(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 603 958**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2012** **PCT/US2012/066778**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013** **WO13082102**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2012** **E 12798549 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016** **EP 2785706**

(54) Título: **4-Fenil-piridinas sustituidas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor NK1**

(30) Prioridad:

29.11.2011 US 201161564537 P
23.05.2012 US 201213478361

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2017

(73) Titular/es:

HELSINN HEALTHCARE SA (100.0%)
Via Pian Scairolo 9
6912 Lugano- Pazzallo, CH

(72) Inventor/es:

FADINI, LUCA;
MANINI, PETER;
PIETRA, CLAUDIO;
GIULIANO, CLAUDIO;
LOVATI, EMANUELA;
CANNELLA, ROBERTA;
VENTURINI, ALESSIO y
STELLA, VALENTINO, J.

(74) Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 603 958 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

4-Fenil-piridinas sustituidas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor NK1

DESCRIPCIÓN

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad a la Solicitud Provisional de los EE.UU. 61/564.537, presentada el 29 de noviembre de 2011, y es una continuación en parte de la Solicitud No Provisional de los EE.UU. 13/478.361, presentada el 23 de mayo de 2012.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 4-fenil-piridina y a los usos médicos de los mismos, en particular en la prevención y/o el tratamiento de afecciones médicas moduladas por el receptor de neurocinina (NK_1).

Descripción de la técnica relacionada

La sustancia P es un neuropéptido de 11 aminoácidos presente e implicado, según se ha informado, en diversas afecciones patológicas, incluyendo el asma, la inflamación, el dolor, la psoriasis, la migraña, la discinesia, la cistitis, la esquizofrenia, la emesis y la ansiedad, debido a sus localizaciones y funciones. La sustancia P es un agonista para el receptor NK1 y provoca la transducción de señales intracelulares a través de su interacción con el receptor NK1.

Se ha informado que el receptor NK1 está implicado en diversos trastornos y enfermedades y se han desarrollado diversos antagonistas de NK_1 con el fin de tratar o prevenir dichos trastornos y enfermedades. Por ejemplo, Kramer *et al.* (*Science* 281 (5383), 1640-1645, 1988) informa de ensayos clínicos de antagonistas del receptor NK_1 en el tratamiento de la ansiedad, la depresión, la psicosis, la esquizofrenia y la emesis. Gesztesi *et al.* (*Anesthesiology* 93(4), 931-937, 2000) también informa del uso de antagonistas del receptor NK_1 en el tratamiento de la emesis.

La Patente de los EE.UU. N.º 6.297.375 de Hoffmann-La Roche describe una clase de compuestos de 4-fenil-piridina que son antagonistas de NK_1 que son útiles para el tratamiento de trastornos del SNC, tales como la depresión, la ansiedad o la emesis. Netupitant es un antagonista selectivo del receptor NK_1 entre estos compuestos de 4-fenil-piridina y actualmente se encuentra en desarrollo clínico en combinación con palonosetrón (un antagonista del receptor 5-HT_3) para la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ) por Helsinn Healthcare.

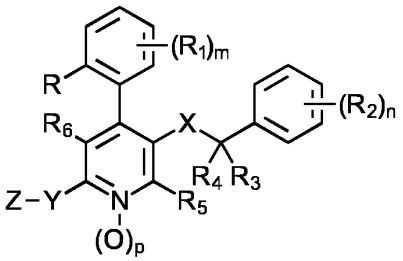
Se describen derivados de mono-N-óxido de los compuestos de 4-fenil-piridina en la Patente de los EE.UU. N.º 6.747.026 de Hoffmann-La Roche. Según se ha informado, estos derivados de N-óxido tienen por objeto superar las limitaciones de los compuestos parentales que de otro modo limitarían su utilidad clínica, tales como las limitaciones de solubilidad o farmacocinéticas. Sin embargo, no se informa de datos fisioquímicos ni biológicos de los derivados de mono-N-óxido en la patente 6.747.026.

La patente de los EE.UU. N.º 5.985.856 de la Universidad de Kansas describe derivados hidrosolubles de N-fosforiloximetilo de aminas secundarias y terciarias, y el uso de dichos derivados para mejorar los perfiles de solubilidad de la loxapina y cinarizina. La patente 5.985.856 no desvela cómo afectaría la fracción N-fosforilmetilo a otros atributos críticos del producto farmacológico, tales como la estructura o las estructuras del profármaco, la estabilidad del profármaco, el coste de la síntesis y la selectividad del protocolo de fosforiloximetilación.

En vista de lo anterior, existe una necesidad de encontrar nuevos derivados de y métodos para fabricar compuestos de 4-fenil-piridina que son antagonistas eficaces del receptor NK_1 y que tienen propiedades fisicoquímicas y/o biológicas potenciadas.

Sumario

En vista de lo anterior, los inventores han desarrollado una nueva clase de derivados de 4-fenil-piridina que están particularmente bien adaptados para antagonizar el receptor NK_1 y que tienen la siguiente fórmula general (I):



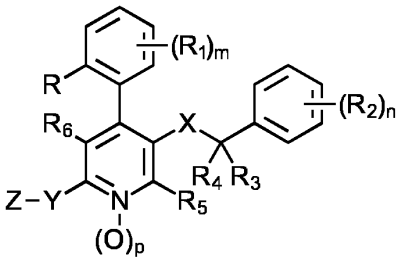
Fórmula (I)

y sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
La invención se refiere a la materia objeto como se define en las reivindicaciones; cualquier descripción que vaya más allá del alcance de las reivindicaciones es divulgación de referencia.

Los compuestos de fórmula (I), también conocidos como derivados de 4-fenil-piridina, son particularmente útiles para prevenir y/o tratar enfermedades que están fisiopatológicamente relacionadas con el receptor NK_1 en un sujeto. En consecuencia, en otra realización, la invención proporciona un uso médico en el tratamiento de una enfermedad que está mediada por el receptor NK_1, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo.

También se desvelan composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar enfermedades que están fisiopatológicamente relacionadas con el receptor NK_1 en un sujeto, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización la invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo,



Fórmula (I)

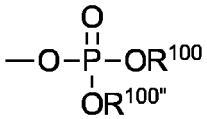
en la que:

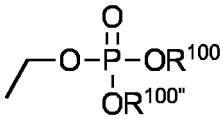
R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxialquilo, $-OR^{101}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)R^{102}$, $-C(O)R^{101}$, $-C(O)OR^{101}$, $-C(O)NR^{101}R^{102}$, $-alquilNR^{101}R^{102}$, $-S(O)_2R^{102}$, $-SR^{101}$, $-S(O)_2NR^{101}R^{102}$, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;
R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, 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 opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_1 junto con los átomos y/u otro sustituyente o sustituyentes en el mismo anillo de fenilo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103}; o R_2 junto con los átomos y/u otro sustituyente o sustituyentes en el mismo anillo de fenilo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103};
R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, 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, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido

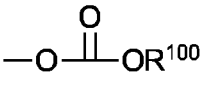
independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_3 y R_4, junto con los átomos que conectan los mismos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103};
R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, 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 opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;
X se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)NR^{101}R^{102}$, -alquilO, $-alquilNR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)$ y $-NR^{101}$alquilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;
Y se selecciona entre el grupo que consiste en $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}$alquilOH, $-NR^{101}S(O)_2$alquilo, $-NR^{101}S(O)_2$fenilo, $-N=CH-NR^{101}R^{102}$, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;
Z es una fórmula estructural seleccionada entre el grupo que consiste en:

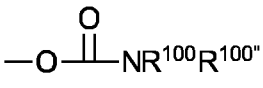
-O- (Ia),

$-OR^{100}$ (Ib),


(Ic),


(Id),

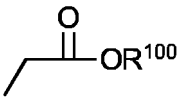

(Ie),


(If),

(Ig),

(Ih)

y


(Ii),

donde la fórmula (Ia) se refiere a un óxido;

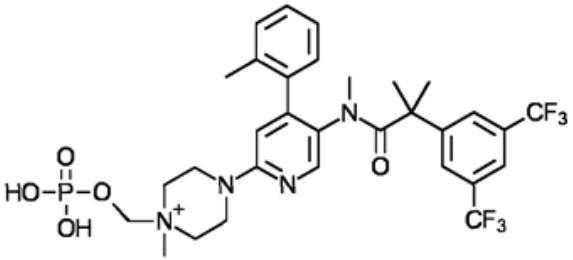
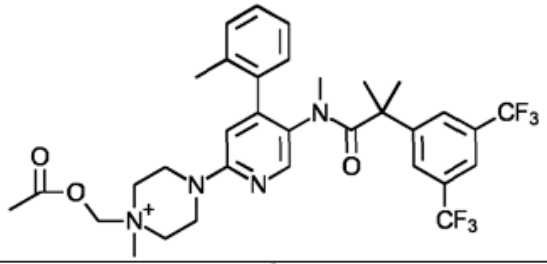
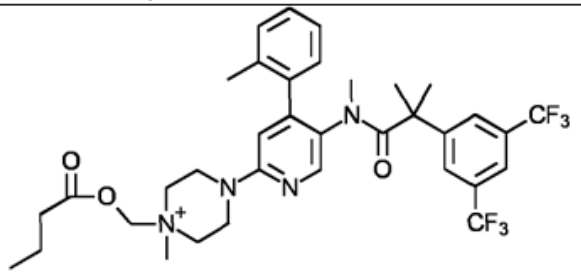
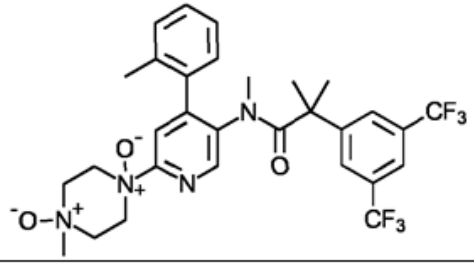
R^{100}, $R^{100''}$, R^{101}, R^{102} y R^{103} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, $-NO_2$, $-OR^{104}$, óxido, hidroxi, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^{104}$, $-C(O)OR^{104}$, $-C(O)NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}S(O)_2R^{105}$, $-NR^{104}C(O)R^{105}$, $-S(O)_2R^{104}$, $-SR^{104}$ y $-S(O)_2NR^{104}R^{105}$, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R^{101}, R^{102}, junto con los átomos que unen los mismos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103}; o R^{100}, R^{100}, junto con los átomos que unen los mismos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103}; R^{104} y R^{105} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, $-NO_2$, hidroxi, óxido, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, 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; y
a condición de que si un N-óxido no-piridina ($N^- \rightarrow O^+$) está presente en el compuesto de Fórmula (I), entonces el número total de N-óxido del compuesto de Fórmula (I) es más de uno.

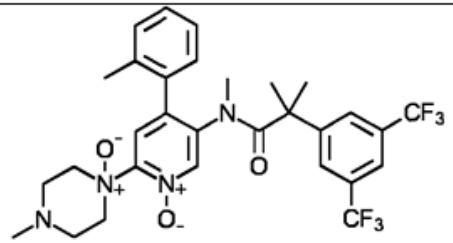
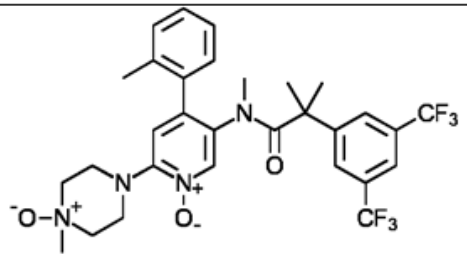
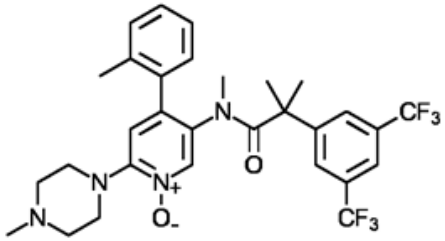
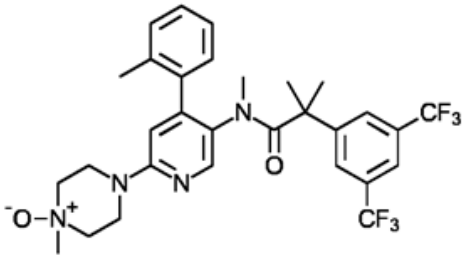
En otra realización, la invención es el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)

como se definió anteriormente o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento que sea capaz de tratar la emesis, la disfunción de la vejiga, la depresión o la ansiedad, en un paciente que lo necesite.

En una realización alternativa, la invención es un uso médico en el tratamiento de la emesis, la disfunción de la vejiga, la depresión o la ansiedad, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

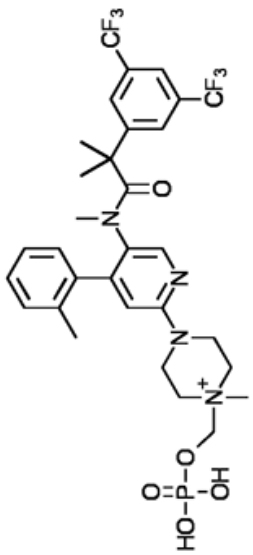
En todavía otra realización más, la invención es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

GA1		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io,
GA2		1-(acetoximetil)-4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin-1-io,
GA3		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-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-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina,

GA5		1-óxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina,
GA6		1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina,
GA7		1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridina y
GA8		1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina.

o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización adicional, la invención es un compuesto de fórmula GA1,

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

o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo.

Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 reproduce los datos de estabilidad para diversas sales de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-

dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosforo-nooxi)metil)piperazin-1-io

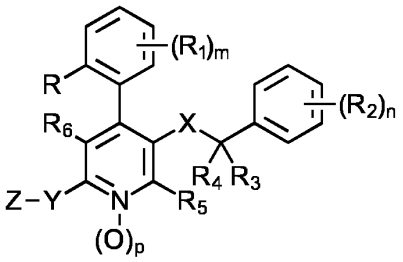
Descripción detallada

Antes de desvelar y describir los presentes compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos, ha de entenderse que no se limitan a métodos de síntesis específicos ni a usos médicos específicos a menos que se especifique lo contrario, ni a reactivos particulares a menos que se especifique lo contrario, como tales pueden, por supuesto, variar. Ha de entenderse también que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir solamente realizaciones particulares y no pretende ser limitante.

