

SIB EX4569R

P068416SM:GMP/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 14824658.0, pubblicazione n° 3080134

a nome di **Vertex Pharmaceuticals Incorporated**

di **50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, U.S.A.**

* * * * *

"PROFARMACI DI PIRIDONAMMIDI UTILI COME MODULATORI DI CANALI DEL SODIO"

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

DESCRIZIONE

RIFERIMENTO INCROCIATO A DOMANDE CORRELATE

Questa applicazione rivendica il beneficio, ai sensi di 35 U.S.C. § 119, della domanda di brevetto provvisorio negli Stati Uniti numero di serie 61/915.937 depositata il 13 dicembre 2013.

FONDAMENTO DELLA DOMANDA

Il dolore è un meccanismo protettivo che consente agli animali sani di evitare danni ai tessuti e di prevenire ulteriori danni ai tessuti lesi. Nondimeno ci sono molte condizioni in cui il dolore persiste oltre la sua utilità, o dove i pazienti trarrebbero beneficio dall'inibizione del dolore. Il dolore neuropatico è una forma di dolore cronico causato da una lesione ai nervi sensoriali (Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. **137**(3): p. 681-8). Il dolore neuropatico può essere suddiviso in due categorie: dolore causato da danno metabolico generalizzato al nervo e dolore causato da una lesione nervosa discreta. Le neuropatie metaboliche comprendono la neuropatia post-erpetica, la neuropatia diabetica e la neuropatia indotta da farmaci. Le indicazioni di lesioni nervose discrete includono dolore post-amputazione, dolore post-chirurgico e lesioni da intrappolamento dei nervi come il mal di schiena neuropatico.

Canali del sodio dipendenti da potenziale (Na_v 's) svolgono un ruolo critico nella segnalazione del dolore. I Na_v sono i principali mediatori biologici della segnalazione elettrica in quanto sono i principali mediatori del rapido aumento del potenziale d'azione di molti tipi di cellule eccitabili (ad esempio neuroni, miociti scheletrici, miociti cardiaci). Le prove per il ruolo di questi canali nella fisiologia normale, gli stati patologici derivanti da mutazioni nei geni del canale del sodio, il lavoro preclinico in modelli animali e la farmacologia clinica di agenti di modulazione del canale del sodio noti evidenziano tutti il ruolo centrale di Na_v nella sensazione del dolore (Rush, A.M. and T.R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $Na_v1.8$ Sodium Channels. *Mol Interv*, 2007. **7**(4): p. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin Investig Drugs* **17** (12), p. 1849-64 (2008); Krafft, D. S. e Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol* **8** (1), p. 50-56 (2008)). I Na_v sono i mediatori primari del rapido aumento del potenziale

d'azione di molti tipi di cellule eccitabili (per esempio neuroni, miociti scheletrici, miociti cardiaci), e quindi sono fondamentali per l'inizio della segnalazione in quelle cellule (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, terza ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). A causa del ruolo che i Nav svolgono nell'avvio e propagazione di segnali neuronali, antagonisti che riducono le correnti di Nav possono prevenire o ridurre la segnalazione neurale e i canali Nav sono stati a lungo considerati probabili bersagli per ridurre il dolore in condizioni in cui si osserva un'eccessiva eccitazione (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 7 (2), p. 144-58 (2008)). Diversi analgesici clinicamente utili sono stati identificati come inibitori di canali Nav. I farmaci anestetici locali come la lidocaina bloccano il dolore inibendo i canali Nav e altri composti, come carbamazepina, lamotrigina e antidepressivi triciclici che si sono dimostrati efficaci nel ridurre il dolore, sono stati anche suggeriti per agire inibendo il canale del sodio (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* 6 Suppl A, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 222 (2), p. 79-90 (2008)). I Nav formano una sottofamiglia della super-famiglia dei canali ionici dipendenti da potenziale e comprende 9 isoforme, designate come Nav1.1 - Nav1.9. Le localizzazioni tissutali delle nove isoforme variano notevolmente. Nav1.4 è il principale canale del sodio del muscolo scheletrico e Nav1.5 è il canale del sodio primario dei miociti cardiaci. I Nav 1.7, 1.8 e 1.9 sono principalmente localizzati al sistema nervoso periferico, mentre i Nav 1.1, 1.2, 1.3 e 1.6 sono canali neuronali che si trovano sia nel sistema nervoso centrale che periferico. I comportamenti funzionali delle nove isoforme sono simili ma distinti nelle specifiche del loro comportamento dipendente dal potenziale e cinetico (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 57 (4), p. 397 (2005)).

Subito dopo la loro scoperta, canali Nav1.8 sono stati identificati come probabili bersagli per l'analgesia (Akopian, A.N., L. Sivilotti, and J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379(6562): p. 257-62). Da allora, Nav1.8 ha mostrato di essere il veicolo più

significativo della corrente del sodio che mantiene l'attivazione del potenziale di azione in piccoli neuroni DRG (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90).

Nav1.8 è essenziale per la scarica spontanea in neuroni danneggiati, come quelli che guidano il dolore neuropatico (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel NaV1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective NaV1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci. U S A*, 2007. 104(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123(1-2): pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. *Pain*, 2002. 95(1-2): p. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na(V)1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146(2): p. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol Pain*, 2008. 4: p. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*, 2008. 64(6): p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. 467(2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J Biol Chem*. 286(46): p. 39836-47).

I piccoli neuroni DRG in cui Nav1.8 è espresso includono i nocicettori critici per la segnalazione del dolore. Nav1.8 è il canale principale che media ampi potenziali d'azione di ampiezza in piccoli neuroni dei gangli della radice dorsale (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90). Nav1.8 è necessario per potenziali d'azione rapidi ripetitivi in

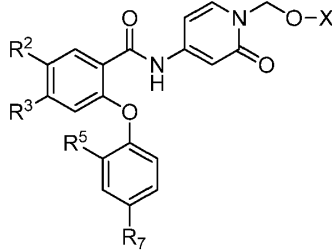
nocicettori, e per l'attività spontanea di neuroni danneggiati (Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between NaV1.7 and NaV1.8 sodium channels: a computer simulation study. *J Neurophysiol.* 106(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, and S.G. Waxman, Contribution of Na(V)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol.*, 2001. 86(2): p. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel NaV1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6). In neuroni DRG depolarizzati o danneggiati, Nav1.8 risulta essere il responsabile primario della iper-eccitabilità (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006. 103(21): p. 8245-50). In alcuni modelli animali di dolore, i livelli di espressione di mRNA di Nav1.8 sono risultati aumentare nel DRG (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain.* 135(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of NaV1.7, NaV1.8 and NaV1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur J Pain*, 2008. 12(5): p. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels NaV1.8 and NaV1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.* 512(2): p. 61-6). WO 2009/049181 e WO 2009/049183 descrivono composti utili come inibitori di canali del sodio dipendenti da potenziale.

Lo svantaggio principale dei noti inibitori di NaV è la loro scarsa finestra terapeutica, e questo è probabilmente una conseguenza della loro mancanza di selettività per isoforma. Poiché NaV1.8 è principalmente limitato ai neuroni che avvertono dolore, è improbabile che i bloccanti selettivi di NaV1.8 inducano gli eventi avversi comuni ai bloccanti NaV non selettivi. Di conseguenza, rimane la necessità di sviluppare antagonisti del canale Nav selettivi preferibilmente quelli che sono più selettivi per Nav1.8 e più potenti con maggiore stabilità metabolica, maggiore solubilità e con minori effetti collaterali.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato che composti di questa invenzione, e loro sali accettabili farmaceuticamente e composizioni sono

utili come inibitori di canali di sodio dipendenti da potenziale. Questi composti hanno la formula generale **I**:



I

in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R^2 e R^3 sono indipendentemente idrogeno, alogeno, o C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

R^5 è idrogeno, alogeno, OH, o C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1 - C_6 alchile possono essere sostituite con -O-;

R^7 è idrogeno, alogeno, o C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1 - C_6 alchile possono essere sostituite con -O-; e

X è $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^+M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, o $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ è un catione monovalente accettabile farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente; a condizione che R^2 , R^3 , R^5 , e R^7 non sono simultaneamente idrogeno,

La presente invenzione si riferisce anche a nuove forme solide di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato ('composto 9'). In una realizzazione, la presente invenzione fornisce Forma B solida di composto 9, che è caratterizzata da una diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) comprendente almeno tre posizioni di picchi approssimative (gradi 2 teta $[2\theta] \pm 0,2$) quando misurate usando radiazione Cu $K\alpha$, scelte dal gruppo costituito da 4,4, 12,7, 13,3, 14,7, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5, 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 e 31,3, quando l'XRPD è raccolto da circa 4 a circa 40 gradi due teta (2θ). Forma B solida può anche essere caratterizzata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere, come misurato usando radiazione Cu $K\alpha$, sostanzialmente simile a Figura 2 e un picco endotermico avente una temperatura di attacco a circa 210°C come misurata mediante calorimetria a

scansione differenziale in cui la temperatura è scansionata a circa 10°C per minuto. La presente domanda fornisce anche un metodo per preparare Forma cristallina B di composto 9 sospendendo un materiale solido di composto 9 libero in un sistema solvente comprendente acqua, un solvente organico o una miscela solvente organico/acqua e isolando il solido. In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce la forma amorfa C del composto 9, che è caratterizzata da una diffrazione di polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente simile a quella nella figura 5. In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una dispersione seccata per nebulizzazione di Forma C amorfa del composto 9, che è caratterizzata da una diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente simile a quella della figura 6.

Oltre ai composti qui forniti, la presente invenzione fornisce inoltre composizioni accettabili farmaceuticamente comprendenti un composto di formula I e un vettore, coadiuvante o veicolo accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula I; un vettore, coadiuvante o veicolo accettabile farmaceuticamente; e un agente terapeutico aggiuntivo.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione riguarda un composto di formula I per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità di una varietà di malattie, disturbi o condizioni in un soggetto, incluso, ma non limitato a, dolore cronico, dolore intestinale, dolore neuropatico, dolore muscoloscheletrico, dolore acuto, dolore infiammatorio, dolore oncologico, dolore idiopatico, sclerosi multipla, sindrome di Charcot-Marie-Tooth, incontinenza, tosse patologica o aritmia cardiaca.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione riguarda un composto di formula I e un agente terapeutico addizionale per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità di una varietà di malattie, disturbi o condizioni in un soggetto, inclusi, ma non limitato a, dolore cronico, dolore intestinale, dolore neuropatico, dolore muscoloscheletrico, dolore acuto, dolore infiammatorio, dolore oncologico, dolore idiopatico, sclerosi multipla, sindrome di Charcot-Marie-Tooth, incontinenza, tosse patologica o aritmia cardiaca.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

Figura 1 è un grafico termico ellissoidale di una molecola indipendente da simmetria di forma cristallina B di (4-

(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

Figura 2 mostra un modello di diffrazione di raggi X da polvere di Forma B solida di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

Figura 3 mostra una termografia DSC (calorimetria a scansione differenziale) di Forma B solida di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

Figura 4 mostra una termografia TGA (analisi termo-gravimetrica) di Forma B solida di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

Figura 5 mostra un modello di diffrazione di raggi X da polvere di Forma C amorfa assoluta solida di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

Figura 6 mostra un modello di diffrazione di raggi X da polvere di Forma C amorfa da una dispersione da nebulizzazione di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

I presenti composti di formula I sono profarmaci dei loro rispettivi composti progenitori. Così, l'attività mostrata dopo somministrazione del profarmaco è principalmente dovuta alla presenza del composto progenitore che risulta da scissione del profarmaco.

La presente invenzione si riferisce anche a nuove forme solide di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato ("composto 9"). In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una forma cristallina libera di composto 9 (Forma B). In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce un procedimento per preparare Forma B solida di composto 9. In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una forma amorfa di composto 9 (Forma C). In ancora un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce un metodo per preparare Forma C amorfa di composto 9.

Il termine "profarmaco" si riferisce a composti che sono precursori di farmaci che, a seguito di somministrazione e assorbimento, rilasciano il farmaco *in vivo* tramite qualche processo metabolico. In generale, un profarmaco possiede meno attività biologica rispetto al suo farmaco progenitore. Un profarmaco può anche migliorare le

proprietà fisiche del farmaco progenitore e/o può anche migliorare l'efficacia complessiva del farmaco, ad esempio attraverso la riduzione della tossicità e degli effetti indesiderati di un farmaco regolandone l'assorbimento, i livelli ematici, la distribuzione metabolica e l'assorbimento cellulare.

Il termine "composto progenitore" o "farmaco progenitore" si riferisce all'entità biologicamente attiva che viene rilasciata tramite l'azione enzimatica di un processo metabolico o catabolico, o tramite un processo chimico a seguito della somministrazione del profarmaco. Il composto progenitore può anche essere il materiale di partenza per la preparazione del suo corrispondente profarmaco.

I cationi monovalenti definiti da M^+ includono ammonio (ad es., $N(R^9)_4$, in cui R^9 è H o C_1 - C_4 alchile), ioni di metalli alcalini come ioni di sodio, litio e potassio, ione di dicicloesilammina, e ione di N-metil-D-glucammina. I cationi bivalenti definiti da D^{2+} includono ioni di metalli alcalino-terrosi come ioni di calcio e magnesio, nonché ioni di alluminio bivalenti. Sono inclusi anche cationi di amminoacidi come ioni monovalenti o bivalenti di arginina, lisina, ornitina e così via. Se M^+ è un catione monovalente, si riconosce che se la definizione $2M^+$ è presente, ciascuno di M^+ può essere uguale o differente. Inoltre, si riconosce allo stesso modo che se la definizione $2M^+$ è presente, un catione bivalente D^{2+} potrebbe essere presente al suo posto. Inoltre, i gruppi contenenti azoto basici possono essere quaternizzati con agenti come: alogenuri alchilici inferiori, come metile, etile, propile e butile cloruro, bromuri e ioduri; dialchil solfati come dimetile, dietile, dibutile; diamile solfati; alogenuri a catena lunga come decile, laurile, miristile e stearile cloruri, bromuri e ioduri; alogenuri arilalchilici come il benzil bromuro e altri.

I profarmaci e le forme solide della presente invenzione sono caratterizzati da solubilità acquosa inaspettatamente elevata. Questa solubilità facilita la somministrazione di dosi più elevate del profarmaco, risultando in un maggiore carico di farmaco per dose unitaria.

Ai fini di questa invenzione, gli elementi chimici sono identificati secondo la Tavola Periodica degli Elementi, versione CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75a Ed. Inoltre, i principi di chimica organica sono descritti in "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, e "March's Advanced Organic Chemistry," 5a Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

Come riconosciuto da una persona di normale esperienza nella tecnica, combinazioni di sostituenti previsti dalla presente invenzione sono quelle combinazioni che portano alla formazione di composti stabili o chimicamente ammissibili. Il termine "stabile", come usato nella presente, si riferisce a composti che non vengono sostanzialmente alterati se sottoposti a condizioni tali da consentire la loro produzione, rivelazione, e preferibilmente il loro recupero, purificazione e uso per uno o più degli scopi qui descritti. In alcune realizzazioni, un composto stabile o un composto chimicamente ammissibile è uno che non è sostanzialmente alterato se mantenuto ad una temperatura di 40°C o inferiore, in assenza di umidità o altre condizioni chimicamente reattive, per almeno una settimana.

Il termine "alchile" come qui usato, significa una catena idrocarburica a catena lineare (cioè non ramificata) o ramificata, sostituita o non sostituita che è completamente satura o che contiene una o più unità di insaturazione. Gruppi alchilici adatti includono, ma non sono limitati a, alchile lineare o ramificato, e sostituito o non sostituito.

Il termine "alogeno" o "alogeno-" come qui usato, significa F, Cl, Br o I.

La frase "fino a", come qui usata, si riferisce a zero o qualsiasi numero intero che è uguale o inferiore al numero che segue la frase. Ad esempio, "fino a 4" significa uno qualsiasi di 0, 1, 2, 3 e 4.

All'interno di una definizione di un termine come, ad esempio, R⁷ quando una unità CH₂ o, in maniera equivalente, unità metilenica può essere sostituita da -O-, è destinato a includere qualsiasi unità CH₂, compreso un CH₂ all'interno di un gruppo metilico terminale. Ad esempio, CH₂CH₂CH₂OH rientra nella definizione di C₁-C₆ alchile in cui fino a due unità CH₂ non adiacenti possono essere sostituite da -O- perché l'unità CH₂ del gruppo metilico terminale è stata sostituita da -O-.

Salvo diversa indicazione, le strutture qui rappresentate sono anche destinate a includere tutte le forme isomeriche (per esempio, forme enantiomeriche, diastereomeriche e geometriche (o conformazionali) della struttura; ad esempio, le configurazioni R e S per ciascun centro asimmetrico, isomeri al doppio legame (Z) e (E), e isomeri conformazionali (Z) e (E). Pertanto, singoli isomeri stereochimici nonché miscele enantiomeriche, diastereomeriche e geometriche (o conformazionali) dei presenti composti rientrano nell'ambito dell'invenzione.

Salvo diversa indicazione, tutte le forme tautomeriche dei composti dell'invenzione rientrano nell'ambito

dell'invenzione. Pertanto, sono inclusi nell'ambito dell'invenzione tautomeri di composti di formula I. Le strutture includono anche forme zwitterioniche dei composti o sali di formula, ove appropriato.

Inoltre, se non diversamente indicato, le strutture qui rappresentate sono anche destinate ad includere composti che differiscono solo per la presenza di uno o più atomi isotopicamente arricchiti o marcati con isotopi. I composti con marcatura isotopica possono avere uno o più atomi sostituiti da un atomo avente una massa atomica o un numero di massa solitamente osservato in natura. Esempi di isotopi presenti nei composti di formula I includono isotopi di idrogeno, carbonio, azoto, ossigeno, fosforo, fluoro e cloro, come, ma non limitati a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S e ^{18}F . Alcuni composti con marcatura isotopica di formula I, oltre ad essere utili come agenti terapeutici, sono anche utili nelle analisi di distribuzione in tessuto di farmaco e/o substrato, come strumenti analitici o come sonde in altri saggi biologici. In un aspetto della presente invenzione, isotopi triziati (ad es. ^3H) e di carbonio-14 (ad es. ^{14}C) sono utili data la loro facilità di rivelazione. In un altro aspetto della presente invenzione, sostituzione di uno o più atomi di idrogeno con isotopi più pesanti come deuterio, (ad es. ^2H) può consentire determinati vantaggi terapeutici.

In una realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^2 è H. In un'altra realizzazione, R^2 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^2 è Cl. In un'altra realizzazione, R^2 è F. In un'altra realizzazione, R^2 è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile in cui detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituito con 0-6 alogeni. In un'altra realizzazione, R^2 è CF_3 . In un'altra realizzazione, R^2 è H, Cl o CF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^3 è H. In un'altra realizzazione, R^3 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^3 è Cl. In un'altra realizzazione, R^3 è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile in cui detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituito con 0-6 alogeni. In un'altra realizzazione, R^3 è CF_3 . In un'altra realizzazione, R^3 è CF_2CF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^5 è H. In un'altra realizzazione, R^5 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^5 è Cl. In un'altra realizzazione, R^5 è F. In un'altra realizzazione, R^5 è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile. In un'altra realizzazione, R^5 è CH_3 . In un'altra realizzazione, R^5 è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile in cui detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituito con 0-6 alogeni in cui una unità CH_2 di detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituita con -

O-. In un'altra realizzazione, R^5 è OCH_3 . In un'altra realizzazione, R^5 è OH. In un'altra realizzazione, R^5 è OCF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^7 è H. In un'altra realizzazione, R^7 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^7 è F. In un'altra realizzazione, R^7 è C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni in cui due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile sono sostituite con -O-. In un'altra realizzazione, R^7 è OCH_3 . In un'altra realizzazione, R^7 è OCF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui X è - $PO(OH)O^{\cdot}M^+$, - $PO(O^{\cdot})_2 \cdot 2M^+$; o - $PO(O^{\cdot})_2 \cdot D^{2+}$; M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1-C_4 alchilico e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui X è - $PO(OH)O^{\cdot}M^+$ e M^+ è Li^+ . In una realizzazione, X è - $PO(OH)O^{\cdot}M^+$ e M^+ è Na^+ . In un'altra realizzazione, X è - $PO(OH)O^{\cdot}M^+$ e M^+ è K^+ . In un'altra realizzazione, X è - $PO(OH)O^{\cdot}M^+$ e M^+ è $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1-C_4 alchilico. In un'altra realizzazione, X è - $PO(OH)O^{\cdot}M^+$ e M^+ è $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è un gruppo CH_3 . In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui X è - $PO(O^{\cdot})_2 \cdot 2M^+$ e M^+ è Li^+ . In una realizzazione, X è - $PO(O^{\cdot})_2 \cdot 2M^+$ e M^+ è Na^+ . In un'altra realizzazione, X è - $PO(O^{\cdot})_2 \cdot 2M^+$ e M^+ è K^+ . In un'altra realizzazione, X è - $PO(O^{\cdot})_2 \cdot 2M^+$ e M^+ è $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1-C_4 alchilico. In un'altra realizzazione, X è - $PO(O^{\cdot})_2 \cdot 2M^+$ e M^+ è $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è un gruppo CH_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui X è - $PO(O^{\cdot})_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} . In una realizzazione, X è - $PO(O^{\cdot})_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Mg^{2+} . In un'altra realizzazione, X è - $PO(O^{\cdot})_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Ca^{2+} . In un'altra realizzazione, X è - $PO(O^{\cdot})_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Ba^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui X è - $PO(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^2 è Cl, R^3 è Cl, R^5 è OCH_3 , R^7 è F e X è - $PO(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^2 è Cl,

R^3 è Cl, R^5 è OCH₃, R^7 è F e X è -PO(O⁻)₂•2M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺ in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R² è Cl, R³ è Cl, R⁵ è OCH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)O•M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺ in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R³ è CF₂CF₃, R⁵ è OCH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R³ è CF₂CF₃, R⁵ è OCH₃, R⁷ è F e X è -PO(O⁻)₂•2M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺ in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R³ è CF₂CF₃, R⁵ è OCH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)O•M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺ in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R³ è CF₃, R⁵ è CH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R³ è CF₃, R⁵ è CH₃, R⁷ è F, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺. In un'altra realizzazione, M⁺ è Li⁺. In ancora un'altra realizzazione, M⁺ è Na⁺.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R³ è CF₃, R⁵ è CH₃, R⁷ è F, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ca²⁺.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R² è CF₃, R⁵ è CH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R² è CF₃, R⁵ è CH₃, R⁷ è F, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺. In un'altra realizzazione, M⁺ è Li⁺. In ancora un'altra

realizzazione, M^+ è Na^+ .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^2 è CF_3 , R^5 è CH_3 , R^7 è F, X è $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} . In una realizzazione, X è $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Mg^{2+} . In un'altra realizzazione, X è $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Ca^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^3 è Cl, R^5 è CH_3 , R^7 è F e X è $-PO(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^3 è Cl, R^5 è CH_3 , R^7 è F e X è $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$ in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1 - C_4 alchilico.

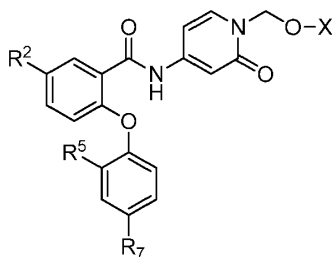
In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^3 è Cl, R^5 è CH_3 , R^7 è F e X è $-PO(OH)O \cdot M^+$, M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$ in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1 - C_4 alchilico.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^2 è CF_3 , R^5 è CH_3 , R^7 è F e X è $-PO(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^2 è CF_3 , R^7 è F, X è $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ . In un'altra realizzazione, M^+ è Li^+ . In ancora un'altra realizzazione, M^+ è Na^+ .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I e le definizioni relative, in cui R^2 è CF_3 , R^7 è F, X è $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} . In una realizzazione, X è $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Mg^{2+} . In un'altra realizzazione, X è $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Ca^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A



I-A

in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R^2 è alogeno, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

R^5 è alogeno, OH, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile possono essere sostituite con -O-;

R^7 è alogeno, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile possono essere sostituite con -O-; e

X è $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, o $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ è un catione monovalente accettabile farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui R^2 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^2 è Cl. In un'altra realizzazione, R^2 è F. In un'altra realizzazione, R^2 è C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni. In un'altra realizzazione, R^2 è CF_3 . In un'altra realizzazione, R^2 è Cl o CF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui R^5 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^5 è Cl. In un'altra realizzazione, R^5 è F. In un'altra realizzazione, R^5 è C_1-C_6 alchile. In un'altra realizzazione, R^5 è CH_3 . In un'altra realizzazione, R^5 è C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni in cui una unità CH_2 di detto C_1-C_6 alchile è sostituita con -O-. In un'altra realizzazione, R^5 è OCH_3 . In un'altra realizzazione, R^5 è OH. In un'altra realizzazione, R^5 è OCF_3 . In un'altra realizzazione, R^5 è F, Cl, CH_3 , OCH_3 , OH o OCF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui R^7 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^7 è F. In un'altra realizzazione, R^7 è C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è

sostituito con 0-6 alogeni in cui due unità CH_2 non adiacenti di detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile sono sostituite con -O-. In un'altra realizzazione, R^7 è OCH_3 . In un'altra realizzazione, R^7 è OCF_3 . In un'altra realizzazione, R^7 è F, OCH_3 o OCF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$; $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ o $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ in cui M^+ è Li^+ , Na^+ o K^+ e in cui D^{2+} è Mg^{2+} o Ca^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui R^2 è CF_3 , R^5 è Cl, OCH_3 o CH_3 e R^7 è F. In una realizzazione, R^2 è CF_3 , R^5 è Cl e R^7 è F. In un'altra realizzazione, R^2 è CF_3 , R^5 è OCH_3 e R^7 è F. In un'altra realizzazione, R^2 è CF_3 , R^5 è CH_3 e R^7 è F.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui R^2 è CF_3 , R^5 è Cl, OCH_3 o CH_3 , R^7 è F e X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$. In una realizzazione, R^2 è CF_3 , R^5 è Cl, R^7 è F e X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$. In un'altra realizzazione, R^2 è CF_3 , R^5 è OCH_3 , R^7 è F e X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$. In un'altra realizzazione, R^2 è CF_3 , R^5 è CH_3 , R^7 è F e X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$; o $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ o $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchilico e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ e M^+ è Li^+ . In una realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ e M^+ è Na^+ . In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ e M^+ è K^+ . In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ e M^+ è $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchilico. In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ e M^+ è $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è un gruppo CH_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ e M^+ è Li^+ . In una realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ e M^+ è Na^+ . In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ e M^+ è K^+ . In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ e M^+ è $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchilico. In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ e M^+ è $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è un gruppo CH_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ca²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ba²⁺.

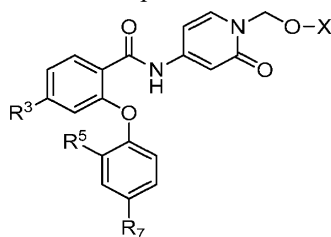
In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui R² è CF₃, R⁵ è CH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui R² è CF₃, R⁵ è CH₃, R⁷ è F, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺. In un'altra realizzazione, M⁺ è Li⁺. In ancora un'altra realizzazione, M⁺ è Na⁺.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-A e le definizioni relative, in cui R² è CF₃, R⁵ è CH₃, R⁷ è F, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ca²⁺.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B



I-B

in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R³ è alogeno, o C₁-C₆ alchile in cui detto C₁-C₆ alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

R⁵ è alogeno, OH, o C₁-C₆ alchile in cui detto C₁-C₆ alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH₂ non adiacenti di detto C₁-C₆ alchile possono essere sostituite con -O-;

R⁷ è alogeno, o C₁-C₆ alchile in cui detto C₁-C₆ alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH₂ non adiacenti di detto C₁-C₆ alchile possono essere sostituite con -O-; e

X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, o $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; M^+ è un catione monovalente accettabile farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R^3 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^3 è Cl. In un'altra realizzazione, R^3 è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile in cui detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituito con 0-6 alogeni. In un'altra realizzazione, R^3 è CF_3 . In un'altra realizzazione, R^3 è CF_2CF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R^5 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^5 è Cl. In un'altra realizzazione, R^5 è F. In un'altra realizzazione, R^5 è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile. In un'altra realizzazione, R^5 è CH_3 . In un'altra realizzazione, R^5 è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile in cui detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituito con 0-6 alogeni in cui una unità CH_2 di detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituita con $-\text{O}-$. In un'altra realizzazione, R^5 è OCH_3 . In un'altra realizzazione, R^5 è OH. In un'altra realizzazione, R^5 è OCF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R^7 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^7 è F. In un'altra realizzazione, R^7 è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile in cui detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituito con 0-6 alogeni in cui due unità CH_2 non adiacenti di detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile sono sostituite con $-\text{O}-$. In un'altra realizzazione, R^7 è OCH_3 . In un'altra realizzazione, R^7 è OCF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui X è X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ o $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; in cui M^+ è Li^+ , Na^+ o K^+ e in cui D^{2+} è Mg^{2+} o Ca^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R^3 è CF_3 , R^5 è F o CH_3 e R^7 è F. In una realizzazione, R^3 è Cl, R^5 è CH_3 e R^7 è F. In un'altra realizzazione, R^3 è CF_2CF_3 , R^5 è OCH_3 e R^7 è F.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R^3 è CF_3 , R^5 è F o CH_3 , R^7 è F e X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$. In una realizzazione, R^3 è Cl, R^5 è CH_3 , R^7 è F e X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$. In un'altra realizzazione, R^3 è CF_2CF_3 , R^5 è OCH_3 , R^7 è F e X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$; o $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ o $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchilico e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui X è -PO(OH)O⁻M⁺ e M⁺ è Li⁺. In una realizzazione, X è -PO(OH)O⁻M⁺ e M⁺ è Na⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(OH)O⁻M⁺ e M⁺ è K⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(OH)O⁻M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico. In un'altra realizzazione, X è -PO(OH)O⁻M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è un gruppo CH₃.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui X è -PO(O⁻)₂•2M⁺ e M⁺ è Li⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺ e M⁺ è Na⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺ e M⁺ è K⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è un gruppo CH₃.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ca²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ba²⁺.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R³ è CF₂CF₃, R⁵ è OCH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R³ è CF₂CF₃, R⁵ è OCH₃, R⁷ è F e X è -PO(O⁻)₂•2M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺ in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R³ è CF₂CF₃, R⁵ è OCH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)O⁻M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺ in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R³ è CF₃, R⁵ è CH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R^3 è CF_3 , R^5 è CH_3 , R^7 è F, X è $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ . In un'altra realizzazione, M^+ è Li^+ . In ancora un'altra realizzazione, M^+ è Na^+ .

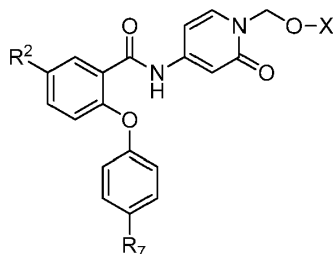
In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R^3 è CF_3 , R^5 è CH_3 , R^7 è F, X è $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} . In una realizzazione, X è $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Mg^{2+} . In un'altra realizzazione, X è $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ e D^{2+} è Ca^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R^3 è Cl, R^5 è CH_3 , R^7 è F e X è $-PO(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R^3 è Cl, R^5 è CH_3 , R^7 è F e X è $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$ in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1 - C_4 alchilico.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-B e le definizioni relative, in cui R^3 è Cl, R^5 è CH_3 , R^7 è F e X è $-PO(OH)O \cdot M^+$, M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$ in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1 - C_4 alchilico.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C



I-C

in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R^2 è alogeno, o C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

R^7 è alogeno, o C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1 - C_6 alchile possono essere sostituite con $-O-$;

X è $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O \cdot M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, o $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ è un catione monovalente accettabile

farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui R^2 è C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni. In un'altra realizzazione, R^2 è CF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui R^7 è alogeno. In una realizzazione, R^7 è F. In un'altra realizzazione, R^7 è C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile possono essere sostituite con -O-. In una realizzazione, R^7 è OCF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui X è - $PO(OH)_2$, $-PO(OH)O\cdot M^+$; $-PO(O^-)_2\cdot 2M^+$ o $-PO(O^-)_2\cdot D^{2+}$; in cui M^+ è Li^+ , Na^+ o K^+ e in cui D^{2+} è Mg^{2+} o Ca^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui R^2 è CF_3 e R^7 è F o OCF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui R^2 è CF_3 , R^7 è F o OCF_3 e X è $-PO(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui X è - $PO(OH)O\cdot M^+$, $-PO(O^-)_2\cdot M^+$; o $-PO(O^-)_2\cdot D^{2+}$; M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1-C_4 alchilico e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui X è - $PO(OH)O\cdot M^+$ e M^+ è Li^+ . In una realizzazione, X è $-PO(OH)O\cdot M^+$ e M^+ è Na^+ . In un'altra realizzazione, X è - $PO(OH)O\cdot M^+$ e M^+ è K^+ . In un'altra realizzazione, X è $-PO(OH)O\cdot M^+$ e M^+ è $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1-C_4 alchilico. In un'altra realizzazione, X è $-PO(OH)O\cdot M^+$ e M^+ è $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è un gruppo CH_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui X è - $PO(O^-)_2\cdot 2M^+$ e M^+ è Li^+ . In una realizzazione, X è $-PO(O^-)_2\cdot 2M^+$ e M^+ è Na^+ . In un'altra realizzazione, X è - $PO(O^-)_2\cdot 2M^+$ e M^+ è K^+ . In un'altra realizzazione, X è $-PO(O^-)_2\cdot 2M^+$ e M^+ è $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1-C_4 alchilico. In un'altra realizzazione, X è $-PO(O^-)_2\cdot 2M^+$ e M^+ è $N(R^9)_4^+$; in

cui ogni R⁹ è un gruppo CH₃.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ca²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ba²⁺.

