



No. 14-134660-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:57:38

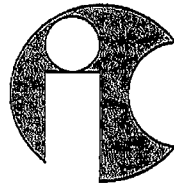
Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 125 136



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO 4-FENIL-PIRIDINAS SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL RECEPTOR DE NK1

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE HELSSIN HEALTHCARE SADOMICILIO LUGANO/PAZALLO, SUIZA74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

esivo de radicación



No. 14-134660- -00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:57:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135 136

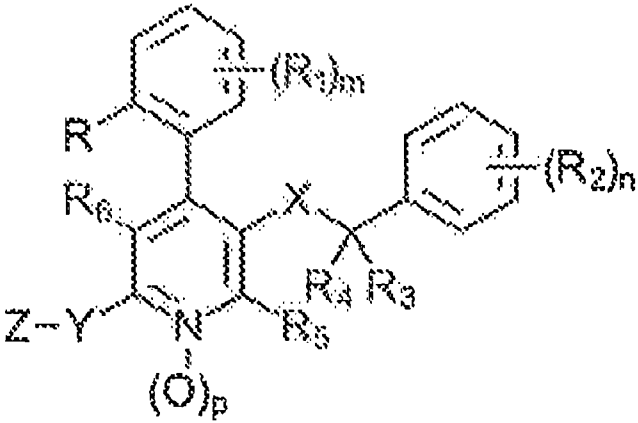
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/066778	Fecha 2012/11/28
	Publicación Internacional No.	WO 2013/082102 A1	Fecha 2013/06/06
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	4-FENIL-PIRIDINAS SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL RECEPTOR DE NK ₁		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 031/444, A61P 025/000, C07D 401/004		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	HELSINN HEALTHCARE SA		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	Via Pian Scairolo 9, CH-6912	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Lugano/Pazallo, Suiza	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO	Lugano/Pazallo	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza
	PAÍS DE RESIDENCIA	Suiza	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. FADINI	Luca	Suizo
	2. MANINI	Peter	Suizo
	3. PIETRA	Claudio	Italiano
	4. GIULIANO	Claudio	Italiano
	5. LOVATI	Emanuela	Italiano
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
	1 Suiza		Giubiasco Via Stefano Franscini 7b, CH-6512 Giubiasco, Suiza.
	2. Suiza		Giubiasco Via Dr. Falleroni 2, CH-6512, Giubiasco, Suiza.
	3. Italia		Como Via Scalabrini 56, I-22100 Como, Italia.
	4. Italia		Como Via Prudenziana 28/A, I-22100 Como, Italia.
	5. Suiza		Mendrisio Via Della Selva 18, CH-6850 Mendrisio, Suiza.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. U.S.A		US	61/564,537 2011/11/29
2. U.S.A		US	13/478,361 2012/05/23
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0064183	Fecha 2014/06/17
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>47123555</i>	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 103 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 36 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación correspondiente a la inscripción del cambio de dirección del inventor Valentino, J. STELLA	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria (3 Inventores) ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

FIGURA CARACTERISTICA



Formula (I).



HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. CANNELLA		Roberta	Italiana	
7. VENTURINI		Alessio	Italiano	
8. STELLA		Valentino, J.	Estadounidense	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. Via Al Colle 42, I-21100 Varese, Italia.		Varese	Kansas	Italia
7. Via Majano 1, I-21100 Varese, Italia.		Varese		Italia
8. 1324 Lawrence Ave., Lawrence, Kansas 66044, Estados Unidos de América.		Lawrence		Estados Unidos de América.
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 June 2013 (06.06.2013)



(10) International Publication Number
WO 2013/082102 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/066778

(22) International Filing Date:
28 November 2012 (28.11.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/564,537 29 November 2011 (29.11.2011) US
13/478,361 23 May 2012 (23.05.2012) US

(71) Applicant: HELSINN HEALTHCARE SA [CH/CH];
Via Pian Scairolo 9, CH-6912 Lugano/Pazzallo (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants : FADINI, Luca [CH/CH]; Via Stefano Fran-
scini 7b, CH-6512 Giubiasco (CH). MANINI, Peter
[CH/CH]; Via Dr. Falleroni 2, CH-6512 Giubiasco (CH).
PIETRA, Claudio [IT/IT]; Via Scalabrini 56, I-22100
Como (IT). GIULIANO, Claudio [IT/IT]; Via Prudenzi-
ana 28/A, I-22100 Como (IT). LOVATI, Emanuela
[IT/IT]; Via Della Selva 18, CH-6850 Mendrisio (CH).
CANNELLA, Roberta [IT/IT]; Via Al Colle 42, I-21100
Varese (IT). VENTURINI, Alessio [IT/IT]; Via Majano 1,

I-21100 Varese (IT). STELLA, Valentino, J. [US/US];
1324 Lawrence Ave., Lawrence, KS 66049 (US).

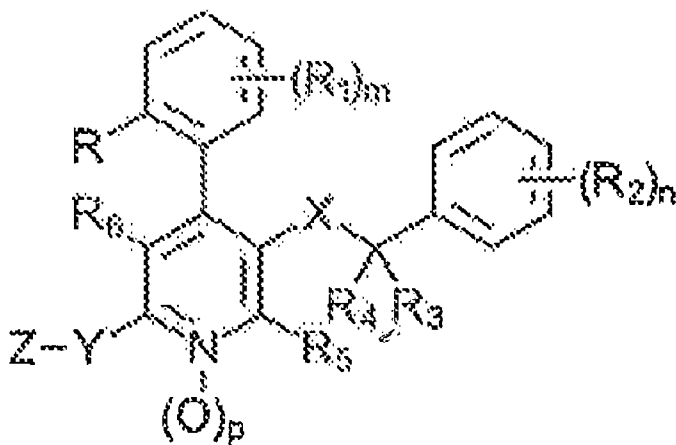
(74) Agent: SULLIVAN, Clark, G.; Arnall Golden Gregory
LLP, 171 17th Street NW, Suite 2100, Atlanta, GA 30363
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED 4 - PHENYL - PYRIDINES FOR THE TREATMENT OF NK-1 RECEPTOR RELATED DISEASES



Formula (I).

(57) Abstract: Disclosed are compounds, compositions and methods for the prevention and/or treatment of diseases which are patho-physiologically mediated by the neurokinin (NK1) receptor. The compounds have the general formula (I):

WO 2013/082102 A1

2

**4-FENIL-PIRIDINAS SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
RELACIONADAS CON EL RECEPTOR DE NK₁**

REMISIÓN A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama prioridad de la Solicitud provisoria de EE. UU. 61/564,537, presentada el 29 de noviembre de 2011, y en parte es continuación de la Solicitud no provisoria de EE. UU. 13/478,361, presentada el 23 de mayo de 2012.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos de 4-fenil-piridina y el uso médico de los mismos, específicamente en la prevención y/o el tratamiento de afecciones médicas moduladas por el receptor de neuroquinina (NK₁).

Descripción del arte relacionado

La sustancia P es un neuropéptido de 11 aminoácidos presente supuestamente en varias afecciones patológicas, como asma, inflamación, dolor, soriasis, migraña, disquinesia, cistitis, esquizofrenia, emesis y ansiedad, debido a sus localizaciones y funciones. La sustancia P es un agonista para el receptor de NK₁ y provoca transducción de la señal intracelular a través de su interacción con el receptor de NK₁.

Se ha informado del impacto del receptor de NK₁ en varios trastornos y enfermedades, y se ha desarrollado diferentes antagonistas de NK₁ con el fin de tratar o evitar dichos trastornos y enfermedades. Por ejemplo, Kramer *et al.* (*Science* 281 (5383), 1640-1645, 1988) informa ensayos clínicos para los antagonistas del receptor de NK₁ en el tratamiento de la ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia y emesis. Gesztesi *et al.* (*Anesthesiology* 93(4), 931-937, 2000) también informa sobre el uso de antagonistas del receptor de NK₁ en el tratamiento de la emesis.

La Patente de EE. UU. N.º 6,297,375 de Hoffmann-La Roche describe una clase de compuestos 4-fenil-piridina que son antagonistas de NK₁ y que son útiles en el tratamiento de trastornos del SNC, como depresión, ansiedad o emesis. Netupitant es un antagonista del receptor de NK₁ selectivo entre estos cuatro compuestos de 4-fenil-piridina, y actualmente está en desarrollo clínico junto con palonosetrón (un antagonista del receptor de 5-HT₃) para la prevención de las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia (CINV) por Helsinn Healthcare.

Se describen derivados de mono-N-óxido de compuestos 4-fenil-piridina en la Patente de EE. UU. N.º 6,747,026 de Hoffmann-La Roche. Supuestamente, estos derivados de N-óxido tienen el objetivo de subsanar limitaciones en los compuestos de origen que, de otra manera, limitan su utilidad clínica, como la

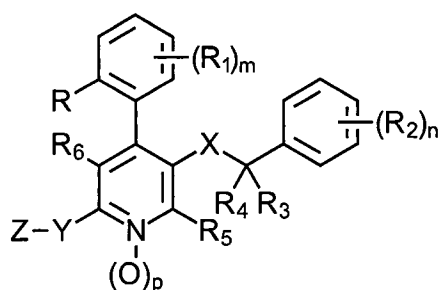
solubilidad o limitaciones farmacocinéticas. Sin embargo, en la patente '026 no se informa de ningún dato psicoquímico ni biológico de los derivados de mono-N-óxido.

La Patente de EE. UU N.º 5,985,856 de University of Kansas describe derivados de N-fosforiloximetilo solubles en agua de aminas secundarias y terciarias, además del uso de dichos derivados para mejorar los perfiles de solubilidad de la loxapina y cinarizina. La patente '856 no divulga cómo el segmento específico de N-fosforiloximetilo afectaría a otros atributos de importancia fundamental del fármaco, como la o las estructuras del profármaco, la estabilidad del profármaco, el costo sintético y la selectividad del protocolo de fosforiloximetilación.

En vista de lo anterior, existe la necesidad de encontrar nuevos derivados de compuestos 4-fenil-piridina, y métodos para su fabricación, que sean antagonistas eficaces del receptor de NK₁ y que cuenten con propiedades psicoquímicas y/o biológicas.

RESUMEN

En vista de lo anterior, los inventores han desarrollado una clase novedosa de derivados de 4-fenil-piridina, que es especialmente adecuada para antagonizar con el receptor de NK₁ y que tiene la siguiente fórmula general (I):



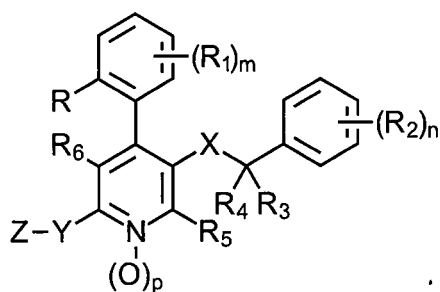
Fórmula (I)

y sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (I), también conocidos como derivados de 4-fenil-piridina, son particularmente útiles para prevenir y/o tratar enfermedades que se relacionan fisiopatológicamente con el receptor de NK₁ en un sujeto. Asimismo, en otra modalidad, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad que es mediada por el receptor de NK₁, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulgan composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar enfermedades que se relacionan fisiopatológicamente al receptor de NK₁ en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la invención corresponde a un compuesto de fórmula (I), o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (I)

Donde:

R se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcohalquilo, $-OR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alquilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)_2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)_2NR^{101}R^{102}$, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes.

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcohalquilo, $-OR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alquilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)_2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)_2NR^{101}R^{102}$, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_1 , junto con los átomos y/u otros sustituyentes en el mismo anillo fenilo, forman un anillo

heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} ; o R_2 , junto con los átomos y/u otros sustituyentes del mismo anillo fenilo, forma un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} .

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, hidroxí, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxialquilo, $-OR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alquilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)_2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)_2NR^{101}R^{102}$, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_3 y R_4 , junto con los átomos que conectan el mismo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} .

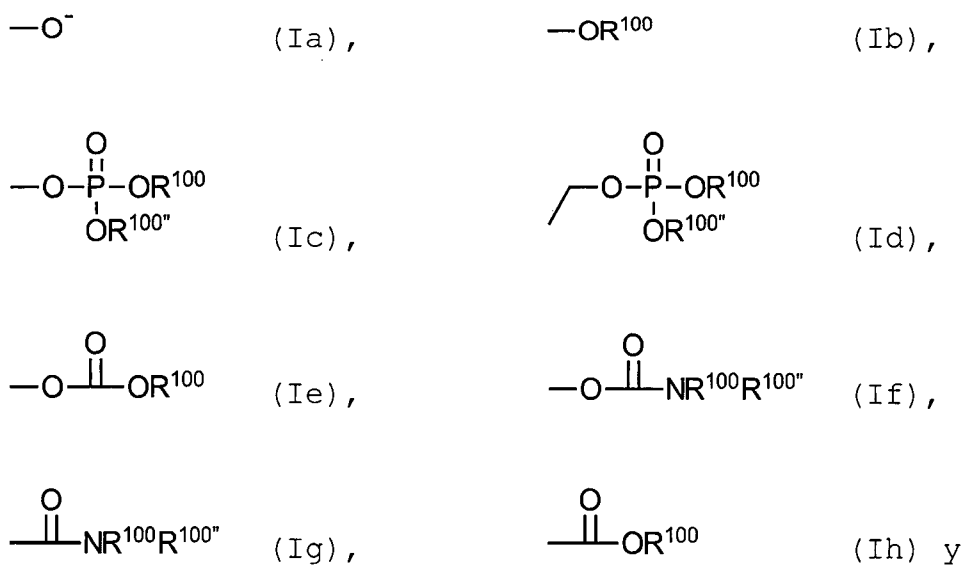
R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, hidroxí, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxialquilo, $-OR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alquilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)_2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)_2NR^{101}R^{102}$, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo,

heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes.

X se selecciona del grupo formado por -C(O)NR¹⁰¹R¹⁰², -alquilo, -alquilNR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹C(O) y -NR¹⁰¹alquil, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes.

Y se selecciona del grupo formado por -NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹alquilOH, -NR¹⁰¹S(O)₂alquilo, -NR¹⁰¹S(O)₂fenilo, -N=CH-NR¹⁰¹R¹⁰², heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes.

Z corresponde a una fórmula estructural del grupo formado por:





Donde la fórmula (Ia) se refiere a un óxido.

R^{100} , $\text{R}^{100''}$, R^{101} , R^{102} y R^{103} son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, ciano, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{104}$, óxido, hidroxilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{104}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{104}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$, $-\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$, $-\text{NR}^{104}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{105}$, $-\text{NR}^{104}\text{C}(\text{O})\text{R}^{105}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{104}$, $-\text{SR}^{104}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R^{101} , R^{102} , junto con los átomos que conectan el mismo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} ; o R^{100} , $\text{R}^{100''}$, junto con los átomos que se conectan al mismo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} .

R^{104} y R^{105} son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, ciano, $-\text{NO}_2$, hidroxilo, óxido, hidroxialquilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo,

heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo.

m es 0, 1, 2, 3 o 4.

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

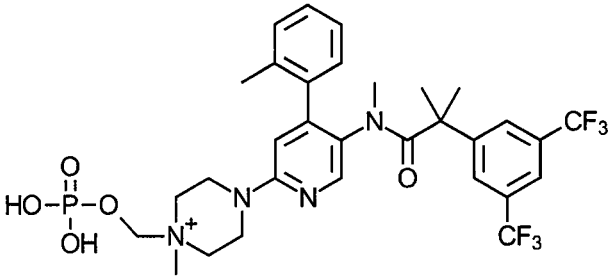
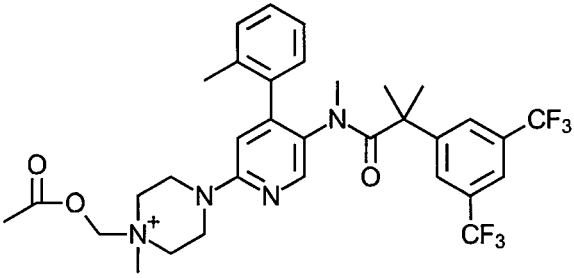
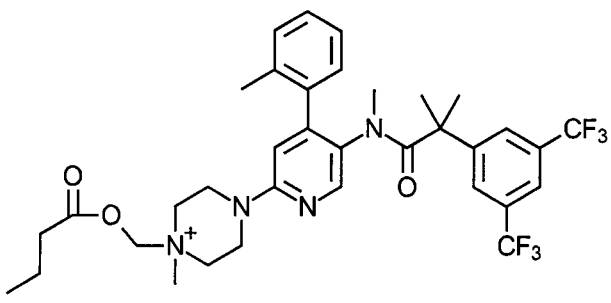
p es 0 o 1.

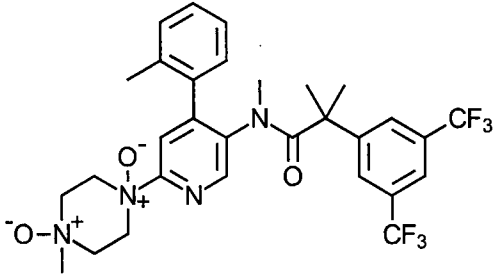
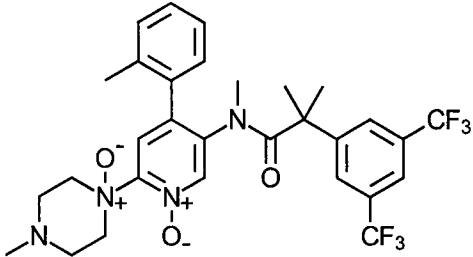
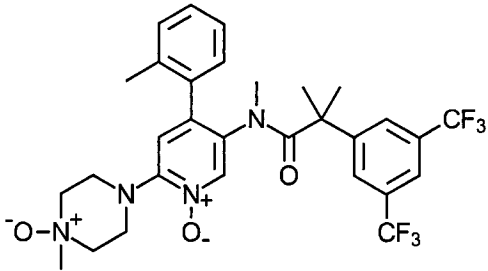
Con la condición de que, si no se cuenta con un N-óxido no de piridina ($N^{\rightarrow}O^+$) en el compuesto de fórmula (I), el número total de N-óxido del compuesto de fórmula (I) es más que uno.

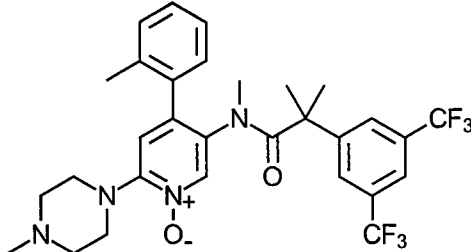
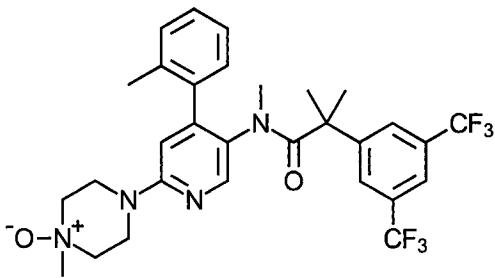
En otra modalidad, la invención corresponde al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento eficaz en el tratamiento de emesis, disfunción vesical, depresión o ansiedad, en un paciente que lo necesite.

En una modalidad alternativa, la invención corresponde a un método para tratar la emesis, disfunción vesical, depresión o ansiedad, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), según se define anteriormente.