Materiales

A. Compuestos

Se desvelan compuestos y sales o aductos farmacéuticamente aceptables representados por la fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, 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 opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, 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 opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_1 junto con los átomos y/u otro sustituyente o sustituyentes en el mismo anillo de fenilo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103}; o R_2 junto con los átomos y/u otro sustituyente o sustituyentes en el mismo anillo de fenilo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103};

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, 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, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_3 y R_4, junto con los átomos que conectan los mismos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103};

R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, 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 opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;

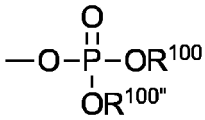
X se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)NR^{101}R^{102}$, -alquilO, $-alquilNR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)$ y $-NR^{101}$alquilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;

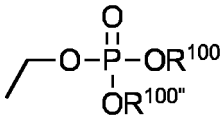
Y se selecciona entre el grupo que consiste en $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}$alquilOH, $-NR^{101}S(O)_2$alquilo, $-NR^{101}S(O)_2$fenilo, $-N=CH-NR^{101}R^{102}$, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;

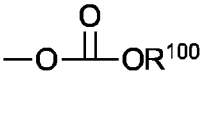
Z es una fórmula estructural seleccionada entre el grupo que consiste en:

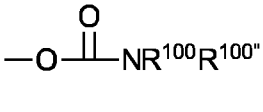
-O- (Ia),

$-OR^{100}$ (Ib),


(Ic),


(Id),

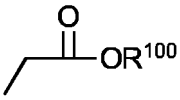

(Ie),


(If),

(Ig),

(Ih)

y

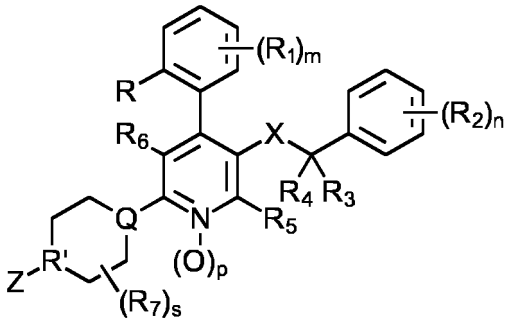

(Ii),

donde la fórmula (Ia) se refiere a un óxido;

R^{100}, $R^{100''}$, R^{101}, R^{102} y R^{103} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, $-NO_2$, $-OR^{104}$, óxido, hidroxi, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^{104}$, $-C(O)OR^{104}$, $-C(O)NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}S(O)_2R^{105}$, $-NR^{104}C(O)R^{105}$, $-S(O)_2R^{104}$, $-SR^{104}$ y $-S(O)_2NR^{104}R^{105}$, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R^{101}, R^{102}, junto con los átomos que unen los mismos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103}; o R^{100}, R^{100}, junto con los átomos que unen los mismos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103}; R^{104} y R^{105} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, $-NO_2$, hidroxi, óxido, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, 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; y a condición de que si un N-óxido no-piridina ($N^- \rightarrow O^+$) está presente en el compuesto de Fórmula (I), entonces el número total de N-óxido del compuesto de Fórmula (I) es más de uno. En otra realización, la invención excluye todas las formas de N-óxido.

En algunas formas, los compuestos como se desvelan en el presente documento son compuestos de fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, $-OR^{101}$ y CF_3.

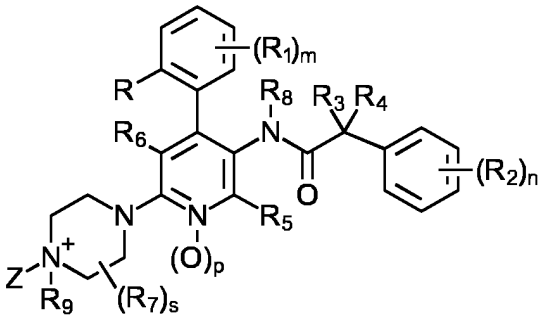
En algunas otras formas, los compuestos como se desvelan en el presente documento son compuestos de fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que X es $-NR^{101}C(O)$. En algunas otras formas, los compuestos descritos en la presente son compuestos de fórmula (I), compuestos como se desvelan en el presente documento son compuestos de fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Y es un heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo. En otras formas más, los compuestos como se desvelan en el presente documento son compuestos de fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el compuesto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (II):



Fórmula (II)

en la que Q y R' se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en C, O, S y N, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; R_7 se selecciona entre el grupo seleccionado entre hidrógeno, alcoxi, alcoxialquilo, $-OR^{101}$, hidroxi, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo y halógeno, cada uno opcionalmente sustituido independientemente 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).

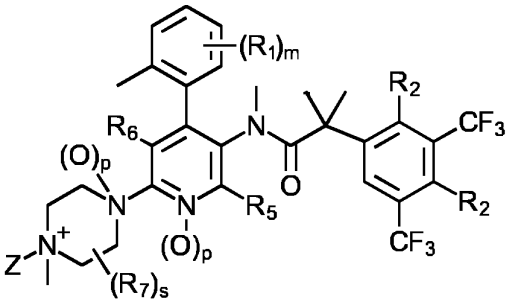
En algunas formas, los compuestos como se desvelan en el presente documento son compuestos de fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el compuesto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (III):



Fórmula (III)

donde R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo y cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; R_9 es alquilo o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; y todos los demás radicales se definen como para la fórmula (I) y la fórmula (II).

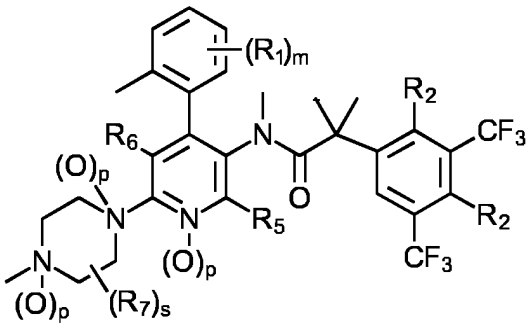
En algunas otras formas, los compuestos como se desvelan en el presente documento son compuestos de fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el compuesto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (IV):



Fórmula (IV)

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

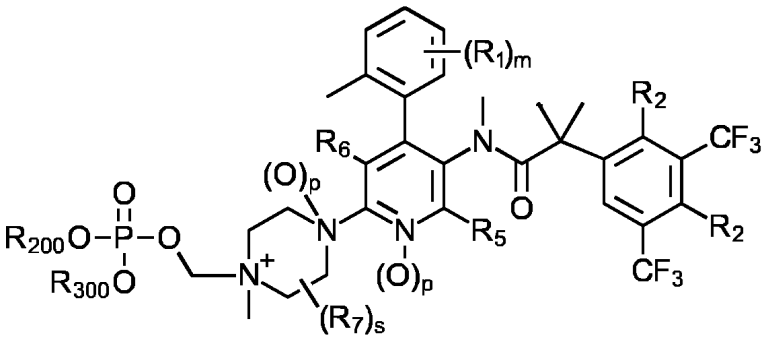
En algunas formas, los compuestos como se desvelan en el presente documento son compuestos de fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el compuesto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (V):



Fórmula (V)

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

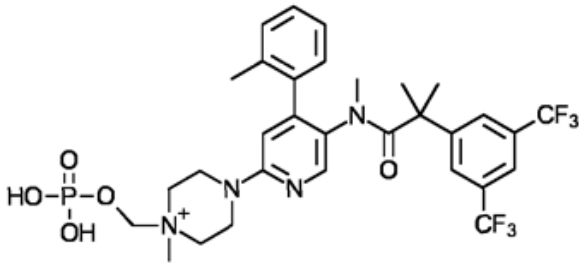
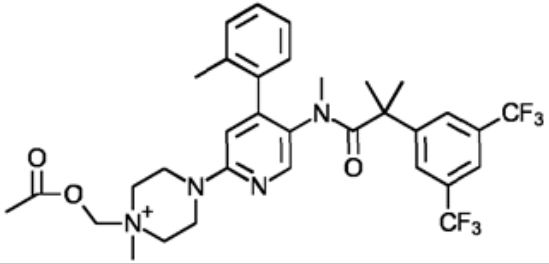
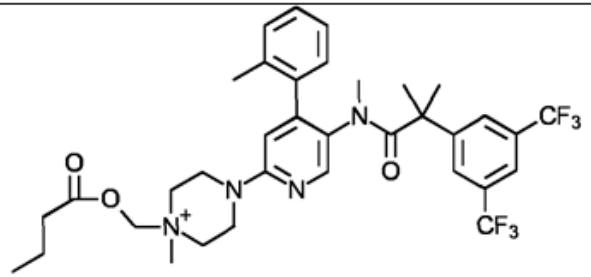
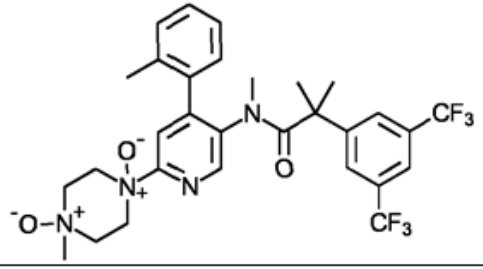
En algunas otras formas, los compuestos como se desvelan en el presente documento son compuestos de fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el compuesto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (VI):

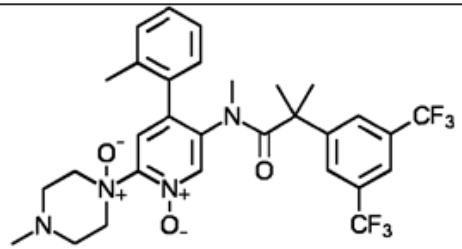
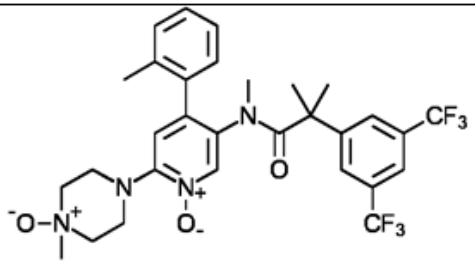
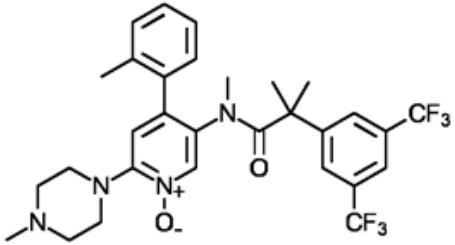
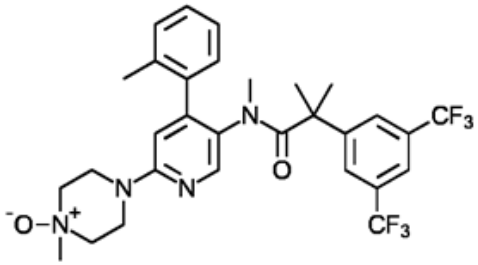


Fórmula (VI)

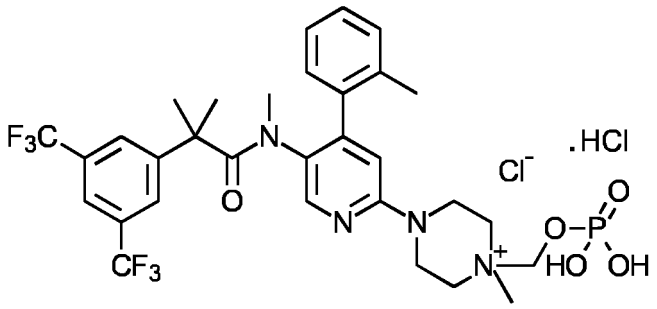
donde R_{200} y R_{300} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_{200} y R_{300} son cada uno independientemente un catión orgánico o inorgánico; p es independientemente 0 o 1; y todos los demás radicales se definen de acuerdo con la fórmula (I), la fórmula (II), la fórmula (III), la fórmula (IV) y la fórmula (V).

En algunas formas, los compuestos como se desvelan en el presente documento son compuestos de fórmula (I), o sales o aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

GA1		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io,
GA2		1-(acetoximetil)-4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin-1-io,
GA3		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-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-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina,

GA5		1-óxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina,
GA6		1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina,
GA7		1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridina y
GA8		1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina.

Un compuesto preferido particular es la sal de HCl clorhidrato cloruro de GA1 que tiene la siguiente estructura química que, se ha descubierto, que es tremendamente resistente al desacoplamiento del oxo-fosfonometilo y la reversión del resto activo a su estado parental.



Sales y aductos

Las composiciones y los compuestos desvelados pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como la estabilidad de almacenamiento potenciada a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, una sal de un compuesto también puede utilizarse como una adyuvante en el aislamiento, la purificación, y/o la resolución del compuesto.

Cuando una sal tenga por objeto destinarse a un paciente (a diferencia de, por ejemplo, de utilizarse en un contexto in vitro), la sal preferentemente es farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada mediante la combinación de un compuesto, tal como los compuestos desvelados, con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los usos médicos desvelados debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto parental. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos desvelados son "sales farmacéuticamente aceptables" atóxicas. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales atóxicas de los compuestos desvelados que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos desvelados, cuando sea posible incluir las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico y de ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos.

Los 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, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algínico, ácido β-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glucoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Además, cuando los compuestos desvelados llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, cobre, calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En algunas formas, se forman sales de bases a partir de bases que forman sales atóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y cinc.

Pueden hacerse sales orgánicas a partir de sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse 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 pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo sales, de hemisulfato y hemicalcio. Los compuestos desvelados pueden existir tanto en formas sin solvatar como solvatadas. Un "solvato" como se usa en el presente documento es una solución o dispersión no acuosa en la que hay una combinación no covalente o fácilmente dispersable entre disolvente y soluto, o medios de dispersión y dispersar fase.

Las composiciones y los compuestos desvelados pueden usarse en forma de aductos derivados de la formación de pares de Lewis, aductos unidos covalentemente, por ejemplo, entre átomos de N y reactivos que contienen carbonilo, hidratos y alcoholatos, aductos de hospedador-huésped que contienen especies moleculares, no unidas o asociadas al compuesto medicinal y otros clatratos.

Dependiendo del compuesto particular, un aducto del compuesto puede ser ventajoso debido a una o más de las propiedades físicas del producto de adición, tales como la estabilidad farmacéutica potenciada a diferentes temperaturas y humedades o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, un aducto de un compuesto también puede usarse como adyuvante en el aislamiento, la purificación y/o la resolución del compuesto.

Cuando un aducto tiene por objeto administrarse a un paciente (a diferencia, por ejemplo, de utilizarse en un contexto in vitro), el aducto preferentemente es farmacéuticamente aceptable. La expresión "aducto farmacéuticamente aceptable" se refiere a un aducto preparado por la combinación de un compuesto, tal como los compuestos desvelados, con un gas, agua, disolvente, base de Lewis, molécula que contiene carbonilo o molécula huésped que generalmente se considere adecuada para el consumo humano. Las especies de adición farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los usos médicos desvelados debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto parental. Para su uso en medicina, los aductos de los compuestos desvelados son "aductos farmacéuticamente aceptables" atóxicos. Los aductos incluidos dentro del término "aductos farmacéuticamente aceptables" se refieren a aductos atóxicos de los compuestos desvelados que se preparan generalmente haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una especie de adición orgánica o inorgánica adecuada.

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

Los aductos farmacéuticamente aceptables adecuados de los compuestos desvelados, cuando es posible, también incluyen los derivados de la unión covalente entre un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre del compuesto y dióxido de carbono, aldehído o cetona de alquilo inferior, vainillina, aminoácido o un ácido nucleico.

Los aductos farmacéuticamente aceptables adecuados de los compuestos desvelados, cuando es posible, también incluyen los derivados de la inclusión de un gas sin unir tal como dioxígeno, dinitrógeno, dióxido de carbono, óxido nitroso, éter etílico u otro gas, contenido dentro de pero no unido a una fase cristalina o amorfa del compuesto.

Los aductos farmacéuticamente aceptables adecuados de los compuestos desvelados, cuando es posible, también incluyen los derivados de la asociación de una molécula del compuesto con agua, un alcohol de alquilo inferior farmacéuticamente aceptable u otro disolvente farmacéuticamente aceptable que está asociado en una relación molecular con el compuesto.

En una realización, el aducto es opcionalmente un clatrato.