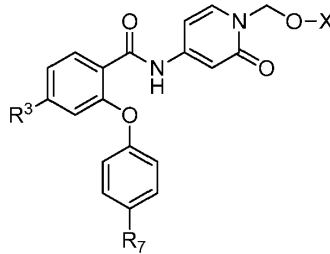
In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui R² è CF₃, R⁵ è CH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui R² è CF₃, R⁷ è F, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺. In un'altra realizzazione, M⁺ è Li⁺. In ancora un'altra realizzazione, M⁺ è Na⁺.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-C e le definizioni relative, in cui R² è CF₃, R⁷ è F, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ca²⁺.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-D



I-D

in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R³ è alogeno, o C₁-C₆ alchile in cui detto C₁-C₆ alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

R⁷ è alogeno, o C₁-C₆ alchile in cui detto C₁-C₆ alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH₂ non adiacenti di detto C₁-C₆ alchile possono essere sostituite con -O-; e

X è -PO(OH)₂, -PO(OH)O•M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺, o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ è un catione monovalente accettabile

farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-D e le definizioni relative, in cui R^3 è C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni. In un'altra realizzazione, R^3 è CF_3 . In un'altra realizzazione, R^3 è CF_2CF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-D e le definizioni relative, in cui R^7 è alogeno. In una realizzazione, R^7 è F. In un'altra realizzazione, R^7 è C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile possono essere sostituite con -O-. In una realizzazione, R^7 è OCF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-D e le definizioni relative, in cui X è - $PO(OH)_2$, - $PO(OH)O\cdot M^+$; - $PO(O^-)_2\cdot 2M$ o - $PO(O^-)_2\cdot D^{2+}$ in cui M^+ è Li^+ , Na^+ o K^+ e in cui D^{2+} è Mg^{2+} o Ca^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-D e le definizioni relative, in cui R^3 è CF_3 e R^7 è CF_3 . In un'altra realizzazione, R^3 è CF_2CF_3 e R^7 è F.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-D e le definizioni relative, in cui R^3 è CF_3 , R^7 è CF_3 e X è - $PO(OH)_2$. In un'altra realizzazione, R^3 è CF_2CF_3 , R^7 è F e X è - $PO(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-D e le definizioni relative, in cui X è - $PO(OH)O\cdot M^+$, - $PO(O^-)_2\cdot 2M^+$; o - $PO(O^-)_2\cdot D^{2+}$; M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1-C_4 alchilico e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-D e le definizioni relative, in cui X è - $PO(OH)O\cdot M^+$ e M^+ è Li^+ . In una realizzazione, X è - $PO(OH)O\cdot M^+$ e M^+ è Na^+ . In un'altra realizzazione, X è - $PO(OH)O\cdot M^+$ e M^+ è K^+ . In un'altra realizzazione, X è - $PO(OH)O\cdot M^+$ e M^+ è $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1-C_4 alchilico. In un'altra realizzazione, X è - $PO(OH)O\cdot M^+$ e M^+ è $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è un gruppo CH_3 .

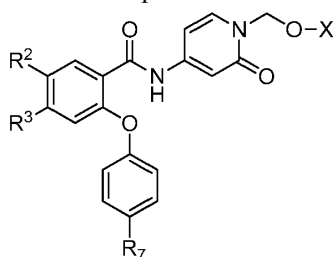
In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-D e le definizioni relative, in cui X è - $PO(O^-)_2\cdot 2M^+$ e M^+ è Li^+ . In una realizzazione, X è - $PO(O^-)_2\cdot 2M^+$ e M^+ è Na^+ . In un'altra realizzazione, X è - $PO(O^-)_2\cdot 2M^+$ e M^+ è K^+ . In un'altra realizzazione, X è - $PO(O^-)_2\cdot 2M^+$ e M^+ è $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è

indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è un gruppo CH₃.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-D e le definizioni relative, in cui X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ca²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ba²⁺.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-D e le definizioni relative, in cui X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E



I-E

in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R² e R³ sono indipendentemente alogeno, o C₁-C₆ alchile in cui detto C₁-C₆ alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

R⁷ è alogeno, o C₁-C₆ alchile in cui detto C₁-C₆ alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH₂ non adiacenti di detto C₁-C₆ alchile possono essere sostituite con -O-; e

X è -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂•2M⁺, o -PO(O⁻)₂•D²⁺; M⁺ è un catione monovalente accettabile farmaceuticamente; e D²⁺ è un catione divalente accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E e le definizioni relative, in cui R² è alogeno. In un'altra realizzazione, R² è Cl.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E e le definizioni relative, in cui R³ è alogeno. In un'altra realizzazione, R³ è Cl.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E e le definizioni relative, in cui R⁷ è alogeno. In una realizzazione, R⁷ è F.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E e le definizioni relative, in cui X è -PO(OH)₂, -PO(OH)O·M⁺; -PO(O⁻)₂·2M⁺ o -PO(O⁻)₂·D²⁺ in cui M⁺ è Li⁺, Na⁺ o K⁺ e in cui D²⁺ è Mg²⁺ o Ca²⁺.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E e le definizioni relative, in cui R² e R³ sono Cl e R⁷ è F.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E e le definizioni relative, in cui R² e R³ sono Cl, R⁷ è F e X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E e le definizioni relative, in cui X è -PO(OH)O·M⁺, -PO(O⁻)₂·2M⁺; o -PO(O⁻)₂·D²⁺; M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico e D²⁺ è Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺.

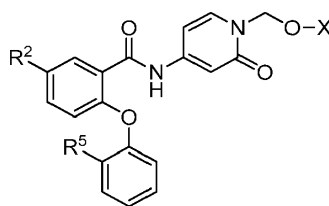
In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E e le definizioni relative, in cui X è -PO(OH)O·M⁺ e M⁺ è Li⁺. In una realizzazione, X è -PO(OH)O·M⁺ e M⁺ è Na⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(OH)O·M⁺ e M⁺ è K⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(OH)O·M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico. In un'altra realizzazione, X è -PO(OH)O·M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è un gruppo CH₃.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E e le definizioni relative, in cui X è -PO(O⁻)₂·2M⁺ e M⁺ è Li⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂·2M⁺ e M⁺ è Na⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂·2M⁺ e M⁺ è K⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂·2M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂·2M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è un gruppo CH₃.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E e le definizioni relative, in cui X è -PO(O⁻)₂·D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂·D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂·D²⁺ e D²⁺ è Ca²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂·D²⁺ e D²⁺ è Ba²⁺.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-E e le definizioni relative, in cui X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-F



I-F

in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R^2 è alogeno, o C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

R^5 è alogeno, OH, o C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1 - C_6 alchile possono essere sostituite con -O-; e

X è $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^{\cdot}M^+$, $-PO(O^{\cdot})_2 \cdot 2M^+$, o $-PO(O^{\cdot})_2 \cdot D^{2+}$; M^+ è un catione monovalente accettabile farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-F e le definizioni relative, in cui R^2 è C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni. In un'altra realizzazione, R^2 è CF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-F e le definizioni relative, in cui R^5 è C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1 - C_6 alchile possono essere sostituite con -O-. In una realizzazione, R^5 è CH_3 . In un'altra realizzazione, R^5 è OCF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-F e le definizioni relative, in cui X è $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^{\cdot}M^+$; $-PO(O^{\cdot})_2 \cdot 2M^+$ o $-PO(O^{\cdot})_2 \cdot D^{2+}$ in cui M^+ è Li^+ , Na^+ o K^+ e in cui D^{2+} è Mg^{2+} o Ca^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-F e le definizioni relative, in cui R^2 è CF_3 , R^7 è CH_3 o OCF_3 e X è $-PO(OH)_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-F e le definizioni relative, in cui X è $-PO(OH)O^{\cdot}M^+$, $-PO(O^{\cdot})_2 \cdot 2M^+$; o $-PO(O^{\cdot})_2 \cdot D^{2+}$; M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ o $N(R^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo C_1 - C_4 alchilico e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-F e le definizioni relative, in cui X è $-PO(OH)O^{\cdot}M^+$ e M^+ è Li^+ . In una realizzazione, X è $-PO(OH)O^{\cdot}M^+$ e M^+ è Na^+ . In un'altra realizzazione, X è $-$

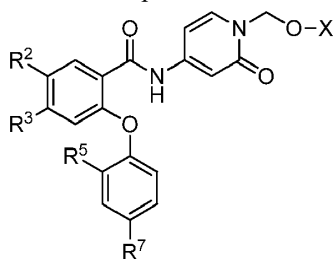
$\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ e M^+ è K^+ . In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ e M^+ è $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchilico. In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ e M^+ è $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è un gruppo CH_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-F e le definizioni relative, in cui X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ e M^+ è Li^+ . In una realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ e M^+ è Na^+ . In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ e M^+ è K^+ . In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ e M^+ è $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchilico. In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ e M^+ è $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è un gruppo CH_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-F e le definizioni relative, in cui X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} . In una realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ e D^{2+} è Mg^{2+} . In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ e D^{2+} è Ca^{2+} . In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$ e D^{2+} è Ba^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-F e le definizioni relative, in cui X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G



I-G

in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R^2 e R^3 sono indipendentemente alogeno, o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile in cui detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

R^5 è alogeno, OH, o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile in cui detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile possono essere sostituite con $-\text{O}-$;

R^7 è alogeno, o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile in cui detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile possono essere sostituite con $-\text{O}-$; e

X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}$, o $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$; M^+ è un catione monovalente accettabile farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui R^2 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^2 è Cl.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui R^3 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^3 è Cl.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui R^5 è alogeno. In un'altra realizzazione, R^5 è Cl. In un'altra realizzazione, R^5 è F. In un'altra realizzazione, R^5 è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile. In un'altra realizzazione, R^5 è CH_3 . In un'altra realizzazione, R^5 è $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile in cui detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituito con 0-6 alogeni in cui una unità CH_2 di detto $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è sostituita con $-\text{O}-$. In un'altra realizzazione, R^5 è OCH_3 . In un'altra realizzazione, R^5 è OH. In un'altra realizzazione, R^5 è OCF_3 .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui R^7 è alogeno. In una realizzazione, R^7 è F.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$; $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ o $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$; in cui M^+ è Li^+ , Na^+ o K^+ e in cui D^{2+} è Mg^{2+} o Ca^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui R^2 e R^3 sono Cl, R^5 è OCH_3 e R^7 è F.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui R^2 e R^3 sono Cl, R^7 è F, R^5 è OCH_3 e X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$; o $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$; M^+ è Li^+ , Na^+ , K^+ o $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è indipendentemente H o un gruppo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchilico e D^{2+} è Mg^{2+} , Ca^{2+} o Ba^{2+} .

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ and M^+ è Li^+ . In una realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ e M^+ è Na^+ . In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ e M^+ è K^+ . In un'altra realizzazione, X è $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ e M^+ è $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; in cui ogni R^9 è

indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico. In un'altra realizzazione, X è -PO(OH)O·M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è un gruppo CH₃.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui X è -PO(O⁻)₂•2M⁺ e M⁺ è Li⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺ e M⁺ è Na⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺ e M⁺ è K⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•2M⁺ e M⁺ è N(R⁹)₄⁺; in cui ogni R⁹ è un gruppo CH₃.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺, Ca²⁺ o Ba²⁺. In una realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Mg²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ca²⁺. In un'altra realizzazione, X è -PO(O⁻)₂•D²⁺ e D²⁺ è Ba²⁺.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui R² è Cl, R³ è Cl, R⁵ è OCH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)₂.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui R² è Cl, R³ è Cl, R⁵ è OCH₃, R⁷ è F e X è -PO(O⁻)₂•2M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺ in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce un composto di formula I-G e le definizioni relative, in cui R² è Cl, R³ è Cl, R⁵ è OCH₃, R⁷ è F e X è -PO(OH)O·M⁺, M⁺ è Li⁺, Na⁺, K⁺ o N(R⁹)₄⁺ in cui ogni R⁹ è indipendentemente H o un gruppo C₁-C₄ alchilico.

In un'altra realizzazione, l'invenzione fornisce una forma solida di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una forma cristallina libera B di composto 9.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una forma cristallina B di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una forma cristallina B di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato che è caratterizzata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) comprendente almeno tre posizioni di picchi approssimative (gradi $2\theta \pm 0,2$) quando misurate usando radiazione Cu $K\alpha$, scelte dal gruppo costituito da 4,4, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5, 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 e 31,3, quando lo XRPD è raccolto da circa 4 a circa 40 gradi 2θ .

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una forma cristallina B di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato che è caratterizzata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) comprendente almeno tre posizioni di picchi approssimative (gradi $2\theta \pm 0,2$) quando misurate usando radiazione Cu $K\alpha$, scelte dal gruppo costituito da 19,3, 22,2, 23,5, 26,3 e 30,1, quando lo XRPD è raccolto da circa 4 a circa 40 gradi 2θ .

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una forma cristallina B di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato caratterizzata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere, come misurata mediante radiazione Cu $K\alpha$, sostanzialmente simile a Figura 2.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce una forma cristallina B di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato, caratterizzata inoltre da un picco endotermico avente una temperatura di attacco a circa 210°C come misurata mediante calorimetria a scansione differenziale in cui la temperatura è scansionata a circa 10°C al minuto.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce un procedimento per preparare Forma B solida di composto 9.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce un procedimento per preparare forma cristallina B di composto 9.

In una realizzazione del procedimento, una Forma B solida sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con un solvente organico, una

miscela di solventi organici o una miscela di un solvente organico e acqua a una temperatura adatta, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido.

In un'altra realizzazione del procedimento, una Forma B solida sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con acqua a una temperatura adatta, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido.

In un'altra realizzazione del procedimento, una Forma B solida sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con un solvente alcolico a temperatura ambiente, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido. In un'altra realizzazione, il solvente alcolico comprende metanolo, etanolo o isopropanolo.

In un'altra realizzazione del procedimento, una Forma B solida sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con un solvente organico estereo a temperatura ambiente, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido. In una realizzazione, il solvente organico estereo comprende etil acetato o isopropil acetato.

In un'altra realizzazione del procedimento, una Forma B solida sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con un solvente organico a temperatura ambiente, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido. In una realizzazione, il solvente organico comprende acetonitrile, acetone, tetraidrofurano (THF), 2-metil tetraidrofurano o metil etil chetone.

In un'altra realizzazione, una Forma B solida sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con una miscela di un solvente organico e acqua a temperatura ambiente, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido. In una realizzazione, la miscela di solvente organico/acqua comprende THF/acqua, acetone/acqua o alcol/acqua. In una realizzazione, l'alcol o la miscela di alcol/acqua comprende, metanolo, etanolo o isopropanolo.

In un'altra realizzazione, una Forma B solida sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con una miscela di un solvente organico e acqua

a temperatura ambiente, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido.

In un'altra realizzazione, una Forma B solida sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con una miscela di un solvente organico e acqua a temperatura elevata, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido. In un'altra realizzazione, una Forma B solida sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con una miscela di un solvente organico e acqua a riflusso, agitando per un periodo fino a 24 ore e isolando il solido. In una realizzazione, la miscela di solvente organico/acqua comprende THF/acqua, acetone/acqua o alcol/acqua. In una realizzazione, la miscela di solvente organico/acqua comprende acetone/acqua. In un'altra realizzazione, la miscela di solvente organico/acqua comprende THF/acqua.

In un'altra realizzazione, una Forma B solida sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino esponendo il composto a condizioni atmosferiche per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido.

In una realizzazione del procedimento, una forma cristallina B sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con un solvente organico, una miscela di solventi organici o una miscela di un solvente organico e acqua a una temperatura adatta, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido cristallino.

In un'altra realizzazione del procedimento, una forma cristallina B sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con acqua a una temperatura adatta, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido cristallino.

In un'altra realizzazione del procedimento, una forma cristallina B sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con un solvente alcolico a temperatura ambiente, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido cristallino. In un'altra realizzazione, il solvente alcolico comprende metanolo, etanolo o isopropanolo.

In un'altra realizzazione del procedimento, una forma cristallina B sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con un solvente organico

estereo a temperatura ambiente, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido cristallino. In una realizzazione, il solvente organico estereo comprende etil acetato o isopropil acetato.

In un'altra realizzazione del procedimento, una forma cristallina B sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con un solvente organico a temperatura ambiente, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido cristallino. In una realizzazione, il solvente organico comprende acetonitrile, acetone, tetraidrofurano (THF), 2-metil tetraidrofurano o metil etil chetone.

In un'altra realizzazione, una forma cristallina B sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con una miscela di un solvente organico e acqua a temperatura ambiente, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido cristallino. In una realizzazione, la miscela di solvente organico/acqua comprende THF/acqua, acetone/acqua o alcol/acqua. In una realizzazione, l'alcol o la miscela di alcol/acqua comprende, metanolo, etanolo o isopropanolo.

In un'altra realizzazione, una forma cristallina B sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con una miscela di un solvente organico e acqua a temperatura ambiente, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido cristallino.

In un'altra realizzazione, una forma cristallina B sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con una miscela di un solvente organico e acqua a temperatura elevata, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido. In un'altra realizzazione, una forma cristallina B sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da composto 9 amorfo o cristallino portando a contatto il composto con una miscela di un solvente organico e acqua a riflusso, agitando per un periodo fino a 24 ore e isolando il solido cristallino. In una realizzazione, la miscela di solvente organico/acqua comprende THF/acqua, acetone/acqua o alcol/acqua. In una realizzazione, la miscela di solvente organico/acqua comprende acetone/acqua. In un'altra realizzazione, la miscela di solvente organico/acqua comprende THF/acqua.

In un'altra realizzazione, una forma cristallina B sostanzialmente pura di composto 9 può essere preparata da

composto 9 amorfo o cristallino esponendo il composto a condizioni atmosferiche per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido.

Forma cristallina B di composto 9 può essere identificata da un'ampia banda endotermica a circa 214°C, seguita da un picco esotermico a circa 217°C. Il picco endotermico ha una temperatura di attacco di 210°C. Una persona esperta nella tecnica riconoscerebbe che le temperature di picco e di attacco dell'endotermica e delle endoterme possono variare a seconda delle condizioni sperimentali. Forma cristallina B di composto 9 può anche essere identificata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere essenzialmente come mostrato in Tabella 1 e Figura 2 in cui i modelli XRPD sono stati misurati usando un diffrattometro per polveri equipaggiato con una sorgente a tubo di raggi di Cu. Il campione è stato illuminato con radiazione Cu $K\alpha_1$ e i dati XRPD sono stati raccolti da circa 4 a circa 40° 2 teta (2θ). Una persona esperta nella tecnica riconoscerebbe che le intensità relative dei picchi XRPD possono variare in modo significativo a seconda dell'orientamento del campione in prova e del tipo e dell'impostazione dello strumento usato, in modo che le intensità delle tracce XRPD qui incluse sono in tale misura illustrative e non destinate a essere usate per confronti assoluti.

Figura 2 è un modello di diffrazione di raggi X da polvere di forma cristallina B di composto 9 raccolto da circa 4 a circa 40 gradi 2 θ . I picchi corrispondenti al modello di diffrazione di raggi X da polvere aventi una intensità relativa maggiore o uguale a 5% sono elencati in Tabella 1.

Figura 3 mostra un termogramma DSC di forma B cristallina del composto 9 che mostra un ampio picco endotermico a circa 214°C seguito da un picco esotermico a circa 217°C. Il picco endotermico ha una temperatura di inizio di 210°C. Una persona esperta nella tecnica riconoscerebbe che le temperature di picco e di inizio dell'endotermia possono variare a seconda delle condizioni sperimentali. I dati di Figura 3 sono stati raccolti come segue: un campione di circa 1-2 mg è stato pesato in una vaschetta di alluminio che è stata crimpata usando coperchi con coperchi a un foro per perni. Il campione DSC è stato scansionato da 25°C a temperature indicate nei grafici con una velocità di riscaldamento di 10°C/min con flusso di azoto di 50 mL/min. I campioni elaborati in DSC modulata (MDSC) sono stati modulati + e -1°C ogni 60 secondi con regimi di rampa di 2 o 3°C/min. I dati sono stati raccolti e analizzati da TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE)

Figura 4 è un termogramma TGA (analisi termo-gravimetrica) di forma B cristallina del composto 9 che presenta un inizio di perdita di peso a circa 218°C e scansionato da temperatura ambiente a circa 300°C ad un regime di riscaldamento di 10°C/min.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce a Forma B solida di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una forma cristallina B di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

In un'altra realizzazione, la forma cristallina B di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato è caratterizzata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XPRD) comprendente almeno tre posizioni di picchi approssimative (gradi 2 teta $[2\theta] \pm 0,2$) quando misurate usando radiazione Cu K α , scelte dal gruppo costituito da 4,4, 12,7, 13,3, 14,7, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5, 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 e 31,3, quando l'XPRD è raccolto da circa 4 a circa 40 gradi 2 teta (2θ).

In un'altra realizzazione, la forma cristallina B di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato è caratterizzata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XPRD) comprendente almeno tre posizioni di picchi approssimative (gradi 2 teta $\pm 0,2$) quando misurate usando radiazione Cu K α , scelte dal gruppo costituito da 4,4, 16,4, 19,3, 22,2, 23,5, 26,3, 29,6 e 30,1 quando l'XPRD è raccolto da circa 4 a circa 40 gradi 2 θ .

In un'altra realizzazione, la forma cristallina B di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato è caratterizzata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere, come misurato usando radiazione Cu K α , sostanzialmente simile a Figura 2.

In un'altra realizzazione, la forma cristallina B di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato è inoltre caratterizzata da un picco endotermico avente una temperatura di attacco a circa 210°C come misurata mediante calorimetria a scansione differenziale in cui la temperatura è scansionata a 2-3°C al minuto.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce un metodo per preparare forma cristallina B di composto 9 comprendente il sospendere un materiale solido della forma libera in un sistema solvente comprendente uno o più solventi organici o una miscela di uno o più solventi organici e acqua e isolando il solido.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce un procedimento per preparare Forma B solida di composto 9, comprendente il portare a contatto composto 9 con acqua, un solvente organico, una miscela di solventi organici o una miscela di un solvente organico e acqua a una temperatura adatta, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce un procedimento per preparare forma cristallina B di composto 9, comprendente cristallizzazione diretta da una miscela di reazione con o senza semina con Forma B.

In una realizzazione, la cristallizzazione diretta è da un passaggio di deprotezione finale in cui composto 20 viene riscaldato ad una temperatura adatta in una miscela di solventi adatta con un reagente acido adatto per un periodo di tempo adatto. In una realizzazione, la miscela di solventi organici adatta è acqua e acetonitrile, il reagente acido adatto è acido acetico, la temperatura adatta è tra 50°C e 100°C e il tempo adatto è tra 10 e 240 minuti.

In una realizzazione, il procedimento di cristallizzazione diretta comprende il trattare di-terz-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (123,2 g, 196 mmoli) in un pallone da 3 litri con acetonitrile (1,23 L), acido acetico (616 ml) acqua (616 ml) e riscaldando con agitazione a 70°C per 1,1 ore, poi trattando la miscela con alcuni cristalli di semina di Forma B di 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato, lasciando agitare la miscela a 70°C fino a diventare torbida, poi spegnendo il riscaldamento e lasciando raffreddare la miscela a temperatura ambiente. Dopo aver agitato durante la notte, solidi cristallini sono stati raccolti per filtrazione e seccati in un forno da vuoto a peso costante per dare 84,0 grammi di forma cristallina B di 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

In un'altra realizzazione, la Forma B cristallina è chimicamente e fisicamente stabile per almeno un mese a 5°C/a

secco, a 40°C/a secco, a 25°C con umidità relativa fino al 60%; e 40°C con umidità relativa fino al 75%. In un'altra realizzazione, la Forma B cristallina è chimicamente e fisicamente stabile per almeno tre mesi in tutte le condizioni incluso, ma non limitato a piatto aperto a 40°C, 40°C con umidità relativa fino al 75%, 25°C con umidità relativa fino al 60% e piatto chiuso a 5°C con un essiccatore. Chimicamente e fisicamente stabile significa che non sono state osservate modifiche sui profili di diffrazione da polvere di raggi X e di impurità secondo HPLC (ad esempio, varianza inferiore allo 0,2%) e non sono stati osservati cambiamenti nell'aspetto fisico dei campioni.

Tabella 1. Picchi del modello XRPD per la forma cristallina B di 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato

Picco N.	Posizione [$^{\circ}2\theta$]	Intensità relativa [%]
1	4,43	13,6
2	12,74	2,3
3	13,29	4,5
4	14,70	1,9
5	15,19	8,6
6	16,42	13,9
7	17,99	5,3
8	19,12	10,4
9	19,34	15,8
10	19,85	8,8
11	20,19	11,1
12	20,45	12,3

Picco N.	Posizione [$^{\circ}2\theta$]	Intensità relativa [%]
13	21,03	11,2
14	22,20	100,0
15	23,52	30,6
16	24,21	11,5
17	24,81	11,7
18	26,33	21,2
19	29,59	13,1
20	30,05	15,8
21	31,28	10,5

In una realizzazione, la presente invenzione fornisce una Forma C amorfa di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato.

In un'altra realizzazione, la forma C amorfa di composto 9 è caratterizzata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XPRD) usando radiazione Cu K α , caratterizzata da un ampio alone senza picchi di diffrazione distinguibili.

In ancora un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce un metodo per preparare Forma C amorfa di composto 9 comprendente essiccazione per nebulizzazione di una soluzione di composto 9 con senza co-polimero.

In una realizzazione, la presente domanda fornisce un procedimento per preparare Forma C solida del composto 9. In alcune realizzazioni, il materiale amorfo viene raccolto dopo essere stato precipitato da un solvente o da una soluzione dopo aver concentrato la soluzione facendo evaporare parte del solvente, per esempio, usando un evaporatore rotante. In alternativa, l'aggiunta di un secondo solvente alla miscela può far precipitare la Forma C. Composto 9 può essere convertito in forma solida amorfa C usando qualsiasi metodo noto agli esperti nella

tecnica. Il composto amorfo 9 può essere caratterizzato dall'assenza di un modello di diffrazione caratteristico di una forma cristallina. La diffrazione di raggi X da polvere di una Forma C parzialmente amorfa può ancora mancare di proprietà caratteristiche di una forma cristallina poiché i picchi di diffrazione dalla porzione cristallina del campione possono essere troppo deboli per essere osservabili sopra il rumore. Figura 5 è un modello di diffrazione di raggi X da polvere di una forma amorfa X del composto 9.

In una realizzazione, la forma amorfa C del composto 9 può essere preparata mediante essiccazione a spruzzo di una soluzione del composto in solvente appropriato. L'essiccazione a spruzzo è ben nota nella tecnica ed è spesso usata per essiccare materiali termosensibili come i farmaci. L'essiccazione a spruzzo fornisce anche una distribuzione uniforme delle particelle che può essere riprodotta abbastanza bene. Qualsiasi gas può essere usato per essiccare la polvere anche se viene comunemente usata l'aria. Se il materiale è sensibile all'aria, è possibile usare un gas inerte, come l'azoto o l'argon. Qualsiasi metodo che converta una soluzione, impasto, sospensione o emulsione del composto per produrre una polvere solida può essere adatto per la forma C amorfa del composto 9.

In una realizzazione, una soluzione del composto 9 in un solvente polare può essere essiccata a spruzzo usando un essiccatore a nanospray dotato di un condensatore. La temperatura di ingresso può essere mantenuta tra 70-120°C.

Resta inteso che la forma cristallina B del composto 9 e la forma solida amorfa C del composto 9, oltre ad avere l'XRPD, DSC, TGA e altre caratteristiche qui descritte, possono anche possedere altre caratteristiche non descritte, quali ma non limitate alla presenza di acqua o di una o più molecole di solvente.

Diffrazione di raggi X da polvere (XRPD): Le misure di diffrazione di raggi X da polvere sono state eseguite usando il diffrattometro X-pert Pro di PANalytical a temperatura ambiente con radiazione di rame (1,54060 Å). L'ottica a fascio incidente era costituita da una fenditura a divergenza variabile per assicurare una lunghezza illuminata costante sul campione e sul lato del raggio diffratto; un rivelatore a stato solido lineare veloce è stato usato con una lunghezza attiva di 2,12 gradi 2 teta misurata in modalità di scansione. Il campione di polvere è stato impaccato sull'area dentellata di un supporto di silicio a sfondo zero e la rotazione è stata eseguita per

ottenere statistiche migliori. Una scansione simmetrica è stata misurata da 4 a 40 gradi 2 teta (2θ) con una dimensione di passo di 0,017 gradi e un tempo di scansione di 15,5 secondi.

Calorimetria a scansione differenziale (DSC):

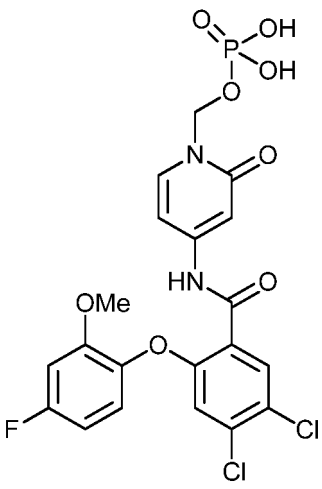
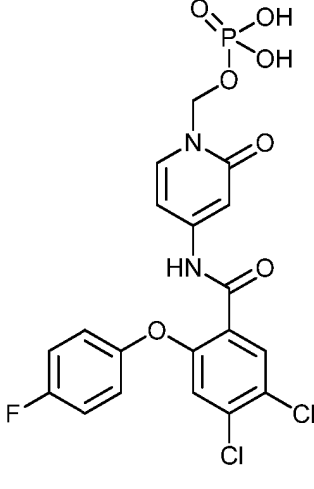
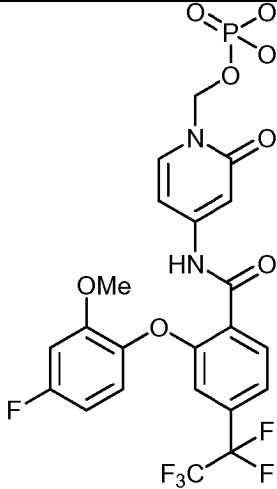
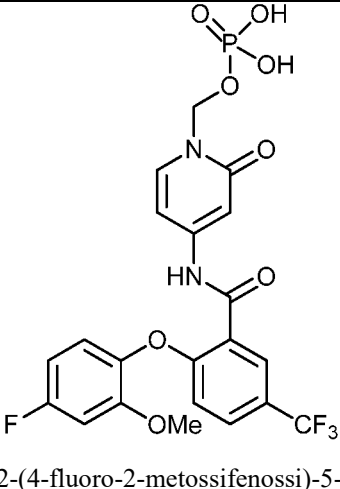
La DSC è stata eseguita su un campione del materiale usando un calorimetro a scansione differenziale Discovery DSC (TA Instruments, New Castle, DE). Lo strumento è stato calibrato con indio. Un campione di circa 1-2 mg è stato pesato in un piattino di alluminio che è stato crimpato usando coperchi con copertura con fori a un perno. I campioni DSC sono stati scansionati da 25°C a temperature indicate nei grafici con una velocità di riscaldamento di 10°C/min con flusso di azoto di 50 mL/min. I campioni eseguiti in modulazione di DSC (MDSC) sono stati modulati + e -1°C ogni 60 secondi con velocità di rampa di 2 o 3°C/min. I dati sono stati raccolti e analizzati da TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE).