En otra modalidad más, la invención corresponde a un compuesto seleccionado del grupo formado por:

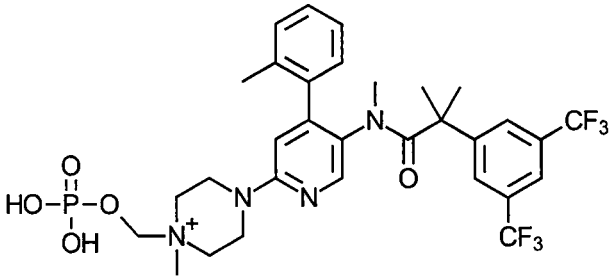
GA1		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)feni 1)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)pipe razin-1-io,
GA2		1-(acetoximetil)-4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)feni 1)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin-1-io,
GA3		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)feni 1)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-((butiriloxi)metil)-1-metilpiperazin-1-io,

GA4		1,4-dióxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina,
GA5		1-óxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-1-óxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina,
GA6		1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-1-óxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina,

GA7		1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridina, y
GA8		1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina.

o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, la invención corresponde a un compuesto de fórmula GA1,

Fórmula		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io
---------	---	---

o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 reproduce los datos de estabilidad para varias sales de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fósforo-nooxi)metil)piperazin-1-io.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

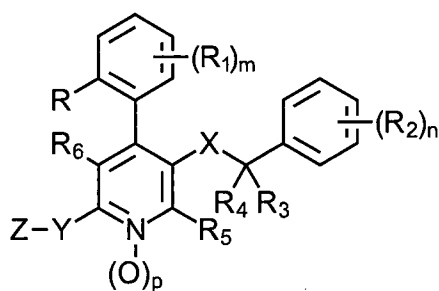
Antes de que se divulguen o describan los presentes compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos, se sobrentiende que no se limitan a métodos sintéticos específicos ni a métodos de tratamiento específicos, a menos que sea especificado de otra manera, ni a reactivos específicos, a menos que se especifique otra cosa, ya que tales, por supuesto, pueden variar. También se sobrentiende que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de

describir modalidades específicas solamente y no se propone para ser limitante.

Materiales

A. Compuestos

Se divulgan compuestos, y sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, representados por la fórmula (I):



Fórmula (I)

Donde:

R se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, -OR¹⁰¹, -NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹C(O)R¹⁰², -C(O)R¹⁰¹, -C(O)OR¹⁰¹, -C(O)NR¹⁰¹R¹⁰², -alquilNR¹⁰¹R¹⁰², -S(O)₂R¹⁰², -SR¹⁰¹, -S(O)₂NR¹⁰¹R¹⁰², arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes.

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, -OR¹⁰¹,

$-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-$
 $alquilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)_2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)_2NR^{101}R^{102}$, arilo,
 arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera
 opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103}
 independientes; o R_1 , junto con los átomos y/u otros
 sustituyentes en el mismo anillo fenilo, forman un anillo
 heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o
 no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente
 con uno o más sustituyentes R^{103} ; o R_2 , junto con los átomos y/u
 otros sustituyentes del mismo anillo fenilo, forman un anillo
 heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o
 no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente
 con uno o más sustituyentes R^{103} .

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado
 por hidrógeno, hidroxí, hidroxialquilo, amino, alquilo,
 alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, $-OR^{101}$,
 $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-$
 $alquilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)_2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)_2NR^{101}R^{102}$, arilo,
 arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera
 opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103}
 independientes; o R_3 y R_4 , junto con los átomos que conectan el
 mismo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o

tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} .

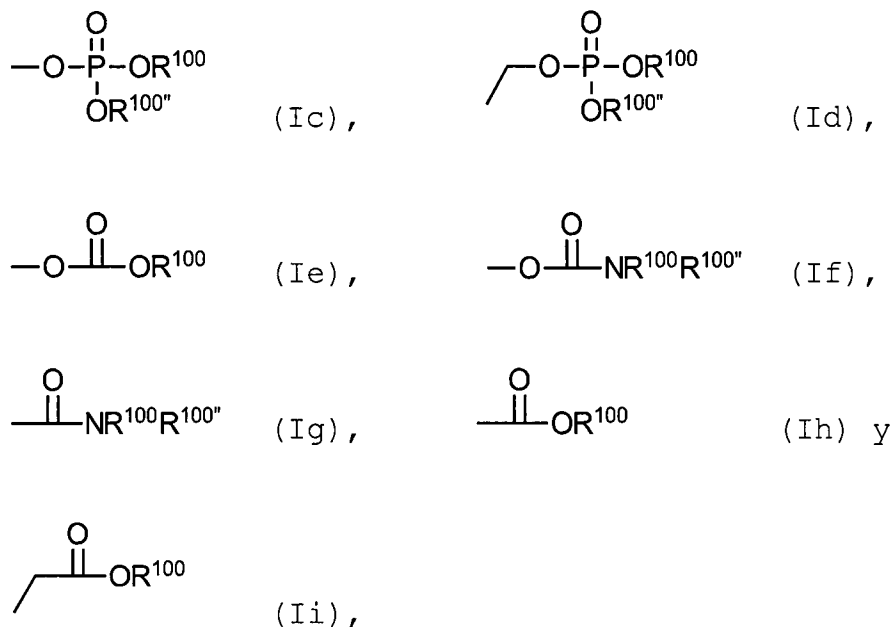
R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, $-OR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alquilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)_2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)_2NR^{101}R^{102}$, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes.

X se selecciona del grupo formado por $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alquilo$, $-alquilNR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)$ y $-NR^{101}alquil$, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes.

Y se selecciona del grupo formado por $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}alquilOH$, $-NR^{101}S(O)_2alquil$, $-NR^{101}S(O)_2fenil$, $-N=CH-NR^{101}R^{102}$, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes.

Z corresponde a una fórmula estructural del grupo formado por:





Donde la fórmula (Ia) se refiere a un óxido.

R^{100} , $\text{R}^{100''}$, R^{101} , R^{102} y R^{103} son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, ciano, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{104}$, óxido, hidroxilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{104}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{104}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$, $-\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$, $-\text{NR}^{104}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{105}$, $-\text{NR}^{104}\text{C}(\text{O})\text{R}^{105}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{104}$, $-\text{SR}^{104}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R^{101} , R^{102} , junto con los átomos que conectan el mismo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} ; o R^{100} , $\text{R}^{100''}$, junto con los átomos que conectan el mismo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi

o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} .

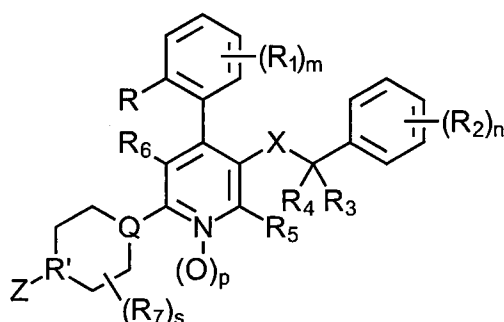
R^{104} y R^{105} son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, ciano, $-NO_2$, hidroxilo, óxido, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo.

m es de 0 a 4; n es de 0 a 5; p es de 0 a 1; con la condición de que si no se cuenta con un N-óxido no de piridina ($N^+ \rightarrow O^-$) en el compuesto de fórmula (I), el número total de N-óxido del compuesto de fórmula (I) es más que uno. En otra modalidad, la invención excluye todas las formas de N-óxido.

En algunas formas, los compuestos divulgados en el presente documento son compuestos de la fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, $-OR^{101}$ y CF_3 .

En otras formas, los compuestos divulgados en el presente documento son compuestos de la fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde X es $-NR^{101}C(O)$. En otras formas, los compuestos divulgados en el presente documento son compuestos de la fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde Y es

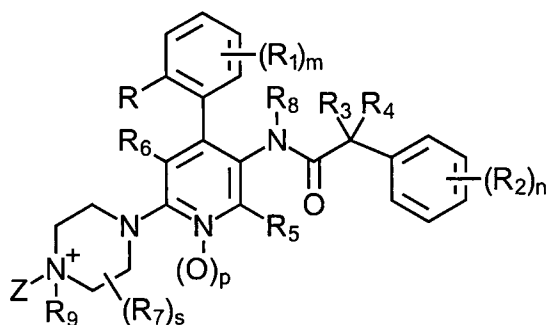
heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo. En otras formas más, los compuestos divulgados en el presente documento son compuestos de la fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el compuesto de la fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (II):



Fórmula (II)

Donde Q y R' son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por C, O, S y N, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; R_7 es seleccionado del grupo seleccionado de hidrógeno, alcoxi, alcoxialquilo, $-OR^{101}$, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo y halógeno, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; s es de 0 a 4; y todas las demás variables se definen como para la fórmula (I).

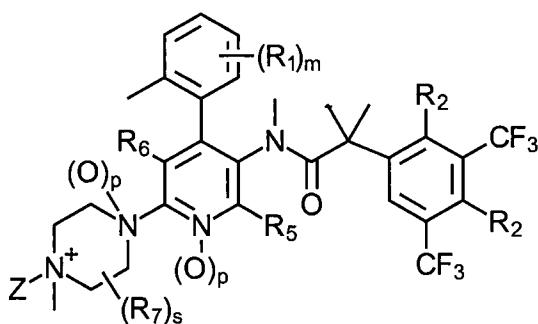
En algunas formas, los compuestos divulgados en el presente documento son compuestos de la fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el compuesto de la fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (III):



Fórmula (III)

Donde R_8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo y cicloalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; R_9 es alquilo o cicloalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; y todos los demás radicales se definen como para fórmula (I) y fórmula (II).

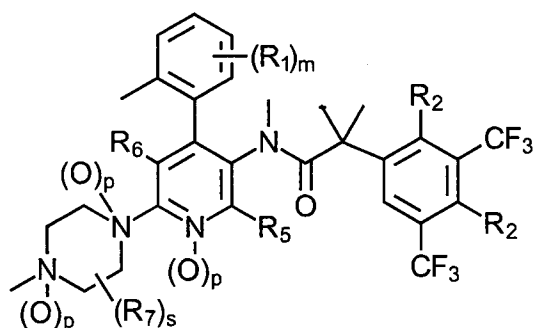
En algunas otras formas, los compuestos divulgados en el presente documento son compuestos de la fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el compuesto de la fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (IV):



Fórmula (IV)

Donde p es de independientemente 0 o 1; y todos los demás radicales se definen como para la fórmula (I), fórmula (II) y fórmula (III).

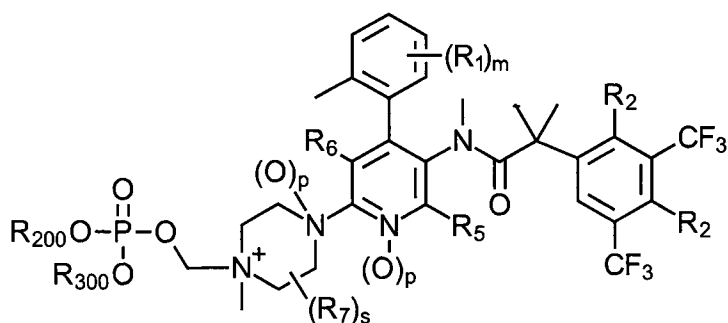
En algunas formas, los compuestos divulgados en el presente documento son compuestos de la fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el compuesto de la fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (V):



Fórmula (V)

Donde p es de independientemente 0 o 1; y todos los demás radicales se definen como para la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV).

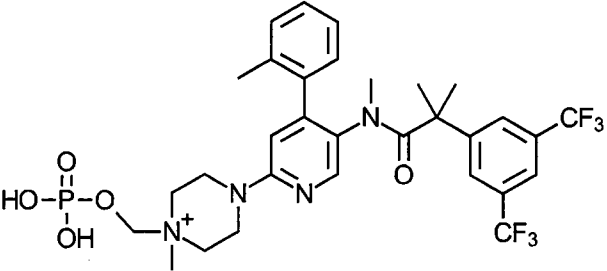
En algunas otras formas, los compuestos divulgados en el presente documento son compuestos de la fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el compuesto de la fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (VI):

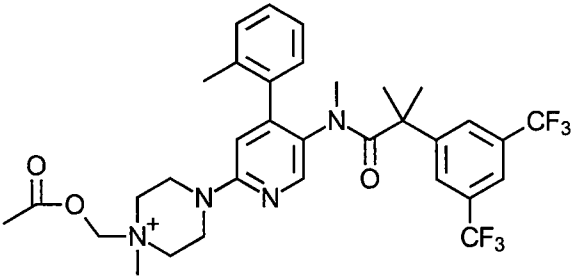
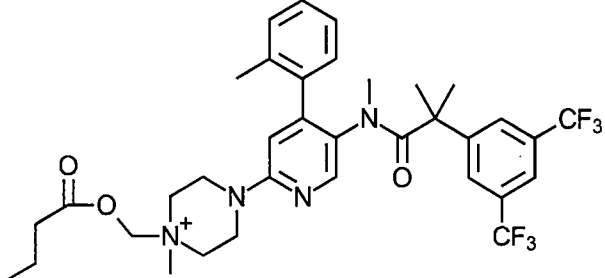
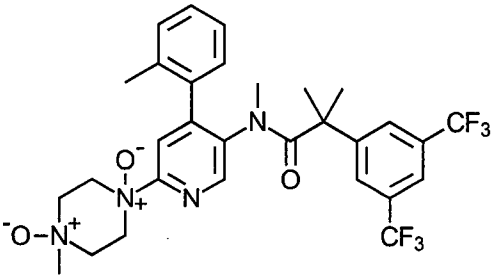


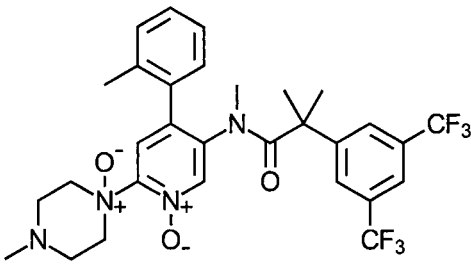
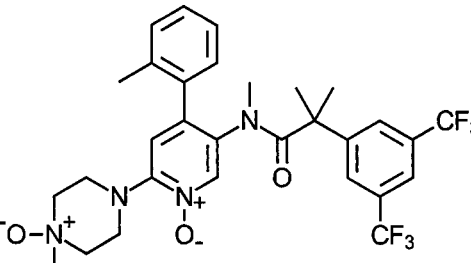
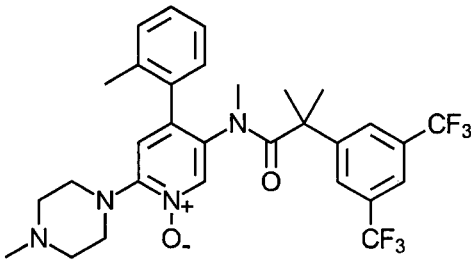
Fórmula (VI)

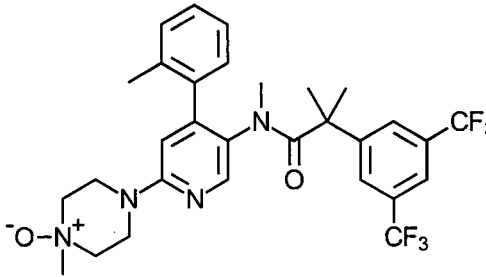
Donde R_{200} y R_{300} se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo y cicloalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_{200} y R_{300} son cada uno independientemente un catión orgánico o inorgánico; p es independientemente 0 o 1; y todos los demás radicales se definen de acuerdo con la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) y fórmula (V).

En algunas formas, los compuestos divulgados en el presente documento son compuestos de la fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto seleccionado del grupo formado por:

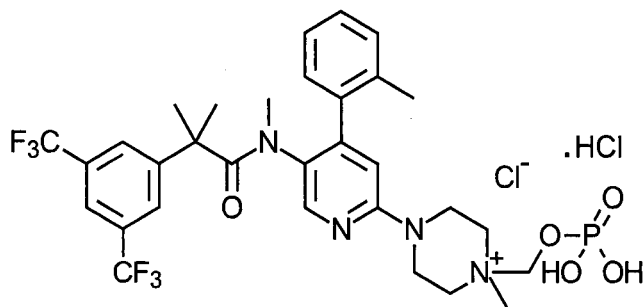
GA1		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)pipe razin-1-io,
-----	---	--

GA2		1-(acetoximetil)-4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin-1-io,
GA3		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-((butiriloxi)metil)-1-metilpiperazin-1-io,
GA4		1,4-dióxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina,

GA5		1-óxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-1-óxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina,
GA6		1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-1-óxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina,
GA7		1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridina, y

GA8		1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina.
-----	---	--

Un compuesto preferido en particular es la sal de HCl de clorhidrato de cloruro de GA1, que posee la siguiente estructura química y que se ha descubierto es enormemente resistente a la disociación del oxo-fosfonometil y reversión a su estado de origen del segmento específico activo.



Sales y aductos

Las composiciones y los compuestos divulgados se pueden utilizar en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto específico, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como estabilidad del

almacenamiento aumentada en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos ejemplos, una sal de un compuesto también se puede utilizar como un auxiliar en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

Cuando se debe administrar una sal a un paciente (en contraposición a, por ejemplo, utilizarla en un contexto *in vitro*), la sal de preferencia debe ser farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada al combinar un compuesto, tal como los compuestos divulgados, con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son útiles específicamente como productos de los métodos divulgados debido a su mayor solubilidad acuosa con relación al compuesto de origen. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos divulgados son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales que abarca el término "sales farmacéuticamente aceptables" son sales no tóxicas de los compuestos divulgados, que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Cuando es posible, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos divulgados incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico,

fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, por ejemplo, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocicliclicas, carboxílicas y clases sulfónicas de ácidos orgánicos.

Algunos ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentano-propionato, dodecilsulfato, glicoeptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-

fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Además, cuando los compuestos divulgados llevan una porción acídica, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de cobre, calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En algunas formas, las sales de base se forman de bases que forman sales no tóxicas, que incluyen sales de aluminio, arginina, benztatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

Las sales orgánicas se pueden obtener a partir de sales de amina secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C1-C6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. En algunas formas, también se pueden formar

hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Los compuestos divulgados pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. En el presente documento, un "solvato" es una solución o dispersión no acuosa, en el cual hay una combinación no covalente o fácilmente dispersable entre solvente y soluto, o un medio de dispersión y una fase dispersa.

Las composiciones y los compuestos divulgados se pueden utilizar en la forma de aductos derivados de la formación de pares de Lewis, aductos vinculados covalentemente; por ejemplo, entre átomos de N y reactantes que contienen carbonilo, hidratos y alcoholatos, aductos hospedador-huésped que contiene especies moleculares no enlazada ni asociada con el compuesto medicinal, y otros clatratos.

Dependiendo del compuesto específico, un aducto del compuesto puede ser ventajoso debido a una o más de las propiedades físicas del aducto, tal como estabilidad farmacéutica aumentada en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos ejemplos, un aducto de un compuesto también se puede utilizar como un auxiliar en el aislamiento, la purificación y/o la resolución del compuesto.

Cuando se debe administrar un aducto a un paciente (en contraposición a, por ejemplo, utilizarlo en un contexto *in vitro*), el aducto de preferencia debe ser farmacéuticamente aceptable. El término "aducto farmacéuticamente aceptable" se

refiere a un aducto preparado al combinar un compuesto, tal como los compuestos divulgados, con un gas, agua, solvente, base de Lewis, molécula que contiene carbonilo o molécula huésped, que se considera generalmente adecuado para el consumo humano. Las especies de adición farmacéuticamente aceptables son útiles específicamente como productos de los métodos divulgados debido a su mayor solubilidad acuosa con relación al compuesto de origen. Para su uso en medicina, los aductos de los compuestos divulgados son "aductos farmacéuticamente aceptables" no tóxicos. Los aductos que abarca el término "sales farmacéuticamente aceptables" son aductos no tóxicos de los compuestos divulgados, que se preparan generalmente haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una especie de adición orgánica o inorgánica adecuada.

Cuando es posible, los aductos farmacéuticamente aceptables adecuados de los compuestos divulgados incluyen aquellos derivados de las bases de Lewis, tales como ácido bórico, hidróxido de aluminio, sulfóxidos orgánicos, sulfonas orgánicas, sales orgánicas de sulfonio, H_3PO_3 , siloxanos y otras bases de Lewis.

Cuando es posible, los aductos farmacéuticamente aceptables adecuados de los compuestos divulgados también incluyen aquellos derivados de enlaces covalentes entre un átomo de oxígeno, nitrógeno o sulfuro del compuesto y dióxido de carbono, cetona o aldehído de alquilo bajo, vanilina, aminoácido o ácido nucleico.

Cuando es posible, los aductos farmacéuticamente aceptables adecuados de los compuestos divulgados también incluyen aquellos derivados de la inclusión de un gas desenlazado, como dioxígeno, dinitrógeno, dióxido de carbono, óxido nitroso, éter etílico u otro gas, contenido en una fase cristalina o amorfa del compuesto, pero no enlazado a ella.