Esquemas generales de síntesis

Los compuestos de fórmula (I) (y otros compuestos desvelados) o sus sales o aductos farmacéuticamente aceptables, puede prepararse mediante los métodos que se ilustran por los ejemplos descritos en la sección "Ejemplos", junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica o modificaciones y derivatizaciones que son familiares para los expertos habituales en la técnica. Los materiales de partida utilizados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante métodos habituales conocidos en la técnica (tales como los métodos desvelados en libros de referencia convencionales tales como el *Compendium of Organic Synthesis Methods*, Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience)). Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los que se describen a continuación. Durante cualquiera de las siguientes secuencias de síntesos puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los 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 consiguen mediante procedimientos convencionales, que son conocidos para un químico de experiencia habitual.

La invención proporciona adicionalmente métodos para la fabricación de profármacos adecuados de los derivados de 4-fenil-piridina. En una realización, la invención proporciona la síntesis sin ácido en un solo etapa, para la funcionalización de aminas terciarias mediante la reacción con ésteres de fosfato de dialquil clorometilo para crear profármacos de (fosfooxi)metilo que son sustratos para enzimas fosfatasas. Por el contrario la técnica anterior había requerido múltiples etapas de síntesis para reacciones comparables, incluyendo que requiere el uso de neutralizantes de protones durante la reacción inicial y que requiere ácido fuerte para desproteger el grupo fosfato en otra etapa. En otra realización, la invención proporciona métodos para la hacer ésteres de dialquil fosfato de clorometilo que tienen una pureza y una economía adecuadas, porque la calidad de las composiciones de éster de fosfato de fuentes comerciales es demasiado baja para proporcionar rendimientos aceptables para las reacciones de acuerdo con la invención. En una realización 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 la técnica anterior prefería el uso de sales dibásicas de sustituyentes (fosfooxi)metilo para sales de amonio cuaternario en los profármacos, la presente invención había descubierto que dichas sales son inestables y reforman el fármaco subyacente durante el almacenamiento.

Definición de términos

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo mediante la eliminación de un hidrógeno) que contiene de uno a veinte átomos de carbono; en una realización de uno a doce átomos de carbono; en otra realización, de uno a diez átomos de carbono; en otra realización, de uno a seis átomos de carbono; y en otra realización, de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo, iso-amilo, hexilo.

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

El término "bencilo" se refiere a radical metilo sustituido con fenilo.

La expresión "anillo carbocíclico" se refiere a un anillo cíclico saturado, cíclico parcialmente saturado o aromático que contiene de 3 a 14 átomos de carbono de anillo ("átomos de anillo" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo). Un anillo carbocíclico contiene normalmente de 3 a 10 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. Un "sistema de anillo carbocíclico" como alternativa puede ser 2 o más anillos condensados, tales como naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (también conocido como "tetralinilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, biciclodecanilo, antracenilo, fenantreno, benzonaftenilo (también conocido como "fenalenilo"), fluorenilo y decalinilo.

La expresión "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo cíclico saturado, cíclico parcialmente saturado o aromático que contiene de 3 a 14 átomos de anillo ("átomos de anillo" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo), en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno o azufre, seleccionándose los átomos de anillo restantes independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre.

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

El término "cicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados a un anillo aromático C_6-C_{10} o a un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo cicloalquilo condensado de este tipo como sustituyente está unido a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. Cuando un grupo cicloalquilo condensado de este tipo está sustituido con uno o más sustituyentes, los uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están, cada uno, unidos a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. El anillo aromático C_6-C_{10} condensado o a un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10} o =O.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico parcialmente insaturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono, normalmente de tres a diez átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquenilo incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Un cicloalquilo o cicloalquenilo puede ser un solo anillo, que contiene normalmente de 3 a 6 átomos de anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. Como alternativa, 2 o 3 anillos pueden condensarse entre sí, tales como biciclodecanilo y decalinilo.

El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo o dos o tres anillos condensados. El sustituyente arilo puede tener de seis a dieciocho átomos de carbono. A modo de ejemplo, el sustituyente arilo puede tener de seis a catorce átomos de carbono. El término "arilo" puede referirse a los sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antracenilo. El término "arilo" también incluye sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antracenilo que se condensan con un anillo carbocíclico C_4-C_{10}, tal como un anillo carbocíclico C_5 o C_6, o a un anillo heterocíclico de 4-10 miembros, en los que un grupo que tiene un grupo arilo condensado de este tipo como sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo arilo. Cuando un grupo arilo condensado de este tipo está sustituido con uno o más sustituyentes, los uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están, cada uno, unidos a un carbono aromático del grupo arilo condensado. El anillo heterocíclico carbocíclico C_4-C_{10} o de 4-10 miembros condensado puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10} o =O. Los ejemplos de grupos arilo incluyen en consecuencia fenilo, naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (también conocido como "tetralinilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, antracenilo, fenantrenilo, benzonaftenilo (también conocido como "fenalenilo") y fluorenilo.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, etc.) se indica por el sufijo "C_x-C_y-", en el que x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Así, por ejemplo, "alquilo-C_1-C_6" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como ilustración adicional, cicloalquilo-C_3-C_6 se refiere a un cicloalquilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono de anillo.

En algunos casos, el número de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica mediante el sufijo "de X-Y miembros", en el que x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. Así, por ejemplo, heterocicloalquilo de 5-8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo.

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

El término "hidroxi" se refiere a -OH. Cuando se utiliza en combinación con otro término o términos, el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos que llevan un carbono al que se unen uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

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

El término "nitro" significa $-NO_2$.

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

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

El término "amino" se refiere a $-NH_2$.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino, en el que al menos una cadena de alquilo está unida al nitrógeno de amino en lugar de un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de alquilamino incluyen sustituyentes monoalquilamino tales como metilamino (ejemplificado por la fórmula $-NH(CH_3)$) y dialquilamino tal como dimetilamino.

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

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

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. El término "oxo" se refiere a =O.

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

El término "alcoxi" se refiere a un alquilo unido a un oxígeno, que también puede representarse como -O-R, en el que el R representa el grupo alquilo. Los 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" se refiere a -C(O)-alquilo. Los ejemplos de alquilcarbonilo incluyen metilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, pentilcabonilo y hexilcarbonilo.

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

El término "alcoxicarbonilo" significa -C(O)-O-alquilo. Los ejemplos de alcoxicarbonilo incluyen metoxicarbonilo, y etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo y hexiloxicarbonilo. En otra realización, en el que el átomo de carbono del carbonilo está unido a un átomo de carbono de un segundo grupo alquilo, el grupo funcional resultante es un éster.

Los términos "tio" y "tia" significan un átomo de azufre divalente y un sustituyente de este tipo pueden representarse como -S-. Por ejemplo, un tioéter se representa como "alquil-tio-alquilo" o, como alternativa, alquil-S-alquilo.

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

El término "tiona" se refiere a =S.

El término "sulfonilo" se refiere a -$S(O)_2$-. Así, por ejemplo, "alquil-sulfonil-alquilo" se refiere a alquil-$S(O)_2$-alquilo. Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.

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

El término "sulfinilo" o "sulfóxido" se refiere a -S(O)-. Así, por ejemplo, "alquilsulfinilalquilo" o "alquilsulfoxidoalquilo" se refiere a alquil-S(O)-alquilo. Los grupos alquilsulfinilo de ejemplo incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, butilsulfinilo y hexilsulfinilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo saturado o parcialmente saturado que contiene un total de 3 a 14 átomos de anillo. Al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose los átomos del anillo restantes independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heterocicloalquilo, como alternativa, puede comprender 2 o 3 anillos condensados entre sí, en el que al menos un anillo de este tipo contiene un heteroátomo como átomo de anillo (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo de anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo o puede ser un átomo de carbono de anillo, en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De forma similar, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al al menos un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono de anillo, en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo.

Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azaciclobutano, 1,3-diazatidina, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, 2-imidazolina, imidazolidina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperidina, 1,2-diazaciclohexano, 1,3-diazaciciclohexano, 1,4-diazaciclohexano, octahidroazocina, oxaciclobutano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,2-dioxaciciclohexano, 1,3-dioxaciclohexano, 1,4-dioxaciclohexano, 1,3-dioxolano, tiaciclobutano, tiociclopentano, 1,3-ditiolane, 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 condensan con un anillo aromático C_6-C_{10} o a un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo heterocicloalquilo condensado de este tipo como sustituyente está unido a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Cuando un grupo heterocicloalquilo condensado de este tipo está sustituido con uno o más

sustituyentes, los uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están, cada uno, unidos a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. El anillo aromático C_6-C_{10} condensado o a un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10} o =O.

El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos de anillo en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose los átomos del anillo restantes independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede tener un solo anillo o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes de 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 y isotiazolilo; sustituyentes de anillos condensados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. El término "heteroarilo " también incluye N-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo de N-óxido de piridina.

Los ejemplos de heteroarilos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 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, tiadiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furazanilo") o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-azolilo bióxido, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo (incluyendo 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo (también conocido como "azinilo"), piperidinilo, diazinilo (incluyendo 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 (incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido 1,2,4-triazinilo) y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")), oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-nil oxazi-(también conocido como" pentoxazolyl "), 1,2,6 -oxazinil o 1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo o p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

Los ejemplos de heteroarilos de 2 anillos condensados incluyen, indolizinilo, pirindinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizinilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo 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, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzoxazolilo, indoxazinilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, benzisoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

Los ejemplos de heteroarilos de 3 anillos condensados o heterocicloalquilos 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 dibenzofuranilo.

El término "heteroarilo" también incluye sustituyentes tales como piridilo y quinolinilo que se condensan con un anillo carbocíclico C_4-C_{10}, tal como un anillo carbocíclico C_5 o C_6, o a un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo arilo condensado de este tipo como sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. Cuando un grupo heteroarilo condensado de este tipo está sustituido con uno o más sustituyentes, los uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están, cada uno, unidos a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. El anillo carbocíclico C_4-C_{10} o heterocíclico de 4-10 miembros condensado puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10} o =O.

El término "etileno" se refiere al grupo -CH_2-CH_2-. El término "etenileno" se refiere al grupo -CH=CH-. El término "propileno" se refiere al grupo -CH_2-CH_2-CH_2-. El término "butileno" se refiere al grupo -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-. El término "metilenoxi" se refiere al grupo -CH_2-O-. El término "metilentioxi" se refiere al grupo -CH_2-S-. El término "metilenamino" se refiere al grupo -CH_2-N(H)-. El término "etilenoxi" se refiere al grupo -CH_2-CH_2-O-. El término "etilentioxi" se refiere al grupo -CH_2-CH_2-S-. El término "etilenamino" se refiere al grupo -CH_2-CH_2-N(H)-.

Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Así, por ejemplo, hidrógeno, halógeno y ciano y no pertenecen a esta definición. Si un sustituyente se describe como "sustituido", un sustituyente que no es hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en un carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un

sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente que no es hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en el sustituyente alquilo.

Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar o bien (1) sin sustituir o (2) sustituido. Cuando un sustituyente se compone de múltiples restos, a menos que se indique lo contrario, la intención del resto final es que sirva como el punto de unión al resto de la molécula. Por ejemplo, en un sustituyente A-B-C, resto C se une al resto de la molécula. Si los sustituyentes se describen como "independientemente seleccionados" entre un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro. Por tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del otro sustituyente o sustituyentes.

Composiciones farmacéuticas

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

Un excipiente "farmacéuticamente aceptable" es uno que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material puede administrarse a un sujeto sin causar ningún efecto biológico indeseable ni interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido. El vehículo puede seleccionarse para minimizar cualquier degradación del principio activo y para minimizar cualquier efecto secundario adverso en el sujeto, como sería bien sabido por un experto en la materia. El vehículo puede ser un sólido, un líquido o ambos.

Los compuestos desvelados pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a una vía de este tipo y en una dosis eficaz para el tratamiento o la prevención pretendidas. Los compuestos activos y composiciones, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral, ocular, inhalatoria o tópica. En particular, la administración puede ser epicutánea, por inhalación, enema, conjuntival, colirios, 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, intracerebroventricular, intracardíaca, subcutánea, intraósea, intradérmica, intratecal, intraperitoneal, intravesical, intracavernosa, intramedular, intraocular, intracraneal, transdérmica, transmucosa, transnasal, inhalatorios, intracisternal, epidural, peridural, intravítrea, etc.

Se describen vehículos adecuados y sus formulaciones en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (19ª ed.) ed. A. R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995. La administración oral de una forma de dosificación sólida puede, por ejemplo, presentarse en unidades individuales, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, pastillas o comprimidos, conteniendo cada uno cantidad predeterminada de al menos uno de los compuestos o composiciones desvelados. En algunas formas, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulo. En algunas formas, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de fórmula I se combinan normalmente con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

En algunas formas, la administración oral puede ser 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 utilizados habitualmente en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como humectantes, emulsionantes, de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o agentes perfumantes.

En algunas formas, las composiciones desveladas pueden comprender una forma de dosificación parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, la vía intraperitoneal, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales y la infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes adecuados de dispersión, agentes humectantes y/o agentes de suspensión. Normalmente, se usa una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable en la formulación para convertir la formulación en isotónica. Los ejemplos del vehículo farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, solución salina, solución de Ringer y solución de dextrosa. Otros excipientes aceptables incluyen, pero no se limitan a, espesantes, diluyentes, tampones, conservantes, agentes tensioactivos.

También pueden utilizarse otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas desveladas pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de la farmacia, tales como procedimientos de formulación y de administración eficaces. Las

consideraciones anteriores con respecto a los procedimientos de formulación y de administración eficaces son bien conocidos en la técnica y se describen en libros de texto convencionales. La formulación de fármacos se analiza en, por ejemplo, Hoover, John E., *Remington Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, *et al.*, eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, Nueva York, 1980; y Kibbe, *et al.*, Eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos desvelados pueden usarse, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento o la prevención de afecciones o patologías diferentes. La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos pueden administrarse de forma simultánea, concurrente o secuencial.

Se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptados del mismo; y un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones pueden comprender además agentes adicionales. Estas composiciones son útiles para modular la actividad del receptor de neurocinina (NK_1), por tanto para mejorar la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas al receptor NK_1 tales como las náuseas y los vómitos, la disfunción de la vejiga, la depresión o la ansiedad.

En algunas formas, se desvelan composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar a un sujeto que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas otras formas, se desvelan composiciones farmacéuticas, que comprenden además uno o más agentes terapéuticos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas formas, dicho agente terapéutico es un antagonista de 5-HT_3, un antagonista de NK_1 o dexametasona. En algunas otras formas, dicho antagonista de 5-HT_3 es ondansetrón, palonosetrón, granisetrón o tropisetrón o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Métodos

Todos los métodos de la invención pueden practicarse con un compuesto de la invención solo o en combinación con otros agentes.

Tratamiento

Los compuestos y las composiciones descritos anteriormente son útiles para la inhibición, la reducción, la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor de neurocinina (NK_1). Por consiguiente, en algunas formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha desvelado anteriormente o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los sujetos adecuados pueden incluir sujetos mamíferos. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cánidos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y abarcan mamíferos en el útero. En algunas formas, los seres humanos son los sujetos. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier etapa de desarrollo.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que dicha enfermedad son las náuseas y los vómitos, la disfunción de la vejiga, la depresión o la ansiedad.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que dichas náuseas y vómitos son náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ), náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (NVIR) o náuseas y vómitos post-operatorios (NVPO).