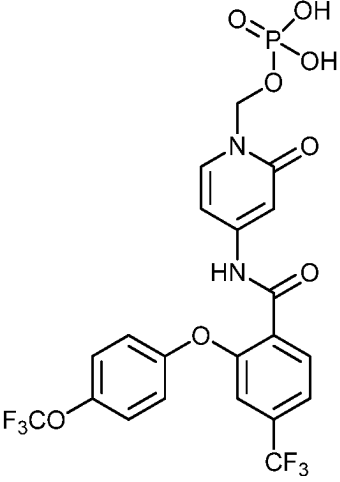
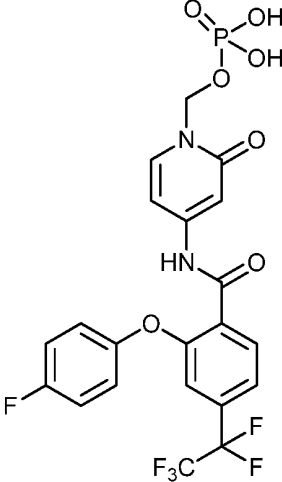
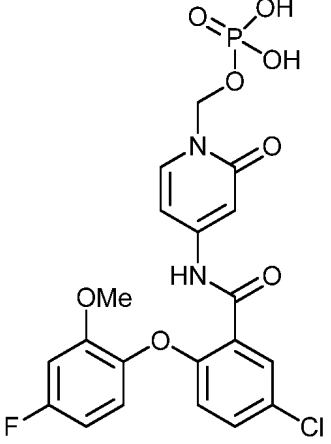
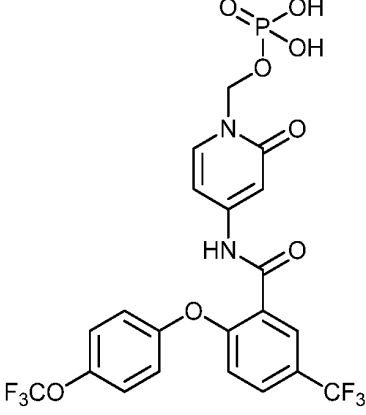
Analisi termogravimetrica (TGA):

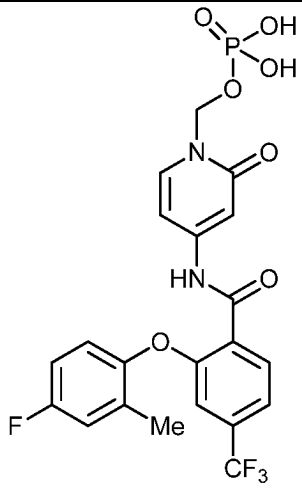
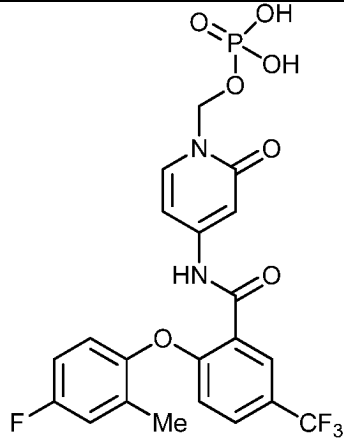
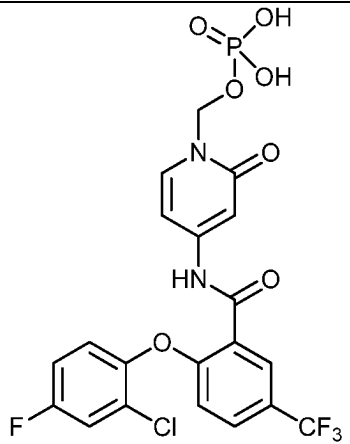
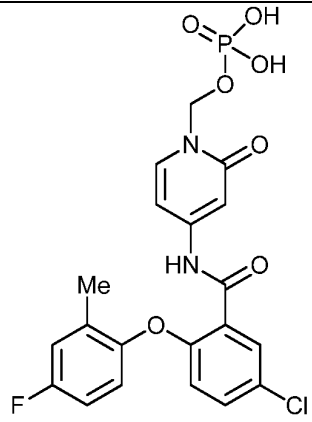
Per la misurazione TGA è stato usato un analizzatore termogravimetrico Model Discovery TGA (TA Instruments, New Castle, DE). Un campione con un peso di circa 2-5 mg è stato scansionato da temperatura ambiente a temperature indicate sui grafici ad una velocità di riscaldamento di 10°C/min. I dati sono stati raccolti e analizzati dal software TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE).

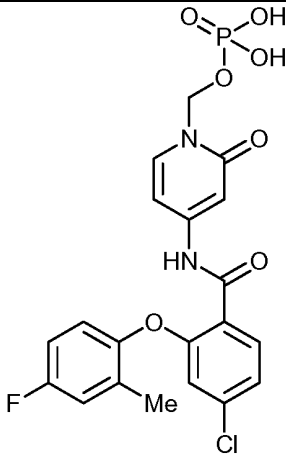
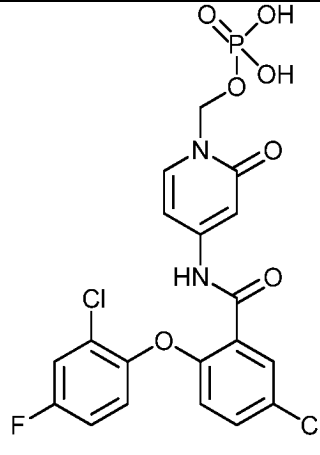
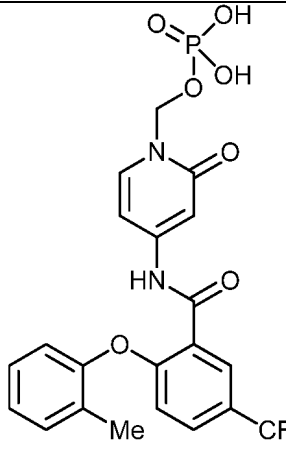
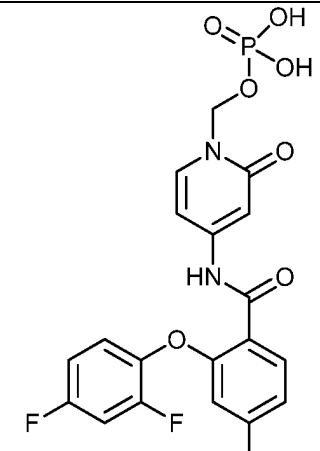
I nomi dei composti nella presente invenzione sono stati generati usando ChemBioDrawUltra versione 12.0 da Cambridge Soft/Chem Office 2010.

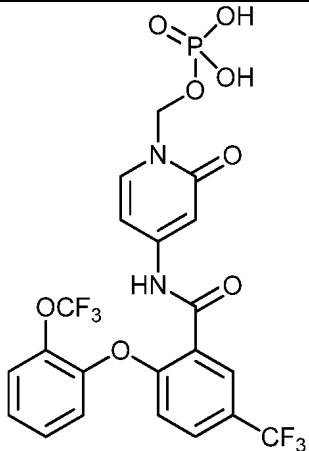
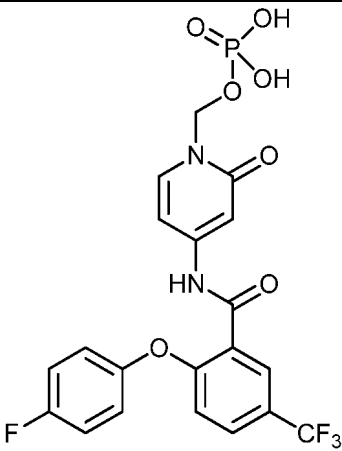
Tabella 2 Numeri, strutture e nomi chimici dei composti

1	 <p>(4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>	3	 <p>(4-(4,5-dicloro-2-(4-fluorofenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>
2	 <p>(4-(2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-4-(perfluoroetil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>	4	 <p>(4-(2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>

5	 <p>(2-osso-4-(2-(4-(trifluorometossi)fenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)piridin-1(2H)-il)metil diidrogenofosfato</p>	6	 <p>(4-(2-(4-fluorofenossi)-4-(perfluoroetil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>
7	 <p>(4-(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>	8	 <p>(2-osso-4-(2-(4-(trifluorometossi)fenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)piridin-1(2H)-il)metil diidrogenofosfato</p>

9	 <p>(4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>	10	 <p>(4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>
11	 <p>(4-(2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>	12	 <p>(4-(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>

13	 <p>(4-(4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>	14	 <p>(4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>
15	 <p>(2-osso-4-(2-(o-tolilossi)-5-(trifluorometil)benzammido)piridin-1(2H)-il)metil diidrogenofosfato</p>	16	 <p>(4-(2-(2,4-difluorofenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>

17	 <p>(2-osso-4-(2-(2-(trifluorometossi)fenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)piridin-1(2H)-il)metil diidrogenofosfato</p>	18	 <p>(4-(2-(4-fluorofenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metildiidrogeno fosfato</p>
----	---	----	--

In una realizzazione, il composto è (4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-4-(perfluoroetil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(4,5-dicloro-2-(4-fluorofenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (2-osso-4-(2-(4-(trifluorometossi)fenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)piridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(2-(4-fluorofenossi)-4-(perfluoroetil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)benzammido)-2-ossopiridin-

1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (2-osso-4-(2-(4-(trifluorometossi)fenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)piridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (2-osso-4-(2-(*o*-tolilossi)-5-(trifluorometil)benzammido)piridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(2-(2,4-difluorofenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (2-osso-4-(2-(2-(trifluorometossi)fenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)piridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, il composto è (4-(2-(4-fluorofenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

Composizioni, usi, formulazione, somministrazione e agenti aggiuntivi*Composizioni accettabili farmaceuticamente*

Come discusso nella presente, l'invenzione fornisce composti che sono inibitori di canali di sodio dipendenti da potenziale, e quindi i presenti composti sono utili per il trattamento di malattie, disturbi e condizioni incluso, ma non limitato a dolore cronico, dolore intestinale, dolore neuropatico, dolore muscolo-scheletrico, dolore acuto, dolore infiammatorio, dolore oncologico, dolore idiopatico, sclerosi multipla, sindrome di Charcot-Marie-Tooth, incontinenza, tosse patologica o aritmia cardiaca. Di conseguenza, in un altro aspetto dell'invenzione, sono fornite composizioni accettabili farmaceuticamente, in cui queste composizioni comprendono uno qualsiasi dei composti qui descritti, e opzionalmente comprendono un vettore, un coadiuvante o un veicolo accettabile farmaceuticamente. In certe realizzazioni, queste composizioni comprendono opzionalmente anche uno o più agenti terapeutici aggiuntivi.

Il termine "sale accettabile farmaceuticamente" si riferisce a quei sali che, nell'ambito di un ponderato giudizio medico, sono adatti per l'uso a contatto con i tessuti umani e animali inferiori senza indebita tossicità, irritazione, risposta allergica e simili e sono commisurati con un ragionevole rapporto rischi/benefici. Un "sale accettabile farmaceuticamente" indica qualsiasi sale non tossico della presente invenzione che, dopo somministrazione a un ricevente, è in grado di fornire, direttamente o indirettamente, un composto di questa invenzione o un metabolita inibitore attivo o un suo residuo. Come usato nella presente, il termine "metabolita attivo come inibitore o suo metabolita" significa che un suo metabolita o un suo residuo è anche un inibitore di un canale del sodio dipendente da potenziale.

Sali accettabili farmaceuticamente sono ben noti nella tecnica. Per esempio, S. M. Berge, et al. descrivono sali accettabili farmaceuticamente in dettaglio in *J. Pharmaceutical Sciences* **1977**, 66, 1-19. Sali accettabili farmaceuticamente dei composti di questa invenzione comprendono quelli derivati da acidi e basi inorganici ed organici adatti. Esempi di sali di addizione con acidi non tossici accettabili farmaceuticamente sono sali di un gruppo amminico formati con acidi inorganici come acido cloridrico, acido bromidrico, acido fosforico, acido solforico e acido perclorico o con acidi organici come acido acetico, acido ossalico, acido maleico, acido

tartarico, acido citrico, acido succinico o acido malonico o usando altri metodi usati nella tecnica come scambio ionico. Altri sali accettabili farmaceuticamente includono sali di adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzensolfonato, benzoato, bisolfato, borato, butirrato, canforato, canforasolfonato, citrato, ciclopentnepropionato, digluconato, dodecilsolfato, etansolfonato, formiato, fumarato, glucoeptonato, glicerofosfato, gluconato, emisolfato, eptanoato, esanoato, iodidrato, 2-idrossi-etansolfonato, lattobionato, lattato, laurato, lauril solfato, malato, maleato, malonato, metansolfonato, 2-naftalensolfonato, nicotinato, nitrato, oleato, ossalato, palmitato, pamoato, pectinato, persolfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, stearato, succinato, solfato, tartrato, tiocianato, p-toluensolfonato, undecanoato, pentanoato, e simili. Sali derivati da basi appropriate includono sali di metallo alcalino, metallo alcalino terroso, ammonio e $N^+(C_{1-4}alchile)_4$. La presente invenzione prevede anche la quaternizzazione di qualsiasi gruppo contenente azoto basico dei composti qui descritti. Prodotti solubili o disperdibili in acqua o olio possono essere ottenuti mediante tale quaternizzazione. Sali di metalli alcalini o alcalino-terrosi rappresentativi includono sodio, litio, potassio, calcio, magnesio, e simili. Altri sali accettabili farmaceuticamente comprendono, quando appropriato, cationi non tossici di ammonio, ammonio quaternario, e ammine formati usando controioni come alogenuro, idrossido, carbossilato, solfato, fosfato, nitrato, alchilsolfonato inferiore e aril solfonato.

Come descritto nella presente, le composizioni accettabili farmaceuticamente dell'invenzione comprendono inoltre un vettore, coadiuvante o veicolo accettabile farmaceuticamente, che, come qui usato, include qualsiasi e tutti i solventi, diluenti, o altro veicolo liquido, coadiuvanti di dispersione o di sospensione, agenti tensioattivi, agenti isotonici, addensanti o emulsionanti, conservanti, leganti solidi, lubrificanti e simili, adatti alla particolare forma di dosaggio desiderata. Remington's Pharmaceutical Sciences, sedicesima edizione, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) descrive diversi veicoli usati nella formulazione di composizioni accettabili farmaceuticamente e tecniche note per la loro preparazione. Salvo nel caso in cui qualsiasi veicolo convenzionale è incompatibile con i composti dell'invenzione, ad esempio producendo qualsiasi effetto biologico indesiderato o altrimenti interagendo in maniera deleteria con qualsiasi altro componente(i) della composizione accettabile farmaceuticamente, il suo uso è contemplato per essere nel campo di questa invenzione. Alcuni

esempi di materiali che possono servire come veicoli accettabili farmaceuticamente includono, ma non sono limitati a, scambiatori di ioni, allumina, stearato di alluminio, lecitina, proteine del siero, come albumina di siero umano, sostanze tamponanti come fosfati, glicina, acido sorbico, o sorbato di potassio, miscele di gliceridi parziali di acidi grassi vegetali saturi, acqua, sali o elettroliti, come solfato di protamina, disodio idrogeno fosfato, potassio idrogeno fosfato, cloruro di sodio, sali di zinco, silice colloidale, trisilicato di magnesio, polivinilpirrolidone, poliacrilati, cere, polimeri a blocchi di polietilene-poliossipropilene, grasso di lana, zuccheri come lattosio, glucosio e saccarosio; amidi come amido di mais e amido di patata; cellulosa e suoi derivati, come sodio carbossimetilcellulosa, etilcellulosa e acetato di cellulosa; adragante in polvere; malto; gelatina; talco; eccipienti come burro di cacao e cere per supposte; oli come olio di arachidi, olio di semi di cotone; olio di cartamo; olio di sesamo; olio d'oliva; olio di mais e olio di soia; glicoli; come glicole propilenico o glicole polietilenico; esteri come etil oleato ed etil laurato; agar; agenti tamponanti come idrossido di magnesio e idrossido di alluminio; acido alginico; acqua apirogena; soluzione salina isotonica; soluzione di Ringer; alcol etilico, e soluzioni di tampone fosfato, nonché altri lubrificanti compatibili non tossici come sodio lauril solfato e stearato di magnesio, come pure agenti coloranti, agenti di distacco, agenti di rivestimento, agenti dolcificanti, aromatizzanti e profumanti, conservanti ed antiossidanti possono anche essere presenti nella composizione, secondo il giudizio del formulatore.

In un altro aspetto, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente il composto dell'invenzione e un veicolo accettabile farmaceuticamente.

In un altro aspetto, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace dei composti di formula I e uno o più vettori o veicoli accettabili farmaceuticamente.

Usi di composti e composizioni accettabili farmaceuticamente

In un altro aspetto, l'invenzione presenta un metodo per inibire un canale di sodio dipendente da potenziale in un soggetto comprendente il somministrare al soggetto un composto di formula I o una sua composizione farmaceutica. In un altro aspetto, il canale del sodio dipendente da potenziale è Nav1.8.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione presenta un composto o una composizione farmaceutica del composto di

formula I per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore cronico, dolore intestinale, dolore neuropatico, dolore muscolo-scheletrico, dolore acuto, dolore infiammatorio, dolore oncologico, dolore idiopatico, sclerosi multipla, sindrome di Charcot-Marie-Tooth, incontinenza, tosse patologica o aritmia cardiaca.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione presenta un composto o una composizione farmaceutica del composto di formula I per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore intestinale, in cui il dolore intestinale comprende dolore infiammatorio alle malattie intestinali, dolore da malattia di Crohn o dolore da cistite interstiziale.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione presenta un composto o una composizione farmaceutica del composto di formula I per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore neuropatico, in cui il dolore neuropatico comprende nevralgia post-erpetica, nevralgia diabetica, neuropatia sensoriale dolorosa associata all'HIV, nevralgia del trigemino, sindrome della bocca urente, dolore post-amputazione, dolore dell'artofantasma, neuroma doloroso, neuroma traumatico, neuroma di Morton, danno da intrappolamento nervoso, stenosi spinale, sindrome del tunnel carpale, dolore radicolare, dolore da sciatalgia; lesione da avulsione nervosa, lesione da avulsione al plesso brachiale, sindrome da dolore regionale complesso, nevralgia indotta da terapia farmacologica, nevralgia indotta da chemioterapia, nevralgia indotta da terapia antiretrovirale, dolore post-lesione del midollo spinale, neuropatia idiopatica a piccole fibre, neuropatia sensoriale idiopatica o cefalea del trigemino autonoma.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione presenta un composto o una composizione farmaceutica del composto di formula I per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore muscolo-scheletrico, in cui il dolore muscolo-scheletrico comprende dolore osteoartritico, mal di schiena, dolore da freddo, dolore da ustione, o dolore dentale.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione presenta un composto o una composizione farmaceutica del composto di formula I per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore infiammatorio, in cui il dolore infiammatorio comprende dolore da artrite reumatoide o vulvodinia.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione presenta un composto o una composizione farmaceutica del composto di formula I per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore infiammatorio, in cui il dolore infiammatorio comprende il dolore da artrite reumatoide.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione presenta un composto o una composizione farmaceutica del composto di formula I per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore idiopatico, in cui il dolore idiopatico comprende dolore da fibromialgia.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione presenta un composto o una composizione farmaceutica del composto di formula I per l'uso in un metodo di trattamento o di riduzione della gravità in un soggetto di tosse patologica.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione presenta un metodo in cui il soggetto è trattato con uno o più agenti terapeutici aggiuntivi somministrati in concomitanza con, prima o dopo il trattamento con una quantità efficace di un composto, o una composizione farmaceutica del composto di formula I.

In un altro aspetto, l'invenzione presenta un metodo per inibire un canale di sodio dipendente da potenziale in un soggetto comprendente il somministrare al soggetto una quantità efficace di un composto, o una composizione farmaceutica del composto di formula I. In un altro aspetto, il canale del sodio dipendente da potenziale è $Na_v1.8$.

In un altro aspetto, l'invenzione presenta un metodo per inibire un canale di sodio dipendente da potenziale in un campione biologico comprendente il contatto del campione biologico con una quantità efficace di un composto, o una composizione farmaceutica del composto di formula I. In un altro aspetto, il canale del sodio dipendente da potenziale è $Na_v1.8$.

In un altro aspetto, l'invenzione presenta un composto o una composizione farmaceutica del composto di formula I per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore acuto, dolore cronico, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, artrite, emicrania, cefalea a grappolo, nevralgia del trigemino, nevralgia ereditaria, nevralgie generali, epilessia, condizioni di epilessia, disturbi neurodegenerativi, disturbi psichiatrici, ansia, depressione, disturbo dipolare, miotonia, aritmia, disturbi del movimento, disturbi neuroendocrini, atassia, sclerosi multipla, sindrome dell'intestino irritabile, incontinenza, tosse patologica, dolore

viscerale, dolore da osteoartrite, nevralgia post-erpetica, neuropatia diabetica, dolore radicolare, sciatica, mal di schiena, mal di testa, dolore al collo, dolore intenso, dolore intrattabile, dolore nocicettivo, dolore episodico intenso, dolore post-chirurgico, dolore oncologico, ictus, ischemia cerebrale, lesione cerebrale traumatica, sclerosi laterale amiotrofica, angina indotta da stress, angina indotta dall'esercizio fisico, palpitazioni, ipertensione o motilità gastro-intestinale anormale.

In un altro aspetto, l'invenzione presenta un composto o una composizione farmaceutica del composto di formula I per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore da cancro al femore, dolore osseo cronico non maligno, artrite reumatoide, artrosi, stenosi spinale, lombalgia neuropatica, sindrome del dolore miofasciale; fibromialgia, dolore dell'articolazione temporo-mandibolare, dolore viscerale cronico, dolore addominale, dolore pancreatico, dolore IBS, dolore cronico e acuto da mal di testa; emicrania, cefalea tensiva, cefalea a grappolo, dolore neuropatico acuto e cronico, nevralgia post-erpetica, neuropatia diabetica, neuropatia associata a HIV, nevralgia del trigemino, neuropatia di Charcot-Marie Tooth, neuropatia sensoriale ereditaria, danno ai nervi periferici, neuromi dolorosi, scariche ectopiche prossimali e distali; radicolopatia, dolore neuropatico indotto da chemioterapia, dolore neuropatico indotto dalla radioterapia, dolore post-mastectomia, dolore centrale, dolore da lesione midollare, dolore post-ictus, dolore talamico, sindrome da dolore regionale complesso, dolore dell'arto fantasma, dolore intrattabile, dolore acuto, dolore post-operatorio acuto, dolore muscolo-scheletrico acuto, dolori articolari, lombalgia meccanica, dolore al collo, tendinite, dolore da lesione, dolore da esercizio fisico, dolore acuto viscerale, pielonefrite, appendicite, colecistite, ostruzione intestinale, ernie, dolore toracico, dolore cardiaco; dolore pelvico, dolore colico renale, dolore ostetrico acuto, dolore da travaglio; dolore da taglio cesareo, dolore infiammatorio acuto, dolore da ustione, dolore traumatico, dolore intermittente acuto, endometriosi, dolore acuto da herpes zoster, anemia falciforme, pancreatite acuta, dolore episodico intenso, dolore orofacciale, dolore da sinusite, dolore dentale, dolore da sclerosi multipla (SM), dolore in depressione, dolore da lebbra, dolore da malattia di Behçet, adiposi dolorosa, dolore da flebite, dolore di Guillain-Barre, gambe doloranti e dita in movimento; sindrome di Haglund, dolore da eritromelalgia, dolore da malattia di Fabry, malattia di vescica e urogenitale, incontinenza urinaria, tosse patologica, vescica iperattiva,

sindrome della vescica dolorosa, cistite interstiziale (IC), prostatite, sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) tipo I, sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) tipo II, dolore diffuso, dolore parossistico estremo, prurito, tinnito, o dolore indotto da angina.

In un altro aspetto, l'invenzione presenta un composto o una composizione farmaceutica del composto di formula I per l'uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore neuropatico. In un aspetto, il dolore neuropatico è scelto tra nevralgia post-erpetica, nevralgia diabetica, neuropatia sensoriale associata all'HIV dolorosa, nevralgia del trigemino, sindrome della bocca urente, dolore post-amputazione, dolore dell'arto fantasma, neuroma doloroso, neuroma traumatico, neuroma di Morton, lesioni da intrappolamento di nervi, stenosi spinale, sindrome del tunnel carpale, dolore radicolare, dolore sciatico, avulsione del nervo, avulsione del plesso brachiale, sindrome dolorosa regionale complessa, nevralgia indotta da terapia, nevralgia indotta da chemioterapia, nevralgia indotta da terapia antiretrovirale, dolore post-lesione del midollo spinale, neuropatia idiopatica a piccole fibre, neuropatia sensoriale idiopatica o cefalea del trigemino autonoma.

Fabbricazione di medicinali

In un aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento per l'uso nell'inibire un canale del sodio dipendente da potenziale. In un altro aspetto, il canale del sodio dipendente da potenziale è $Na_v1.8$.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento o la riduzione della gravità in un soggetto di dolore cronico, dolore intestinale, dolore neuropatico, dolore muscolo-scheletrico, acuto dolore, dolore infiammatorio, dolore oncologico, dolore idiopatico, sclerosi multipla, sindrome di Charcot-Marie-Tooth, incontinenza, tosse patologica o aritmia cardiaca.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento o la riduzione della gravità in un soggetto di dolore intestinale, in cui il dolore intestinale comprende dolore infiammatorio intestinale, dolore da malattia di Crohn, o

dolore da cistite interstiziale.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento per l'uso in un trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore neuropatico, in cui il dolore neuropatico comprende nevralgia post-erpetica, nevralgia diabetica, neuropatia sensoriale associata all'HIV dolorosa, nevralgia del trigemino, sindrome della bocca urente, dolore post-amputazione, dolore fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumatico, neuroma di Morton, lesioni da intrappolamento nervoso, stenosi spinale, sindrome del tunnel carpale, dolore radicolare, dolore sciatico, lesione da avulsione del nervo, danno da avulsione del plesso brachiale, sindrome dolorosa regionale complessa, nevralgia indotta da terapia farmacologica, nevralgia indotta da chemioterapia del cancro, nevralgia indotta da terapia antiretrovirale, dolore post-lesione del midollo spinale, neuropatia idiopatica a piccole fibre, neuropatia sensoriale idiopatica o neuropatia del trigemino autonoma.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento o la riduzione della gravità in un soggetto di dolore muscolo-scheletrico, in cui il dolore muscolo-scheletrico comprende dolore da osteoartrite, dolore alla schiena, dolore da freddo, dolore da ustioni o dolore dentale.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento o la riduzione della gravità in un soggetto di dolore infiammatorio, in cui il dolore infiammatorio comprende dolore da artrite reumatoide o vulvodinia.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento o la riduzione della gravità in un soggetto di dolore infiammatorio, in cui il dolore infiammatorio comprende dolore da artrite reumatoide.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento o la riduzione della gravità in un soggetto di dolore idiopatico, in cui il dolore idiopatico comprende dolore da fibromialgia.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I

per la fabbricazione di un medicamento per l'uso nel trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di tosse patologica.

In ancora un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento in combinazione con uno o più agenti terapeutici aggiuntivi somministrati in concomitanza con, prima o dopo il trattamento con il composto o composizione farmaceutica.

In un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento o la riduzione della gravità di dolore acuto, dolore cronico, dolore neuropatico, dolore infiammatorio, artrite, emicrania, cefalea a grappolo, nevralgia del trigemino, nevralgia ereditaria, nevralgie generalizzate, epilessia, condizioni epilettiche, disturbi neurodegenerativi, disturbi psichiatrici, ansia, depressione, disturbo bipolare, miotonia, aritmia, disturbi del movimento, disturbi neuroendocrini, atassia, sclerosi multipla, sindrome dell'intestino irritabile, incontinenza, tosse patologica, dolore viscerale, dolore da osteoartrite, nevralgia post-erpetica, neuropatia diabetica, dolore radicolare, sciatica, mal di schiena, mal di testa, dolore al collo, dolore intenso, dolore intrattabile, dolore nocicettivo, dolore episodico intenso, dolore post-chirurgico, dolore oncologico, ictus, ischemia cerebrale, lesione cerebrale traumatica, sclerosi laterale amiotrofica, angina indotta da stress, angina indotta da esercizio, palpitazioni, ipertensione o motilità gastrointestinale anormale.

In un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento o la riduzione della gravità del dolore da cancro del femore, dolore osseo cronico non maligno, artrite reumatoide, osteoartrosi, stenosi del midollo spinale, dolore lombare neuropatico, sindrome dolorosa miofasciale, fibromialgia, dolori articolari temporo-mandibolari, dolore cronico viscerale, dolore addominale, dolore pancreatico, dolore IBS, dolore da cefalea cronico e acuto, emicrania, cefalea tensiva, cefalea a grappolo, dolore neuropatico cronico e acuto, nevralgia post-erpetica, neuropatia diabetica, neuropatia associata a HIV, nevralgia del trigemino, neuropatia di Charcot-Marie Tooth, neuropatia sensoriale ereditaria, danno ai nervi periferici, neuromi dolorosi, scariche ectopiche prossimali e distali, radicolopatia, dolore neuropatico indotto dalla chemioterapia, dolore neuropatico indotto dalla radioterapia,

dolore post-mastectomia, dolore centrale, dolore da lesioni del midollo spinale, dolore post-ictus, dolore talamico, sindrome dolorosa regionale complessa, dolore fantasma, dolore intrattabile, dolore acuto, dolore post-operatorio acuto, dolore muscolo-scheletrico acuto, dolore articolare, lombalgia meccanica, dolore al collo, tendinite, dolore da lesioni, dolore da esercizio fisico, dolore acuto viscerale, pielonefrite, appendicite, colecistite, ostruzione intestinale, ernie, dolore toracico, dolore cardiaco, dolore pelvico, dolore colico renale, dolore ostetrico acuto, dolore da parto, dolore da taglio cesareo, dolore infiammatorio acuto, dolore da ustione, dolore traumatico, dolore acuto intermittente, endometriosi, dolore da herpes zoster acuto, anemia falciforme, pancreatite acuta, dolore episodico intenso, dolore orofacciale, dolore da sinusite, dolore dentale, dolore da sclerosi multipla (SM), dolore nella depressione, dolore da lebbra, dolore da malattia di Behcet, adiposi dolorosa, dolore da flebite, dolore di Guillain-Barre, gambe dolorose e dita in movimento, sindrome di Haglund, dolore da eritromelalgia, dolore da malattia di Fabry, malattia della vescica e urogenitale, incontinenza urinaria, tosse patologica, vescica iperattiva, sindrome della vescica dolorosa, cistite interstiziale (IC), prostatite, sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) tipo I, sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) tipo II, dolore diffuso, dolore parossistico estremo, prurito, tinnito, o dolore indotto da angina.

In un altro aspetto, l'invenzione fornisce l'uso di un composto o composizione farmaceutica di formula I per la fabbricazione di un medicamento per l'uso nel trattamento o riduzione della gravità di dolore neuropatico. In un aspetto, il dolore neuropatico è scelto tra nevralgia post-erpetica, nevralgia diabetica, neuropatia sensoriale associata all'HIV dolorosa, nevralgia del trigemino, sindrome della bocca urente, dolore post-amputazione, dolore fantasma, neuroma doloroso, neuroma traumatico, neuroma di Morton, lesioni da intrappolamento del nervo, stenosi spinale, sindrome del tunnel carpale, dolore radicolare, dolore sciatico, avulsione del nervo, avulsione del plesso brachiale, sindrome dolorosa regionale complessa, nevralgia indotta da terapia, nevralgia indotta da chemioterapia, nevralgia indotta da terapia antiretrovirale, dolore post-lesione del midollo spinale, neuropatia idiopatica a piccole fibre, neuropatia sensoriale idiopatica o cefalea del trigemino autonoma.