Cuando es posible, los aductos farmacéuticamente aceptables adecuados de los compuestos divulgados también incluyen aquellos derivados de la asociación de una molécula del compuesto con agua, un alcohol alquilo inferior farmacéuticamente aceptable u otro solvente farmacéuticamente aceptable que esté asociado en una relación molecular con el compuesto.

En una modalidad, el aducto es opcionalmente un clatrato.

Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de la fórmula (I) (y otros compuestos divulgados), o sus sales o aductos farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar con los métodos ilustrados por los ejemplos descritos en la sección "Ejemplos", junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son conocidos para aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Los materiales de partida utilizados en el presente documento están disponibles en el comercio o se pueden preparar usando métodos de rutina en la técnica (tales como aquellos métodos divulgados en los libros de referencia

estándar tales como el Compendium of Organic Synthesis Methods, volúmenes I-VI (publicado por Wiley-Interscience)). Los métodos preferidos incluyen, entre otros, aquellos descritos a continuación. Durante alguna de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o recomendable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, y P. G. M. Wuts y T.W.Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 2006. El aislamiento y la purificación de los productos se realiza por medio de procedimientos estándar, que son conocidos por un químico de habilidad ordinaria.

La invención además entrega métodos de fabricación de profármacos adecuados de los derivados de 4-fenil-piridina. En una modalidad, la invención proporciona una síntesis libre de ácido de un paso para otorgar funcionalidad a aminas terciarias mediante la reacción con ésteres de fosfatos de dialquil clorometilo para crear profármacos de (fosfooxi)metilo que sean sustratos para enzimas de fosfatasa. En cambio, el arte previo ha requerido pasos sintéticos múltiples para reacciones comparables,

incluida la necesidad del uso de limpiadores de protón durante la reacción inicial y la necesidad de un ácido fuerte para desproteger el grupo fosfato en otro paso. En otra modalidad, la invención proporciona métodos para fabricar ésteres de fosfatos de dialquil clorometilo con una pureza y economía adecuadas, debido a que la calidad de las composiciones de éster de fosfato disponibles en el comercio es demasiado baja como para que las reacciones de acuerdo con la invención brinden resultados aceptables. En una modalidad adicional, la invención proporciona un método para estabilizar los profármacos de (fosfooxi)metilo de acuerdo con la invención mediante la combinación con dos equivalentes de ácido clorhídrico, porque mientras que el arte previo prefirió el uso de sales dibásicas de sustituyentes de (fosfooxi)metilo para sales de amonio cuaternario en profármacos, la presente invención descubrió que dichas sales son inestables y reforman el fármaco subyacente durante el almacenamiento.

Definición de términos

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente de hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo por remoción de un hidrógeno), que contiene de uno a veinte átomos de carbono; en una modalidad, de uno a veinte átomos de carbono; en otra modalidad, de uno a diez átomos de carbono; en otra modalidad, de uno a seis átomos de carbono; y en otra modalidad, de uno a

cuatro átomos de carbono. Algunos ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (que incluyen n-propilo e isopropilo), butilo (que incluyen n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo), pentilo, iso-amilo, hexilo, etc.

El término "alqueno" se refiere a un sustituyente de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles y de dos a veinte átomos de carbono; en otra modalidad, de dos a veinte átomos de carbono; en otra modalidad, de dos a seis átomos de carbono; y en otra modalidad, de dos a cuatro átomos de carbono. Algunos ejemplos de alqueno incluyen etenilo (también conocido como vinilo), alilo, propenilo (que incluyen 1-propenilo y 2-propenilo) y butenilo (que incluyen 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo). El término "alqueno" abarca sustituyentes que tienen orientaciones "cis" y "trans", o bien, orientaciones "E" y "Z".

El término "bencilo" se refiere al radical metilo sustituido por fenilo.

El término "anillo carbocíclico" se refiere a un anillo cíclico saturado, cíclico parcialmente saturado o aromático, que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo (los "átomos en el anillo" son los átomos enlazados conjuntamente para formar el anillo). Normalmente, un anillo carbocíclico contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Algunos ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y

fenilo. Además, un "sistema de anillo carbocíclico" puede consistir en 2 o 3 anillos fusionados conjuntamente, como naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (también conocido como "tetralinilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, biciclodecanilo, antracenilo, fenantreno, benzonaftenilo (también conocido como "fenalenilo"), fluorenilo y decalinilo.

El término "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo cíclico saturado, cíclico parcialmente saturado o aromático, que contiene de 3 a 14 átomos en el anillo (los "átomos en el anillo" son los átomos enlazados conjuntamente para formar el anillo), de los cuales por lo menos uno es un heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno o azufre, con los átomos restantes del anillo independientemente seleccionados del grupo formado por carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico saturado que tiene tres a catorce átomos de carbono. En una modalidad, un sustituyente cicloalquilo tiene tres a diez átomos de carbono. Algunos ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilo" también incluye sustituyentes que se fusionan con un anillo aromático de C_6-C_{10} o con un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, donde un grupo que tiene tal grupo cicloalquilo fusionado como un sustituyente se enlaza a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. Cuando tal grupo cicloalquilo fusionado se sustituye por uno o más sustituyentes,

el o los sustituyentes, a menos que se especifique otra cosa, se enlazan cada uno a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. El anillo aromático de C_6-C_{10} fusionado o un anillo heteroaromático de 5-10 miembros puede ser opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} o $=O$.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico parcialmente no saturado que tiene tres a catorce átomos de carbono, normalmente tres a diez átomos de carbono. Algunos ejemplos de cicloalquenilo incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Un cicloalquilo o cicloalquenilo puede ser un solo anillo, que normalmente contiene de 3 a 6 átomos en el anillo. Algunos ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. Además, 2 o 3 anillos se pueden fusionar conjuntamente, tal como biciclodecanilo y decalinilo.

El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo, o dos o tres anillos fusionados. El sustituyente de arilo puede tener seis a dieciocho átomos de carbono. Por ejemplo, el sustituyente de arilo puede tener seis a catorce átomos de carbono. El término "arilo" puede referirse a sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antracenilo. El término "arilo" también incluye sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antracenilo, que se fusionan a un anillo carbocíclico de C_4-C_{10} , tal como un anillo a carbocíclico de C_5 o C_6 , o a un

anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, donde un grupo que tiene tal grupo arilo fusionado como un sustituyente se enlaza a un carbono aromático del grupo arilo. Cuando tal grupo arilo fusionado es sustituido por uno o más sustituyentes, el o los sustituyentes, a menos que se especifique otra cosa, se enlazan cada uno a un carbono aromático del grupo arilo fusionado. El anillo carbocíclico de C₄-C₁₀ fusionado o heterocíclico de 4 a 10 miembros se puede sustituir opcionalmente por halógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquenilo de C₃-C₁₀ o =O. Por consiguiente, algunos ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftalenilo, tetrahidro-naftalenilo (también conocido como "tetralinilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, antracenilo, fenantrenilo, benzonafthenilo (también conocido como "fenalenilo") y fluorenilo.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente de hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, etc.) se indica mediante el prefijo "C_x-C_y-", donde x es el número mínimo de átomos de carbono en el sustituyente e y es el número máximo. De esta manera, por ejemplo, "alquilo de C₁-C₆" se refiere a un sustituyente de alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para mayor claridad, cicloalquilo de C₃-C₆ se refiere a cicloalquilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.

En algunos casos, el número de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo,

heteroarilo o heterocicloalquilo) es indicado por el prefijo "X a Y miembros", donde x es el número mínimo de átomos que forman el segmento específico cíclico del sustituyente e y es el número máximo. De esta manera, por ejemplo, heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos, que incluyen uno o más heteroátomos, en el segmento específico cíclico del heterocicloalquilo.

El término "hidrógeno" se refiere al sustituyente de hidrógeno y se puede representar como -H.

El término "hidroxi" se refiere a -OH. Cuando se utiliza en combinación con otro u otros términos, el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al cual el prefijo se une es sustituido por uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos que llevan un carbono al cual se enlazan uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenoles.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un alquilo que es sustituido por al menos un sustituyente hidroxi. Algunos ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

El término "nitro" significa -NO₂.

El término "ciano" (también denominado "nitrilo") significa -CN.

El término "carbonilo" significa -C(O)-.

El término "amino" se refiere a -NH₂.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino, donde al menos una cadena de alquilo se enlaza al nitrógeno de amino en lugar de un átomo de hidrógeno. Algunos ejemplos de sustituyentes de alquilamino incluyen mono-alquilamino tal como metilamino (ejemplificado por la fórmula $\text{-NH(CH}_3\text{)}$) y dialquilamino tal como dimetilamino.

El término "aminocarbonilo" significa -C(O)-NH_2 .

El término "halógeno" se refiere a flúor (que se puede representar como -F), cloro (que se puede representar como -Cl), bromo (que se puede representar como -Br) o yodo (que se puede representar como -I). En una modalidad, el halógeno es cloro. En otra modalidad, el halógeno es un flúor.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al cual el prefijo se une es sustituido por uno o más sustituyentes de halógeno independientemente seleccionados. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un alquilo que es sustituido por al menos un sustituyente de halógeno. El término "oxo" se refiere a =O .

El término "oxi" se refiere a un sustituyente de éter y se puede representar como -O- .

El término "alcoxi" se refiere a un alquilo enlazado a un oxígeno, que también se puede representar como -O-R , donde la R representa el grupo alquilo. Algunos ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término "alquiltio" significa -S-alquilo. Por ejemplo, "metiltio" es -S-CH_3 . Otros ejemplos de alquiltio incluyen etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

El término "alquilcarbonilo" significa -C(O)-alquilo . Algunos ejemplos de alquilcarbonilo incluyen metilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, pentilcarbonilo y hexilcarbonilo.

El término "aminoalquilcarbonilo" significa -C(O)-alquil-NH_2 .

El término "alcoxicarbonilo" significa -C(O)-O-alquilo . Algunos ejemplos de alcoxicarbonilo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo y hexiloxicarbonilo. En otra modalidad, cuando el átomo de carbono del carbonilo se une a un átomo de carbono de un segundo alquilo, el grupo funcional resultante es un éster.

Los términos "tio" y "tia" significan un átomo de azufre divalente, y tal sustituyente se puede representar como -S-. Por ejemplo, un tioéter se representa como "alquil-tio-alquilo", o bien, como alquil-S-alquilo.

El término "tiol" se refiere a un sustituyente de sulfhidrilo y se puede representar como -SH.

El término "tiona" se refiere a =S .

El término "sulfonilo" se refiere a $\text{-S(O)}_2\text{-}$. De esta manera, por ejemplo, "alquil-sulfonil-alquilo" se refiere a alquil- $\text{S(O)}_2\text{-alquilo}$. Algunos ejemplos de alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.

El término "aminosulfonilo" significa $-S(O)_2-NH_2$.

El término "sulfinilo" o "sulfóxido" significa $-S(O)-$. De esta manera, por ejemplo, "alquilsulfinilalquilo" o "alquilsulfoxidoalquilo" se refiere a $alquil-S(O)-alquilo$. Algunos ejemplos de grupos alquilsulfinilo incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, butilsulfinilo y hexilsulfinilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo saturada o parcialmente saturada, que contiene un total de 3 a 14 átomos en el anillo. Por lo menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), con los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados del grupo formado por carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heterocicloalquilo también puede comprender 2 o 3 anillos fusionados conjuntamente, donde por lo menos un anillo contiene un heteroátomo que actúa como un átomo en el anillo (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente de heterocicloalquilo, el átomo en el anillo del sustituyente de heterocicloalquilo que se enlaza al grupo puede ser el o los heteroátomos, o puede ser un átomo de carbono en el anillo, donde el átomo de carbono en el anillo puede estar en el mismo anillo como el o los heteroátomos, donde el átomo de carbono en el anillo puede estar en un diferente anillo del o de los heteroátomos. Asimismo, si, a su vez, el sustituyente de heterocicloalquilo es sustituido por un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente se puede enlazar al o a los heteroátomos, o

se puede enlazar a un átomo de carbono en el anillo, donde el átomo de carbono en el anillo puede estar en el mismo anillo como el o los heteroátomos, o donde el átomo de carbono en el anillo puede estar en un diferente anillo del o de los heteroátomos.

Algunos ejemplos de heterocicloalquilo son, entre otros, azaciclobutano, 1,3-diazatidina, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, 2-imidazolina, imidazolidina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperidina, 1,2-diazaciclohexano, 1,3-diazaciclohexano, 1,4-diazaciclohexano, octahidroazocina, oxaciclobutano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,2-dioxaciclohexano, 1,3-dioxaciclohexano, 1,4-dioxaciclohexano, 1,3-dioxolano, tiaciclobutano, tiociclopentano, 1,3-ditiolano, tiaciclohexano, 1,4-ditiano, 1,3-oxatialano, morfolina, 1,4-tiaxano, 1,3,5-tritiano y tiomorfolina.

El término "heterocicloalquilo" también incluye sustituyentes que se fusionan con un anillo aromático de C_6-C_{10} o con un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, donde un grupo que tiene tal grupo heterocicloalquilo fusionado como un sustituyente se enlaza a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Cuando tal grupo heterocicloalquilo fusionado es sustituido por uno o más sustituyentes, el o los sustituyentes, a menos que se especifique otra cosa, se enlazan cada uno a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. El anillo

aromático de C₆-C₁₀ fusionado o un anillo heteroaromático de 5-10 miembros puede ser opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀ o =O.

El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo, en el cual por lo menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), con los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados del grupo formado por carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un solo anillo, o 2 o 3 anillos fusionados. Algunos ejemplos de sustituyentes de heteroarilo incluyen sustituyentes en el anillo de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes en el anillo de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes en el anillo fusionados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y anillos fusionados de 6/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. El término "heteroarilo" también incluye piridil N-óxidos y grupos que contienen un anillo de piridina N-óxido.

Algunos ejemplos de heteroarilos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetradidrofuranilo, tiofenilo (también

conocido como "tiofuranilo"), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiaodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (que incluyen oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolil (también conocido como "furazanilo") o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (que incluyen 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (que incluyen 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo (que incluyen 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo (también conocido como "azinilo"), piperidinilo, diazinilo (que incluyen piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo" o "pirimidilo"), o pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (que incluyen s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), como triazinilo (también conocido 1,2,4-triazinilo) y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")), oxazinilo (que incluyen 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo, o 1,4-

oxazinilo), isoxazinilo (que incluyen o-isoxazinilo o p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (que incluyen 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (que incluyen 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

Algunos ejemplos de heteroarilos de 2 anillos fusionados incluyen, indolizininilo, pirindinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizininilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (que incluyen pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo o pirido[4,3-b]-piridinilo) y pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo, benzazinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo, benzopiraniilo, benzotiopiraniilo, benzoxazolilo, indoxazinilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuraniilo, isobenzofuraniilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, benzisoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

Algunos ejemplos de heteroarilos o heterocicloalquilos de 3 anillos fusionados incluyen 5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina, 4,5-dihidroimidazo[4,5,1-hi]indol, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1]benzazepina y dibenzofuraniilo.

El término "heteroarilo" también incluye sustituyentes tales como piridilo y quinolinilo, que se fusionan a un anillo carbocíclico de C₄-C₁₀, tal como un anillo carbocíclico de C₅ o C₆, o a un anillo heterocíclico de 4-10 miembros, donde un grupo

que tiene tal grupo arilo fusionado como un sustituyente se enlaza a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. Cuando tal grupo heteroarilo fusionado es sustituido por uno o más sustituyentes, el o los sustituyentes, a menos que se especifique otra cosa, se enlazan cada uno a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. El anillo carbocíclico de C₄-C₁₀ fusionado o heterocíclico de 4-10 miembros puede ser opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀ o =O.

El término "etileno" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-. El término "etineleno" se refiere al grupo -CH=CH-. El término "propileno" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-CH₂-. El término "butileno" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-. El término "metilenoxi" se refiere al grupo -CH₂-O-. El término "metilentioxi" se refiere al grupo -CH₂-S-. El término "metilenamino" se refiere al grupo -CH₂-N(H)-. El término "etilenoxi" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-O-. El término "etilentioxi" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-S-. El término "etilenamino" se refiere al grupo -CH₂-CH₂-N(H)-.

Un sustituyente es "sustituible" si comprende por lo menos un átomo de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno que se enlaza a uno o más átomos de hidrógeno. De esta manera, por ejemplo, hidrógeno, halógeno y ciano no caen dentro de esta definición. Si un sustituyente se describe como "sustituido", en el lugar de un

sustituyente de hidrógeno en un carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno del sustituyente se encuentra un sustituyente no de hidrógeno. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente de alquilo sustituido es un sustituyente de alquilo, donde por lo menos un sustituyente no de hidrógeno se encuentra en el lugar de un sustituyente de hidrógeno en el sustituyente de alquilo.

Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede que sea (1) no sustituido o (2) sustituido. Cuando un sustituyente está comprendido de varios segmentos específicos, a menos que se indique otra cosa, el segmento específico final debe servir como el punto de unión al resto de la molécula. Por ejemplo, en un sustituyente A-B-C, el segmento específico C se une al resto de la molécula. Si los sustituyentes se describen como "independientemente seleccionados" de un grupo, cada sustituyente se selecciona en forma independiente del otro. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente al o a los sustituyentes.

Composiciones farmacéuticas

Se proporcionan adicionalmente composiciones farmacéuticas para prevención y/o tratamiento de un sujeto, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un excipiente "farmacéuticamente aceptable" es uno que no es biológicamente ni de otra manera no recomendable, es decir, el material se puede administrar a un sujeto sin causar ningún efecto biológico indeseable ni interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica que lo contiene. Se puede seleccionar un portador para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y para minimizar cualquiera de los efectos secundarios adversos del sujeto, como sería bien conocido por una persona versada en la técnica. El portador puede ser un sólido, un líquido o ambos.

Los compuestos divulgados se pueden administrar por cualquier vía adecuada, de preferencia en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis efectiva para el tratamiento o la prevención propuesta. Por ejemplo, los compuestos activos y composiciones se pueden administrar por vía oral, rectal, parenteral, ocular, inhalante o tópica. En particular, la administración puede ser de tipo epicutánea, inhalación, enema, conjuntiva, gotas para los ojos, gotas para los oídos, alveolar, nasal, intranasal, vaginal, intravaginal, transvaginal, ocular, intraocular, transocular, enteral, oral, intraoral, transoral, intestinal, rectal, intrarrectal, transrectal, inyección, infusión, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracerebral, intraventricular, intracerebro-ventricular, intracardiaca, subcutánea, intraósea, intradérmica, intratecal, intraperitoneal, intravesical,

intracavernosal, intramedular, intraocular, intracranial, transdérmica, transmucosal, transnasal, inhalación, intracisternal, epidural, peridural, intravitreal, etc.

Los portadores adecuados y sus formulaciones se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (19^a edición) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995. La administración oral de una forma de dosis sólida se puede, por ejemplo, presentar en unidades discretas tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, trociscos, pastillas o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada de al menos uno de los compuestos o las composiciones divulgadas. En algunas formas, la administración oral puede darse en forma de polvo o gránulo. En algunas formas, la forma de dosis oral es sublingual, como por ejemplo, una pastilla. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos de la fórmula I generalmente se combinan con uno o más adyuvantes. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores o se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

En algunas formas, la administración oral puede estar en una forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados

en la técnica (por ejemplo, agua). Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes de humectación, emulsificación, suspensión, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

En algunas formas, las composiciones divulgadas pueden comprender una forma de dosis parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intraperitonealmente, inyecciones intramusculares, inyecciones intrasternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión, agentes de humectación y/o agentes de suspensión adecuados. Normalmente, una cantidad apropiada de un portador farmacéuticamente aceptable se utiliza en la formulación para hacer que la formulación sea isotónica. Algunos ejemplos del portador farmacéuticamente aceptable incluyen, entre otros, solución salina, solución de Ringer y solución de dextrosa. Otros excipientes aceptables incluyen, entre otros, espesantes, diluyentes, soluciones reguladoras, conservadores, agentes activos en la superficie, etc.

