

Compoziții farmaceutice.

În continuare, sunt prezentate compoziții farmaceutice pentru prevenirea și/sau tratarea unui subiect, care cuprind o cantitate eficientă terapeutic de un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic sau aductul acesteia, și unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

Un excipient "acceptabil farmaceutic" este cel care este dezirabil din punct de vedere biologic sau altfel, de ex., materialul poate fi administrat unui subiect fără a provoca efecte biologice nedorite sau fără a interacționa într-un mod nociv cu oricare dintre celelalte componente ale compoziției farmaceutice în care se conține. Purtătorul poate fi selectat pentru a minimiza orice degradare a ingredientului activ și pentru a minimaliza orice efecte secundare adverse în organismul subiectului, care ar fi bine cunoscute unui specialist în domeniu. Purtătorul poate fi o substanță solidă, lichidă sau ambele.

Compușii dezvoltuiți pot fi administrați pe orice cale adecvată, de preferință sub forma unei compoziții farmaceutice adaptate pentru o asemenea cale și într-o doză eficientă pentru tratarea sau prevenirea intenționată. Compușii și compozițiile active, de exemplu, poate fi administrate pe cale orală, rectală, parenterală, oculară, prin inhalare, sau local. În special, administrarea poate fi epicutanată, prin inhalare, prin clismă, conjunctivală, prin picături de ochi, picături pentru urechi, alveolară, nazală, intranasală, vaginală, intravaginală, transvaginală, oculară, intraoculară, transoculară, enterală, orală, intraorală, transorală, intestinală, rectală, intrarectală, transrectală, prin injectare, prin infuzie, intravenoasă, intraarterială, intramusculară, intracerebrală, intraventriculară, intracerebroventriculară, intracardiacă, subcutanată, intraosoasă, intradermică, intratecală, intraperitoneală, intravezicală, intracavernosală, intramedulară, intraoculară, intracraniană, transdermică, transmucozală, transnazală, prin inhalare, intracisternală, epidurală, peridurală, intravitrinoasă, etc.

Purtători adecvați și tehnologiile de preparare a acestora sunt descrise în Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19th ed.) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995. Administrarea orală a unei forme de dozare solide poate fi, de exemplu, prezentată în unități individuale, cum ar fi capsule tari sau moi, pilule, săculețe, pastile sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de cel puțin unul din compusul sau compozițiile dezvoltuite. În anumite forme, administrarea orală poate fi sub formă de pudră sau granule. În anumite forme, forma de dozare orală este sublinguală, cum ar fi, de exemplu, o pastilă. În asemenea forme de dozare solide, compușii cu formula I sunt în mod obișnuit combinați cu unul sau mai mulți adjuvanți. Astfel de capsule sau tablete pot conține o formulă cu eliberare controlată. În cazul capsulelor, tabletelor și pilulelor, formele de dozare pot cuprinde, de asemenea, agenți de tamponare sau pot fi preparate cu învelișuri enterice.

În anumite forme, administrarea orală poate fi sub formă de dozare lichidă. Formele de dozare lichidă pentru administrarea orală includ, de exemplu, emulsii, soluții, suspensii, siropuri și elixiruri acceptabile farmaceutic care conțin diluanți inerti utilizați în mod obișnuit în domeniu (de ex., apă). Astfel de compoziții pot cuprinde, de asemenea, adjuvanți, cum ar fi agenți de umezire, emulsifiere, suspendare, aromatizare (de ex. de îndulcire), și/sau agenți de parfumare.

În anumite forme, compozițiile dezvoltuite pot cuprinde o formă de dozare parenterală. "Administrarea parenterală" include, de exemplu, injecții subcutanate, injecții intravenoase, pe cale intraperitoneală, injecții intramusculare, injecții intrasternale, și infuzie. Produsele injectabile (de ex., suspensiile apoase sau uleioase sterile injectabile) pot fi preparate conform domeniului cunoscut cu utilizarea agenților de dispersare, de umezire și/sau de suspendare. De obicei, în formulă se folosește o cantitate corespunzătoare de un purtător acceptabil farmaceutic pentru a o face izotonică. Exemple de purtător acceptabil farmaceutic includ, dar nu se limitează la soluția salină, soluția Ringer și soluția de dextroză. Alți excipienți acceptabili includ, dar nu se limitează la agenții de îngroșare, diluanți, substanțele tampon, conservanți, agenții tensioactivi și altele.

De asemenea, pot fi utilizate și alte materiale purtătoare și moduri de administrare cunoscute în domeniul farmaceutic. Compozițiile farmaceutice dezvoltuite pot fi preparate prin oricare din tehnicile bine cunoscute în domeniul farmaceutic, cum ar fi proceduri eficiente de preparare și administrare. Considerațiile de mai sus cu privire la procedurile eficiente de preparare și administrare sunt bine cunoscute în domeniu și sunt descrise în manuale standard. Prepararea medicamentelor este tratată, spre exemplu, în Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; și Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Compușii dezvoltuiți pot fi utilizați, de sine stătător sau în combinație cu alți agenți terapeutici, în tratamentul sau prevenirea diverselor stări sau boli. Administrarea a doi sau mai mulți compuși "în combinație" semnifică că cei doi compuși sunt administrați suficient de aproape în timp, astfel încât prezența unuia alterează efectele biologice ale celuilalt. Cei doi sau mai mulți compuși pot fi

5 administrați simultan, în paralel sau consecutiv.

Sunt dezvoltuite compoziții farmaceutice care conțin o cantitate eficientă de un compus al invenției sau o sare, solvat, clatrat acceptat farmaceutic, sau promedicament al acestora; și un purtător sau liant acceptabil farmaceutic. Aceste compoziții mai pot cuprinde agenți suplimentari. Aceste compoziții sunt utile pentru modularea activității receptorului neurokininic (NK_1), astfel

10 pentru a îmbunătăți prevenirea și tratamentul bolilor asociate cu receptorul NK_1 , cum ar fi greața și vărsăturile, disfuncțiile vezicii urinare, depresia sau anxietatea.

În anumite forme, sunt dezvoltuite compoziții farmaceutice pentru prevenirea și/sau tratarea unui subiect care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de un compus conform formulei (I), și unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutici. În alte forme, sunt dezvoltuite compoziții farmaceutice,

15 care cuprind în plus unul sau mai mulți agenți terapeutici sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic. În anumite forme, agentul terapeutic menționat este un antagonist al $5-HT_3$, un antagonist al NK_1 sau dexametazonă. În alte forme, antagonistul menționat al $5-HT_3$ este ondansetron, palonosetron, granisetron sau tropisetron, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Procedee

20 Toate procedeele invenției pot fi realizate cu un compus al invenției de sine stătător, sau în combinație cu alți agenți.

Tratare

Compușii și compozițiile descrise mai sus sunt utile pentru inhibarea, reducerea, prevenirea, și/sau tratamentul bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul neurokininic (NK_1). Corespunzător, în unele forme, sunt dezvoltuite metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt

25 modulate patofiziologic de receptorul NK_1 , și care cuprind administrarea unui subiect a unei cantități eficiente terapeutic de compus cu formula (I) precum este dezvoltuit mai sus, sau a unei sări acceptabile farmaceutic sau aductului acesteia.

Subiecți adecvați pot include mamifere. Mamiferele includ, dar nu se limitează la canine, feline, bovine, caprine, cabaline, ovine, porcine, rozătoare, lagomorfe, primate, și altele asemănătoare, și cuprind mamifere intrauterine. În unele forme, subiecții sunt ființe umane. Subiecții umani pot fi de orice sex și în orice stadiu de dezvoltare.

În alte forme, sunt dezvoltuite metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK_1 , unde boala respectivă este greața și vărsăturile, disfuncțiile vezicii urinare, depresia sau anxietatea.

În alte forme, sunt dezvoltuite metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK_1 , unde greața și vărsăturile menționate reprezintă greață și vărsături

35 induse de chimioterapie (GVIC), greață și vărsături induse de radioterapie (GVIR), sau greață și vărsături post-operative (GVPO).

În alte forme, sunt dezvoltuite metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK_1 , unde greața și vărsăturile menționate sunt induse de chimioterapia moderat sau intens emetogenă. În alte forme, sunt dezvoltuite metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK_1 , unde greața și vărsăturile menționate reprezintă o fază acută și/sau întârziată a GVIC.

Voma acută se referă la prima perioadă de douăzeci și patru de ore după un eveniment care induce voma. Voma întârziată se referă la a doua, a treia, a patra și a cincea perioadă de douăzeci și patru de ore după un eveniment care induce voma. Atunci când se susține că un tratament este eficient în timpul fazei întârziate, se va înțelege că eficacitatea tratamentului este semnificativă statistic în timpul întregii faze intarziata, indiferent dacă tratamentul este eficient în timpul oricărei

50 perioade specifice de douăzeci și patru de ore din faza întârziată. De asemenea, se va înțelege că metoda poate fi definită pe baza eficienței sale în timpul oricărei perioade de douăzeci și patru de ore din faza întârziată. Astfel, dacă nu se specifică altfel, oricare din metodele de tratare a grețurilor și/sau vărsăturilor în timpul fazelor întârziate, după cum este descris în prezenta, ar putea fi, de asemenea, realizate pentru tratarea grețurilor și/sau vărsăturilor în timpul perioadei a doua, a treia, a

55 patra sau a cincea de douăzeci și patru de ore după un eveniment ce induce voma, sau o combinație a acestora.

În alte forme, sunt dezvoltuite metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK_1 , unde faza acută și/sau întârziată a GVIC este indusă de chimioterapia moderat sau intens emetogenă. "Chimioterapie intens emetogenă" se referă la

chimioterapie cu grad ridicat de potențial emetogen, și include chimioterapie pe bază de carmustină, cisplatină, ciclofosfamidă $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$, dacarbazină, dactinomycină, mecloretamină, și streptozotocină. "Chimioterapie moderat emetogenă" se referă la chimioterapie cu grad moderat de potențial emetogen, și include chimioterapie pe bază de carboplatină, ciclofosfamidă $<1500 \text{ mg/m}^2$, citarabină $> 1 \text{ mg/m}^2$, daunorubicină, doxorubicină, epirubicină, idarubicină, ifosfamidă, irinotecan, și oxaliplatin.

Intr-o variantă de executare preferată, metodele din prezenta invenție sunt eficiente pentru tratarea vomei acute și întârziate, rezultând din chimioterapia moderat și intens emetogenă, dintr-o singură doză de derivat netupitant administrat înainte de chimioterapie, opțional în combinație cu alte ingrediente active.

Un regim preferat în mod particular de tratare a stării de vomă, în special vomei induse de chimioterapie, implică un derivat netupitant din prezenta invenție, un antagonist 5-HT₃, cum ar fi palonosetron sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic, și un corticosteroid, cum ar fi dexametazonă. Un regim fix potrivit pentru tratarea GVIC acute și întârziate include o singură administrare a derivatului netupitant în prima zi (de preferință înainte de chimioterapie), o singură administrare a antagonistului 5-HT₃ în ziua 1 (de preferință înainte de chimioterapie). Un corticosteroid este adăugat opțional la combinație în ziua 1 și, atunci când este administrată chimioterapia intens emetogenă, în zilele 2, 3 și 4. O doză intravenoasă preferată de palonosetron HCl este de 0,25 mg în funcție de masa bazei libere. Dozele preferate de dexametazonă sunt de 12 mg pe cale orală în ziua 1, ulterior de 8 mg pe cale orală în zilele 2, 3 și 4 pentru chimioterapia intens emetogenă.

În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, unde disfuncția vezicii urinare este selectată dintre urgentă, frecventă, polakiurie, nicturie, timp scurt de amânare, prag de volum suboptimal, și vezică neurogenă, sau o combinație a acestora.

În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, unde compusul menționat sau o sare acceptabilă farmaceutic sau aductul acesteia, este administrat pe una sau mai multe căi alese din grupul ce constă din administrarea rectală, bucală, sublinguală, intravenoasă, subcutanată, intradermică, transdermică, intra-peritoneală, orală, prin picături de ochi, administrarea parenterală și locală.

În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, unde administrarea menționată este realizată prin administrarea intravenoasă a compusului menționat sub formă lichidă sau a unei sări acceptabile farmaceutic sau a aductului acestuia.