Somministrazione di composizioni accettabili farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni dell'invenzione una "quantità efficace" del composto, o composizione accettabile

farmaceuticamente è quella quantità efficace per trattare o diminuire la gravità di uno o più di dolore cronico, dolore intestinale, dolore neuropatico, dolore muscolo-scheletrico, dolore acuto, infiammatorio dolore, dolore oncologico, dolore idiopatico, sclerosi multipla, sindrome di Charcot-Marie-Tooth, incontinenza, tosse patologica o aritmia cardiaca.

I composti e le composizioni, secondo i metodi della presente invenzione, possono essere somministrati usando qualsiasi quantità e qualsiasi via di somministrazione efficace per trattare o diminuire la gravità di una o più delle malattie dolorose o non dolorose qui citate. La quantità esatta richiesta varierà da soggetto a soggetto, a seconda della specie, età e condizioni generali del soggetto, la gravità dell'affezione, l'agente particolare, la sua modalità di somministrazione, e simili. I composti dell'invenzione vengono preferibilmente formulati in forma di dosaggio unitario per facilità di somministrazione e uniformità di dosaggio. L'espressione "forma di unità di dosaggio" come qui usata si riferisce ad una unità fisicamente distinta dell'agente appropriata per il soggetto da trattare. Si comprenderà, tuttavia, che l'uso giornaliero totale dei composti e composizioni dell'invenzione sarà deciso dal medico curante nell'ambito del giudizio medico. Il livello di dose efficace specifico per qualsiasi soggetto o organismo particolare dipenderà da una varietà di fattori tra cui la malattia da trattare e la gravità del disturbo; l'attività del composto specifico impiegato; la composizione specifica impiegata; l'età, il peso corporeo, la salute generale, il sesso e la dieta del soggetto; il tempo di somministrazione, via di somministrazione, e la velocità di escrezione del composto specifico impiegato; la durata del trattamento; farmaci usati in combinazione o coincidenti con il composto specifico impiegato, e fattori simili ben noti nel campo medico. Il termine "soggetto" o "paziente", come qui usato, significa un animale, preferibilmente un mammifero, e più preferibilmente un essere umano.

Le composizioni accettabili farmaceuticamente di questa invenzione possono essere somministrate ad esseri umani e altri animali per via orale, rettale, parenterale, intra-cisterna, intravaginale, intraperitoneale, topica (come da polveri, unguenti o gocce), buccale, come spray orale o nasale, o simili, a seconda della gravità dell'infezione da trattare. In certe realizzazioni, i composti dell'invenzione possono essere somministrati per via orale o parenterale a livelli di dosaggio da circa 0,01 mg/kg a circa 50 mg/kg e preferibilmente da circa 1 mg/kg

a circa 25 mg/kg, di peso corporeo del soggetto al giorno, una o più volte al giorno, per ottenere l'effetto terapeutico desiderato.

Forme di dosaggio liquide per somministrazione orale comprendono, ma non sono limitate a, emulsioni, microemulsioni, soluzioni, sospensioni, sciroppi ed elisir accettabili farmaceuticamente. Oltre ai composti attivi, le forme di dosaggio liquide possono contenere diluenti inerti comunemente usati nella tecnica, come, per esempio, acqua o altri solventi, agenti solubilizzanti ed emulsionanti come alcol etilico, alcol isopropilico, etil carbonato, etil acetato, alcol benzilico, benzil benzoato, glicole propilenico, glicole 1,3-butilenico, dimetilformammide, oli (in particolare, oli di semi di cotone, arachidi, mais, germe, oliva, ricino e sesamo), glicerolo, alcol tetraidrofurfurilico, polietilenglicoli ed esteri di acidi grassi di sorbitano, e loro miscele. Oltre a diluenti inerti, le composizioni orali possono anche comprendere coadiuvanti come agenti bagnanti, emulsionanti e agenti sospendenti, agenti dolcificanti, aromatizzanti e profumanti.

Preparazioni iniettabili, per esempio, sospensioni acquose o oleose sterili iniettabili possono essere formulate secondo la tecnica nota usando agenti disperdenti o bagnanti e agenti sospendenti adatti. La preparazione iniettabile sterile può anche essere una soluzione, sospensione o emulsione iniettabile sterile in un diluente o solvente non tossico accettabile per via parenterale, per esempio, come una soluzione in 1,3-butandiolo. Tra i veicoli e solventi accettabili che possono essere impiegati ci sono acqua, soluzione di Ringer, U.S.P. e soluzione di cloruro di sodio isotonica. Inoltre, oli fissi sterili vengono convenzionalmente impiegati come solvente o mezzo di sospensione. A tale scopo può essere impiegato qualsiasi olio fisso blando compresi mono- o digliceridi sintetici. Inoltre, acidi grassi come acido oleico vengono usati nella preparazione di iniettabili.

Le formulazioni iniettabili possono essere sterilizzate, per esempio, mediante filtrazione attraverso un filtro che trattiene i batteri, o incorporando agenti sterilizzanti sotto forma di composizioni solide sterili che possono essere disciolte o disperse in acqua sterile o altro mezzo iniettabile sterile prima dell'uso.

Per prolungare l'effetto di un composto dell'invenzione, è spesso desiderabile rallentare l'assorbimento del composto da iniezione sottocutanea o intramuscolare. Ciò può essere realizzato mediante l'uso di una sospensione liquida di materiale cristallino o amorfo con scarsa solubilità in acqua. Il tasso di assorbimento del

composto dipende quindi dalla sua velocità di dissoluzione che, a sua volta, può dipendere dalla dimensione dei cristalli e forma cristallina. In alternativa, un ritardato assorbimento di una forma di composto somministrata per via parenterale viene ottenuto sciogliendo o sospendendo il composto in un veicolo oleoso. Forme di deposito iniettabili vengono realizzate formando matrici microincapsulate del composto in polimeri biodegradabili come polilattide-poliglicolide. A seconda del rapporto tra composto e polimero e della natura del particolare polimero impiegato, il tasso di rilascio del composto può essere regolato. Esempi di altri polimeri biodegradabili includono poli(ortoesteri) e poli(anidridi). Formulazioni iniettabili per deposito vengono preparate anche intrappolando il composto in liposomi o microemulsioni che sono compatibili con i tessuti del corpo.

Composizioni per somministrazione rettale o vaginale sono preferibilmente supposte che possono essere preparate miscelando i composti di questa invenzione con adatti eccipienti o veicoli non irritanti come burro di cacao, polietilenglicole o una cera per supposta che sono solidi a temperatura ambiente ma liquidi alla temperatura corporea e perciò fondono nel retto o nella cavità vaginale e rilasciano il composto attivo.

Forme di dosaggio solide per somministrazione orale comprendono capsule, compresse, pillole, polveri e granuli. In tali forme di dosaggio solide, il composto attivo viene miscelato con almeno un eccipiente o veicolo inerte, accettabile farmaceuticamente, come citrato di sodio o fosfato dicalcico e/o a) riempitivi o diluenti come amidi, lattosio, saccarosio, glucosio, mannitolo, e acido silicico, b) leganti, come, per esempio, carbossimetilcellulosa, alginati, gelatina, polivinilpirrolidone, saccarosio e gomma arabica, c) umettanti come glicerolo, d) agenti disgreganti come agar - agar, carbonato di calcio, amido di patata o di tapioca, acido alginico, certi silicati, e carbonato di sodio, e) agenti ritardanti di soluzione come paraffina, f) acceleratori di assorbimento come composti di ammonio quaternario, g) agenti umettanti come, ad esempio, alcol cetilico e glicerolo monostearato, h) assorbenti come caolino e argilla di bentonite, e i) lubrificanti come talco, stearato di calcio, stearato di magnesio, polietilenglicoli solidi, sodio lauril solfato, e loro miscele. Nel caso di capsule, compresse e pillole, la forma di dosaggio può anche comprendere agenti tamponanti.

Composizioni solide di tipo simile possono anche essere impiegate come riempitivi in capsule di gelatina a ripieno molle e duro usando eccipienti come lattosio o zucchero del latte, nonché polietilenglicoli ad alto peso

molecolare e simili. Le forme di dosaggio solide di compresse, confetti, capsule, pillole e granuli possono essere preparate con rivestimenti e gusci come rivestimenti enterici e altri rivestimenti ben noti nella tecnica della formulazione farmaceutica. Esse possono opzionalmente contenere agenti opacizzanti e possono anche essere di una composizione tale da rilasciare il principio(i) attivo soltanto, o preferenzialmente, in una certa parte del tratto intestinale, opzionalmente in modo ritardato. Esempi di composizioni di incorporazione che possono essere usate comprendono sostanze polimeriche e cere. Composizioni solide di tipo simile possono anche essere impiegate come riempitivi in capsule di gelatina a ripieno molle e duro usando eccipienti come lattosio o zucchero del latte, così come polietilenglicoli ad alto peso molecolare e simili.

I composti attivi possono anche essere in forma microincapsulata con uno o più eccipienti come sopra accennato. Le forme di dosaggio solide di compresse, confetti, capsule, pillole e granuli possono essere preparate con rivestimenti e gusci come rivestimenti enterici, rivestimenti di regolazione del distacco e altri rivestimenti ben noti nella tecnica della formulazione farmaceutica. In tali forme di dosaggio solide il composto attivo può essere miscelato con almeno un diluente inerte come saccarosio, lattosio o amido. Tali forme di dosaggio possono anche comprendere, come è prassi normale, altre sostanze oltre a diluenti inerti, ad esempio, lubrificanti di pastigliatura e altri coadiuvanti di pastigliatura come stearato di magnesio e cellulosa microcristallina. Nel caso di capsule, compresse e pillole, le forme di dosaggio possono anche comprendere agenti tamponanti. Esse possono opzionalmente contenere agenti opacizzanti e possono anche essere di una composizione tale da rilasciare il principio(i) attivo soltanto, o preferenzialmente, in una certa parte del tratto intestinale, opzionalmente in modo ritardato. Esempi di composizioni di incorporazione che possono essere usate comprendono sostanze polimeriche e cere.

Forme di dosaggio per la somministrazione topica o transdermica di un composto di questa invenzione includono unguenti, paste, creme, lozioni, gel, polveri, soluzioni, spray, inalanti o cerotti. Il componente attivo viene miscelato in condizioni sterili con un veicolo accettabile farmaceuticamente e qualsiasi conservante o tampone che può essere richiesto. Formulazione oftalmica, gocce auricolari e gocce oculari sono anche contemplate nel campo di questa invenzione. Inoltre, l'invenzione contempla l'uso di cerotti transdermici, che

hanno il vantaggio aggiuntivo di fornire rilascio regolato di un composto al corpo. Tali forme di dosaggio vengono preparate sciogliendo o rilasciando il composto in un mezzo appropriato. Promotori di assorbimento possono anche essere usati per aumentare il flusso del composto attraverso la pelle. Il tasso può essere regolato fornendo una membrana di regolazione del tasso o disperdendo il composto in una matrice polimerica o gel.

Come descritto in generale sopra, i composti dell'invenzione sono utili come inibitori di canali del sodio dipendenti da potenziale. In una realizzazione, i composti e le composizioni dell'invenzione sono inibitori di NaV1.8 e quindi, senza voler essere vincolati da alcuna teoria particolare, i composti e composizioni sono particolarmente utili per trattare o diminuire la gravità di una malattia, condizione o disturbo in cui l'attivazione o iperattività di NaV1.8 è implicata nella malattia, condizione o disturbo. Quando l'attivazione o l'iperattività di NaV1.8 è implicata in una particolare malattia, condizione o disturbo, la malattia, condizione o disturbo può anche essere indicato come una "malattia, condizione o disturbo mediata da NaV1.8". Pertanto, in un altro aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per il trattamento o diminuzione della gravità di una malattia, condizione o disturbo in cui l'attivazione o iperattività di NaV1.8 è implicata nello stato di malattia.

L'attività di un composto utilizzato in questa invenzione come un inibitore di NaV1.8 può essere saggiata secondo metodi descritti generalmente negli esempi qui riportati, o secondo metodi disponibili agli esperti nella tecnica.

Agenti terapeutici aggiuntivi

Si comprenderà anche che i composti e composizioni accettabili farmaceuticamente dell'invenzione possono essere impiegati in terapie combinate, cioè, i composti e composizioni accettabili farmaceuticamente possono essere somministrati contemporaneamente a, prima, o dopo, una o più di altre terapie o procedure mediche desiderate. La particolare combinazione di terapie (farmaci o procedure) da impiegare in regime combinato terrà conto della compatibilità dei farmaci e/o delle procedure desiderate e dell'effetto terapeutico desiderato da raggiungere. Si noterà anche che le terapie impiegate possono ottenere un effetto desiderato per lo stesso disturbo (per esempio, un composto dell'invenzione può essere somministrato in concomitanza con un altro agente usato per trattare la stessa malattia), oppure possono ottenere effetti differenti (ad esempio, regolazione di

eventuali effetti negativi). Come qui usato, agenti terapeutici aggiuntivi che sono normalmente somministrati per trattare o prevenire una particolare malattia o condizione, sono noti come "appropriati per la malattia, o condizione, che deve essere trattata". Ad esempio, agenti terapeutici aggiuntivi illustrativi includono, ma non sono limitati a: analgesici non oppiacei (indoli come Etodolac, indometacina, Sulindac, Tolmetin; naftilalcanoni come Nabumetone; oxicam quali Piroxicam; derivati di para-amminofenolo, come paracetamolo; acidi propionici come Fenoprofene, Flurbiprofene, Ibuprofene, Ketoprofene, Naprossene, Naprossene sodico, Oxaprozin; salicilati, come Aspirina, colina magnesio trisalicilato, Diflunisal; fenamati come acido meclofenamico, acido mefenamico, e pirazoli come Fenilbutazone); o agonisti oppioidi (narcotici) (come codeina, fentanil, idromorfone, Levorfanolo, meperidina, metadone, morfina, ossicodone, ossimorfone, propossifene, buprenorfina, butorfanolo, Dezocine, Nalbuphine, e Pentazocina). Inoltre, approcci analgesici non farmacologici possono essere usati in combinazione con la somministrazione di uno o più composti dell'invenzione. Ad esempio, si possono utilizzare anche approcci anestesiolgici (infusione intraspinale, blocco neurale), neurochirurgici (neurolisi delle vie del SNC), neurostimolatori (stimolazione nervosa elettrica transcutanea, stimolazione della colonna dorsale), fisiatrici (fisioterapia, dispositivi ortesici, diatermia) o psicologici (metodi cognitivi-ipnosi, "biofeedback", o metodi comportamentali). Altri agenti o approcci terapeutici appropriati sono descritti in generale nel Manuale Merck, diciannovesima edizione, Ed. Robert S. Porter e Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., una sussidiaria di Merck & Co. Inc., 2011, e nel sito web della Food and Drug Administration, www.fda.gov.

In un'altra realizzazione, agenti terapeutici appropriati aggiuntivi sono scelti tra i seguenti:

- (1) un analgesico oppiaceo, per esempio morfina, eroina, idromorfone, ossimorfone, levorfanolo, levallorfanolo, metadone, meperidina, fentanil, cocaina, codeina, diidrocodeina, ossicodone, idrocodone, propossifene, nalmefene, nalorfina, naloxone, naltrexone, buprenorfina, butorfanolo, nalbufina o pentazocina;
- (2) un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS), ad esempio, aspirina, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenbufene, fenoprofene, flufenisal, flurbiprofene, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, ketorolac, acido meclofenamico, acido mefenamico, meloxicam, nabumetone, naproxene, nimesulide, nitroflurbiprofene,

olsalazina, oxaprozin, fenilbutazone, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetin o zomepirac;

(3) un sedativo barbiturico, ad esempio amobarbitale, aprobarbitale, butabarbitale, butalbitale, mephobarbitale, metharbitale, metoexitale, pentobarbitale, phenobarbitale, secobarbitale, talbutal, theamylale o tiopentale;

(4) una benzodiazepina ad azione sedativa, ad esempio clordiazepossido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;

(5) un antagonista di istamina (H₁) avente azione sedativa, ad esempio difenidramina, pirlaminae, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;

(6) un sedativo, come glutetimmide, meprobamato, metaqualone o dicloralfenazone;

(7) un rilassante muscolare scheletrico, ad esempio baclofen, carisoprodo, Clorzoxazone, ciclobenzaprina, metocarbamolo o orfrenadina;

(8) un antagonista del recettore NMDA, ad esempio dextrometorfano ((+)-3-idrossi-N- metilmorfinano) o suo metabolita dextrorfano ((+)-3-idrossi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirrolochinolina chinina, acido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarbossilico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulazione combinata di morfina e dextrometorfano), topiramato, neramexane o perzinfotel incluso un antagonista di NR2B, ad es. ifenprodile, traxoprodile o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-idrossi-1-piperidinil]-1-idrossietil-3,4-diidro-2(1H)-chinolinone};

(9) un alfa-adrenergico, ad es. doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinile, o 4-ammino-6,7-dimetossi-2-(5-metan-solfonammido-1,2,3,4- tetraidroisochinol-2-il)-5-(2-piridil)chinazolina;

(10) un antidepressivo triciclico, ad es. desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;

(11) un anticonvulsivo, ad es. carbamazepina (Tegretol®), lamotrigina, topiramato, lacosamide (Vimpat®) o valproato;

(12) un antagonista di tachichinina (NK), particolarmente un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, ad es. (alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-8,9,10,11-tetraidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin-6-13-dione (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etossi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metossi-

5-(trifluorometossi)fenil]-metilammino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);

(13) un antagonista muscarinico, ad es. oxibutinin, tolterodine, propiverine, tropsio cloruro, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;

(14) un inibitore selettivo di COX-2, ad es. celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;

(15) un analgesico di catrame di carbone, in particolare paracetamolo;

(16) un neurolettico come droperidolo, clorpromazina, aloperidolo, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidone, ziprasidone, quetiapina, sertindolo, aripiprazolo, sonepiprazole, blonanserin, iloperidone, perospirone, raclopride, zotepine, bifeprunox, asenapina, lurasidone, amisulpride, balaperidone, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotan;

(17) un agonista (ad esempio resinferatossina o civamide) o antagonista (ad esempio capsazepina, GRC-15300) del recettore di vanilloidi;

(18) un beta-adrenergico, come propranololo;

(19) un anestetico locale, come mexiletine;

(20) un corticosteroide come il desametasone;

(21) un agonista o antagonista del recettore 5-HT, in particolare un agonista di 5-HT_{1B/1D} come eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan o rizatriptan;

(22) un antagonista del recettore 5-HT_{2A}, come R(+)-alfa-(2,3-dimetossifenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanolo (MDL- 100907);

(23) un analgesico colinergico (nicotinico), come ispronocina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-ammina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetossi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;

(24) Tramadol®, Tramadol ER (Ultram ER®), Tapentadolo ER (Nucynta®);

(25) un inibitore di PDE5, come 5-[2-etossi-5-(4-metil-1-piperazinil-solfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-diidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-one (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-esaidro-2-metil-6-(3,4-metilenediossifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indolo-1,4-dione (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etossi-5-(4-etil-

piperazin-1-il-1-solfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butossi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-diidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-one, 5-(5-acetil-2-propossi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-diidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-one, 5-[2-etossi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsolfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metossietil]-2,6-diidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-one, 4-[(3-cloro-4-metossibenzil)ammino]-2-[(2S)-2-(idrossimetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidine-5-carbossammide, 3-(1-metil-7-osso-3-propil-6,7-diidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propossibenzenesolfonammide;

(26) un ligando alfa-2-delta come gabapentin (Neurontin®), gabapentin GR (Gralise®), gabapentin, enacarbil (Horizant®), pregabalin (Lyrica®), 3-metil gabapentin, acido (1[alfa],3[alfa],5[alfa])(3-ammino-metil-biciclo[3.2.0]ept-3-il)-acetico, acido (3S,5R)-3-amminometil-5-metil-eptanoico, acido (3S,5R)-3-ammino-5-metil-eptanoico, acido (3S,5R)-3-ammino-5-metil-ottanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenossi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobenzil)-prolina, acido [(1R,5R,6S)-6-(amminometil)biciclo[3.2.0]ept-6-il]acetico, 3-(1-amminometil-cicloesilmetil)-4H-[1,2,4]ossadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloeptil]-metilammina, acido (3S,4S)-(1-amminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acetico, acido (3S,5R)-3-amminometil-5-metil-ottanoico, acido (3S,5R)-3-ammino-5-metil-nonanoico, acido (3S,5R)-3-ammino-5-metil-ottanoico, acido (3R,4R,5R)-3-ammino-4,5-dimetil-eptanoico e acido (3R,4R,5R)-3-ammino-4,5-dimetil-ottanoico;

(27) un cannabinoide come KHK-6188;

(28) antagonista del recettore di glutammato metabotropico sottotipo 1 (mGluR1);

(29) un inibitore della ricaptazione della serotonina come sertralina, metabolita di sertralina demetilsertalina, fluoxetine, norfluoxetine (fluoxetine desmetile metabolita), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, citalopram metabolita desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodothiepina, litoxetina, dapoxetine, nefazodone, cericlamina e trazodone;

(30) un inibitore della ricaptazione di noradrenalina (norepinefrina), come maprotiline, lofeprammina, mirtazepine, ossaprotiline, fezolammina, tomoxetine, mianserin, bupropion, bupropion metabolita idrossibupropion, nomifensine e viloxazine (Vivalan®), in particolare un inibitore della ricaptazione di

noradrenalina selettivo come reboxetine, in particolare (S,S)-reboxetine;

(31) inibitore della ricaptazione di serotonina-noradrenalina duplice, come venlafaxine, venlafaxine metabolita O-desmetilvenlafaxine, clomipramina, clomipramina metabolita desmetilclomipramina, duloxetine (Cymbalta®), milnacipran e imipramina;

(32) un inibitore inducibile di ossido nitrico sintetasi (iNOS) come S-[2-[(1-iminoetil)ammino]etil]-L-omocisteina, S-[2-[(1-iminoetil)-ammino]etil]-4,4-diosso-L-cisteina, S-[2-[(1-iminoetil)ammino]etil]-2-metil-L-cisteina, acido (2S,5Z)-2-ammino-2-metil-7-[(1-iminoetil)ammino]-5-eptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-ammino-4-idrossi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-S-cloro-S-piridincarbonitrile; 2-[[[(1R,3S)-3-ammino-4-idrossi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrile, (2S,4R)-2-ammino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolobutanolo, 2-[[[(1R,3S)-3-ammino-4-idrossi-1-(5-tiazolil) butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrile, 2-[[[(1R,3S)-3-ammino-4-idrossi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrile, N-[4-[2-(3-clorobenzilammino)etil]fenil]tio]fenone-2-carbossammidina, NXN-462, o guanidinoetildisolfuro;

(33) un inibitore di acetilcolinesterasi come donepezil;

(34) un antagonista di prostaglandina E2 sottotipo 4 (EP4) come N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)ammino)-carbonil]-4-metilbenzenesolfonammide o acido 4-[(15)-1-({5-cloro-2-(3-fluorofenossi)piridin-3-il}carbonil)ammino)etil]benzoico;

(35) un antagonista di leucotriene B4; come acido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-idrossi-croman-7-il)-ciclopentanecarbossilico (CP- 105696), acido 5-[2-(2-Carbossietil)-3-[6-(4-metossifenil)-5E-esenil]ossifenossi]-valerico (ONO-4057) o DPC-11870;

(36) un inibitore di 5-lipossigenasi, come zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metossi-3,4,5,6-tetraidro-2H-piran-4-il])fenossi-metil]-1-metil-2-chinolone (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzochinone (CV-6504);

(37) un bloccante dei canali del sodio, come lidocaina, lidocaina più tetracaina crema (ZRS-201) o eslicarbazepina acetato;

(38) un bloccante di Na_v1.7, come XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276,

RG7893 e come quelli descritti in WO2011/140425; WO2012/106499; WO2012/112743; WO2012/125613, WO2012/116440, WO2011026240, US8883840, US8466188, o PCT/US2013/21535.

(38a) un bloccante di $\text{Na}_v1.7$ come (2-benzilspiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isopropossi-3-metil-fenil)metanone, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-metossi-4-[2-(trifluorometossi)etossi]benzoil)-2,4-dimetil-spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanone, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isobutossi-3-metossi-fenil)metanone, 1-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-[2-(3,4-dimetilfenossi)etossi]propan-2-olo, (4-butossi-3-metossi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanone, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(5-isopropossi-6-metil-2-piridil)metanone, (4-isopropossi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanone, 5-[2-metil-4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]fenil]piridina-2-carbonitrile, (4-isopropossi-3-metil-fenil)-[6-(trifluorometil)spiro[3,4-diidro-2H-pirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanone, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(3-metossi-4-[2-(trifluorometossi)etossi]benzoil)-2-metil-spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanone, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropossi-6-metil-piridina-2-carbonil)-3,3-dimetil-spiro[2,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanone, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopentilossipiridina-2-carbonil)-2-metil-spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanone, (4-isopropossi-3-metossi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanone, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopentilossipiridina-2-carbonil)-2,4-dimetil-spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanone, 1-[(3S)-2,3-dimetil-1'-[4-(3,3,3-trifluoropropossimetil)benzoil]spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanone, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-metossi-4-[(1R)-1-metilpropossi]fenil]metanone, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropossi-6-metil-piridina-2-carbonil)-2,4-dimetil-spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanone, 1-[1'-[4-metossi-3-(trifluorometil)benzoil]-2-metil-spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-

1-one, (4-isopropossi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanone, [2-metil-6-(1-metilciclopropanecarbonil)spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(3,3,3-trifluoropropossimetil)fenil]metanone, 4-bromo-N-(4-bromofenil)-3-[(1-metil-2-osso-4-piperidil)solfamoil]benzammide o (3-cloro-4-isopropossi-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)spiro[3,4-diidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanone.

(39) un bloccante di $N_{v1.8}$, come PF-04531083, PF-06372865 e come quelli descritti in WO2008/135826, WO2006/011050, WO2013/061205, US20130303535, WO2013131018, US8466188, WO2013114250, WO2014/1280808, WO2014/120815 e WO2014/120820.

(39a) un bloccante di $N_{v1.8}$ come 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide, 2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzammide, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide, 4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide, 2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide, N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometossi)fenossi)-4-(trifluorometil)benzammide, 2-(4-fluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzammide, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide, N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometossi)fenossi)-5-(trifluorometil)benzammide, 2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide, 2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide, 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide, 2-((5-fluoro-2-idrossibenzil)ossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide, N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(o-tolilossi)-5-(trifluorometil)benzammide, 2-(2,4-difluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide, N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(2-(trifluorometossi)fenossi)-5-(trifluorometil)benzammide, 2-(4-fluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide. In una realizzazione, il composto è 3-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(3-

(metilsolfonil)fenil)chinossalin-2-carbossammide, 3-(2-cloro-4-fluorofenossi)-N-(3-solfamoilfenil)chinossalin-2-carbossammide, 3-(2-cloro-4-metossifenossi)-N-(3-solfamoilfenil)chinossalin-2-carbossammide, 3-(4-cloro-2-metossifenossi)-N-(3-solfamoilfenil)chinossalin-2-carbossammide, acido 4-(3-(4-(trifluorometossi)fenossi)chinossalin-2-carbossammido)picolinico, 2-(2,4-difluorofenossi)-N-(3-solfamoilfenil)chinolin-3-carbossammide, 2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(3-solfamoilfenil)chinolin-3-carbossammide, 3-(2,4-difluorofenossi)-N-(3-solfamoilfenil)chinossalin-2-carbossammide, N-(3-solfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometossi)fenossi)chinolin-3-carbossammide, N-(3-solfamoilfenil)-3-(4-(trifluorometossi)fenossi)chinossalin-2-carbossammide, 3-(4-cloro-2-metilfenossi)-N-(3-solfamoilfenil)chinossalin-2-carbossammide, acido 5-(3-(4-(trifluorometossi)fenossi)chinossalin-2-carbossammido)picolinico, 3-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)chinossalin-2-carbossammide, 3-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(piridin-4-il)chinossalin-2-carbossammide, 3-(4-fluorofenossi)-N-(3-solfamoilfenil)chinossalin-2-carbossammide, N-(3-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metossifenossi)chinossalin-2-carbossammide, N-(4-carbamoilfenil)-3-(4-fluoro-2-metossifenossi)chinossalin-2-carbossammide, acido 4-(3-(4-(trifluorometossi)fenossi)chinossalin-2-carbossammido)benzoico, N-(4-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metossifenossi)chinossalin-2-carbossammide, acido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)benzammido)picolinico, acido 5-(2-(2,4-dimetossifenossi)-4,6-bis(trifluorometil)benzammido)picolinico, acido 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)benzammido)benzoico, acido 5-(2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-4,6-bis(trifluorometil)benzammido)picolinico, acido 4-(2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-4-(perfluoroetil)benzammido)benzoico, acido 5-(2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-4-(perfluoroetil)benzammido)picolinico, acido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)benzoico, acido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)benzammido)picolinico, acido 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-4-(perfluoroetil)benzammido)benzoico, acido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(perfluoroetil)benzammido)benzoico, acido 4-(4,5-dicloro-2-(4-(trifluorometossi)fenossi)benzammido)benzoico,

acido 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metilfenossi)benzammido)benzoico, acido 5-(4-(terz-butil)-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)benzammido)picolinico, acido 5-(4,5-dicloro-2-(4-(trifluorometossi)fenossi)benzammido)picolinico, acido 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)benzammido)benzoico, acido 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-dimetossifenossi)benzammido)picolinico, acido 5-(4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-fluorofenossi)benzammido)picolinico, acido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)benzammido)picolinico, acido 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metossifenossi)benzammido)benzoico, acido 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-difluorofenossi)benzammido)picolinico, 2-(4-fluorofenossi)-N-(3-solfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzammide, 2-(4-fluorofenossi)-N-(3-solfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzammide, 2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-N-(3-solfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzammide, 2-(4-fluorofenossi)-N-(3-solfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzammide, 2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-N-(3-solfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzammide, 2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-5-(difluorometil)-N-(3-solfamoilfenil)benzammide, 2-(4-fluorofenossi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-solfamoilfenil)benzammide, 2-(4-cloro-2-metossifenossi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-solfamoilfenil)benzammide, 2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(3-solfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzammide, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(3-solfamoilfenil)benzammide, 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(3-solfamoilfenil)benzammide, 2,4-dicloro-6-(4-cloro-2-metossifenossi)-N-(3-solfamoilfenil)benzammide, 2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(3-solfamoilfenil)benzammide, 2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(3-solfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzammide, 2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(3-solfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzammide, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-N-(3-solfamoilfenil)benzammide, 2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(3-solfamoilfenil)-4-(trifluorometossi)benzammide, 2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(3-solfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzammide, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenossi)-N-(3-solfamoilfenil)benzammide, 2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-solfamoilfenil)benzammide, 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(3-solfamoilfenil)benzammide, 2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-4-ciano-N-(3-solfamoilfenil)benzammide o N-(3-solfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometossi)fenossi)-4-(trifluorometil)benzammide.

(40) Un bloccante di $Na_v1.7$ e $Na_v1.8$ combinato, come DSP-2230 o BL-1021;

- (41) un antagonista di 5-HT₃, come ondansetron;
- (42) un agonista del recettore TRPV 1, come capsaicina (NeurogesX®, Qutenza®); e i suoi sali e solvati accettabili farmaceuticamente;
- (43) un antagonista del recettore nicotinico, come varenicline;
- (44) un antagonista del canale del calcio di tipo N, come Z-160;
- (45) un antagonista del fattore di crescita nervoso, come tanezumab;
- (46) uno stimolante di endopeptidasi, come senrebotase;
- (47) un antagonista di angiotensina II, come EMA-401;

In una realizzazione, gli agenti terapeutici addizionali appropriati sono scelti da V-116517, Pregbalin, Pregabalin a rilascio regolato, Ezogabine (Potiga®), Chetamina/amitriptilina crema topica (Amiket®), AVP-923, Perampanel (E-2007), Ralfinamide, bupivacaina transdermica (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (Carisbamate), BMS-954561 o ARC-4558.

In un'altra realizzazione, gli agenti terapeutici addizionali appropriati sono scelti da N-(6-ammino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il)acetammide; N-(6-ammino-5-(2-cloro-5-metossifenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazolo-5-carbossammide; o 3-((4-(4-(trifluorometossi)fenil)-1H-imidazol-2-il)metil)ossetan-3-ammina.

La quantità di agente terapeutico aggiuntivo presente nelle composizioni di questa invenzione non sarà più della quantità che sarebbe normalmente somministrata in una composizione comprendente tale agente terapeutico come unico agente attivo. La quantità di agente terapeutico aggiuntivo nelle composizioni qui descritte varierà da circa 10% a 100% della quantità normalmente presente in una composizione comprendente quell'agente come unico agente terapeuticamente attivo.

