

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 934**

15 Folleto corregido: T3

Texto afectado: Descripción y Dibujos

48 Fecha de publicación de la corrección: 08.05.2017

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA CORREGIDA

T9

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2012 PCT/JP2012/073556**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO2013035892**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012 E 12766485 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2753617**

54 Título: **Derivados de benzotiofeno sustituido con piperazina como agentes antipsicóticos**

30 Prioridad:

08.09.2011 US 201161532393 P

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

03.06.2016

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
2-9, Kanda Tsukasamachi, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**YAMASHITA, HIROSHI;
SAKURAI, YOHJI;
MIYAMOTO, MOTOYUKI;
NAKAMURA, YUICHI;
KURODA, HIDEAKI y
MINOWA, TAKUYA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 572 934 T9

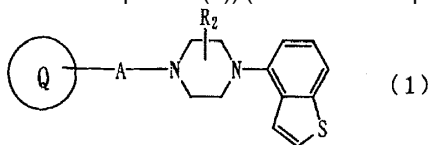
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN**Derivados de benzotiofeno sustituido con piperazina como agentes antipsicóticos****5 Campo técnico de la invención**

La presente invención refiere a un compuesto heterocíclico novedoso y al uso del mismo.

10 Antecedentes de la invención

Como compuesto que tiene un amplio espectro de tratamiento para enfermedades neurológicas del sistema nervioso central tales como la esquizofrenia y similares, por ejemplo, se ha informado sobre un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) (de aquí en adelante compuesto (1)) (documento de patente 1).



15

en donde cada símbolo se define como en el documento de patente 1.

El compuesto (1) anteriormente mencionado es un agente antipsicótico que tiene un espectro de tratamiento más amplio en comparación con los agentes antipsicóticos típicos convencionales y los agentes antipsicóticos atípicos, causando menos efectos secundarios, y superior en tolerabilidad y seguridad. Sin embargo, este compuesto está asociado con problemas ya que su aplicación a inyectables oleosos está limitada y similar, debido a que es escasamente soluble en aceite tal como el aceite de sésamo y benzoato de bencilo. Los inyectables oleosos son útiles en comparación con las suspensiones acuosas desde los aspectos de la sostenibilidad de la concentración en sangre impartida (control de la difusión en el sitio de administración por la base oleosa), el acortamiento del tiempo de preparación del líquido cuando está en uso (no se necesita mezclado ni sacudimiento), la garantía de esterilización mediante filtración (filtración de la base oleosa), la evitación de estimulación física en el sitio de administración (estabilidad de la base oleosa), la mejora de la exactitud de carga en el recipiente de inyección (recipiente cargado con la base oleosa) y similares.

30 Lista de documentos

documento de patente

Documento de patente 1: WO2006/112464

35

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

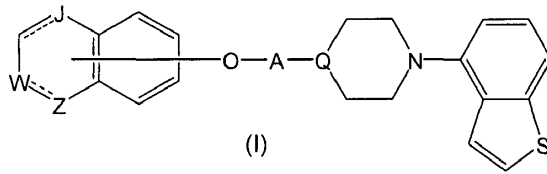
40 El problema de la presente invención es proporcionar un compuesto heterocíclico superior, novedoso con solubilidad mejorada en aceite tal como aceite de sésamo y benzoato de bencilo y al uso del mismo.

Medios para resolver los problemas

45 Los autores de la presente invención han llevado a cabo diversos estudios en un intento para resolver los problemas anteriormente mencionados y han encontrado que la liposolubilidad de compuesto (1) se puede mejorar notablemente introduciendo un sustituyente en una posición concreta del anillo Q. La presente invención se ha completado basándose en tal descubrimiento.

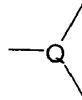
50 La presente invención preferiblemente proporciona un compuesto heterocíclico o una sal del mismo mostrados en los siguientes Ítems 1 - 4, una composición farmacéutica mostrada en el Ítem 5, un agente profilático y/o terapéutico mostrado en los Ítems 6 y 7, el uso mostrado en los Ítems 8, 9 y 10, y un método de producción mostrado en el Ítem 11.

55 Ítem 1. Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I)



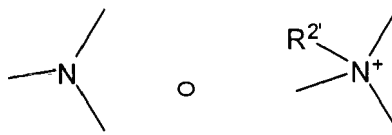
en donde

A es un grupo alquileo C1-C6;



5

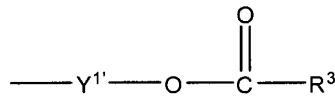
en el heterociclo monocíclico que contiene Q es



en donde

10

R² es el siguiente grupo



en donde

15

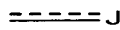
Y¹' es un grupo alquileo C1-C6,
R³' es

20

- (1) un grupo alquilo C1-C30,
- (2) un grupo cicloalquilo C3-C20 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6,
- (3) un grupo fenilo,
- (4) un grupo fenilalquilo C1-C6
- (5) un grupo alcoxi C1-C6,

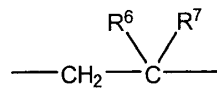
25

- (6) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
- (7) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30 y un grupo fenilalquilo C1-C6, o
- (8) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo;



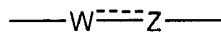
30

en la posición 3 y la posición 4 del esqueleto del heterociclo bicíclico que contiene Z y W es -CH=CH- o

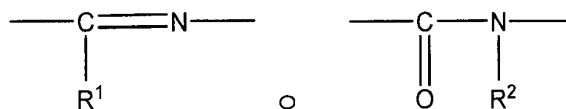


35

en donde R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es un hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;



es



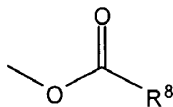
en donde
R¹ es

40

un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,

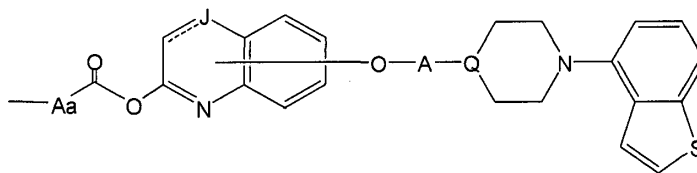
un grupo fosfonooxialcoxi C1-C6,
 un grupo fenilalcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6, un grupo fosfonooxi que tiene opcionalmente 1 o 2 grupos alquilo C1-C6,

5 el siguiente grupo

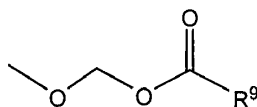


en donde
 R⁸ es

- 10 (1) un grupo alquilo C1-C30,
 (2) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
 (3) un grupo cicloalquilo C3-C20,
 (4) un grupo fenilo,
 (5) un grupo fenilalquilo C1-C6,
 (6) un grupo alquenilo C2-C30,
 (7) un grupo alcoxi C1-C6,
 (8) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
 (9) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,
 (10) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30 y un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
 (11) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo,
 (12) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6, o
 (13) el siguiente grupo

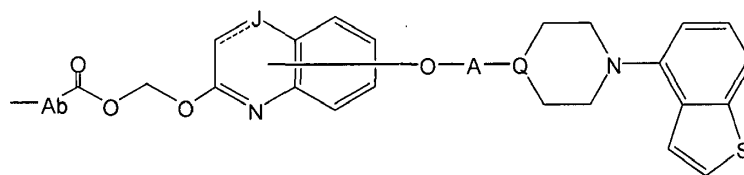


25 en donde Aa es un grupo alqueno C1-C30, y los otros símbolos se definen como antes, o el siguiente grupo



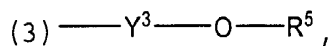
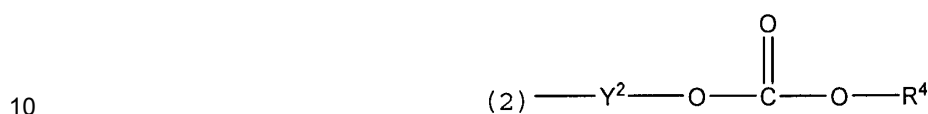
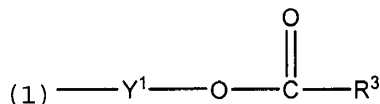
en donde

- 30 R⁹ es
- 35 (1) un grupo alquilo C1-C30,
 (2) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
 (3) un grupo cicloalquilo C3-C20,
 (4) un grupo fenilo,
 (5) un grupo fenilalquilo C1-C6,
 (6) un grupo alquenilo C2-C30,
 (7) un grupo alcoxi C1-C6,
 (8) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
 (9) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,
 (10) un grupo feniloxi,
 (11) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30 y un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
 (12) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo,
 (13) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6, o
 (14) el siguiente grupo
- 45



en donde Ab es un grupo alqueno C1-C30, y los otros símbolos se definen como antes;

5 R² es un hidrógeno o
el siguiente grupo



o



en donde

Y¹ es un grupo alqueno C1-C6 opcionalmente sustituido con

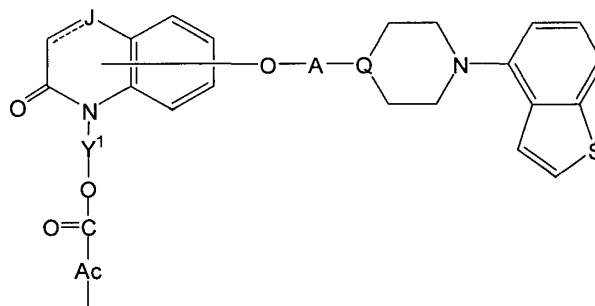
20 (1) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo o
 (2) un grupo alquilo C1-C6,

Y² es un grupo alqueno C1-C6,

25 Y³ es un enlace sencillo o un grupo alqueno C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6,
 R³ es

- 30 (1) un grupo alquilo C1-C30,
 (2) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno,
 (3) un grupo alqueno C2-C30,
 (4) un grupo aminoalquilo C1-C6,
 (5) un grupo cicloalquilo C3-C20,
 (6) un grupo fenilo,
 (7) un grupo fenilalquilo C1-C6,
35 (8) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que
 consiste en un grupo alquilo C1-C6 y un grupo piperidilo,
 (9) un grupo piperidilo sustituido con halógeno,
 (10) un grupo morfolinilo,
 (11) un grupo pirrolidinilo,
40 (12) un grupo tetrahidropiranilo,
 (13) un grupo furilo,
 (14) un grupo tienilo,
 (15) un grupo piridilo,
 (16) un grupo pirimidinilo,
45 (17) un grupo piridazinilo,
 (18) un grupo benzofurilo,
 (19) un grupo quinolilo,
 (20) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilalquilo C1-C6,
 (21) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6,
 (22) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6,
50 (23) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste

en un grupo alquilo C1-C30, un grupo cicloalquilo C3-C20, un grupo cicloalquil(C3-C20)alquilo C1-C6, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilalquilo C1-C6, un grupo fenilalquilo C1-C6, un grupo fenilalcoxi C1-C6, un grupo furilalquilo C1-C6, un grupo piridilalquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
 (24) un grupo aminoalquilo C1-C6 que tiene opcionalmente un grupo alquil(1-C6)carbonilo,
 (25) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6, o
 (26) el siguiente grupo



en donde Ac es un grupo alqueno C1-C30, y los otros símbolos se definen como antes,

R⁴ es

- (1) un grupo alquilo C1-C30,
- (2) un grupo fenilo,
- (3) un grupo fenilalquilo C1-C6,
- (4) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno, o
- (5) un grupo cicloalquilo C3-C20,

R⁵ es

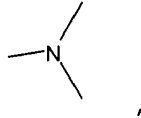
- (1) un hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C1-C6,
- (3) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno,
- (4) un grupo fenilalquilo C1-C6,
- (5) un grupo fenilalcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6,
- (6) un grupo trialkil(C1-C6)sililo,
- (7) un grupo tetrahidropirranilo, o
- (8) un grupo fosfona,

R¹⁰ es

- (2) un grupo alqueno C2-C30,
- (4) un grupo fenilalquilo C1-C6,
- (5) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
- (6) un grupo cicloalquilo C3-C20,
- (7) un grupo aminoalquilo C1-C6 que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo aminoalquil(C1-C6)carbonilo y un grupo alquil(1-C6)carbonilo,
- (8) un grupo pirrolidinilo que tiene opcionalmente un grupo aminoalquil(C1-C6)carbonilo,
- (9) un grupo alcoxi,
- (10) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6,
- (11) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6,
- (12) un grupo fenilalcoxi C1-C6,
- (13) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo y un grupo fenilalquilo C1-C6,
- (14) un grupo morfolino,
- (15) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6,
- (16) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo, o
- (17) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi;

siempre que cuando

es



en ese caso

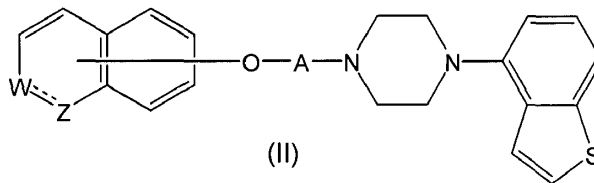
5

R^2 no es un hidrógeno,

o una sal del mismo.

10

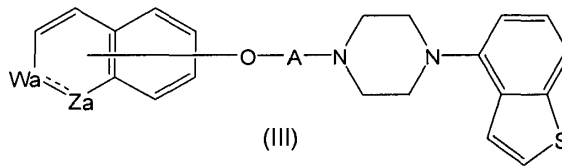
Ítem 2. El compuesto heterocíclico de acuerdo con el Ítem 1, que está representado por la fórmula (II)



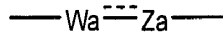
en donde cada símbolo se define como en el Ítem 1, o una sal del mismo.

15

Ítem 3. El compuesto heterocíclico de acuerdo con el Ítem 1, que está representado por la fórmula (III)

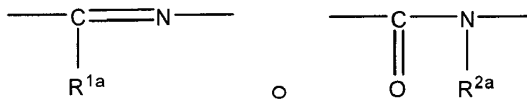


en donde



20

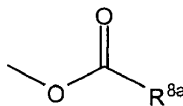
es



en donde

25

R^{1a} es el siguiente grupo



30

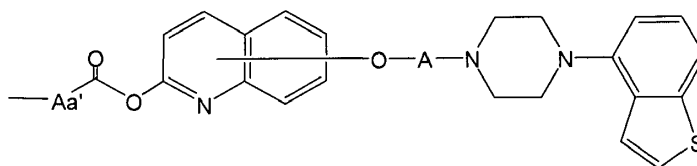
en donde

R^{8a} es

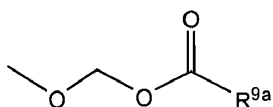
35

- (1) un grupo alquilo C1-C30,
- (2) un grupo cicloalquilo C3-C20,
- (3) un grupo alcoxi C1-C6,
- (4) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
- (5) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,
- (6) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30 y un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo, o
- (7) el siguiente grupo

40



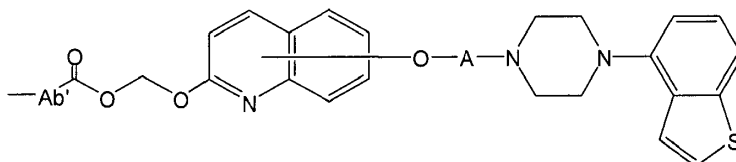
5 en donde Aa' es un grupo alqueno C1-C30, y los otros símbolos se definen como en el Ítem 1, o el siguiente grupo



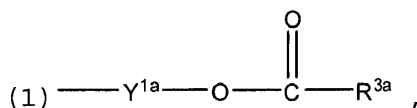
en donde

10 R^{9a} es

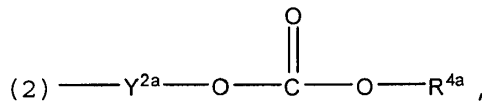
- (1) un grupo alquilo C1-C30,
- (2) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
- (3) un grupo cicloalquilo C3-C20,
- (4) un grupo alcoxi C1-C6,
- (5) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
- (6) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,
- (7) un grupo feniloxi,
- (8) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30,
- (9) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo,
- (10) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6, o
- (11) el siguiente grupo



25 en donde Ab' es un grupo alqueno C1-C30, y los otros símbolos se definen como en el Ítem 1; R^{2a} es el siguiente grupo



30 o



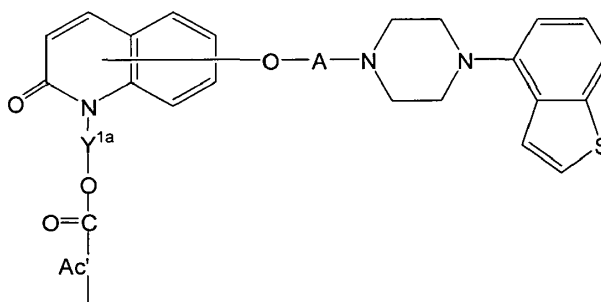
en donde

- 35 Y^{1a} es un grupo alqueno C1-C6,
- Y^{2a} es un grupo alqueno C1-C6,

R^{3a} es

- 40 (1) un grupo alquilo C1-C30,
- (2) un grupo cicloalquilo C3-C20,
- (3) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6,
- (4) un grupo tetrahidropiranilo,
- 45 (5) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilalquilo C1-C6,

- (6) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6
- (7) un grupo aminoalquilo C1-C6 que tiene opcionalmente un grupo alquil(1-C6)carbonilo, o
- (8) el siguiente grupo



5 en donde Ac' es un grupo alqueno C1-C30, Y^{1a} es un grupo alqueno C1-C6 y los otros símbolos se definen como en el ítem 1,

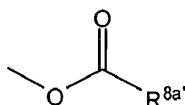
10 R^{4a} es

- (1) un grupo alquilo C1-C30, o
- (2) un grupo cicloalquilo C3-C20; y

15 A es un grupo alqueno C1-C6,

o una sal del mismo.

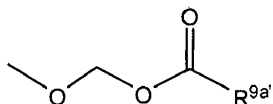
20 Ítem 4. El compuesto heterocíclico de acuerdo con el ítem 2, en donde R¹ es el siguiente grupo



en donde R^{8a'} es

- 25 (1) un grupo alquilo C1-C30,
- (2) un grupo cicloalquilo C3-C20,
- (3) un grupo alcoxi C1-C6,
- (4) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
- (5) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6, o
- 30 (6) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30 y un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo, o

el siguiente grupo



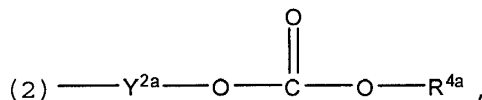
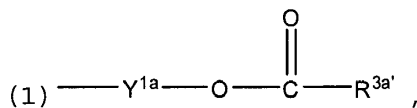
35 en donde

R^{9a'} es

- 40 (1) un grupo alquilo C1-C30,
- (2) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
- (3) un grupo cicloalquilo C3-C20,
- (4) un grupo alcoxi C1-C6,
- (5) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
- (6) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,
- 45 (7) un grupo feniloxi,
- (8) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30,
- (9) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo, o
- (10) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6;

R² es

el siguiente grupo



en donde

Y^{1a} es un grupo alquileo C1-C6,

Y^{2a} es un grupo alquileo C1-C6,

R^{3a'} es

(1) un grupo alquilo C1-C30,

(2) un grupo cicloalquilo C3-C20

(3) un grupo piperídilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6,

(4) un grupo tetrahidropiraniilo,

(5) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilalquilo C1-C6,

(6) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6

(7) un grupo aminoalquilo C1-C6 que tiene opcionalmente un grupo alquil(1-C6)carbonilo,

R^{4a} es

(1) un grupo alquilo C1-C30, o

(2) un grupo cicloalquilo C3-C20;

o una sal del mismo.