În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, în special de derivații netupitant, unde administrarea menționată este realizată prin administrarea pe cale orală a compusului menționat sau a unei sări acceptabile farmaceutic sau a aductului acestuia. În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, unde derivatul netupitant menționat este administrat pe cale orală într-o doză cuprinsă între circa 50 mg și circa 500 mg, între circa 100 mg și circa 400 mg, între circa 150 mg și circa 350 mg, sau circa 300 mg, în funcție de masa componentei netupitant a moleculei.

În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, în special de derivații netupitant, unde compusul menționat sau o sare acceptabilă farmaceutic sau aductul acestuia este administrat intravenos într-o doză cuprinsă între circa 10 mg și circa 200 mg, între circa 50 mg și circa 150 mg, între circa 75 mg și circa 125 mg, sau circa 100 mg, în funcție de greutatea componentei netupitant a moleculei.

În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, în special de derivații netupitant, unde compusul menționat sau o sare acceptabilă farmaceutic sau aductul acestuia, este preparat pentru a avea o concentrație cuprinsă între circa 1 și circa 20 mg/mL, între circa 5 și circa 15 mg/mL, între circa 7 și circa 2 mg/mL, sau circa 10 mg/mL, în funcție de greutatea componentei netupitant a moleculei.

În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, unde compusul menționat sau o sare acceptabilă farmaceutic sau aductul acestuia, este administrat într-o singură doză pe zi, o singură doză în timpul unui curs de terapie de mai multe zile (de ex. un regim terapeutic de cinci zile pentru vome intarziate), sau în doze multiple pe zi. În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, unde dozele multiple menționate sunt cuprinse între 2 și 4 doze pe zi.

În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, care cuprinde administrarea unuia sau mai multor agenți terapeutici sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestora. În alte forme, agentul terapeutic menționat este un antagonist 5-HT₃, un antagonist al NK₁ sau dexametazonă. În alte forme, antagonistul menționat 5-HT₃ este ondansetron, palonosetron, granisetron sau tropisetron, sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic. În alte forme, antagonistul menționat 5-HT₃ este palonosetron sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic. În alte forme, doza orală de palonosetron sau de sare a acestuia acceptabilă farmaceutic este cuprinsă între circa 0,1 mg și circa 2,0 mg, între circa 0,25 mg și circa 1,0 mg, între circa 0,5 mg și circa 0,75 mg, sau circa 0,5 mg. În alte forme, doza intravenoasă de palonosetron sau de sare a acestuia acceptabilă farmaceutic este cuprinsă între 0,05 mg și circa 2,0 mg, între circa 0,075 mg și circa 1,5 mg, între circa 0,1 mg și circa 1,0 mg, între circa 0,25 mg și circa 0,75 mg, sau circa 0,25 mg. În alte forme, palonosetronul menționat sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic este formulat pentru a avea o concentrație de circa 0,25 mg/5 mL.

În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, care cuprind în plus administrarea unuia sau mai multor agenți terapeutici sau unei sări a acestuia acceptabilă farmaceutic, unde agentul terapeutic menționat este un antagonist NK₁ care este 2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamidă (netupitant). Într-o variantă de executare, netupitantul este administrat în combinație cu GA8, iar raportul dintre GA8 și netupitant este mai mare de 1:200 sau 1:100.

În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, unde subiectul este o ființă umană. În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a bolilor care sunt modulate patofiziologic de receptorul NK₁, unde subiectul a fost identificat ca având nevoie de tratament a bolii sau de administrare.

Un specialist mediu în domeniul tratării unor astfel de boli va fi capabil, fără experimente necorespunzătoare și bazându-se pe cunoștințele personale și dezvoltarea prezentei cereri, să stabilească o cantitate eficientă terapeutic de un compus cu Formula I pentru o anumită boală. În alte forme, sunt dezvoltate metode de prevenire și/sau tratare a unui subiect, care cuprinde în plus unul sau mai mulți agenți terapeutici.

Mai multe definiții ale termenilor

1. O, un

Așa cum este utilizat în descriere și revendicările anexate, formele de singular "un", "o" includ referiri de plural, dacă contextul nu indică expres altfel. Astfel, de exemplu, referirea la "un purtător farmaceutic" include nu doar purtători unici, ci și amestecuri din doi sau mai mulți de astfel de purtători, și alții asemănători.

2. Abrevieri

Pot fi utilizate abrevieri, care sunt bine cunoscute unui specialist mediu în domeniu (de ex. "h" sau "hr" pentru oră sau ore, "g" sau "gm" pentru gram(e), "mL" pentru mililitri, și "tc" pentru temperatura camerei, "nm" pentru nanometri, "M" pentru molar, și alte abrevieri asemănătoare).

3. Circa

Termenul "circa", atunci când este folosit pentru a modifica cantitatea unui ingredient într-o compoziție, în concentrații, volume, temperatura tehnologică, durata procesului, randamente, debite, presiuni, și alte valori asemănătoare și variații ale acestora, folosit în descrierea variantelor de executare ale invenției, se referă la variația în cantitatea numerică, care poate apărea, de exemplu, prin proceduri tipice de măsurare și manipulare folosite pentru fabricarea compuşilor, compozițiilor, concentratelor sau formulelor de utilizare; prin eroare accidentală în aceste proceduri; prin diferențe în fabricarea, sursa, sau puritatea materiilor prime sau ingredientelor utilizate pentru efectuarea metodelor; și alte considerații asemănătoare. Termenul "circa" cuprinde, de asemenea, cantități care diferă din cauza oxidării unei compoziții sau a unui preparat cu o anumită concentrație sau amestec inițial, și cantități care diferă din cauza amestecării sau prelucrării unei compoziții sau unui preparat cu o anumită concentrație sau amestec inițial. Dacă sunt modificate de termenul "circa" revendicările anexate la prezenta includ termeni echivalenți ai acestor cantități.

4. A cuprinde

În descrierea și revendicările prezentei invenții, cuvântul "a cuprinde" și variațiile acestuia, cum ar fi "cuprinzând" și "cuprind" înseamnă "inclusiv, dar fără a se limita la," și nu intenționează să excludă, de exemplu, alți aditivi, componente, unități sau etape.

5. Publicări

În prezenta cerere se face referință la diverse publicații. În scopul de a documenta mai amplu stadiul tehnicii la care se referă prezenta invenție, dezvoltările din aceste publicații trebuie să fie

considerate ca fiind completate cu referințe în mod individual, specific și în totalitate pentru materialul conținut în ele, care este tratat în fraza în care este invocată referința.

Subiect

- 5 Așa cum este folosit în text, prin "subiect" se înțelege un individ. Astfel, "subiectul" poate include, de exemplu, animale domestice, cum ar fi pisici, câini, etc., animale (de ex., vite, cai, porci, oi, capre, etc.), animale de laborator (de ex., șoareci, iepuri, șobolani, cobai, etc.), mamifere, mamifere neumane, primare, primare neumane, rozătoare, păsări, reptile, amfibieni, pești, precum și orice alte animale. Subiectul poate fi un mamifer, cum ar fi un primat sau o ființă umană. Subiectul poate fi, de asemenea, neuman.

10 Exemple

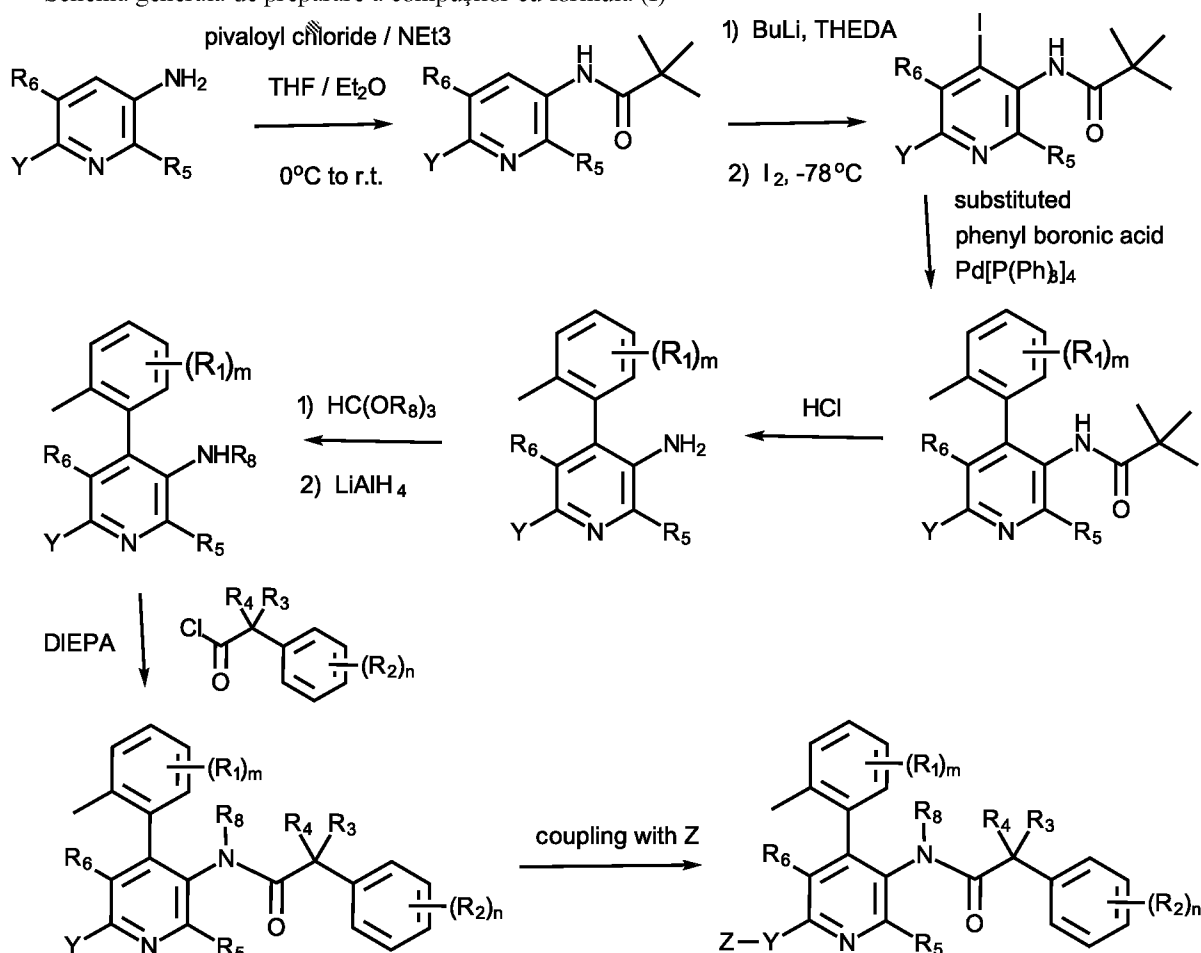
- Următoarele exemple sunt prezentate pentru a oferi specialiștilor medii din domeniu o dezvăluire și descriere completă cu privire la modul în care sunt fabricate și evaluate compozițiile, compușii, articolele, dispozitivele și/sau metodele revendicate în prezenta, și sunt prezentate doar cu titlu exemplificativ și nu intenționează să limiteze dezvăluirea. S-au depus eforturi pentru a asigura corectitudinea cu privire la numere (de ex., cantități, temperatură, etc.), dar anumite erori și abateri ar trebui luate în considerare. Dacă nu se indică altfel, părți sunt părți în masă, temperatura este în °C sau la temperatura ambiantă, iar presiunea este atmosferică sau aproape atmosferică.

Exemplul 1

Prepararea compușilor cu formula (I)

- 20 Exemplele de mai jos reprezintă exemple de preparare a compușilor cu formula (I). Acest exemplu este destinat doar pentru exemplificare și nu intenționează să limiteze dezvăluirea.

Schema generală de preparare a compușilor cu formula (I)

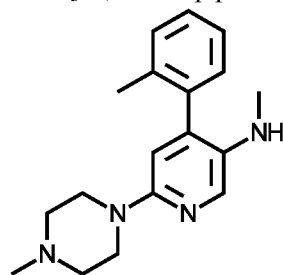


Schema 1

- 25 Alte proceduri generale de preparare a compușilor similari cu intermediarul 1 din Schema 1 sunt, de asemenea, dezvăluite în brevetele americane 6,303,790, 6,531,597, 6,297,375 și 6,479,483, la care se face referință în mod individual, specific și în totalitatea lor pentru materialul conținut în ele, care este relevant pentru prepararea intermediarului I.