I composti di questa invenzione o loro composizioni accettabili farmaceuticamente possono anche essere incorporati in composizioni per il rivestimento di un dispositivo medico impiantabile, come protesi, valvole artificiali, innesti vascolari, *stent* e cateteri. Di conseguenza, l'invenzione, in un altro aspetto, include una composizione per il rivestimento di un dispositivo impiantabile comprendente un composto dell'invenzione come descritto in generale in precedenza, e nelle classi e sottoclassi qui riportate, ed un veicolo adatto per rivestire

detto dispositivo impiantabile. In ancora un altro aspetto, l'invenzione comprende un dispositivo impiantabile rivestito con una composizione comprendente un composto dell'invenzione come descritto in generale sopra, e in classi e sottoclassi nella presente, ed un veicolo adatto per rivestire detto dispositivo impiantabile. Rivestimenti idonei e la preparazione generale dei dispositivi impiantabili rivestiti sono descritti nei brevetti U.S.A. 6.099.562; 5.886.026; e 5.304.121. I rivestimenti sono tipicamente materiali polimerici biocompatibili come un polimero di idrogel, polimetildisilossano, policaprolattone, glicole polietilenico, acido polilattico, etilene vinil acetato e loro miscele. I rivestimenti possono essere opzionalmente rivestiti inoltre da un opportuno rivestimento superficiale di fluorosilicone, polisaccaridi, polietilenglicole, fosfolipidi o loro combinazioni per conferire caratteristiche di rilascio regolato nella composizione.

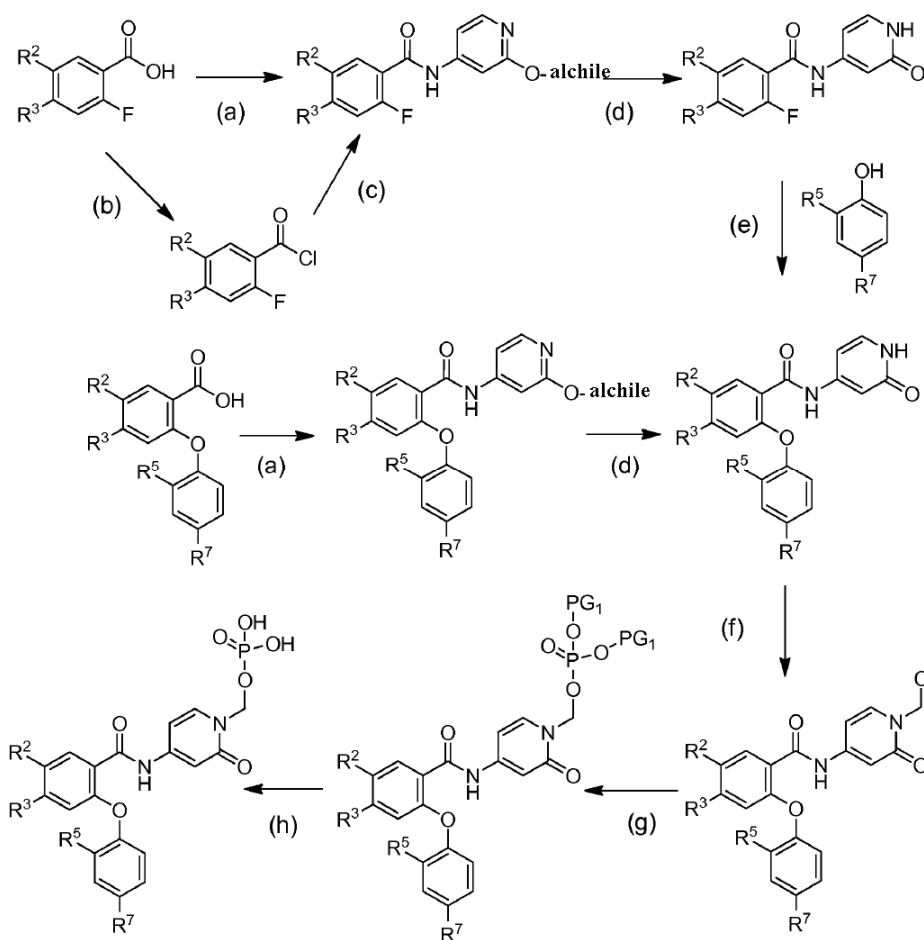
Un altro aspetto dell'invenzione si riferisce all'inibizione di attività di $NaV1.8$ in un soggetto, il quale metodo comprende il somministrare al soggetto un composto di formula I o una composizione comprendente detto composto. Ancora un altro aspetto dell'invenzione riguarda l'inibizione di attività di $Na_v1.8$ in un campione biologico, il cui metodo comprende mettere a contatto detto campione biologico con un composto di formula I o una composizione comprendente detto composto. Il termine "campione biologico", come usato nella presente, include, senza limitazione, colture cellulari o loro estratti; materiale da biopsia ottenuto da un mammifero o suoi estratti; e sangue, saliva, urina, feci, sperma, lacrime o altri fluidi corporei o loro estratti.

Inibizione di attività di $Na_v1.8$ in un campione biologico è utile per una varietà di scopi noti ad esperti nella tecnica. Esempi di tali scopi includono, ma non sono limitati a, lo studio dei canali del sodio nei fenomeni biologici e patologici; e la valutazione comparativa dei nuovi inibitori del canale del sodio.

SCHEMI ED ESEMPI

I composti dell'invenzione possono essere preparati facilmente usando i seguenti metodi. Illustrato sotto nello Schema 1 è un metodo generale per preparare i composti della presente invenzione.

Schema 1: Preparazione di composti di formula I, dove X è $P(O)(OH)_2$;

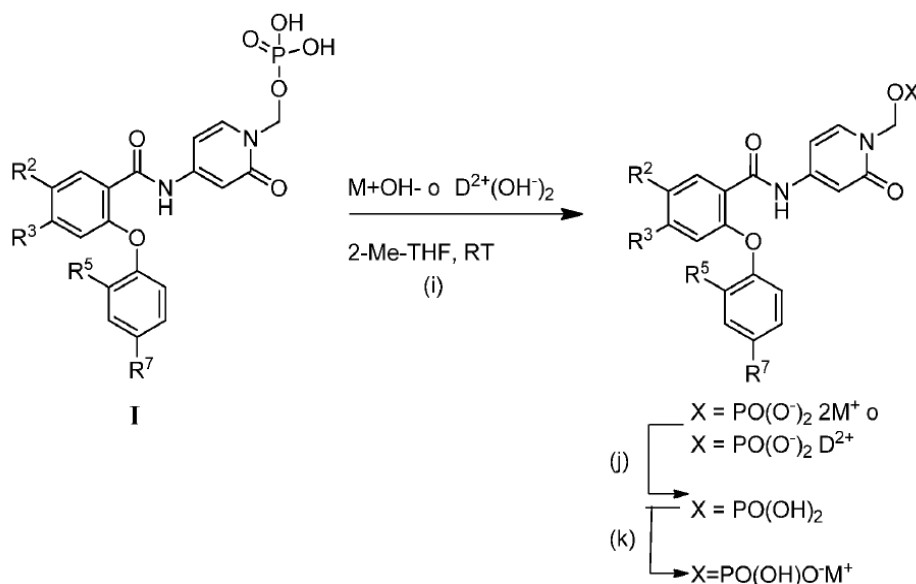


a) Alcossi piridin-4-ammina (cioè 2-metossipiridin-4-ammina), agente di accoppiamento (cioè HATU, EDCI, HOBT), base (cioè N-metilmorfolina, Et₃N), solvente (cioè, DMF, diclorometano); (b) SO₂Cl₂, DMF in un solvente (cioè, diclorometano); (c) 2-Metossipiridin-4-ammina, base (cioè, piridina), solvente (cioè, diclorometano, DMF); (d) TMSI o HBr, solvente (cioè, acetonitrile o acido acetico); (e) base (cioè, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃), solvente (cioè, DMF, NMP, diossano), calore; (f) ClCO₂CH₂Cl, solvente (cioè, CH₂Cl₂, DMF); (g) reagente di fosforilazione (cioè K(PG₁)₂PO₄ incluso K(*t*-Bu)₂PO₄ e simili), (*n*-Bu)₄NI, solvente (cioè, DMF), base (ad es., DIPEA), calore (cioè, 70°C); (h) HOAc, H₂O, solvente (cioè, CH₃CN), calore (cioè 70°C).

Un esperto nella tecnica riconoscerebbe che i passaggi (f) e (g) in Schema 1 di cui sopra possono essere

combinati in un singolo passaggio senza isolamento del cloruro intermedio.

Schema 1A: Preparazione di composti di formula I, dove X è $\text{P(O)(O}^-\text{)}_2\text{2M}^+$, X è $\text{P(O)(O}^-\text{)}_2\text{D}^{2+}$ o X è $\text{P(O)(OH)O}^-\text{M}^+$:



(i) M^+OH^- o $\text{D}^{2+}(\text{OH}^-)_2$, 2-MeTHF; (j) aq H^+ ; (k) aq M^+OH^-

Sali di composti di formula I possono essere preparati come mostrato in Schema 1A. In passaggio (i), una soluzione di composto I trattata con M^+OH^- o $\text{D}^{2+}(\text{OH}^-)_2$ fornisce la forma dianionica del composto ($\text{X} = -\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{2M}^+$ o $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{D}^{2+}$). La forma di acido libero del composto ($\text{X} = \text{PO}(\text{OH})_2$) può essere ottenuta trattando la forma dianionica con acido acquoso. La forma monoanionica del composto ($\text{X} = \text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$) può essere preparata trattando la forma di acido libero con un equivalente di M^+OH^- .

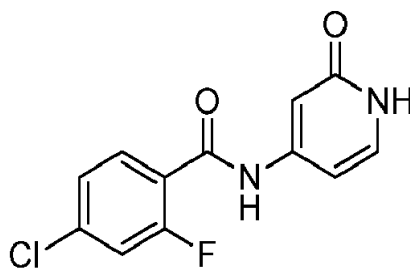
ESEMPI

Metodi generali Gli spettri ^1H NMR (400 MHz) e ^{31}P NMR (162 MHz) sono stati ottenuti come soluzioni in un solvente deuterato appropriato come dimetilsolfossido- d_6 (DMSO- d_6). Gli spettri di massa (MS) sono stati ottenuti usando un sistema LC/MS API EX Applied Biosystems. La purezza dei composti e i tempi di ritenzione sono stati determinati mediante HPLC in fase inversa usando una colonna Kinetix C18 ($50 \times 2,1$ mm, particelle da 1,7 micron) da Phenomenex (pn: 00B-4475-AN)) e una corsa a doppio gradiente da 1 a 99% di fase mobile B

per 3 minuti. Fase mobile A = H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Fase mobile B = CH₃CN (0,05% CF₃CO₂H). Portata = 2 mL/min, volume di iniezione = 3 µL e temperatura della colonna = 50°C. Cromatografia su gel di silice è stata eseguita usando gel di silice-60 con una dimensione delle particelle di 230-400 *mesh*. Piridina, diclorometano (CH₂Cl₂), tetraidrofurano (THF), dimetilformamide (DMF), acetonitrile (ACN), metanolo (MeOH) e 1,4-diossano provenivano da Baker o Aldrich e in alcuni casi i reagenti erano bottiglie Aldrich Sure-Seal tenute sotto azoto secco. Tutte le reazioni sono state agitate magneticamente, se non diversamente specificato. HATU sta per (1-[bis(dimetilammino)metilene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-ossido esafluorofosfato).

ESEMPIO 1

Preparazione di 4-cloro-2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide



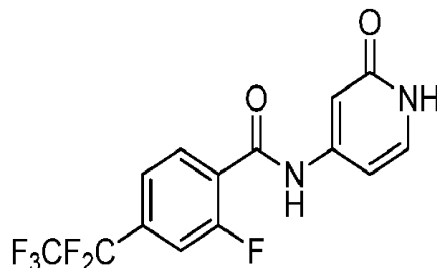
Una soluzione di acido 4-cloro-2-fluoro-benzoico (7,0 g, 40,10 mmoli), HATU (15,25 g, 40,10 mmoli), 2-metossipiridin-4-ammina (4,98 g, 40,10 mmoli) e Et₃N (22,4 mL, 160,4 mmoli) in diclorometano (63,0 mL) è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia su colonna eluendo con un gradiente di etil acetato in esani (0-50%) per dare 4-cloro-2-fluoro-N-(2-metossi-4-piridil)benzammide (4,35 g, 39%), come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 280,04, osservato 281,3 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,31 minuti (corsa di 3 minuti). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm.

A 4-cloro-2-fluoro-N-(2-metossi-4-piridil)benzammide (4,35 g, 15,50 mmoli) in acetonitrile (145,0 mL) è stato aggiunto TMSI (8,8 mL, 62,0 mmoli). La reazione è stata agitata a 50°C durante la notte. L'acetonitrile è stato evaporato e il solido grezzo è stato triturato con etil acetato. Il solido è stato isolato per filtrazione e lavato con etil acetato per dare 4-cloro-2-fluoro-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)benzammide (3,8 g, 92%). ESI-MS m/z calc.

266,02, osservato 267,1 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,23 minuti (corsa di 3 minuti). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H) ppm.

ESEMPIO 2

Preparazione di 2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzammide



Una soluzione di 4-bromo-2-fluoro-benzoil cloruro (2 g, 8,42 mmoli) in diclorometano (10,0 mL) è stata aggiunta a gocce ad una miscela di 2-metossipiridin-4-ammina (1,0 g, 8,42 mmoli), piridina (2,0 mL, 25,27 mmoli) e diclorometano (40,0 mL) a 0 °C. La miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed è stata agitata a quella temperatura durante la notte. La miscela è stata versata in 1N HCl (200 mL) e diclorometano (200 mL). Gli strati sono stati separati e lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta per dare 4-bromo-2-fluoro-N-(2-metossi-4-piridil)benzammide (1,2 g, 44%) come un solido biancastro. ESI-MS m/z calc. 323,99, osservato 325,1 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,37 minuti (corsa di 3 minuti). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm.

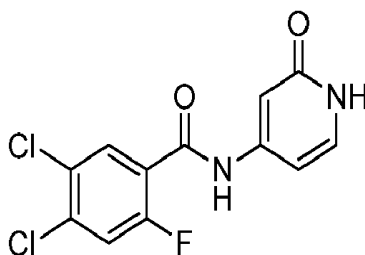
Ad una soluzione agitata di 4-bromo-2-fluoro-N-(2-metossi-4-piridil)benzammide (800 mg, 2,46 mmoli) e rame (1,6 g, 24,61 mmoli) in DMSO (15 mL), in un recipiente a pressione è stato fatto gorgogliare 1,1,1,2,2-pentafluoro-2-iodo-etano (4,1 g, 16,47 mmoli). Il recipiente è stato sigillato e riscaldato a 120 °C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua e filtrata attraverso un tappo di silice e poi estratta con etil acetato (4x). Gli estratti organici combinati, lavati con salamoia, seccati su Na₂SO₄, filtrati e evaporati ad essiccazione per dare una miscela grezza che è stata purificata mediante cromatografia su colonna usando un gradiente di etil acetato in esani (0 -40%) per dare 2-fluoro-N-(2-metossi-4-piridil)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzammide (200

mg, 22%) come un solido biancastro. ESI-MS m/z calc. 364,06, osservato 365,3 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,39 minuti (corsa di 3 minuti), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 3,85 (s, 3H) ppm.

2-fluoro-N-(2-metossi-4-piridil)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzammide (200 mg, 0,55 mmoli) in HBr in acido acetico (1,3 mL di 33% p/v, 5,49 mmoli) è stata agitata a 100 °C per 2 ore, a questo punto 1 ml di HBr in acido acetico (33 %p/v) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a 100°C per 4 ore, poi raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con acqua e si formava un precipitato. Il precipitato è stato filtrato, lavato con acqua (2x), metil-terz-butil etere freddo e seccato sotto vuoto per dare 2-fluoro-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzammide (138 mg, 72%) come un solido grigio chiaro. ESI-MS m/z calc. 350,05, osservato 351,3 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,3 minuti (corsa di 3 minuti).

ESEMPIO 3

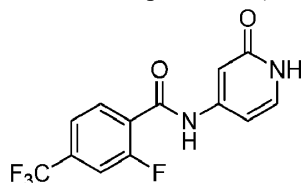
Preparazione di 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide



Una soluzione di 2-metossipiridin-4-ammina (186,2 mg, 1,5 mmoli), acido 4,5-dicloro-2-fluorobenzoico (285,1 mg, 1,36 mmoli), HATU (622,4 mg, 1,64 mmoli) e N-metilmorfolina (299,9 µL, 2,73 mmoli) in DMF (3 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e estratta con etil acetato (3x). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con acqua (3x), salamoia e seccati su Na₂SO₄, filtrati attraverso un breve tappo di silice e evaporati ad essiccazione. Il materiale è stato ripreso in HBr (in acido acetico) (6,689 mL di 33% p/v, 27,28 mmoli) e agitato a 95 °C per 16 h. La soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente, filtrata e prodotto solido lavato con acqua (2x) e poi etere (2x) e seccato sotto vuoto per dare 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)benzammide (250 mg, 61%) come un solido biancastro. ESI-MS m/z calc. 299,99, osservato 301,3 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,16 minuti (corsa di 3 minuti).

ESEMPIO 4

Preparazione di 2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (19)



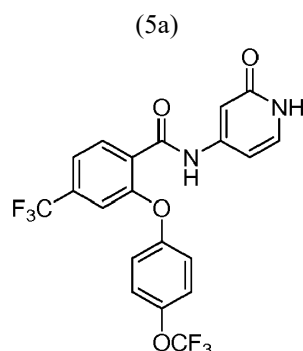
Una soluzione di 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil cloruro (25,0 g, 110,3 mmoli) in diclorometano (125,0 mL) è stata aggiunta a gocce ad una miscela di 2-metossipiridin-4-ammina (13,7 g, 110,3 mmoli), piridina (26,8 mL, 330,9 mmoli) e diclorometano (500,0 mL) a 0 °C. La miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed è stata agitata a quella temperatura durante la notte. La miscela è stata versata in 1N HCl (200 mL) e diclorometano (200 mL). Gli strati sono stati separati e lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il prodotto è stato impastato in esano, l'esano è stato decantato e il prodotto è stato seccato a pressione ridotta per dare 2-fluoro-N-(2-metossi-4-piridil)-4-(trifluorometil)benzammide (25,7 g, 74%) come un solido color crema. ESI-MS m/z calc. 314,07, osservato 315,3 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,49 minuti (corsa di 3 minuti), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,15 - 8,04 (m, 1H), 8,00 - 7,85 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 3,85 (s, 3H) ppm.

A 2-fluoro-N-(2-metossi-4-piridil)-4-(trifluorometil)benzammide (1,00 g, 3,18 mmoli) in acido acetico (6,0 mL) è stato aggiunto HBr (33% in acido acetico) (3,9 mL di 33% p/v, 15,91 mmoli) e la miscela agitata a 100 °C per 6 ore. Altro HBr (2 mL, 33% in acido acetico) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela è stata poi riscaldata a 100 °C per 2 ore prima di essere raffreddata a temperatura ambiente. La miscela è stata ripartita tra etil acetato e acqua. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (3x). Le fasi organiche combinate sono state lavate con acqua e salamoia (2x), seccate su solfato di sodio, filtrate e concentrate a pressione ridotta. Il solido è stato impastato in metil-terz-butil etere e filtrato per dare 2-fluoro-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (19) (731 mg, 76 %). ESI-MS m/z calc. 301,05, osservato 301,3 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,35 minuti (corsa di 3 minuti), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35

(d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H) ppm.

ESEMPIO 5

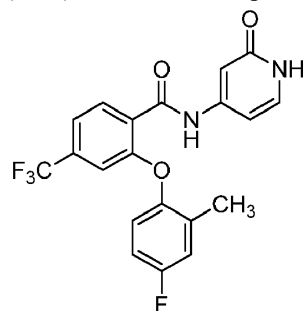
Preparazione di N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometossi)fenossi)-4-(trifluorometil)benzammide



Cs₂CO₃ (651,6 mg, 2 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di 2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (60,0 mg, 0,2 mmoli) e 4-(trifluorometossi)fenolo (259,1 µL, 2 mmoli) in DMF (1 mL) e la reazione è stata agitata a 100°C per 1 ora. La reazione è stata filtrata e purificata mediante HPLC in fase inversa usando un gradiente di acetonitrile in acqua (10-99%) e HCl come modificatore per dare N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometossi)fenossi)-4-(trifluorometil)benzammide (5a) (25,7 mg, 28%). ESI-MS m/z calc. 458,07, osservato 459,5 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,80 minuti (corsa di 3 minuti)

ESEMPIO 6

Preparazione di 2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (9a)

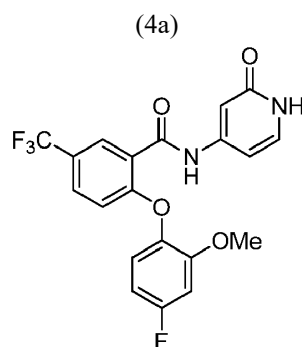


Una miscela di 2-fluoro-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-benzammide (13,6 g, 45,30 mmoli), 4-fluoro-2-metil-fenolo (17,1 g, 135,9 mmoli), Cs₂CO₃ (44,28 g, 135,9 mmoli) e DMF (340,0 mL) è stata riscaldata a 100° C per 1,5 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e è stata versata in acqua

(500 mL). La miscela è stata agitata vigorosamente per 30 min prima di essere filtrata. Il solido è stato lavato con acqua (250 mL) ed è stato impastato con metil terz-butil etere (200 mL). La miscela è stata filtrata e il solido è stato impastato con esani (2 x 400 mL) e il filtrato è stato seccato sotto vuoto per dare 2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (9a) (13,1 g, 70 %) come un solido. ESI-MS m/z calc. 406,09, osservato 407,5 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,73 minuti (corsa di 3 minuti), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 6,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H) ppm.

ESEMPIO 7

Preparazione di 2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide



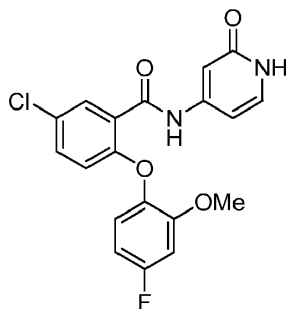
Cs₂CO₃ (651,6 mg, 2,0 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di 2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide (60,0 mg, 0,2 mmoli) e 4-fluoro-3-metossifenolo (228 µl, 2,0 mmoli) in DMF (1 mL) e la reazione è stata agitata a 100°C per 1 ora. La reazione è stata filtrata e purificata mediante HPLC in fase inversa usando un gradiente di acetonitrile in acqua (10-99%) e HCl come modificatore per dare 2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide (4a) (67,9 mg, 80%). ESI-MS m/z calc. 422,09, osservato 423,2 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,56 minuti (corsa di 3 minuti).

Seguendo una procedura simile a quella descritta sopra per composto progenitore 4a, i seguenti composti sono stati preparati da 2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide e i seguenti alcoli.

Comp. N.	Prodotto	Alcol
18a	2-(4-fluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide	4-fluorofenolo
15a	N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(o-tolilossi)-5-(trifluorometil)benzammide	2-metilfenolo
11a	2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide	2-cloro-4-fluoro-fenolo
10a	2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide	4-fluoro-2-metil-fenolo
8a	N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometossi)fenossi)-5-(trifluorometil)benzammide	4-(trifluorometossi)fenolo
17a	N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(2-(trifluorometossi)fenossi)-5-(trifluorometil)benzammide	2-(trifluorometossi)fenolo

ESEMPIO 8

Preparazione di 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide (7a)



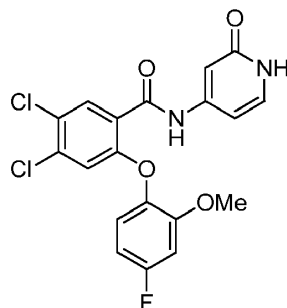
Cs₂CO₃ (879,9 mg, 2,7 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di 2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-5-clorobenzammide (72,0 mg, 0,27 mmoli) e 4-fluoro-3-metossifenolo (307,7 µl, 2,7 mmoli) in DMF (1 mL) e la reazione è stata agitata a 100°C per 1 ora. La reazione è stata filtrata e purificata mediante HPLC in fase inversa usando un gradiente di acetonitrile in acqua (10-99%) e HCl come modificatore per dare 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide(7a) (31,8 mg, 30%). ESI-MS m/z calc. 388,06, osservato 389,10 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,52 minuti (corsa di 3 minuti).

Seguendo una procedura simile a quella descritta sopra per composto progenitore 7a, i seguenti composti sono stati preparati da 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide e i seguenti alcoli.

Comp. N.	Prodotto	Alcol
12a	5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide	4-fluoro-2-metilfenolo
14a	5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide	2-cloro-4-fluorofenolo

ESEMPIO 9

Preparazione di 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide (1a)



Cs₂CO₃ (97,7 mg, 0,3 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide (30,1 mg, 0,1 mmoli) e 4-fluoro-3-metossifenolo (42,6 mg, 0,3 mmoli) in NMP

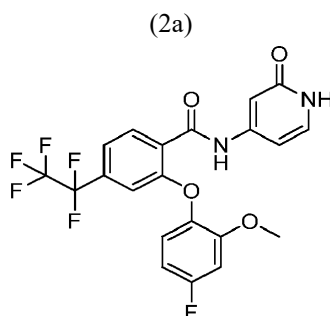
(0,5 mL) e la reazione è stata agitata a 90°C per 2 ore. La reazione è stata filtrata e purificata mediante HPLC in fase inversa usando un gradiente di acetonitrile in acqua (1-99%) e HCl come modificatore per dare 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide (1a) (13,2 mg, 30%). ESI-MS m/z calc. 422,02, osservato 423,3 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,57 minuti (corsa di 3 minuti).

Seguendo una procedura simile a quella descritta sopra per composto progenitore 1a, i seguenti composti sono stati preparati da 4,5-dicloro-2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide e i seguenti alcoli.

Comp. N.	Prodotto	Alcol
3a	4,5-dicloro-2-(4-fluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide	4-fluorofenolo

ESEMPIO 10

Preparazione di 2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzammide

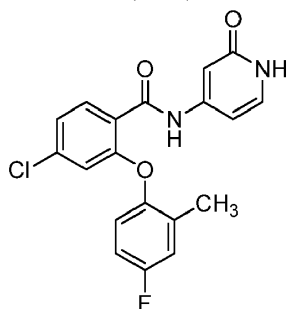


Cs₂CO₃ (69,8 mg, 0,21 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di 2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzammide (25 mg, 0,07 mmoli) e 4-fluoro-2-metossifenolo (24,4 µL, 0,2 mmoli) in NMP (0,3 mL) e la reazione è stata agitata a 100°C per 45 minuti. La miscela di reazione è stata versata in acqua : etil acetato (9:1). La miscela è stata sottoposta a scuotimento, e il solido è stato filtrato, lavato con etere, poi triturato con etil acetato e seccato per dare il prodotto desiderato. Le acque madri sono state filtrate e lavate con etil acetato per dare una seconda raccolta di materiale. Entrambi i solidi sono stati combinati e seccati sotto vuoto per dare 2-(4-fluoro-2-metossi-fenossi)-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzammide (2a)

(15,4 mg, 45%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 472,08, osservato 473,3 ($M+1$)⁺; Tempo di ritenzione: 1,62 minuti, ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,32 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,17 (dd, $J = 10,7, 2,8$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 11,3, 5,7$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H) ppm.

ESEMPIO 11

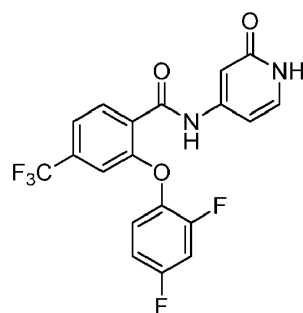
Preparazione di 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)benzammide (13a)



Ad una soluzione di 4-cloro-2-fluoro-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)benzammide (500 mg, 1,87 mmoli) in NMP (5 mL) è stato aggiunto 4-fluoro-2-metil-fenolo (709,5 mg, 5,62 mmoli) e Cs_2CO_3 (1,83 g, 5,62 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata a 90 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in acqua e estratta con etil acetato (3x). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con 3N NaOH (3x), acqua, salamoia, seccati (Na_2SO_4) e evaporati ad essiccazione. Purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice dava 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)benzammide (13a) (300 mg, 43%) come un solido rossiccio. ESI-MS m/z calc. 372,07, osservato 373,1 ($M+1$)⁺; Tempo di ritenzione: 1,5 minuti (corsa di 3 minuti), ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 6,75 (dd, $J = 5,1, 1,8$ Hz, 2H), 6,38 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H) ppm.

ESEMPIO 12

Preparazione di 2-(2,4-difluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (16a)

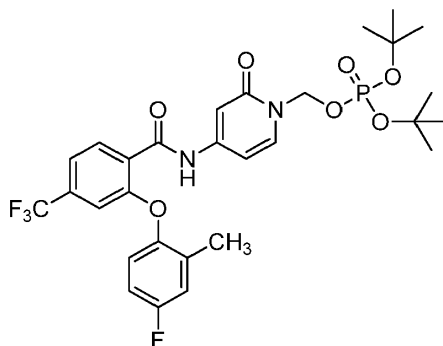


Ad una soluzione di 2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (30 mg, 0,1 mmoli) in DMF (1 mL) è stato aggiunto 2,4-difluorofenolo (130 mg, 1,0 mmoli) e CS_2CO_3 (325,8 mg, 1,0 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata a 100 °C per 1 ora. La reazione è stata raffreddata a 25 °C, filtrata e purificata mediante cromatografia in fase inversa usando un gradiente di acetonitrile in acqua (10-99%) e HCl come modificatore per dare 2-(2,4-difluorofenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (16). ESI-MS m/z calc. 410,07, osservato 411,2 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,55 minuti (corsa di 3 minuti).

ESEMPIO 13

Preparazione di N-[1-(clorometil)-2-osso-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzammide

(20)



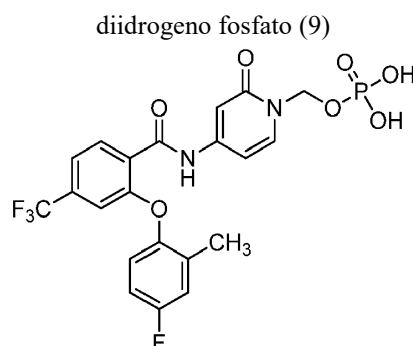
Una soluzione di 2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (9a) (406,3 mg, 1,0 mmoli) e clorometil cloroformiato (106,7 μL , 1,2 mmoli) in diclorometano (3,5 mL) e N,N-dimetilformammide (0,3 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, lavata con bicarbonato di sodio acquoso saturo, salamoia, seccata con Na_2SO_4 , filtrata e evaporata ad essiccazione per dare N-[1-(clorometil)-2-osso-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-

(trifluorometil)benzammide che è stata usata nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. ESI-MS m/z calc. 454,07, osservato 455 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 0,73 minuti (corsa da 1 minuto).

La N-[1-(clorometil)-2-osso-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzammide grezza dal precedente passaggio è stata ripresa in N,N-dimetilformammide (5 mL). Di-*terz*-butossifosforilossipotassio (496,6 mg, 2,0 mmoli) e tetrabuttilammonio ioduro (36,94 mg, 0,10 mmoli) sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata agitata a 70 °C per 4 ore. La miscela di reazione è stata poi diluita con etil acetato e lavata con acqua poi salamoia, seccata con Na₂SO₄, filtrata e evaporata ad essiccazione. Il materiale è stato purificato mediante cromatografia su colonna (40g silice, 50 - 100% EtOAc in Esani), frazioni con il prodotto sono state riunite e evaporate per dare di-*terz*-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (20) (280 mg, 45%) come un olio giallo che è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. ESI-MS m/z calc. 628,20, osservato 629 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 0,76 minuti (corsa da 1 minuto).

ESEMPIO 14

Preparazione di [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil



Una soluzione di di-*terz*-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (20) (50 mg, 0,080 mmoli) in acetonitrile (1 mL), H₂O (1 mL), e acido acetico (1 mL) è stata agitata a 70 °C per 3 ore poi evaporata ad essiccazione. Il materiale è stato poi co-evaporato con acetonitrile (3x), triturato con acetonitrile, filtrato, lavato con acetonitrile ed essiccato per dare [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (9) (20 mg, 49%) come un

solido bianco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,49 (s, 2H), 10,77 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,11 (dd, $J = 10,9, 7,6$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm, ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6 - 85% H_3PO_4 aq. come standard interno - 0 ppm) δ -1,76 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H).