Ítem 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico de acuerdo con el Ítem 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente y/o un portador farmacéuticamente aceptables.

Ítem 6. Un agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad neurológica del sistema nervioso central, que comprende el compuesto heterocíclico de acuerdo con el Ítem 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

Ítem 7. El agente de acuerdo con el Ítem 6, en donde la enfermedad neurológica del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, alteraciones emocionales, trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, trastorno bipolar, manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de ansiedad, trastorno somatomorfo, trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual, trastorno alimenticio, trastorno del sueño, trastorno de adaptación, trastorno relacionado con el uso de sustancias, anhedonia, delirio, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado con enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo causado por enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo causado por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, cinetosis, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico, síndrome de Tourette, trastorno de tic, trastorno por déficit de atención con hipeactividad, trastorno de la conducta y síndrome de Down.

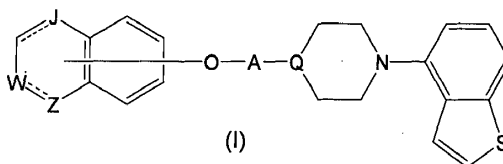
Ítem 8. Un compuesto heterocíclico de acuerdo con el Ítem 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

Ítem 9. Un compuesto heterocíclico de acuerdo con el Ítem I para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurológica del sistema nervioso central.

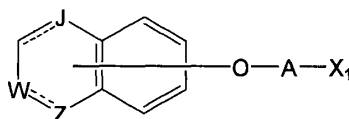
Ítem 10. El método de acuerdo con el Ítem 9, en donde la enfermedad neurológica del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, alteraciones emocionales, trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, trastorno bipolar, manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de ansiedad, trastorno somatomorfo, trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual, trastorno alimenticio, trastorno del sueño, trastorno de adaptación, trastorno relacionado con el uso de sustancias, anhedonia, delirio, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado con enfermedades neurodegenerativas, deterioro

cognitivo causado por enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo causado por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, cinetosis, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico, síndrome de Tourette, trastorno de tic, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de la conducta y síndrome de Down.

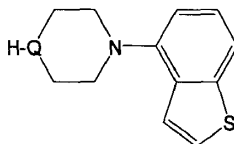
5 Ítem 11. Un método para producir un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I)



10 en donde cada símbolo se define como en el Ítem 1, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



15 en donde X₁ es un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a la de un átomo de halógeno, y los otros símbolos se definen como en el Ítem 1, o una sal del mismo, con un compuesto representado por



en donde Q se define como en el Ítem 1, o una sal del mismo.

20 **Breve descripción de los dibujos**

La Fig.1 es un gráfico que muestra la transición de la concentración en sangre de las preparaciones de ensayo 1, 2 y 3 después de su administración.

25 **Descripción de las realizaciones**

Cada grupo mostrado en la fórmula (I) anteriormente mencionada es específicamente el siguiente.

30 Inferior significa, a no ser que se especifique lo contrario, un grupo que tiene de 1 a 6 (preferiblemente 1 - 4) átomos de carbono.

En cuanto al átomo de halógeno, se pueden mencionar un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

35 En cuanto al grupo alquilo, se puede mencionar un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 30 (preferiblemente 1 - 20). Los ejemplos más específicos del mismo incluyen un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, n-heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-propilbutilo, 1,1-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1-pentilhexilo, n-octilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 1,1-dimetilheptilo, 1-propilpentilo, 2-etilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, n-nonilo, 3-metiloctilo, 4-metiloctilo, 5-metiloctilo, 6-metiloctilo, 1-propilhexilo, 2-etilheptilo, 6,6-dimetilheptilo, n-decilo, 1-metilnonilo, 3-metilnonilo, 8-metilnonilo, 3-etiloctilo, 3,7-dimetiloctilo, 7,7-dimetiloctilo, n-undecilo, 1,1-dimetilundecilo, 4,8-dimetilnonilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, 3,7,11-trimetildodecilo, hexadecilo, 4,8,12-trimetiltridecilo, 1-metilpentadecilo, 14-metilpentadecilo, 13,13-dimetiltetradecilo, heptadecilo, 15-metilhexadecilo, octadecilo, 1-metilheptadecilo, nonadecilo, icosilo, 3,7,11,15-tetrametilhexadecilo, henicosilo, docosilo, tricosilo, tetracosilo, pentacosilo, hexacosilo, heptacosilo, octacosilo, nonacosilo, triacontilo y similares.

50 En cuanto al grupo alquilo inferior, se puede mencionar un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-

etilpropilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo y similares.

5 En cuanto al grupo alqueno, se puede mencionar un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 10 enlaces dobles y un número de carbonos de 2 - 30, incluyendo tanto una forma trans como una forma cis. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen un grupo etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 2-penteno-4-inilo, 2-hexenilo, 1-hexenilo, 5-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 3,3-dimetil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1,3,5-hexatrienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, hexadecenilo, heptadecenilo, octadecenilo, nonadecenilo, icoceno y similares.

15 En cuanto al grupo alqueno inferior, se puede mencionar un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 3 enlaces dobles y un número de carbonos de 2 - 6, incluyendo tanto una forma trans como una forma cis. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen un grupo vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 2-penteno-4-inilo, 2-hexenilo, 1-hexenilo, 5-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 3,3-dimetil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1,3,5-hexatrienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo y similares.

25 En cuanto al grupo cicloalquilo, se puede mencionar un grupo cicloalquilo C3-C20 que tiene 3 - 20 átomos de carbono. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen monocicloalquilo tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo ciclodecilo, un grupo ciclododecilo y similares, bicicloalquilo, tricicloalquilo, policicloalquilo y similares. En cuanto al bicicloalquilo, se pueden mencionar un grupo norbornilo, pinanilo, biciclo[2,2,2]octilo y similares, y en cuanto al grupo tricicloalquilo y policicloalquilo, se puede mencionar un grupo adamantilo y similares.

30 En cuanto al grupo cicloalquilo, se puede mencionar un grupo cicloalquilo(C3-C20)oxi que tiene 3 - 20 átomos de carbono. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen monocicloalquilo tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo ciclodecilo, un grupo ciclododecilo y similares, bicicloalquilo, tricicloalquilo, policicloalquilo y similares. En cuanto al grupo cicloalquilo, se pueden mencionar norbornilo, pinanilo, biciclo[2,2,2]octilo y similares, y en cuanto al grupo tricicloalquilo y policicloalquilo, se puede mencionar un grupo adamantilo y similares.

35 En cuanto al grupo alcoxi inferior, se puede mencionar un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo y similares.

40 En cuanto al grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, se puede mencionar el grupo alquilo inferior anteriormente mencionado, que está sustituido con 1 - 7, más preferiblemente 1 - 3, átomos de halógeno. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen un grupo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-triflorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo, 6-clorohexilo, perfluorohexilo y similares.

50 En cuanto al grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo, se puede mencionar el grupo alquilo inferior anteriormente mencionado, que está sustituido con 1 - 7, más preferiblemente 1 - 3, grupos hidroxilo. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 1-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo y similares.

55 En cuanto al grupo cicloalquilalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior anteriormente mencionado (preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6), que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo cicloalquilo mencionado anteriormente. Éste puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior en el grupo cicloalquilo. Los ejemplos específicos del grupo cicloalquilalquilo inferior incluyen un grupo ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, 3-ciclopentilpropilo, 4-ciclohexilbutilo, 5-cicloheptilpentilo, 6-ciclooctilhexilo, 1,1-dimetil-2-ciclohexiletilo, 2-metil-3-ciclopropilpropilo y similares.

60 En cuanto al grupo aminoalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior anteriormente mencionado (preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de

5 carbono de 1 - 6), que tiene 1 - 5, preferiblemente 1 - 3, grupos amino. Los ejemplos específicos del grupo aminoalquilo inferior incluyen un grupo aminometilo, diaminometilo, triaminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 6-aminohexilo, 1-amino-2-metiletilo, 1-aminobutilo, 1-amino-2-metilpropilo, 1-amino-2,2-dimetiletilo, 1-amino-2-metilbutilo, 1-amino-3-metilbutilo, 1-aminohexilo, 1-amino-2-metilpentilo y similares.

10 En cuanto al grupo fenilalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior anteriormente mencionado, que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo fenilo. Éste puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior en el grupo fenilo. Los ejemplos específicos del grupo fenilalquilo inferior incluyen un grupo bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 2-metil-3-fenilpropilo, difenilmetilo, 2,2-difeniletilo y similares.

15 En cuanto al grupo furilalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior anteriormente mencionado, que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo furilo. Éste puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior en el grupo furilo. Los ejemplos específicos del grupo furilalquilo inferior incluyen un grupo (2-furil)metilo, 2-(3-furil)etilo, 1-(2-furil)etilo, 3-(3-furil)propilo, 4-(2-furil)butilo, 5-(3-furil)pentilo, 6-(2-furil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(3-furil)etilo, 2-metil-3-(2-furil)propilo y similares.

20 En cuanto al grupo piridilalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior anteriormente mencionado, que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo piridilo. Éste puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior en el grupo piridilo. Los ejemplos específicos del grupo piridilalquilo inferior incluyen un grupo (4-piridil)metilo, 1-(3-piridil)etilo, 2-(2-piridil)etilo, 3-(2-piridil)propilo, 4-(3-piridil)butilo, 5-(4-piridil)pentilo, 6-(2-piridil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(3-piridil)etilo, 2-metil-3-(4-piridil)propilo y similares.

25 En cuanto al grupo alcoxi(inferior)alquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior anteriormente mencionado (preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6), que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo alcoxi inferior (preferiblemente un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6) mencionado anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi(inferior)alquilo inferior incluyen un grupo metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, hexiloximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, isopropoximetilo, butoxi metilo, terc-butoxi metilo, pentiloximetilo, hexiloximetilo y similares.

35 En cuanto al grupo alcoxi(inferior)carbonilo, se puede mencionar un grupo alcoxycarbonilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6, en donde el radical alcoxi es el grupo alcoxi inferior anteriormente mencionado. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, neopentiloxi, n-hexiloxicarbonilo, isohexiloxicarbonilo, 3-metilpentiloxicarbonilo y similares.

40 En cuanto al grupo alquil(inferior)carbonilo, se puede mencionar un grupo alquilcarbonilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6, en donde el radical alquilo inferior es el grupo alquilo inferior anteriormente mencionado. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, esovalerilo, pivaloilo y similares.

45 En cuanto al grupo aminoalquil(inferior)carbonilo, se puede mencionar el grupo alquil(inferior)carbonilo que tiene 1 - 5, preferiblemente 1 o 2, grupos amino anteriormente mencionado. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen un grupo aminometilcarbonilo, 2-aminoetilcarbonilo, 1-aminoetilcarbonilo, 3-aminopropilcarbonilo, 4-aminobutilcarbonilo, 5-aminopentilcarbonilo, 6-aminohexilcarbonilo, 1,1-dimetil-2-aminoetilcarbonilo, 2-metil-3-aminopropilcarbonilo y similares.

50 En cuanto al grupo alcoxi(inferior)carbonilalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior anteriormente mencionado (preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6), que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo alcoxi(inferior)carbonilo (p. ej., un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, neopentiloxi, n-hexiloxicarbonilo, isohexiloxicarbonilo, 3-metilpentiloxicarbonilo etc.). Los ejemplos específicos del grupo alcoxi(inferior)carbonilalquilo inferior incluyen un grupo metoxicarbonilmetilo, un grupo etoxicarbonilmetilo, un grupo propoxicarbonilmetilo, un grupo isopropoxicarbonilmetilo, un grupo butoxicarbonilmetilo, un grupo isobutoxicarbonilmetilo, un grupo sec-butoxicarbonilmetilo, un grupo terc-butoxicarbonilmetilo, un grupo 2-metoxicarboniletilo, un grupo 2-etoxicarboniletilo, un grupo 2-propoxicarboniletilo, un grupo 3-metoxicarbonilpropilo, un grupo 3-etoxicarbonilpropilo, un grupo 4-metoxicarbonilbutilo, un grupo 4-etoxicarbonilbutilo y similares.

60 En cuanto al grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior, se puede mencionar el grupo alcoxi inferior anteriormente mencionado (preferiblemente un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de

átomos de carbono de 1 - 6), que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo alcoxi inferior (preferiblemente un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6) anteriormente mencionado. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior incluyen un grupo metoximetoxi, etoximetoxi, propoximetoxi, hexiloximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, propoxietoxi, isopropoximetoxi, butoximetoxi, terc-
5 butoximetoxi, pentiloximetoxi, hexiloximetoxi y similares.

En cuanto al grupo fenilalcoxi(inferior)alcoxi inferior, se puede mencionar el grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo fenilo anteriormente mencionado. Los ejemplos específicos del grupo fenilalcoxi(inferior)alcoxi inferior incluyen un grupo benciloximetoxi, 2-fenilettoximetoxi, 1-fenilettoximetoximetoxi, 3-
10 fenilpropoximetoxi, 4-fenilbutoximetoxi, 1,1-dimetil-2-fenilettoximetoxi, 5-fenilpentiloximetoxi, 6-fenilhexiloximetoxi, 2-benciloxietoxi, 3-benciloxipropoxi, 4-benciloxibutoxi, 1,1-dimetil-2-benciloxietoxi, 5-benciloxipentoxi, 6-benciloxihexiloxi, 2-metil-3-benciloxipropoxi y similares.

En cuanto al grupo alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)alquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior anteriormente mencionado (preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6), que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior anteriormente mencionado. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)alquilo inferior incluyen un grupo metoximetoximetilo, 3-(3-metoxipropoxi)propilo, etoximetoximetilo, 3-(3-etoxipropoxi)propilo, 4-(4-
15 etoxibutoxi)butilo, 5-(5-isopropoxipentiloxi)pentilo, 6-(6-propoxihexiloxi)hexilo, 1,1-dimetil-2-(2-butoxietoxi)etilo, 2-metil-3-(3-terc-butoxipropoxi)propilo, 2-(2-pentiloxietoxi)etilo, hexiloximetoximetilo y similares.

En cuanto al grupo alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)alquilo inferior, se puede mencionar el grupo alcoxi(inferior)alquilo inferior que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior anteriormente mencionado. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)alquilo inferior incluyen un grupo metoxietoxietoxietilo, etoxietoxietoxietilo y similares.
20

En cuanto al grupo fenilalcoxi inferior, se puede mencionar el grupo alcoxi inferior que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo fenilo anteriormente mencionado. Los ejemplos específicos del grupo fenilalcoxi inferior incluyen un grupo benciloxi, 2-feniletoxi, 1-feniletoxi, 3-fenilpropoxi, 4-fenilbutoxi, 1,1-dimetil-2-feniletoxi, 5-fenilpentiloxi, 6-fenilhexiloxi, 2-benciloxi, 3-benciloxi, 4-benciloxi, 1,1-dimetil-2-benciloxi, 5-benciloxi, 6-benciloxi, 2-metil-3-benciloxi y similares.
25

En cuanto al grupo fosfonoalcoxi inferior, se puede mencionar el grupo alcoxi inferior (preferiblemente un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6), que tiene 1 - 3, preferiblemente 1, grupo fosfono anteriormente mencionado. Los ejemplos específicos del grupo fosfonoalcoxi inferior incluyen un grupo fosfonometoxi, fosfonoetoxi, fosfonopropoxi, fosfonobutoxi, fosfonopentiloxi, fosfonohexiloxi y similares.
30

En cuanto al grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior, se puede mencionar un grupo piperidilo que tiene opcionalmente 1 - 3, preferiblemente 1, grupo alquilo inferior mencionado anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior incluyen un grupo piperidilo, 2-metilpiperidilo, 3-metilpiperidilo, 2-etilpiperidilo, 3-etilpiperidilo y similares.
35

En cuanto al grupo piperidilo sustituido con halógeno, se puede mencionar un grupo piperidilo sustituido con 1 - 7, más preferiblemente 1 - 3, átomos de halógeno. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen un grupo fluoropiperidilo, difluoropiperidilo, cloropiperidilo, dicloropiperidilo, bromopiperidilo, dibromopiperidilo y similares.
40

El grupo tri-alquil(inferior)sililo es un grupo sililo sustituido con 3 grupos alquilo inferior mencionado anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo trimetilsililo, etildimetilsililo, n-propildimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trietilsililo, metildietilsililo, dimetiletilsililo, triisopropilsililo y similares.
45

En cuanto al grupo alquileo inferior, se puede mencionar un grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen un grupo metileno, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 3-metiltetrametileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-
50 metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno y similares.

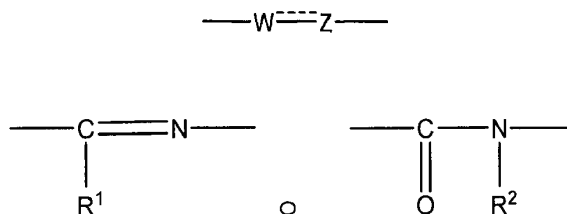
En cuanto al grupo alquileo, se puede mencionar un grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 30. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen un grupo metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, decametileno, undecametileno, dodecametileno, tridecametileno, tetradecametileno, hexadecametileno, octadecametileno, tricosametileno, hexacosametileno, triacontametileno, 1-metiletileno, 2-etiltrimetileno, 1-metilheptametileno, 2-
55 metilheptametileno, 1-butylhexametileno, 2-metil-5-etilheptametileno, 2,3,6-trimetilheptametileno, 6-etildecametileno, 7-metiltetradecametileno, 7-etilhexadecametileno, 7,12-dimetiloctadecametileno, 8,11-dimetiloctadecametileno, 7,10-dimetil-7-etilhexadecametileno, 1-octadeciletileno, 9,10-dioctiloctadecametileno, 8,9-dinonilhexadecametileno, etenileno, 1-octadeceniletileno, 7,11-octadecadienileno, 7-etenil-9-hexadecametileno, 7,12-dimetil-7,11-

octadecadienileno, 8,11-dimetil-7,11-octadecadienileno, 9,10-dioctil-7,11-octadecadienileno, 8,9-dinonil-6,10-hexadecadienileno y similares.