Sinteza

metil-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-aminei



Etapa 1:

- 5 S-au răcit 13,0 g (82,5 mmol) de acid 6-Cloro-nicotinic în 65 mL THF până la 0°C și s-a adăugat 206,3 mL (206,3 mmol) de soluție de clorură o-tolilmagneziu (1M în THF) peste 45 minute. Soluția obținută a fost apoi agitată timp de 3 ore la 0°C și peste noapte la temperatura camerei. Aceasta a fost răcită până la -60°C și s-au adăugat 103,8 mL (1,8 mol) de acid acetic, apoi 35 mL THF și 44,24 g (165 mmol) de dihidrat de acetat mangan (III). După 30 minute la -60°C și o oră la temperatura
- 10 camerei, amestecul de reacție a fost filtrat și THF a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost separat între apă și diclorometan și extras. Produsul brut a fost filtrat pe silicagel (eluent: acetat de etil/toluen/acid formic 20:75:5), apoi a fost separat între 200 mL de soluție apoasă de carbonat de sodiu semi-saturat și 100 mL de diclorometan. Faza organică a fost spălată cu 50 mL de soluție apoasă de carbonat de sodiu semi-saturat. Fazele apoase combinate au fost acidificate cu 25 mL de soluție apoasă de acid clorhidric de 25% și extrase cu diclorometan. Extractele organice au fost uscate (Na₂SO₄) și concentrate sub presiune redusă pentru a obține 10,4 g (51%) de acid 6-clor-4-o-tolil-nicotinic sub formă de spumă galbenă. MS (ISN): 246 (M-H, 100), 202 (M-CO₂H, 85), 166 (36).

Etapa 2:

- 20 La o soluție de 8,0 g (32,3 mmol) de acid 6-clor-4-o-tolil-nicotinic în 48,0 mL THF s-au adăugat 3,1 mL (42,0 mmol) de clorură de tionil și 143 .mu.l (1,8 mmol) de DMF. După 2 ore la 50°C, amestecul de reacție a fost răcit până la temperatura camerei și adăugat la o soluție de 72,5 mL de hidroxid de amoniu apos de 25% și 96 mL de apă răcită până la 0°C. După 30 minute la 0°C, THF a fost înlăturat sub presiune redusă și stratul apos a fost extras cu acetat de etil. Înlăturarea solventului a dus la obținerea a 7,8 g (98%) de 6-cloro-4-o-tolil-nicotinamidă sub formă de spumă cristalină de culoare bej. MS (ISP): 247 (M+H⁺, 100).

Etapa 3:

- 30 1,0 g (4,05 mmol) de 6-clor-4-o-tolil-nicotinamidă în 9,0 mL de 1-metil-piperazină a fost încălzit până la 100°C timp de 2 ore. Excesul de N-metil-piperazină a fost extras sub vid intens și reziduul a fost filtrat pe silicagel (eluant: diclorometan) pentru a obține 1,2 g (95%) de 6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamidă sub formă de spumă cristalină de culoare galben deschis. MS (ISP): 311 (M+H⁺, 100), 254 (62).

Etapa 4:

- 35 O soluție de 0,2 g (0,6 mmol) de 6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamidă în 1,0 mL de metanol a fost adăugată la o soluție de 103 mg (2,6 mmol) de hidroxid de sodiu în 1,47 mL (3,2 mmol) de NaOCl (13%) și a fost încălzită timp de 2 ore la 70°C. După înlăturarea metanolului, stratul apos a fost extras cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost filtrat pe silicagel (eluent: diclorometan/metanol 4:1) pentru a obține 100 mg (70%) de 6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-ilamină sub formă de o rășină de culoare cafenie. MS (ISP): 283 (M+H⁺, 100), 226 (42).

Etapa 5:

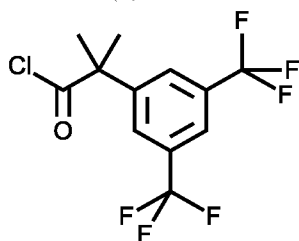
- 45 S-au adăugat 2,15 mL (11,6 mmol) de metoxid de sodiu în metanol timp 30 minute la o suspensie de 0,85 g (4,6 mmol) de N-bromsuccinimidă în 5,0 mL de diclorometan răcit până la -5°C. Amestecul de reacție a fost agitat 16 ore la -5°C. Tot la această temperatură, s-a adăugat timp de 20 de minute o soluție de 1,0 g (3,1 mmol) de 6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamidă în 5,0 mL de metanol, și s-a agitat timp de 5 ore. S-au adăugat 7,1 mL (7,1 mmol) de HCl 1N apos și 20 mL de diclorometan. Fazele au fost separate și faza organică a fost spălată cu apă deionizată. Fazele apoase au fost extrase cu diclorometan, aduse la pH=8 cu NaOH 1N apos și extrase apoi cu diclorometan. Extractele organice obținute au fost combinate, uscate (Na₂SO₄) și concentrate pentru a obține 1,08 g (cant.) ester metilic al acidului [6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-carbamic sub formă de spumă de culoare gri. MS (ISP): 341 (M+H⁺, 100), 284 (35).

Etapa 6:

S-a adăugat o soluție de 0,5 g (1,4 mmol) de ester metilic al acidului [6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-carbamic în 3,0 mL de diclorometan timp de 10 minute la o soluție de 1,98 mL (6,9 mmol) de Red-Al.RTM. (70% în toluen) și 2,5 mL de toluen (exotermic, se răcește cu o baie de apă pentru a evita temperatura să fie > 50°C). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la 50°C în CH₂Cl₂, a fost extras cu acetat de etil și răcit până la 0°C. S-a adăugat atent 4 mL de NaOH 1N apos (exotermic) timp de 15 minute, apoi s-a adăugat 20 mL de acetat de etil. Fazele au fost separate și faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă deionizată și saramură, uscate (Na₂SO₄) și concentrate sub presiune redusă pentru a obține 0,37 g (89%) de metil-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-amină sub formă de o rășină de culoare portocalie. MS (ISP): 297 (M+H⁺, 100).

Sinteza

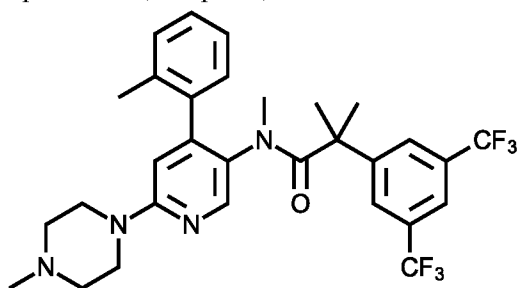
clorurii 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-2-metil-propionil



15,0 g (50 mmol) de acid 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-2-metil-propionic au fost dizolvate în 127,5 mL de diclorometan în prezența a 0,75 mL de DMF. 8,76 mL (2 echiv.) S-a adăugat clorura de oxalil și după 4,5 ore, soluția a fost evaporată rotativ până la uscare. S-au adăugat 9 mL de toluen și soluția rezultată a fost din nou evaporată rotativ, apoi uscată sub vid intens obținându-se 16,25 g (cant.) de clorură 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-2-metil-propionil sub formă de ulei de culoare galbenă cu puritatea de 86% conform analizei HPLC. RMN (250 MHz, CDCl₃): 7,86 (br s, 1H); 7,77, (br s, 2H, 3 H_{arom}); 1,77 (s, 6H, 2 CH₃).

Sinteza

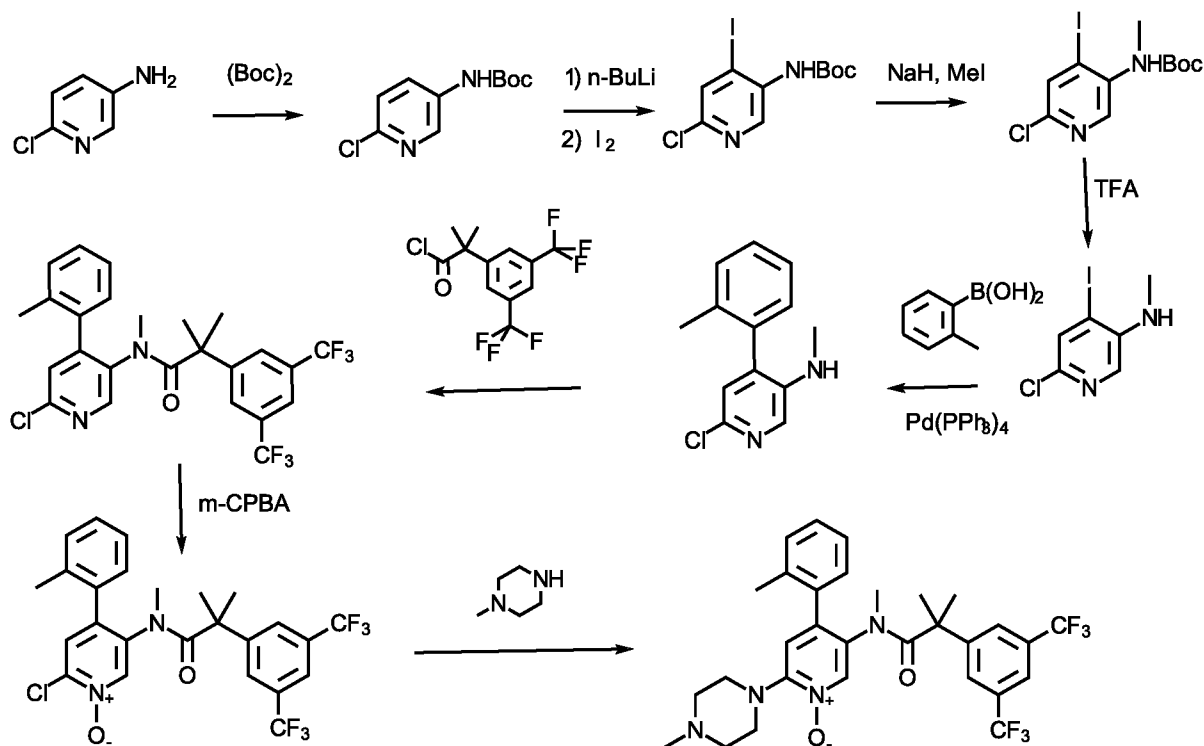
2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamida (Netupitant)



O soluție de 20 g (67,5 mmol) de metil-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-amină și 17,5 mL (101 mmol) de N-etildizopropilamină în 200 mL de diclorometan a fost răcită într-o baie de gheață și s-a adăugat prin picurare o soluție de 24 g (75 mmol) de clorură de 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-2-metil-propionil în 50 mL de diclorometan. Amestecul de reacție a fost încălzit până la 35-40°C timp de 3 ore, răcit din nou la temperatura camerei și agitat cu 250 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Stratul organic a fost separat și faza apoasă a fost extrasă cu diclorometan. Straturile organice combinate au fost uscate (sulfat de magneziu) și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografia rapidă pentru a oferi 31,6 g (81%) de 2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamidă sub formă de cristale de culoare albă. M.P. 155-157°C; MS m/e (%): 579 (M+H⁺, 100).

Sinteza

5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridinei 1-oxid



Schema 2

Etapa 1:

5 Soluția de 6-clorpiridin-3-amină (115 g, 0,898 mol) și (Boc)₂O (215,4 g, 0,988 mol) în 900 mL de dioxan a fost supusă refluxului peste noapte. Soluția rezultată a fost turnată în 1500 mL de apă. Solidul rezultat a fost colectat, spălat cu apă și recristalizat din EtOAc pentru a permite obținerea a 160 g de terț-butil (6-clorpiridin-3-il)carbammat sub formă de o substanță solidă de culoare albă (Randament: 78,2%).

Etapa 2:

10 La soluția de terț-butil (6-clorpiridin-3-il)carbammat (160 g, 0,7 mol) în 1 l de THF anhidru s-a adăugat n-BuLi (600 mL, 1,5 mol) la -78°C sub atmosferă de N₂. După ce adăugarea a luat sfârșit, soluția a fost agitată la -78°C timp de 30 minute, și s-a adăugat soluția de I₂ (177,68 g, 0,7 mol) în 800 mL de THF anhidru. Apoi soluția a fost agitată la -78°C timp de 4 ore. TLC a indicat că reacția s-a terminat. S-a adăugat apă pentru răcire, și s-a adăugat EtOAc pentru a extrage de două ori.

15 Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate peste Na₂SO₄, filtrate și purificate prin cromatografia rapidă pentru a permite obținerea a 80 g de terț-butil (6-clor-4-iodopiridin-3-il)carbammat sub formă de o substanță solidă de culoare galbenă (32,3%).