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que dichas náuseas y vómitos son inducidos por la quimioterapia moderada o altamente emetógena. En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que dichas náuseas y vómitos son una fase aguda y/o retardada de NVIQ.

La emesis aguda se refiere al período de las primeras veinticuatro horas siguientes a un acontecimiento inductor de

la emesis. La emesis retardada se refiere al segundo, tercer, cuarto y quinto período de veinticuatro horas siguientes a un acontecimiento inductor de la emesis. Cuando se dice que un tratamiento es eficaz durante la fase tardía, se entenderá en el sentido de que la eficacia del tratamiento es estadísticamente significativa durante toda la fase retardada, independientemente de si el tratamiento es eficaz durante cualquier período en particular de veinticuatro horas la fase retardada. También se entenderá que el uso médico puede definirse basándose en su eficacia durante cualquiera de los períodos de veinticuatro horas de la fase retardada. Por tanto, a menos que se especifique lo contrario, cualquiera de los usos médicos para el tratamiento de las náuseas y/o vómitos durante las fases retardadas, como se describen en el presente documento, también podrían practicarse para tratar las náuseas y/o vómitos durante el segundo, tercer, cuarto y quinto período de veinticuatro horas siguientes a un acontecimiento inductor de la emesis o una combinación de los mismos.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que dichas fases agudas y/o retardadas de las NVIQ son inducidas la quimioterapia moderada o altamente emetógena. "Quimioterapia altamente emetógena" se refiere a la quimioterapia que tiene un alto grado de potencial emético, e incluye la quimioterapia a base de carmustina, cisplatino, ciclofosfamida ≥ 1500 mg/m^2, dacarbazina, dactinomicina, mecloretamina y estreptozotocina. "Quimioterapia moderadamente emetógena" se refiere a la quimioterapia que tiene un grado moderado de potencial emético, e incluye la quimioterapia a base de carboplatino, ciclofosfamida < 1500 mg/m^2, citarabina > 1 mg/m^2, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecán y oxaliplatino.

En una realización preferida, los usos médicos de la presente invención son eficaces para tratar la emesis aguda y retardada resultante de la quimioterapia moderadamente y altamente emetógena, a partir de una sola dosis del derivado de netupitant administrado antes de la quimioterapia, opcionalmente en combinación con otros principios activos.

Una posología particularmente preferida para el tratamiento de la emesis, especialmente la emesis inducida por la quimioterapia, implica un derivado de netupitant de la presente invención, un antagonista de 5-HT_3 tal como palonosetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un corticoesteroide tal como dexametasona. Una posología fija adecuada para el tratamiento de las NVIQ agudas y retardadas incluye una única administración del derivado de netupitant el día uno (preferentemente antes de la quimioterapia), una única administración del antagonista de 5-HT_3 el día 1 (preferentemente antes de la quimioterapia). Se añade un corticoesteroide opcionalmente a la combinación en un día y, cuando se administra la quimioterapia altamente emetógena, en días 2, 3 y 4 también. Una dosis intravenosa preferida de HCl de palonosetrón es de 0,25 mg sobre la base del peso de la base libre. Las dosis preferidas de dexametasona son 12 mg por vía oral el día 1, seguidos de 8 mg por vía oral los días 2, 3 y 4 para la quimioterapia altamente emetógena.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que dicha disfunción de la vejiga se selecciona entre urgencia, frecuencia, poliaquiuria, nicturia, bajo tiempo el aplazamiento, umbral de volumen subóptimo y vejiga neurógena o una combinación de los mismos.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que dicho compuesto o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por una o más vías seleccionadas entre el grupo que consiste en la administración rectal, bucal, sublingual, intravenosa, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intraperitoneal, oral, colirio, parenteral y tópica.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que dicha administración se realiza mediante la administración por vía intravenosa de una forma líquida de dicho compuesto o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en particular por los derivados de netupitant, en los que dicha administración se consigue mediante la administración por vía oral de dicho compuesto o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que dicho derivado de netupitant se administra por vía oral a una dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg o aproximadamente 300 mg, sobre la base del peso del componente netupitant de la molécula.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que

están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en particular por los derivados de netupitant, en los que dicho compuesto o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg o aproximadamente 100 mg, sobre la base del peso del componente netupitant de la molécula.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en particular por los derivados de netupitant, en los que dicho compuesto o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo, está formulado para tener una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg/ml, de aproximadamente 7 a aproximadamente 2 mg/ml o aproximadamente 10 mg/ml, sobre la base del peso del componente netupitant de la molécula.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que dicho compuesto o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en una sola dosis por día, una sola dosis durante un curso de varios días de terapia (por ejemplo, una posología terapéutica de cinco días para la emesis retardada) o en múltiples dosificaciones por día. En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que dichas dosis múltiples son de 2 a 4 dosis por día.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, que comprenden adicionalmente la administración de uno o más agentes terapéuticos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas otras formas, dicho agente terapéutico es un antagonista de $5\text{-}HT_3$, un antagonista de NK_1 o dexametasona. En algunas otras formas, dicho antagonista de $5\text{-}HT_3$ es ondansetrón, palonosetrón, granisetrón o tropisetrón o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas otras formas más, dicho antagonista de $5\text{-}HT_3$ es palonosetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas otras formas, la dosis oral de palonosetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2,0 mg, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 1,0 mg, de 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 es de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2,0 mg, de aproximadamente 0,075 mg a aproximadamente 1,5 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg, de 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 está formulado para tener una concentración de aproximadamente 0,25 mg/5 ml.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, que comprenden adicionalmente la administración de uno o más agentes terapéuticos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que dicho agente terapéutico es un antagonista de NK_1 que es 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamida (netupitant). En una realización, el netupitant se administra en combinación con GA8 y la relación de GA8 a netupitant es mayor que 1:200 o 1:100.

En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los que el sujeto es un ser humano. En algunas otras formas, se describen usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están fisiopatológicamente moduladas por el receptor NK_1, en los se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para la enfermedad o la administración.

Un experto habitual en la materia del tratamiento de dichas enfermedades será capaz, sin experimentación indebida y confiando en el conocimiento personal y la divulgación de la presente solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I para una enfermedad dada. En algunas otras formas, se desvelan usos médicos para la prevención y/o el tratamiento de un sujeto, que comprenden adicionalmente uno o más agentes terapéuticos.

Más definiciones de términos

1. Un, una, el, la

Como se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la", incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye no solo los vehículos individuales, sino también mezclas de dos o

más de dichos transportadores.

2. Abreviaturas

Pueden usarse abreviaturas, que son bien conocidas para un experto habitual en la técnica (por ejemplo, "h" o "hr" para hora u horas, "G" o "gm" para gramo o gramos, "ml" para mililitros y "ta" para temperatura ambiente, "nm" para nanómetros, "M" para molar y abreviaturas similares).

3. Aproximadamente

El término "aproximadamente", cuando se usa para modificar la cantidad de un ingrediente en una composición, las concentraciones, los volúmenes, la temperatura de proceso, el tiempo de proceso, los rendimientos, los caudales, las presiones y valores similares e intervalos de los mismos, empleado en la descripción de las realizaciones de la divulgación, se refiere a la variación en la cantidad numérica que puede producirse, por ejemplo, por procedimientos de medición y manipulación normales utilizados para hacer compuestos, composiciones, concentrados o formulaciones de uso; por error involuntario en estos procedimientos; por diferencias en la fabricación, fuente o pureza de los materiales o ingredientes de partida utilizados para realizar los métodos. El término "aproximadamente" también abarca las cantidades que difieren debido al envejecimiento de una composición o formulación con una concentración o mezcla particular inicial y las cantidades que difieren debido a la mezcla o el procesamiento de una composición o formulación con una concentración o mezcla particular inicial. Estén o no modificadas por el término "aproximadamente" las reivindicaciones adjuntas incluyen equivalentes de estas cantidades.

4. Comprende

En toda la descripción y las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva, la palabra "comprende" y variaciones de la palabra, tales como "que comprende" y "comprenden", significa "incluyendo, pero no limitado a" y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

5. Publicaciones

En toda la presente solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones. Con el fin de documentar con todo detalle el estado de la técnica a la que pertenece la presente invención, debe considerarse que las divulgaciones de estas publicaciones hacen referencia de forma individual, específica y en su totalidad al material contenido en ellas que se analiza en la frase en la que se mencione la referencia.

6. Sujeto

Como se usa en todo el presente documento, por un "sujeto" se entiende un individuo. Por tanto, el "sujeto" puede incluir, por ejemplo, animales domesticados, tales como gatos, perros, etc., animales de granja (por ejemplo, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, conejos, ratas, cobayas, 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 ser humano. El sujeto también puede no ser un ser humano.

Ejemplos

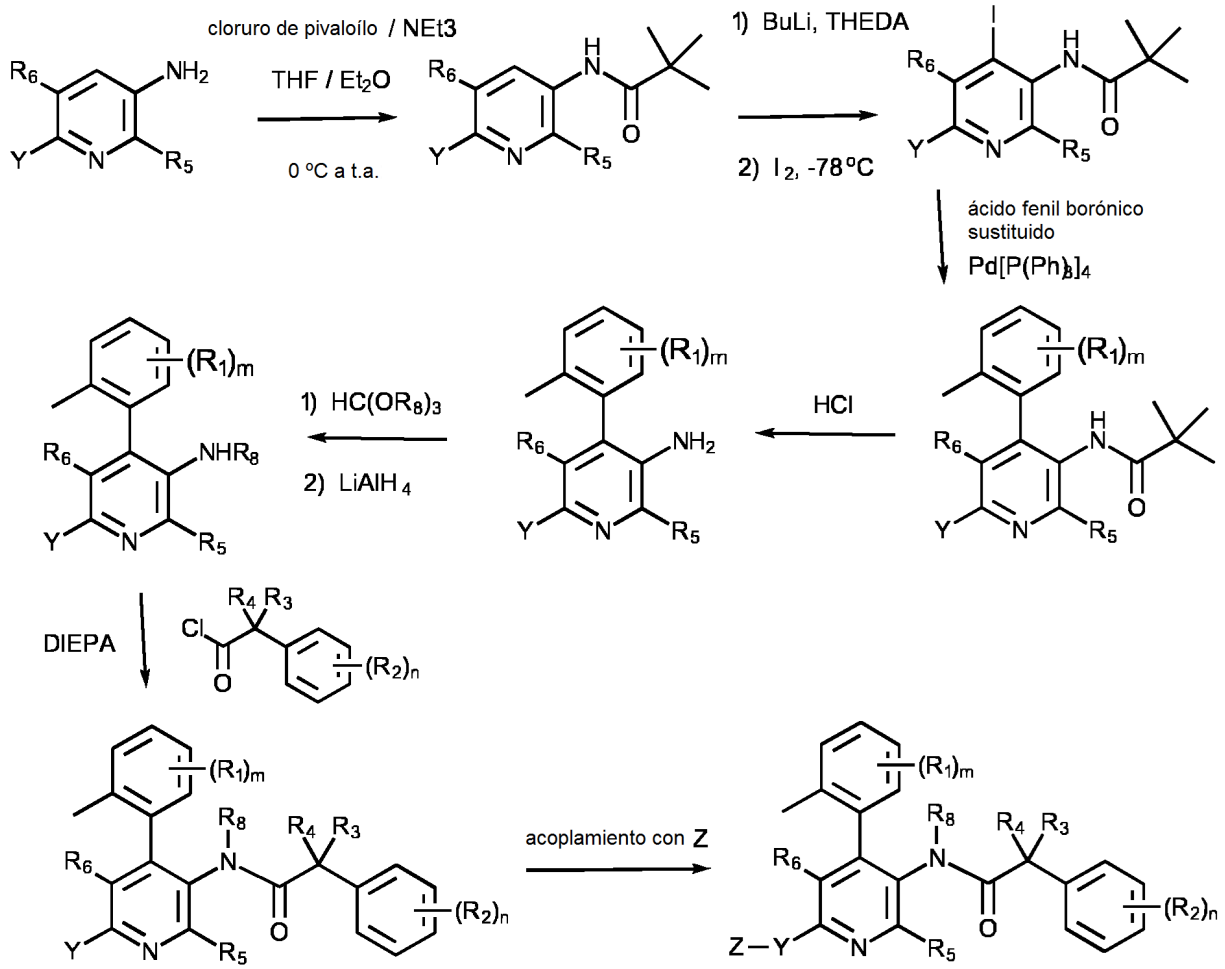
Los siguientes ejemplos se exponen a fin de proporcionar a los expertos habituales en la materia una divulgación y una descripción completas de cómo los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos reivindicados en el presente se hacen y se evalúan, y tienen por objeto ser puramente de ejemplo y no tienen por objeto limitar la divulgación. Se han hecho esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura es en ºC o es a temperatura ambiente y la presión es la atmosférica o próxima a ella.

Ejemplo 1

Preparación de compuestos de fórmula (I)

Los siguientes son ejemplos de preparación de compuestos de fórmula (I). Este ejemplo tiene por objeto ser puramente a modo de ejemplo y no tiene por objeto limitar la divulgación.

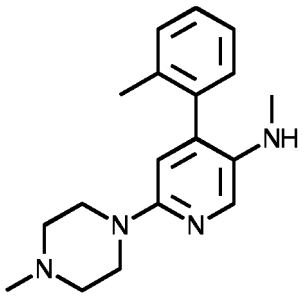
Esquema General de preparación de compuestos de fórmula (I)



Esquema 1

También se desvelan otros procedimientos generales de preparación de compuestos similares al intermedio 1 del Esquema 1 en las Patentes de los EE.UU. N.º 6.303.790, 6.531.597, 6.297.375 y 6.479.483, a las cuales se hace referencia de forma individual, específica y en su totalidad por el material contenido en ellas que es relevante para la preparación del intermedio I.

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



Etapa 1:

Se enfriaron 13,0 g (82,5°mmol) de ácido 6-cloro-nicotínico en 65 ml de THF a 0 ºC y se añadieron 206,3 ml

(206,3°mmol) de solución de cloruro de o-tolilmagnesio (1 M en THF) durante 45 minutos. La solución obtenida se agitó 3 horas más a 0 ºC y durante la noche a temperatura ambiente. Se enfrió a -60 ºC y se añadieron 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). Después de 30 minutos a -60 ºC y una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y THF retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y diclorometano y se extrajo. El producto en bruto se filtró sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/tolueno/ácido fórmico 20:75:5) y después se repartió entre 200 ml de solución acuosa saturada a la mitad de carbonato de sodio y 100 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con 50 ml de solución acuosa saturada a la mitad de carbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con 25 ml de HCl acuoso al 25 % y se extrajeron con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 10,4 g (51 %) de *ácido 6-cloro-4-o-tolil-nicotínico* en forma de una espuma de color amarillo. EM (INN): 246 (M-H, 100), 202 (M-CO_2H, 85), 166 (36).

Etapa 2:

A una solución de 8,0 g (32,3°mmol) de ácido 6-cloro-4-o-tolil ácido nicotínico en 48,0 ml de THF se le añadieron 3,1 ml (42,0°mmol) de cloruro de tionilo y 143 .mu.l (1,8°mmol) de DMF. Después de 2 horas a 50 ºC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una solución de 72,5 ml de hidróxido de amonio acuoso al 25 % y 96 ml de agua enfriada a 0 ºC. Después de 30 minutos a 0 ºC, se retiró el THF a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La retirada del disolvente proporcionó 7,8 g (98 %) *6-cloro-4-o-tolil-nicotinamida* en forma de una espuma cristalina de color beige. EM (INP): 247 ($M+H^+$, 100).