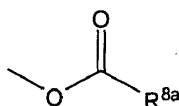
5 Cuando el compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I) es un catión, éste está presente preferiblemente en forma de una sal junto con el anión. El anión incluye un ión halógeno (p. ej., Cl⁻, I⁻) y similares.

En la fórmula (I),

10 es



15 R¹ es preferiblemente el siguiente grupo

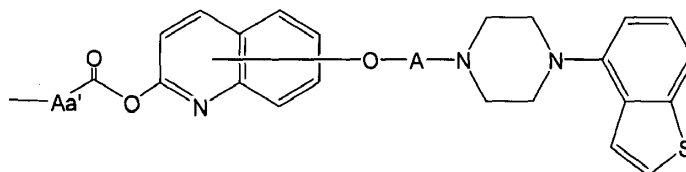


en donde

20 R^{8a} es

- 25 (1) un grupo alquilo,
 (2) un grupo cicloalquilo,
 (3) un grupo alcoxi inferior,
 (4) un grupo cicloalquiloxi,
 (5) un grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior,
 (6) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo, o
 (7) el siguiente grupo

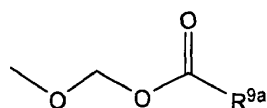
30



en donde Aa' es un grupo alquileo y A es un grupo alquileo inferior, o el siguiente grupo

35

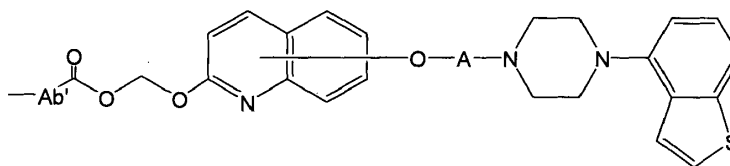
en donde



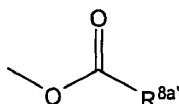
R^{9a} es

- 40 (1) un grupo alquilo,
 (2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
 (3) un grupo cicloalquilo,
 (4) un grupo alcoxi inferior,
 (5) un grupo cicloalquiloxi,
 45 (6) un grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior,
 (7) un grupo feniloxi,
 (8) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo,
 (9) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo,
 50 (10) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior, o

(11) el siguiente grupo



5 en donde Ab' es un grupo alquileo y A es un grupo alquileo inferior, más preferiblemente , el siguiente grupo

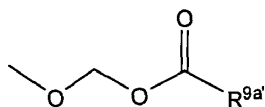


10 en donde

R^{8a'} es

- 15 (1) un grupo alquilo,
 (2) un grupo cicloalquilo,
 (3) un grupo alcoxi inferior,
 (4) un grupo cicloalquiloxi,
 (5) un grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior, o
 (6) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo, o

20 el siguiente grupo

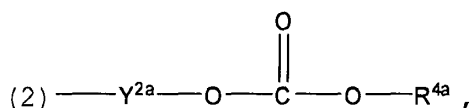
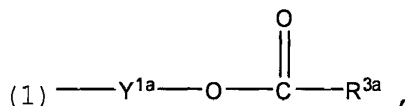


25 en donde

R^{9a'} es

- 30 (1) un grupo alquilo,
 (2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
 (3) un grupo cicloalquilo,
 (4) un grupo alcoxi inferior,
 (5) un grupo cicloalquiloxi,
 (6) un grupo alcoxi(inferior)alcoxi inferior,
 (7) un grupo feniloxi,
 (8) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo,
 (9) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior, o
 (10) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior. Como R²,

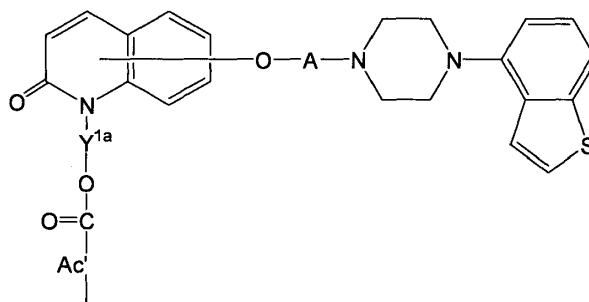
el siguiente grupo



en donde

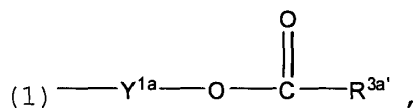
45 Y^{1a} es un grupo alquileo inferior,
 Y^{2a} es un grupo alquileo inferior,
 R^{3a} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo cicloalquilo,
- (3) un grupo piperídilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior,
- (4) un grupo tetrahidropiraniilo,
- (5) un grupo alcoxi(inferior)carbonilalquilo inferior,
- (6) un grupo alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)alquilo inferior,
- (7) un grupo aminoalquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquil(inferior)carbonilo, o
- (8) el siguiente grupo



en donde Ac' es un grupo alquileo, Y^{1a} es un grupo alquileo inferior y A es un grupo alquileo inferior, R^{4a} es

- (1) un grupo alquilo, o
- (2) un grupo cicloalquilo es preferible, más preferiblemente, R² es el siguiente grupo



en donde

Y^{1a} es un grupo alquileo inferior,
Y^{2a} es un grupo alquileo inferior,

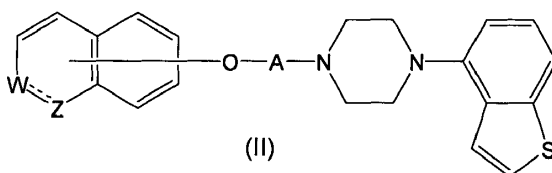
R^{3a'} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo cicloalquilo,
- (3) un grupo piperídilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior,
- (4) un grupo tetrahidropiraniilo,
- (5) un grupo alcoxi(inferior)carbonilalquilo inferior,
- (6) un grupo alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)alquilo inferior, o
- (7) un grupo aminoalquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquil(inferior)carbonilo,

R^{4a} es

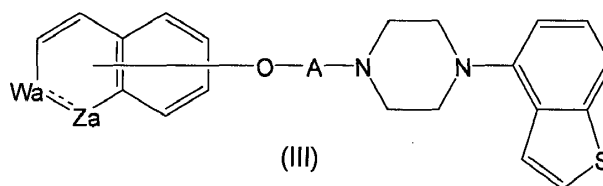
- (1) un grupo alquilo, o
- (2) un grupo cicloalquilo.

El compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I) es preferiblemente un compuesto heterocíclico representado por la siguiente fórmula (II)



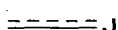
en donde cada símbolo se define como en la presente memoria descriptiva.

Más preferiblemente, es un compuesto heterocíclico representado por la siguiente fórmula (III)

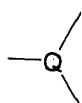


5 en donde cada símbolo se ha definido en la presente memoria descriptiva.

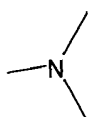
Esto es, en la fórmula (I)



10 mostrado en la posición 3 y la posición 4 del esqueleto del heterociclo bicíclico que contiene Z y W es preferiblemente -CH=CH-, y

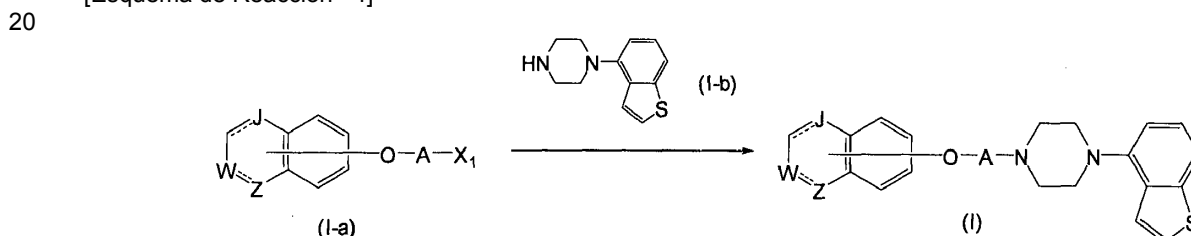


en el heterociclo monocíclico que contiene Q es preferiblemente



15 Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I) anteriormente mencionada (de aquí en adelante referido a veces como compuesto (I)) se puede producir mediante diferentes métodos. Por ejemplo, se puede producir mediante un método mostrado por medio del siguiente esquema de reacción.

[Esquema de Reacción - 1]



en donde cada símbolo se define como antes.

25 En la fórmula (I-a), el átomo de halógeno para X₁ se define como antes.

Los ejemplos del grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a la ocasionada por un átomo de halógeno incluyen un grupo alcano(inferior)sulfoniloxi, un grupo arilsulfoniloxi, un grupo aralquilsulfoniloxi y similares.

30 Los ejemplos específicos del grupo alcano(inferior)sulfoniloxi para X₁ incluyen un grupo alcanosulfoniloxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6 tal como un grupo metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, n-propanosulfoniloxi, isopropanosulfoniloxi, n-butanosulfoniloxi, terc-butanosulfoniloxi, n-pentanosulfoniloxi, n-hexanosulfoniloxi y similares.

35 Los ejemplos del grupo arilsulfoniloxi para X₁ incluyen un grupo fenilsulfoniloxi, naftilsulfoniloxi y similares, que tienen opcionalmente, como sustituyente en el anillo de fenilo, 1 - 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6, un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6, un grupo nitro y un átomo de halógeno. Los ejemplos específicos del grupo fenilsulfoniloxi que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes anteriormente mencionado incluyen un grupo fenilsulfoniloxi, 4-metilfenilsulfoniloxi, 2-

40 metilfenilsulfoniloxi, 4-nitrofenilsulfoniloxi, 4-metoxifenilsulfoniloxi, 2-nitrofenilsulfoniloxi, 3-clorofenilsulfoniloxi y similares. Los ejemplos específicos del grupo naftilsulfoniloxi incluyen un grupo α-naftilsulfoniloxi, β-naftilsulfoniloxi y similares.

Los ejemplos del grupo aralkilsulfoniloxi para X_1 incluyen un grupo alcanosulfoniloxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6 y sustituido con un grupo fenilo, que tiene opcionalmente, como sustituyente en el anillo de fenilo, 1 - 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6, un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6, un grupo nitro y un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfoniloxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de átomos de carbono de 1 - 6 y sustituido con un grupo naftilo y similares. Los ejemplos específicos del grupo alcanosulfoniloxi sustituido con un grupo fenilo anteriormente mencionado incluyen un grupo bencilsulfoniloxi, 2-feniletilsulfoniloxi, 4-fenilbutilsulfoniloxi, 4-metilbencilsulfoniloxi, 2-metilbencilsulfoniloxi, 4-nitrobencilsulfoniloxi, 4-metoxibencilsulfoniloxi, 3-clorobencilsulfoniloxi y similares. Los ejemplos específicos del grupo alcanosulfoniloxi sustituido con un grupo naftilo anteriormente mencionado incluyen un grupo α -naftilmetilsulfoniloxi, β -naftilmetilsulfoniloxi y similares.

La reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-a) y un compuesto representado por la fórmula (I-b) se realiza sin disolvente o en un disolvente inerte, en presencia o ausencia de un compuesto alcalino.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetiléter de dietilenglicol, dimetiléter de etilenglicol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol y similares; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y similares; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida de ácido hexametilfosfórico, acetonitrilo y similares.

En cuanto al compuesto alcalino, los conocidos se pueden utilizar ampliamente y, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de litio y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio y similares; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; metales alcalinos tales como sodio, potasio y similares; bases inorgánicas tales como amido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, y alcoholatos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio y similares; bases orgánicas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]noneno-5(DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7(DBU), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) y similares.

Se utiliza una sola clase de estos compuestos alcalinos, o se mezclan y se utilizan dos o más clases de los mismos.

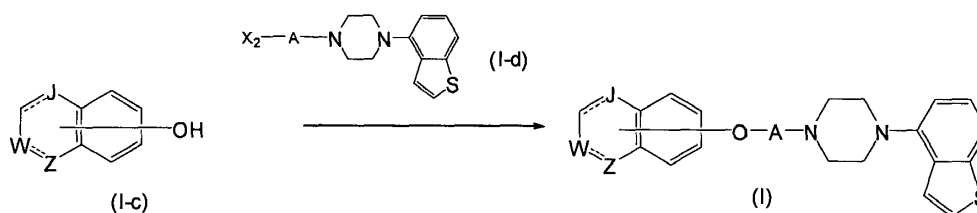
La cantidad del compuesto alcalino que se va a utilizar es generalmente de 0,5 - 10 veces en moles, preferiblemente de 0,5 - 6 veces en moles, con respecto al compuesto de la fórmula (I-a).

La reacción anteriormente mencionada se puede realizar añadiendo, según sea necesario, un yoduro de metal alcalino tal como yoduro de potasio, yoduro de sodio y similares como promotor de la reacción.

La proporción del compuesto de la fórmula (I-a) y el compuesto de la fórmula (I-b) que se va a utilizar en el esquema de reacción 1 anteriormente mencionado es generalmente de al menos 0,5 veces en moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 5 veces en moles, del último con respecto al primero.

La reacción anteriormente mencionada se realiza generalmente de la temperatura ambiente a 200°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, y se completa en aproximadamente 1 - 30 hr.

[Esquema de Reacción - 2]



en donde X_2 es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a la de un átomo de halógeno, y los otros símbolos se definen como antes.

El átomo de halógeno o grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a la ocasionada por un átomo de halógeno para X_2 se define como antes.

5 La reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-c) y un compuesto representado por la fórmula (I-d) se realiza en condiciones de reacción similares a las de la reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-a) y un compuesto representado por la fórmula (I-b) en el esquema de reacción 1 anteriormente mencionado.

10 Cuando se utiliza un compuesto (I-d) en donde X_2 es un grupo hidroxilo, la reacción del compuesto (I-c) y el compuesto (I-d) también se puede realizar en un disolvente adecuado, en presencia de un agente condensante .

15 Los ejemplos específicos del disolvente que se va a utilizar aquí incluyen agua; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etilcelosolve, metilcelosolve y similares; disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, piridina, acetona, DMF, DMSO, triamida de ácido hexametilfosfórico y similares, y una mezcla disolvente de los mismos y similares.

20 En cuanto al agente condensante, se puede mencionar una mezcla de azocarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo y similares y un compuesto de fósforo tal como trifenilfosfina y similares, y similares.

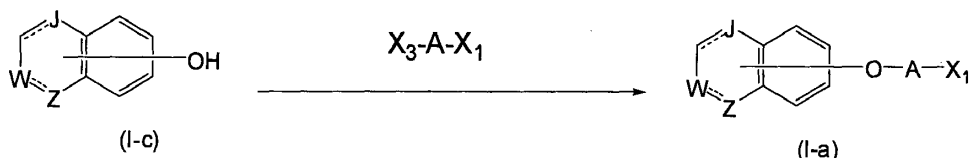
La cantidad del agente condensante que se va a utilizar es generalmente al menos una cantidad equimolar, preferiblemente una cantidad de equimolar a 2 veces molar, con respecto al compuesto (I-c).

25 La cantidad de compuesto (I-d) que se va a utilizar es generalmente al menos una cantidad equimolar, preferiblemente una cantidad de equimolar a 2 veces molar, con respecto al compuesto (I-c).

Esta reacción preferiblemente prosigue generalmente a 0 - 200°C, preferiblemente a aproximadamente 0 - 150°C, y generalmente se completa en aproximadamente 1 - 10 hr.

30 El compuesto de la fórmula (I-a) que se va a utilizar como sustancia de partida es producido, por ejemplo, mediante el método mostrado en el siguiente esquema de reacción - 3, y el compuesto representado por la fórmula (I-d) es producido, por ejemplo, mediante el método mostrado en el siguiente esquema de reacción - 4.

35 [Esquema de Reacción - 3]

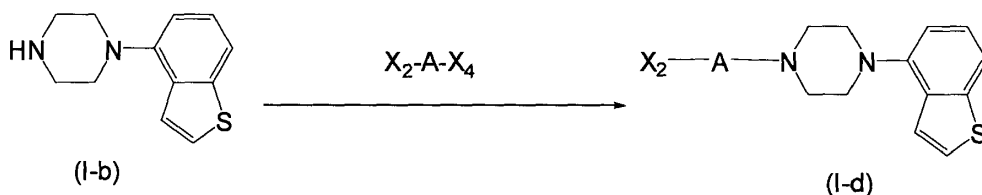


40 en donde X_3 es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a la de un átomo de halógeno, y los otros símbolos se definen como antes.

El átomo de halógeno o grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a la ocasionada por un átomo de halógeno para X_3 se define como antes.

45 La reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-c) y un compuesto representado por X_3-A-X_1 se realiza en condiciones de reacción similares a las de la reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-c) y un compuesto representado por la fórmula (I-d) en el esquema de reacción 2 anteriormente mencionado.

50 [Esquema de Reacción - 4]

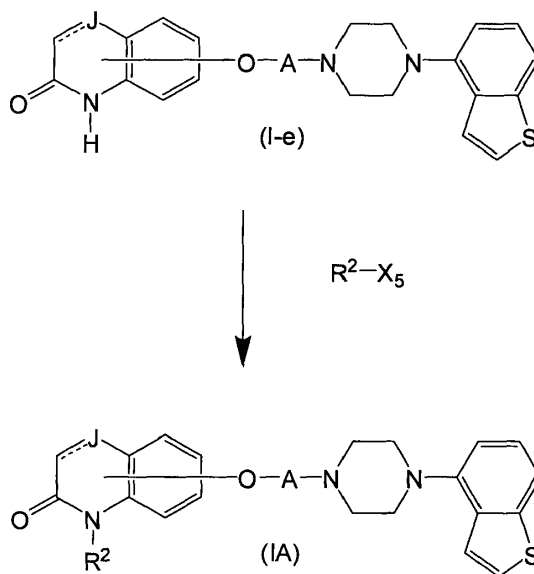


en donde X_4 es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a la de un átomo de halógeno, y los otros símbolos se definen como antes.

El átomo de halógeno o grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a la ocasionada por un átomo de halógeno para X_4 se define como antes.

5 La reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-b) y un compuesto representado por X_2-A-X_4 se realiza en condiciones de reacción similares a las de la reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-a) y un compuesto representado por la fórmula (I-b) en el esquema de reacción 1 anteriormente mencionado. Tanto el compuesto de la fórmula (I-b) como el compuesto representado por X_2-A-X_4 son compuestos conocidos fácilmente asequibles.

10 [Esquema de Reacción - 5]

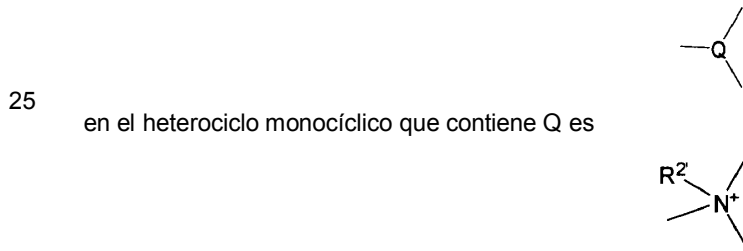


15 en donde X_5 es un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a la de un átomo de halógeno, y los otros símbolos se definen como antes.