Etapa 3:

20 La soluția de terț-butil (6-clor-4-iodopiridin-3-il)carbammat (61 g, 0,172 mol) în 300 mL de THF anhidru s-a adăugat NaH de 60% (7,6 g, 0,189 mol) la 0°C sub atmosfera de N₂. După ce adăugarea a luat sfârșit, soluția a fost agitată timp de 30 min, și apoi s-a adăugat soluția de MeI (26,92 g, 0,189 mol) în 100 mL de THF uscat. Apoi soluția a fost agitată la 0°C timp de 3 ore. TLC a indicat că reacția s-a terminat. S-a adăugat apă pentru răcire, și s-a adăugat EtOAc pentru a extrage de două ori. Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate peste Na₂SO₄, filtrate și concentrate pentru a permite obținerea a 63 g de terț-butil (6-clor-4-iodopiridin-3-il)(metil)carbammat în stare brută folosit în deprotejarea următoare fără purificarea ulterioară.

Etapa 4:

30 La soluția de terț-butil (6-clor-4-iodopiridin-3-il)(metil)carbammat (62,5 g, 0,172 mol) în 500 mL de DCM anhidru s-au adăugat 180 mL de TFA. Apoi soluția a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore, concentrată pentru a înlătura solventul, și purificată prin cromatografia rapidă pentru a permite obținerea a 45,1 g de 6-clor-4-iod-N-metilpiridin-3-amină sub formă de o substanță solidă de culoare galbenă (Randament: 97,3%).

Etapa 5:

35 La soluția de 6-clor-4-iod-N-metilpiridin-3-amină (40,3 g, 0,15 mol) și acid 2-metilbenzen boric (24,5 g, 0,18 mol) în 600 mL de toluen anhidru s-a adăugat 400 mL de soluție apoasă de Na₂CO₃ 2 N, Pd(OAc)₂ (3,36 g, 15 mmol) și PPh₃ (7,87 g, 0,03 mmol). Soluția a fost agitată la 100°C timp de

2 ore, răcită la temperatura camerei, și diluată cu apă. S-a adăugat EtOAc pentru a extrage de două ori. Fazele organice combinate au fost spălate cu apă și saramură consecutiv, uscate peste Na₂SO₄, concentrate și purificate prin cromatografia rapidă pentru a permite obținerea a 19 g de 6-clor-N-metil-4-(o-tolil)piridin-3-amină sub formă de o substanță solidă de culoare albă (Randament: 54,6%).

Etapa 6:

La soluția de 6-clor-N-metil-4-(o-tolil)piridin-3-amină (18,87 g, 81,3 mmol) și DMAP (29,8 g, 243,9 mmol) în 200 mL de toluen anhidru s-a adăugat soluția de 2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-2-metil-clorură de propionil (28,5 g, 89,4 mmol) în toluen sub atmosfera de N₂. Soluția a fost încălzită la 120°C timp de 23 ore, răcită până la temperatura camerei, turnată în 1 l de soluție apoasă de NaHCO₃ de 5%, și extrasă de două ori cu EtOAc. Fazele organice combinate au fost spălate cu apă și saramură consecutiv, uscate peste Na₂SO₄, filtrate și purificate prin cromatografia rapidă pentru a permite obținerea a 35 g de 2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N-(6-clor-4-(o-tolil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamidă sub formă de o substanță solidă de culoare albă (Randament: 83,9%).

Etapa 7:

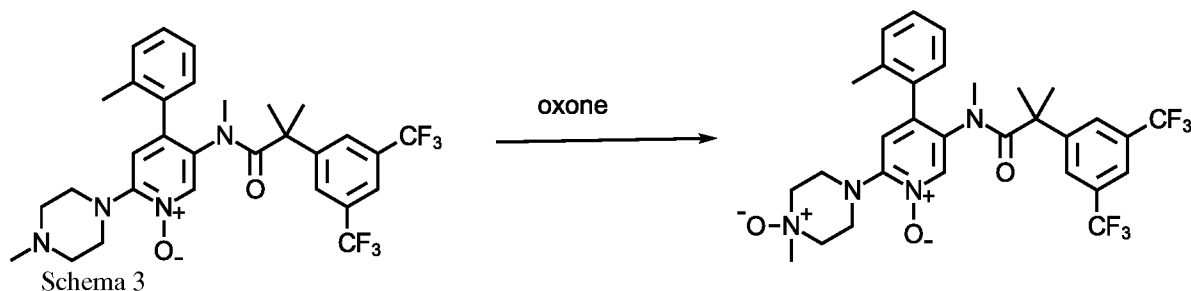
La soluția de 2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N-(6-clor-4-(o-tolil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamidă (5,14 g, 10 mmol) în 60 mL de DCM s-a adăugat m-CPBA (6,92 g, 40 mmol) la 0°C sub atmosferă de N₂. Apoi soluția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat soluție apoasă de NaOH 1 N pentru a spăla de două ori pentru înlăturarea excesului de m-CPBA și un produs secundar. Faza organică a fost spălată cu saramură, uscată peste Na₂SO₄, filtrată și concentrată pentru a permite obținerea a 5,11 g de 5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-clor-4-(o-tolil)piridin 1-oxid în stare brută sub formă de o substanță solidă de culoare albă (Randament: 96,4%).

Etapa 8:

La soluția de 5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-clor-4-(o-tolil)piridin 1-oxid (5,1 g, 9,62 mmol) în 80 mL de n-BuOH s-a adăugat N-metilpiperazină (7,41 g, 74,1 mmol) sub atmosferă de N₂. Apoi soluția a fost agitată la 80°C peste noapte, concentrată și purificată prin cromatografia rapidă pentru a se obține 4,98 g de 5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin 1-oxid sub formă de o substanță solidă de culoare albă (Randament: 87,2%). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,50 (s, 3H), 2,72 (d, J = 4,4Hz, 4H), 2,57 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,45~1,20 (m, 6H).

Sinteza

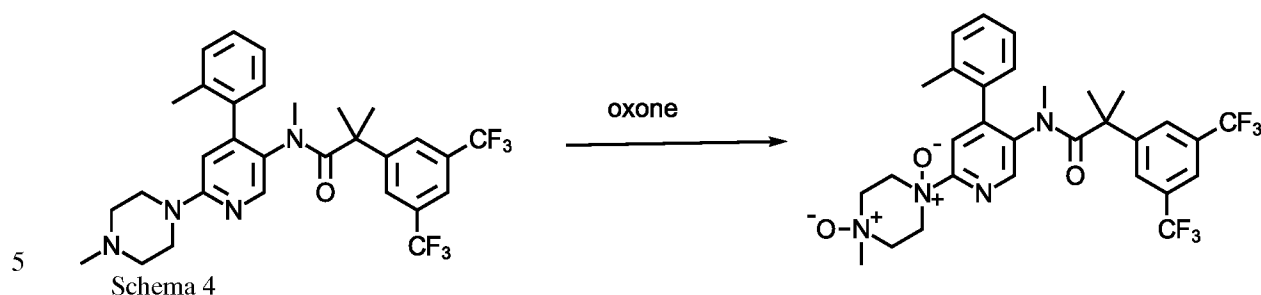
4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazinei 1-oxid



La o soluție de 5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridină 1-oxid (3 g, 5,05 mmol) și NaHCO₃ (0,354 g, 12,66 mmol) în 60 mL de MeOH și 15 mL de H₂O s-a adăugat sare triplă de monopersulfat de potasiu (1,62 g, 26,25 mmol) la temperatura camerei timp de 15 minute. După agitare timp de 4 ore la temperatura camerei sub atmosferă de N₂, amestecul de reacție a fost concentrat în vid și purificat prin cromatografia rapidă (eluant: MeOH). Produsul a fost dizolvat în DCM, substanță solidă formată a fost filtrată, iar soluția a fost concentrată sub presiune redusă pentru a se obține 1,77 g 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin 1-oxid sub formă de o substanță solidă de culoare albă (Randament: 57,4%). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,06 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,37~7,20 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,31 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

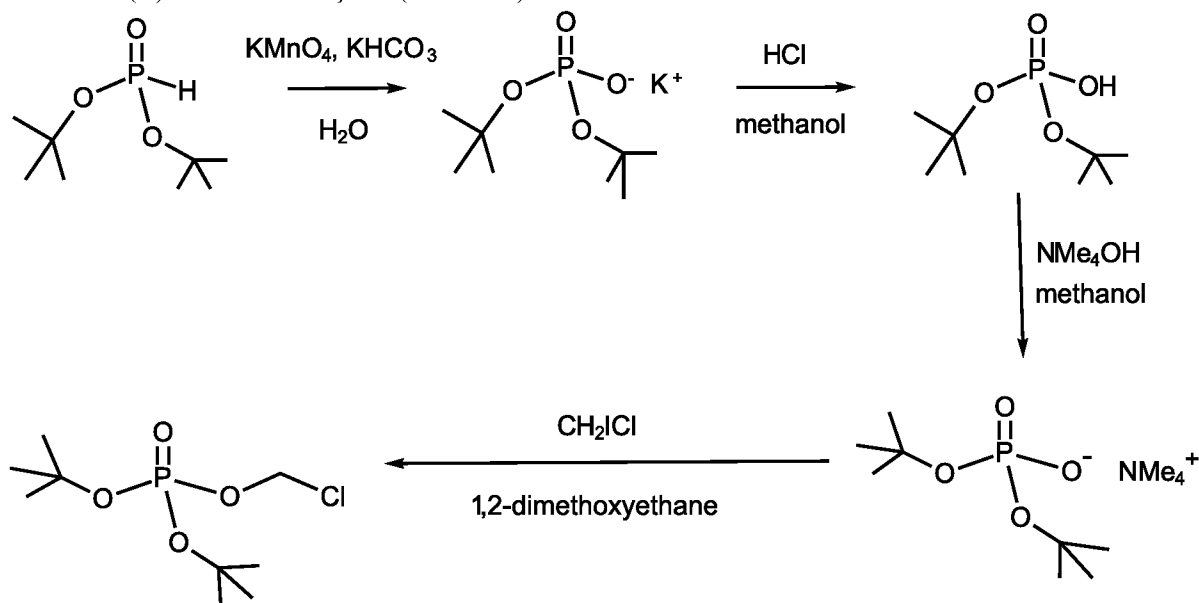
Sinteza

1-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazinei 1,4-dioxid



La soluția de 2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamidă (11,1 g, 19,2 mmol) în 75 mL de metanol s-a adăugat bicarbonat de sodiu (3,38 g, 40,3 mmol) dizolvat în 20 mL de apă. Apoi s-a adăugat Oxon (14,75 g, 48,0 mmol) la soluția agitată la temperatura camerei în 3-4 porții. Suspensia a fost încălzită timp de 4 ore la 50°C. După filtrarea sărurilor (spălate cu 3 x 8 mL de metanol), solventul a fost evaporat sub presiune redusă și înlocuit cu DCM (30 mL). Faza organică a fost spălată cu apă (5 x 30 mL), uscată peste Na₂SO₄, filtrată, concentrată și purificată prin precipitare în toluen pentru a se obține 9,3 g de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazin 1,4-dioxid sub formă de o substanță solidă de culoare albă (Randament: 80%). RMN-¹H (CDCl₃, 400MHz, la 333K) δ 8,27 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,26~7,19 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 4,93 (t, 2H, J = 11,6 Hz), 4,70 (t, 2H, J = 11,6 Hz), 4,12 (d, 2H, J = 10,7 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,50 (d, 2H, J = 10,3 Hz), 2,47 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

Sinteza (A) fosfatului diterțbutil (clorometil)