Etapa 3:

Se calentó 1,0 g (4,05°mmol) de 6-cloro-4-o-tolil-nicotinamida en 9,0 ml de 1-metil-piperazina a 100 ºC durante 2 horas. El exceso de N-metil-piperazina se retiró a alto vacío y el residuo se filtró sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano) para proporcionar 1,2 g (95 %) de *6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-nicotinamida* en forma de una espuma cristalina de color amarillo claro. EM (INP): 311 ($M+H^+$, 100), 254 (62)

Etapa 4:

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 se añadió 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 ºC. Tras la retirada del metanol, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se filtró sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 4:1) para proporcionar 100 mg (70 %) de *6-(4-metil piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-ilamina* en forma de una resina de color marrón. EM (INP): 283 ($M+H^+$, 100), 226 (42).

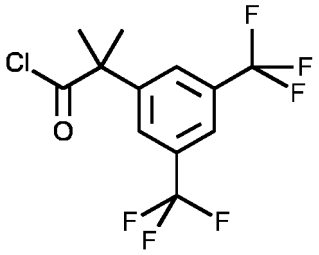
Etapa 5:

Se añadieron 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 enfriado a -5 ºC. La mezcla de reacción se agitó 16 horas a -5 ºC. Todavía a esta temperatura, se añadió 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 añadieron 7,1 ml (7,1°mmol) de HCl acuoso 1 N 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 solución acuosa de NaOH 1 N y se extrajeron adicionalmente con diclorometano. Los extractos orgánicos últimos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir 1,08 g (cuant.) de *éster etílico del ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]carbámico* en forma de una espuma de color gris. EM (INP): 341 ($M+H^+$, 100), 284 (35).

Etapa 6:

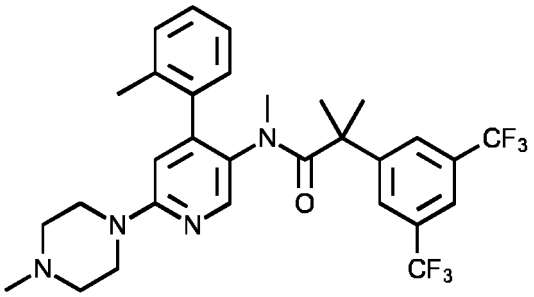
Una solución de 0,5 g (1,4°mmol) de éster metílico del ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-carbámico en 3,0 ml de diclorometano se añadió durante 10 minutos a una solución de 1,98 ml (6,9°mmol) de Red-Al.RTM. (al 70 % en tolueno) y 2,5 ml de tolueno (exotérmica, frío con un baño de agua para evitar que la temperatura de no vaya a > 50 ºC). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a 50 ºC en CH_2Cl_2, se extrajo con acetato de etilo y se enfrió a 0 ºC. Se añadieron cuidadosamente (exotérmica) 4 ml de NaOH acuoso 1 N durante de 15 minutos, seguido de 20 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua desionizada y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,37 g (89 %) *metil-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-amina* en forma de una resina de color naranja. EM (INP): 297 ($M+H^+$, 100).

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



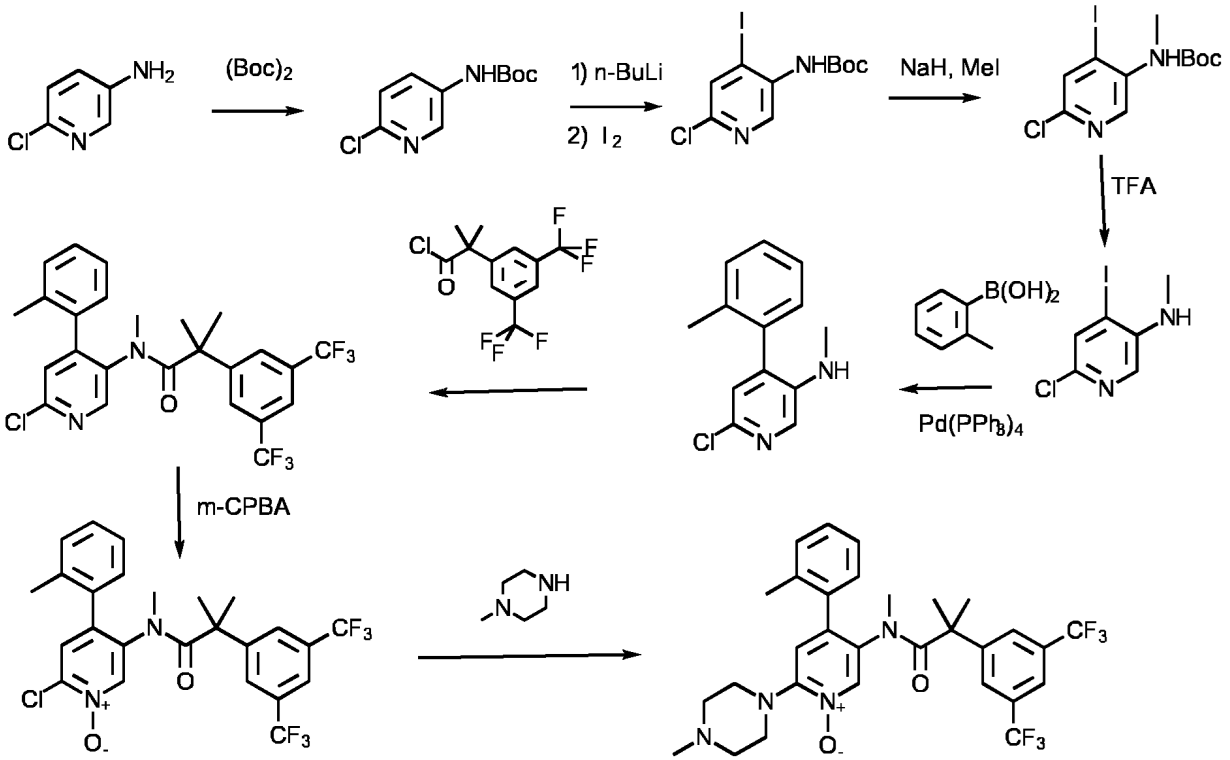
Se disolvieron 15,0 g (50°mmol) de ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propiónico se disolvieron en 127,5 ml de diclorometano en presencia de 0,75 ml de DMF. Se añadieron 8,76 ml (2 eq.) de cloruro de oxalilo y después de 4,5 horas, la solución se sometió a evaporación rotatoria a sequedad. Se añadieron 9 ml de tolueno y la solución resultante se sometió de nuevo a evaporación rotativa, después, se secó a alto vacío, produciendo 16,25 g (cuant.) de *cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo* en forma de un aceite de color amarillo con una pureza del 86 % de acuerdo con el análisis por HPLC. RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 7,86 (s a, 1H); 7,77, (s a, 2H, 3 H_{arom}); 1,77 (s, 6H, 2 CH_3).

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



Una solución de 20 g de (67,5°mmol)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 añadió gota a gota una solución de 24 g (75 mmol) de cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo en 50 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se calentó a 35-40 ºC durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente de nuevo 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 se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 31,6 g (81 %) de *2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamida* en forma de cristales de color blanco. P.F. 155-157 ºC; EM m/e (%): 579 ($M+H^+$, 100).

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



Esquema 2

Etapa 1:

La solución de 6-cloropiridin-3-amina (115 g, 0,898 mol) y $(Boc)_2O$ (215,4 g, 0,988 mol) en 900 ml de dioxano se calentó a reflujo durante la noche. La solución resultante se vertió en 1500 ml de agua. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua y se recristalizó en EtOAc para proporcionar 160 g de *(6-cloropiridin-3-il)carbamato de terc-butilo* en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 78,2 %).

Etapa 2:

A la solución de (6-cloropiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (160 g, 0,7 Mol) en 1 l de THF se le añadió n-BuLi anhidro (600 ml, 1,5 mol) a -78 ºC en atmósfera de N_2. Después de que la adición terminara, la solución se agitó a -78 ºC durante 30 min y se añadió la solución de I_2 (177,68 g, 0,7 Mol) en 800 ml de THF anhidro. Después, la solución se agitó a -78 ºC durante 4 horas. El análisis por CCF indicó que la reacción había terminado. Se añadió agua para el enfriamiento y se añadió EtOAc para extraer dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 80 g de *(6-cloro-4-yodopiridin-3-il)carbamato de terc-butilo* en forma de un sólido de color amarillo (32,3 %).

Etapa 3:

A la solución (6-cloro-4-yodopiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (61 g, 0,172 mol) en 300 ml de THF anhidro se le añadió NaH al 60 % (7,6 g, 0,189 mol) a 0 ºC en atmósfera de N_2. Después de que la adición terminara, la solución se agitó durante 30 min y después se añadió la solución de MeI (26,92 g, 0,189 mol) en 100 ml de THF seco. Después, la solución se agitó a 0 ºC durante 3 horas. El análisis por CCF indicó que la reacción había terminado. Se añadió agua para el enfriamiento y se añadió EtOAc para extraer dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 63 g de *(6-cloro-4-yodopiridin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo* utilizado en la siguiente desprotección sin la purificación adicional.

Etapa 4:

A la solución de (6-cloro-4-yodopiridin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (62,5 g, 0,172 mol) en 500 ml de DCM anhidro se le añadieron 180 ml de TFA. Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró para retirar el disolvente y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 45,1 g de *6-cloro-4-yodo-N-metilpiridin-3-amina* en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento: 97,3 %).

Etapa 5:

A la solución de 6-cloro-4-yodo-N-metilpiridin-3-amina (40,3 g, 0,15 mol) y ácido 2-metilbenceno bórico (24,5 g, 0,18 mol) en 600 ml de tolueno anhidro se le añadieron 400 ml de solución de Na_2CO_3 2 N ac., $Pd(OAc)_2$ (3,36 g, 15°mmol) y PPh_3 (7,87 g, 0,03°mmol). La solución se agitó a 100 ºC durante 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se añadió EtOAc para extraer dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera consecutivamente, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 19 g de *6-cloro-N-metil-4-(o-tolil)piridin-3-amina* en forma *de* un sólido de color blanco (rendimiento: 54,6 %).

Etapa 6:

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 añadió 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 N_2. La solución se calentó a 120 ºC durante 23 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 1 l de solución de $NaHCO_3$ al 5 % ac. y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera consecutivamente, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 35 g de *2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(o-tolil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamida* en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 83,9 %).

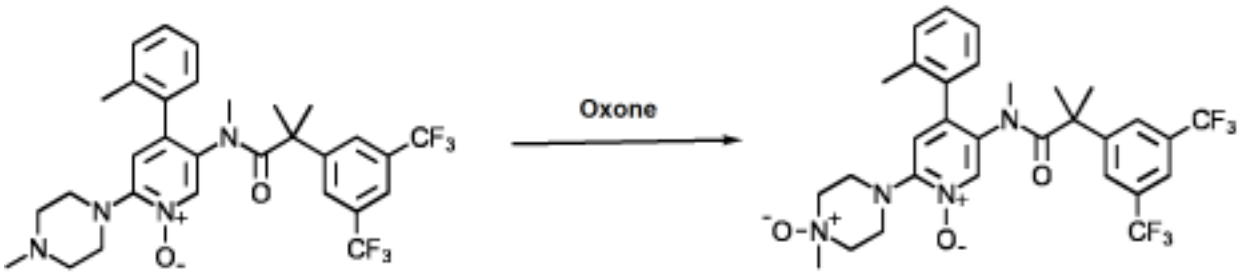
Etapa 7:

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 añadió *m*-CPBA (6,92 g, 40°mmol) a 0 ºC en atmósfera de N_2. Después, la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 1 N ac. para lavar dos veces para retirar el exceso de m-CPBA y un producto secundario. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 5,11 g de *1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-cloro-4-(o-tolil)piridina* en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 96,4 %).

Etapa 8:

A la solución de 1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-cloro-4-(o-tolil)piridina (5,1 g, 9,62°mmol) en 80 ml de n-BuOH se le añadió N-metilpiperazina (7,41 g, 74,1°mmol) en atmósfera de N_2. Después, la solución se agitó a 80 ºC durante la noche. Se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 4,98 g de *1-óxido* de *5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridina* en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 87,2 %). RMN ^{1}H (CDCl3, 400 MHz) 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 = 4,4 Hz, 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-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina

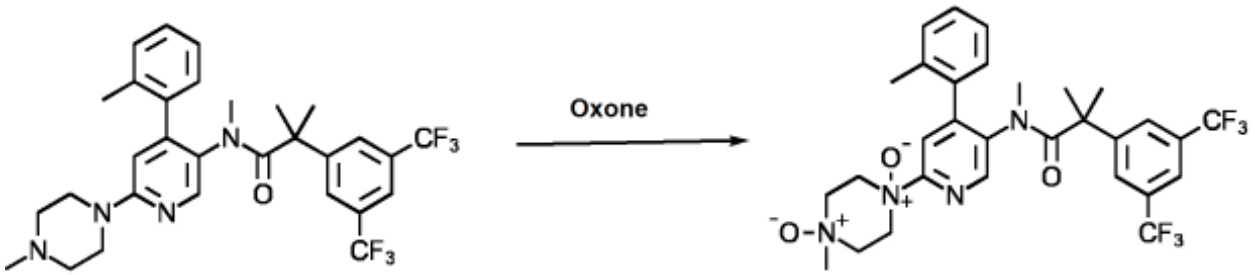


Esquema 3

A una solución de 1-óxido de 5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridina (3 g, 5,05°mmol) y $NaHCO_3$ (0,354 g, 12,66mmol) en 60 ml de MeOH y 15 ml de H_2O se añadió sal triple

de monopersulfato de potasio (1,62 g, 26,25°mmol) a temperatura ambiente durante 15 min. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente en atmósfera de N_2, mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: MeOH). El producto se disolvió en DCM, el sólido formado se separó por filtración y la solución se concentró a presión reducida para proporcionar 1,77 g de *1-óxido de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina* en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 57,4 %). (RMN ^{1}H (CDCl3, 400 MHz) 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).