El átomo de halógeno o grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a la ocasionada por un átomo de halógeno para X_5 se define como antes.

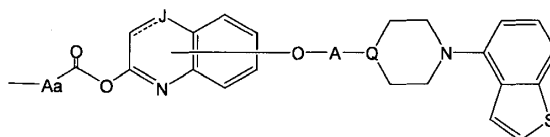
20 La reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-e) y un compuesto representado por R^2-X_5 se realiza en condiciones de reacción similares a las de la reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-a) y un compuesto representado por la fórmula (I-b) en el esquema de reacción 1 anteriormente mencionado.

Cuando



30 en donde R^2 se define como antes, el compuesto se puede sintetizar de la misma manera que en el Ejemplo 383 anteriormente mencionado.

Un compuesto en donde R^8 es



p-toluenosulfonato, glutamato, pamoato y similares; y similares.

En lo sucesivo, el compuesto (I) y una sal del mismo se van a referir a veces genéricamente como el compuesto de la presente invención.

5 Además, también está incluido en cada fórmula un compuesto en donde se añade un solvato (p. ej., hidrato, etanolato etc.) a una sustancia de partida o compuesto objeto mostrados en cada esquema de reacción. Como solvato preferible, se puede mencionar un hidrato.

10 Cada compuesto objeto obtenido en cada uno de los esquemas de reacción anteriormente mencionados se puede aislar y purificar de la mezcla de reacción por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción, aplicando una operación de aislamiento de filtración, concentración, extracción y similares para separar un producto de reacción bruto, y aplicando una operación de purificación general tal como cromatografía en columna, recristalización y similares.

15 El compuesto (I) abarca naturalmente isómeros tales como un isómero geométrico, un esteroisómero, un isómero óptico y similares.

El compuesto (I) utilizable en la presente invención también abarca los mismos compuestos marcados con el isótopo, en donde uno o varios átomos es o son reemplazados por uno o varios átomos que tienen una masa atómica o número másico concretos. Los ejemplos del isótopo que se puede incorporar al compuesto (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{36}Cl y similares. El compuesto (I) marcado con un isótopo concreto, que contiene el isotipo anteriormente mencionado y/u otro isótopo de otro átomo, por ejemplo, el compuesto (I) que incorpora un isótopo radiactivo tal como ^3H , ^{14}C y similares, es útil para un análisis de distribución del fármaco en tejido y/o un análisis de distribución de sustrato en tejido. Se particularmente preferidos isótopos tritados (es decir, ^3H) o de carbono 14 (i.e., ^{14}C) debido a la facilidad de preparación y detectabilidad. Además, se espera que la sustitución por un isótopo más pesado tal como deuterio (es decir, ^2H) y similares proporcione estabilidad metabólica mejorada y una ventaja terapéutica concreta atribuible al aumento de la vida media in vivo o a la disminución de la cantidad de administración necesaria. Un compuesto marcado con isótopo del compuesto (I) se puede preparar generalmente de acuerdo con el método descrito en el documento WO2006/112464, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente asequible.

20
25
30

El compuesto (I) puede ser un co-cristal o sal de co-cristal farmacéuticamente aceptables. Aquí, una sustancia cristalina, que está constituida por dos o más clases de sólidos específicos que tienen cada uno propiedades físicas diferentes (p. ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión y similares) a temperatura ambiente. El co-cristal o la sal de co-cristal se pueden producir aplicando un método de co-cristalización conocido per se.

35

El compuesto (I) y una sal del mismo se utilizan en forma de una preparación farmacéutica general. Tal preparación se prepara utilizando un diluyente o excipiente utilizados generalmente tal como una carga, expansor, aglutinante, agente humectante, disgregante, agente tensioactivo, lubricante y similares. La preparación farmacéutica puede tener diversas formas dependiendo del objeto de tratamiento, y los ejemplos representativos incluyen comprimidos, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyectables (líquidos, suspensiones etc.) y similares.

40

Para la formulación de un comprimido, se pueden utilizar ampliamente varios convencionalmente conocidos como portador en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico y similares, aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y similares, disgregantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminara, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso y polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, lactosa y similares, inhibidores de la disgregación tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados y similares, promotores de la absorción tales como bases de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio y similares, agentes hidratantes tales como glicerol, almidón y similares, adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y similares, lubricantes tales como talco purificado, estearato, polvo de ácido bórico, polietilenglicol y similares; y similares. Cuando sea necesario, el comprimido puede adoptar la forma de un comprimido que tiene un recubrimiento general, por ejemplo, comprimido recubierto de azúcar, comprimido recubierto de gelatina, comprimido entérico, comprimido con recubrimiento de película o comprimidos de doble capa, o comprimidos multicapa.

45
50
55
60

Para la formulación de una píldora, se pueden utilizar ampliamente varios convencionalmente conocidos como portador en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco y similares, aglutinantes tales como polvo de goma arábica, polvo de tragacanto, gelatina, etanol y similares, disgregantes tales como laminara, agar y similares; y

similares.

Para la formulación de un supositorio, se pueden utilizar ampliamente varios convencionalmente conocidos como portador en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes, superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos y similares.

Una cápsula se prepara mediante un método convencional generalmente mezclando un compuesto ingrediente activo con diversos portadores mencionados anteriormente y cargando la mezcla en una cápsula de gelatina dura, una cápsula blanda y similares.

Para la formulación de un inyectable, se esterilizan preferiblemente un líquido, una emulsión y una suspensión y se hacen isotónicos a la sangre. Para su formulación en tal forma, se pueden utilizar ampliamente varios convencionalmente conocidos como diluyente en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido graso y polioxietilensorbitán y similares.

En este caso, pueden estar contenidos en una preparación farmacéutica cloruro de sodio, glucosa o glicerol en una cantidad suficiente para la preparación de una solución isotónica, o se pueden añadir adicionalmente un agente solubilizante general, un agente tamponador, un calmante y similares. Cuando sea necesario, un colorante, un conservante, una fragancia, un aroma, un agente edulcorante y similares y otros productos farmacéuticos pueden estar contenidos en la preparación farmacéutica.

La cantidad de compuesto (I) o una sal del mismo que va a estar contenida en la preparación farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitada y se selecciona apropiadamente entre un amplio intervalo. Ésta es generalmente de aproximadamente 1 - 70% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 - 30% en peso, de la composición de la preparación.

El método de administración de la preparación farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitado, y para su administración se emplea un método adecuado para diversas formas de dosificación, la edad, el sexo y otras condiciones de los pacientes, el nivel de la enfermedad y similares. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras, los líquidos, las suspensiones, las emulsiones, los gránulos, y las cápsulas se administran oralmente. Un inyectable se administra intravenosamente solo o en forma de una mezcla con una reposición de líquido general tal como glucosa, aminoácidos y similares. Cuando sea necesario, éste se administra solo mediante administración intramuscular, intradérmica, subcutánea o intraperitoneal. Un supositorio se administra intrarrectalmente.

Cuando la dosis de la preparación farmacéutica de la presente invención se selecciona apropiadamente de acuerdo con su uso, la edad, el sexo y otras condiciones de los pacientes, el nivel de la enfermedad y similares, la cantidad del compuesto ingrediente activo es generalmente de aproximadamente 0,1 - 10 mg por día y por 1 kg de peso corporal. El compuesto ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 1 - 200 mg está contenido deseablemente en una forma de preparación de administración unitaria.

Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención tiene un efecto agonístico parcial del receptor D₂, un efecto antagónico del receptor 5-HT_{2A} y un efecto inhibidor de la captación de serotonina (o efecto inhibidor de la recaptación de serotonina).

El efecto agonístico parcial del receptor D₂ suprime la neurotransmisión dopaminérgica (DA) cuando se potencia, y acelera la neurotransmisión DAérgica cuando se reduce y por lo tanto tiene la función de estabilizar la neurotransmisión DA a un estado normal (estabilizador del sistema de dopamina). De acuerdo con esta función, se desarrolla un efecto de mejora clínica excelente sobre los niveles de neurotransmisión anómala de DA (potenciación y reducción), por ejemplo, efecto de mejora sobre los síntomas positivos y negativos, efecto de mejora sobre el deterioro cognitivo, efecto de mejora sobre los síntomas depresivos etc. sin ocasionar efectos secundarios (véanse Michio Toru: *Clinical Psychiatry*, vol. 46, páginas 855 - 864 (2004), Tetsuro Kikuchi y Tsuyoshi Hirose: *Brain Science*, vol. 25, páginas 579 - 583 (2004), y Harrison, T. S. y Perry, C. M.: *Drugs* 64: 1715-1736, 2004).

El efecto antagónico del receptor 5-HT_{2A} reduce los efectos extrapiramidales secundarios, desarrolla efectos clínicos superiores, y es eficaz, por ejemplo, para la mejora de síntomas negativos, la mejora del deterioro cognitivo, la mejora de los síntomas depresivos, la mejora del insomnio y similares (véase Jun Ishigooka y Ken Inada: *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 4, páginas 1653 - 1664 (2001), Mitsukuni Murasaki: *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 1, páginas 5 - 22 (1998), Pullar, I.A. et al.: *Eur. J. Pharmacol.*, 407: 39-46, 2000, y Meltzer, H. Y. et al.: *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 27: 1159-1172, 2003).

El efecto inhibidor de la captación de serotonina (o el efecto inhibidor de la recaptación de serotonina) es eficaz, por

ejemplo, para la mejora de los síntomas depresivos (véase Mitsukuni Murasaki: Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 1, páginas 5 - 22 (1998)).

5 El compuesto de la presente invención es excelente en estos tres efectos, o singularmente excelente en uno o dos de estos efectos.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención tienen un efecto antagónico del receptor α_1 además de los efectos anteriormente mencionados. El efecto antagónico del receptor α_1 es eficaz para mejorar síntomas positivos de la esquizofrenia (véase Svensson, T. H.: Prog. Neuro-psychofarmacol. Biol. Psychiatry 27: 1145-1158, 2003).

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención tiene un amplio espectro de tratamiento para, y excelente efecto clínico sobre, la esquizofrenia y otras enfermedades del sistema nervioso central.

15 Por consiguiente, el compuesto, el medicamento, y la composición farmacéutica de la presente invención son extremadamente eficaces para la mejora de diversos trastornos del sistema nervioso central incluyendo esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, alteraciones emocionales, trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, trastorno bipolar (p. ej., trastorno bipolar tipo I y trastorno bipolar tipo II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, 20 trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de ansiedad (p. ej., ataque de pánico, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de estrés agudo, etc.), trastorno somatomorfo (p. ej., histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno de dolor, hipocondriasis, etc.), trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual (p. ej., disfunción sexual, trastorno del deseo sexual, trastorno de excitación sexual, disfunción eréctil, etc.), 25 trastorno alimenticio (p. ej., anorexia nervosa, bulimia nervosa, etc.), trastorno del sueño, trastorno de adaptación, trastorno relacionado con el uso de sustancias (p. ej., abuso de alcohol, intoxicación alcohólica y adicción a drogas, intoxicación por estimulantes, narcotismo, etc.), anhedonia (p. ej., anhedonia, anhedonia, anhedonia iatrogénica, anhedonia de causa psíquica o mental, anhedonia asociada con depresión, anhedonia asociada con esquizofrenia, etc.), delirio, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y otras enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo causado por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y asociado a enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo en la esquizofrenia, deterioro cognitivo causado por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, cinetosis, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico (autismo), síndrome de Tourette, trastorno de tic, 30 trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de la conducta, síndrome de Down y similares.

35 Por otra parte, el compuesto de la presente invención a penas muestra efectos secundarios y es superior en tolerabilidad y seguridad.

40 Asimismo, el compuesto de la presente invención tiene una solubilidad notablemente superior en aceite tal como aceite de sésamo y benzoato de bencilo, y se puede aplicar en un inyectable oleoso. Una preparación oleosa del compuesto de la presente invención muestra una sostenibilidad de la concentración en sangre superior. Puesto que el compuesto de la presente invención cambia, en sangre, a un compuesto (compuesto (1)) descrito en el documento de patente 1, el compuesto de la presente invención también es superior en el mantenimiento a largo plazo de la concentración en sangre de compuesto (1) que tiene la eficacia deseada.

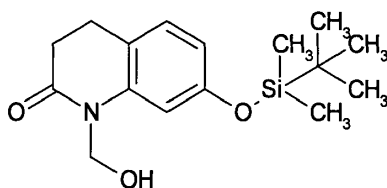
45 Además, el compuesto de la presente invención es cristalizado fácilmente, tiene un funcionamiento superior, y también tiene una estabilidad química superior.

50 Además, el compuesto (I) de la presente invención puede ejercer efectos tales como disminución de la cantidad de administración, mejora de los efectos secundarios, potenciación de la eficacia terapéutica o similares que podrían no lograrse mediante tratamiento convencional mediante la administración de al menos uno o varios fármacos utilizados clínicamente seleccionados del grupo que consiste en (1) estabilizadores del estado de ánimo, (2) inhibidores de la recaptación de serotonina, (3) inhibidores de la recaptación de norepinefrina, (4) inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina y (5) antidepressivos.

55 La presente invención se explica con más detalle en lo sucesivo mediante la referencia a Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos Experimentales, que no se deben considerar como limitantes.

60 Ejemplo de referencia 1

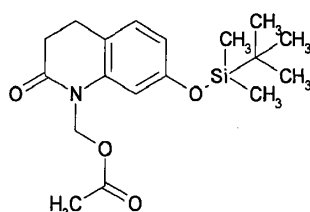
Síntesis de 7-(terc-butildimetilsilanilo)-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



5 Se suspendió 7-(terc-butildimetilsilaniloxy)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (830 mg) en DMF (13 ml), se añadieron formaldehído (4.3 ml) y trietilamina (0.083 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=2:1) para proporcionar el compuesto del título (36 mg) en forma de cristales de color blanco.

10 Ejemplo de referencia 2

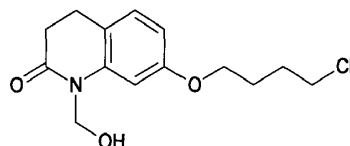
Síntesis de éster 7-(terc-butildimetilsilaniloxy)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético



15 A una solución de 7-(terc-butildimetilsilaniloxy)-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (37 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 1 en diclorometano se le añadieron piridina (0,049 ml) y cloruro de acetilo (0,022 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=2:1) para proporcionar el compuesto del título (26 mg) en forma de un aceite incoloro.
 20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,20 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 2,10 (s, 3H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 5,89 (s ancho, 2H), 6,51-6,56 (m, 2H), 6,99-7,04 (m, 1H)

Ejemplo de referencia 3

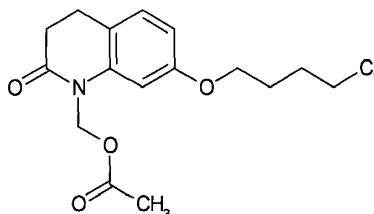
25 Síntesis de 7-(4-clorobutoxi)-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1.

30 Ejemplo de referencia 4

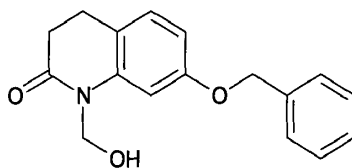
Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético



35 El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,90-2,03 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,84-2,90(m, 2H), 3,63 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 6,58 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H)

40 Ejemplo de referencia 5

Síntesis de 7-benciloxi-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

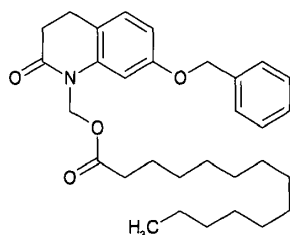


5 El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1.

Ejemplo de referencia 6

Síntesis de éster 7-benciloxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetradecanoico

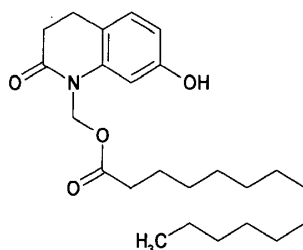
10



El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2.

15 Ejemplo de referencia 7

Síntesis de éster 7-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetradecanoico



20

A una solución de éster 7-benciloxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetradecanoico (528 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 en etanol (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (53 mg), y la mezcla se sustituyó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hr. El catalizador se separó por filtración, y el residuo se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (acetato de etilo). Después de la concentración a presión reducida, el residuo se recristalizó en hexano-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (209 mg) en forma de un polvo de color blanco.

25

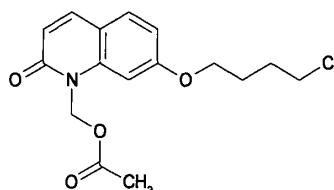
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20-1,35 (m, 20H), 1,58-1,68 (m, 2H), 2,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65-2,71 (m, 2H), 2,82-2,88 (m, 2H), 5,05 (s ancho, 1H), 5,90 (s ancho, 2H), 6,53 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

30

Ejemplo de referencia 8

Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético

35



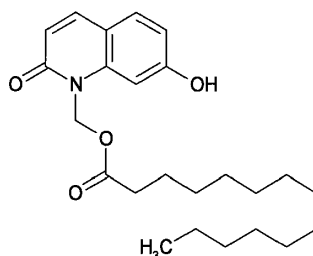
El éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético (339 mg) obtenido en el Ejemplo

de Referencia 4 se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (709 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se agitó, se filtró, y el producto filtrado se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (acetato de etilo) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (299 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,94-2,04 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,05-4,12 (m, 2H), 6,32 (s ancho, 2H), 6,53 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

Ejemplo de referencia 9

Síntesis de éster 7-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetradecanoico

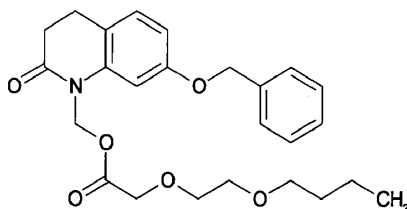


El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,17-1,32 (m, 20H), 1,55-1,70 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,31 (s ancho, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,55-6,68 (m, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

Ejemplo de referencia 10

Síntesis de éster 7-benciloxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido (2-butoxi)acético

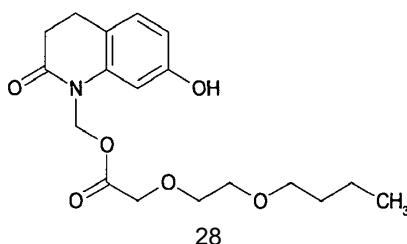


A una solución (20 ml) de 7-benciloxi-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (760 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 5, ácido (2-butoxi)acético (473 mg), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (771 mg) en cloruro de metileno se le añadió 4-dimetilaminopiridina (65,5 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:0 a 0:1), y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (765 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,44 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,95 (s ancho, 2H), 6,64-6,70 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H)

Ejemplo de referencia 11

Síntesis de éster 7-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido (2-butoxi)acético



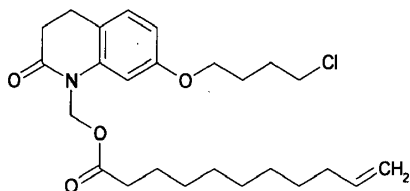
El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 2H), 3,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 5,98 (s ancho, 2H), 6,42-6,53 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

5

Ejemplo de referencia 12

Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido undec-10-enoico



10

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 10.