Il materiale è stato inoltre purificato secondo la seguente procedura. Ad una sospensione agitata di [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (9) (30,00 mg, 0,05810 mmoli) in isopropanolo (600,0 μL) è stato aggiunto metanolo (300,0 μL) che causava il passaggio del materiale in soluzione, NaOH (14,52 μL di 4 M, 0,058 mmoli) è stato aggiunto il che causava un precipitato bianco e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. La miscela di reazione è stata poi raffreddata a 0 °C, filtrata, lavata con isopropanolo freddo e seccata sotto vuoto per dare [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (9) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 516,07, osservato 517,0 ($M+1$) $^+$; Tempo di ritenzione: 0,57 minuti (corsa UPLC da 1 min).

ESEMPIO 15

Preparazione alternativa di [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (9)

Un campione di 2-(4-fluoro-2-metilfenossi)- N -(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide monoidrato (9a) (6,0 g, 14,7 mmoli) è stato disidratato sotto vuoto a 65 °C. Una soluzione di 2-(4-fluoro-2-metilfenossi)- N -(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide anidra (9a) (5,0 g, 12,31 mmoli) e N,N -dimetilformammide (10,0 mL) in diclorometano (50,0 mL) è stata agitata a temperatura ambiente, clorometil cloroformiato (1,64 mL, 18,46 mmoli) è stato aggiunto e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per un'ora. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato, lavata con bicarbonato di sodio acquoso saturo, salamoia, seccata con solfato di sodio anidro, filtrata e evaporata ad essiccazione. Il risultante olio è stato purificato mediante cromatografia su colonna (40g silice, 20 - 100% EtOAc in Esani), frazioni di prodotto sono state riunite e evaporate per dare N -[1-(clorometil)-2-osso-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-

4-(trifluorometil)benzammide (3,26g, 7,168 mmoli) che è stata usata nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm.

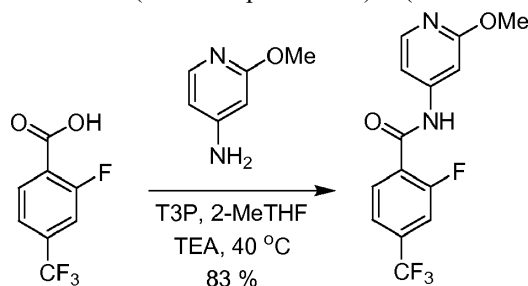
Una miscela di N-[1-(clorometil)-2-osso-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzammide (500 mg, 1,1 mmoli), di-*terz*-butossifosforilossi potassio (409,2 mg, 1,65 mmoli), tetrabutylammonio ioduro (20,3 mg, 0,05 mmoli) e diisopropiletil ammina (191,4 ul, 1,1 mmoli) in acetonitrile (10,0 ml) è stata agitata a 70 °C per un'ora. La miscela di reazione è stata poi diluita con etil acetato e lavata con acqua e salamoia e lo strato organico è stato evaporato ad essiccazione. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (4g silice, 25 - 100% EtOAc in Esani), frazioni di prodotto sono state riunite e evaporate per dare di-*terz*-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (20) (390 mg, 56%) come un solido ambrato chiaro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm.

Una soluzione di di-*terz*-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (20) (350 mg, 0,557 mmoli) in acetonitrile (7 mL), acido acetico (7 mL), e H₂O (7 mL) è stata agitata a 70 °C e la reazione di deprotezione seguita da HPLC. La deprotezione era completa dopo 1,5 ore. La miscela di reazione è stata parzialmente concentrata per rimuovere il grosso dell'acetonitrile poi toluene (100 ml) è stato aggiunto e la miscela evaporata per rimuovere in maniera azeotropica acqua e acido acetico. Alla risultante sospensione è stato aggiunto eptano (10 ml) e la sospensione distillata a 2-3 volumi (1ml). Eptano (2ml) è stato aggiunto e la sospensione inoltre agitata a temperatura ambiente e filtrata. Il solido raccolto è stato seccato *sotto vuoto* per dare [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (9) (254 mg, 88,4 %) come un solido cristallino biancastro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s, 2H), 10,77 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 5,53 (d, J =

9,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm, ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ -2,35 (t, J = 9,6 Hz, 1H) ppm.

ESEMPIO 15A

Preparazione di 2-fluoro-N-(2-metossipiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide

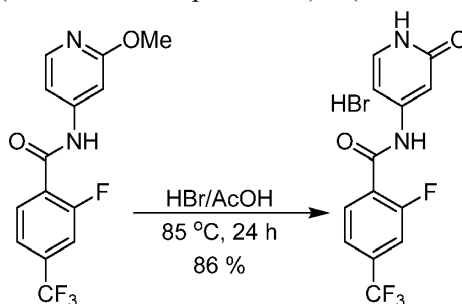


Un reattore di vetro da 50 litri con camicia è stato equipaggiato con un ingresso di N_2 , un agitatore meccanico, e un condensatore. Con l'agitatore impostato a 150 gpm e la temperatura della camicia impostata a 40 °C, 2-Me-THF (6,000 L, 3,0 vol), acido 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (2000 g, 9,610 moli), 2-metossipiridin-4-ammina (1,278 kg, 10,09 moli), e TEA (2,917 kg, 4,018 L, 28,83 moli) sono stati aggiunti al reattore, il che risultava in una soluzione ambrata chiara, leggermente torbida. Il reattore è stato commutato a regolazione di reazione e riscaldato a 35 °C. Alla soluzione è stato aggiunto T3P in 2-Me-THF (9,176 kg, 9,176 L di 50% p/p, 14,42 moli) in 30-45 min, il che risultava in una soluzione ambrata chiara. Dopo 2 ore, la reazione è stata giudicata completa mediante analisi HPLC (<2% di 1 rimanente). La reazione è stata spenta con acqua (1,000 L, 0,5 vol), che è stata aggiunta tramite imbuto per aggiunte lungo un periodo di 10 minuti al fine di regolare la reazione di spegnimento esotermica. La miscela è stata poi diluita con 2-Me-THF (8,000 L, 4,0 vol) e acqua (8,000 L, 4,0 vol) e agitata per 30 minuti a 30-40 °C. Dopo che l'agitazione è stata interrotta, gli strati sono stati lasciati separare, e lo strato acquoso è stato rimosso. Lo strato organico è stato lavato con 10% NaOH acquoso (6,000 L, 3,0 vol), l'agitazione risultava in un'emulsione. Salamoia (500,0 mL, 0,25 vol) è stata aggiunta, e la miscela è stata agitata per circa 5 minuti. Gli strati sono stati separati, e lo strato acquoso rimosso. Lo strato organico è stato lavato nuovamente con salamoia (10,00 L, 5,0 vol), e lo strato acquoso è stato drenato. Lo strato organico è stato seccato su Na_2SO_4 , e filtrato attraverso terra di diatomee (Celite). Il pannello di filtrazione è stato lavato con 2-Me-THF (4,000 L, 2,0 vol) e portato a secco. Il filtrato è stato trasferito ad un evaporatore rotante, e

distillazione parziale di solvente è stata avviata ad una temperatura del bagno di 40 °C e una pressione di 150 mbar, risultando nella formazione di solidi nella miscela. Cicloesano (10,00 L, 5,0 vol) è stato aggiunto in porzioni durante la distillazione parziale. La distillazione è stata interrotta, la miscela di reazione (~8 litri) è stata impastata sull'evaporatore rotante, e la temperatura del bagno è stata ridotta a temperatura ambiente. La miscela è stata filtrata, e il pannello di filtrazione è stato lavato con cicloesano (2,000 L, 1,0 vol) e portato a secco sotto una copertura di azoto per dare un solido giallo chiaro. Il solido è stato asportato dall'imbuto con un cucchiaino e seccato *sotto vuoto* (40 °C, <30mbar, evaporatore rotante) per dare 2-fluoro-N-(2-metossipiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (2,501 g, 7,959 moli, 83%) come un solido biancastro fine.

ESEMPIO 15B

Preparazione di 2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide bromidato

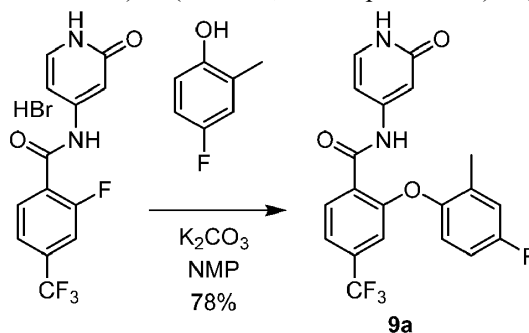


Ad un reattore di vetro da 50 litri con camicia equipaggiato con un ingresso di N₂ e un agitatore meccanico è stato aggiunto AcOH (17,50 L, 7,0 vol) e 2-fluoro-N-(2-metossipiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (2500 g, 7,956 moli), e la risultante miscela è stata agitata. Una soluzione di HBr in HOAc (5,853 kg, 3,928 L di 33% p/p, 23,87 moli) è stata aggiunta, risultante in una lieve esotermia e una soluzione ambrata chiara. La soluzione diventava di colore ambra più scuro mentre altro HBr veniva aggiunto. La temperatura della miscela di reazione è stata aumentata ad un lieve riflusso (70°C interna), in ~30 min, risultando nella generazione di una quantità sostanziale di gas (MeBr, HBr). La temperatura interna della miscela di reazione è stata poi aumentata a 85 °C in 1,5 h, e l'agitazione è stata proseguita durante la notte ad una temperatura di 85 °C. L'avanzamento della reazione è stato monitorato mediante analisi HPLC fino a completamento, che è stato ottenuto dopo circa 16 ore (<1% di 2-fluoro-N-(2-metossipiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide rimanente relativo al prodotto 2-fluoro-N-(2-

osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide bromidrato). La temperatura interna della miscela di reazione è stata ridotta da 85 a 50 °C in 30 min, e poi toluene (7,500 L, 3,0 vol) è stato aggiunto, L'agitazione è stata proseguita per 10-15 min. La temperatura interna della miscela di reazione è stata poi ridotta a 20 °C, e la miscela è stata agitata a questa temperatura per 1-2 ore. La miscela di reazione è stata poi filtrata, e il pannello di filtrazione umido è stato lavato con toluene (7,500 L, 3,0 vol) e portato a secco. Il materiale solido è stato asportato dal filtro e seccato *sotto vuoto* (40 °C, 10-25 mbar, evaporatore rotante) per dare 2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide bromidrato (2609 g, 6,846 moli, 86 %) come un solido cristallino bianco.

ESEMPIO 15C

Preparazione di 2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (9a)

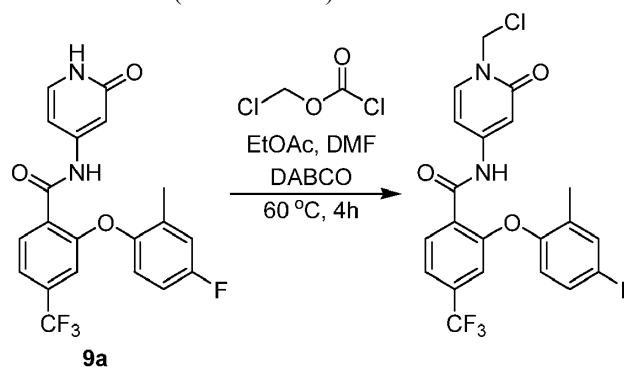


Ad un reattore di vetro da 50 litri con camicia equipaggiato con un ingresso di N₂ e un agitatore meccanico è stato aggiunto 1-metil-2-pirrolidinone (NMP) (3,75 litri). La soluzione è stata agitata, 2-fluoro-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide sale bromidrato (1500,2 g, 3,94 moli, 1,0 eq) è stato aggiunto e seguito da NMP (1 litro), e la temperatura della camicia è stata regolata a 35°C. Carbonato di potassio (1631,9 g, 11,8 moli, 3,0 eq, 325 *mesh*) è stato poi aggiunto in porzioni in 10 minuti, durante i quali la temperatura di reazione aumentava a 40 °C. La risultante sospensione è stata trattata con una soluzione di 4-fluoro-2-metilfenolo (5, 546,1 g, 4,33 moli, 1,1 eq, AK Scientific) in NMP (2,25 litri) con agitazione, e l'imbuto per aggiunte è stato poi risciacquato con NMP (0,75 litri) per dare una sospensione arancione. La temperatura della camicia è stata innalzata a 61 °C in 30 minuti e la sospensione è stata agitata durante la notte sotto azoto, dopo di che la reazione è stata giudicata completa mediante analisi HPLC. Alla miscela di reazione è stato aggiunto 2-

metiltetraidrofurano (15 litri) e acqua (15 litri) e la miscela agitata fino allo scioglimento di tutti i solidi. L'agitazione è stata interrotta, lo strato acquoso arancione drenato, e lo strato organico lavato con acqua (7,5 litri) agitando e a temperatura di camicia di ~ 52 °C). La procedura di lavaggio acquoso è stata ripetuta 4 volte (3 X 7,5 litri di lavaggi con acqua, poi 1 X 4,5 litri di lavaggio con acqua). Il risultante impasto organico è stato agitato ad una temperatura di camicia di 50,8 °C, e isopropil acetato (6 litri, Sigma Aldrich) è stato aggiunto. La temperatura della camicia è stata abbassata in rampa a 20 °C in 30 minuti, e la sospensione è stata agitata durante la notte prima di raccogliere il solido precipitato per filtrazione. Il solido raccolto è stato riportato nel reattore, impastato in isopropil acetato con agitando per circa 2 ore, poi filtrato, risciacquato con isopropil acetato (1,5 litri) e seccato *sotto vuoto* a 65 °C per dare 1253,1 g (78%) di 2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (9a) come un solido biancastro.

ESEMPIO 15D

Preparazione di N-(1-(clorometil)-2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammide



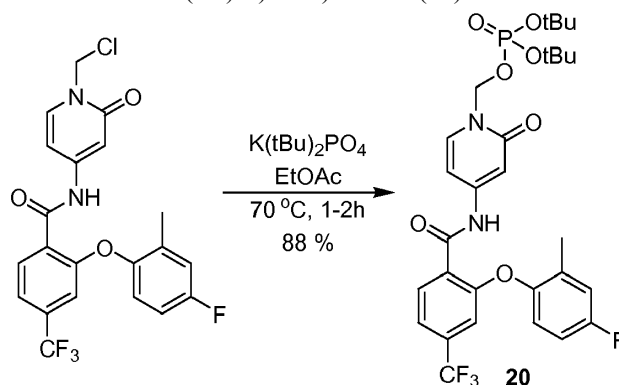
Ad un reattore di vetro da 50 litri con camicia equipaggiato con un ingresso di N₂ e un agitatore meccanico, e con una temperatura di camicia impostata a 20 °C, è stato aggiunto 2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-N-(2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzammide (9a, 2482,0g, 6,11 moli, 1,0 eq) sotto azoto. Etil acetato (25 litri) è stato aggiunto con agitazione a 100 gpm seguito da 1,4-diazabicyclo [2.2.2] ottano (DABCO) (342,6 g, 3,05 moli, 0,5 eq) e DMF (1,25 litri, Sigma-Aldrich). Clorometil cloroformiato (815 ml, 9,16 moli, 1,5 eq) è stato poi aggiunto in 30 minuti. Quando l'aggiunta di clorometil cloroformiato era completa, la temperatura della

camicia è stata innalzata a 60 °C in 30 minuti. La risultante sospensione gialla è stata agitata per 3 ore a circa 60 °C, dopo di che la reazione è stata giudicata completa mediante analisi HPLC. La temperatura della camicia è stata ridotta a 15 °C in 20 minuti prima di spegnere la reazione mediante lenta aggiunta di acqua (500 ml) in 10 minuti. Altra acqua è stata aggiunta, e la miscela agitata a 115 gpm per 15 minuti. L'agitazione è stata interrotta, lo strato acquoso è stato scartato, e lo strato organico lavato con acqua (5 litri), seguito da una soluzione satura di NaHCO₃ (137 g) in acqua (620 ml). Lo strato organico è stato seminato con 5 g di N-(1-(clorometil)-2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammide (7), e la risultante sospensione è stata parzialmente concentrata (rimossi 18,5 litri di organici) nell'evaporatore rotante (40 °C, vuoto). La risultante sospensione è stata conservata a temperatura ambiente sotto atmosfera di azoto durante la notte, durante cui materiale addizionale cristallizzava dalla soluzione. Il rimanente solvente è stato trattato con eptani aggiungendo altri eptani necessari per mantenere il volume a 10 litri. La sospensione densa è stata agitata sull'evaporatore rotante a temperatura ambiente per 45 minuti, e poi i solidi sono stati raccolti per filtrazione. Il solido biancastro è stato lavato con eptani (2,5 litri), poi seccato *sotto vuoto* (40 °C, vuoto di linea massimo) per dare 2409 g (87%) di N-(1-(clorometil)-2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammide come un solido cristallino biancastro.

ESEMPIO 15E

Preparazione di di-*terz*-butil ((4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-

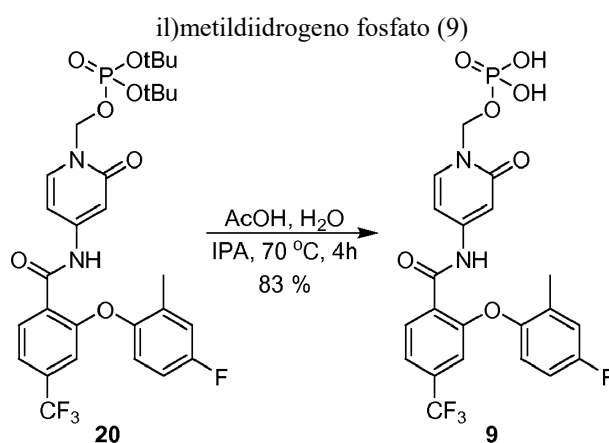
1(2H)-il)metil) fosfato (20)



Ad un reattore di vetro da 50 litri con camicia equipaggiato con un ingresso di N₂ e un agitatore meccanico, e con una temperatura di camicia impostata a 41°C, è stato aggiunto N-(1-(clorometil)-2-osso-1,2-diidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammide (1199,5 g, 2,64 moli, 1,0 eq) sotto azoto. Etil acetato (12 litri) è stato aggiunto con agitazione per produrre una sospensione. Alla miscela è stato aggiunto potassio di-*terz*-butilfosfato (792,7 g a 95% di purezza, 3,03 moli, 1,15 eq), poi TBAI (9,7 g, 0,026 moli, 0,01 eq), e la temperatura della camicia è stata innalzata a 71 °C in 20 minuti. La risultante sospensione gelatinosa è stata agitata per 4,5 ore dopo di che analisi HPLC indicava che la reazione era completa. La temperatura della camicia è stata portata a 30°C in 15 minuti, e poi acqua (6 litri) è stata aggiunta con agitazione. Lo strato acquoso è stato drenato, e poi lo strato organico è stato lavato due volte con acqua (1 X 3,6 litri, poi 1 X 2,4 litri). Lo strato organico è stato concentrato a 3,0-3,5 volumi a 40°C usando un evaporatore rotante. Eptano (1,8 litri) è stato aggiunto come anti-solvente, e poi il riscaldatore del bagno dell'evaporatore rotante è stato spento, e la miscela è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente ed è stata agitata a 40 rpm durante la notte. I solidi sono stati raccolti per filtrazione, risciacquati con eptani (1,2 litri), e poi seccati *sotto vuoto* a 45 °C per dare 1417,7g (88%) di di-*terz*-butil ((4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil) fosfato (20) come un solido cristallino ambrato chiaro.

ESEMPIO 15F

Preparazione di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1 (2H)-

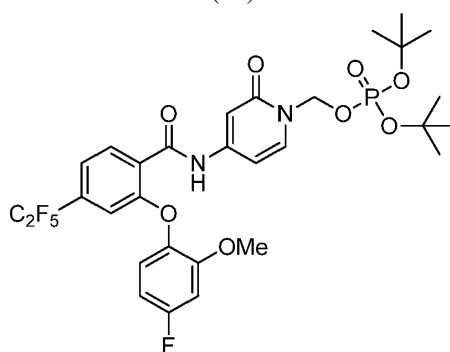


Ad un reattore di vetro con camicia da 72 litri equipaggiato con un ingresso di N₂ e un agitatore meccanico, e con una temperatura di camicia impostata a 40 °C, è stato aggiunto di-*terz*-butil ((4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil) fosfato (20, 2820,9 g, 4,49 moli, 1,0 eq) e isopropil alcol (25,4 litri, 9,0 volumi). La miscela è stata agitata a 200 gpm, e acido acetico (14,1 litri, 5,0 volumi) è stato aggiunto, risultando in una soluzione limpida. La soluzione limpida è stata filtrata e trasferita ad un reattore di vetro da 50 litri con sistema a camicia con agitazione a 100 gpm. Acqua (5,6 litri) è stata aggiunta, e la temperatura della camicia è stata innalzata a 71 °C in 20 minuti. Dopo 4,5 ore di agitazione e riscaldamento, analisi HPLC indicava che la reazione era completa. La temperatura della camicia è stata ridotta a 19 °C in 3 ore, e il prodotto iniziava a cristallizzare dalla soluzione. Il solido è stato raccolto per filtrazione, risciacquato con acetone (5 litri). Il solido è stato aggiunto nuovamente al recipiente del reattore, acetone è stato aggiunto (8,5 litri), la temperatura della camicia è stata portata a 45 °C in 10 minuti, e la sospensione è stata agitata. Dopo 40 minuti, la temperatura della camicia è stata portata a 20 °C in 30 minuti, e il solido cristallino è stato raccolto per filtrazione, risciacquato con acetone (5 litri) e seccato *sotto vuoto* a 50 °C per dare 1917,7 g (83%) di 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato (9) come un solido bianco cristallino.

ESEMPIO 15G

Preparazione di N-[1-(clorometil)-2-osso-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzammide

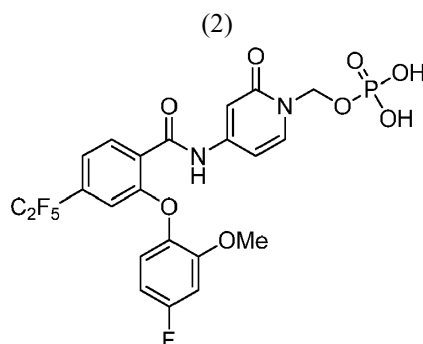
(21)



Una soluzione di 2-(4-fluoro-2-metossi-fenossi)-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzammide (2a) (99,9 mg, 0,2115 mmoli) e clorometil cloroformiato (32,73 mg, 22,04 μL , 0,2538 mmoli) in DCM (900 μL) e DMF (100 μL) è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore (sviluppo di gas). La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc, la fase organica lavata con NaHCO_3 acquoso saturo, salamoia, seccata con Na_2SO_4 e evaporata ad essiccazione. Il residuo è stato ripreso in DMF (999 μL), di-*terz*-butossifosforilossipotassio (105,0 mg, 0,4230 mmoli) e tetrabuttilammonio ioduro (7,81 mg, 0,021 mmoli) sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata agitata a 70 °C per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata, diluita con acqua e estratta con EtOAc (3x). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con acqua poi salamoia, seccati con Na_2SO_4 e evaporati ad essiccazione. Purificazione mediante cromatografia su colonna (4 g silice; 0 - 100% EtOAc in esani) forniva di-*terz*-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metossi-fenossi)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metilfosfato (21) (35 mg, 0,05039 mmoli, 23,8%) come un olio trasparente. ESI-MS m/z calc. 694,18787, osservato 695,4 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 0,78.

ESEMPIO 15H

Preparazione di N-[1-(clorometil)-2-osso-4-piridil]-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-4-(trifluorometil)benzammide

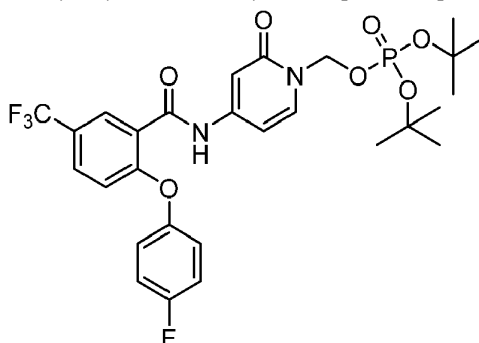


Una soluzione di di-*terz*-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metossi-fenossi)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metilfosfato (21) (35 mg, 0,05039 mmoli) in CH_3CN (700,0 μL), acqua (700,0 μL) e AcOH (700,0 μL) è stata tenuta a riflusso per 1 ora poi evaporata ad essiccazione. Il materiale è stato poi co-evaporato con CH_3CN (3x), triturato con CH_3CN , filtrato, lavato con CH_3CN e essiccato per dare 4-[[2-(4-fluoro-2-metossi-fenossi)-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (2) (13 mg,

0,02210 mmoli, 43,9%) come un solido bianco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,9, 5,9$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 10,7,2,9$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,47 (dd, $J = 7,6, 2,2$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6 -85% H_3PO_4 aq, come standard interno - 0 ppm) δ -1,93 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H) ppm.

ESEMPIO 151

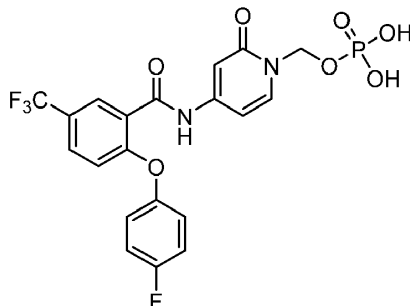
Di-*terz*-butil [4-[[2-(4-fluorofenossi)-5-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (22)



Una soluzione di 2-(4-fluorofenossi)-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzammide (18a) (98 mg, 0,2498 mmoli) e clorometil cloroformiato (38,66 mg, 26,39 μL , 0,2998 mmoli) in CH_2Cl_2 (1 mL) e DMF (100 μL) è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore (sviluppo di gas). La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc e la fase organica lavata con NaHCO_3 acquoso saturo, salamoia, seccata con Na_2SO_4 e evaporata ad essiccazione. Il residuo è stato ripreso in DMF (1 mL), di-*terz*-butossifosforilossipotassio (124,0 mg, 0,4996 mmoli) e tetrabutylammonio ioduro (9,227 mg, 0,02498 mmoli) sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata agitata a 70 °C per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata, diluita con acqua e estratta con EtOAc (3x). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua poi salamoia, seccati con Na_2SO_4 e evaporati ad essiccazione. Purificazione mediante cromatografia su colonna (4 g silice; 0 - 100% EtOAc in Hx) forniva di-*terz*-butil [4-[[2-(4-fluorofenossi)-5-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (22) (67 mg, 0,1090 mmoli, 43,7%) come un olio trasparente. ESI-MS m/z calc. 614,1805, osservato 615,5 ($\text{M}+1$)+; Tempo di ritenzione: 0,73 minuti.

ESEMPIO 15J

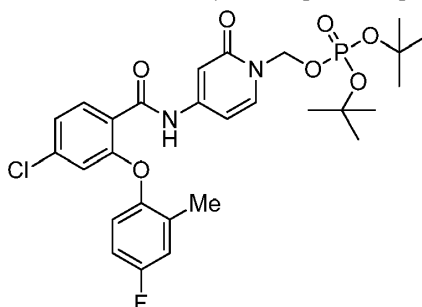
[4-[[2-(4-Fluorofenossi)-5-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (18)



Una soluzione di di-*terz*-butil [4-[[2-(4-fluorofenossi)-5-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metilfosfato (22) (67 mg, 0,1090 mmoli) in CH₃CN (1,340 mL), acqua (1,340 mL) e AcOH (1,340 mL) è stata tenuta a riflusso per 1 ora poi evaporati ad essiccazione. Il materiale è stato poi co-evaporato con CH₃CN (3x), triturato con CH₃CN, filtrato, lavato con CH₃CN ed essiccato per dare [4-[[2-(4-fluorofenossi)-5-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (18) (32 mg, 0,06052 mmoli, 55,5%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 502,0553, osservato 503,4 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,39 minuti, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 9,7 Hz, 2H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆-85% H₃PO₄ aq, come standard interno - 0 ppm) δ -2,11 (t, J = 9,6 Hz) ppm.

ESEMPIO 15K

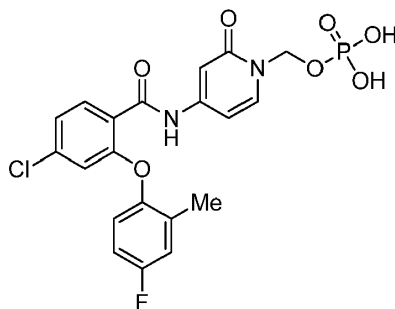
Di-*terz*-butil[4-[[4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (23)



Una soluzione di 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)benzammide (13a) (99 mg, 0,2656 mmoli) e clorometil cloroformiato (82,19 mg, 55,35 μL , 0,6374 mmoli) in THF (2 mL) è stato aggiunto DMF (0,2 mL) e CH_2Cl_2 (0,5 mL) ed è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc e la fase organica lavata con NaHCO_3 acquoso saturo, salamoia, seccata con Na_2SO_4 e evaporata ad essiccazione. Il residuo è stato ripreso in DMF (1 mL), di-*terz*-butossifosforilossipotassio (263,7 mg, 1,062 mmoli) e tetrabutylammonio ioduro (9,810 mg, 0,02656 mmoli) sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata agitata a 70 °C per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata, diluita con acqua e estratta con EtOAc (3x). Le fasi organiche sono state combinate, lavate con acqua poi salamoia, seccate con Na_2SO_4 e evaporate ad essiccazione. Purificazione mediante cromatografia su colonna (12 g silice; 0 - 100% EtOAc in Hx) forniva di-*terz*-butil [4-[[4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (23) (35 mg, 0,05882 mmoli, 22,2%) come una schiuma chiara. ESI-MS m/z calc. 594,1698, osservato 595,5 (M+1)+; Tempo di ritenzione: 0,77 minuti.

ESEMPIO 15L

[4-[[4-Cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (13)

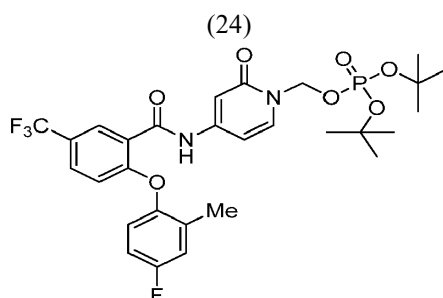


Una soluzione di di-*terz*-butil [4-[[4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (23) (35 mg, 0,05882 mmoli) in CH_3CN (700,0 μL), acqua (700,0 μL) e AcOH (0,7 mL, 12,31 mmoli) è stata riscaldata a 90 °C per 20 min poi evaporata e co-evaporata con CH_3CN (3x). Il materiale è stato tritato con CH_3CN , filtrato, lavato con CH_3CN ed essiccato per dare [4-[[4-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (13) (13 mg, 0,02558 mmoli, 43,5%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 482,0446, osservato 483,4 (M+1)+; Tempo di ritenzione: 1,41 minuti. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 7,6, 2,3$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6 -85% H_3PO_4 aq, come standard interno - 0 ppm) δ -2,15 (t, $J = 9,7$ Hz) ppm.