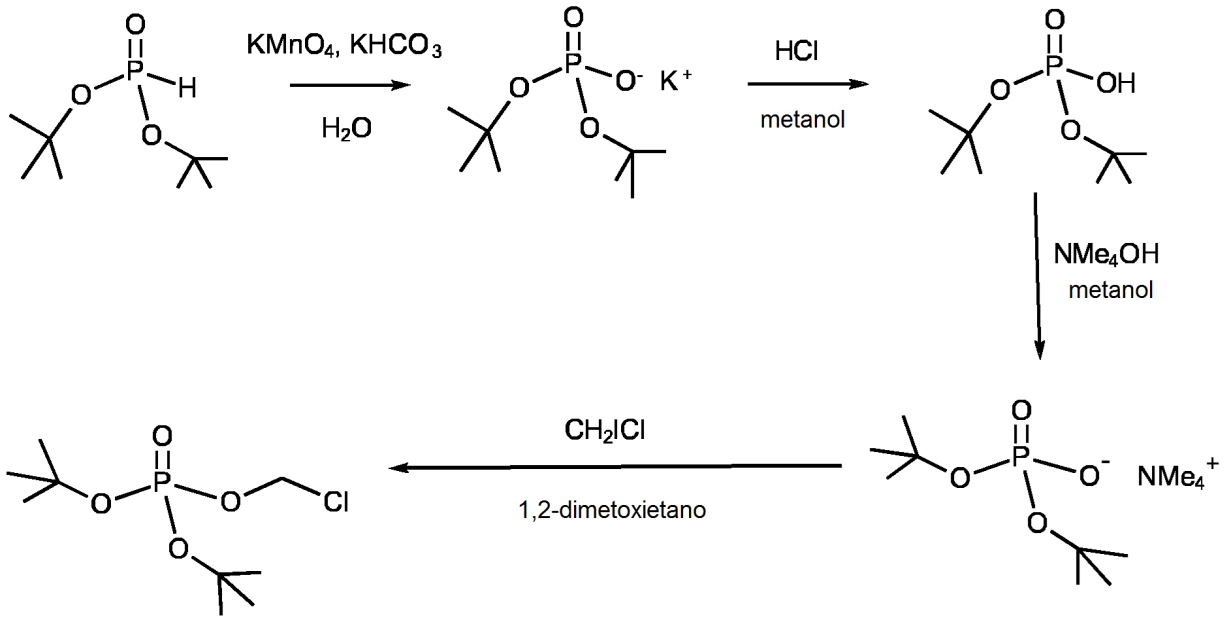
Síntesis de 1,4-dióxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina



Esquema 4

A la solución de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamida (11,1 g, 19,2°mmol) en 75 ml de metanol se le añadió bicarbonato de sodio (3,38 g, 40,3°mmol) disuelto en 20 ml de agua. Después, se añadió Oxone (14,75 g, 48,0°mmol) a la solución agitada a temperatura ambiente en 3-4 porciones. La suspensión se calentó durante 4 horas a 50 ºC. Después de la filtración de las sales (lavado con 8 ml de metanol 3 veces), el disolvente se evaporó a presión reducida y se sustituyó por DCM (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml, 5 veces), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por precipitación en tolueno para proporcionar 9,3 g de *1,4-dióxido de 1-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina* en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 80 %) RMN-^{1}H (CDCl3, 400 MHz, a 333 K) 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).

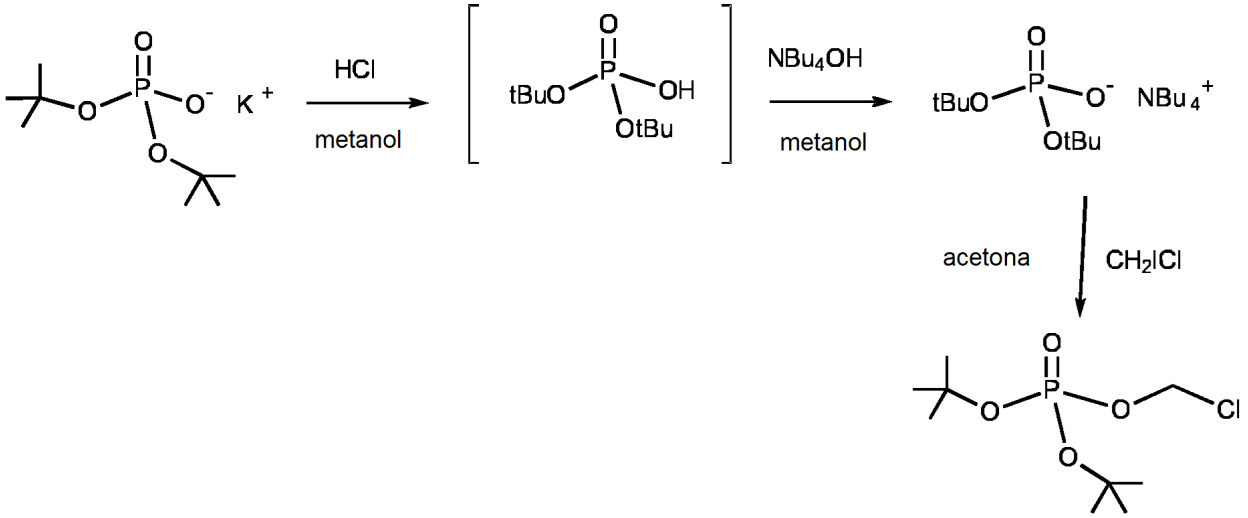
Síntesis (A) de (clorometil) fosfato de di-terc-butilo



Esquema 5

Se combinó fosfito de di-terc-butilo (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 añadió permanganato de potasio (28,25°mmol) en tres porciones iguales durante una hora. Después, se dejó que la reacción continuara a temperatura ambiente durante una media hora adicional. Después, se incorporó carbón decolorante (600 mg) mientras la reacción se calentaba a 60 ºC durante 15 minutos. La reacción se filtró al vacío para retirar el dióxido de magnesio sólido. El sólido se lavó varias veces con agua. Después, el filtrado se combinó con un gramo de carbón decolorante y se calentó a 60 ºC durante veinte minutos adicionales. La solución se filtró de nuevo para producir una solución incolora, que después se evaporó al vacío para proporcionar sal de potasio de fosfato de di-terc-butilo en bruto. Se disolvió sal de potasio de fosfato de di-terc-butilo (5 g, 20,14°mmol) en metanol (15 g): a esta solución a 0 ºC se le añadió lentamente un ligero exceso de HCl concentrado con agitación eficiente a 0 ºC. La adición de ácido provoca la precipitación de cloruro de potasio. Después, el sólido se filtró y se lavó con metanol. Después, el compuesto de las aguas madre se convirtió en la forma de amonio por adición de una cantidad molar igual de hidróxido de tetrametilamonio (3,65 g, 20,14°mmol) mientras se mantenía la reacción enfriada por un baño de sal/hielo con agitación eficiente. La solución transparente resultante se pone a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Al di-terc-butil-fosfato de tetrametilamonio disuelto en dimetoxietano a reflujo después se le añaden 4,3 gramos de cloroyodometano (24,16°mmol) y se agitaron durante 1-2 horas. Después, la reacción se filtra y el filtrado se pone a presión reducida para concentrar la solución en DME. El di-terc-butil fosfato de clorometilo al 12-16 % en DME se usa en la síntesis de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil-N),2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io sin purificaciones adicionales (rendimiento del 60 %): RMN-^{1}H (CD_3OD, 300 MHz) δ 1,51 (s, 12H), 5,63 (d, 2H, J = 14,8). RMN-^{31}P (CD_3OD, 300 MHz) δ -11,3 (s, 1 P).

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



Esquema 5A

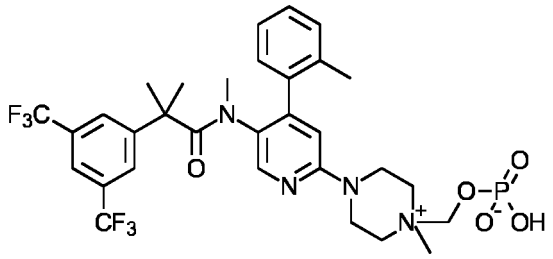
Se disuelve sal de potasio fosfato de di-terc-butilo (5 g, 20,14°mmol) en metanol (15 g): a esta solución a 0 ºC se le añade lentamente un ligero exceso de HCl concentrado con agitación eficaz a 0 ºC. La adición de ácido provoca la precipitación de cloruro de potasio. Después, el sólido se filtra y se lava con metanol. El compuesto de las aguas madre se convierte después en la forma de amonio mediante la adición de una cantidad molar igual de hidróxido de tetrabutilamonio 1 M en metanol (20,14°mmol) mientras se mantiene la reacción enfriada a 0 ºC con agitación eficiente. La solución transparente resultante se pone a presión reducida para proporcionar el producto intermedio. Se añade el di-terc-butil-fosfato de tetrabutilamonio disuelto en acetona gota a gota a 53,3 gramos de cloroyodometano (302,1°mmol) y se agitaron a 40 ºC durante 1-2 horas. El disolvente y el exceso de cloroyodometano se retiran por destilación, la masa de reacción se suspende en TBME y después se filtra. El filtrado se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua y después se pone a presión reducida para reemplazar el disolvente por acetona, es decir, para restirar el disolvente después de lo cual se reemplaza por acetona. El di-terc-butil fosfato de clorometilo al 7-20 % en acetona se usa en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales (rendimiento del 70-80 %): RMN-^{1}H (CD_3OD, 300 MHz) δ 1,51 (s, 12H), 5,63 (d, 2H, J = 14,8). RMN-^{31}P (CD_3OD, 300 MHz) δ -11,3 (s, 1P).

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

Con el fin de mejorar adicionalmente la estabilidad y la solubilidad del 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-

dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io, se sintetizaron y se ensayaron una diversidad de sus sales derivadas. Su síntesis empleó ya sea a) la neutralización de la especie de fosfato diácido seca y sus sales de bases correspondientes o b) una desprotección ácida directa a partir de la especie seca de fosfato protegida con di(*terc*-butilo). La neutralización se realizó con L-histidina, sal de magnesio, N-metil-D-glucamina (dimeglumina) y L-lisina. Se intentaron ambos procedimientos en la síntesis de derivados cítricos, mientras que con otros ácidos se usó la reacción de desprotección directa. Las figuras a continuación muestran las estructuras más relevantes.

Especie de ácido parental



Especie de fosfato protegida	Especie de clorhidrato de cloruro
Especie de fosfato diácido	Especie de fosfato dibásico

Cuando la especie de ácido parental no se almacenó en estado seco se descubrió que experimentó una degradación de más del 8 % en la primera semana y una degradación de más del 65 % en los primeros seis meses. Cuando la especie de ácido parental seca se mantuvo a 30 ºC al aire experimentó una degradación del 0,05 % en los primeros 7 días y una degradación total del 7,03 % en seis meses. Cuando la especie de ácido parental seca se mantuvo en atmósfera de argón a temperatura ambiente experimentó una degradación de hasta el 0,13 % en los primeros 7 días, pero después fue esencialmente estable durante seis meses. Se muestran resultados para diversas sales derivadas en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Resultados de degradación representativos para sales

Disolventes	**Aditivos**	**% de Rendimiento**	**Pureza % de A por HPLC**	**Comentarios**
MeOH	L-Histidina, 2 eq.	26,6 %	95,94 %	Degradación: +0,70 % en 6 días (en aire) +0,46 % en 6 días (en atmósfera de argón)
MeOH	Mg(OH)2, 2 eq.	48,6 %	94,11 %	Degradación: +0,81 % en 6 días (en aire) +0,29 % en 6 días (en atmósfera de argón)
MeOH + DCM, 1:1	Ácido cítrico, 2 eq.	N.A.	94,40 %	A partir de especie protegida.
MeOH	1. HCl de dioxano, 4 eq. 2. Ca(OH)2	> 90 %	94,50 %	A partir de especie protegida.
MeOH	H_3PO_4, 85 %, 2 eq.	> 90 %	98,81 %	A partir de especie protegida y conserva el 0,39 % de esa especie.
MeOH	HBr, 48 %, 4 eq.	84,6 %	96,11 %	A partir de especie protegida. El producto se degrada rápidamente.
MeOH + DCM, 1:4	CH_3SO_3H	N.A.	61,54 %	A partir de especie protegida. Producto NO estable: contiene el 32,45 % de especie de descomposición.
MeOH	NaH_2PO_4, 4 eq.	N.A.	n.d.	Solo se formó 1,27 de especie parental. Reacción pobre.
MeOH	N-metil-D-glucamina	N.A.	96,88 %	Degradación: +0,87 % en 6 días (en aire)
	(Meglumina), 2 eq.			+1,52 % en 11 días (en atmósfera de argón)
MeOH	N-metil-D-glucamina (Meglumina), 1 eq.	> 99 %	97,42 %	Degradación: +0,77 % en 6 días (en aire) +0,83 % en 7 días (en atmósfera de argón)
MeOH + DCM, 5:2	1. NaOH, 3 eq 2. Ácido cítrico, 1 eq.	96,5 %	97,49 %	Degradación: +0,09 % en 2 días (en atmósfera de argón) +0,59 % en 89 días (en atmósfera de 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 aire) +1,80 % en 12 días (en atmósfera de argón)
MeOH	L-lisina, 1 eq.	> 99 %	97,62 %	Degradación: +0,69 % en 14 días (en aire) +0,48 % en 12 días (en atmósfera de argón)

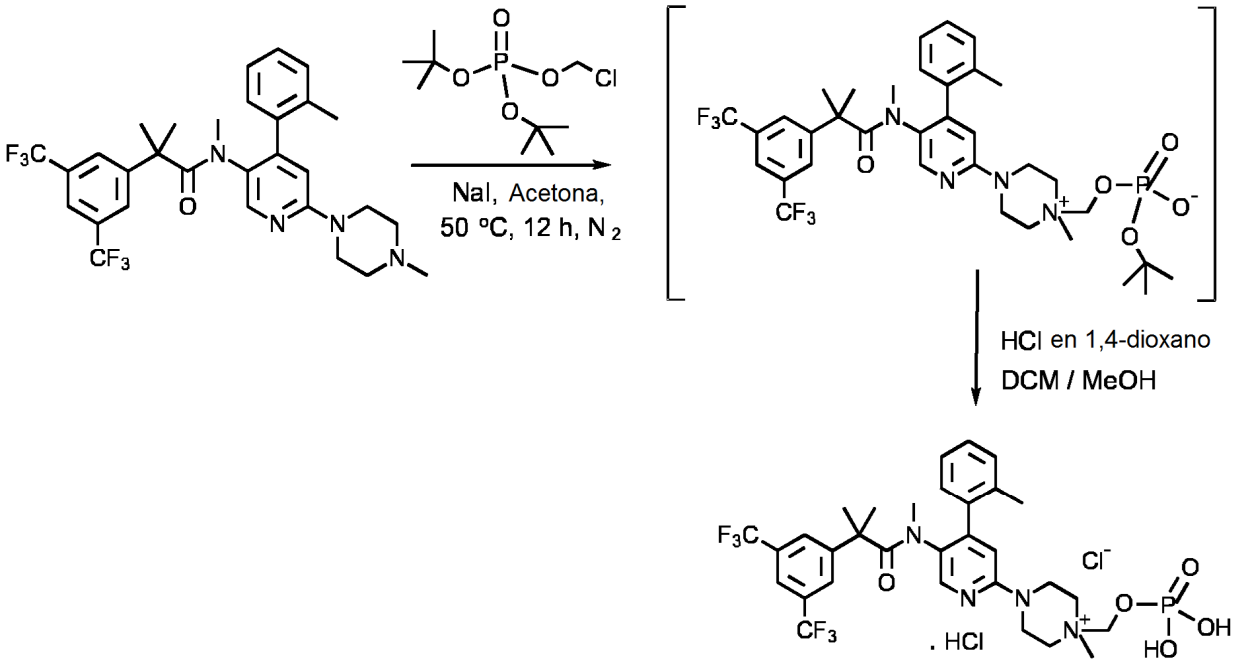
Una muestra más completa de los resultados de estabilidad se proporciona en la Fig. 1, donde el eje horizontal representa el número de días del ensayo y el eje vertical representa el porcentaje en masa de degradación. Se usan

letras alfabéticas para indicar los puntos de datos en el gráfico que corresponden a los valores de porcentaje de degradación en el tiempo para las sales respectivas del mismo compuesto parental como se acaba de describir anteriormente y en la Tabla 2 a continuación. Las líneas dibujadas corresponden a las tendencias generales en períodos de días para la sal de referencia (la sal disódica) y para las pocas sales que manifestaron resultados más deseables que la sal disódica.