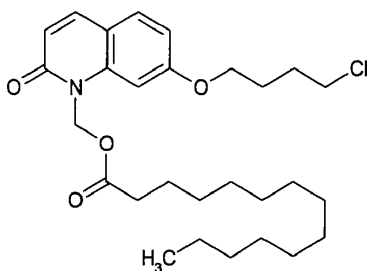
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,23-1,40 (m, 10H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,90-2,07 (m, 6H), 2,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65-2,71 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,95-5,02 (m, 1H), 5,74-5,86 (m, 1H), 5,91 (s ancho, 2H), 6,58 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

15

Ejemplo de referencia 13

Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetradecanoico

20



A una solución (5 ml) de éster 7-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetradecanoico (208 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 en dimetilformamida se le añadieron 1-bromo-4-clorobutano (0,358 ml) y carbonato de potasio (107 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esto se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:0 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título (216 mg) en forma de un polvo de color blanco.

25

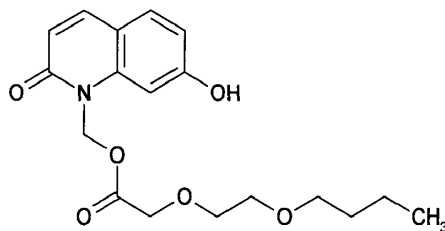
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,18-1,33 (m, 20H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 4H), 2,36 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,61-3,66 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 2H), 6,33 (s ancho, 2H), 6,53 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H)

30

Ejemplo de referencia 14

35

Síntesis de éster 7-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido (2-butoxi-etoxi)-acético



40

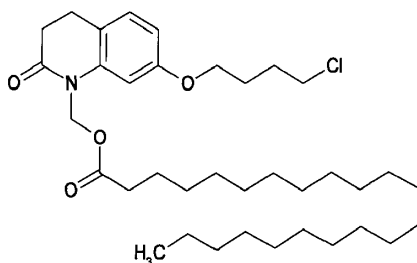
El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,48-1,59 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,67-3,73 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 6,39 (s ancho, 2H), 6,50 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,90-6,94 (m,

1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo de referencia 15

5 Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido docosanoico



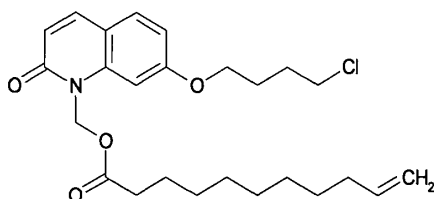
El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 12.

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19-1,35 (m, 36H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,89-2,03 (m, 4H), 2,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 6,58 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H)

Ejemplo de referencia 16

15

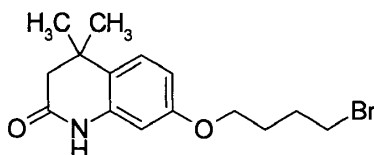
Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido undec-10-enoico



20 El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 8.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,20-1,39 (m, 10H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 6H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,61-3,66 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 2H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 6,33 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

25 Ejemplo de referencia 17

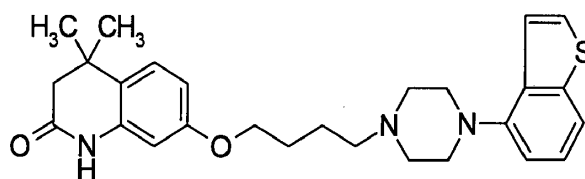
Síntesis de 7-(4-bromobutoxi)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



30 A una solución (20 ml) de 7-hidroxi-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,4 g) en DMF se le añadieron 1,4-dibromobutano (0,75 ml) y carbonato de potasio (0,35 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=100:1→50:1) para proporcionar el compuesto del título (0,6 g) en forma de un sólido incoloro.
35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,30 (6H, s), 1,88-1,98 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,47 (2H, s), 3,48 (2H, t, J=6,6Hz), 3,97 (2H, t, J=6,0Hz), 6,32 (1H, d, J=2,5Hz), 6,57 (1H, dd, J=8,5, 2,5Hz), 7,18 (1H, d, J=8,5Hz), 8,11 (1H, s ancho)

40 Ejemplo de referencia 18

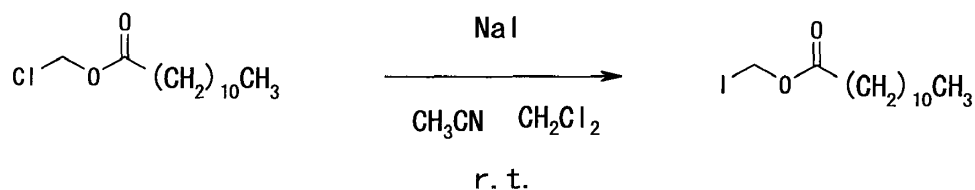
Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



A una solución (20 ml) de 7-(4-bromobutoxi)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,6 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 17 en DMF se le añadieron hidrocloreto de 1-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazina (0,52 g) y carbonato de potasio (0,64 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=100:1→50:1) y se cristalizó en etanol para proporcionar el compuesto del título (0,33 g) en forma de un polvo de color blanco. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,30 (6H, s), 1,68-1,78 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,46 (2H, s), 2,52 (2H, t, J=7,4Hz), 2,72 (4H, m), 3,19 (4H, m), 3,98 (2H, t, J=6,2Hz), 6,30 (1H, d, J=2,5Hz), 6,59 (1H, dd, J=8,5, 2,5Hz), 6,90 (1H, d, J=7,2Hz), 7,18 (1H, d, J=8,5Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1Hz), 7,69 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 19

Síntesis de dodecanoato de yodometilo



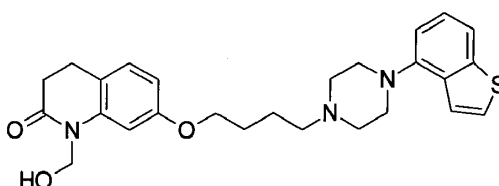
A una solución de dodecanoato de clorometilo [61413-67-0] (800 mg) en diclorometano (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) se le añadió yoduro de sodio (1,45 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano, y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar dodecanoato de yodometilo (1,05 g).

aceite: color pardo

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm : 0,88 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,20-1,40 (16H, m), 1,50-1,70 (2H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 5,91 (2H, s)

Ejemplo 1

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

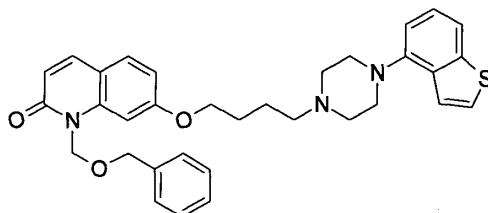


A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 11) en DMF (10 ml) se le añadieron una solución de formalina acuosa al 37% (3,7 ml) y trietilamina (0,05 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 20 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=30:1) para proporcionar una mezcla (1 g, 3:2) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,68-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,48-2,55 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,66-2,78 (4H, m), 2,78-2,85 (1,2H, m), 2,86-2,92 (0,8H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,94-4,40 (2H, m), 5,36 (1,2H, s), 6,31(0,4H, d, J=2,3Hz), 6,53 (0,4H, dd, J=2,4, 8,3Hz), 6,58 (0,6H, dd, J=2,4, 8,2Hz), 6,86 (0,6H, d, J=2,4Hz), 6,89 (1H, d, J=7,2Hz), 7,20-7,80 (1H, m), 7,27 (1H, t, J=8,4Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,74-7,80 (0,4H, ancho)

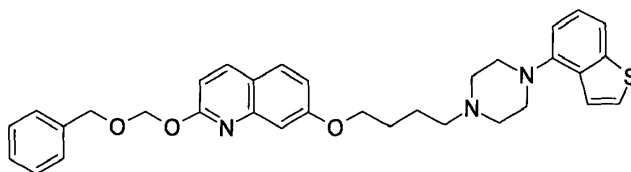
Ejemplo 2

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-benciloximetil-1H-quinolin-2-ona



5 Ejemplo 3

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-benciloximetoxi-quinolina



10 La 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1,0 g, 2,31 mmoles) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (aceite al 55%) (0,15 g, 3,44 mmoles) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió con hielo, se añadió bencilclorometileter (0,48 ml, 3,46 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. A la mezcla de reacción se le añadió agua helada para interrumpir la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=100:0 a 0:100). La primera fracción se concentró a presión reducida para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-benciloximetoxi-quinolina (0,15 g) en forma de un aceite incoloro.

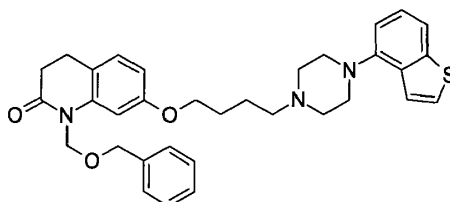
15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,73-1,83 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,66-2,79 (4H, m), 3,15-3,25 (4H, m), 4,14 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,83 (2H, s), 5,78 (2H, s), 6,80 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J=0,5$ Hz, $J=7,5$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J=2,5$ Hz, $J=9,0$ Hz), 7,21 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 7,24-7,43 (8H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,94 (1H, d, $J=8,5$ Hz)

25 La segunda fracción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-benciloximetil-1H-quinolin-2-ona (0,86 g) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,71-1,81 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,64-2,78 (4H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 4,09 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,67 (2H, s), 5,84 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J=2,5$ Hz, $J=8,5$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J=0,5$ Hz, $J=7,5$ Hz), 7,10 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,22-7,46 (9H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=9,5$ Hz)

Ejemplo 4

35 Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-benciloximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



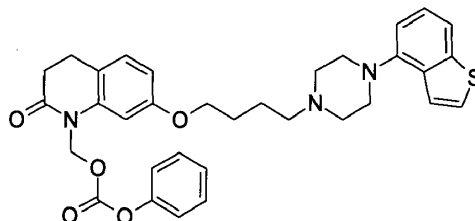
40 La 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,0 g, 2,30 mmoles) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 11) se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (55% oil) (0,15 g, 3,44 mmoles), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió con hielo, se añadió bencilclorometileter (0,48 ml, 3,46 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. A la mezcla de reacción se le añadió agua helada para interrumpir la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=100:0 a 0:100) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 0,95 g, 74%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

45

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,68-1,90 (4H, m), 2,51 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,59-2,76 (6H, m), 2,78-2,85 (2H, m), 3,13-3,24 (4H, m), 3,98 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,66 (2H, s), 5,44 (2H, s), 6,08 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, dd, $J=0,5\text{Hz}$, $J=7,5\text{Hz}$), 7,00 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,23-7,43 (8H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

5 Ejemplo 5

Síntesis de éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

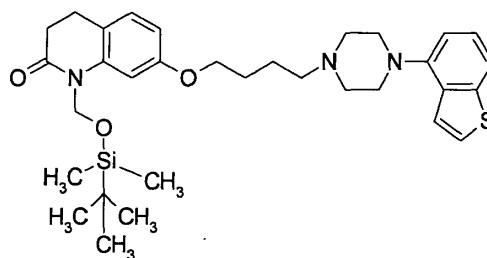


La 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,0 g, 2,30 mmoles) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 11) se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (aceite al 55%) (0,11 g, 2,52 mmoles), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió a -70°C , se añadió carbonato de clorometilfenilo (0,64 g, 3,43 mmoles), y la mezcla se agitó a -70°C durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=100:0 a 0:100) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 0,95 g, 74%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,69-1,91 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,77 (6H, m), 2,85-2,92 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,01 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 6,06 (2H, s), 6,62 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,75 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (1H, m), 7,09 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,19-7,29 (5H, m), 7,34-7,44 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

25 Ejemplo 6

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

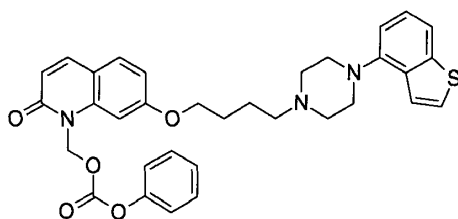


A una solución (15 ml) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,5 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 11) en dimetilformamida (DMF) se le añadieron una solución de formalina acuosa al 37% (5,5 ml) y una cantidad catalítica de trietilamina (0,08 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 20 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, y se añadió agua a la mezcla de reacción. La materia insoluble obtenida se recogió mediante filtración, se secó, y se disolvió en diclorometano (15 ml). Se añadieron imidazol (0,313 g) y terc-butilclorodimetilsilano (0,519 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. Se añadió metanol, y la mezcla se concentró. Esto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:0 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 550 mg, 41,3%) en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,14 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,42 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,58-2,64 (2H, m), 2,68-2,76 (4H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,3\text{Hz}$), 5,45 (2H, s), 6,58 (1H, dd, $J=8,2\text{Hz}$, $2,5\text{Hz}$), 6,76 (1H, dd, $J=7,6\text{Hz}$, $0,6\text{Hz}$), 7,00-7,04 (2H, m), 7,27 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,36-7,42 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$)

45 Ejemplo 7

Síntesis de éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

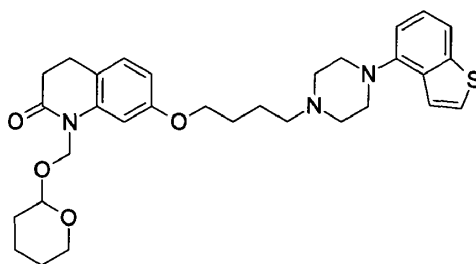


Utilizando la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,71-1,80 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,65-2,76 (4H, m), 3,14-3,23 (4H, m), 4,08-4,14 (2H, m), 6,46 (2H, s ancho), 6,53 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,84-6,91 (2H, m), 6,97 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,18-7,30 (4H, m), 7,35-7,43 (4H, m), 7,47 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,64 (1H, d, $J=9,5$ Hz)

Ejemplo 8

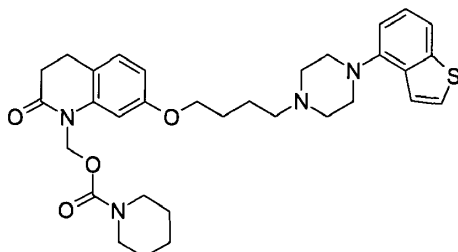
Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



Una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,26 g), que es una mezcla con 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, se suspendió en diclorometano (10 ml), se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,08 ml), se añadió hidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,11 g) con agitación enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Con agitación enfriando con hielo, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=60:1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (180 mg). RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,50-1,80 (10H, m), 2,40-2,90 (6H, m), 2,72 (4H, s ancho), 3,20 (4H, s ancho), 3,40-4,00 (2H, m), 4,01 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,90-5,30 (3H, m), 6,58 (1H, dd, $J=8,2$ Hz, 2,4Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,95 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,04 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo 9

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido piperidin-1-carboxílico



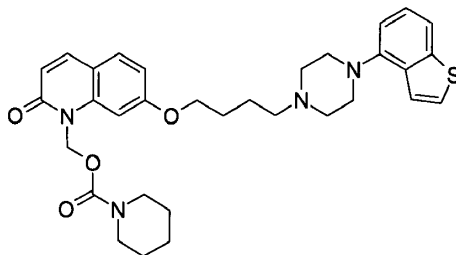
A una solución (3 ml) de éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico (0,29 g) sintetizada de la misma manera que en el Ejemplo 5 en THF se le añadieron piperidina (0,5 ml) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (0,05 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó cromatografía en columna de gel de sílice alcalina a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:0 a 1:1) para eliminar el fenol, y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:0 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 0,21 g, 74%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,62 (6H, m), 1,69-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,62-2,79 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,31-3,51 (4H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,86-6,92 (1H, m), 7,05 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,23-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, dd, $J=0,5\text{Hz}$, $5,5\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

Ejemplo 10

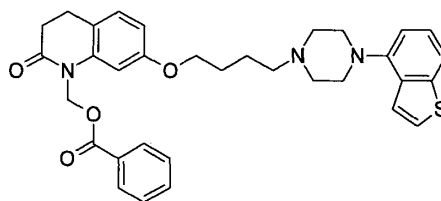
Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido piperidin-1-carboxílico



A una solución (5 ml) de éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico (0,44 g) sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 en THF se le añadió piperidina (0,76 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó cromatografía en columna de gel de sílice alcalina a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,44 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido amorfo incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,61 (6H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,80 (4H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,29-3,52 (4H, m), 4,10 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,12 (1H, t, $J=2,0\text{Hz}$), 7,23-7,31 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$)

Ejemplo 11

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido benzoico

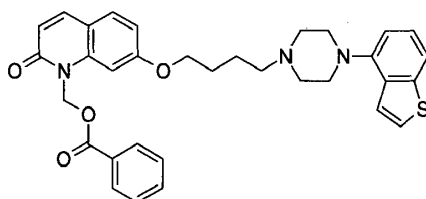


Se suspendió hidruro de sodio (aceite al 55%) (0,15 g, 2,52 mmoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,0 g, 2,30 mmoles) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 11), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 25 min. La mezcla se enfrió a 0°C , se añadió benzoato de clorometilo (0,627 g, 3,67 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hr. Enfriando con hielo, se añadió cloruro de amonio acuoso a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:0 a 2:3) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 1,132 g, 86,55%) en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,64-1,75 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 2H), 2,61-2,77 (m, 6H), 2,87-2,93 (m, 2H), 3,11-3,22 (m, 4H), 3,97 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H), 6,17 (s ancho, 2H), 6,61 (dd, $J = 2,4, 8,3 \text{ Hz}$, 1H), 6,74 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,7, 7,7 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,46 (m, 4H), 7,51-7,58 (m, 2H), 8,00-8,07 (m, 2H)

Ejemplo 12

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido benzoico

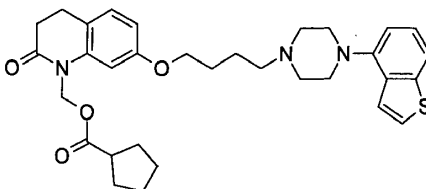


Utilizando la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,67-1,78 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,45-2,53 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 4H), 3,11-3,22 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 9,5Hz, 1H), 6,59 (s ancho, 2H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,65 (d, J = 9,5Hz, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H)

Ejemplo 13

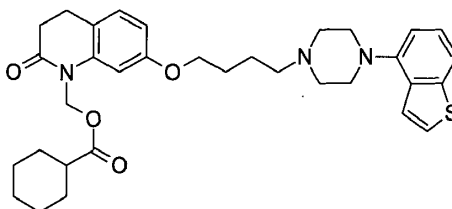
Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido ciclopentanocarboxílico