20

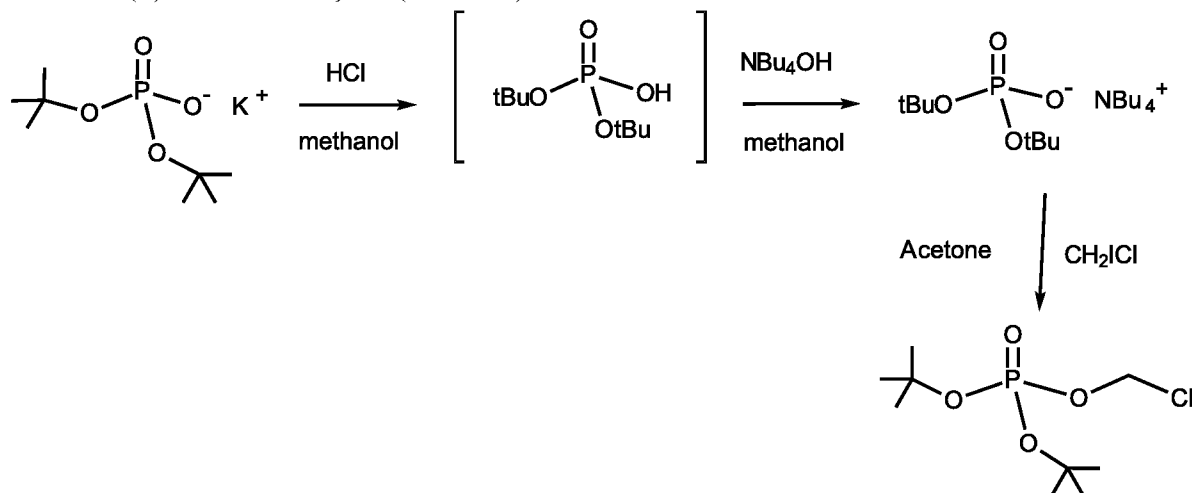
Schema 5

S-a combinat fosfitul de diterțbutil (40,36 mmol) cu bicarbonat de potasiu (24,22 mmol) în 35 mL de apă. Soluția a fost agitată într-o baie de gheață și s-a adăugat permanganat de potasiu (28,25 mmol) în trei porții egale în timp de o oră. Apoi s-a lăsat ca reacția să continue la temperatura camerei timp de încă o jumătate de oră. Apoi s-a incorporat carbon decolorant (600 mg), deoarece reacția a fost încălzită până la 60°C timp de 15 minute. Reacția a fost apoi filtrată sub vid pentru înlăturarea dioxidului de magneziu solid. Substanța solidă a fost spălată de câteva ori cu apă. Filtratul a fost apoi combinat cu un gram de carbon decolorant și încălzit la 60°C timp de încă douăzeci de minute. Soluția a fost din nou filtrată pentru a se obține o soluție incoloră, care apoi a fost evaporată sub vid pentru a se obține sare de potasiu diterțbutil fosfat în stare brută. Sarea de potasiu diterțbutil fosfat (5 g, 20,14 mmol) a fost dizolvată în metanol (15 g): la această soluție la 0°C s-a adăugat lent un mic exces de HCl concentrat, fiind agitat eficient la 0°C. Adăugarea acidului cauzează precipitarea clorurii de potasiu. Substanța solidă se filtrează și spală apoi cu metanol.

30

Compusul din soluția-mamă este apoi transformat sub formă de amoniu prin adăugarea unei cantități molare egale de hidroxid de tetrametilamoniu (3,65 g, 20,14 mmol), în timp ce reacția este menținută răcită printr-o baie de sare/gheață cu agitare eficientă. Soluția limpede rezultată este plasată sub presiune redusă pentru a oferi produsul brut. La tetrametilamoniu dierțbutilfosfat dizolvat în dimetoxietan încălzit la reflux se adaugă apoi 4,3 g de cloriodometan (24,16 mmol) și se agită timp de 1-2 ore. Reacția este apoi filtrată și filtratul este plasat sub presiune redusă pentru a concentra soluția în DME. Fosfatul dierțbutil clorometil de 12-16% în DME este utilizat în sinteza 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium fără purificări suplimentare (randament 60%): RMN^{1H} (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,51 (s, 12H), 5,63 (d, 2H, J=14,8). RMN-³¹P (CD₃OD, 300 MHz) δ -11,3 (s, 1 P).

Sinteza (B) fosfatului dierțbutil (clorometil)



Schema 5A

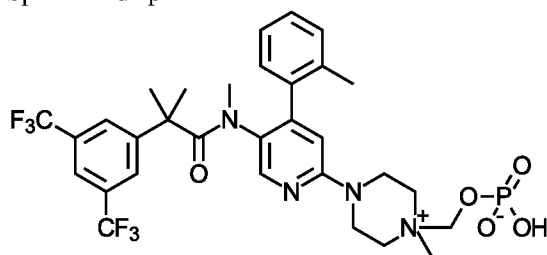
Sarea de potasiu dierțbutil fosfat (5 g, 20,14 mmol) se dizolvă în metanol (15 g): la această soluție la 0°C se adaugă lent un mic exces de HCl concentrat, fiind agitat eficient la 0°C. Adăugarea acidului cauzează precipitarea clorurii de potasiu. Substanța solidă se filtrează și spală apoi cu metanol. Compusul din soluția-mamă este apoi transformat sub formă de amoniu prin adăugarea unei cantități molare egale de hidroxid de tetrabutilamoniu 1 M în metanol (20,14 mmol), în timp ce reacția este menținută răcită la 0°C prin agitare eficientă. Soluția limpede rezultată este plasată sub presiune redusă pentru a oferi produsul intermediar. Apoi se adaugă prin picurare tetrabutilamoniu dierțbutilfosfat, dizolvat în acetonă, la 53,3 g de cloriodmetan (302,1 mmol) și se agită la 40°C timp de 1...2 ore. Solventul și excesul de cloriodmetan se distilează, masa de reacție se pune în suspensie în TBME și apoi se filtrează. Filtratul se spală cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu și apă și apoi se plasează sub presiune redusă pentru a substitui solventul cu acetonă, adică, pentru a înlătura solventul, după care acesta este înlocuit cu acetonă. Fosfatul dierțbutil clorometil de 7...20% în acetonă este utilizat în etapa următoare fără purificări suplimentare (randament 70...80%): RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,51 (s, 12H), 5,63 (d, 2H, J=14,8). RMN-³¹P (CD₃OD, 300 MHz) δ -11,3 (s, 1P).

Studii privind stabilitatea

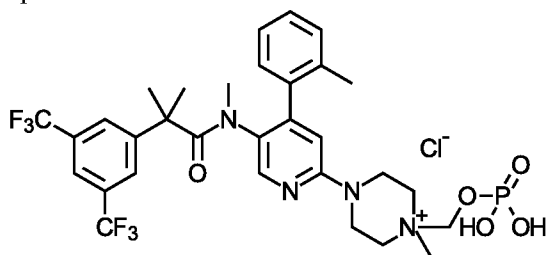
sărilor de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium

Pentru a îmbunătăți și mai mult stabilitatea și solubilitatea 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium, o varietate de săruri derivate ale acestuia au fost sintetizate și testate. În sinteza lor s-a utilizat fie a) neutralizarea speciei de fosfat diacid uscat și sărurile acestuia de bază corespunzătoare sau b) o deprotezare acidă directă pornind de la specia de fosfat di(terț-butil)-protejat uscat. Neutralizarea a fost efectuată cu L-histidină, sare de magneziu, N-metil-D-glucamină (dimeglumină), și L-lizină. Ambele proceduri au fost încercate în sinteza derivaților citrici, în timp ce cu alți acizi a fost folosită reacția de deprotezare directă. Cifrele de mai jos prezintă cele mai relevante structuri.

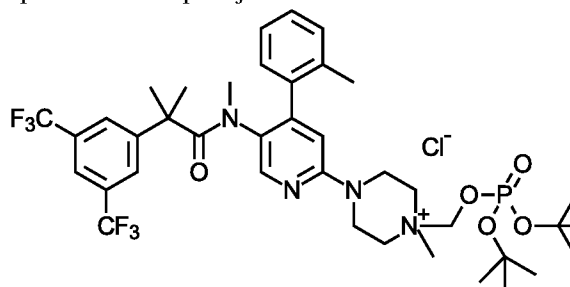
Specie acidă primară



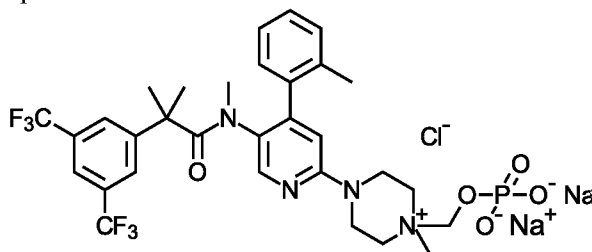
Specie de fosfat diacid



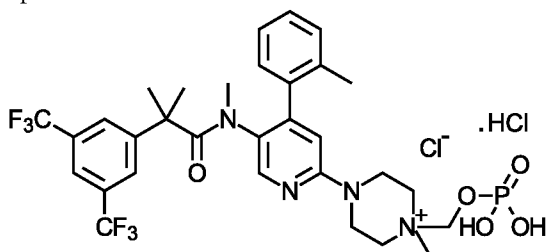
Specie de fosfat protejat



Specie de fosfat bibazic



Specie de clorhidrat de clorură



- 5 În cazul în care specia acidă primară nu a fost păstrată în stare uscată, s-a constatat că ea a suferit o degradare de 8% în prima săptămână și o degradare de peste 65% în primele șase luni. În cazul în care specia acidă primară uscată a fost păstrată la 30°C în aer, aceasta a suferit o degradare de 0,05% în primele 7 zile și în total o degradare de 7,03% în șase luni. În cazul în care specia acidă primară uscată a fost păstrată sub argon la temperatura camerei, aceasta a suferit o degradare de până la 0,13% în primele 7 zile, însă apoi a fost în esență stabilă timp de șase luni. Rezultatele pentru diverse săruri derivate sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos.
- 10

Tabelul 1: Rezultatele privind degradarea reprezentativă a sărurilor

Solvenți	Aditivi	Randa- ment%	Puritate A% HPLC	Comentarii
MeOH	L-Histidină, 2 echiv.	26,6%	95,94%	Degradare: +0,70% peste 6 zile (în aer) +0,46% peste 6 zile (în argon)
MeOH	Mg(OH) ₂ , 2 echiv.	48,6%	94,11%	Degradare: +0,81% peste 6 zile (în aer) +0,29% peste 6 zile (în argon)
MeOH + DCM, 1:1	Acid citric, 2 echiv.	n/a	94,40%	Din specia protejată.
MeOH	1. HCl dioxan, 4 echiv. 2. Ca(OH) ₂	> 90%	94,50%	Din specia protejată.
MeOH	H ₃ PO ₄ , 85%, 2 echiv.	> 90%	98,81%	Din specia protejată și reține 0,39% din specia respectivă.
MeOH	HBr, 48%, 4 echiv.	84,6%	96,11%	Din specia protejată. Produsul degradează rapid.
MeOH + DCM,	CH ₃ SO ₃ H	n/a	61,54%	Din specia protejată. Produsul NU este stabil: conține

1:4				32,45% de specii de descompunere.
MeOH	NaH ₂ PO ₄ , 4 echiv.	n/a	nedeterminată	S-a format doar 1,27 de specii primare. Reacție slabă.
MeOH	N-metil-D-glucamină (Meglumină), 2 echiv.	n/a	96,88%	Degradarea: +0,87% peste 6 zile (in aer) +1,52% peste 11 zile (in argon)
MeOH	N-metil-D-glucamină (Meglumină), 1 echiv.	> 99%	97,42%	Degradarea: +0,77% peste 6 zile (in aer) +0,83% peste 7 zile (in argon)
MeOH + DCM, 5:2	1. NaOH, 3 echiv. 2. Acid citric, 1 echiv.	96,5%	97,49%	Degradarea: +0,09% peste 2 zile (in argon) +0,59% peste 89 zile (in argon)
MeOH + DCM, 5:2	1. NaOH, 3 echiv. 2. Acid fumaric, 1 echiv.	93,8%	97,46%	Degradare: +1,95% peste 14 zile (in aer) +1,80% peste 12 zile (in argon)
MeOH	L-lizină, 1 echiv.	> 99%	97,62%	Degradare: +0,69% peste 14 zile (in aer) +0,48% peste 12 zile (in argon)

În Fig. 1 este oferită o demonstrație mai cuprinzătoare a rezultatelor privind stabilitatea, unde axa orizontală reprezintă numărul zilelor de testare și axa verticală reprezintă procentul masic al degradării. Literalele alfabetice sunt folosite pentru a desemna punctele de date pe grafic, care corespund valorilor procentuale de degradare în timp pentru sărurile respective ale aceluiași compus primar, precum s-a descris mai sus și în Tabelul 2 de mai jos. Liniile trasate corespund tendințelor generale în perioade de zile pentru sarea de referință (sarea disodică) și pentru câteva săruri care au manifestat rezultate mai dorite decât sarea disodică.