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

Código de letra	Sal	Gas ambiente para el almacenamiento
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 disódica	Aire
v	Histidina	Aire
w	Histidina	Argón
x	Magnesio	Aire
y	Magnesio	Argón

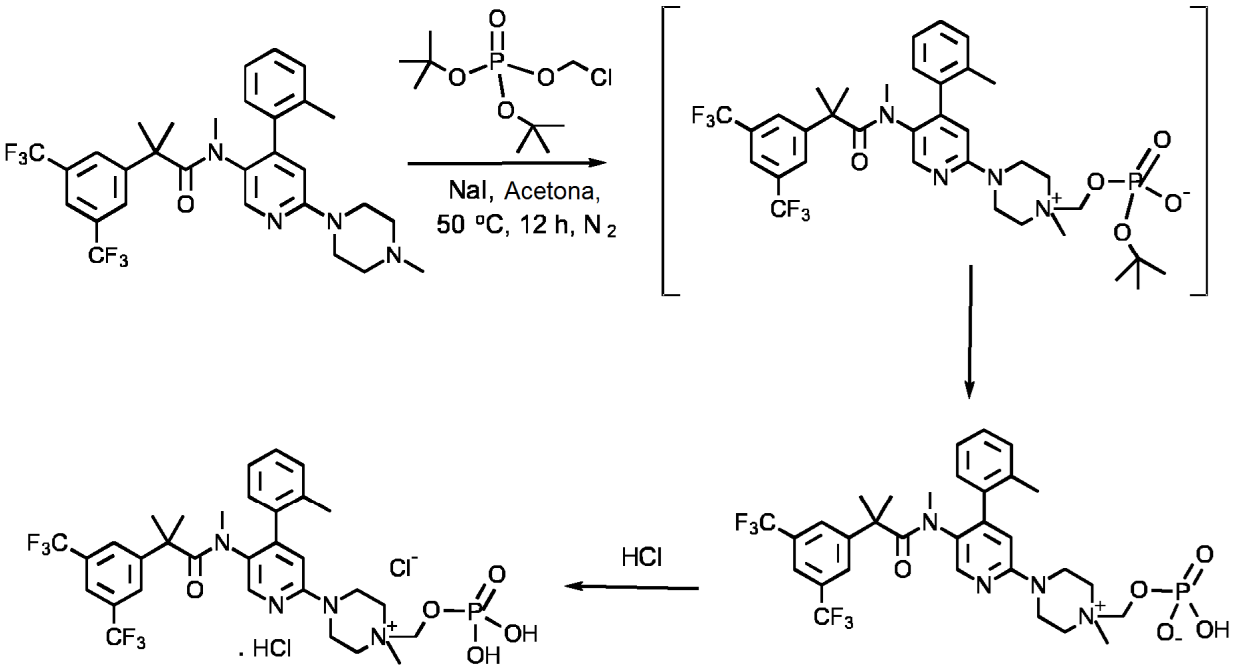
Síntesis (A) de clorhidrato de cloruro de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io



Esquema 6

La solución de di-terc-butil fosfato de clorometilo en DME (250 g de una solución al 10 %, 96,64°mmol) se evaporó a presión reducida hasta que la formación de un aceite de color amarillo pálido, se disolvió después a 50 ºC con 318 ml de acetonitrilo. Se añadieron 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-metil-piperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamida y la solución se calentó a 90 ºC durante al menos 12 h. Después de la adición de 75 g de éter isopropílico, el producto en bruto precipitado se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetonitrilo, éter isopropílico/acetona, 3:1 y éter isopropílico y se secó a presión reducida para proporcionar 20-33 g de *4-(5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N,2-dimetilpropanamido}-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-{[(terc-butoxi)fosforil]oximetil}piperazin-1-io* en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 30-50 %) RMN-^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,33-7,10 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 5,03 (d, 2H, J_{PH} = 8,5 Hz), 4,52 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,52 (m. 2H), 3,23 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (s, 18H), 1,39 (s, 6H). RMN-^{31}P (CD_3OD, 161 MHz) δ -5,01 (s, 1P). A 20 g (23,89°mmoles) de 4-(5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N,2-dimetilpropanamido}-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 se les añadió HCl 4 M en dioxano (18,8 g, 71,66°mmol) y la solución se calentó durante 3 h a reflujo. Después de la adición de 200 g de dioxano, se separaron el DCM y el metanol por destilación a presión reducida hasta la precipitación del producto, que se filtró y se lavó con éter isopropílico (100 g), acetona (30 g) y pentano (60 g, 2 veces). El producto se secó finalmente a presión reducida a 55 ºC para proporcionar 15-17 g de *clorhidrato de cloruro de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io* en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 88-93 %) RMN-^{1}H (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_{PH} = 7,9 Hz), 4,29 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,38 (s, 6H). RMN-^{31}P (CD_3OD, 161 MHz) δ -2,81 (t, 1P, J_{PH} = 7,9 Hz).

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



Esquema 6A

A la solución de di-terc-butil fosfato de clorometilo en acetona (22,1 g de una solución al 10 %, 85,58°mmol), se le añadieron 15,5 g (103,24°mmol) de yoduro de sodio y 33,0 g (57,00°mmol) de netupitant y la solución se calentó a 50 ºC durante al 6-16 h. Las sales precipitadas se separaron por filtración, la acetona se destiló a presión reducida y el producto en bruto se disolvió en 43,0 g de metanol y 43,0 g de 1,4-dioxano. Se añadieron 12,6 g de HCl 4 M en dioxano (113,85°mmol) y después el metanol se retiró por destilación a 40 ºC a presión reducida. La solución se enfrió a 5 ºC y se agitó a 5 ºC durante al menos 2 h a 5 ºC. El producto se aisló por filtración, se purificó por suspensión adicional en acetona (238 g) y se filtró y se lavó con acetona (47 g) y pentano (72 g).

El producto se secó finalmente a presión reducida a 60 ºC para proporcionar 22-30 g de un sólido de color blanco-amarillento (rendimiento: 50-70 %)
RMN-^{1}H (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_{PH} =7,9 Hz), 4,29 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,38 (s, 6H). RMN-^{31}P (CD_3OD, 161 MHz) δ -2,81 (t, 1P, J_{PH} = 7,9 Hz).

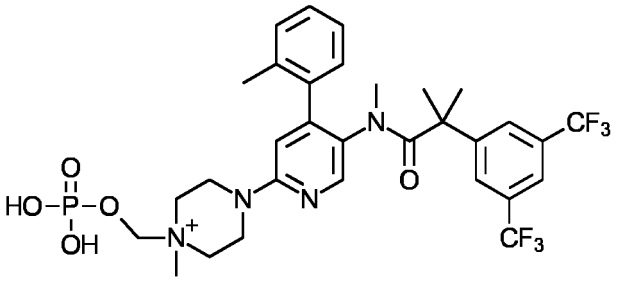
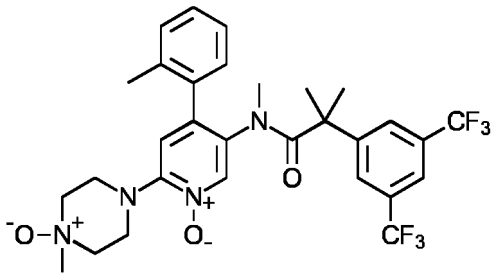
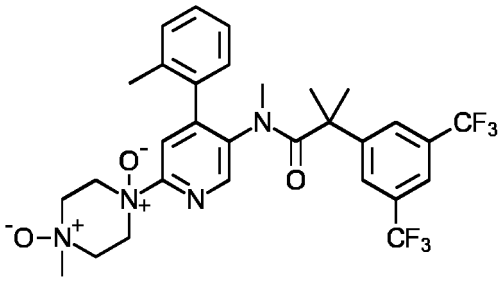
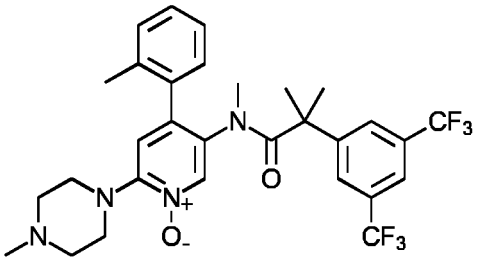
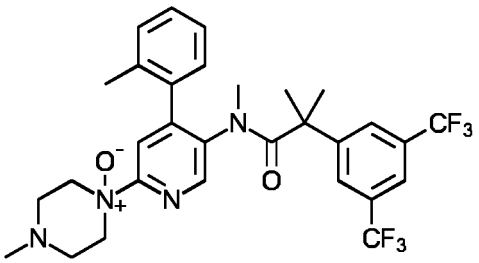
Ha de entenderse que el producto que se muestra en el Esquema 6A es ilustrativo, siendo solo una de varias permutaciones en las que los protones ácidos se unen a diversos átomos en un equilibrio. Por ejemplo, la representación de otras permutaciones mostraría un protón unido a uno o más de los átomos de N, mientras que uno o más de los átomos de O unidos al átomo de P llevarían una carga aniónica. La invención comprende todas las especies moleculares dentro de ese equilibrio y el producto que se muestra en la figura tiene por objeto representar a todos ellos de manera genérica.

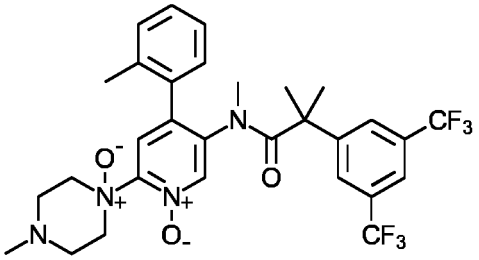
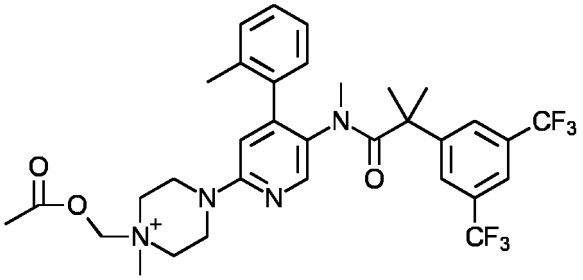
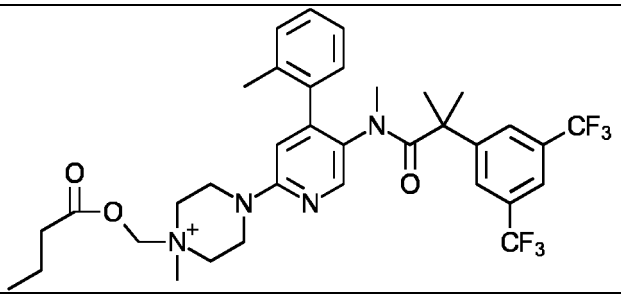
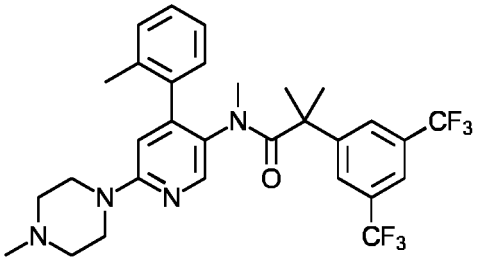
7. Evaluación de los compuestos representativos de Fórmula (I)

i. Estabilidad química y Solubilidad

La estabilidad química y la solubilidad en agua 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 ensayó de acuerdo con las directrices ICH en condiciones aceleradas (40 ºC).

Tabla 3: Estabilidad química y solubilidad de compuestos representativos

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Estabilidad química	Solubilidad (pH neutro)
1		media	10-15 mg/ml
2		alta	> 10 mg/ml
3		alta	> 10 mg/ml
4		media	~ 0,6 mg/ml
5*		media	-1 mg/ml

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Estabilidad química	Solubilidad (pH neutro)
6		baja	N/A
7		baja	insoluble
8		Baja	insoluble
9*			0,25
* Compuesto de referencia			

ii. Tolerancia local

En contraste con netupitant (compuesto n.º 9 en la tabla anterior), se realizó un estudio de tolerabilidad local de siete días de tres compuestos (por ejemplo, los compuestos n.º 1-3 de la Tabla 1 anterior) en ratas. Los tres compuestos presentaron buena tolerabilidad local que se demuestra por los siguientes resultados:

- Hubo signos mínimos de la inflamación en el sitio de la inyección y hubo un poco de edema;
- No se encontró ningún trombo de etapa posterior en ningún animal estudiado;
- La gravedad de la inflamación fue similar en los animales tratados con compuesto y los tratados con vehículo;
- No se observó necrosis tisular en ninguna de las colas; y
- La inflamación y el trombo pálido fueron provocados por la inyección de la aguja a través de los vasos sanguíneos.

iii. Estudios farmacocinéticos

Se realizó el estudio de farmacocinética (FC) de tres compuestos (por ejemplo, los compuestos n.º 1-3 de la Tabla 3 anterior), en comparación con un compuesto de referencia - netupitant (administrado por vía oral), en ratas y perros.

Estudio de FC en ratas: Las ratas sometidas a ensayo en el estudio fueron ratas Wistar, machos, de peso corporal 220-240 g y 5 ratas por grupo. La dosis de 10 mg/kg se administró por inyección lenta en bolo intravenoso (IV) en la vena de la cola a una velocidad de 1 ml/min. La dosis se administró a cada animal en un volumen de dosis de 5 ml/kg (la pre-formulación es una solución de glucosa al 5 %). Los animales de control recibieron el vehículo solo. La dosis se administró a cada animal sobre la base del peso corporal registrado más recientemente y el volumen administrado se registró para cada animal. Antes de la administración, las ratas se mantuvieron en ayuno de 12 horas, con agua a discreción. Después del punto temporal 240 min se recogió sangre y las ratas se alimentaron. Se recogieron 0,2-0,3 ml de sangre en tubos que contenían EDTA/NaF como anticoagulante y estabilizador antes de la dosis y 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 retiró el plasma y se almacenó congelado aproximadamente a -20 ºC hasta su análisis. Se preparó una curva patrón de cuantificación a 2, 10, 40, 100, 200, 1000 y 2000 ng/ml (diluido a partir de solución madre de metanol con metanol que contenía un 1 % de ácido fórmico). Se tomó una alícuota de 50 ul de la solución patrón que se adicionó a 50 ul de las muestras de plasma de rata blanco, ya sea para la curva estándar o para muestras de control de calidad, seguida de la adición de 100 ul de acetonitrilo (con IS). Se adicionaron 50 ul de metanol que reemplazó la solución de metanol patrón de compuesto a 50 ul de las muestras de plasma de rata y se añadieron 100 ul de acetonitrilo (con IS), para la determinación de muestras de plasma de rata. Las muestras de plasma de los puntos temporales 3, 15 y 30 min después de la administración intravenosa se diluyeron 10 o 5 veces con plasma de rata blanco, respectivamente. El plasma se preparó previamente con acetonitrilo usando precipitado de proteína (PPP). Las muestras de plasma de rata se analizaron mediante el uso de un EM API4000 acoplado a HPLC. Se usó repaglinida como patrón interno. Usando un método de calibración interna para la cuantificación del compuesto 1 de la Tabla 1 anterior o de Netupitant, el LIC (límite inferior de cuantificación) y el intervalo lineal de la curva patrón fueron 2 ng/ml y 2-2000 ng/ml, respectivamente.