También se pueden utilizar otros materiales portadores y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas divulgadas se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas farmacéuticas bien conocidas,

tal como formulación efectiva y procedimientos de administración. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones efectivas y procedimientos de administración son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto estándares. La formulación de fármacos se analiza en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, y colaboradores, Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Kibbe, y colaboradores, Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Edición), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos divulgados se pueden utilizar, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento o la prevención de varias afecciones o estados mórbidos. La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran con tan poca diferencia horaria que la presencia de uno altera los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos se pueden administrar simultánea, concurrente o secuencialmente.

Se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, clatrato o profármacos farmacéuticamente aceptados del mismo, además de un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones también pueden comprender agentes adicionales. Estas composiciones son útiles para modular la

actividad del receptor de neuroquinina (NK_1) para así mejorar la prevención y el tratamiento del receptor de NK_1 asociado a enfermedades tales como náuseas y vómitos, disfunción vesical, depresión o ansiedad.

En algunas formas, se divulgan composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar un sujeto, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.. En algunas otras formas, se divulgan composiciones farmacéuticas, que además comprenden uno o más agentes terapéuticos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas, dicho agente terapéutico corresponde a un antagonista de 5-HT₃, un antagonista de NK_1 o dexametasona. En algunas otras formas, dicho antagonista de 5-HT₃ corresponde a un ondansetrón, palonosetrón, granisetron o tropisetron, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Métodos

Todos los métodos de la invención se pueden practicar con un compuesto de la invención solos o en combinación con otros agentes.

Tratar

Los compuestos y las composiciones descritas antes son útiles para la inhibición, reducción, prevención y/o tratamiento

de enfermedades que se modulan fisiopatológicamente mediante el receptor de neuroquinina (NK_1). Por consiguiente, en algunas formas, se divulgan métodos para prevenir y/o tratar enfermedades que se modulan fisiopatológicamente mediante el receptor de NK_1 , que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) divulgada antes, o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los sujetos adecuados pueden incluir sujetos mamíferos. Los mamíferos incluyen, entre otros, canino, felino, bovino, caprino, equino, ovino, porcino, roedores, lagomorfos, primates, etc., y abarcan mamíferos en gestación. En algunas formas, los humanos son los sujetos. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y pueden encontrarse en cualquier etapa de desarrollo.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , donde dicha enfermedad se refiere a náuseas y vómitos, disfunción vesicular, depresión o ansiedad.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , donde las náuseas y los vómitos corresponden a náuseas y vómitos provocados por la quimioterapia (CINV), náuseas y vómitos provocados por la radioterapia (RINV), o náuseas y vómitos postoperatorios (PONV).

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , donde las náuseas y los vómitos son provocados por quimioterapia moderada o altamente emetogénica. En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , donde las náuseas y los vómitos corresponden a una fase aguda y/o tardía de CINV.

"Emesis aguda" se refiere al período correspondiente a las primeras 24 horas luego de un episodio que incluya emesis. "Emesis tardía" se refiere al segundo, tercer, cuarto y quinto período de 24 horas luego de un episodio que incluya emesis. Cuando se dice que un tratamiento es efectivo durante la fase tardía, se entenderá que la efectividad del tratamiento es estadísticamente importante durante toda la fase tardía, sin importar si el tratamiento es efectivo durante cualquier período en particular de 24 horas de la fase tardía. También se entenderá que el método se puede definir según su efectividad durante cualquier período de 24 horas de la fase tardía. Así, a menos que se especifique lo contrario, también se podría practicar cualquiera de los métodos para tratar las náuseas y/o los vómitos durante las fases tardías, como se describe anteriormente, para tratar las náuseas y los vómitos durante el segundo, tercero, cuarto o quinto período de 24 horas luego de un episodio que provoque emesis, o una combinación de ellos.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK₁, donde dichas fases agudas y/o tardías de CINV son provocadas por quimioterapia moderada o altamente emetogénica. "Quimioterapia altamente emetogénica" se refiere a la quimioterapia que tiene un alto grado de potencial emetogénico e incluye quimioterapia a base de carmustina, cisplatino, ciclofosfamida $\geq 1.500 \text{ mg/m}^2$, dacarbacina, dactinomicina, mecloretamina y estreptozotocina. "Quimioterapia moderadamente emetogénica" se refiere a la quimioterapia que tiene un grado moderado de potencial emetogénico e incluye quimioterapia a base de carboplatino, ciclofosfamida $< 1.500 \text{ mg/m}^2$, citarabina $> 1 \text{ mg/m}^2$, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecan y oxaliplatino.

En una modalidad preferida, los métodos de la presente invención son eficaces para tratar emesis aguda y tardía producto de la quimioterapia moderada y altamente emetogénica, a partir de una sola dosis del derivado de netupitant administrado antes de la quimioterapia, opcionalmente junto con otros ingredientes activos.

Un régimen especialmente preferido para tratar la emesis, especialmente la emesis inducida por la quimioterapia, incluye un derivado de netupitant de la presente invención, un antagonista de 5-HT₃, tal como palonosetrón o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, además de un corticosteroide como dexametasona. Un régimen fijo adecuado para tratar CINV agudo y tardío incluye una sola administración del derivado denetupitant el día 1 (de preferencia antes de la quimioterapia), una sola administración del antagonista de 5-HT3 el día 1 (de preferencia antes de la quimioterapia). Se agrega opcionalmente un corticosteroide a la combinación en el día 1, y cuando se administra la quimioterapia altamente emetogénica, también en los días 2, 3 y 4. Una dosis intravenosa preferida de HCl de palonosetrón corresponde a 0,25 mg según el peso de la base libre. Las dosis preferidas de dexametasona corresponden a 12 mg oralmente el día 1, seguida de 8 mg oralmente los días 2, 3 y 4 para la quimioterapia altamente emetogénica.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , donde dicha disfunción vesicular se selecciona entre urgencia, frecuencia, polaquiuria, nicturia, bajo tiempo de aplazamiento, umbral de volumen sub óptimo, y vejiga neurógena, o una combinación de los mismos.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , donde dicho compuesto, o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por una o más de las vías seleccionadas del

grupo formado por administración rectal, bucal, sublingual, intravenosa, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intraperitoneal, oral, gotas para los ojos, parenteral y tópica.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , donde dicha administración se logra mediante la administración intravenosa de dicho compuesto o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo en forma líquida.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , especialmente por derivados de netupitant, donde dicha administración se logra mediante la administración oral de dicho compuesto o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , donde dicho derivado de netupitant se administra oralmente a una dosis que va desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg, o aproximadamente 300 mg, según el peso del componente de netupitant de la molécula.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas

fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , especialmente por derivados de netupitant, donde dicho compuesto o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía intravenosa a una dosis que va desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg, o aproximadamente 100 mg, según el peso del componente de netupitant de la molécula.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , especialmente por derivados de netupitant, donde dicho compuesto o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo se formula para obtener una concentración que va desde aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml, desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg/ml, desde aproximadamente 7 a aproximadamente 2 mg/ml, o aproximadamente 10 mg/ml, según el peso del componente de netupitant de la molécula.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , donde dicho compuesto o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una sola dosis al día, una sola dosis durante una terapia de varios días (por ejemplo, un régimen terapéutico de cinco días para emesis tardía) o en dosis

múltiples al día. En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK₁, donde dichas dosis múltiples van de 2 a 4 dosis al día.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK₁, además de comprender la administración de uno o más agentes terapéuticos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas otras formas, dicho agente terapéutico corresponde a un antagonista de 5-HT₃, un antagonista de NK₁ o dexametasona. En algunas otras formas, dicho antagonista de 5-HT₃ corresponde a un ondansetrón, palonosetrón, granisetrón o tropisetrón, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En incluso algunas otras formas, dicho antagonista de 5-HT₃ corresponde a un palonosetrón o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas otras formas, la dosis oral de palonosetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo va desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2,0 mg, desde aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 1,0 mg, desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,75 mg, o aproximadamente 0,5 mg. En algunas otras formas, la dosis intravenosa de palonosetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo va desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2,0 mg, desde aproximadamente 0,075 mg a aproximadamente 1,5 mg, desde aproximadamente 0,1 mg a

aproximadamente 1,0 mg, desde aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 0,75 mg, o aproximadamente 0,25 mg. En algunas otras formas, dicho palonosetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula para tener una concentración de aproximadamente 0,25 mg/5 mL.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , además de comprender la administración de uno o más agentes terapéuticos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho agente terapéutico corresponde a un antagonista de NK_1 que es 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamida (netupitant). En una modalidad, el netupitant se administra junto con GA8, y la relación de GA8 con netupitant es mayor que 1:200 o 1:100.

En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , donde el sujeto es un humano. En algunas otras formas, se divulgan métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son moduladas fisiopatológicamente por el receptor de NK_1 , donde se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para la enfermedad o la administración.

Una persona de habilidad ordinaria en la técnica para tratar tales enfermedades será capaz, sin experimentación indebida y

basándose en el conocimiento personal y la divulgación de esta solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I para una enfermedad dada. En otras formas, se divulgan métodos para prevenir y/o tratar un sujeto, que comprenden adicionalmente uno o más agentes terapéuticos.

Más definiciones de términos

1. Un, uno/una, el/la

Como se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno/una" y "el/la" incluyen referentes plurales ("unos/unas", "los/las"), a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. De esta manera, por ejemplo, la referencia a "un portador farmacéutico" no solo incluye portadores únicos, sino que mezclas de dos o más de tales portadores y otros similares.

2. Abreviaturas

Se puede utilizar abreviaturas, que son bien conocidas para una persona de habilidad ordinaria en la técnica (por ejemplo, "h" o "hr" para hora u horas, "g" o "gm" para gramo(s), "mL" para mililitros y "rt" para temperatura ambiente, "nm" para nanómetros, "M" para molar y abreviaciones similares).

3. Aproximadamente

El término "aproximadamente", cuando se utiliza para modificar la cantidad de un ingrediente de una composición,

concentraciones, volúmenes, temperatura de proceso, tiempo de proceso, rendimientos, gastos de flujo, presiones y valores similares, e intervalos de los mismos, empleados para describir las modalidades de la descripción, se refiere a una variación de la cantidad numérica que puede ocurrir, por ejemplo, por causa de los procedimientos normales de medición y manejo utilizados para elaborar los compuestos, composiciones, concentrados o formulaciones de uso; por causa del error inadvertido en estos procedimientos; por causa de diferencias en la manufactura, fuente o pureza de los materiales o ingredientes iniciales utilizados para llevar a cabo los métodos; y por otras consideraciones similares. El término "aproximadamente" también abarca cantidades que difieren debido al envejecimiento de una composición o formulación con una concentración o mezcla inicial específica, y cantidades que difieren debido a la mezcla o el procesamiento de una composición o formulación con una concentración o mezcla inicial específica. Si las modifica el término "aproximadamente", las reivindicaciones adjuntas incluyen equivalentes para estas cantidades.

4. Comprende

Por toda la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, la palabra "comprende" y sus variaciones, tales como "que comprende" y "comprender", significa "que incluye(n), entre otros", y no es excluyente de, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros ni etapas.

5. Publicaciones

En toda esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones. A fin de documentar con mayor profundidad el estado del arte al cual pertenece esta invención, las divulgaciones de estas publicaciones se deben considerar como referencias individuales, especialmente, y en sus totalidades para el material contenido en ellas y que se analiza en la oración en la cual se basa la referencia.

6. Sujeto

A lo largo del presente documento, "sujeto" se usa con el significado de individuo. De esta manera, el "sujeto" puede incluir, por ejemplo, animales domesticados, tales como gatos, perros, etc.; ganado (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.); animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, conejillo de indias, etc.); mamíferos, mamíferos no humanos, primates, primates no humanos, roedores, aves, reptiles, anfibios, peces y cualquier otro animal. El sujeto puede ser un mamífero tal como un primate o un humano. El sujeto también puede no corresponder a un ser humano.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a aquellas personas de habilidad ordinaria en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo se elaboran y evalúan los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o

x²

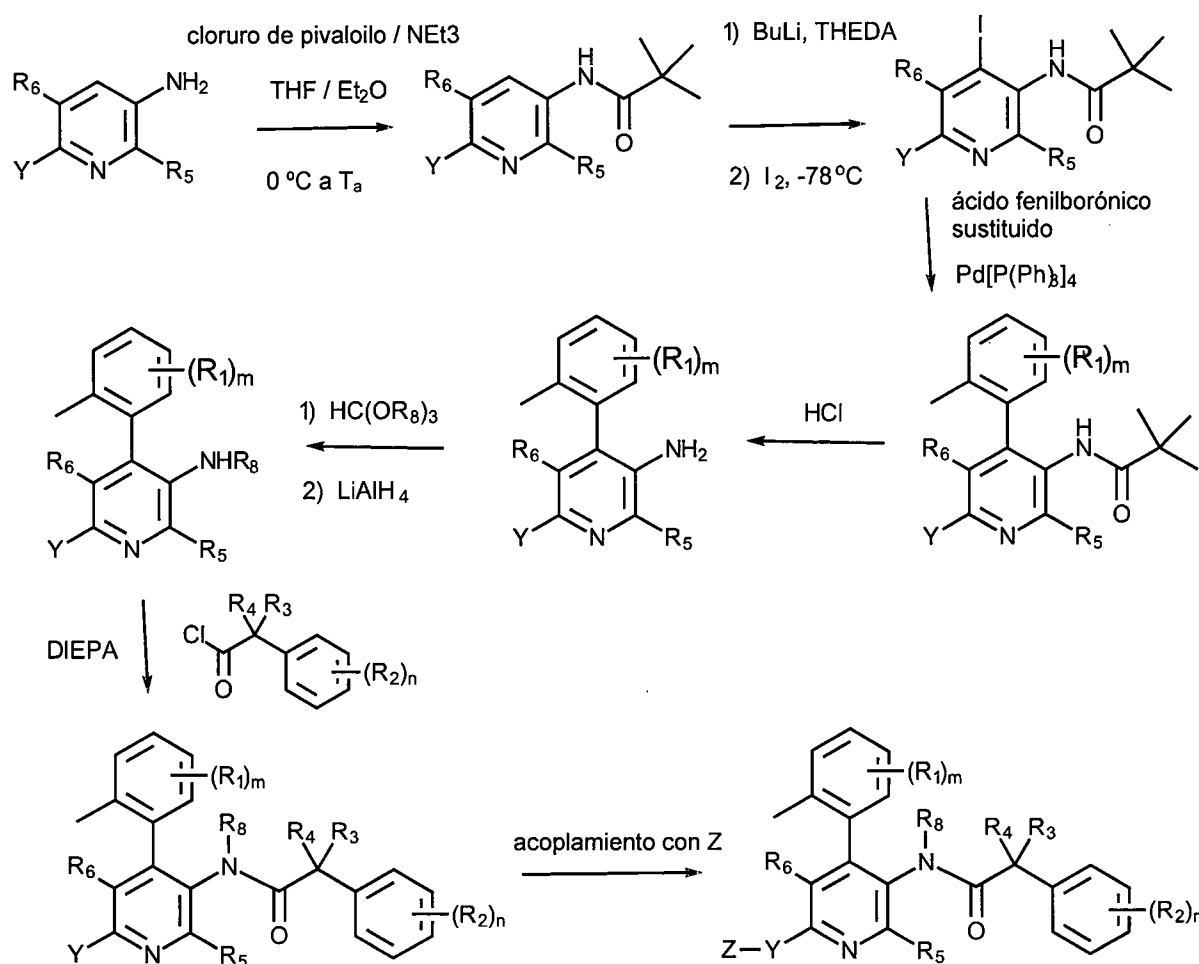
métodos reivindicados en el presente documento, y su único propósito es el de ejemplificar y no el de limitar la divulgación. Se han hecho esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se debe tener en cuenta que puede haber algunos errores y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o a temperatura ambiente, y la presión corresponde a la atmosférica o se le aproxima.

Ejemplo 1

Preparación de compuestos de la fórmula (I)

Los siguientes ejemplos corresponden a la preparación de compuestos de la fórmula (I). Este ejemplo tiene como único propósito ejemplificar y no limitar la divulgación.

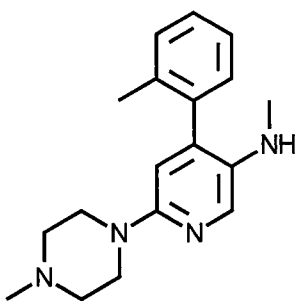
Esquema general de preparación de compuestos de fórmula (I)



Esquema 1

También se divulgan otros procedimientos generales de preparación de compuestos similares al intermedio 1 del esquema 1 en las Patentes de EE. UU. N.º 6,303,790, 6,531,597, 6,297,375 y 6,479,483, como referencias individuales, especialmente, y en sus totalidades para el material contenido en ellas que sea relevante para la preparación del intermedio I.

Síntesis de metil-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-amina



Paso 1:

Se enfrió 13,0 g (82,5 mMol) de ácido 6-cloro-nicotínico en 65 ml de THF hasta llegar a 0 °C y se agregó 206,3 ml (206,3 mMol) de una solución de cloruro de o-tolilmagnesio (1M en THF) durante 45 minutos. La solución obtenida se agitó durante 3 horas más a 0 °C, y durante la noche a temperatura ambiente. Se enfrió hasta llegar a -60 °C y se agregó 103,8 ml (1,8 Mol) de ácido acético, seguido de 35 ml de THF y 44,24 g (165 mMol) de dihidrato de acetato de manganeso(III). Luego de 30 minutos a -60 °C y una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se eliminó el THF a presión reducida. El residuo se dividió entre agua y diclorometano, y se extrajo. El producto crudo se filtró en gel de sílice (eluyente: acetato etílico/toluenp/ácido fórmico 20:75:5); luego, se dividió entre 200 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio a medio saturar y 100 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con 50 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio a medio saturar. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con 25 ml

de HCl acuoso al 25 % y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y concentraron a presión reducida para así obtener 10,4 g (51 %) de ácido 6-cloro-4-o-tolil-nicotínico, como una espuma amarilla. MS (ISN): 246 (M-H, 100), 202 (M-CO₂H, 85), 166 (36).

Paso 2:

A una solución de 8,0 g (32,3 mMol) de ácido 6-cloro-4-o-tolil-nicotínico en 48,0 ml THF, se le agregó 3,1 ml (42,0 mMol) de cloruro de tionilo y 143 μl (1,8 mMol) de DMF. Luego de 2 horas a 50 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a una solución de 72.5 ml de hidróxido de amonio acuoso al 25 % y 96 ml de agua enfriada hasta llegar a 0 °C. Luego de 30 minutos a 0 °C, se eliminó el THF a presión reducida, y la capa acuosa se extrajo con acetato etílico. La eliminación del solvente arrojó 7,8 g (98 %) de 6-cloro-4-o-tolil-nicotinamida, como una espuma beige cristalina. MS (ISP): 247 (M+H⁺, 100).

Paso 3:

Se calentó 1,0 g (4,05 mMol) de 6-cloro-4-o-tolil-nicotinamida en 9,0 ml de 1-metil-piperazina hasta llegar a 100 °C durante 2 horas. El exceso de N-metil-piperazina se eliminó sometiendo la solución al vacío, y el residuo se filtró en gel de sílice (eluyente: diclorometano) para así obtener 1,2 g (95 %) de 6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida como una espuma amarillo claro cristalina. MS (ISP): 311 (M+H⁺, 100), 254 (62).

Paso 4:

Se agregó una solución de 0,2 g (0,6 mMol) de 6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida en 1,0 ml de metanol a una solución de 103 mg (2,6 mMol) de hidróxido de sodio en 1,47 ml (3,2 mMol) de NaOCl (13 %) y se calentó durante 2 horas a 70 °C. Luego de eliminar el metanol, la capa acuosa se extrajo con acetato etílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida, y el residuo se filtró en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 4:1) para así obtener 100 mg (70 %) 6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-ilamina como una resina café. MS (ISP): 283 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 226 (42).