5

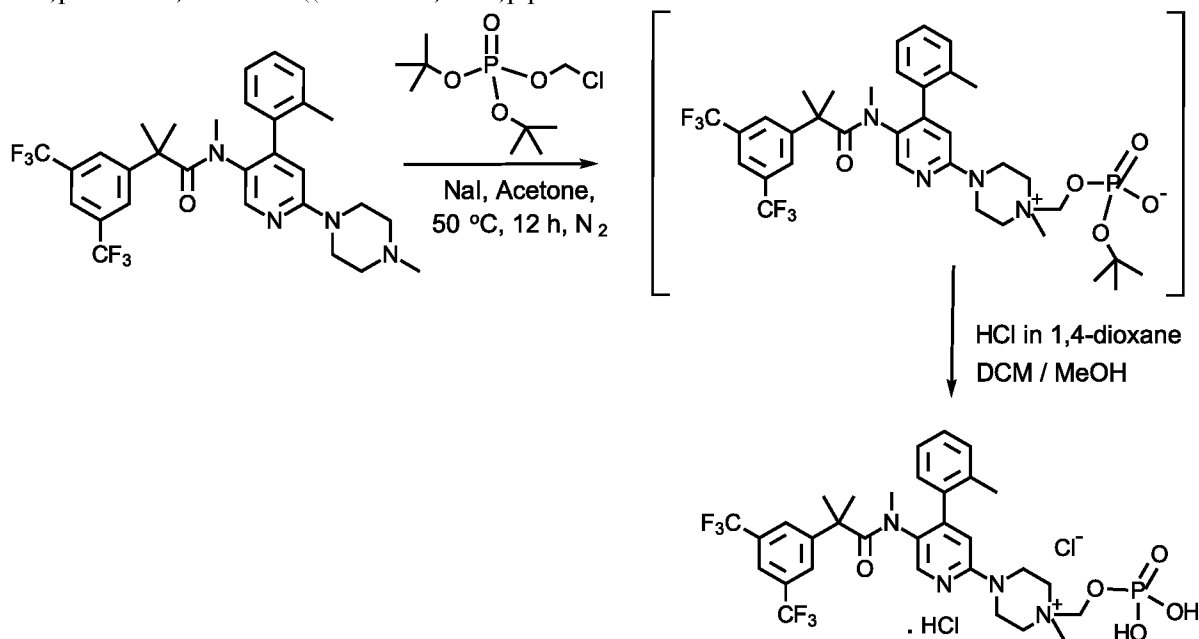
Tabelul 2: Coduri de identitate pentru săruri și gaze în Figura 1.

Litera de cod	Sarea	Gazul ambiant pentru păstrare
a	2 Dimeglumină	Aer
b	2 Dimeglumină	Argon
c	Dimeglumină	Aer
d	Dimeglumină	Argon
e	Lizină	Aer
f	Lizină	Argon
g	Fumarat	Aer
h	Fumarat	Argon
i	Citrat	Aer
j	Citrat	Argon
k	Bromură	Aer
l	Bromură	Argon
m	Mesilat	Azot
n	Fosfat	Aer
o	Fosfat	Argon
p	Citrat	Azot
q	Calciu	Aer
r	Calciu	Argon
s	Clorhidrat de clorură, anhidră	Aer
t	Clorhidrat de clorură, anhidră	Argon
u	Sare disodică	Aer
v	Histidină	Aer
w	Histidină	Argon
x	Magneziu	Aer
y	Magneziu	Argon

10

Sinteza (A)

clorhidratului de clorură 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium

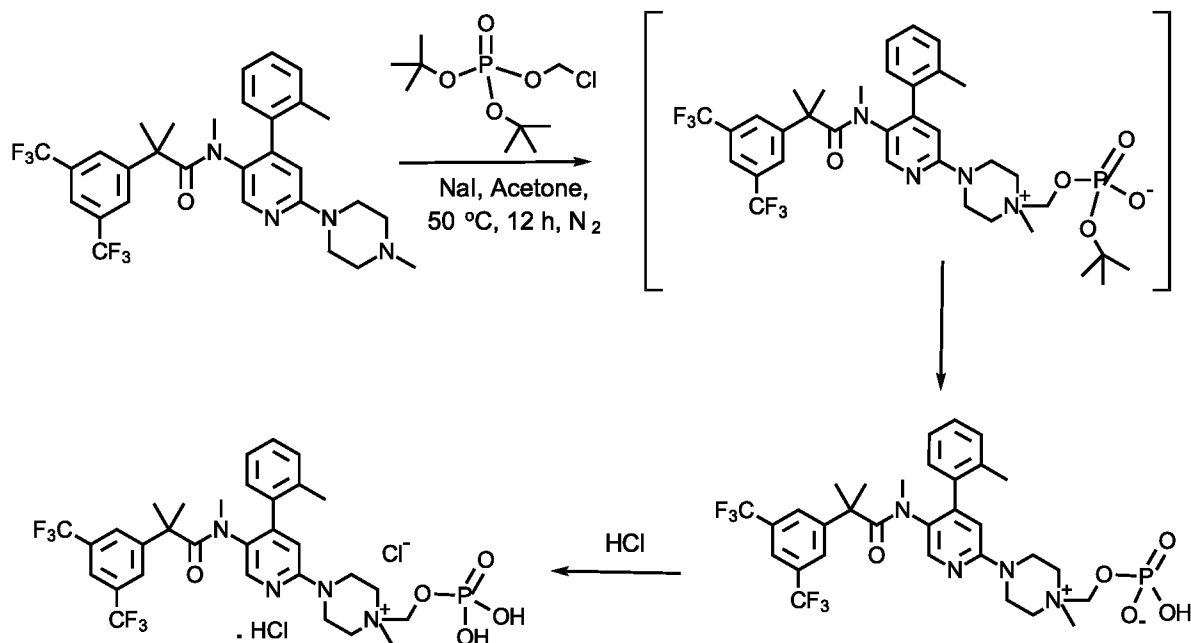


5 Schema 6

Soluția de fosfat clorometil diterțbutil în DME (250 g dintr-o soluție de 10%, 96,64 mmol) a fost evaporată sub presiune redusă până la formarea unui ulei de culoare galbenă pală, apoi a fost dizolvată la 50°C cu 318 mL de acetonitril. S-au adăugat 17,2 g (80,54 mmol) de 1,8-bis(dimetilamino)naftalen și 46,6 g (80,54 mmol) de 2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamidă și soluția a fost încălzită la 90°C timp de cel puțin 12 ore. După adăugarea a 75 g de izopropileter, produsul brut precipitat a fost răcit la temperatura camerei, filtrat și spălat cu acetonitril, izopropileter/acetona, 3:1 și izopropileter, și uscat sub presiune redusă pentru a se obține 20...33 g de 4-(5-{2-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]-N,2-dimetilpropanamido}-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-[[terț-butoxi]fosforil]oximetil]piperazin-1-ium sub formă de substanță solidă de culoare albă (Randament: 30...50%). RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,33-7,10 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 5,03 (d, 2H, J_{PH} = 8,5 Hz), 4,52 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (s, 18H), 1,39 (s, 6H). RMN-³¹P (CD₃OD, 161 MHz) δ -5,01 (s, 1P). La 20 g (23,89 mmol) de 4-(5-{2-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]-N,2-dimetilpropanamido}-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-[[terț-butoxi]fosforil]oximetil]piperazin-1-ium dizolvat în 180 g de metanol și 400 g de diclorometan s-a adăugat HCl 4M în dioxan (18,8 g, 71,66 mmol) și soluția a fost încălzită timp de 3 ore la reflux. După adăugarea a 200 g de dioxan, DCM și metanol s-au distilat sub presiune redusă până la precipitarea produsului, care a fost filtrat și spălat cu izopropileter (100 g), acetona (30 g) și pentan (2 x 60 g). Produsul a fost uscat în final sub presiune redusă la 55°C pentru a se obține 15...17g de clorhidrat de clorură 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium sub formă de substanță solidă de culoare albă (Randament: 88...93%). RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,27 (d, 2H, J_{PH} = 7,9 Hz), 4,29 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,38 (s, 6H). RMN-³¹P (CD₃OD, 161 MHz) δ -2,81 (t, 1P, J_{PH} = 7,9 Hz).

Sinteza (B)

clorhidratului de clorură a 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium



Schema 6A

La soluția de fosfat clorometil diterțbutil în acetonă (22,1 g dintr-o soluție de 10%, 85,58 mmol), s-au adăugat 15,5 g (103,24 mmol) de iodură de sodiu și 33,0 g (57,00 mmol) de netupitant și soluția a fost încălzită la 50°C timp de 6...16 ore. Sărurile precipitate au fost filtrate, acetona a fost distilată sub presiune redusă și produsul brut a fost dizolvat în 43,0 g de metanol și 43,0 g de 1,4-dioxan. S-au adăugat 12,6 g de HCl 4M în dioxan (113,85 mmol), și apoi metanolul a fost distilat la 40°C sub presiune redusă. Soluția s-a răcit la 5°C și s-a agitat la 5°C timp de cel puțin 2 ore la 5°C. Produsul a fost izolat prin filtrare, purificat prin suspensie adițională în acetonă (238 g), și filtrat și spălat cu acetonă (47 g) și pentan (2 x 72 g).

Produsul a fost uscat în final sub presiune redusă la 60 °C pentru a se obține 22...30 g de substanță solidă de culoare albă-gălbuie (Randament: 50...70%).

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,27 (d, 2H, J_{PH} = 7,9 Hz), 4,29 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,38 (s, 6H). RMN-³¹P (CD₃OD, 161 MHz) δ -2,81 (t, 1P, J_{PH} = 7,9 Hz).

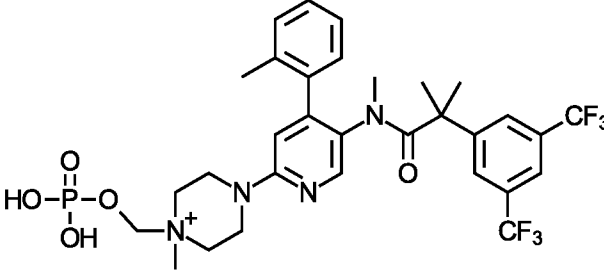
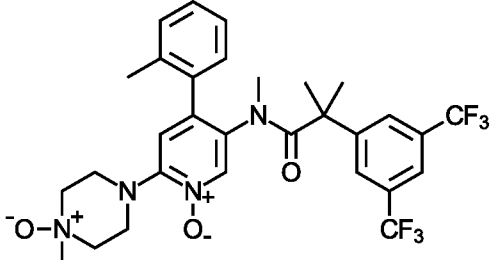
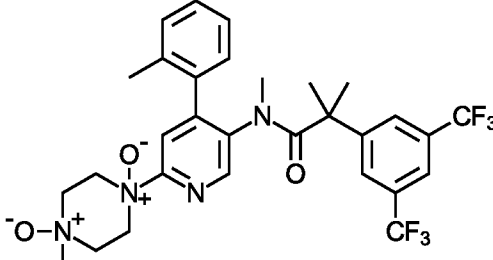
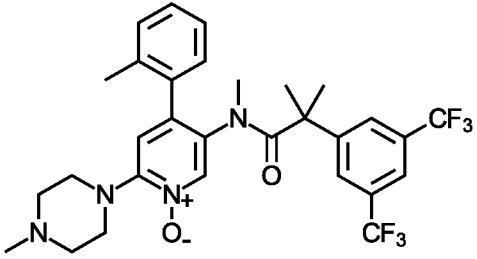
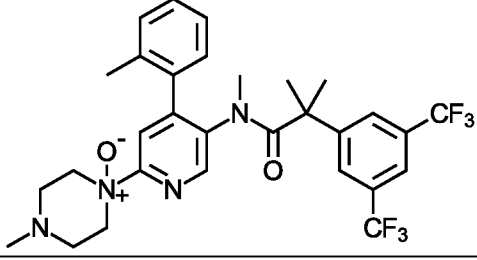
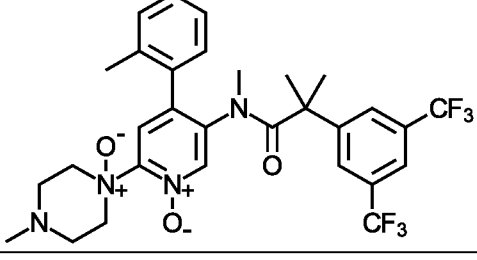
Se va înțelege faptul că produsul prezentat în Schema 6A este ilustrativ, fiind doar una din câteva permutări în care protonii acide se leagă cu diferiți atomi într-un echilibru. De exemplu, descrierea altor permutări va arăta un proton legat de unul sau mai mulți atomi de azot, în timp ce unul sau mai mulți atomi de oxigen legați de atomul de fosfor va căra o sarcină anionică. Invenția cuprinde toate speciile moleculare în echilibrul respectiv și produsul prezentat în figură este destinat să le reprezinte pe toate într-un mod generic.