A una solución (20 ml) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (962 mg, 2,066 mmoles) sintetizada de la misma manera que en el Ejemplo 1, ácido ciclopentanocarboxílico (0,448 ml, 4,13 mmoles), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (768 mg, 4,55 mmoles) en cloruro de metileno se le añadió trietilamina (1,267 ml, 9,09 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (768 mg, 4,55 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esto se purificó mediante una columna de gel de sílice alcalina a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:3) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 261 mg, 22,49%) en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,50-1,63 (m, 2H), 1,63-1,79 (m, 4H), 1,79-1,95 (m, 6H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64-2,83 (m, 7H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,25 (m, 4H), 3,98 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 6,57-6,61 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Ejemplo 14

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido ciclohexanocarboxílico



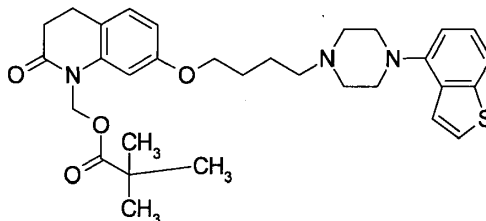
A una solución (15 ml) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (550 mg) sintetizada de la misma manera que en el Ejemplo 1 en diclorometano se le añadió piridina (0,287 ml), cloruro de ciclohexanocarboxilo (0,158 ml) con agitación enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:0 a 1:3), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina, y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 172 mg, 25,3%) en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,15-1,32 (m, 3H), 1,40-1,53 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 4H), 2,36 (tt, $J = 3,6, 11,2$ Hz, 1H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 6,56-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

5

Ejemplo 15

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico



10

De la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

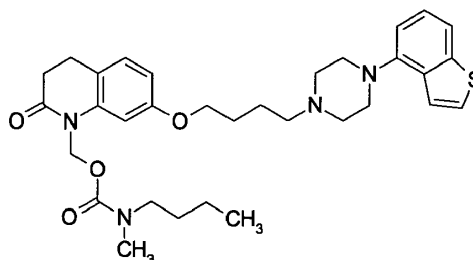
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,22 (s, 9H), 1,68-1,90 (m, 4H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,82-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,97 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)

15

Ejemplo 16

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-butiril-N-metilcarbámico

20



25

Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

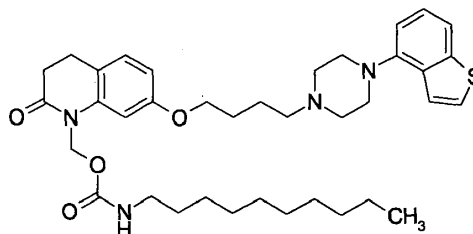
RMN ^1H (CDCl_3) δ : {0,82 (t, $J=7,0$ Hz), 0,94 (t, $J=7,0$ Hz) total 3H (1 : 1)}, 1,14-1,58 (4H, m), 1,64-1,91 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,96 (5H, m), 3,13-3,33 (6H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,0$ Hz, 8,0Hz), 6,77 (1H, d, $J=6,0$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, 8,0Hz), 7,38 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz)

30

Ejemplo 17

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-decilcarbámico

35



Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

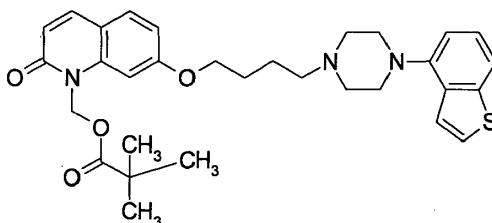
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,16-1,34 (14H, m), 1,42-1,53 (2H, m), 1,69-1,89 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,62-2,77 (6H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 3,12-3,25 (6H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,85 (1H, t, $J=5,5$ Hz), 5,91

40

(2H, s), 6,59 (1H, dd, J=2,0Hz, 8,0Hz), 6,79 (1H, d, J=2,0Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,05 (1H, d, J=8,0Hz), 7,27 (1H, dd, J=8,0Hz, 8,0Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 18

- 5 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico

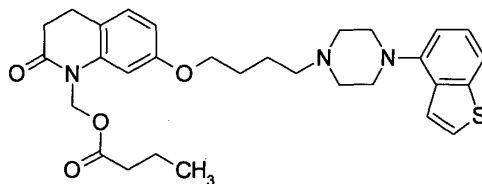


- 10 Utilizando la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,20 (s, 9H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67-2,78 (m, 4H), 3,15-3,24 (m, 4H), 4,06 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,33 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,88-6,91 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 19

- 20 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido butírico

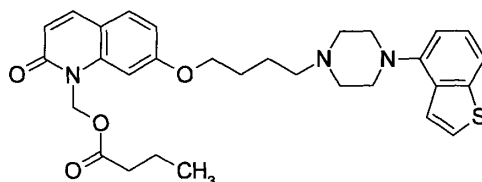


De la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,63-1,79 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,35 (t, J = 7,4Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Ejemplo 20

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido butírico



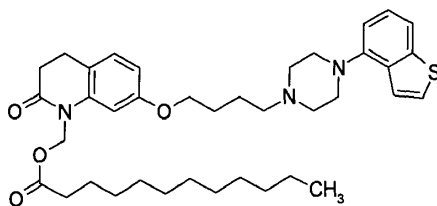
35 Utilizando la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,35 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,4Hz, 2H), 2,65-2,78 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 21

- 45 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido

dodecanoico

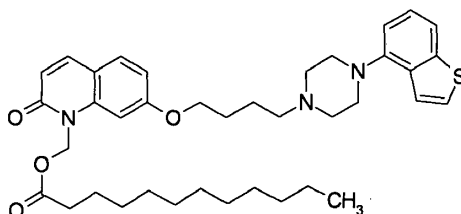


De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

- 5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,20-1,36 (16H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,36 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,52 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,64-2,76 (6H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,14-3,26 (4H, ancho), 3,98 (2H, t, J=6,2 Hz), 5,92 (2H, s ancho), 6,56-6,64 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,40 (2H, dd, J=5,6, 12,6 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz)

10 Ejemplo 22

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido dodecanoico

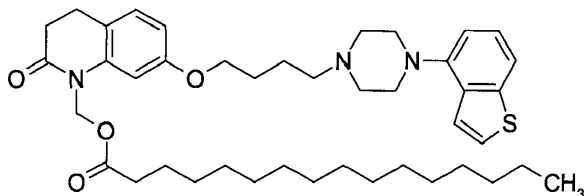


- 15 A una solución (5 ml) de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido dodecanoico (150 mg) sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 21 en THF se le añadió ácido trifluoroacético (TFA) (0,11 ml), a continuación se añadió una solución (3 ml) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (0,27 g) en THF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 50 mg, 33,4%) en forma de un aceite de color pardo.

- 20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,20-1,34 (16H, m), 1,55-1,68 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,36 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,50-2,60 (2H, m), 2,73 (4H, m), 3,20 (4H, m), 4,08 (2H, t, J=5,3 Hz), 6,34 (2H, s ancho), 6,52 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,2, 8,5 Hz), 6,86-6,92 (2H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,40 (2H, dd, J=5,6, 10,9 Hz), 7,45 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,62 (1H, d, J=9,5 Hz)

30 Ejemplo 23

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido hexadecanoico

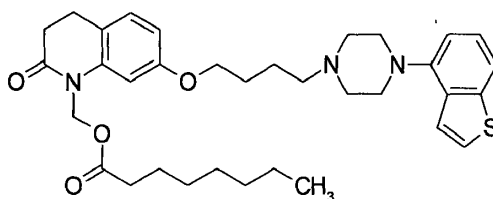


- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,88 (t, J = 6,8, 3H), 1,18-1,34 (m, 26H), 1,57-1,80 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,63-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,59 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

40 Ejemplo 24

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octanoico

45

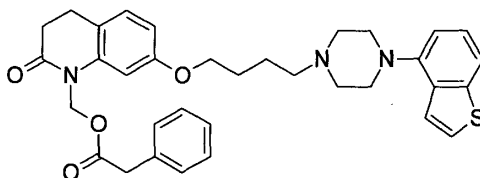


De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,19-1,35 (m, 8H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65-2,78 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,60 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,2, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

Ejemplo 25

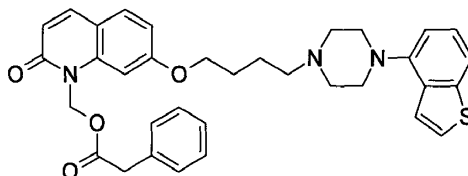
10 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido fenilacético



15 De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,62-1,86 (m, 4H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,82-2,88 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,85 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,94 (s ancho, 2H), 6,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23-7,34 (m, 6H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

20 Ejemplo 26

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido fenilacético

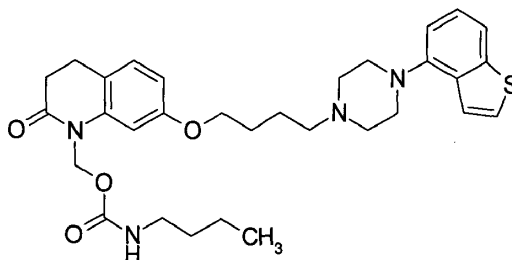


25 Utilizando la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,65-1,88 (m, 4H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64-2,78 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,35 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 6,84-6,92 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 6H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 27

35 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-butilcarbámico



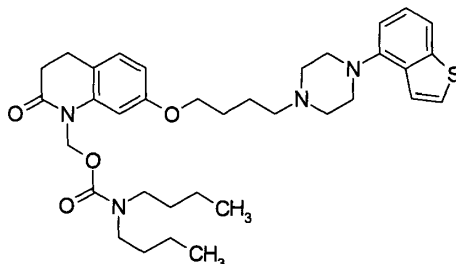
Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-

ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz), 1,24-1,40 (2H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,53 (2H, t, J=7,5Hz), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,13-3,27 (6H, m), 4,00 (2H, t, J=6,0Hz), 4,74-4,82 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=2,0Hz, 8,0Hz), 6,79 (1H, d, J=6,0Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,05 (1H, d, J=8,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,41 (1H, d, J=5,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 28

- 10 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N,N-dibutilcarbámico

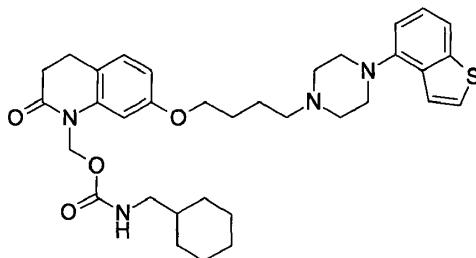


- 15 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,80 (3H, t, J=7,0Hz), 0,93 (3H, t, J=7,0Hz), 1,13-1,58 (8H, m), 1,68-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, J=7,5Hz), 2,62-2,78 (6H, m), 2,80-2,89 (2H, m), 3,09-3,30 (8H, m), 3,98 (2H, t, J=6,0Hz), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=2,5Hz, 8,5Hz), 6,76 (1H, d, J=2,5Hz), 6,90 (1H, d, J=7,5Hz), 7,06 (1H, d, J=8,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,41 (1H, d, J=5,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 29

- 25 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-ciclohexilmetilcarbámico

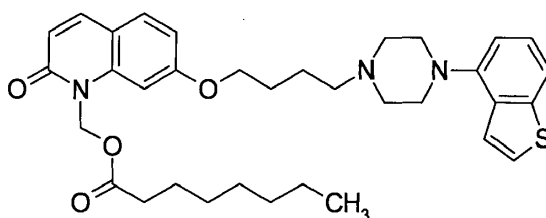


- 30 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,81-0,98 (2H, m), 1,07-1,30 (3H, m), 1,36-1,50 (1H, m), 1,59-1,80 (7H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,53 (2H, t, J=7,5Hz), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 3,05 (2H, J=6,5Hz), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, J=6,0Hz), 4,84 (1H, t, J=5,5Hz), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=2,5Hz, 8,5Hz), 6,80 (1H, d, J=2,0Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,05 (1H, d, J=8,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 30

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octanoico

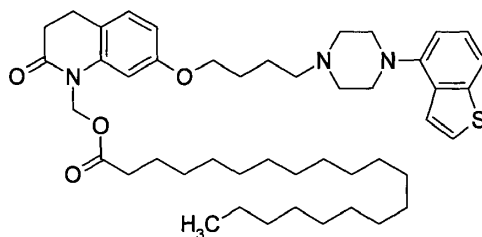


De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,16-1,33 (m, 8H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,74-1,96 (m, 4H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52-2,63 (m, 2H), 2,69-2,85 (m, 4H), 3,15-3,29 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 31

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido icosanoico

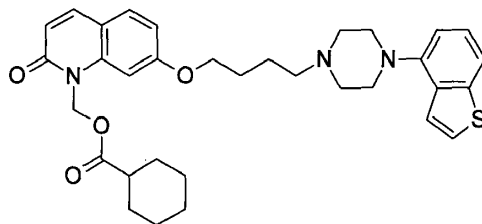


A una solución (6 ml) de ácido araquídico (1048 mg, 3,35 mmoles) en 1,2-dicloroetano se le añadió cloruro de tionilo (1,217 ml, 16,77 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo, y se concentró a presión reducida para proporcionar el cloruro de ácido. A una solución (15 ml) de la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (781 mg, 1,677 mmoles) sintetizada de la misma manera que en el Ejemplo 1 en diclorometano se le añadieron piridina (1,357 ml, 16,77 mmoles) y el cloruro de ácido anteriormente mencionado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:0 a 1:1), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina (hexano:acetato de etilo=1:0 a 1:1), y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 856 mg, 67%) en forma de un aceite incoloro.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19-1,35 (m, 32H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,60 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

Ejemplo 32

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido ciclohexanocarboxílico

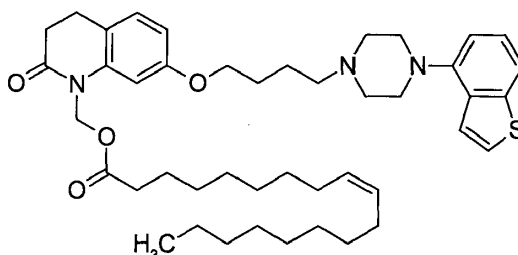


Utilizando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,14-1,31 (m, 3H), 1,39-1,52 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,67-1,82 (m, 4H), 1,84-1,95 (m, 4H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65-2,79 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,33 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 33

Síntesis de éster (Z)- 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octadec-9-enoico

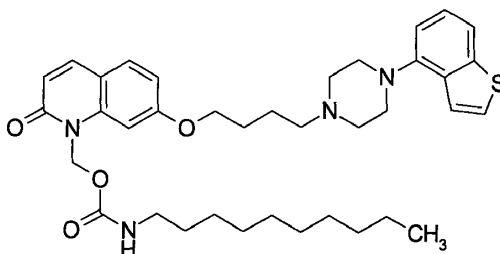


De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20-1,36 (m, 20H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,93-2,07 (m, 4H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 5,28-5,40 (m, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,60 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

10 Ejemplo 34

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-decilcarbámico

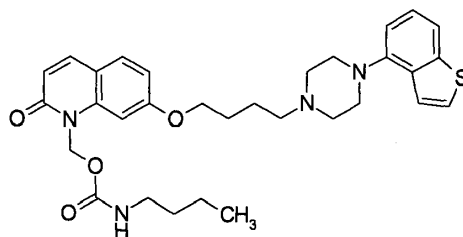


15 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (3H, t, J=7,0Hz), 1,16-1,35 (12H, m), 1,42-1,53 (4H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,67-2,80 (4H, m), 3,13-3,28 (6H, m), 4,11 (2H, t, J=6,0Hz), 4,87 (1H, t, J=5,5Hz), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,16 (1H, d, J=1,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,62 (1H, d, J=9,5Hz)

25 Ejemplo 35

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-butilcarbámico



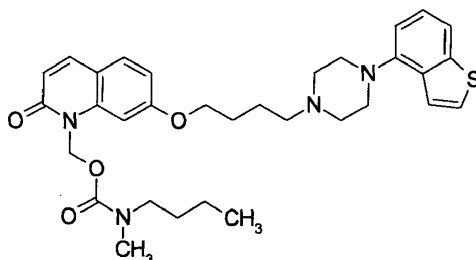
30 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,91 (3H, t, J=7,5Hz), 1,28-1,39 (2H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,67-2,78 (4H, m), 3,15-3,24 (6H, m), 4,11 (2H, t, J=6,0Hz), 4,88 (1H, t, J=5,5Hz), 6,32 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,15 (1H, d, J=1,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 36

40 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-butil-N-

metilcarbámico

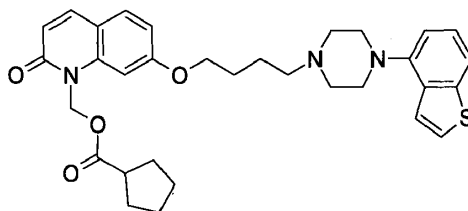


Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : {0,87 (t, J=7,5Hz), 0,94 (t, J=7,5Hz) total 3H (1 : 1)}, 1,08-1,19 (1H, m), 1,26-1,43 (2H, m), 1,47-1,57 (1H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,66-2,79 (4H, m), {2,82 (s), 2,92 (s) total 3H (1 : 1)}, 3,12-3,25 (5H, m), 3,30 (1H, t, J=7,5Hz), 4,10 (2H, t, J=6,0Hz), 6,35 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=1,5Hz, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=1,5Hz, J=8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,10 (1H, d, J=16,5Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,62 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 37

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido ciclopentanocarboxílico

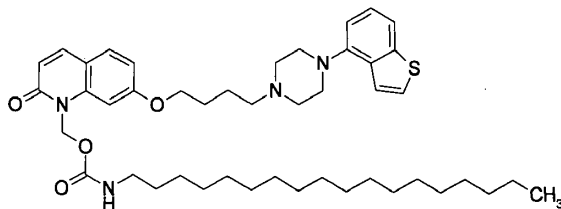


A una solución (10 ml) de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido ciclopentanocarboxílico (252 mg) sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 13 en THF se le añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (509 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:0 a 0:1) y adición de cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano:acetato de etilo=1:0 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 38 mg, 15%) en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,50-1,62 (m, 2H), 1,62-1,95 (m, 10H), 2,54 (t, J = 7,5Hz, 2H), 2,67-2,83 (m, 5H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,33 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 38

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-octadecilcarbámico

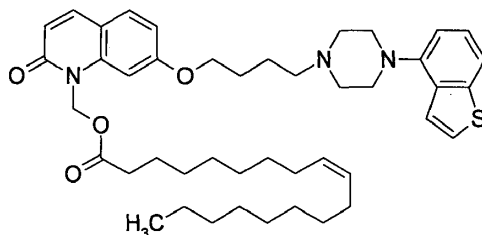


Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,88 (3H, t, J=7,0Hz), 1,13-1,34 (30H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 1,85-1,965 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,66-2,79 (4H, m), 3,13-3,25 (6H, m), 4,12 (2H, t, J=6,0Hz), 4,85 (1H, t, J=5,5Hz), 6,33 (2H, s), 6,52 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,16 (1H, d, J=1,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,62 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 39

Síntesis de éster (Z)-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octadec-9-enoico



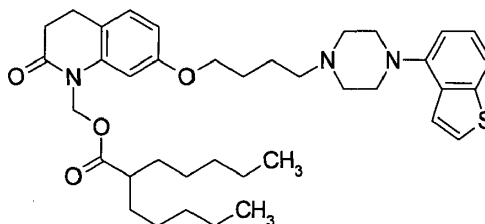
5

Utilizando la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18-1,35 (m, 20H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 6H), 2,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,26-5,39 (m, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

15 Ejemplo 40

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-pentilheptanoico



20

De la misma manera que en el Ejemplo 31, se obtuvo el compuesto del título.