Paso 5:

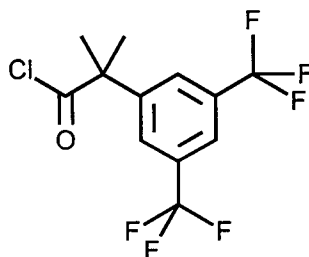
Se agregó 2,15 ml (11,6 mMol) de metóxido de sodio en metanol durante 30 minutos a una suspensión de 0,85 g (4,6 mMol) de N-bromosuccinimida en 5,0 ml de diclorometano que se enfrió hasta llegar a -5 °C. La mezcla de reacción se agitó 16 horas a -5 °C. Todavía a esta temperatura, se agregó una solución de 1,0 g (3,1 mMol) de 6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida en 5,0 ml de metanol durante 20 minutos y se agitó durante 5 horas. Se agregó 7,1 ml (7,1 mMol) de HCl a 1 N acuoso y 20 ml de diclorometano. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua desionizada. Las fases acuosas se extrajeron con diclorometano, se llevaron a pH=8 con NaOH a 1 N acuoso y luego se extrajeron con diclorometano. Los extractos orgánicos

posteriores se combinaron, secaron (Na_2SO_4) y concentraron para así obtener 1,08 g (cuant.) éster [6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-de ácido metilcarbámico, como una espuma gris. MS (ISP): 341 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 284 (35).

Paso 6:

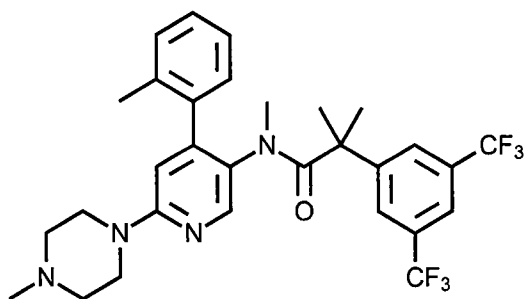
Se agregó una solución de 0,5 g (1,4 mMol) de éster [6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-de ácido metilcarbámico en 3,0 ml de diclorometano durante 10 minutos a una solución de 1,98 ml (6,9 mMol) de Red-Al.RTM. (70 % en tolueno) y 2,5 ml de tolueno (exotérmico, frío con un baño de agua para evitar que la temperatura suba sobre 50 °C). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a 50 °C en CH_2Cl_2 , se extrajo con acetato etílico y se enfrió hasta llegar a 0 °C. Se agregó cuidadosamente 4 ml de NaOH a 1 N acuoso (exotérmico) durante 15 minutos, seguido por 20 ml de acetato etílico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato etílico. Los extraídos orgánicos combinados se lavaron con agua desionizada y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron a presión reducida para así obtener 0,37 g (89 %) de metil-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-amina como una resina naranja. MS (ISP): 297 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Síntesis de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo



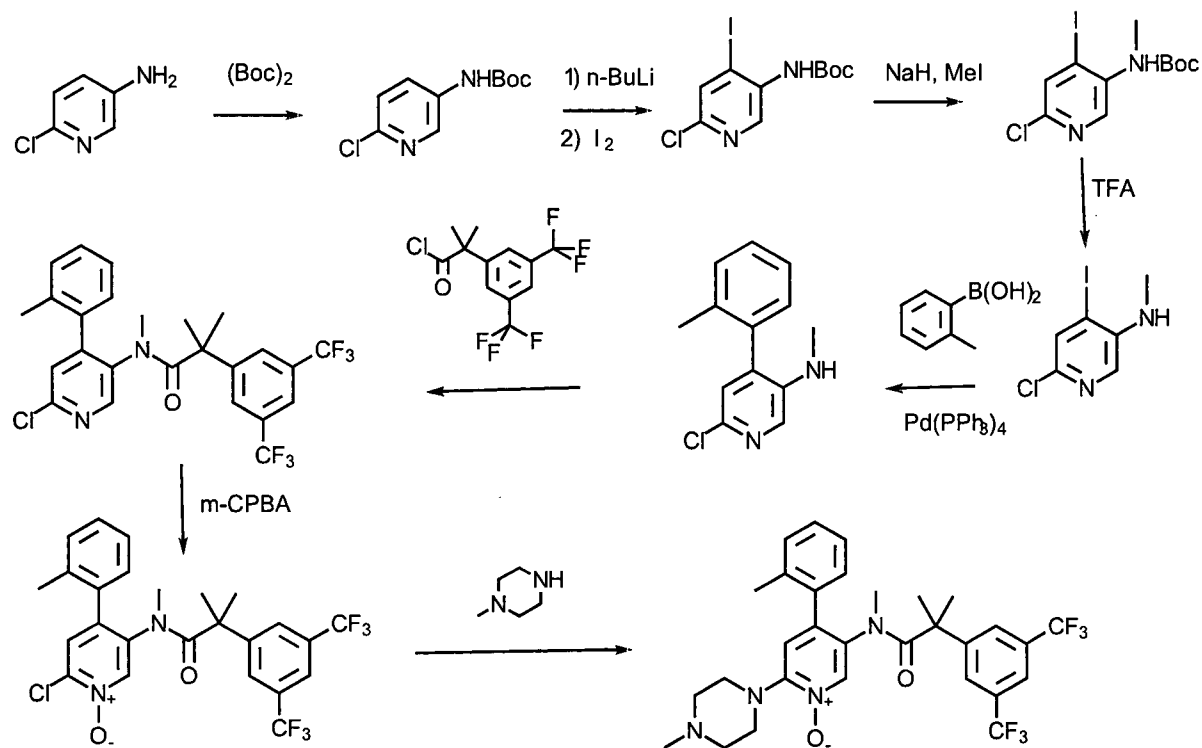
Se disolvieron 15,0 g (50 mmol) de ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propiónico en 127,5 ml de diclorometano en presencia de 0,75 ml de DMF. Se agregaron 8,76 ml (2 eq.) de cloruro de oxalilo; luego de 4,5 horas, la solución se evaporó mediante rotación hasta que se deshidrató. Se agregaron 9 ml de tolueno, y la solución resultante se volvió a evaporar mediante rotación; luego, se volvió a secar sometida a vacío intenso, lo que produjo 16,25 g (cuant.) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo como un aceite amarillo de un 86 % de pureza según el análisis de HPLC. NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,86 (s br, 1H); 7,77, (s br, 2H, 3 H_{arom}); 1,77 (s, 6H, 2 CH₃).

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



Una solución de 20 g (67,5 mmol) de metil-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-amina y 17,5 ml (101 mmol) de N-etildiisopropilamina en 200 ml de diclorometano se enfrió en un baño de hielo, y se agregó una solución de 24 g (75 mmol) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo en 50 ml de diclorometano gota a gota. La temperatura de la mezcla de reacción de aumentó a entre 35 y 40 °C durante 3 horas, se enfrió hasta volver a temperatura ambiente y se agitó con 250 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna por aplicación de presión (*flash*) para así obtener 31,6 g (81 %) de 2-(3,5-bis(trifluorometil-fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamida como cristales blancos. M.P. 155-157 °C; MS m/e (%): 579 (M+H⁺, 100).

Síntesis de 1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridina



Esquema 2

Paso 1:

La solución de 6-cloropiridin-3-amina (115 g, 0,898 mol) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (215,4 g, 0,988 mol) en 900 mL de dioxano se hizo refluir durante la noche. La solución resultante se vertió en 1.500 mL de agua. El sólido resultante se recolectó, lavó con agua y volvió a cristalizar a partir de EtOAc para así obtener 160 g de (6-cloropiridin-3-il)carbamato terc-butílico como un sólido blanco (rendimiento de 78,2 %).

Paso 2:

A la solución de (6-cloropiridin-3-il)carbamato terc-butílico (160 g, 0,7 mol) en 1 L de THF anhidro, se le agregó n-BuLi (600 mL, 1,5 mol) a -78°C en atmósfera de N_2 . Una vez finalizada la adición, la solución se agitó a -78°C durante 30 minutos, y se agregó la solución de I_2 (177,68 g, 0,7 mol) en 800 mL de THF anhidro. Luego, la solución se agitó a -78°C durante 4 horas. La TLC indicó el término de la reacción. Se agregó agua para enfriar rápidamente, y EtOAc para extraer dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y purificaron mediante cromatografía de columna por aplicación de presión (*flash*) para así obtener 80 g de (6-cloro-4-yodopiridin-3-il)carbamato terc-butílico como un sólido amarillo (32,3 %).

Paso 3:

A la solución de (6-cloro-4-yodopiridin-3-il)carbamato terc-butílico (61 g, 0,172 mol) en 300 mL de THF anhidro, se le agregó NaH al 60 % (7,6 g, 0,189 mol) a 0°C en atmósfera de N_2 . Una vez finalizada la adición, la solución se agitó durante 30 minutos, y se agregó la solución de MeI (26,92 g, 0,189 mol) en 100 mL de THF seco. Luego, la solución se agitó a 0°C durante 3 horas. La TLC indicó el término de la reacción. Se agregó agua para enfriar rápidamente, y EtOAc para extraer dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para así obtener 63 g de (6-cloro-4-

yodopiridin-3-il)carbamato terc-butílico crudo que se usó en la siguiente desprotección sin purificación adicional.

Paso 4:

A la solución de (6-cloro-4-yodopiridin-3-il)(metil)carbamato terc-butílico (62,5 g, 0,172 mol) en 500 mL de DCM anhidro, se le agregó 180 mL de TFA. Luego, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró para eliminar el solvente y se purificó mediante cromatografía por aplicación de presión (*flash*) para así obtener 45,1 g de 6-cloro-4-yodo-N-metilpiridin-3-amina como un sólido amarillo (rendimiento del 97,3 %).

Paso 5:

A la solución de 6-cloro-4-yodo-N-metilpiridin-3-amina (40,3 g, 0,15 mol) y ácido bórico de 2-metilbenceno (24,5 g, 0,18 mol) en 600 mL de tolueno anhidro, se le agregó 400 mL de solución de Na_2CO_3 a 2 N ac., $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,36 g, 15 mmol) y PPh_3 (7,87 g, 0,03 mmol). La solución se agitó a 100 °C durante 2 horas. Se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se agregó EtOAc para extraer dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, consecutivamente, y se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron y purificaron mediante cromatografía por aplicación de presión (*flash*) para así obtener 19 g de 6-cloro-N-metil-4-(o-tolil)piridin-3-amina como un sólido blanco (rendimiento de 54,6 %).

Paso 6:

82

A la solución de 6-cloro-N-metil-4-(o-tolil)piridin-3-amina (18,87 g, 81,3 mmol) y DMAP (29,8 g, 243,9 mmol) en 200 mL de tolueno anhidro, se le agregó la solución de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo (28,5 g, 89,4 mmol) en tolueno en atmósfera de N₂. La solución se calentó a 120 °C durante 23 horas. Se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente, se vertió en 1 L de solución de NaHCO₃ al 5 % ac., y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, consecutivamente, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y purificaron mediante cromatografía por aplicación de presión (*flash*) para así obtener 35 g de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(o-tolil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamida como un sólido blanco (rendimiento de 83,9 %).

Paso 7:

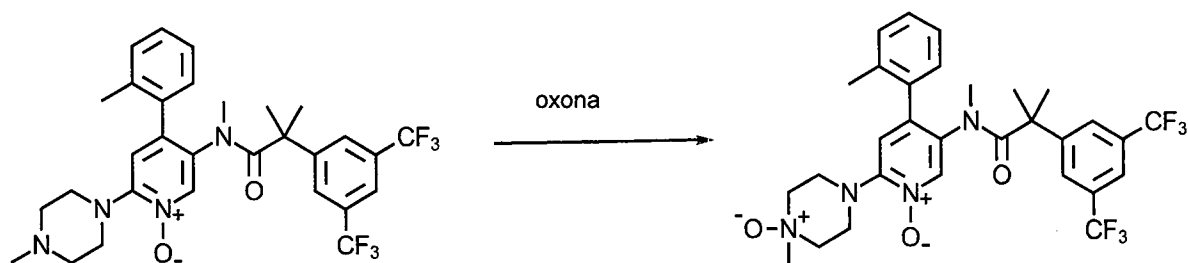
A la solución de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(o-tolil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamida (5,14 g, 10 mmol) en 60 mL de DCM, se le agregó *m*-CPBA (6,92 g, 40 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. Luego, la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución de NaOH a 1 N ac. para realizar dos veces un lavado que permita eliminar el exceso de *m*-CPBA y un subproducto. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró para así obtener 5,11 g de 1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-

N,2-dimetilpropanamida)-2-cloro-4-(o-tolil)piridina crudo como un sólido blanco (rendimiento de 96,4 %).

Paso 8:

A la solución de 1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-2-cloro-4-(o-tolil)piridina crudo (5,1 g, 9,62 mmol) en 80 mL de *n*-BuOH, se le agregó N-metilpiperazina (7,41 g, 74,1 mmol) en atmósfera de N₂. Luego, la solución se agitó a 80 °C durante la noche. Se concentró y purificó mediante cromatografía por aplicación de presión (flash) para así obtener 4,98 g de 1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridina como un sólido blanco (rendimiento de 87,2 %). ¹HNMR (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).

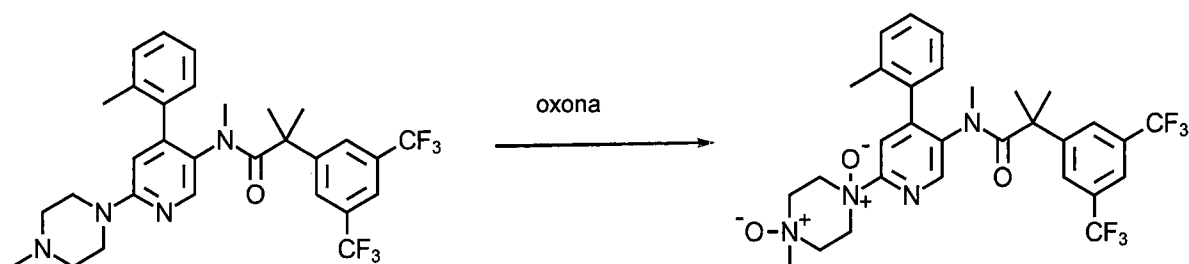
Síntesis de 1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina



Esquema 3

A una solución de 1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridina (3 g, 5,05 mmol) y NaHCO_3 (0,354 g, 12,66 mmol) en 60 mL de MeOH y 15 mL de H_2O , se agregó sal triple de monopersulfato de potasio (1,62 g, 26,25 mmol) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de agitarse durante 4 horas a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , la mezcla de reacción se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía por aplicación de presión (flash) (eluyente: MeOH). El producto se disolvió en DCM, el sólido formado se filtró, y la solución se concentró a presión reducida para así obtener 1,77 g de 1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina como un sólido blanco (rendimiento de 57,4 %). $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 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).

Síntesis de 1,4-dióxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina

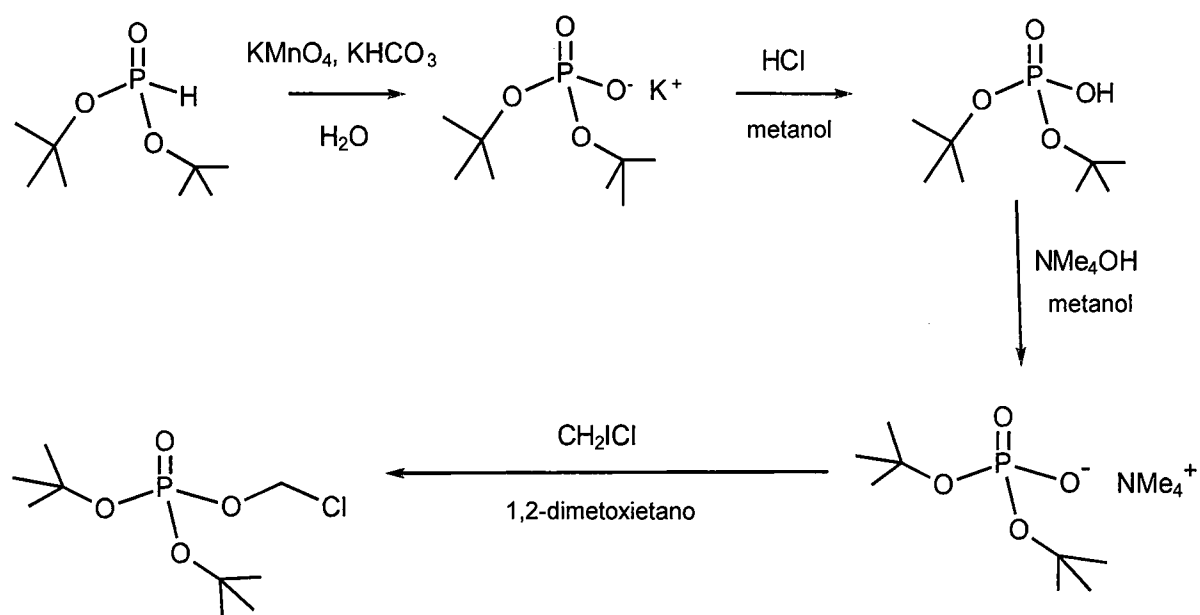


Esquema 4

A la solución de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamida (11,1 g, 19,2 mmol) en 75 ml de metanol, se le agregó bicarbonato de sodio (3,38 g, 40,3 mmol) disuelto en 20 ml de agua. Luego, se agregó oxona (14,75 g, 48,0 mmol) a la solución agitada a temperatura ambiente en 3 a 4 porciones. La suspensión se calentó durante 4 horas a 50 °C. Luego de la filtración de las sales (lavadas con 3 x 8 ml de metanol), el solvente se evaporó a presión reducida y se sustituyó por DCM (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 x 30 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró, concentró y purificó mediante precipitación en tolueno para así obtener 9,3 g 1,4-dióxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-

tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina como un sólido blanco (rendimiento de 80 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, at 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).

Síntesis (A) de di-terc-butil (clorometil) fosfato



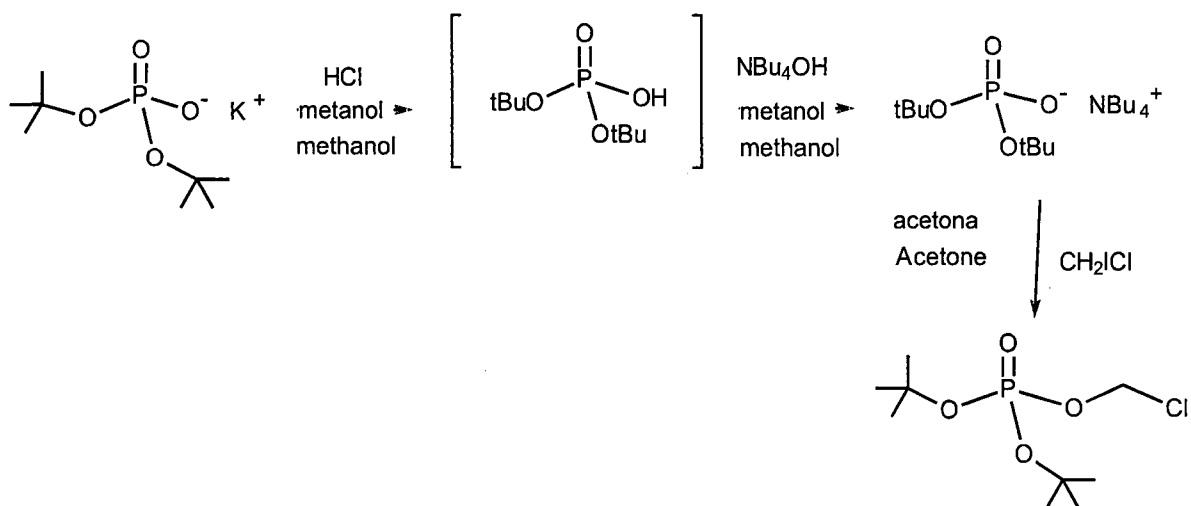
Esquema 5

Se combinó di-terc-butil fosfito (40,36 mmol) con bicarbonato de potasio (24,22 mmol) en 35 ml de agua. La solución se agitó en un baño de hielo y se agregó permanganato de potasio (28,25 mmol) en tres porciones iguales durante un período de una

hora. Luego, la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente durante media hora más. Luego, se incorporó carbono decolorante (600 mg) mientras se aumentaba la temperatura de la reacción hasta 60 °C durante 15 minutos. Luego, la reacción se filtró al vacío para así eliminar el dióxido de magnesio sólido. El sólido se lavó varias veces con agua. Luego, el filtrado se combinó con un gramo de carbono decolorante y se calentó a 60 °C durante otros veinte minutos. La solución se volvió a filtrar para producir una solución incolora, que luego se evaporó en vacío para así obtener sal de potasio de di-terc-butil fosfato cruda. La sal de potasio de di-terc-butil fosfato (5 g, 20,14 mmol) se disolvió en metanol (15 g): a esta solución a 0 °C, se le agregó lentamente un pequeño exceso de HCl concentrado con una agitación eficaz a 0 °C. La adición de ácido causa la precipitación del cloruro de potasio. Luego, el sólido se filtró y lavó con metanol. Después de esto, el compuesto del licor madre se convirtió a la forma de amonio agregando una cantidad molar equivalente de hidróxido de tetrametilamonio (3,65 g, 20,14 mmol) manteniendo fría la reacción mediante un baño de sal/hielo con agitación eficaz. La solución transparente resultante se somete a presión reducida para así obtener el producto crudo. Luego, al di-terc-butil-fosfato de tetrametilamonio disuelto en dimetoxietano en reflujo, se le agregó 4,3 gramos de cloroyodometano (24,16 mmol) y se agitó durante 1 a 2 horas. Posteriormente, la reacción se filtró, y el filtrado se sometió a

presión reducida a fin de concentrar la solución en DME. El di-terc-butil-fosfato clorometílico al 12 a 16 % en DME se usa en la síntesis de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io sin purificación adicional (rendimiento del 60 %): ^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 1,51 (s, 12H), 5,63 (d, 2H, $J=14,8$). ^{31}P -NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ -11,3 (s, 1 P).