ESEMPIO 15M

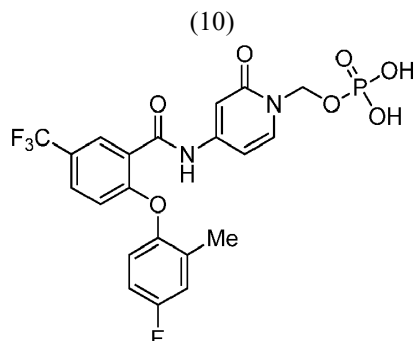
Di-*terz*-butil[4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-5-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato



Ad una soluzione di 2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-*N*-(2-osso-1H-piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamide (10a) (102 mg, 0,2510 mmoli) e clorometil cloroformiato (77,67 mg, 52,30 μL , 0,6024 mmoli) in CH_2Cl_2 (2 mL) è stato aggiunto DMF (200 μL) e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora, a questo punto, altro clorometil cloroformiato (77,67 mg, 52,30 μL , 0,6024 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 70 °C per 25 min. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc, la fase organica lavata con NaHCO_3 acquoso saturo, salamoia, seccata con Na_2SO_4 e evaporata ad essiccazione. Il residuo è stato ripreso in DMF (3 mL), di-*terz*-butossifosforilossipotassio (249,3 mg, 1,004 mmoli) e tetrabutylammonio ioduro (9,271 mg, 0,02510 mmoli) sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata agitata a 70 °C per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata, diluita con acqua e estratta con EtOAc (3x). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua poi salamoia, seccati con Na_2SO_4 e evaporati ad essiccazione. Purificazione mediante cromatografia su colonna (12 g silice; 0 - 100% EtOAc in Hx) forniva di-*terz*-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-5-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (24) (23 mg, 0,03659 mmoli, 14,6%) come un vetro trasparente. ESI-MS m/z calc. 628,19617, osservato 629,5 ($M+1$) $^+$; Tempo di ritenzione: 0,78 minuti

ESEMPIO 15N

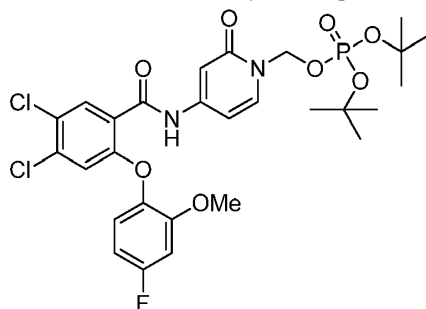
[4-[[2-(4-Fluoro-2-metil-fenossi)-5-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato



Una soluzione di di-*terz*-butil [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-5-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (24) (23 mg, 0,03659 mmoli) in CH₃CN (460,0 μL), acqua (460,0 μL) e AcOH (460,0 μL) è stata riscaldata a 90°C per 15 min poi evaporata e co-evaporata con CH₃CN (3x). Il materiale è stato triturato con CH₃CN, filtrato, lavato con CH₃CN ed essiccato per dare [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)-5-(trifluorometil)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (10) (6 mg, 0,01104 mmoli, 30,2%) come un solido bianco. ESI-MS *m/z* calc. 516,0709, osservato 517,4 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,45 minuti. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆-85% H₃PO₄ aq, come standard interno - 0 ppm) δ -2,17 (t, *J* = 9,7 Hz) ppm.

ESEMPIO 15O

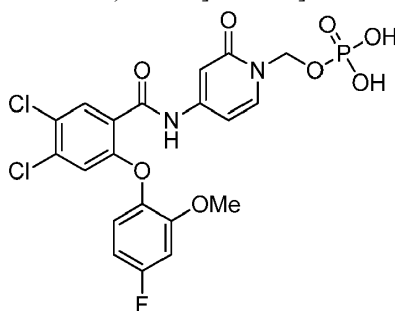
Di-*terz*-butil[4-[[4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossi-fenossi)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (25)



Ad una soluzione di 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossi-fenossi)-N-(2-osso-1H-piridin-4-il)benzamide (1a) (101 mg, 0,2386 mmoli) e clorometil cloroformiato (36,92 mg, 24,86 μ L, 0,2863 mmoli) in CH_2Cl_2 (2 mL) è stato aggiunto DMF (200 μ L) e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. A questo punto, THF (1 mL) è stato aggiunto seguito da altro clorometil cloroformiato (36,92 mg, 24,86 μ L, 0,2863 mmoli) e la miscela di reazione agitata a temperatura ambiente per 1 h. Altra DMF (1 mL) e clorometil cloroformiato (36,92 mg, 24,86 μ L, 0,2863 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 70 °C per 15 min. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc e la fase organica lavata con NaHCO_3 acquoso saturo, salamoia, seccata con Na_2SO_4 e evaporata ad essiccazione. Il residuo è stato ripreso in DMF (1,010 mL), di-*terz*-butossifosforilossipotassio (118,5 mg, 0,4772 mmoli) e tetrabutilammonio ioduro (8,813 mg, 0,02386 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione agitata a 70 °C per 4 h. La miscela di reazione è stata raffreddata, diluita con acqua e estratta con EtOAc (3x). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con acqua poi salamoia, seccati con Na_2SO_4 e evaporati ad essiccazione. Purificazione mediante cromatografia su colonna (12 g silice; 0 - 100% EtOAc in Hx) forniva di-*terz*-butil [4-[[4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossi-fenossi)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (25) (40 mg, 0,06197 mmoli, 26,0%) come un vetro trasparente. ESI-MS m/z calc. 644,12573, osservato 647,3 ($M+1$)+; Tempo di ritenzione: 0,81 minuti

ESEMPIO 15P

[4-[[4,5-Dicloro-2-(4-fluoro-2-metossi-fenossi)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (1)



Una soluzione di di-*terz*-butil [4-[[4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossi-fenossi)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil fosfato (40 mg, 0,06197 mmoli) in CH_3CN (800,0 μ L), acqua (800,0 μ L) e AcOH (800 μ L, 14,07 mmoli) è stata riscaldata a 90°C per 15 min poi evaporata e co-evaporata con CH_3CN (3x). Il materiale è stato

triturato con CH₃CN, filtrato, lavato con CH₃CN ed essiccato per dare [4-[[4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossi-fenossi)benzoil]ammino]-2-osso-1-piridil]metil diidrogeno fosfato (1) (19 mg, 0,03385 mmoli, 54,6%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 532,00055, osservato 533,3 (M+1)⁺; Tempo di ritenzione: 1,5 minuti. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,9, 5,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 10,7, 3,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 6,44 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H) ppm. ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆-85% H₃PO₄ aq, come standard interno - 0 ppm) δ -2,12 (t, J = 9,4 Hz) ppm.

Composti **3-8**, **11**, **12** e **14-17** possono essere preparati usando procedure simili a quelle descritte sopra per preparare composti **1**, **2**, **9**, **10**, **13** e **18**.

ESEMPIO 15Q

Una dispersione essiccata a spruzzo del composto 9 con 50% di HPMCAS è stata preparata come segue. Il composto 9 (14 grammi) è stato aggiunto a un beaker (1000 ml), seguito da 400 ml di THF/H₂O (95:5) e 100 mL di MeOH. Il materiale è stato agitato per 1 ora dando una soluzione leggermente torbida. In un contenitore separato, 14 grammi di idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato di grado HF (HPMCAS-HF) sono stati sciolti in 100 ml di THF e la miscela è stata agitata per 15 minuti. Le due soluzioni sono state combinate e agitate continuamente durante l'essiccazione a spruzzo usando un essiccatore a spruzzo Mini Buchi con i seguenti parametri:

T ingresso (impostata)	78°C
T uscita (inizio)	38°C
T uscita (fine)	35°C
Pressione di azoto	5171 mbar (75 psi)
Aspiratore	100 %
Pompa	20 %

Rotametro	60 mm
Pressione del filtro	-50 mbar
Temperatura del condensatore	-5°C
Tempo di corsa	3 h

Sono stati recuperati circa 18,2 g di composto 9 di forma amorfa come dispersione seccata a spruzzo (resa del 65%). La forma amorfa del composto 9 nella dispersione seccata a spruzzo è stata confermata da XRPD (figura 5) e DSC, mostrante una temperatura di transizione vetrosa di 96°C.

Una forma C amorfa pura del composto 9 è stata preparata mediante dispersione per essiccazione a spruzzo secondo le condizioni sopra discusse tranne che non è stato aggiunto alcun polimero HPMCAS. La forma C amorfa pura del composto 9 nella dispersione seccata a spruzzo è stata confermata da XRPD (Figura 6).

La struttura della forma B cristallina del composto 9 è stata confermata mediante analisi di diffrazione dei raggi X a cristallo singolo (Figura 1). Dati di diffrazione a singolo cristallo sono stati acquisiti su un diffrattometro Bruker Apex II dotato di una sorgente a tubo sigillato Cu K-alfa (radiazione Cu K α , $\gamma = 1,54178 \text{ \AA}$) e un rivelatore CCD Apex II. Per la raccolta dei dati è stato scelto un cristallo a forma di lastra incolore con dimensioni di 0,01 x 0,05 x 0,05 mm. Sono stati ottenuti tre lotti di 40 fotogrammi separati nello spazio reciproco per fornire una matrice di orientazione e parametri iniziali della cella. I parametri finali di cella sono stati ottenuti e raffinati dopo che la raccolta dei dati è stata completata sulla base della serie di dati completa.

Una serie di dati di diffrazione dello spazio reciproco è stata ottenuta con una risoluzione di 0,84 Å usando passi di 1,0° usando esposizioni di 60 secondi per ciascun fotogramma a basso angolo e 120 secondi per ciascun fotogramma ad alto angolo. L'osservazione del cristallo dopo la raccolta dei dati non ha mostrato segni di decomposizione.

I dati sono stati raccolti, raffinati e ridotti usando il software Bruker Apex. La struttura è stata risolta usando SHELXS97 (Sheldrick, 1990); programma(i) e la struttura perfezionata usando il programma SHELXL97 (Sheldrick, 1997). Il cristallo mostra una cellula monoclinica con gruppo spaziale P2₁/c. I parametri del reticolo

sono $a = 20,194(9)$ Å, $b = 9,205(4)$ Å, $c = 11,956(5)$ Å, $\beta = 95,213(8)^\circ$. Volume = $2213,4(17)$ Å³. Le riflessioni ad alto angolo erano deboli, portando ad un alto fattore R del 9,8%. Tuttavia, la struttura era ordinata e nella struttura c'era una molecola indipendente dalla simmetria.

Tabella 3. Dati analitici per composti e intermedi

Comp. N.	LCMS tempo rit. in minuti	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
1	1,50	533,3	(DMSO-d ₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,9, 5,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 10,7, 3,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 6,44 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H) ppm
1a	1,57	423,3	(DMSO-d ₆) δ 11,27 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,90 (s largo, 1H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,9, 5,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,39 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H) ppm
2	1,54	583,4	(DMSO-d ₆) δ 10,72 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,47 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H) ppm
2a	1,62	473,3	(DMSO-d ₆) δ 11,32 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H) ppm
3a	1,53	393,1	(DMSO-d ₆) δ 11,32 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,22 - 7,15 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H) ppm

Comp. N.	LCMS tempo rit. in minuti	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
4a	1,56	423,2	
5a	1,8	459,5	
6a	1,59	443,5	(DMSO-d ₆) δ 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 3H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H) ppm
7a	1,52	389,1	
8a	1,93	459,3	(DMSO-d ₆) δ 11,29 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,21 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H) ppm
9	1,79	407,1	(DMSO-d ₆) δ 11,27 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H) ppm
9a	1,79	407,1	(DMSO-d ₆) δ 11,27 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H) ppm
10	1,45	517,4	(DMSO-d ₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 2H), 7,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H) ppm
10a	1,6	407,2	(DMSO-d ₆) δ 11,77 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,3, 3,0 Hz, 1H), 7,16 (m,

Comp. N.	LCMS tempo rit. in minuti	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
			2H), 6,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H) ppm
11a	1,57	427,2	(DMSO-d ₆) δ 11,29 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,1, 5,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H) ppm
12a	1,57	373,1	
13	1,41	483,4	(DMSO-d ₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm,
13a	1,57	373,2	(DMSO-d ₆) δ 11,48 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H) ppm
14a	1,64	393,1	
15a	1,48	359,2	(DMSO-d ₆) δ 11,25 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,65 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 6,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H) ppm
16a	1,55	411,17	

Comp. N.	LCMS tempo rit. in minuti	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
17a	1,83	459,3	(DMSO-d ₆) δ 11,28 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H) ppm
18	1,39	503,4	(DMSO-d ₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 9,7 Hz, 2H) ppm
18a	1,72	393,1	(DMSO-d ₆) δ 11,40 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,30 (tdd, J = 6,9, 5,9, 3,4 Hz, 5H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H) ppm

ESEMPIO 16

SAGGI PER RIVELARE E MISURARE LE PROPRIETA' DI INIBIZIONE DI Na_v DI COMPOSTI**Metodo di saggio ottico di potenziale di membrana E-VIPR con stimolazione elettrica**

I canali del sodio sono proteine dipendenti da potenziale che possono essere attivate inducendo variazione del potenziale di membrana applicando campi elettrici. Lo strumento di stimolazione elettrica e metodi d'uso sono descritti in Ion Channel Assay Methods PCT/US01/21652 sono riportati come E-VIPR. Lo strumento comprende un manipolatore per piastra di microtitolazione, un sistema ottico per eccitare il colorante di cumarina registrando simultaneamente le emissioni di cumarina e oxonol, un generatore di forma d'onda, un amplificatore regolato a corrente o tensione, e un dispositivo per inserire elettrodi in pozzetto. Sotto regolazione integrata da calcolatore, questo strumento trasmette protocolli di stimoli elettrici programmati dall'utente a cellule all'interno

dei pozzetti della piastra di microtitolazione. Il saggio E-VIPR viene condotto secondo la seguente procedura (inclusi reagenti e soluzioni, protocollo del saggio e analisi dei dati). Per semplicità, la procedura è descritta al passato, ma sarà inteso che questa procedura si applica a tali saggi effettuati in passato (se esistenti) e a tali saggi condotti in futuro (se presenti).

24 ore prima del saggio su E-VIPR, cellule HEK esprimenti sottotipo di NaV1.8 umano sono state seminate in piastre a 384 pozzetti rivestite con poli-lisina a 15.000-20.000 cellule per pozzetto. Cellule HEK sono state coltivate in terreni (la composizione esatta è specifica per ciascun tipo cellulare e sottotipo di NaV) integrati con 10% FBS (siero di bovino fetale, qualificato; GibcoBRL #16140-071) e 1% Pen-Strep (Penicillina-Streptomicina; GibcoBRL #15140-122). Le cellule sono state coltivate in flaconi a tappo a sfiato, in 90% di umidità e 10% CO₂.

Reagenti e Soluzioni:

100 mg/mL Pluronic F-127 (Sigma #P2443), in DMSO secco

Piastre di composto: piastra a 384 pozzetti a fondo tondo, ad es. Corning 384 pozzetti in Polipropilene a fondo tondo #3656

Piastre di cellule: piastra trattata per coltura tissutale a 384 pozzetti, ad es. Greiner #781091-1B

10 mM DiSBAC₆(3) (Aurora #00-100-010) in DMSO secco

10 mM CC2-DMPE (Aurora #00-100-008) in DMSO secco

200 mM ABSCl in H₂O

Tampone di bagno 1: Glucosio 10mM (1,8g/L), Cloruro di magnesio (Anidro), 1mM (0,095g/L), Cloruro di calcio, 2mM (0,222g/L), HEPES 10mM (2,38g/L), Cloruro di potassio, 4,5mM (0,335g/L). Cloruro di sodio 160mM (9,35g/L).

Soluzione Hexyl Dye: tampone di bagno 1 + 0,5% β-ciclodestrina (preparata prima dell'uso, Sigma #C4767), 8 μM CC2-DMPE + 2,5 μM DiSBAC₆(3). Per preparare la soluzione si è aggiunto volume di stock di 10% Pluronic F127 uguale ai volumi di CC2-DMPE + DiSBAC₆(3). L'ordine di preparazione era dapprima miscelare Pluronic e CC2-DMPE, poi aggiungere DiSBAC₆(3) mentre si agita, poi aggiungere bagno 1 + β-Ciclodestrina.

Protocollo di saggio:

1) Pre-applicati i composti (in DMSO assoluto) in piastre di composto. Controllo di veicolo (DMSO assoluto), controllo positivo (20mM DMSO stock tetracaina, 125 μ M finale in saggio) e composti di prova sono stati aggiunti a ciascun pozzetto a 160x la concentrazione finale desiderata in DMSO assoluto. Il volume di piastra di composto finale era di 80 μ L (80 volte diluizione intermedia da 1 μ L DMSO applicato; 160 volte diluizione finale dopo trasferimento a piastra cellulare). La concentrazione finale di DMSO per tutti i pozzetti nel saggio era di 0,625%.

2) Preparata la soluzione di Hexyl Dye.

3) Preparate le piastre di cellule. Il giorno del saggio, il terreno è stato aspirato e le cellule sono state lavate tre volte con 100 μ l di soluzione di bagno 1, mantenendo 25 μ l di volume residuo in ciascun pozzetto.

4) Distribuiti 25 μ L per pozzetto di soluzione di Hexyl Dye in piastre cellulari. Incubate per 20-35 minuti a temperatura ambiente condizioni ambientali.

5) Distribuiti 80 μ L per pozzetto di bagno 1 in piastre di composto. Acid Yellow-17 (1 mM) è stato aggiunto e cloruro di potassio è stato modificato da 4,5 a 20 mM a seconda del sottotipo di NaV e della sensibilità del saggio.

6) Lavate le piastre cellulari tre volte con 100 μ l per pozzetto di bagno 1, lasciando 25 μ l di volume residuo. Poi trasferiti 25 μ L per pozzetto da piastre di composto a piastre di cellule. Incubate per 20-35 minuti a temperatura ambiente/condizioni ambientali.

7) Letta la piastra su E-VIPR. Usato l'amplificatore regolato in corrente per rilasciare impulsi di onde di stimolazione per 10 secondi e un regime di scansione di 200 Hz. Una registrazione pre-stimolo è stata eseguita per 0,5 secondi per ottenere la linea di base di intensità non stimolate. La forma d'onda di stimolazione è stata seguita da 0,5 secondi di registrazione post-stimolazione per esaminare il rilassamento allo stato di riposo.

Analisi dei dati

I dati sono stati analizzati e riportati come rapporti normalizzati di intensità di emissione misurate nei canali di 460 nm e 580 nm. La risposta in funzione del tempo è stata riportata come rapporti ottenuti usando la seguente

formula:

$$R(t) = \frac{(\text{intensità } 460 \text{ nm} - \text{sfondo } 460 \text{ nm})}{(\text{intensità } 580 \text{ nm} - \text{sfondo } 580 \text{ nm})}$$

I dati sono stati inoltre ridotti calcolando i rapporti (R_i) iniziale e (R_f) finale. Questi erano i valori di rapporti medi durante parte o tutto il periodo di pre-stimolazione, e durante punti temporali durante il periodo di stimolazione. La risposta allo stimolo $R=R_f/R_i$ è stata poi calcolata e riportata in funzione del tempo.

Risposte di controllo sono state ottenute eseguendo saggi in presenza di un composto con le proprietà desiderate (controllo positivo), come tetracaina, e in assenza di agenti farmacologici (controllo negativo). Risposte ai controlli negativo (N) e positivo (P) sono state calcolate come sopra. L'attività antagonista del composto A è definita come:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

dove R è la risposta in rapporto del composto di prova.

ESEMPIO 17

SAGGI ELETTROFISIOLOGICI PER ATTIVITA' DI Na_v E INIBIZIONE DI COMPOSTI DI PROVA

Elettrofisiologia "Patch clamp" è stata usata per valutare l'efficacia e selettività di bloccanti del canale del sodio in neuroni di ganglio della radice dorsale. Neuroni di ratti sono stati isolati dai gangli della radice dorsale e mantenuti in coltura per 2 fino a 10 giorni in presenza di NGF (50 ng/ml) (il terreno di coltura consisteva di NeurobasalA integrato con B27, glutammina e antibiotici). Neuroni di piccolo diametro (nocicettori, diametro 8-12 μm) sono stati identificati visivamente e sondati con elettrodi di vetro a punta fine collegati ad un amplificatore (Axon Instruments). La modalità di "voltage clamp" è stata usata per valutare la CI_{50} del composto che mantiene le cellule a -60 mV. Inoltre, la modalità "current clamp" è stata impiegata per provare l'efficacia dei composti nel bloccare la generazione di potenziale d'azione in risposta ad iniezioni di corrente. I risultati di questi esperimenti hanno contribuito alla definizione del profilo di efficacia dei composti.

Composti e intermedi scelti della presente invenzione nella presente sono attivi contro canali del sodio $Na_v1,8$ come misurato usando i saggi qui descritti e come presentato nella seguente Tabella 4.

Tabella 4. Attività CI_{50} su $Na_v1.8$

Comp. N.	$Na_v1.8$ CI_{50} (μM)
1	0,004
1a	0,001
2	0,028
2a	0,003
3a	0,006
4a	0,011
5a	0,011
6a	0,012
7a	0,013
8a	0,013
9	0,33
9a	0,014
10	0,086
10a	0,017
11a	0,028
12a	0,03
13	0,329
13a	0,03
14a	0,037
15a	0,044
16a	0,05
17a	0,051
18	0,457

Comp. N.	Na _v 1.8 CI ₅₀ (μM)
18a	0,054

ESEMPIO 18

Saggi IonWorks. Questo saggio viene eseguito per determinare l'attività per i composti della presente invenzione contro canali non Na_v1.8. Questo saggio viene condotto secondo la seguente procedura. Per semplicità, la procedura è descritta al passato, ma sarà inteso che questa procedura si applica a tali saggi effettuati in passato (se esistenti) e a tali saggi condotti in futuro (se presenti). Le correnti del sodio sono state registrate usando il sistema "patch clamp" automatizzato IonWorks (Molecular Devices Corporation, Inc.). Cellule esprimenti sottotipi di Nav sono state raccolte da coltura tissutale e poste in sospensione a 0,5-4 milioni di cellule per mL di bagno 1. Lo strumento IonWorks misurava variazioni di correnti del sodio in risposta a "voltage clamp" applicato in maniera simile al tradizionale saggio "patch clamp", tranne che in un formato a 384 pozzetti. Usando lo Ion Works, relazioni dose-risposta sono state determinate in modalità "voltage clamp" depolarizzando la cellula dal potenziale di mantenimento specifico dell'esperimento ad un potenziale di prova di circa 0 mV prima e dopo l'aggiunta del composto di prova. L'influenza del composto sulle correnti è stata misurata al potenziale di prova.

ESEMPIO 19

STUDIO DI SOLUBILITÀ ACQUOSA

La solubilità acquosa del composto 9 e 9a è stata determinata secondo la seguente procedura. I dati di solubilità sono stati determinati in condizioni ambientali equilibrando il composto con acqua su un letto di agitazione per 24 ore, seguito dalla centrifugazione e separazione delle soluzioni sature. Il valore del pH di ciascun mezzo è stato misurato prima della centrifugazione e le soluzioni sature sono state analizzate mediante HPLC. La solubilità acquosa del composto 9a in acqua era bassa (<0,001 mg/ml a pH 6,0) mentre la solubilità acquosa del composto 9 in acqua era di circa 0,3 mg/ml.

Tabella 5. Solubilità in acqua dei composti 9 e 9a:

Composto	Forma solida	pH	Solubilità (mg/mL)
----------	--------------	----	--------------------

Composto	Forma solida	pH	Solubilità (mg/mL)
9a	crystallina	6,0	< 0,001
9a	crystallina	1,2	< 0,001
9	crystallina	1	0,002
9	crystallina	3	0,11
9	crystallina	3,3	0,24
9	crystallina	5	0,42
9	crystallina	7	0,50
9	crystallina	8	2,24

ESEMPIO 20

STUDI FARMACOCINETICI

I parametri farmacocinetici di composti selezionati di questa invenzione sono stati determinati negli esperimenti descritti di seguito. Le procedure analitiche generali e specifici protocolli sperimentali sono stati impiegati come segue:

Procedure analitiche generali

Le seguenti procedure analitiche generali sono state impiegate negli esperimenti farmacocinetici descritti di seguito:

Analisi del campione. Le concentrazioni del composto 9 e del composto 9a nel plasma sono state determinate usando un metodo di cromatografia liquida ad alte prestazioni/spettrometria di massa tandem (HPLC/MS/MS). Prima dell'estrazione, i campioni di plasma sono stati diluiti usando plasma del bianco con un fattore di diluizione appropriato, secondo necessità, a seconda del livello di dose. Il composto 9a e il composto 9 insieme allo standard interno (IS) sono stati estratti dal plasma (diluito), 20 µL ciascuno, mediante precipitazione diretta di proteine con acetonitrile (rapporto 1:25 di plasma/acetonitrile). Dopo la centrifugazione, l'estratto di

supernatante (10 μ L) è stato iniettato sul sistema LC/MS/MS. Il sistema HPLC comprendeva una colonna Phenomenex Synergy Kinetix C8, 2,6 micron, diametro 2,0 mm x 75 mm di lunghezza eluita con una fase mobile a gradiente costituita da acido formico allo 0,1% in acqua o acetonitrile.

Gli analiti sono stati rilevati da MS/MS con ionizzazione per elettrospray (ESI) nella modalità di monitoraggio della reazione multipla (MRM). Il limite inferiore di quantificazione (LLOQ) era da 1 a 10 ng/mL per il composto 9a e da 2,5 a 25 ng/mL per il composto 9. L'intervallo lineare del saggio era compreso tra 1 o 10 e 10000 ng/mL per il composto 9a e 2,5 o da 25 a 10000 ng/mL per il composto 9. L'accuratezza intra-giorno e inter-giorno del saggio era compresa nel 20% dei valori nominali. La variabilità del saggio intra- e inter-giorno era \leq 20%.

Analisi dei dati farmacocinetici. I profili plasmatici tempo-concentrazione del composto 9a e del composto 9 sono stati analizzati mediante metodi farmacocinetici non compartimentali usando Watson LIMS versione 7.4 SP3 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Philadelphia, PA)

Parametri farmacocinetici chiave come AUC_{all} , AUC_{extra} , C_{max} , t_{max} , Cl , V_{ss} e $t_{1/2}$ sono stati determinati.

Analisi statistica dei dati. Sono stati calcolati i dati statistici descrittivi dei parametri farmacocinetici, compresa la media, deviazione standard (SD), usando Watson LIMS versione 7.4 SP3 o Microsoft Excel 2000.

Studio orale su scimmie

Scimmie cynomolgus maschi o femmine ($n = 3$ per gruppo di dose) hanno ricevuto dosi PO nominali singole di 10, 40, 100, 300, 500, 750 e 1000 mg/kg di composto **9** mediante sondino. Composto **9** è stato formulato in PEG400 al 30% e TPGS al 10% in acqua o TPGS al 5%, PVP-K30 al 5% in citrato 50 mM, pH 5. Gli animali sono stati tenuti a digiuno durante la notte prima della somministrazione e sono stati alimentati due ore dopo la dose. L'acqua era disponibile prima e dopo la somministrazione.

Campioni di sangue (circa 0,25 ml ciascuno) sono stati raccolti attraverso un catetere carotideo prima del dosaggio e a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 e 72 ore dopo la dose. Ogni campione di sangue è stato raccolto in una provetta che era tenuta su ghiaccio bagnato e conteneva EDTA potassio come anticoagulante. Il plasma è stato separato e conservato a circa $-70^{\circ}C$ fino all'analisi.

I campioni di plasma sono stati analizzati usando un metodo di cromatografia liquida/spettrometria di massa tandem (LC/MS/MS) per determinare le concentrazioni del composto 9a e composto 9 con un limite inferiore di quantificazione (LLOQ) compreso tra 1,00 e 10,0 ng/ml per il composto 9a, e da 10,0 a 25,0 ng/mL per composto 9. La concentrazione plasmatica rispetto ai dati temporali del composto 9a è stata sottoposta ad analisi farmacocinetica non compartimentale (PK). I risultati di questa analisi sono forniti nella Tabella 7. Per il composto 9, le concentrazioni plasmatiche erano inferiori a LLOQ per la maggior parte dei campioni e non è stato possibile eseguire analisi PK.

Tabella 7. Dati farmacocinetici da studio orale su scimmie

Dose nominale (mg/kg)	Formulazione	Analita	AUC _{extra} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
10	30%PEG400/10%TPGS/60%acqua	Comp 9a	21,5 \pm 13,7	1,13 \pm 0,187	4,67 \pm 3,06	8,57 \pm 2,75
40	5% TPGS/5%PVP-K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	62,4 \pm 23,8	4,50 \pm 0,51	3,33 \pm 1,15	9,58 \pm 3,91
100	5% TPGS/5%PVP-K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	49,6 \pm 10,7	3,34 \pm 0,34	4,00 \pm 0,00	7,04 \pm 0,36
300	5% TPGS/5%PVP-K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	93,4 \pm 22,7	5,77 \pm 1,46	2,67 \pm 1,15	11,6 \pm 2,3
500	5% TPGS/5%PVP-K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	124 \pm 6,0	5,76 \pm 1,69	6,00 \pm 3,46	9,80 \pm 1,08
750	5% TPGS/5%PVP-K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	138 \pm 47,3	7,49 \pm 3,13	6,67 \pm 4,62	13,1 \pm 3,1
1000	5% TPGS/5%PVP-	Comp	176 \pm 20,7	7,88 \pm 0,80	4,00 \pm	13,5 \pm

	K30/50mMCitrato pH5	9a			0,00	3,1
--	---------------------	----	--	--	------	-----

N=3 scimmie per livello di dose. Media \pm deviazione standard

Studio orale su ratti

Gruppi di ratti Sprague Dawley maschi e femmine (n = 3 per gruppo di dose) sono stati trattati con dosi orali nominali singole di 10, 100, 400, 640, 1000 mg/kg (per i maschi) e 30, 100, 300, 640, 1000 mg/kg (per le femmine) del composto 9 mediante sonda gastrica. Il composto 9 è stato formulato in PEG400 al 30% e TPGS al 10% in acqua o TPGS al 5%, PVP-K30 al 5% in citrato 50 mM, pH 5. Gli animali avevano libero accesso al cibo e all'acqua prima e dopo la somministrazione. Campioni di sangue (circa 0,25 ml ciascuno) sono stati raccolti attraverso un catetere carotideo prima del dosaggio e a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 e 72 ore dopo la dose. Ogni campione di sangue è stato raccolto in una provetta tenuta su ghiaccio bagnato e contenente EDTA di potassio come anticoagulante. Il plasma è stato separato e conservato a circa -70°C fino all'analisi.

I campioni di plasma sono stati analizzati usando un metodo di cromatografia liquida/spettrometria di massa tandem (LC/MS/MS) per determinare le concentrazioni del composto 9a e del composto 9 con un limite inferiore di quantificazione (LLOQ) da 1 a 25 ng/mL per il composto 9a e 2,5 a 25 ng/mL per composto 9. La concentrazione plasmatica rispetto ai dati temporali del composto 9a è stata sottoposta ad analisi farmacocinetica non compartimentale (PK). I risultati di questa analisi sono forniti nella Tabella 8. Per il composto 9, le concentrazioni plasmatiche erano inferiori a LLOQ per la maggior parte dei campioni e non è stato possibile eseguire analisi PK.

Tabella 8. Dati farmacocinetici dallo studio orale su ratti

Genere	Dose nominale (mg/kg)	Formulazione	Analita	AUC _{extra} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
Maschi	10	5% TPGS/5%PVP-K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	3,6 \pm 0,24	0,29 \pm 0,05	5,33 \pm 2,31	3,80 \pm 0,73

	100	5% TPGS/5%PVP- K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	24,8 ± 4,6	1,67 ± 0,19	8,00 ± 0,00	5,36 ± 2,37
	400	5% TPGS/5%PVP- K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	68,6 ± 25,7	3,74 ± 1,25	5,67 ± 4,04	5,20 ± 1,96
	640	5% TPGS/5%PVP- K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	74,9 ± 24,1	4,76 ± 0,98	6,00 ± 3,46	6,91 ± 1,84
	1000	5% TPGS/5%PVP- K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	88,5 ± 41,0	4,54 ± 0,91	6,67 ± 2,31	7,95 ± 2,24
Femmine	30	5% TPGS/5%PVP- K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	99,2 ± 6,88	3,33 ± 0,43	6,67 ± 2,31	10,8 ± 1,60
	100	5% TPGS/5%PVP- K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	187 ± 17,5	5,82 ± 0,58	12,0 ± 0,00	9,15 ± 0,44
	300	5% TPGS/5%PVP- K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	282 ± 74,2	7,90 ± 1,30	10,7 ± 2,31	13,1 ± 2,65
	640	5% TPGS/5%PVP- K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	324 ± 32,8	10,0 ± 1,45	9,33 ± 2,31	7,51 ± 1,86
	1000	5% TPGS/5%PVP- K30/50mMCitrato pH5	Comp 9a	345 ± 69,6	10,6 ± 3,58	13,3 ± 9,24	7,90 ± 3,37

N=3 ratti per livello di dose. Media ± deviazione standard

Studio IV su ratti

A ratti maschi Sprague Dawley (n = 3) è stata somministrata una singola dose di bolo IV nominale di 1 mg/kg di composto 9 tramite una cannula in vena giugulare. Il composto 9 è stato formulato in veicolo DMI, costituito da 35% di PEG400, 15% di etanolo, 10% di dimetil isosorbide e 40% di (5% di destrano in acqua). Gli animali

avevano libero accesso al cibo e all'acqua prima e dopo la somministrazione. Campioni di sangue (circa 0,25 ml ciascuno) sono stati raccolti attraverso un catetere carotideo prima del dosaggio e a 5 minuti, 10 minuti, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 ore dopo la somministrazione. Ogni campione di sangue è stato raccolto in una provetta tenuta su ghiaccio bagnato e contenente EDTA di potassio come anticoagulante. Il plasma è stato separato e conservato a circa -70°C fino all'analisi.