Estudio de FC en perros: los perros sometidos a ensayo en el estudio fueron perros Beagle, de peso corporal 8-10 kg y 3 perros machos por grupo. Los cuatro experimentos de FC se realizaron en 12 perros no tratados previamente. La dosis fue de 3 mg/kg administrados por inyección intravenosa lenta (IV) en las venas safenas izquierda y derecha o cefálicas izquierda y derecha utilizadas en rotación. El volumen de dosis fue de 2 ml/kg en solución de glucosa al 5 % v/v a una velocidad de inyección fija de 4 ml/min utilizando una bomba de infusión (KDS 220, KD Scientific). La dosis se administró a cada animal sobre la base del peso corporal registrado más recientemente y el volumen administrado se registró para cada animal. Se ensayó la dosis 3 mg/kg de netupitant a 2 ml/kg en vehículo (solución de DMSO: etanol: Tween80 = 5:4:1:90, v/v) para determinar la dependencia de su solubilidad. Dosis estaba recién preparada antes de cada experimento de FC individual. Antes de la administración, los perros se mantuvieron en ayuno de 12 horas, con agua a discreción. Después del punto temporal 480 min se recogió sangre y se alimentaron los perros. Se recogieron 0,5 ml de sangre en tubos heparinizados antes de la dosis y a los 2, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 y 72 h después de la administración intravenosa. Las muestras de plasma se mantuvieron a -20 grados hasta el análisis. Después de 2 semanas de período de reposo farmacológico, al mismo grupo (IV para Netupitant) se le administró Netupitant 3 mg/kg por administración por sonda, 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 patrón de cuantificación a 2, 10, 40, 100, 200, 1000 y 2000 ng/ml (diluido a partir de solución madre de metanol con metanol que contenía un 1 % de ácido fórmico). Se tomó una alícuota de 50 ul de la solución patrón que se adicionó a 50 ul de las muestras de plasma de perro blanco, ya sea para la curva estándar o para muestras de control de calidad, seguida de la adición de 100 ul de acetonitrilo (con IS). Se adicionaron 50 ul de metanol que reemplazó la solución de metanol patrón de compuesto a 50 ul de las muestras de plasma de perro y se añadieron 100 ul de acetonitrilo (con IS), para la determinación de muestras de plasma de perro. Las muestras de plasma de los puntos temporales 2, 5, 15 y 30 min después de la administración intravenosa se diluyeron 5 o 2 veces con plasma de perro blanco, respectivamente. El plasma se preparó previamente con acetonitrilo usando precipitado de proteína (PPP). Las muestras de plasma de perro se analizaron mediante el uso de un EM API4000 acoplado a HPLC. Se usó MRM (+) para detectar el Netupitant y los compuestos n.º 1-3 de la Tabla 3 anterior, respectivamente. Se usó repaglinida como patrón interno.

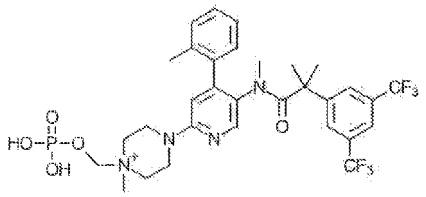
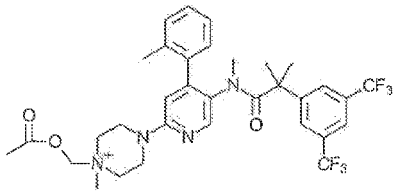
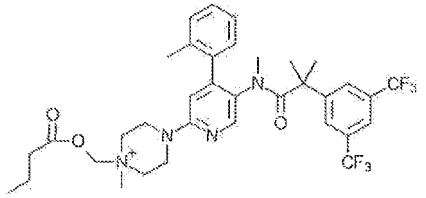
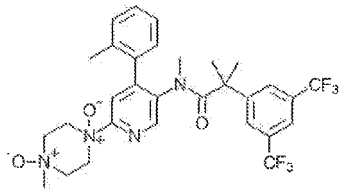
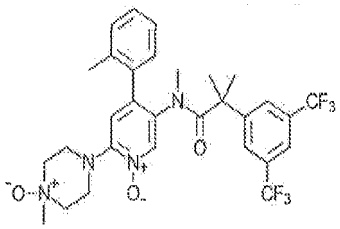
Se descubrió que los tres compuestos, cuando se administran por vía intravenosa a una dosis de 3 mg/kg, se convirtieron eficientemente en Netupitant en ratas y perros. También se descubrió que el compuesto n.º 1 es bioequivalente a netupitant oral en la misma dosis en el perro. Los datos del estudio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

Tabla 4: Estudios de bioequivalencia comparativos 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
ABC_{0-t} media (ng.min/ml)	315627	88732	192730	307285
Bioequivalencia (%)	103	29	63	
* Compuesto de referencia				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

GA1		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-io,
GA2		1-(acetoximetil)-4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazin-1-io,
GA3		4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-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-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-4-metilpiperazina,
GA6		1-óxido 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-1-oxido-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metilpiperazina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de la emesis, la disfunción de la vejiga, la depresión o la ansiedad, en un paciente que lo necesite.

3. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha emesis comprende las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), las náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (NVIR) o las nausea y vómitos postoperatorios (NVPO).

4. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en el que dicha emesis es inducida por la quimioterapia moderadamente o altamente emetógena.

5. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que la emesis es la emesis aguda y retardada inducida por la quimioterapia moderadamente o altamente emetógena.

6. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que dicha disfunción de la vejiga se selecciona entre urgencia, frecuencia, poliaquiuria, nicturia, tiempo de aplazamiento bajo, umbral de volumen subóptimo y vejiga neurógena o una combinación de los mismos.

7. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que dicho compuesto o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por una o más vías seleccionadas entre el grupo que consiste en la administración rectal, bucal, sublingual, intravenosa, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intraperitoneal, oral, colirio, parenteral y tópica.

8. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en el que dicho compuesto o una sal o un aducto farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía intravenosa a una dosis de 10 mg a 200 mg.

9. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que dicha emesis es la emesis aguda y retardada inducida por la quimioterapia moderadamente o altamente emetógena, que comprende adicionalmente la administración de un antagonista de 5-HT_3 y un corticoesteroide.

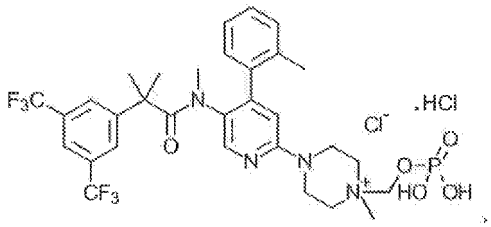
10. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho antagonista de 5-HT_3 es ondansetrón, palonosetrón, granisetrón o tropisetrón o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos.

11. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-10, que comprende adicionalmente administrar 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamida (netupitant).

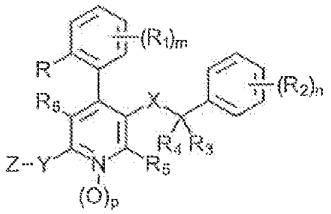
12. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en el que el sujeto es un ser humano.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. El compuesto de la reivindicación 1, como una sal de clorhidrato de cloruro que tiene la siguiente fórmula química:



15. Un proceso para hacer un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, 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 opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, 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 opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_1 junto con los átomos y/u otro sustituyente o sustituyentes en el mismo anillo de fenilo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103}; o R_2 junto con los átomos y/u otro sustituyente o sustituyentes en el mismo anillo de fenilo, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103};

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, 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, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R_3 y R_4, junto con los átomos que conectan los mismos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103};

R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, 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 opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;

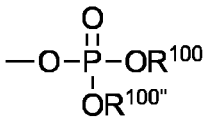
X se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)NR^{101}R^{102}$, -alquilO, $-alquilNR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}C(O)$ y $-NR^{101}$alquilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;

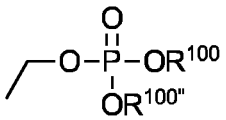
Y se selecciona entre el grupo que consiste en $-NR^{101}R^{102}$, $-NR^{101}$alquilOH, $-NR^{101}S(O)_2$alquilo, $-NR^{101}S(O)_2$fenilo, $-N=CH-NR^{101}R^{102}$, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes;

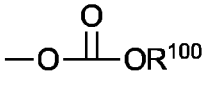
Z es una fórmula estructural seleccionada entre el grupo que consiste en:

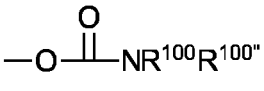
-O- (Ia),

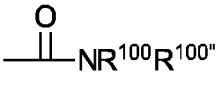
$-OR^{100}$ (Ib),

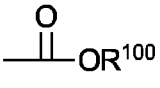

(Ic),


(Id),

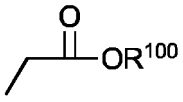

(Ie),


(If),


(Ig),


(Ih)

y


(Ii),

donde la fórmula (Ia) se refiere a un óxido;

R^{100}, $R^{100''}$, R^{101}, R^{102} y R^{103} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, $-NO_2$, $-OR^{104}$, óxido, hidroxi, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^{104}$, $-C(O)OR^{104}$, $-C(O)NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}S(O)_2R^{105}$, $-NR^{104}C(O)R^{105}$, $-S(O)_2R^{104}$, $-SR^{104}$ y $-S(O)_2NR^{104}R^{105}$, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; o R^{101}, R^{102}, junto con los átomos que conectan los mismos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido

independientemente con uno o más sustituyentes R^{103}; o R^{100}, R^{100}, junto con los átomos que unen los mismos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico, mono, bicíclico o tricíclico, condensado o no condensado, que está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103};
R^{104} y R^{105} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -NO_2, hidroxi, óxido, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, 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; y
a condición de que si un N-óxido no-piridina ($N^- \rightarrow O^+$) está presente en el compuesto de Fórmula (I), entonces el número total de N-óxido del compuesto de Fórmula (I) es más de uno.

comprendiendo dicho proceso:

a) proporcionar un compuesto de fórmula (I) en la que Y es un grupo 4-N-metil-piperazina y Z no está presente;
b) proporcionar un dialquil(halometil)fosfato;
c) hacer reaccionar un átomo de N del grupo piperazina con el dialquil(halometil)fosfato para obtener un compuesto de metilen fosfato de amonio cuaternario,

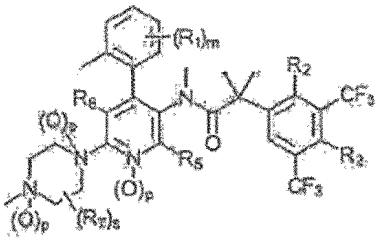
donde dicho proceso se realiza para obtener el compuesto GA1 de acuerdo con la reivindicación 1.

16. El proceso de la reivindicación 15, en el que la reacción se realiza en presencia de una sal de yoduro y en ausencia de un neutralizante de protones.

17. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en el que la reacción se realiza en ausencia sustancial de aire y de dioxígeno.

18. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en el que el compuesto de metilen fosfato de amonio cuaternario se obtiene con un grupo (fosfooxi)metilo en forma desalquilada sin acidificar la reacción o el producto.

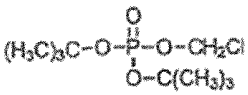
19. Un proceso para hacer un compuesto de fórmula (V):



Fórmula (V)

donde p es independientemente 0 o 1,
R_7 se selecciona entre el grupo seleccionado entre hidrógeno, alcoxi, alcoxialquilo, -OR^{101}, hidroxi, hidroxialquilo, amino, alquilo, alquenilo, cicloalquilo y halógeno, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes R^{103} independientes; s es 0, 1, 2, 3 o 4 y todos los demás radicales se definen de acuerdo con la fórmula (I) de la reivindicación 15,

que comprende:
poner en contacto un compuesto de fórmula V en la que p es 0 para el átomo 4-N metilado del anillo de piperazinilo, con un compuesto de fórmula VII en presencia de una sal de yoduro, durante un período de tiempo suficiente para funcionalizar el átomo 4-N metilado en el compuesto de fórmula V con el compuesto de fórmula VII y para desalquilar el compuesto de fórmula VII:



Fórmula (VII).

donde dicho proceso se realiza para obtener el compuesto GA1 de acuerdo con la reivindicación 1.

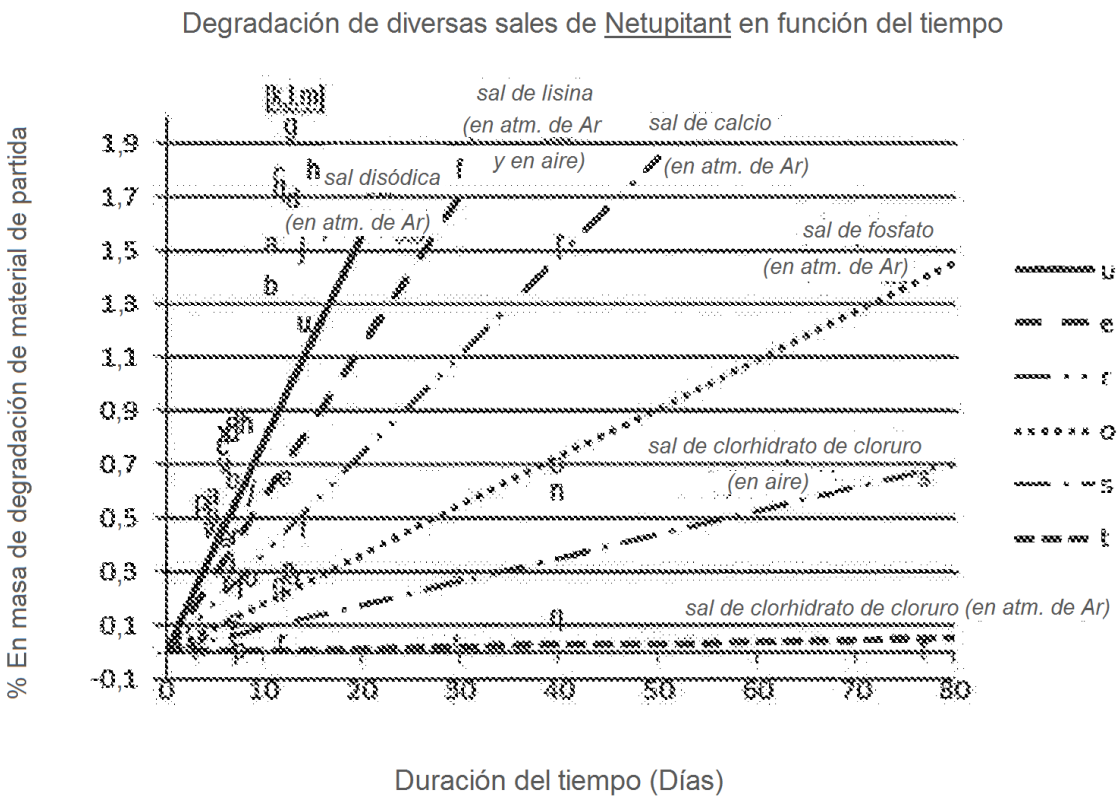


FIGURA 1: Comportamiento de degradación en el tiempo para diversas sales de 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-(fosfonooxi)metil)piperazin-1-io