Síntesis (B) de di-terc-butil (clorometil) fosfato



Esquema 5A

Se disuelve una sal de potasio de di-terc-butil fosfato (5 g, 20,14 mmol) en metanol (15 g): a esta solución, se le agrega lentamente un leve exceso de HCl concentrado a 0 °C agitando muy bien a 0 °C. La adición del ácido provoca precipitación de cloruro de potasio. Luego, se filtra el sólido y se lava con metanol. El compuesto en el licor de origen luego se convierte en

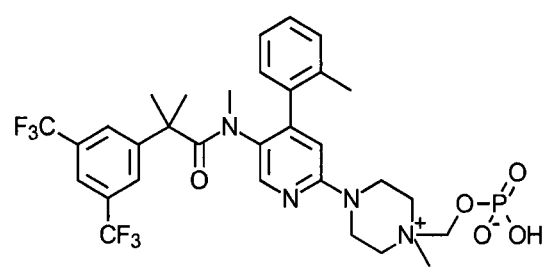
la forma de amonio mediante la adición de una cantidad molar igual de hidróxido de tetrabutilamonio a 1 M en metanol (20,14 mmol) a la vez que mantiene la reacción enfriada a 0 °C agitando muy bien. La solución transparente resultante se somete a presión reducida para así obtener el producto intermedio. Luego, se agrega di-terc-butil-fosfato de tetrabutilamonio disuelto en acetona gota a gota a 53,3 gramos de cloroyodometano (302,1 mmol) y se agita a 40 °C durante 1 a 2 horas. El solvente y el exceso de cloroyodometano se extraen mediante la destilación, la masa de reacción se suspende en TBME y luego se filtra. El filtrado se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y luego el agua se coloca a presión reducida para sustituir el solvente por acetona, es decir, para eliminar el solvente, después de lo cual se reemplaza con acetona. El clorometil di-terc-butil fosfato al 7 a 20 % en acetona se usa en el siguiente paso sin purificación adicional (rendimiento de 70 a 80 %): ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.51 (s, 12H), 5.63 (d, 2H, J=14,8). ³¹P-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ -11,3 (s, 1P).

Estudios de estabilidad desales de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io

A fin de mejorar más la estabilidad y solubilidad de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-

tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io, se sintetizó y evaluó una variedad de sus sales derivadas. Su síntesis se utilizó en: a) la neutralización de las especies deshidratadas de fosfato diácido y sus correspondientes sales de base, o b) una desprotección ácida directa a partir de las especies deshidratadas de fosfato di(terc-butil)-protegidas. La neutralización se realizó con L-histidina, sal de magnesio, N-metil-D-glucamina (dimeglumina) y L-lisina. Ambos procedimientos se probaron en la síntesis de derivados cítricos, mientras que con otros ácidos, se utilizó la reacción de desprotección directa. Las siguientes figuras muestran las estructuras más relevantes.

Especies de ácido de origen



Especies de fosfato diácido	Especies de fosfato protegido
Especies de fosfato dibásico	Especies de clorhidrato de cloruro

Cuando las especies de ácido de origen no se almacenaron en un ambiente seco, se descubrió que se produjo una degradación del 8 % en la primera semana, y sobre el 65 % en los primeros seis meses. Cuando las especies deshidratadas del ácido de origen se mantuvieron a 30 °C en el aire, se produjo una degradación del 0,05 % durante los primeros 7 días, y un total de 7,03 % en seis meses. Cuando las especies deshidratadas del ácido de origen se mantuvieron en argón a temperatura ambiente, se produjo una degradación del 0,13 % en los primeros 7 días, pero luego se mantuvieron esencialmente estables durante seis meses. Los resultados correspondientes a diferentes sales de derivados se muestran en la tabla 1 a continuación.

92

Tabla 1: Resultados representativos de la degradación en sales

Solventes	Aditivos	% de rendimiento	Pureza A % HPLC	Comentarios
MeOH	L-Histidina, 2 eq.	26,6 %	95,94 %	Degradación: +0,70 % en 6 días (en el aire) +0,46 % en 6 días (en argón)
MeOH	Mg(OH) ₂ , 2 eq.	48,6 %	94,11 %	Degradación: +0,81 % en 6 días (en el aire) +0,29 % en 6 días (en argón)
MeOH + DCM, 1:1	Ácido cítrico, 2 eq.	N.A.	94,40 %	De especies protegidas.
MeOH	1. Dioxano de HCl, 4 eq. 2. Ca(OH) ₂	>90 %	94,50 %	De especies protegidas.
MeOH	H ₃ PO ₄ , 85 %, 2 eq.	>90 %	98,81 %	De especies protegidas y retiene 0,39 % de esas especies.
MeOH	HBr, 48 %, 4	84,6 %	96,11 %	De especies

	eq.			protegidas. Producto se degrada rápidamente.
MeOH + DCM, 1:4	CH ₃ SO ₃ H	N.A.	61,54 %	De especies protegidas. El producto NO es estable: contiene 32,45 % de especies en descomposición.
MeOH	NaH ₂ PO ₄ , 4 eq.	N.A.	n.d.	Solo un 1,27 de especies de origen formadas. Reacción deficiente.
MeOH	N-metil-D- glucamina (Meglumina), 2 eq.	N.A.	96,88 %	Degradación: +0,87 % en 6 días (en el aire) +1,52 % en 11 días (en argón)
MeOH	N-metil-D- glucamina (Meglumina), 1 eq.	>99 %	97,42 %	Degradación: +0,77 % en 6 días (en el aire) +0,83 % en 7 días (en argón)
MeOH +	1. NaOH, 3 eq	96,5 %	97,49 %	Degradación:

94

DCM, 5:2	2. Ácido cítrico, 1 eq.			+0,09 % en 2 días (en argón) +0,59 % en 89 días (en argón)
MeOH + DCM, 5:2	1. NaOH, 3 eq. 2. Ácido fumárico, 1 eq.	93,8 %	97,46 %	Degradación: +1,95 % en 14 días (en el aire) +1,80 % en 12 días (en argón)
MeOH	L-lisina, 1 eq.	>99 %	97,62 %	Degradación: +0,69 % en 14 días (en el aire) +0,48 % en 12 días (en argón)

En la figura 1, se presenta una muestra más integral de los resultados de estabilidad, donde el eje horizontal representa el número de días de pruebas y el eje vertical representa el porcentaje de masa de degradación. Las letras alfabéticas se usan para denotar los puntos de datos en el gráfico que corresponden a los valores del porcentaje de degradación para las sales respectivas del mismo compuesto de origen, tal como se describe anteriormente y en la tabla 2 a continuación. Las líneas trazadas corresponden a tendencias generales durante períodos de días para

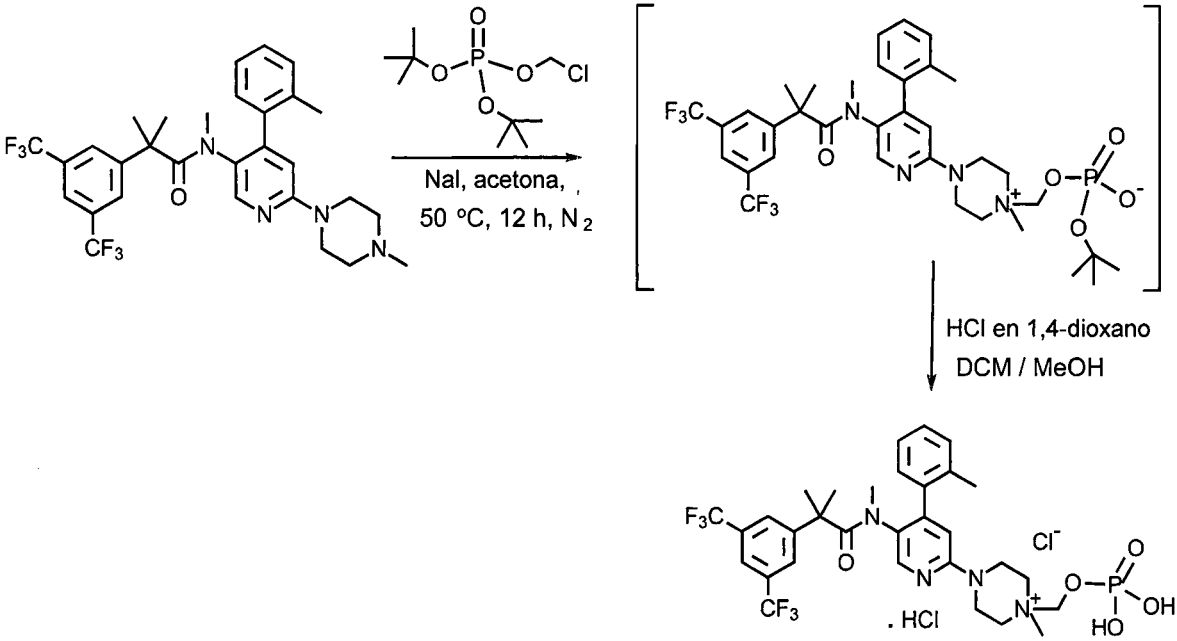
la sal de referencia (sal de disodio) y para las pocas sales que manifestaron resultados más deseables que la sal de disodio.

Tabla 2: Códigos de identidad para sales y gases en la figura 1.

Cód. letra	Sal	Gas ambiental para almacenam.
a	2 Dimeglumina	Aire
b	2 Dimeglumina	Argón
c	Dimeglumina	Aire
d	Dimeglumina	Argón
e	Lisina	Aire
f	Lisina	Argón
g	Fumarato	Aire
h	Fumarato	Argón
i	Citrato	Aire
j	Citrato	Argón
k	Bromuro	Aire
l	Bromuro	Argón
m	Mesilato	Nitrógeno
n	Fosfato	Aire
o	Fosfato	Argón
p	Citrato	Nitrógeno
q	Calcio	Aire

r	Calcio	Argón
s	Clorhidrato de cloruro, anhidro	Aire
t	Clorhidrato de cloruro, anhidro	Argón
u	Sal de disodio	Aire
v	Histidina	Aire
w	Histidina	Argón
x	Magnesio	Aire
y	Magnesio	Argón

Síntesis (A) de clorhidrato de cloruro de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io

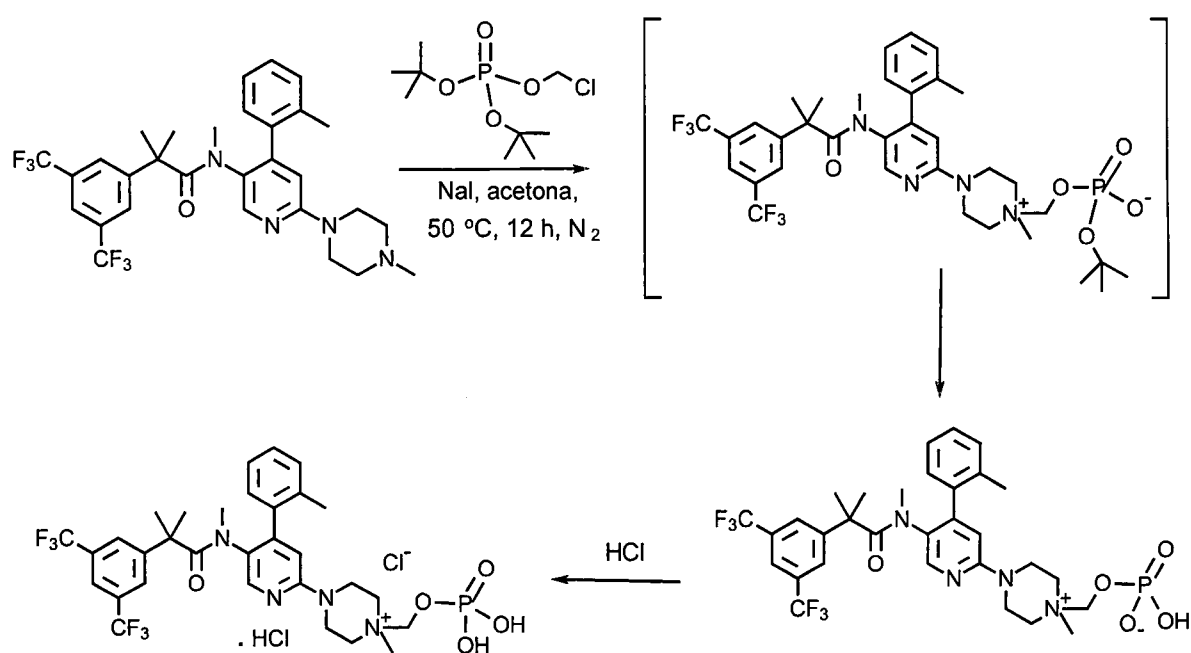


Esquema 6

La solución de clorometil di-terc-butil fosfato en DME (250 g de una solución al 10 %, 96,64 mmol) se evaporó a presión reducida hasta la formación de un aceite amarillo pálido, y que luego se disuelve a 50 °C con 318 ml de acetonitrilo. Se agregó 17,2 g (80,54 mmol) de 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno y 46,6 g (80,54 mmol) de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamida, y la solución se calentó a 90 °C durante 12 horas. Después de la adición de 75 g de isopropiléter, el producto crudo precipitado se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetonitrilo, isopropiléter/acetona, 3:1 e isopropiléter, y se secó a presión reducida para obtener 20-33 g del 4-(5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N,2-dimetilpropanamida}-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-[[(terc-butoxi)fosforil]oximetil]piperazin-1-io, como sólido blanco (rendimiento: 30-50%). ¹H-NMR (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). ³¹P-NMR (CD₃OD, 161 MHz) δ -5.01 (s, 1P). Se agregó HCl a 4 M en dioxano (18,8 g, 71,66 mmol) a 20 g (23,89 mmol) del 4-(5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N,2-dimetilpropanamida}-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-[[(terc-butoxi)fosforil] oximetil]piperazin-1-io disuelto en 180 g de

metanol y 400 g de diclorometano, y la solución se calentó durante 3 horas a reflujo. Luego de agregar 200 g de dioxano, se destilaron el DCM y metanol a presión reducida hasta la precipitación del producto, el cual se filtró y lavó con isopropiléter (100 g), acetona (30 g) y pentano (2 x 60 g). El producto finalmente se secó a presión reducida a 55 °C para obtener 15-17 g de *clorhidrato de cloruro de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io*, como sólido blanco (rendimiento de 88 a 93 %). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 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, $J_{\text{PH}} = 7,9$ 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). $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD , 161 MHz) δ -2,81 (t, 1P, $J_{\text{PH}} = 7,9$ Hz).

Síntesis (B) de clorhidrato de cloruro de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io



Esquema 6A

Se agregó 15,5 g (103,24 mmol) de yoduro de sodio y 33,0 g (57,00 mmol) de netupitant a la solución de di-terc-butil clorometil fosfato en acetona (22,1 g de una solución al 10 %, 85,58 mmol), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 a 16 horas. Las sales precipitadas se filtraron, la acetona se destiló a presión reducida, y el producto crudo se disolvió en 43,0 g de metanol y 43,0 g de 1,4-dioxano. Se agregó 12,6 g de HCl a 4 M en dioxano (113,85 mmol), y luego se extrajo el metanol mediante destilación a 40 °C a presión reducida. La solución se enfrió a 5 °C y se agitó a 5 °C durante al menos 2 horas a 5 °C. El producto se aisló mediante filtración, se purificó mediante lechada adicional en acetona (238 g), y se filtró y lavó con acetona (47 g) y pentano (2 x 72 g).

El producto finalmente se secó a presión reducida a 60 °C para obtener 22 a 30 g de sólido blanco amarillento (rendimiento de 50 a 70 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 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, $J_{\text{PH}} = 7,9$ 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). $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3OD , 161 MHz) δ -2,81 (t, 1P, $J_{\text{PH}} = 7,9$ Hz).

Se debe entender que el producto que se muestra en el esquema 6A es ilustrativo, siendo solo una de varias permutaciones en las que los protones ácidos se enlazan a varios átomos en un equilibrio. Por ejemplo, la representación de otras permutaciones mostraría un protón enlazado a uno o más átomos de N, mientras que uno o más de los átomos de O están enlazados al átomo de P soportaría una carga aniónica. La invención comprende todas las especies moleculares dentro de ese equilibrio, y el producto que se muestra en la figura tiene el objetivo de representarlas a todas ellas de manera genérica.