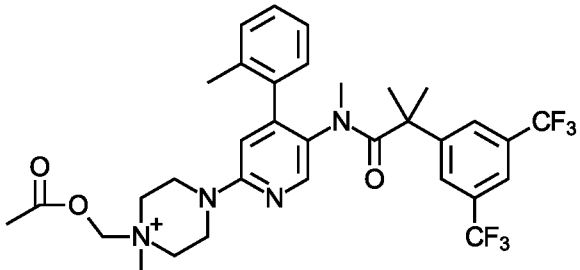
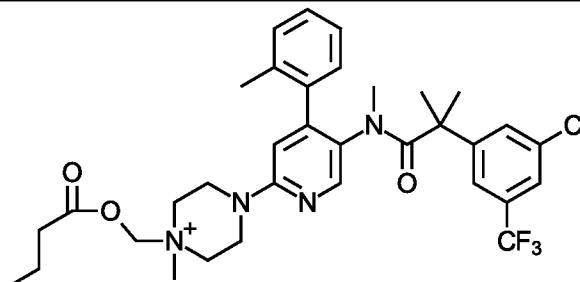
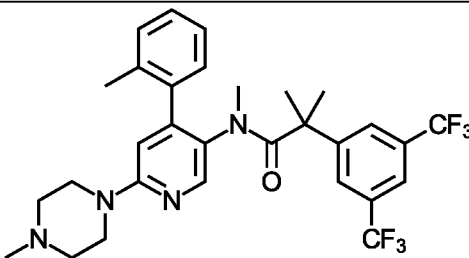
Evaluarea compușilor reprezentativi cu formula (I)

i. Stabilitatea și solubilitatea chimică

Stabilitatea chimică și solubilitatea în apă a unor compuși reprezentativi cu formula (I), comparativ cu unii compuși de referință, este reprodusă în Tabelul 3 de mai jos. Stabilitatea a fost testată conform orientărilor ICH în condiții accelerate (40° C).

Tabelul 3: Stabilitatea și solubilitatea chimică a compușilor reprezentativi

Nr. compusului	Structura compusului	Stabilitatea chimică	Solubilitatea (pH neutru)
1		medie	10 -15 mg/ mL
2		întă	> 10 mg/ mL
3		întă	> 10 mg/ mL
4		medie	~ 0.6 mg/ mL
5*		medie	~ 1 mg/ mL
6		joasă	neaplicabil

7		joasă	insolubilă
8		Joasă	insolubilă
9*			0,25

* Compus de referință

ii. Toleranță locală

- 5 Spre deosebire de netupitant (compusul nr. 9 în tabelul de mai sus), s-a realizat un studiu de șapte zile, pe șobolani, privind tolerabilitatea locală a trei compuși (de ex, compușii nr. 1-3 din Tabelul 1 de mai sus). Toți cei trei compuși au prezentat o bună tolerabilitate locală care este demonstrată prin constatările de mai jos:

- Au fost semne minime de inflamație la locul de injectare și un edem mic;
Nu s-a constatat o etapă ulterioară a trombilor în niciunul dintre animalele studiate;
10 Severitatea inflamației a fost similară în animalele tratate cu compus și agentul purtător;
Nu s-a observat necroză tisulară în cozi; și
Inflamația și trombul leucocitar au fost cauzate de injectarea prin vasele sangvine.

iii. Studii farmacocinetice

- 15 Studiul farmacocinetic (FC) a trei compuși (de ex., compușii nr. 1-3 din Tabelul 3 de mai sus), în comparație cu un compus de referință - netupitant (administrat pe cale orală), s-a realizat pe șobolani și câini.

- 20 Studiul FC pe șobolani: Șobolanii testați în studiu au fost șobolani de rasă Wistar, masculi, cu masa corporală de 220...240 g, și 5 șobolani în fiecare grup. Doza a fost de 10 mg/kg, administrată prin injectarea intravenoasă (IV) în jet lent în vena cozii cu o viteză de 1 mL/min. Doza a fost administrată fiecărui animal, într-un volum de doză de 5 mL/kg (pre-formula este soluție de glucoză de 5%). Animalele de control au primit doar agentul purtător. Doza a fost administrată fiecărui animal în funcție de masa corporală înregistrată cel mai recent și volumul administrat a fost înregistrat pentru fiecare animal. Înainte de administrare, șobolanilor nu li s-a dat hrană timp de 12 ore, apă la discreție. După 240 minute s-a colectat sânge, șobolanii au fost hrăniți. S-a colectat
25 0,2...0,3 mL de sânge în tuburi ce conțineau EDTA/NaF în calitate de anticoagulant și stabilizator în pre-doză și la 0,05, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 și 48 de ore după administrarea intravenoasă. După centrifugare, plasma a fost înlăturată și păstrată congelată la temperatura de aproximativ -20°C până la efectuarea analizei. S-a preparat curba standard de cuantificare la 2, 10, 40, 100, 200, 1000 și 2000 ng/ mL (dilat din rezerva de metanol cu metanol conținând acid formic de 1%). Se ia o parte
30 alicotă de 50 ul de soluție standard și se introduce în 50 ul de probe blanc de plasmă de șobolani, fie pentru curba standard sau pentru probele de control, apoi s-a adăugat 100 ul de acetonitril (cu IS). 50 ul de metanol a înlocuit compusul; s-a introdus soluție de metanol standard în 50 ul de probe de

plasmă de șobolani, și s-a adăugat 100 μ l de acetonitril (cu IS), pentru determinarea probelor de plasmă de șobolani. Probele de plasmă preluate la intervale de timp de 3, 15 și 30 minute după administrarea intravenoasă au fost diluate de 10 sau 5 ori cu plasmă blanc de șobolani. Plasma a fost preparată în prealabil cu acetonitril cu ajutorul precipitatului proteic (PPP). Probele de plasmă de șobolani au fost analizate cu ajutorul API4000 MS cuplat cu HPLC. Repaglinida a fost utilizată în calitate de referință internă. Cu ajutorul unei metode de calibrare internă pentru compusul 1 din Tabelul 1 de mai sus sau cuantificarea Netupitant, LLOQ (limita inferioară a cuantificării) și gama liniară a curbei standard au fost de 2 ng/mL și, respectiv, 2...2000 ng/mL.

Studiu FC pe câini: câinii testați în studiu au fost câinii Beagle, masa corporală de 8...10 kg, și 3 cate caini masculi in fiecare grup. Cele patru experimente FC au fost efectuate pe 12 caini care nu au fost supuși anterior experimentelor. Doza a fost de 3 mg/kg, administrată prin injectarea lentă intravenoasă (IV) în venele din partea stângă și dreaptă cefalică sau venele safene din partea stângă și dreaptă utilizate în rotație. Volumul dozei a fost de 2 mL/kg în soluție de glucoză de 5% v/v la o viteză fixă de injectare de 4 mL/min, folosind o pompă de perfuzie (KDS 220, KD Scientific). Doza a fost administrată fiecărui animal în funcție de masa corporală înregistrată cel mai recent și volumul administrat a fost înregistrat pentru fiecare animal. Doza de Netupitant de 3 mg/kg a fost testată la 2 mL/kg în purtător (DMSO: Etanol: soluție Tween80=5:4:1:90, v/v), dependența de solubilitatea sa. Doza a fost proaspăt preparată înainte de fiecare experiment FC. Înainte de administrare, câinilor nu li s-a dat hrană timp de 12 ore, apă la discreție. După 480 minute s-a colectat sange, cainii au fost hrăniți. S-a colectat 0,5 mL de sange in tuburi heparinizate in pre-doză și la 2, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 și 72 de ore după administrarea intravenoasă. Probele de plasmă se păstrează la -20°C până la efectuarea analizei. După două săptămâni de spălare, aceluiași grup (IV pentru Netupitant) i s-a administrat o doză de Netupitant de 3 mg/kg prin administrarea gavaj, volumul dozei a fost de 4 mL/kg în purtător (hipromeloză de 0,5%, Tween-80 de 0,1%, clorură de sodiu de 0,9% în apă distilată). S-a preparat curba standard de cuantificare la 2, 10, 40, 100, 200, 1000 și 2000 ng/mL (diluat din rezerva de metanol cu metanol conținând acid formic de 1%). Se ia o parte alicotă de 50 μ l de soluție standard și se introduce în 50 μ l de probe blanc de plasmă de câini, fie pentru curba standard sau pentru probele de control, apoi s-a adăugat 100 μ l de acetonitril (cu IS). 50 μ l de metanol a înlocuit compusul; s-a introdus soluție de metanol standard în 50 μ l de probe de plasmă a câinilor, și s-a adăugat 100 μ l de acetonitril (cu IS), pentru determinarea probelor de plasmă a câinilor. Probele de plasmă preluate la intervalele de timp de 2, 5, 15 și 30 minute după administrarea intravenoasă au fost diluate de 5 sau 2 ori cu plasmă blanc de câini. Plasma a fost preparată în prealabil cu acetonitril cu ajutorul precipitatului proteic (PPP). Probele de plasmă a cainilor au fost analizate cu ajutorul API4000 MS cuplat cu HPLC. S-a utilizat MRM(+) pentru scanarea Netupitantului și compusului nr. 1-3 din Tabelul 3 de mai sus. Repaglinida a fost utilizată în calitate de referință internă.

S-a constatat că toți cei trei compuși, când sunt administrați intravenos în doză de 3 mg/kg, au fost transformați în mod eficient în netupitant în șobolani și câini. S-a constatat, de asemenea, că compusul nr. 1 este bioechivalent cu netupitantul oral în aceeași doză în organismul câinelui. Datele studiului comparativ privind bioechivalența sunt prezentate în Tabelul 4 de mai jos:

Tabelul 4: Studii comparative privind bioechivalența netupitantului și compușilor înrudiți

	IV			PO
	Compusul 1	Compusul 2	Compusul 3	Netupitant*
Doza (mg/kg)	3	3	3	3
Doza (mg/kg, echivalentă cu netupitantul)	2,31	2,84	2,84	3
Media AUC _{0-t} (ng.min/ mL)	315627	88732	192730	307285
Bioechivalență (%)	103	29	63	

*Compus de referință

În prezenta cerere se face referință la diverse publicații. Dezvăluirile din aceste publicații în totalitate sunt în prezenta inzestrate cu referințe, în mod individual și specific, pentru materialul conținut în ele, care este tratat în fraza în care se face referința. Va fi evident specialiștilor din domeniu că diverse modificări și variații pot fi făcute în prezenta invenție fără a ieși din limitele domeniului de aplicare sau esenței invenției. Alte variante de executare a invenției vor fi evidente

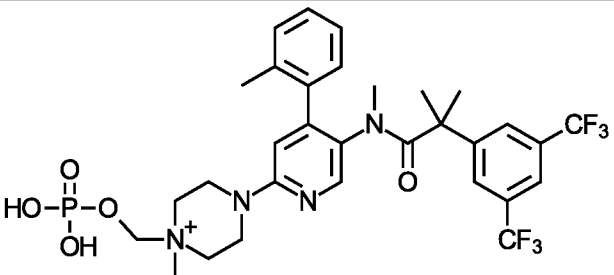
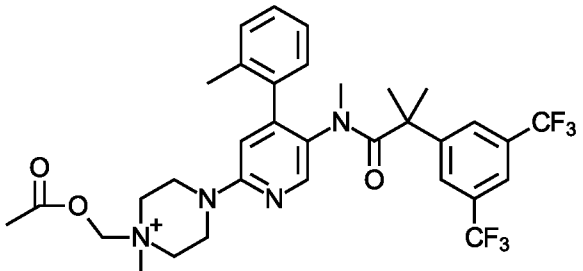
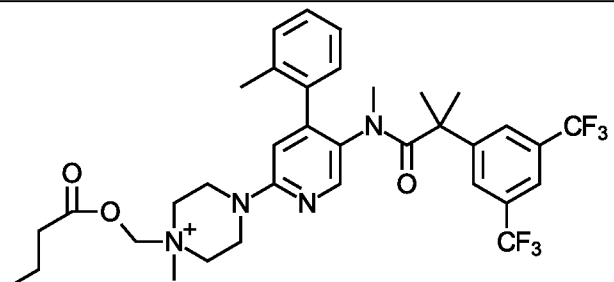
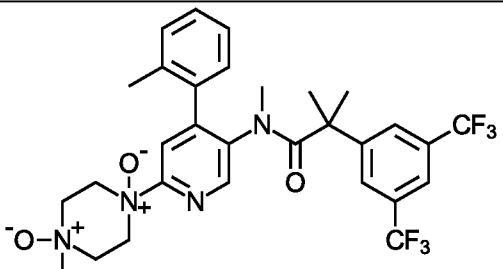
specialiștilor din domeniu luând în considerare descrierea și practica invenției dezvăluite în prezenta. Se intenționează ca descrierea și exemplele să fie examinate doar cu titlu exemplificativ, cu un domeniu de aplicare și esență adevărată a invenției indicată prin următoarele revendicări.