I campioni di plasma sono stati analizzati usando un metodo di cromatografia liquida/spettrometria di massa tandem (LC/MS/MS) per determinare le concentrazioni del composto 9a e del composto 9 con un limite inferiore di quantificazione (LLOQ) di 1 ng/ml per il composto 9a e 2,5 ng/mL per composto 9. I dati di concentrazione plasmatica vs. tempo sono stati sottoposti ad analisi farmacocinetica non compartimentale (PK). I risultati di questa analisi sono forniti nella Tabella 9. Per il composto 9, le concentrazioni plasmatiche erano inferiori a LLOQ per la maggior parte dei campioni e non è stato possibile eseguire analisi PK.

Tabella 9. Dati farmacocinetici dallo studio IV su ratti

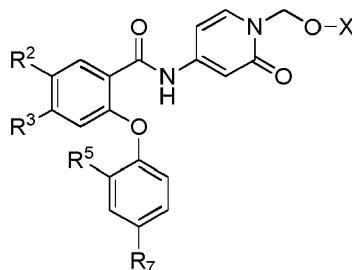
Dose (mg/kg)	Formulaz.	Analita	C0 (µg/ml)	AUC _{all} (µg*hr/ml)	AUC _{extra} (µg*hr/ml)	t1/2 (hr)	Cl (ml/min/kg)	Vss (L/kg)
1	DMI	Comp 9a	0,259	0,592	0,611	2,43	18,7	3,77

Gli studi sopra descritti dimostrano che il composto 9 viene convertito *in vivo* nel composto 9a almeno in ratti e scimmie.

Molte modifiche e varianti delle realizzazioni qui descritte possono essere apportate senza allontanarsi dal campo, come è evidente agli esperti nella tecnica. Le realizzazioni specifiche qui descritte sono offerte solo a titolo di esempio.

RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula I:



I

in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R^2 e R^3 sono indipendentemente idrogeno, alogeno, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

R^5 è idrogeno, alogeno, OH, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile possono essere sostituite con -O-;

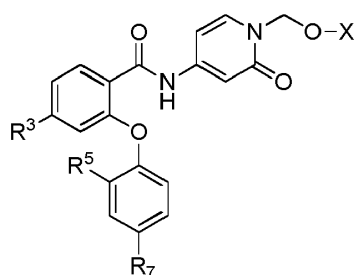
R^7 è idrogeno, alogeno, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile possono essere sostituite con -O-; e

X è $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^+M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, o $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ è un catione monovalente accettabile farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente;

a condizione che R^2 , R^3 , R^5 , e R^7 non sono simultaneamente idrogeno, in cui "alchile" rappresenta una catena idrocarburica a catena lineare o ramificata che è completamente satura o che contiene una o più unità di insaturazione.

2. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui R^2 è idrogeno, Cl o CF_3 , e/o in cui R^3 è idrogeno, Cl, CF_3 o CF_2CF_3 , e/o in cui R^5 è idrogeno, Cl, F, CH_3 , OCH_3 o OCF_3 , e/o in cui R^7 è idrogeno, fluoro o OCF_3 , e/o in cui X è $-PO(OH)_2$.

3. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto ha formula I-B:



I-B

in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R^3 è alogeno, o C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

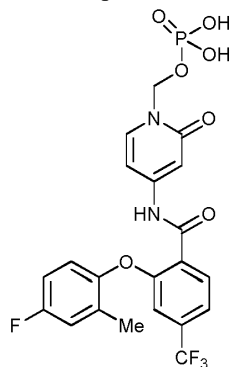
R^5 è alogeno, OH, o C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1 - C_6 alchile possono essere sostituite con -O-;

R^7 è alogeno, o C_1 - C_6 alchile in cui detto C_1 - C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1 - C_6 alchile possono essere sostituite con -O-; e

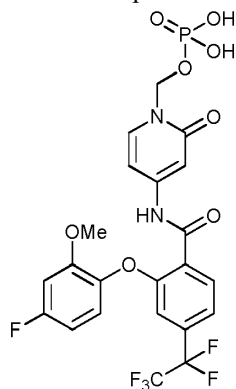
X è $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^{\cdot-}M^+$, $-PO(O^{\cdot-})_2 \cdot 2M^+$, o $-PO(O^{\cdot-})_2 \cdot D^{2+}$; M^+ è un catione monovalente accettabile farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente.

4. Composto secondo la rivendicazione 3, in cui R^3 è CF_3 , Cl o CF_2CF_3 , e/o in cui R^5 è F, CH_3 o OCH_3 , e/o in cui R^7 è F, e/o in cui (i) X è $-PO(OH)_2$ o (ii) X è $-PO(OH)O^{\cdot-}M^+$, $-PO(O^{\cdot-})_2 \cdot 2M^+$, o $-PO(O^{\cdot-})_2 \cdot D^{2+}$; M^+ è Li^+ , Na^+ o K^+ e D^{2+} è Mg^{2+} o Ca^{2+} .

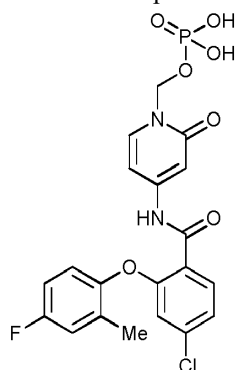
5. Composto secondo la rivendicazione 3, in cui il composto è



(4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente, o in cui il composto è

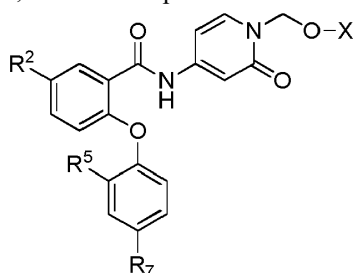


(4-(2-(4-fluoro-2-metossifenossi)-4-(perfluoroetil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente, o in cui il composto è



(4-(4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

6. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto ha formula **I-A**



I-A

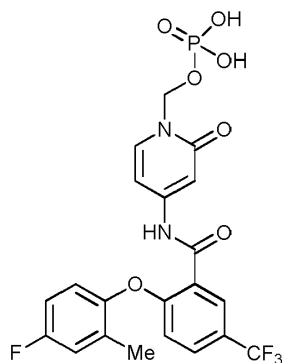
in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R^2 è alogeno, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

R^5 è alogeno, OH, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile possono essere sostituite con -O-;

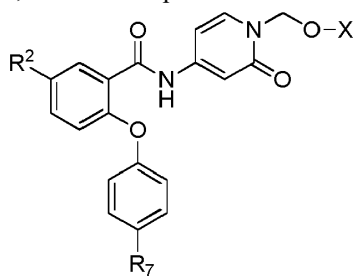
R^7 è alogeno, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile possono essere sostituite con -O-; e

X è $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^+M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, o $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ è un catione monovalente accettabile farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente, opzionalmente in cui il composto è



(4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-5-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

7. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto ha formula I-C



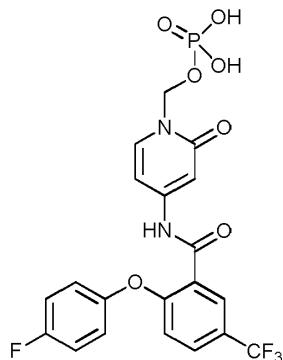
I-C

in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R^2 è alogeno, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

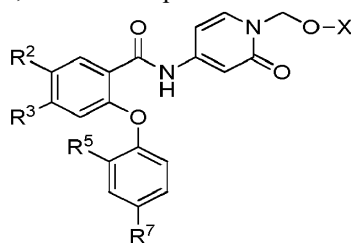
R^7 è alogeno, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile possono essere sostituite con -O-; e

X è $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, o $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ è un catione monovalente accettabile farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente, opzionalmente in cui il composto è



(4-(2-(4-fluorofenossi)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

8. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto ha formula I-G



I-G

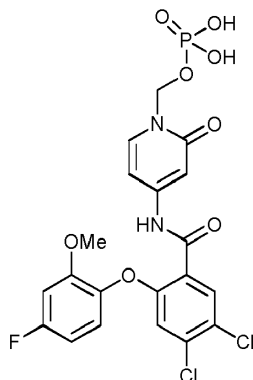
in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R^2 e R^3 sono indipendentemente alogeno, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni;

R^5 è alogeno, OH, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile possono essere sostituite con -O-;

R^7 è alogeno, o C_1-C_6 alchile in cui detto C_1-C_6 alchile è sostituito con 0-6 alogeni e in cui fino a due unità CH_2 non adiacenti di detto C_1-C_6 alchile possono essere sostituite con -O-; e

X è $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, o $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; M^+ è un catione monovalente accettabile farmaceuticamente; e D^{2+} è un catione divalente accettabile farmaceuticamente, opzionalmente in cui il composto è



(4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metossifenossi)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

9. Forma C amorfa di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato, che è caratterizzata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere usando radiazione $\text{CuK}\alpha$ avente un ampio alone senza picchi di diffrazione distinguibili.

10. Forma cristallina B di (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2H)-il)metil diidrogeno fosfato che è caratterizzata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) comprendente almeno tre posizioni di picchi approssimative (gradi $2\theta \pm 0,2$) quando misurate usando radiazione $\text{Cu K}\alpha$, scelte dal gruppo costituito da 4,4, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5, 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 e 31,3, quando lo XRPD è raccolto da 4 a 40 gradi 2θ (2θ), o che è caratterizzata da un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) comprendente almeno tre posizioni di picchi approssimative (gradi $2\theta \pm 0,2$) quando misurate usando radiazione $\text{Cu K}\alpha$, scelte dal gruppo costituito da 19,3, 22,2, 23,5, 26,3 e 30,1, quando lo XRPD è raccolto da 4 a 40 gradi 2θ (2θ), o in cui la forma cristallina B è inoltre caratterizzata da un picco endotermico avente una temperatura di attacco a 210°C gradi come misurata mediante calorimetria a scansione differenziale in cui la temperatura è scansionata a 10°C al minuto.

11. Procedimento per preparare forma cristallina B della rivendicazione 10, comprendente il portare a contatto (4-(2-(4-fluoro-2-metilfenossi)-4-(trifluorometil)benzammido)-2-ossopiridin-1(2*H*)-il)metil diidrogeno fosfato con acqua, un solvente organico, una miscela di solventi organici o una miscela di un solvente organico e acqua a una temperatura adatta, agitando per un periodo fino a 4 settimane e isolando il solido.
12. Composizione farmaceutica comprendente il composto o sale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 e da 6 a 8, la forma amorfa della rivendicazione 9 o la Forma cristallina B della rivendicazione 10, e un vettore, coadiuvante o veicolo accettabile farmaceuticamente.
13. Composizione farmaceutica comprendente il composto o sale secondo la rivendicazione 5, e un vettore, coadiuvante o veicolo accettabili farmaceuticamente.
14. Composto o sale di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 e da 6 a 8, una forma amorfa della rivendicazione 9, una forma B cristallina della rivendicazione 10, o una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 12 per uso in un metodo di inibizione di un canale del sodio dipendente da potenziale in un soggetto.
15. Composto o sale della rivendicazione 5 per uso in un metodo di inibizione di un canale del sodio dipendente da potenziale in un soggetto.
16. Composto o sale, forma amorfa, Forma B cristallina o composizione per l'uso secondo la rivendicazione 14, in cui il canale del sodio dipendente da potenziale è Na_v1.8.
17. Composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 15, in cui il canale del sodio dipendente da potenziale è Na_v1.8.
18. Composto o sale di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 e da 6 a 8, forma amorfa della rivendicazione 9, Forma B cristallina della rivendicazione 10, o composizione farmaceutica della rivendicazione 12 per uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore cronico, dolore intestinale, dolore neuropatico, dolore muscolo-scheletrico, dolore acuto, dolore infiammatorio, dolore oncologico, dolore idiopatico, dolore post-chirurgico, dolore viscerale, sclerosi multipla, sindrome di Charcot-Marie-Tooth, incontinenza, tosse patologica o aritmia cardiaca.

19. Composto o sale della rivendicazione 5 per uso in un metodo di trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore cronico, dolore intestinale, dolore neuropatico, dolore muscolo-scheletrico, dolore acuto, dolore infiammatorio, dolore oncologico, dolore idiopatico, dolore post-chirurgico, dolore viscerale, sclerosi multipla, sindrome di Charcot-Marie-Tooth, incontinenza, tosse patologica o aritmia cardiaca.

20. Composto o sale, forma amorfa, Forma B cristallina o composizione farmaceutica per l'uso secondo la rivendicazione 18, in cui (i) il metodo comprende il trattare o diminuire la gravità in un soggetto di dolore intestinale, in cui il dolore intestinale comprende dolore da malattia infiammatoria intestinale, dolore da malattia di Crohn o dolore da cistite interstiziale, (ii) il metodo comprende il trattare o diminuire la gravità in un soggetto di dolore neuropatico, in cui il dolore neuropatico comprende nevralgia post-erpetica, nevralgia diabetica, neuropatia sensoriale associata all'HIV dolorosa, nevralgia del trigemino, sindrome della bocca urente, dolore post-amputazione, dolore fantasma, neuroma doloroso, neuroma traumatico, neuroma di Morton, lesione da intrappolamento nervoso, stenosi spinale, sindrome del tunnel carpale, dolore radicolare, dolore da sciatica, lesione da avulsione di nervi, lesione da avulsione del plesso brachiale, sindrome dolorosa regionale complessa, nevralgia indotta da terapia farmacologica, nevralgia indotta da chemioterapia del cancro, nevralgia indotta da terapia antiretrovirale, dolore post-lesione del midollo spinale, neuropatia idiopatica a piccole fibre, neuropatia sensoriale idiopatica o cefalea del trigemino autonoma, opzionalmente neuropatia a piccole fibre idiopatica o nevralgia post-erpetica, (iii) il metodo comprende il trattamento o la riduzione della gravità in un soggetto di dolore neuropatico, in cui il dolore neuropatico comprende nevralgia del trigemino, (iv) il metodo comprende il trattamento o la riduzione della gravità in un soggetto di dolore muscolo-scheletrico, in cui dolore muscolo-scheletrico comprende dolore da osteoartrite, mal di schiena, dolore da freddo, dolore da ustione o dolore dentale, opzionalmente dolore da osteoartrite (v) il metodo comprende il trattamento o diminuzione della gravità in un soggetto di dolore infiammatorio, in cui il dolore infiammatorio comprende dolore da artrite reumatoide, (vi) il metodo comprende il trattare o diminuire la gravità in un soggetto di dolore idiopatico, in cui il dolore idiopatico comprende dolore da fibromialgia, (vii) il metodo comprende il trattamento o riduzione della gravità in un soggetto di dolore acuto, opzionalmente dolore acuto post-operatorio, (viii) il metodo comprende il trattare

o diminuire la gravità in un soggetto di dolore post-chirurgico, (ix) il metodo comprende il trattare o diminuire la gravità in un soggetto di dolore viscerale, o (x) detto soggetto viene trattato con uno o più agenti terapeutici aggiuntivi somministrati in concomitanza con, prima di, o successivamente al trattamento con il composto, forma amorfa, Forma B cristallina, o composizione farmaceutica.

21. Composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 19, in cui (i) il metodo comprende il trattare o diminuire la gravità in un soggetto di dolore intestinale, in cui il dolore intestinale comprende dolore infiammatorio intestinale, dolore da malattia di Crohn o dolore da cistite interstiziale, (ii) il metodo comprende il trattare o ridurre la gravità in un soggetto di dolore neuropatico, in cui il dolore neuropatico comprende nevralgia post-erpetica, nevralgia diabetica, neuropatia sensoriale associata all'HIV dolorosa, nevralgia del trigemino, sindrome della bocca urente, dolore post-amputazione, dolore fantasma, neuroma doloroso, neuroma traumatico, neuroma di Morton, lesione da intrappolamento di nervi, stenosi spinale, sindrome del tunnel carpale, dolore radicolare, dolore da sciatica, lesione da avulsione nervosa, lesione da avulsione del plesso brachiale, sindrome dolorosa regionale complessa, nevralgia indotta da terapia farmacologica, nevralgia indotta da chemioterapia del cancro, nevralgia indotta da terapia antiretrovirale, dolore post-lesioni del midollo spinale, neuropatia idiopatica a piccole fibre, neuropatia sensoriale idiopatica o cefalea del trigemino autonoma, opzionalmente neuropatia a piccole fibre idiopatica o nevralgia post-erpetica, (iii) il metodo comprende il trattamento o la riduzione della gravità in un soggetto di dolore neuropatico, in cui il dolore neuropatico comprende nevralgia del trigemino, (iv) il metodo comprende il trattare o ridurre la gravità in un soggetto di dolore muscolo-scheletrico, in cui dolore muscolo-scheletrico comprende dolore da osteoartrite, mal di schiena, dolore da freddo, dolore da ustione o dolore dentale, opzionalmente dolore da osteoartrite (v) il metodo comprende il trattare o diminuire la gravità in un soggetto di dolore infiammatorio, in cui il dolore infiammatorio comprende dolore da artrite reumatoide, (vi) il metodo comprende il trattare o diminuire la gravità in un soggetto di dolore idiopatico, in cui il dolore idiopatico comprende dolore da fibromialgia, (vii) il metodo comprende il trattare o diminuire la gravità in un soggetto di dolore acuto, dolore post-operatorio opzionalmente acuto, (viii) il metodo comprende il trattare o ridurre la gravità in un soggetto di dolore post-chirurgico, (ix) il metodo comprende il trattare o diminuire la

gravità in un soggetto di dolore viscerale, oppure (x) detto soggetto viene trattato con uno o più agenti terapeutici aggiuntivi somministrati in concomitanza con, prima di, o successivamente al trattamento con il composto, forma amorfa, Forma B cristallina, o composizione farmaceutica.

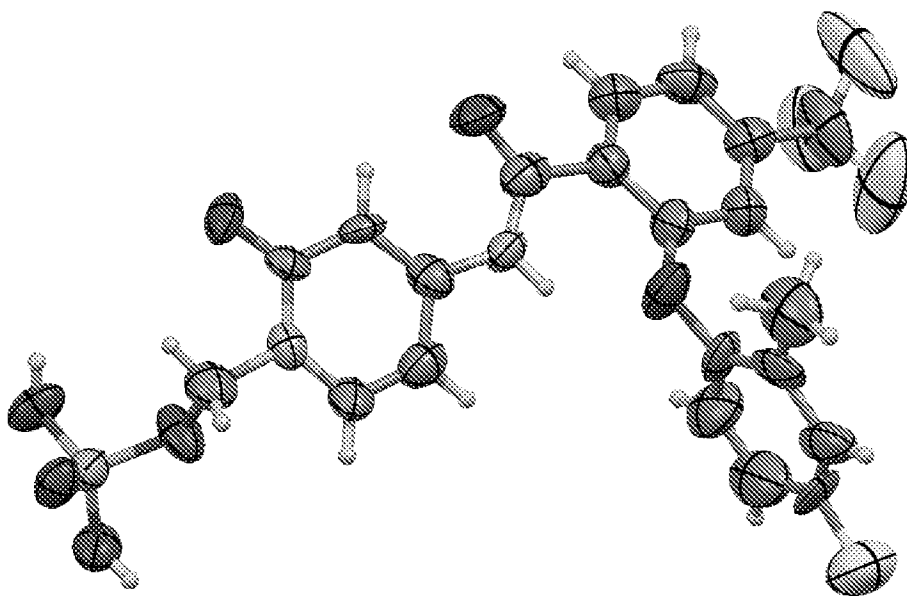


FIGURA 1

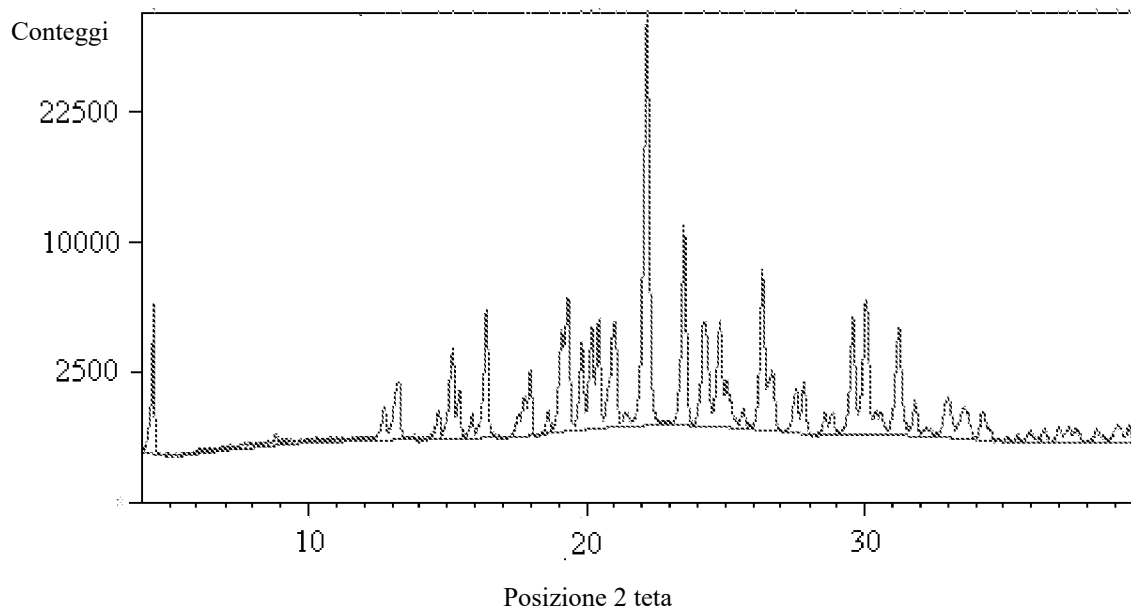


FIGURA 2

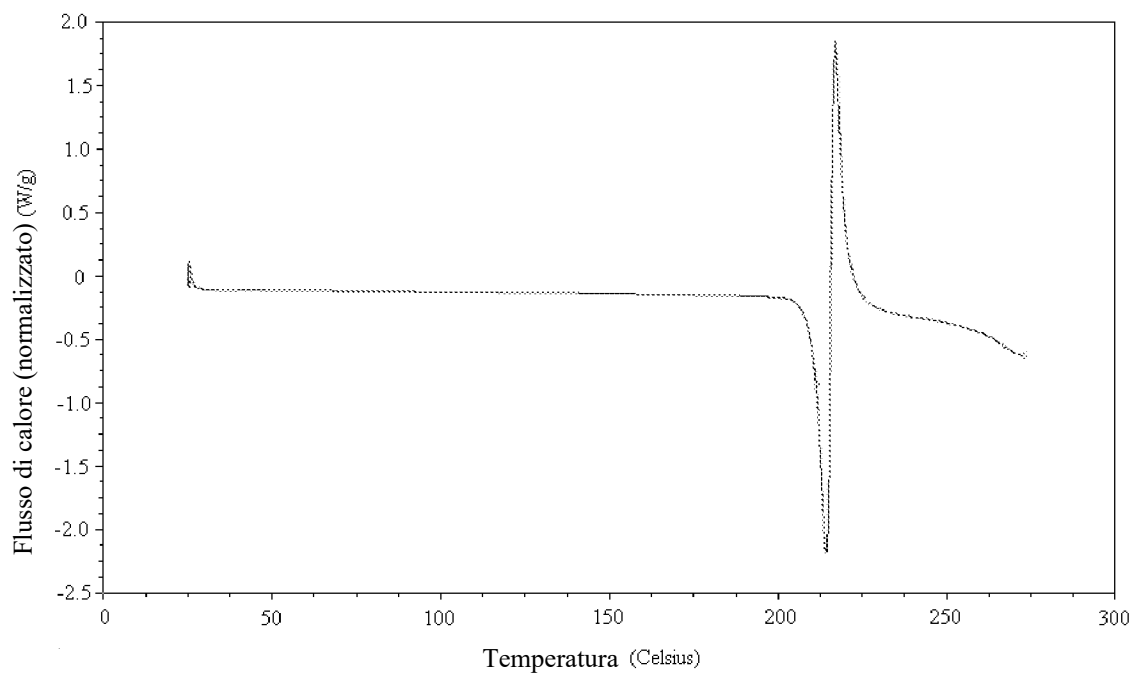


Figura 3

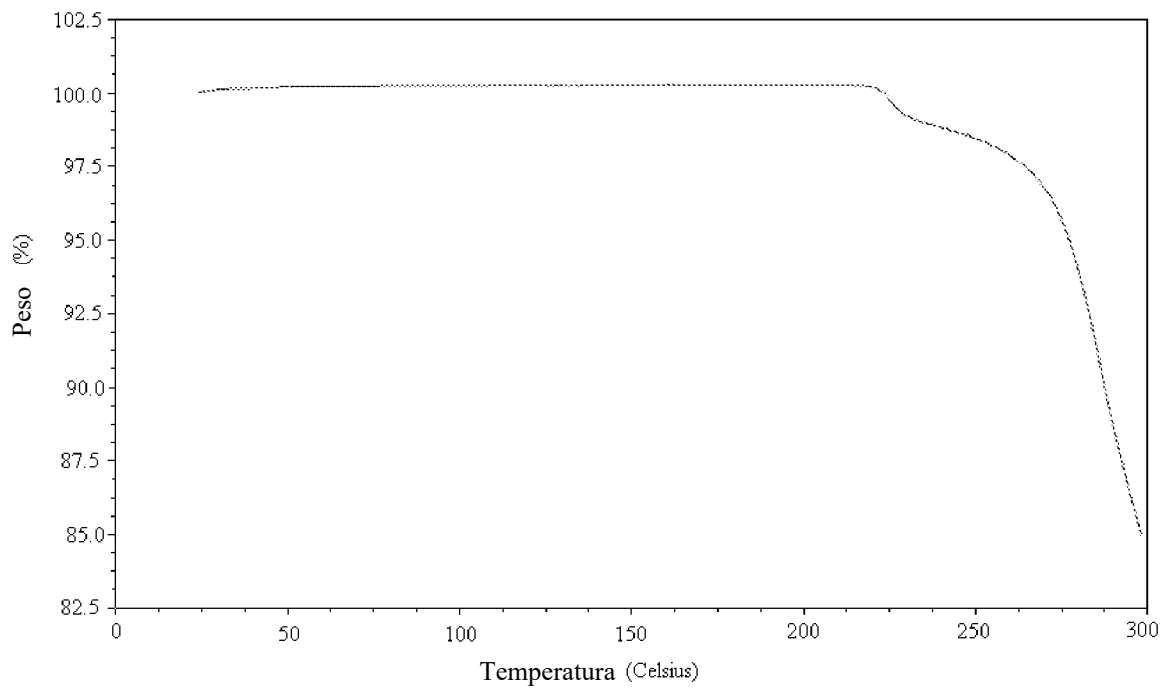


Figura 4

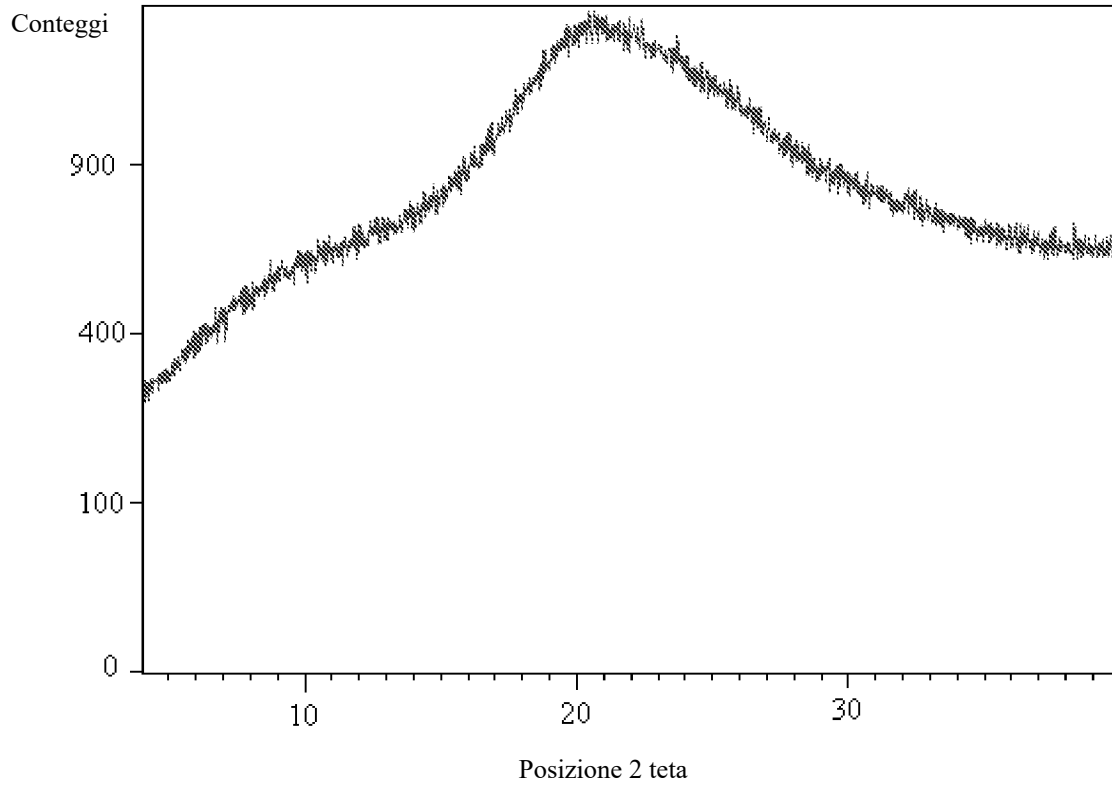


FIGURA 5

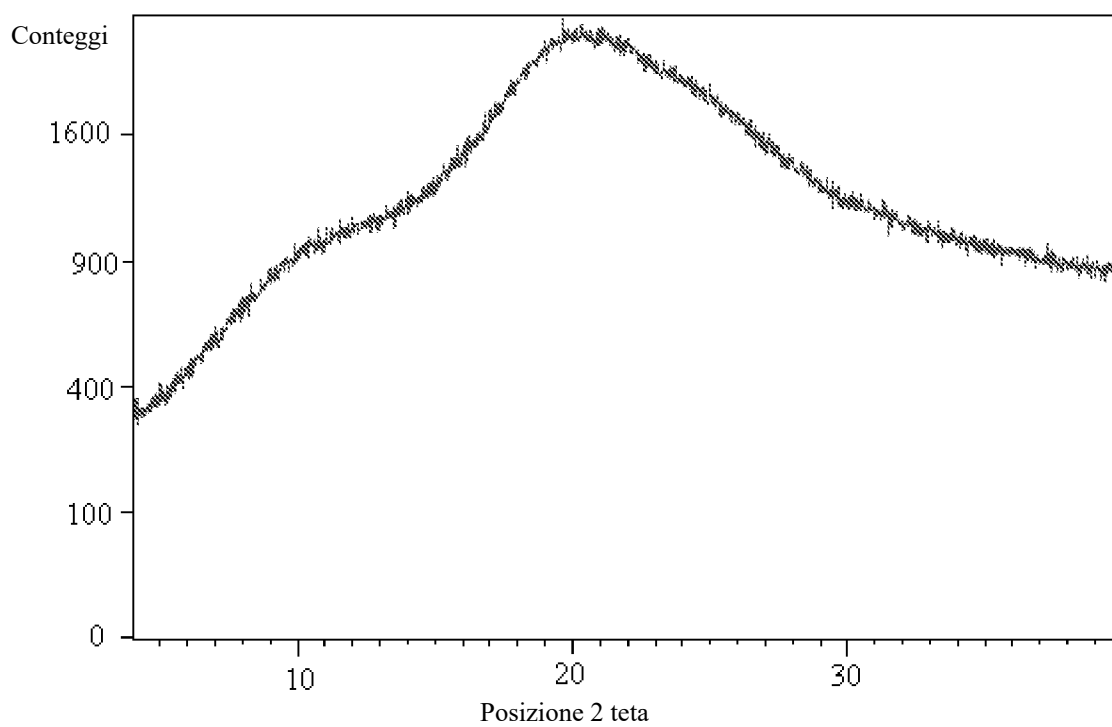


FIGURA 6