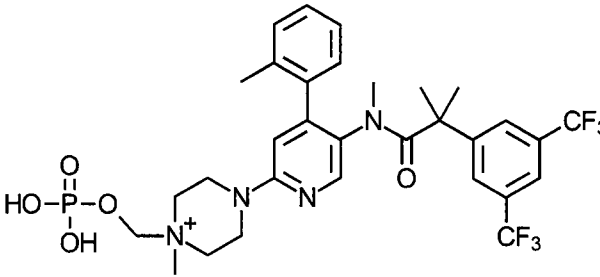
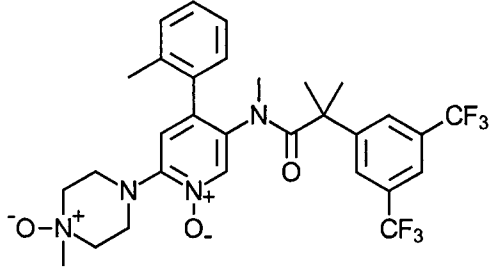
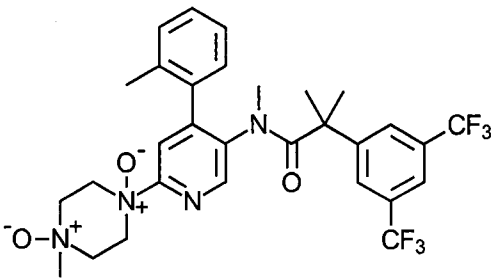
7. Evaluación de los compuestos representativos de fórmula (I)

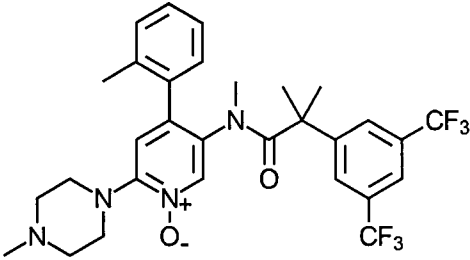
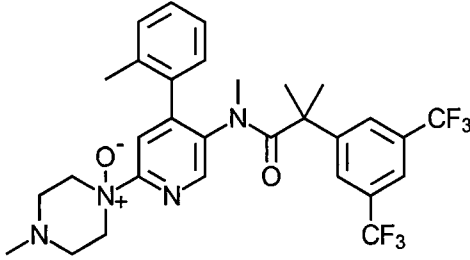
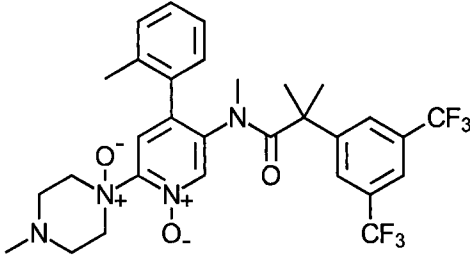
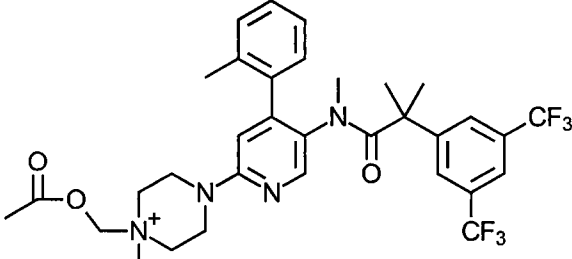
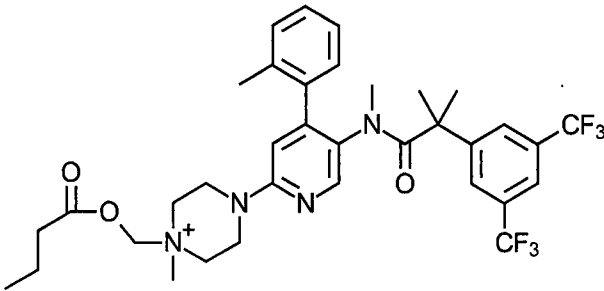
i. Estabilidad química y solubilidad

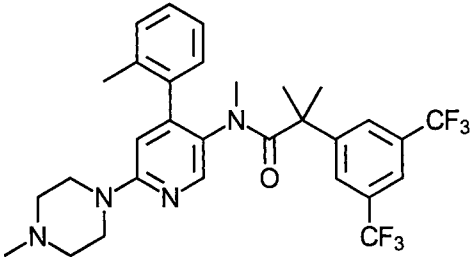
La estabilidad química y la solubilidad acuosa de algunos compuestos representativos de fórmula (I), en comparación con algunos compuestos de referencia, se reproducen en la tabla 3 a

continuación. La estabilidad se evaluó de acuerdo con las pautas de ICH en condiciones aceleradas (40 °C).

Tabla 3: Estabilidad química y solubilidad de compuestos representativos

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Estabilidad química	Solubilidad (pH neutro)
1		Media	10 a 15 mg/ml
2		Alta	> 10 mg/ml
3		Alta	> 10 mg/ml

4		Media	~ 0,6 mg/ml
5*		Media	~ 1 mg/ml
6		Baja	N.C.
7		Baja	Insoluble
8		Baja	Insoluble

9*			0,25
----	---	--	------

* Compuesto de referencia

ii. Tolerancia local

En contraste con netupitant (compuesto n.º 9 de la tabla anterior), se realice un estudio de siete días de tolerancia local de tres compuestos (por ejemplo, compuestos n.º 1 a 3 de la tabla 1 anterior) en ratas. Los tres compuestos exhibieron una buena tolerancia local, la que se demostró a través de los siguientes hallazgos:

- Se observaron señales mínimas de inflamación en el lugar de la inyección y poco edema.
- Ningún animal en estudio presentó trombos en una etapa posterior.
- La gravedad de la inflamación fue similar en animales tratados con vehículos y compuestos.
- No se observó necrosis de tejido en ninguna de las colas.
- La inflamación y el trombo pálido fueron provocados por la aguja de la inyección en los vasos sanguíneos.

iii. Estudios farmacocinéticos

El estudio de la farmacocinética (PK) de tres compuestos (por ejemplo, compuestos n.º 1 a 3 de la tabla 3 anterior), se realizó en comparación con el compuesto de referencia, netupitant (administrado oralmente), en ratas y perros.

Estudio de la farmacocinética en ratas: Las ratas evaluadas en el estudio fueron ratas Wistar, machos, de peso corporal entre 220 y 240 g, y 5 ratas por grupo. La dosis fue de 10 mg/kg administrada por vía intravenosa (IV) mediante una inyección de bolo lento en la vena de la cola de una rata de 1 ml/min. La dosis se le administró a cada animal a un volumen de dosis de 5 ml/kg (la formulación previa es de solución de glucosa al 5 %). Los animales de control recibieron solo el vehículo. La dosis se administró a cada animal de acuerdo con el peso corporal registrado más recientemente, y se registró el volumen administrado a cada animal. Antes de la administración, las ratas ayunaron 12 horas, recibiendo agua según lo requirieran. Después del punto en el tiempo a 240 minutos, se extrajo sangre y se alimentó a los perros. Se extrajo 0,2 a 0,3 ml de sangre en tubos que contenían EDTA/NaF como anticoagulante y estabilizador a dosis previas y a 0,05, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas después de la administración intravenosa. Después de la centrifugación, se eliminó plasma y se almacenó muy congelado a aproximadamente -20 °C hasta el análisis. Se preparó una curva estándar de cuantificación a 2, 10, 40, 100, 200, 1.000 y 2.000

ng/ml (diluida de una solución madre de metanol con metanol que contiene ácido fórmico al 1 %). Se obtuvo una alícuota de 50 ul de solución estándar, y se incorporó 50 ul de muestras de plasma de rata en bruto, ya sea para la curva estándar o para muestras de control de calidad, seguidas de la adición de 100 ul de acetonitrilo (con IS). El compuesto estándar se reemplazó por 50 ul de metanol, la solución de metanol se usó para añadir 50 ul de muestras de plasma de ratas, y se agregó 100 ul de acetonitrilo (con IS), para la determinación de muestras de plasma de rata. Las muestras de plasma en los puntos de tiempo 3, 15 y 30 minutos después de la administración intravenosa se diluyeron 10 o 5 veces con plasma de rata en bruto, respectivamente. El plasma se preparó previamente con acetonitrilo usando precipitado de proteína (PPP). Las muestras de plasma de rata se analizaron usando un API4000 MS en conjunto con HPLC. Se usó repaglinida como estándar interno. Con el uso de un método de calibración interno para el compuesto 1 de la tabla 1 anterior o la cuantificación de netupitant, el LLOQ, y el rango lineal de la curva estándar fue de 2 ng/ml y 2 a 2000 ng/ml, respectivamente.

Estudio de la farmacocinética en perros: Los perros evaluados en el estudio fueron perros Beagle, machos, de peso corporal entre 8 y 10 kg, y 3 perros macho por grupo. Los cuatro experimentos de PK se realizaron en 12 perros sin tratamiento previo. La dosis fue de 3 mg/kg administrada por vía intravenosa (IV) mediante una inyección lenta en las venas cefálica derecha e

izquierda, o safena izquierda y derecha, usadas en rotación. El volumen de la dosis fue de 2 ml/kg en una solución de glucosa al 5 % v/v a una velocidad de inyección fija de 4 ml/min. usando una bomba de infusión (KDS 220, KD Scientific). La dosis se administró a cada animal de acuerdo con el peso corporal registrado más recientemente, y se registró el volumen administrado a cada animal. La dosis de netupitant de 3 mg/kg se evaluó a 2 ml/kg en vehículo (DMSO: etanol: solución de Tween80=5:4:1:90, v/v), dependiendo de su solubilidad. La dosis se preparó fresca antes de cada experimento de PK. Antes de la administración, los perros ayunaron 12 horas y recibieron agua según lo requirieran. Después del punto en el tiempo a los 480 minutos, se extrajo sangre y se alimentó a los perros. Se extrajo 0,5 ml de sangre en tubos heparinizados en dosis previas y en 2, 5, 15, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 y 72 horas después de la administración intravenosa. Las muestras de plasma se deben mantener a -20 grados hasta el análisis. Después de 2 semanas de lavado, se administró la dosis por alimentación forzada de netupitant 3 mg/kg al mismo grupo (IV para netupitant), el volumen de dosis fue de 4 ml/kg en vehículo (hipromelosa al 0,5 %, Tween-80 al 0,1 %, cloruro de sodio al 0,9 % en agua destilada). Se preparó una curva estándar de cuantificación a 2, 10, 40, 100, 200, 1.000 y 2.000 ng/ml (diluida de una solución madre de metanol con metanol que contiene ácido fórmico al 1 %). Se obtuvo una alícuota de 50 ul

107

de solución estándar y se incorporó 50 ul de muestras de plasma de perro en bruto, ya sea para la curva estándar o para muestras de control de calidad, seguidas de la adición de 100 ul de acetonitrilo (con IS). El compuesto estándar se reemplazó por 50 ul de metanol, la solución de metanol se usó para añadir 50 ul de muestras de plasma de perros, y se agregó 100 ul de acetonitrilo (con IS), para la determinación de muestras de plasma de perro. Las muestras de plasma en los puntos en el tiempo a los 2, 15 y 30 minutos después de la administración intravenosa se diluyeron 2 o 5 veces con plasma de perro en bruto, respectivamente. El plasma se preparó previamente con acetonitrilo usando precipitado de proteína (PPP). Las muestras de plasma de perro se analizaron usando un API4000 MS en conjunto con HPLC. Se usó MRM(+) para buscar mediante escaneo netupitant y los compuestos n.º 1 a 3 de la tabla 3, respectivamente. Se usó repaglinida como estándar interno.

Se descubrió que los tres compuestos, cuando se administraron vía intravenosa en una dosis de 3 mg/kg, se convirtieron eficazmente en netupitant en ratas y perros. También se descubrió que el compuesto n.º 1 es bioequivalente al netupitant oral en la misma dosis en perros. Los datos del estudio comparativo de bioequivalencia se reproducen en la tabla 4 a continuación:

Tabla 4: Estudios comparativos de bioequivalencia de Netupitant y compuestos relacionados

	IV	PO		
	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Netupitant*
Dosis (mg/kg)	3	3	3	3
Dosis (mg/kg, equivalente a netupitant)	2,31	2,84	2,84	3
Media de AUC _{0-t} (ng.min/ml)	315627	88732	192730	307285
Bioequivalencia (%)	103	29	63	

*Compuesto de referencia

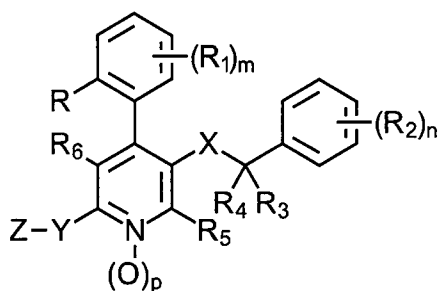
En toda esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones. La totalidad de las divulgaciones de estas publicaciones se debe considerar en el presente documento como referencia individual, especialmente el material contenido en ellas y que se analiza en la oración en la cual se basa la referencia. Será evidente para los versados en el arte que se pueden hacer varias modificaciones y variaciones en la presente invención, sin alejarse del campo o espíritu de la invención. Otras modalidades de la invención serán evidentes para las

personas versadas en el arte considerando la memoria descriptiva y la práctica de la invención que se divulga en el presente documento. La memoria descriptiva y los ejemplos son solo modelos, y el verdadero campo y espíritu de la invención se describen en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

Las reivindicaciones corresponden a:

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (I)

Donde:

R se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxialquilo, -OR¹⁰¹, -NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹C(O)R¹⁰², -C(O)R¹⁰¹, -C(O)OR¹⁰¹, -C(O)NR¹⁰¹R¹⁰², -alquilNR¹⁰¹R¹⁰², -S(O)₂R¹⁰², -SR¹⁰¹, -S(O)₂NR¹⁰¹R¹⁰², arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes.

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxialquilo, -OR¹⁰¹, -NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹C(O)R¹⁰², -C(O)R¹⁰¹, -C(O)OR¹⁰¹, -C(O)NR¹⁰¹R¹⁰², -alquilNR¹⁰¹R¹⁰², -S(O)₂R¹⁰², -SR¹⁰¹, -S(O)₂NR¹⁰¹R¹⁰², arilo,

arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_1 , junto con los átomos y/u otros sustituyentes en el mismo anillo fenilo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} ; o R_2 , junto con los átomos y/u otros sustituyentes del mismo anillo fenilo, forma un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} .

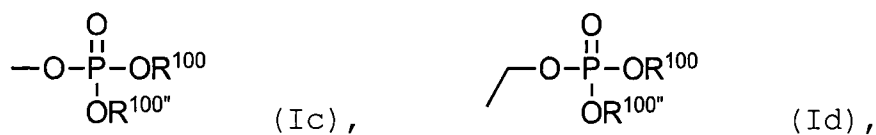
R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxialquilo, $-OR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alquilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)_2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)_2NR^{101}R^{102}$, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_3 y R_4 , junto con los átomos que conectan el mismo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} .

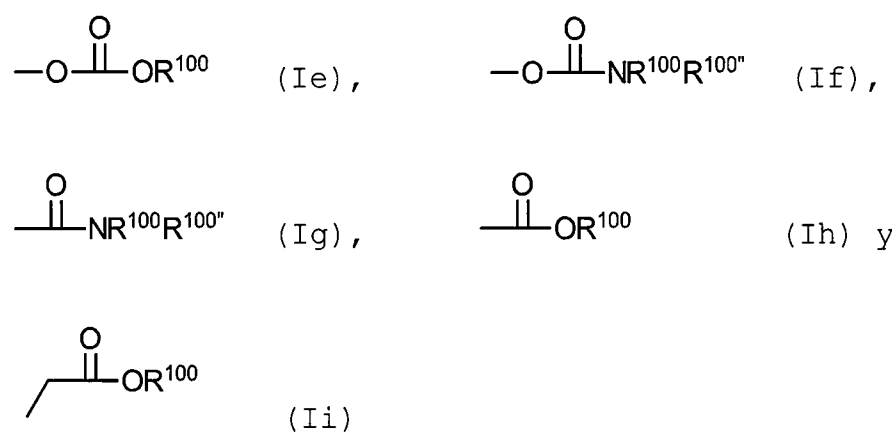
R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo formado ¹² por hidrógeno, hidroxí, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxialquilo, -OR¹⁰¹, -NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹C(O)R¹⁰², -C(O)R¹⁰¹, -C(O)OR¹⁰¹, -C(O)NR¹⁰¹R¹⁰², -alquilNR¹⁰¹R¹⁰², -S(O)₂R¹⁰², -SR¹⁰¹, -S(O)₂NR¹⁰¹R¹⁰², arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes.

X se selecciona del grupo formado por -C(O)NR¹⁰¹R¹⁰², -alquilo, -alquilNR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹C(O) y -NR¹⁰¹alquil, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes.

Y se selecciona del grupo formado por -NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹alquilOH, -NR¹⁰¹S(O)₂alquil, -NR¹⁰¹S(O)₂fenil, -N=CH-NR¹⁰¹R¹⁰², heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes.

Z corresponde a una fórmula estructural del grupo formado por:





Donde la fórmula (Ia) se refiere a un óxido.

R¹⁰⁰, R^{100''}, R¹⁰¹, R¹⁰² y R¹⁰³ son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, ciano, -NO₂, -OR¹⁰⁴, óxido, hidroxilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -C(O)R¹⁰⁴, -C(O)OR¹⁰⁴, -C(O)NR¹⁰⁴R¹⁰⁵, -NR¹⁰⁴R¹⁰⁵, -NR¹⁰⁴S(O)₂R¹⁰⁵, -NR¹⁰⁴C(O)R¹⁰⁵, -S(O)₂R¹⁰⁴, -SR¹⁰⁴ y -S(O)₂NR¹⁰⁴R¹⁰⁵, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes; o R¹⁰¹, R¹⁰², junto con los átomos que conectan el mismo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³; o R¹⁰⁰, R^{100''}, junto con los átomos que conectan el mismo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bi o tricíclico, fusionado o no fusionado, que se sustituye de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³.

114

R^{104} y R^{105} son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, ciano, $-NO_2$, hidroxilo, óxido, hidroxialquilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo.

m es 0, 1, 2, 3 o 4.

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

p es 0 o 1.

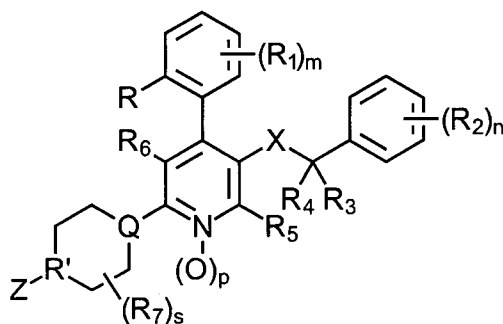
con la condición de que si no se cuenta con un N-óxido no de piridina ($N^+ \rightarrow O^-$) en el compuesto de fórmula (I), entonces el número total de N-óxido del compuesto de fórmula (I) es más que uno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo, alqueno, cicloalquilo, halógeno, ciano, $-OR^{101}$ y CF_3 .

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque X es $-NR^{101}C(O)$.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque Y es un heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo.

115
5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque el compuesto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (II):



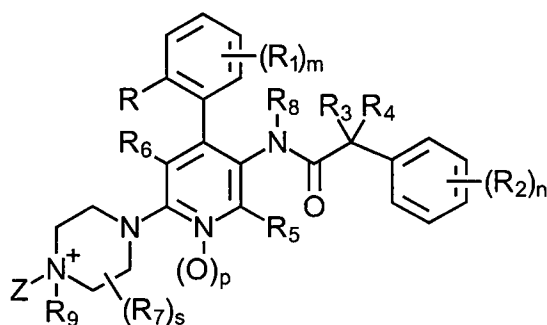
Fórmula (II)

Donde Q y R'' son cada uno independientemente seleccionados del grupo formado por C, O, S y N, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes.

R₇ es seleccionado del grupo seleccionado de hidrógeno, alcoxi, alcoxialquilo, -OR¹⁰¹, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo y halógeno, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes.

s es 0, 1, 2, 3 o 4; y todos los demás radicales se definen como para la fórmula (I).

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque el compuesto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (III):



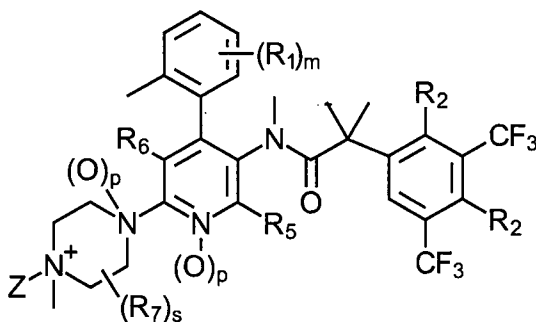
Fórmula (III)

Donde

R_8 es seleccionado del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenoilo y cicloalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes.

R_9 es alquilo o cicloalquilo, cada uno sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; y todos los demás radicales se definen como para la fórmula (II).

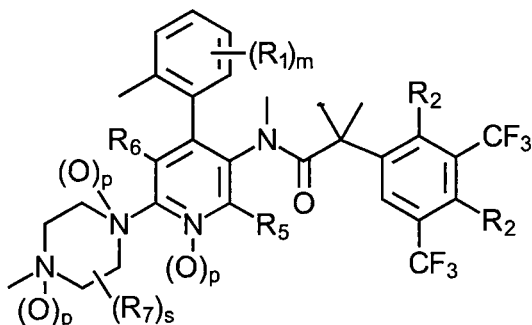
7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque el compuesto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (IV):



Fórmula (IV)

Donde p es de independientemente 0 o 1; y todos los demás radicales se definen de acuerdo con la fórmula (I), fórmula (II) y fórmula (III).