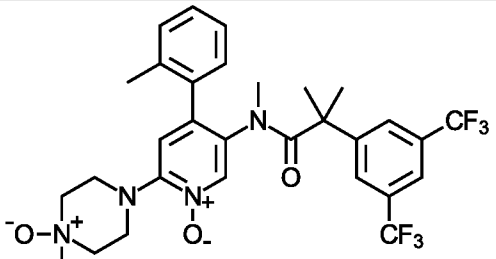
(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 6297375 B1 2001.10.02
2. US 6747026 B2 2004.06.08

(57) Revendicări:

1. Compus selectat din grupul ce constă din:

GA1		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium
GA2		1-(acetoximetil)-4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin-1-ium
GA3		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-((butiriloxi)metil)-1-metilpiperazin-1-ium
GA4		1-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazin 1,4-dioxid

GA6		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin 1-oxid
-----	---	---

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

2. Compus conform revendicării 1 pentru utilizare într-un procedeu de tratare a vomei, disfuncțiilor vezicii urinare, depresiei sau anxietății la un pacient care are nevoie de asemenea tratament.

3. Compus pentru utilizare conform revendicării 2, unde voma sus-menționată cuprinde greață și vărsături induse de chimioterapie, greață și vărsături induse de radioterapie sau greață și vărsături postoperatorii.

4. Compus pentru utilizare conform revendicării 2 sau 3, unde voma sus-menționată este indusă de chimioterapia moderat sau intens emetogenă.

5. Compus pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 2-4, unde voma este o vomă acută și întârziată indusă de chimioterapia moderat sau intens emetogenă.

6. Compus pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 2-5, unde disfuncția vezicii urinare este selectată dintre urgentă, frecventă, polakiurie, nicturie, timp scurt de amânare, prag de volum suboptimal, vezică neurogenă sau dintr-o combinație a acestora.

7. Compus pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 2-6, unde compusul menționat sau o sare farmaceutic acceptabilă, sau aductul acesteia este administrat pe una sau mai multe căi alese din grupul ce constă din administrarea rectală, bucală, sublinguală, intravenoasă, subcutanată, intradermică, transdermică, intraperitoneală, orală, parenterală, locală și prin picături de ochi.

8. Compus pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 2-7, unde compusul menționat sau o sare farmaceutic acceptabilă, sau aductul acesteia este administrat pe cale intravenoasă într-o doză cuprinsă între 10...200 mg.

9. Compus pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 2-8, unde voma menționată este o vomă acută și întârziată indusă de chimioterapia moderat sau intens emetogenă, utilizarea cuprinzând suplimentar administrarea unui antagonist al receptorului 5-HT₃ și a unui corticosteroid.

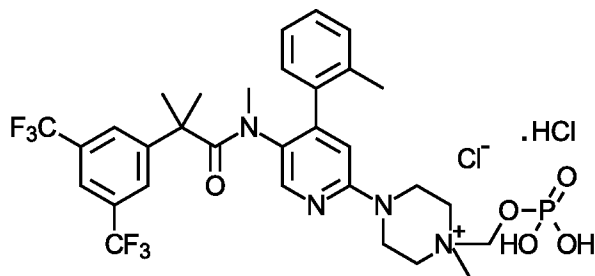
10. Compus pentru utilizare conform revendicării 9, unde antagonistul menționat al receptorului 5-HT₃ este ondansetron, palonosetron, granisetron sau tropisetron, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

11. Compus pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 2-10, unde utilizarea cuprinde în plus administrarea 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamidei (netupitant).

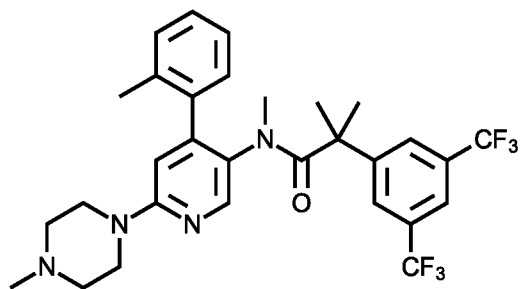
12. Compus pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 2-11, unde subiectul este o ființă umană.

13. Compoziție farmaceutică care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de un compus conform revendicării 1 și unul sau mai mulți excipienți farmaceutic acceptabili.

14. Compus conform revendicării 1 sub formă de clorură clorhidrată având următoarea formulă chimică:



15. Procedeu de obținere a compusului GA1 definit în revendicarea 1, care include interacțiunea atomului 4-N a grupei piperazinice a compusului:



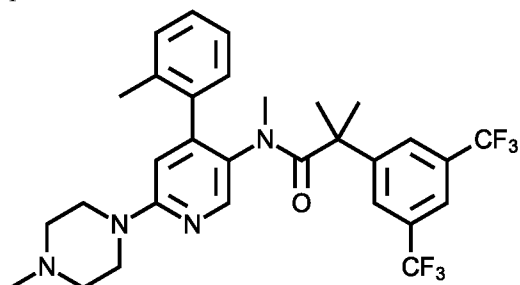
cu fosfatul dialchil(halometil) pentru a obține compusul fosfat metilen amoniu cuaternar.

16. Procedeu conform revendicării 15, unde reacția se efectuează în prezența unei sări de iodură și în absența unui absorbant de proton.

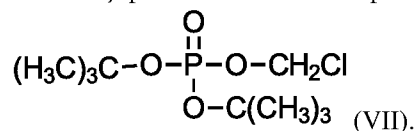
17. Procedeu conform revendicării 15 sau 16, unde reacția se efectuează în absența substanțială a aerului și dioxidului.

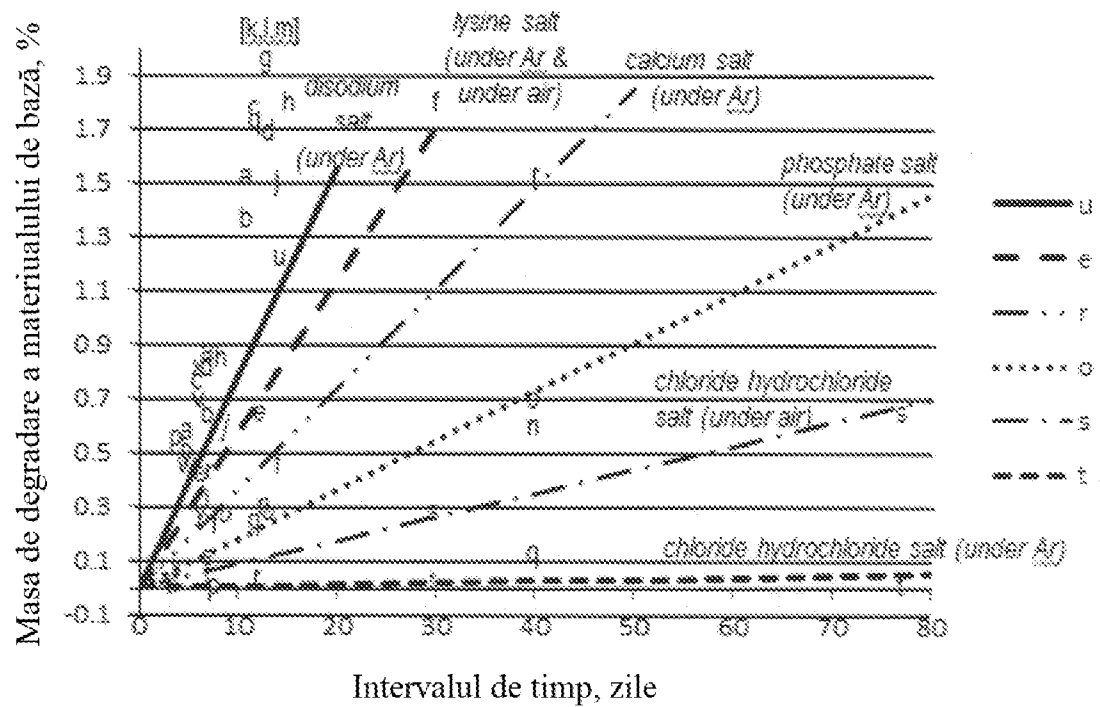
18. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 15-17, unde compusul de fosfat de metilen amoniu cuaternar este obținut cu o grupă (fosfooxi)metil sub formă dealchilată, fără acidifierea reacției sau produsului.

19. Procedeu de obținere a compusului GA1 definit în revendicarea 1, care include interacțiunea compusului cu formula:



cu un compus cu formula VII în prezența unei sări de iodură, pentru o perioadă de timp suficientă pentru funcționalizarea atomului metilat 4-N al grupei piperazinice cu compusul cu formula VII și pentru a dealchila compusul cu formula VII:





RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2014 0059 (32) Data de prioritate recunoscută: 2011.11.29; 2012.05.23 (22) Data depozit: 2012.11.28 Raport de documentare internațională: ☒ da (71) Solicitant: HELSINN HEALTHCARE SA, CH (54) Titlul: 4-Fenilpiridine substituite pentru tratamentul bolilor asociate cu receptorul NK-1		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>C07D 401/04</i> (2006.01) <i>C07D 213/74</i> (2006.01) <i>A61K 31/44</i> (2006.01) <i>C07D 213/89</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>C07D 401/04 C07D 213/74 C07D 213/89 A61K 31/44 A61P 25/00</i> b) termeni caracteristici în limba română: 4-fenilpiridină, piperazin, receptori NK₁, antagoniști NK₁ "Worldwide" (Espacenet): a) <i>C07D 401/04 C07D 213/74 C07D 213/89 A61K 31/44 A61P 25/00</i> b) termeni caracteristici în limba engleză: 4-phenylpyridine, piperazine, NK-1 receptors, NK₁ antagonists EA, CIS (Eapatis), FIPS(RU), SU: a) <i>C07D 401/04 C07D 213/74 C07D 213/89 A61K 31/44 A61P 25/00</i> b) termeni caracteristici în limba rusă: 4-фенилпиридин, пиперазин, NK₁ рецепторы, антагонисты NK₁		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
https://www.google.com/ http://www.cjm.asm.md/ http://studiamsu.eu/ http://www.sciencedirect.com		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorie*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	US 6297375 B1 2001.10.02	1-19
A, D	US 5985856 A 1999.11.16	1-19
A, D	US 6303790 B1 2001.10.16	1, 15-19
A, D	US 6531597 B2 2003.03.11	1, 14-19
A, D, C	US 6747026 B2 2004.06.08	1-19
A	EP 1103545 A1 2001.05.30	1-19
A	WO 0208232 A1 2002.01.31	1-19
A	US 2006030600 A1 2006.02.09	1-19
A	WO 2006099968 A1 2006.09.28	1-19

A	WO 2009138393 A1 2009.11.19	1-19
A	ES 2359235 T3 2011.05.19	1-19
A	Torsten Hoffmann et al. Design and synthesis of a novel, achiral class of highly potent and selective, orally active neurokinin-1 receptor antagonists. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, vol. 16, nr. 5, p. 1362-1365 (regăsit în internet la 2017.07.10 URL: << http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X05014824 >>))	1-19
A	Maria Pia Catalani et al. Identification of novel NK1/NK3 dual antagonists for the potential treatment of schizophrenia. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, vol. 21, nr. 22, p. 6899-6904 (regăsit în internet la 2017.07.10 URL: << http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X11010626 >>))	1-19
A	Germano Giuliani et al. Non-peptide NK1 receptor ligands based on the 4-phenylpyridine moiety. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, vol. 19, nr. 7, p. 2242-2251 (regăsit în internet la 2017.07.10 URL: << http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089611001490 >>))	1-19

*** 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 alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – 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 2017.07.13

Examinator STAFI Radu