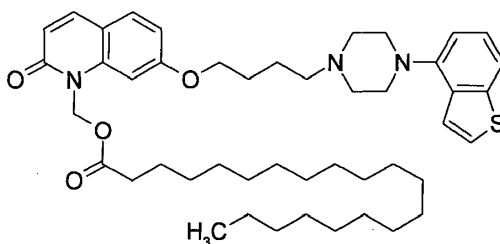
25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,85 (t, 6H), 1,17-1,31 (m, 12H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,55-1,78 (m, 4H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,82-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,94 (s ancho, 2H), 6,59 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

25

Ejemplo 41

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido icosanoico

30



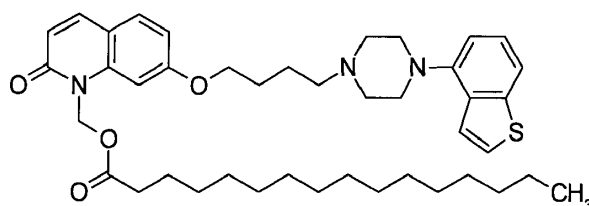
De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18-1,33 (m, 32H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67-2,77 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

40 Ejemplo 42

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido hexadecanoico

40

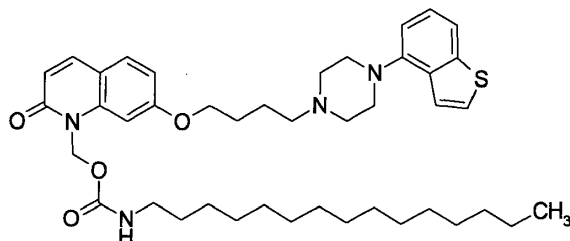


De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18-1,32 (m, 24H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,95 (m, 4H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66-2,78 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 43

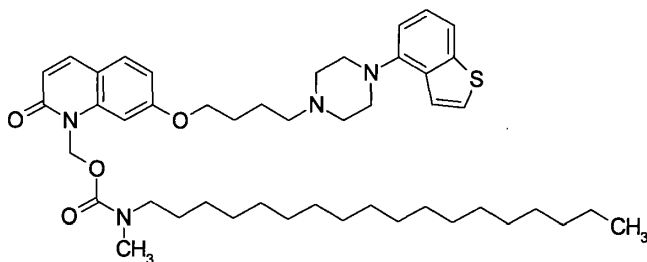
10 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-pentadecilcarbámico



15 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.
 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, J=7,0Hz), 1,16-1,33 (24H, m), 1,42-1,53 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,67-2,78 (4H, m), 3,14-3,24 (6H, m), 4,11 (2H, t, J=6,0Hz), 4,86 (1H, t, J=5,5Hz), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J= 8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,39 (1H, d, J=1,5Hz), 7,24-7,29 (1H, m), 7,37-7,44 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 44

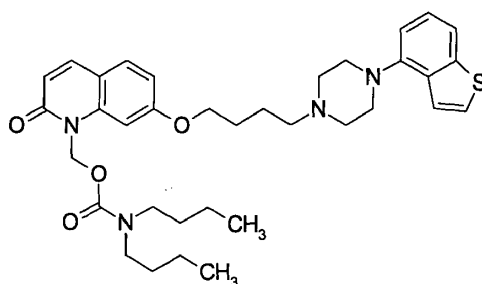
25 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-metil-N-octadecilcarbámico



30 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.
 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, J=7,0Hz), 1,01-1,32 (30H, m), 1,33-1,43 (1H, m), 1,47-1,58 (1H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,66-2,78 (4H, m), {2,82 (s), 2,93 (s) total 3H (1 : 1)}, 3,12-3,24 (5H, m), 3,25-3,32 (1H, m), 4,09 (2H, t, J=5,5Hz), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=2,0Hz, J=9,5Hz), 6,83 (1H, d, J=8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,10 (1H, d, J=17,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,66 (1H, dd, J=4,0Hz, J=9,5Hz)

Ejemplo 45

40 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N,N-dibutilcarbámico

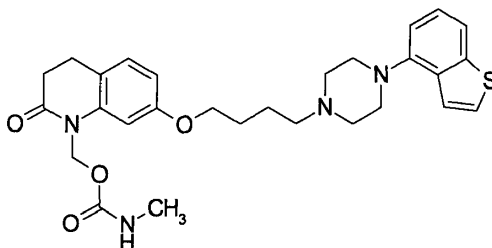


Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,72 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 0,93 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,06-1,19 (2H, m), 1,24-1,42 (4H, m), 1,48-1,59 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,65-2,83 (4H, m), 3,12 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 3,15-3,23 (4H, m), 3,26 (2H, $J=7,5\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,07 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,25-7,31 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$)

Ejemplo 46

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-metilcarbámico

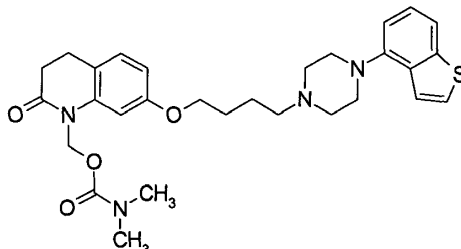


Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,77 (6H, m), 2,79-2,89 (5H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,75 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

Ejemplo 47

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N,N-dimetilcarbámico

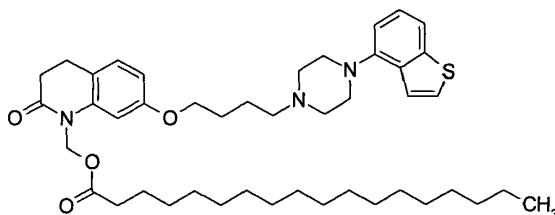


Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,77 (6H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

Ejemplo 48

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octadecanoico



5

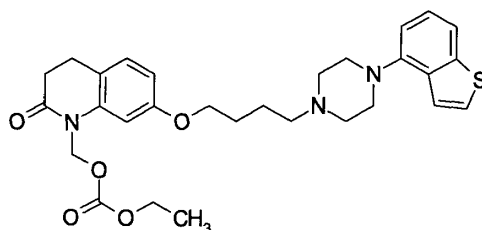
A una solución (20 ml) de la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroxitometil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (640 mg, 2,066 mmoles) sintetizada de la misma manera que en el Ejemplo 1, ácido esteárico (587 mg, 2,062 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (395 mg, 2,062 mmoles) en cloruro de metileno se le añadió 4-dimetilaminopiridina (33,6 mg, 0,275 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:0 a 0:1) y adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina (hexano:acetato de etilo=1:0 a 0:1) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 649 mg, 64,5%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,18-1,35 (m, 28H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,60 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

20

Ejemplo 49

Síntesis de éster etílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico



25

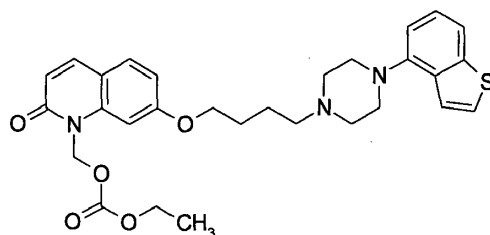
De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,65-2,73 (2H, m), 2,72 (4H, m), 2,86 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,14-3,24 (4H, ancho), 4,00 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,25 (2H, q, J=7,2 Hz), 5,94 (2H, s ancho), 6,59 (1H, dd, J=2,3, 8,3 Hz), 6,69 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,06 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,37-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz)

30

Ejemplo 50

Síntesis de éster etílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico



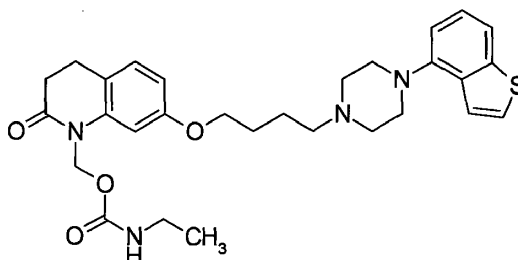
De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,72-1,84 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,56 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,70-2,80 (4H, m), 3,16-3,26 (4H, m), 4,10 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,26 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,35 (2H, s ancho), 6,50 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6,88-6,95 (2H, m), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,44 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5 Hz)

40

Ejemplo 51

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-etilcarbámico



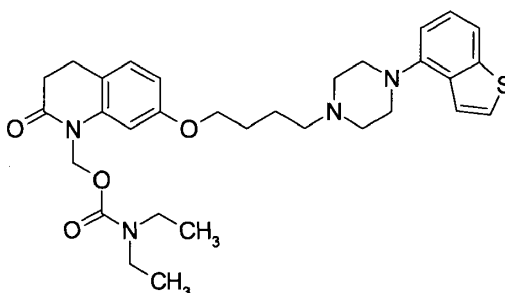
5

Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,14 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,69-1,80 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,61-2,79 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,09-3,31 (6H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,73-4,84 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5$ Hz, 8,5Hz), 6,79 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz)

15 Ejemplo 52

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N,N-dietilcarbámico



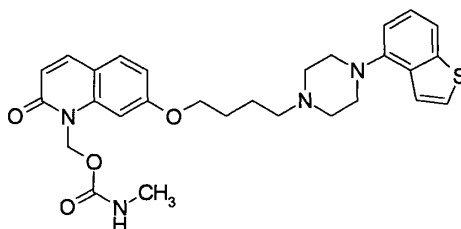
20

Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,00-1,19 (6H, m), 1,66-1,79 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,63-2,78 (6H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,14-3,38 (8H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5$ Hz, 8,5Hz), 6,77 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz)

30 Ejemplo 53

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-metilcarbámico



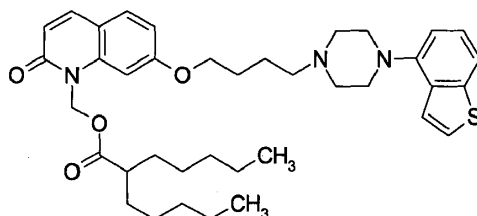
35 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,73-1,84 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,66-2,78 (4H, m), {2,82 (s), 2,84 (s) total 3H (1: 1)}, 3,13-3,26 (4H, m), 4,12 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,76-4,86 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,83

(1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,15 (1H, d, J=2,0Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,62 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 54

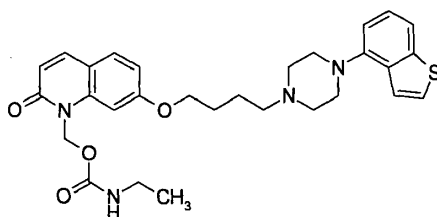
5 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-pentilheptanoico



10 De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,80 (t, J = 6,5 Hz, 6H), 1,13-1,24 (m, 12H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,54 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 4H), 3,13-3,26 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,36 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J=9,5Hz, 1H)

Ejemplo 55

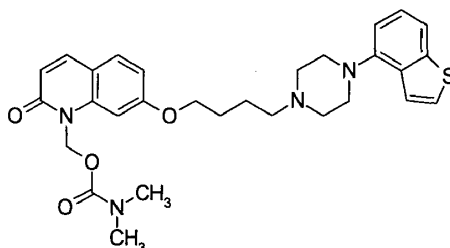
15 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-etilcarbámico



20 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.
25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,14 (3H, t, J=7,0Hz), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,66-2,78 (4H, m), 3,13-3,30 (6H, m), 4,12 (2H, t, J=6,0Hz), 4,80-4,89 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,62 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 56

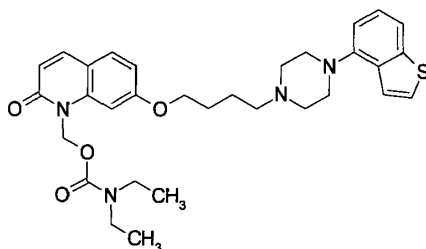
30 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N,N-dimetilcarbámico



35 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.
40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,67-2,78 (4H, m), 2,86 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,15-3,24 (4H, m), 4,10 (2H, t, J=6,0Hz), 6,35 (2H, s), 6,52 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,12 (1H, d, J=2,0Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,62 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 57

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N,N-dietilcarbámico



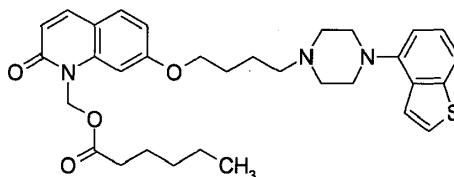
5

Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,01 (3H, t, J=7,0Hz), 1,15 (3H, t, J=7,0Hz), 1,72-1,82 (2H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,64-2,808 (4H, m), 3,11-3,26 (6H, m), 3,34 (2H, q, J=7,0Hz), 4,09 (2H, t, J=6,0Hz), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,09 (1H, d, J=2,0Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,62 (1H, d, J=9,5Hz)

15 Ejemplo 58

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido hexanoico



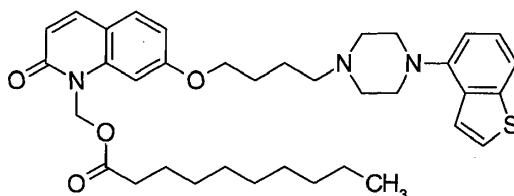
20

Utilizando la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25-1,33 (m, 4H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,67-2,78 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, J=6,2Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

30 Ejemplo 59

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido decanoico



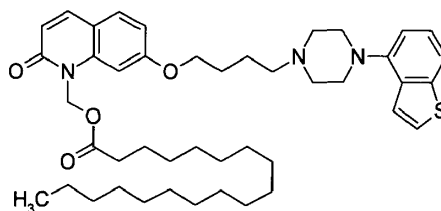
35 Utilizando la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,86 (t, J = 6,8Hz, 3H), 1,17-1,32 (m, 12H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65-2,78 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, J=6,2Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5Hz, 1H)

Ejemplo 60

45 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido

octadecanoico

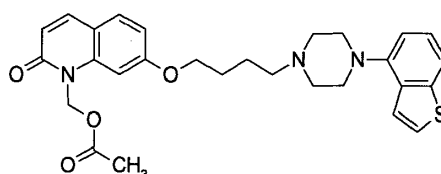


De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

- 5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18-1,33 (m, 28H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J=9,5Hz, 1H), 6,84 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

10 Ejemplo 61

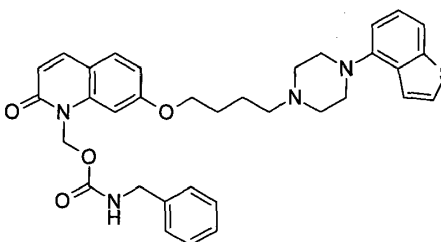
Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético



- 15 El éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético (299 mg), hidrocloreuro de 1-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazina (235 mg), carbonato de potasio (319 mg) y yoduro de sodio (152 mg) se suspendieron en DMF (5 ml), y esto se agitó a 70°C durante 3 hr y adicionalmente a 80°C durante 4 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo=1:0 a 1:9) y adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (132 mg) en forma de un sólido amorfo incoloro.
- 20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,73-1,83 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,54 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,68 -2,77 (m, 4H), 3,15-3,24 (m, 4H), 4,09 (t, J=6,3Hz, 2H), 6,33 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

30 Ejemplo 62

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-bencilcarbámico

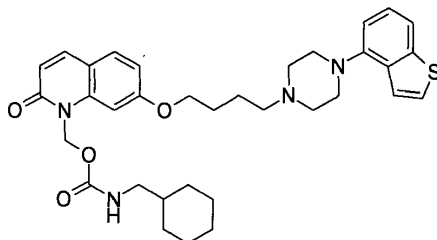


- 35 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.
- 40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,69-1,80 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,52 (2H, t, J=7,5Hz), 2,64-2,77 (4H, m), 3,11-3,24 (4H, m), 4,07 (2H, t, J=6,0Hz), 4,41 (2H, t, J=6,0Hz), 5,26 (1H, t, J=6,0Hz), 6,37 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,88 (1H, d, J=7,0Hz), 7,15 (1H, d, J=1,5Hz), 7,23-7,34 (6H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,41 (1H, d, J=5,5Hz), 7,43 (1H, J=8,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 63

- 45 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-

ciclohexilmetilcarbámico

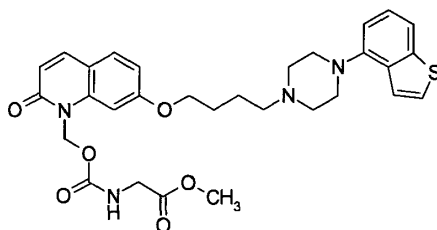


5 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,83-0,97 (2H, m), 1,02-1,28 (3H, m), 1,36-1,50 (1H, m), 1,54-1,84 (7H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,65-2,81 (4H, m), 3,05 (2H, t, J=6,5Hz), 3,13-3,27 (4H, m), 4,11 (2H, t, J=6,0Hz), 4,90 (1H, t, J=6,0Hz), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,16 (1H, d, J=2,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,62 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 64

15 Síntesis de éster metílico de ácido {7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonilamino}acético

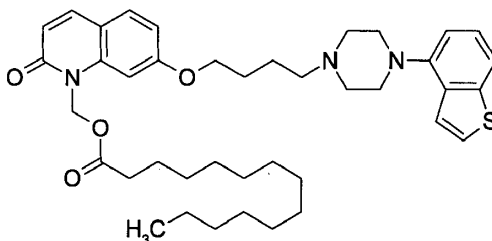


20 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,73-1,84 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,66-2,81 (4H, m), 3,12-3,27 (4H, m), 3,74 (3H, s), 4,00 (2H, d, J=5,5Hz), 4,11 (2H, t, J=6,0Hz), 5,34-5,44 (1H, m), 6,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,5Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,09 (1H, d, J=2,0Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,62 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 65

30 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetradecanoico

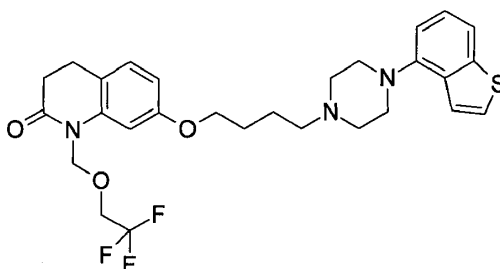


De la misma manera que en el Ejemplo 61, se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (t, J = 6, 8Hz, 3H), 1,18-1,33 (m, 20H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,6Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 66