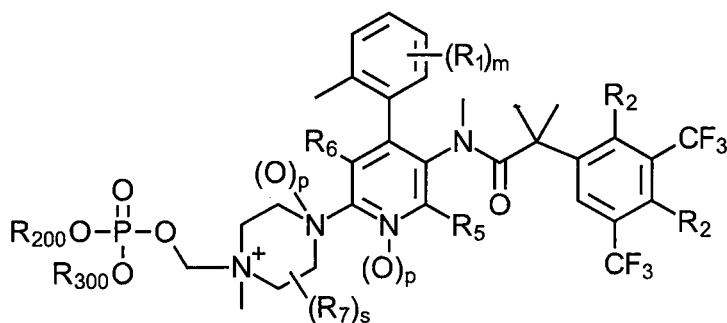
8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque el compuesto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (V):



Fórmula (V)

Donde p es de independientemente 0 o 1; y todos los demás radicales se definen de acuerdo con la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (III).

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque el compuesto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (VI):



Fórmula (VI)

Donde

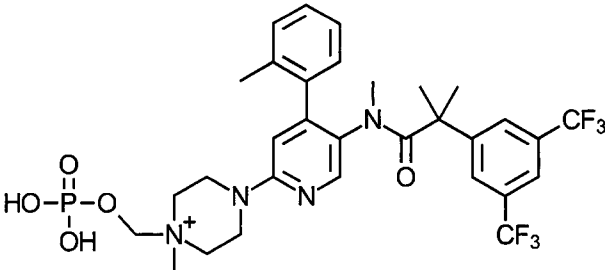
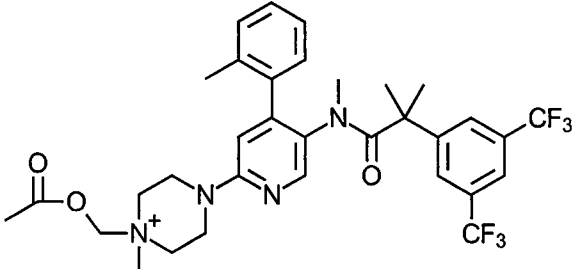
R₂₀₀ y R₃₀₀ se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo y cicloalquilo, cada uno sustituido de manera opcional e independiente con uno o más sustituyentes R¹⁰³ independientes; o

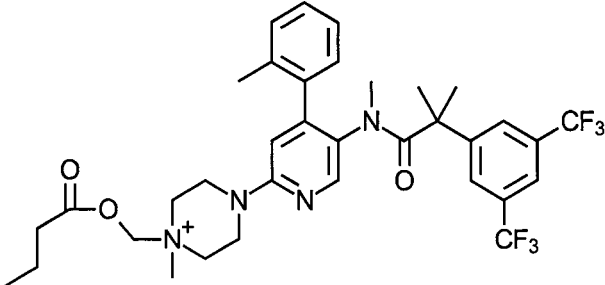
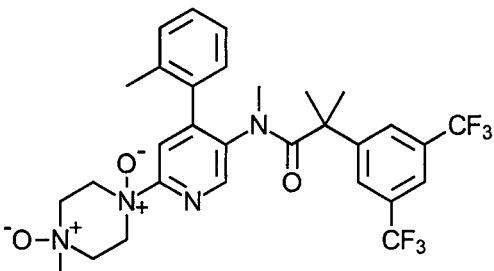
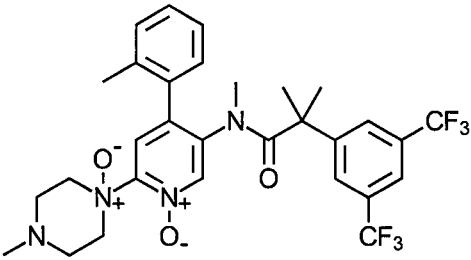
R₂₀₀ y R₃₀₀ son cada uno independientemente un catión orgánico o inorgánico.

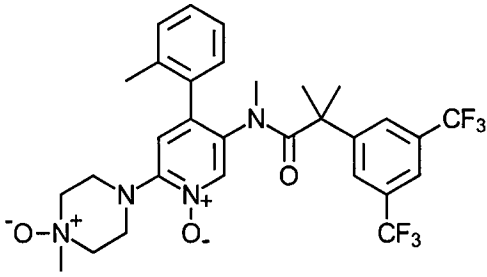
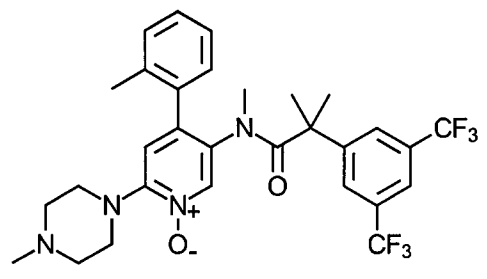
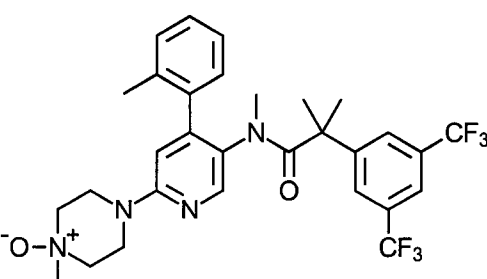
p es independientemente 0 o 1.

Todos los demás radicales se definen de acuerdo con la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) y fórmula (V).

10. Un compuesto seleccionado del grupo formado por:

GA1		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,N-dimetilpropanamida)-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,N-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin-1-ium,

GA3		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)feni 1)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-((butiriloxi)metil)-1-metilpiperazin-1-io,
GA4		1,4-dióxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)feni 1)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina,
GA5		1-óxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)feni 1)-N,2-dimetilpropanamida)-1-óxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina,

GA6		4-óxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)feni 1)-N,2-dimetilpropanamida)-1-óxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina,
GA7		1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)feni 1)-N,2-dimetilpropanamida)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridina, y
GA8		1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)feni 1)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un método para tratar la emesis, disfunción vesical, depresión o ansiedad, en un paciente que lo necesite, CARACTERIZADO porque comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. El método de la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque dicha emesis comprende náuseas y vómitos provocados por la quimioterapia (CINV), náuseas y vómitos provocados por la radioterapia (RINV), o náuseas y vómitos postoperatorios (PONV).

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, CARACTERIZADO porque dicha emesis es provocada por quimioterapia moderada o altamente emetogénica.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, CARACTERIZADO porque la emesis corresponde a emesis aguda o tardía provocada por quimioterapia moderada o altamente emetogénica.

15. El método de las reivindicaciones 11 a 14, CARACTERIZADO porque dicha disfunción vesicular se selecciona entre urgencia, frecuencia, polaquiuria, nicturia, bajo tiempo de aplazamiento, umbral de volumen sub óptimo, y vejiga neurógena, o una combinación de los mismos.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, CARACTERIZADO porque dicho compuesto, o una sal o aducto

farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por una o más de las vías seleccionadas del grupo formado por administración rectal, bucal, sublingual, intravenosa, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intraperitoneal, oral, gotas para los ojos, parenteral y tópica.

17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, CARACTERIZADO porque dicho compuesto, o una sal o aducto farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía intravenosa a una dosis que va desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg.

18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, CARACTERIZADO porque dicha emesis corresponde a emesis aguda o tardía provocada por quimioterapia moderada o altamente emetogénica y que además comprende administrar un antagonista de 5-HT₃ y un corticosteroide.

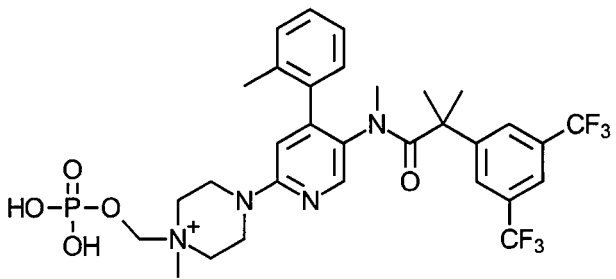
19. El método de la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque dicho antagonista de 5-HT₃ corresponde a un ondansetrón, palonosetrón, granisetron o tropisetron, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, CARACTERIZADO porque además comprende administrar 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamida (netupitant).

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 20, ^{v3}
 CARACTERIZADO porque el sujeto es un humano.

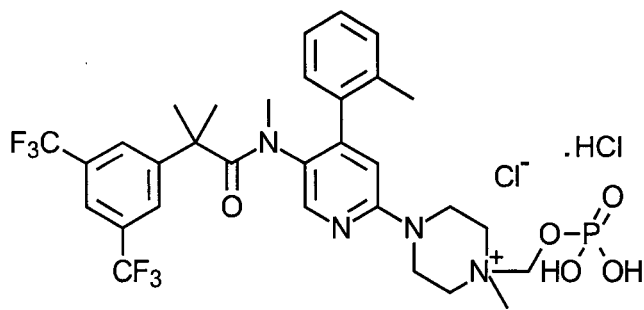
22. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

23. Un compuesto de fórmula GA1,

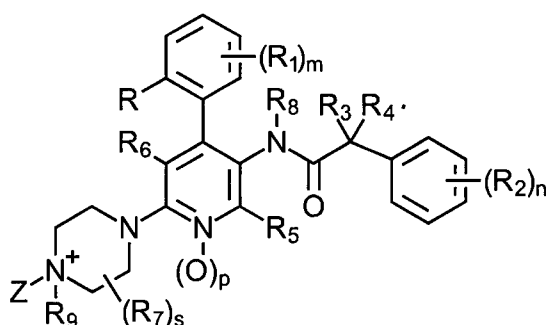
GA1		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)pipe razin-1-io,
-----	--	---

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 23 como una sal de clorhidrato de cloruro que tiene la siguiente fórmula química:



25. Un método para fabricar un compuesto de fórmula III



Fórmula (III)

que comprende:

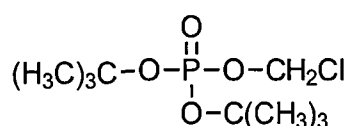
- a) Proporcionar un compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque Y corresponde a un grupo de 4-N-metil-piperazina y Z no está presente.
- b) Proporcionar un fosfato de dialquilo (halometilo).
- c) Hacer reaccionar un átomo de N del grupo de piperazina con el fosfato de dialquilo (halometilo) a fin de obtener un compuesto cuaternario de fosfato de metileno de amonio.

26. El método sintético de la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque se lleva a cabo en presencia de una sal de yoduro y en ausencia de un limpiador de protón.

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 26, CARACTERIZADO porque la reacción se lleva a cabo en una significativa ausencia de aire y dioxígeno.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, CARACTERIZADO porque el compuesto cuaternario de fosfato de metileno de amonio se obtiene con un grupo (fosfooxi)metilo en forma desalquilada, sin acidificar la reacción ni el producto.

29. Un método para fabricar un compuesto de la reivindicación 8 que comprende: poner en contacto un compuesto de fórmula V, CARACTERIZADO porque p es 0 para el átomo de 4-N metilado del anillo piperazinilo, con un compuesto de fórmula VII en presencia de una sal de yoduro, durante un tiempo suficiente para otorgar funcionalidad al átomo de 4-N metilado en el compuesto de fórmula V con el compuesto de fórmula VII y desalquilar el compuesto de fórmula VII:



Fórmula (VII)

30. Un método para fabricar clorometil dialquilofosfato, CARACTERIZADO porque comprende:

- a) Poner en contacto una sal de dialquilofosfato con un ácido en una primera solución de solvente de alcohol alquilo bajo, a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, a fin de obtener el éster de ácido fosfórico correspondiente, donde la resistencia y cantidad del ácido sea suficiente para convertir fundamentalmente toda la sal en el éster de dialquilo de ácido fosfórico correspondiente.
- b) Poner en contacto al éster de dialquilo de ácido fosfórico con una base de hidróxido de amonio cuaternario en una segunda solución de solvente de alcohol alquilo

bajo, a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, donde la resistencia y cantidad de la base sea suficiente para convertir el éster de dialquilo de ácido fosfórico en una sal monobásica del mismo ácido.

- c) Poner en contacto la sal monobásica con cloroyodometano en una cetona de alquilo bajo o solvente de aldehído a fin de formar el fosfato de dialquil clorometilo correspondiente.

31. El método de la reivindicación 30, CARACTERIZADO porque la sal de dialquilo fosfato es una sal de di-(*terc*-butil)fosfato, el ácido es ácido clorhídrico, y en cada caso la temperatura inferior a la temperatura ambiente es de aproximadamente 0 °C.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 31, CARACTERIZADO porque ambas soluciones de solvente de alcohol alquilo bajo corresponden a soluciones de metanol y la cetona de alquilo bajo o el aldeído corresponden a acetona.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, CARACTERIZADO porque luego de la reacción:

- a) El solvente y cualquier remanente de cloroyodometano se extraen mediante destilación.
- b) El residuo de la destilación se suspende en éter de *terc*-butil metílico (TMBE) y luego se filtra.
- c) El filtrado se lava con una base acuosa.
- d) El filtrado lavado se somete a presión reducida para sustituir el solvente con acetona.

12x

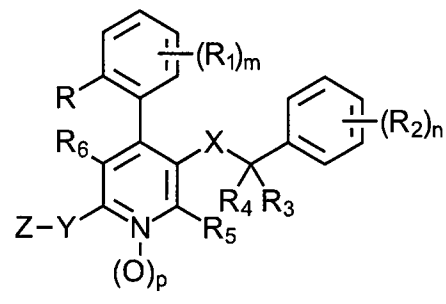
34. Un método para estabilizar un compuesto de la reivindicación 23, CARACTERIZADO porque comprende poner en contacto al compuesto con dos equivalente de ácido clorhídrico.

35. El método de la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque un compuesto de la reivindicación 23 está en una solución metanólica y se pone en contacto con ácido clorhídrico a 4M en dioxano, seguido de una destilación a presión reducida a fin de eliminar el metanol, dioxano y todo exceso de ácido clorhídrico.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 35, CARACTERIZADO porque después de la destilación a presión reducida, el residuo se purifica mediante la adición de más lechada en acetona, seguido de la filtración para recolectar el compuesto y lavarlo nuevamente con acetona y pentano.

RESUMEN

Se divulgan compuestos, composiciones y métodos para la prevención y/o tratamiento de enfermedades que son mediadas fisiopatológicamente por el receptor de neuroquinina (NK₁). Los compuestos tienen la fórmula general (I):



Fórmula (I)

FIG 1/1

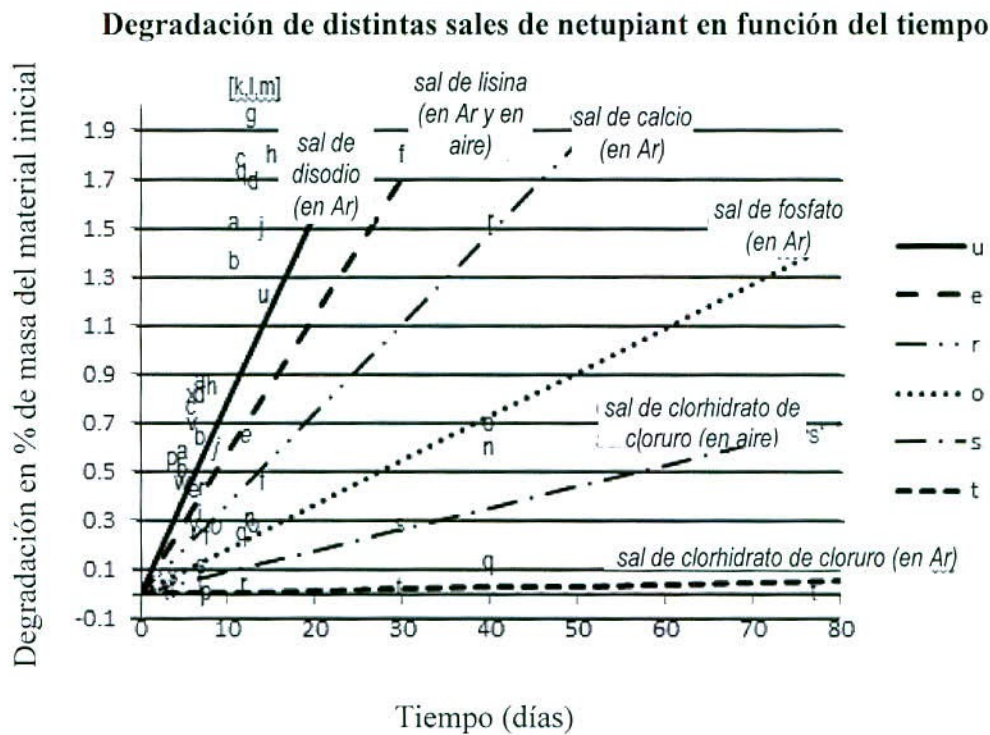


FIGURA 1: Comportamiento de degradación en el tiempo de diferentes sales de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SULLIVAN, Clark, G.
Troutman Sanders LLP
The Crysler Building
405 Lexington Avenue
New York, NY 10174
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 April 2014 (14.04.2014)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 244168.000013.WO	
International application No. PCT/US2012/066778	International filing date (day/month/year) 28 November 2012 (28.11.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant

 ☒ the inventor

 ☐ the agent

 ☐ the common representative

Name and Address STELLA, Valentino, J. 1324 Lawrence Ave. Lawrence, KS 66049 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person

 ☐ the name

 ☒ the address

 ☐ the nationality

 ☐ the residence

Name and Address STELLA, Valentino, J. 1324 Lawrence Ave. Lawrence, KS 66044 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Vannier James
Facsimile No. +41 22 338 70 80	e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

HELSINN HEALTHCARE SA

domiciliado (s) Via Pian Scairolo 9,
en/of CH-6912 Lugano/Pazzallo, Suiza

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar,

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities; through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the

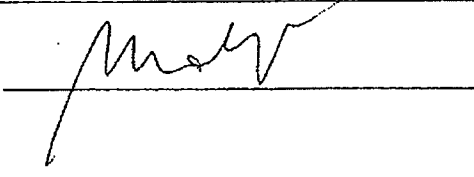
admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this AUGUST 26, 2013

En/in Lugano

Por/by Matteo MISSAGLIA
(Senior Director, Legal Affairs)

Firma/Signature 

CAVELIER

ABOGADOS

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Asunto :Solicitud de patente para **4-FENIL-PIRIDINAS**
SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
RELACIONADAS CON EL RECEPTOR DE NK₁
PCT/US2012/066778

Solicitante : **HELSINN HEALTHCARE SA**

Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por **HELSINN HEALTHCARE SA**, confiero poder a los doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555 y JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, T.P.A. No.40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.330 de Cartago (Valle), para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,


 ADRIANA ZAPATA GIRALDO
 C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
 T.P.A. No. 23.555 del C.S. de la J
 C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

MMS\NCA\COLO-14871-841-006-8

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
 MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
 cavelier@cavelier.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0064183

Bogotá D.C., Junio 17 de 2014 - 11:28:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644039185	17/06/2014	14.671.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134660-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:57:38
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 135

136

0010124871-841-006-8

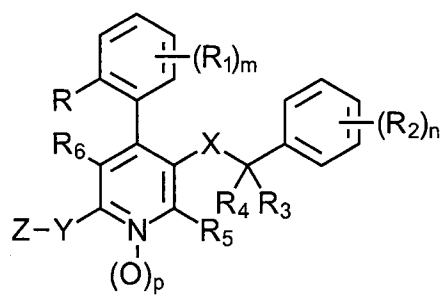
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 401/004	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) HELSINN HEALTHCARE SA	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/564,537 13/478,361	(32) Fecha 2011/11/29 2012/05/23	(33) País US US
		(72) Inventor(es) LUCA FADINI Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2014/06/29		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2013/06/06
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/11/28		N° publicación: WO 2013/082102 A1
	No. de solicitud PCT/US2012/066778		
(54) Título: 4-FENIL-PIRIDINAS SUSTITUIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL RECEPTOR DE NK ₁			

Resumen:

Se divulgan compuestos, composiciones y métodos para la prevención y/o tratamiento de enfermedades que son mediadas fisiopatológicamente por el receptor de neuroquinina (NK₁). Los compuestos tienen la fórmula general (I):



Fórmula (I)

PATENTE DE INVENCION ☐



No. 14-134660-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:57:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135/136

n 486/00

☐	Indicación que se solicita un...
☐	Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