40 Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

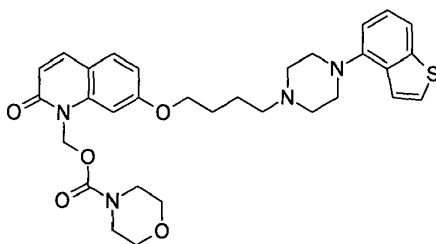


El 2,2,2-trifluoroetanol (0,10 ml) se disolvió en THF anhidro (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió enfriando con hielo hidruro de sodio (aceite a aproximadamente 55%) (60 mg) se le añadió enfriando con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución obtenida se enfrió con hielo de nuevo y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución (3 ml) de éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico (0,25 g) obtenido en el Ejemplo 5 en THF anhidro utilizando una cánula. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió agua helada para interrumpir la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró mediante filtración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (90 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,69-1,93 (4H, m), 2,47-2,56 (2H, m), 2,64-2,76 (6H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 3,93-4,14 (4H, m), 5,42 (2H, s), 6,61 (1H, dd, $J=2,5$ Hz, $J=8,5$ Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 7,05 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz)

Ejemplo 67

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido morfolino-4-carboxílico

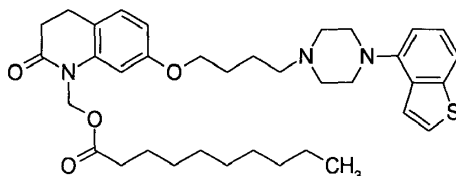


Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,66-2,80 (4H, m), 3,16-3,34 (4H, m), 3,37-3,73 (8H, m), 4,10 (2H, d, $J=6,0$ Hz), 6,37 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J=2,0$ Hz, $J=8,5$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,09 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,45 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,63 (1H, d, $J=9,5$ Hz)

Ejemplo 68

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido decanoico

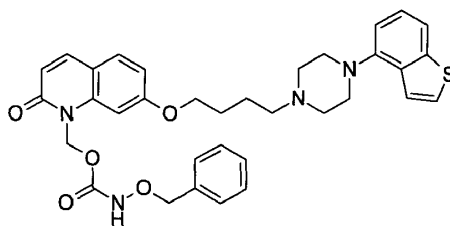


De la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (t, $J = 6, 8$ Hz, 3H), 1,20-1,34 (m, 12H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,60 (dd, $J=2,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,62(d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

Ejemplo 69

Síntesis de benciloxicarbamato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetilo



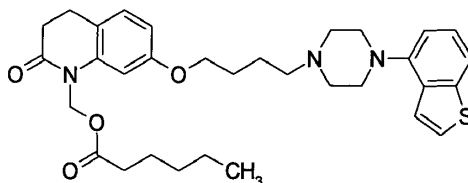
5

Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,67-1,79 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,49 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,60-2,74 (4H, m), 3,07-3,21 (4H, m), 4,05 (2H, d, $J=6,0$ Hz), 4,85 (2H, s), 6,37 (2H, s), 6,46 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,80-6,88 (2H, m), 7,03 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,23-7,45 (9H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 8,11 (1H, s)

Ejemplo 70

15 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido hexanoico

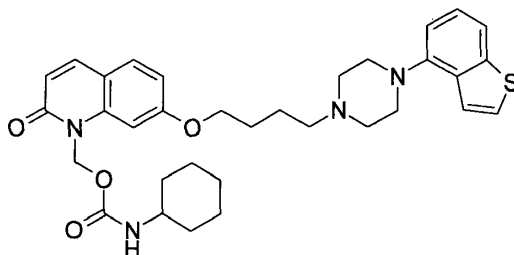


20 De la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,88 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,26-1,34 (m, 4H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,60 (dd, $J=2,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J=7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J=8,0$ Hz, 1H)

25

Ejemplo 71

Síntesis de éster N- 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido ciclohexilcarbámico



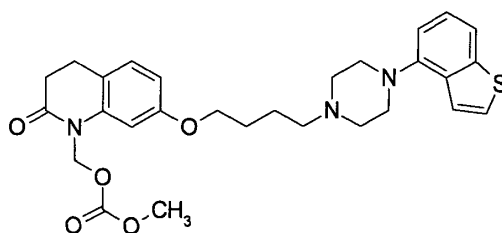
30

Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,02-1,22 (3H, m), 1,24-1,41 (2H, m), 1,52-1,97 (9H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,64-2,82 (4H, m), 3,11-3,28 (4H, m), 3,45-3,59 (1H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,83 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,31 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J=2,0$ Hz, $J=8,5$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,14 (1H, s ancho), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=9,5$ Hz)

Ejemplo 72

Síntesis de éster metílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico ácido carbónico

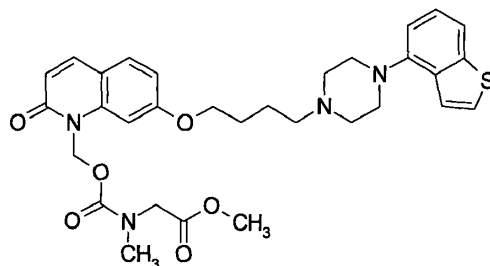


De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,68-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,86 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,14-3,24 (4H, ancho), 3,83 (3H, s), 4,00 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 5,95 (2H, s ancho), 6,59 (1H, dd, $J=2,4, 8,2$ Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz)

Ejemplo 73

Síntesis de éster metílico de ácido ((7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonil)metilamino)acético

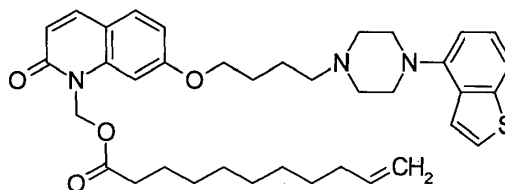


Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,66-2,81 (4H, m), {2,92 (s), 3,02(s) total 3H (1:1)}, 3,14-3,27 (4H, m), {3,53 (s), 3,74 (s) total 3H (1:1)}, 3,91 (1H, s), 4,06 (1H, s), 4,07-4,17 (2H, m), 6,33 (1H, s), 6,38 (1H, s), {6,50 (d, $J=9,5$ Hz)}, 6,52 (d, $J=9,5$ Hz total 1H (1:1)}, 6,80-6,86 (1H, m), {6,88 (s ancho), 6,90 (s ancho) total 1H (1:1)}, {6,98 (d, $J=2,0$ Hz)}, 7,06 (d, $J=2,0$ Hz) total 1H (1:1)}, 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), {7,61 (d, $J=9,5$ Hz)}, 7,63 (d, $J=9,0$ Hz) total 1H (1:1)}

Ejemplo 74

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido undec-10-enoico



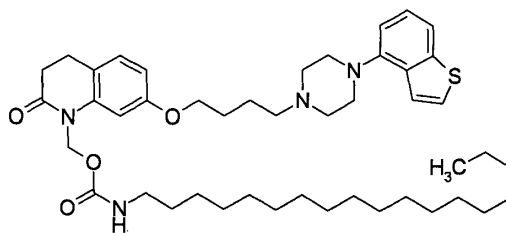
De la misma manera que en el Ejemplo 61, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,19-1,38 (m, 10H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,15-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,88-4,94 (m, 1H), 4,94-5,02 (m, 1H), 5,73-5,85 (m, 1H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

Ejemplo 75

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-octadecilcarbámico

ES 2 572 934 T9

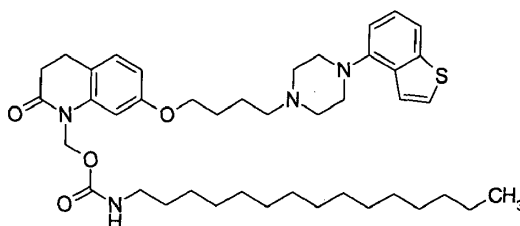


De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,88 (3H, t, J=7,0Hz), 1,16-1,35 (30H, m), 1,42-1,54 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, J=7,5Hz), 2,62-2,78 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,12-3,27 (6H, m), 4,00 (2H, t, J=6,0Hz), 4,79 (1H, t, J=5,5Hz), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=2,5Hz, 8,0Hz), 6,80 (1H, d, J=2,0Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,05 (1H, d, J=8,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,41 (1H, d, J=5,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 76

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-pentadecilcarbámico

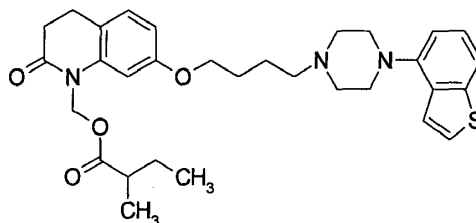


De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,88 (3H, t, J=7,0Hz), 1,16-1,35 (24H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,53 (2H, t, J=7,5Hz), 2,63-2,77 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,14-3,25 (6H, m), 4,00 (2H, t, J=6,0Hz), 4,80 (1H, t, J=5,5Hz), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=2,5Hz, 8,0Hz), 6,80 (1H, d, J=2,0Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,05 (1H, d, J=8,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,41 (1H, dd, J=0,5Hz, J=5,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 77

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-metilbutírico

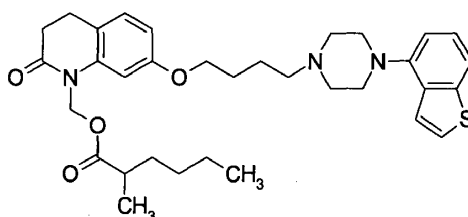


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,64-1,92 (m, 5H), 2,43 (m, 1H), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Ejemplo 78

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-metilhexanoico

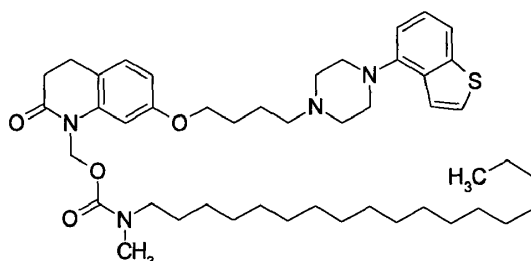


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23-1,32 (m, 4H), 1,36-1,48 (m, 1H), 1,58-1,79 (m, 3H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,43-2,56 (m, 3H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

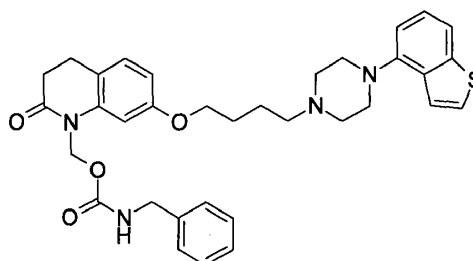
Ejemplo 79

10 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-metil-N-octadecilcarbámico



15 De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,88 (3H, t, J=7,0Hz), 1,10-1,34 (30H, m), 1,38-1,57 (2H, m), 1,68-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, J=7,5Hz), 2,63-2,79 (6H, m), 2,81-2,95 (5H, m), 3,13-3,31 (6H, m), 3,99 (2H, t, J=5,5Hz), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, d, J=8,0Hz), 6,77 (1H, d, J=8,0Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,06 (1H, d, J=8,0Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

20 Ejemplo 80
 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-bencilcarbámico

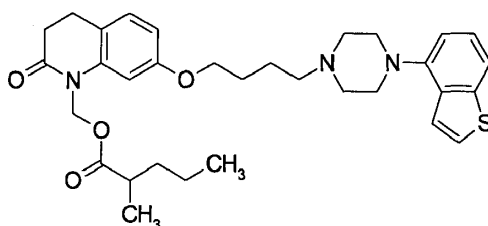


25 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,69-1,89 (4H, m), 2,51 (2H, t, J=7,5Hz), 2,63-2,77 (6H, m), 2,86 (2H, t, J=7,5Hz), 3,13-3,25 (4H, m), 3,98 (2H, t, J=6,0Hz), 4,40 (2H, t, J=6,0Hz), 5,10-5,18 (1H, m), 5,97 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=2,5Hz, J=8,5Hz), 6,80 (1H, d, J=2,0Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,06 (1H, d, J=8,5Hz), 7,23-7,35 (6H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

35 Ejemplo 81

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-metilpentanoico

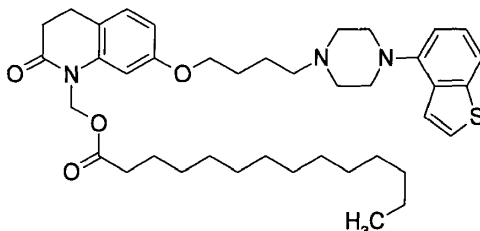


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28-1,46 (m, 3H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,45-2,56 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,12-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,56-6,62 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

10 Ejemplo 82

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetradecanoico

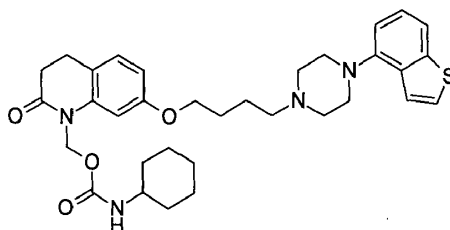


15 De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (t, J = 6, 8 Hz, 3H), 1,20-1,33 (m, 20H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,60 (dd, J=2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Ejemplo 83

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-ciclohexilcarbámico

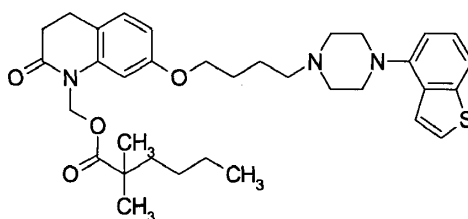


25 De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,05-1,21 (4H, m), 1,25-1,43 (2H, m), 1,63-1,93 (8H, m), 2,52 (2H, t, J=7,5Hz), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,14-3,26 (4H, m), 3,46-3,58 (1H, m), 4,00 (2H, t, J=6,0Hz), 4,71 (1H, d, J=8,0Hz), 5,91 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,0Hz), 6,79 (1H, d, J=2,0Hz), 6,90 (1H, dd, J=0,5Hz, J=7,5Hz), 7,05 (1H, d, J=8,0Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,41 (1H, dd, J=0,5Hz, J=5,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 84

35 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetilhexanoico

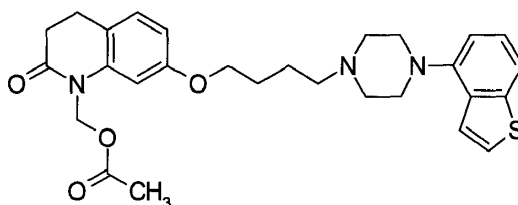


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,84 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,14-1,29 (m, 4H), 1,17 (s, 6H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,15-3,23 (m, 4H), 3,97 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

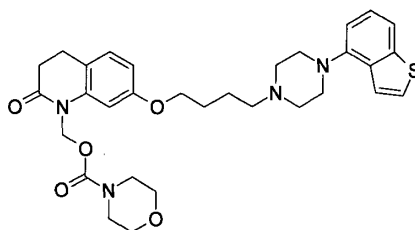
10 Ejemplo 85

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético



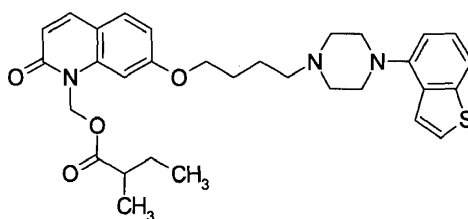
15 De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,64-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,53 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 6,60 (dd, J=2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J=2,3Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

20 Ejemplo 86
Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxil]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido morfolino-4-carboxílico



25 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxil]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.
30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,53 (2H, t, J=7,5Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 3,38-3,55 (4H, m), 3,56-3,74 (4H, m), 4,00 (2H, t, J=6,5Hz), 5,94 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J=2,5Hz, J=8,5Hz), 6,74 (1H, d, J=2,5Hz), 6,90 (1H, d, J=7,5Hz), 7,07 (1H, d, J=8,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=5,5Hz), 7,41 (1H, dd, J=0,5Hz, J=5,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

35 Ejemplo 87
Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxil]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-metilbutírico

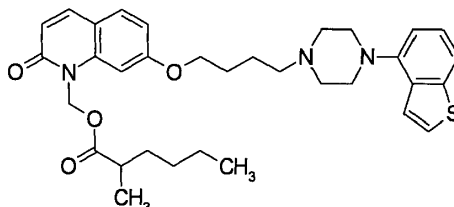


De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,60-1,81 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,44 (dt, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

10 Ejemplo 88

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-metilhexanoico



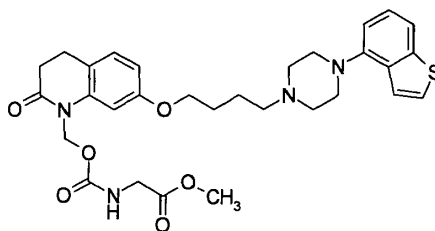
15 De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18-1,29 (m, 4H), 1,35-1,47 (m, 1H), 1,59-1,81 (m, 3H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,44-2,58 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

20

Ejemplo 89

Síntesis de éster metílico de ácido {7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonilamino}acético



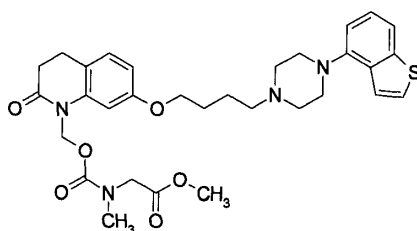
25

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,53 (2H, t, J=7,5Hz), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,97-4,05 (4H, m), 4,34 (1H, t, J=5,0Hz), 5,95 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,77 (1H, d, J=2,0Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,06 (1H, d, J=8,5Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,41 (1H, d, J=5,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 90

35 Síntesis de éster metílico de ácido ({7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonil}metilamino)acético

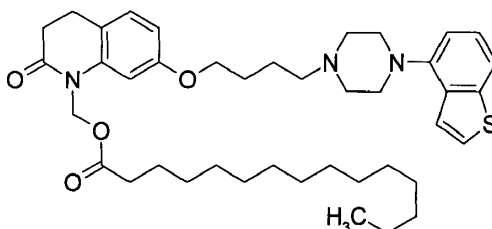


De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,70-1,79 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,49-2,57 (2H, m), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), {3,64 (s), 3,75 (s) total 3H (1:1)}, 3,14-3,25 (4H, m), {3,64 (s), 3,75 (s) total 3H (1:1)}, 3,93 (s, 1H), 3,97-4,04 (2H, m), 4,06 (1H, s), 5,91 (1H, s), 5,96 (1H, s), 6,56-6,63 (1H, m), {6,68 (d, $J=2,0$ Hz), 6,77 (d, $J=2,0$ Hz) total 1H (1:1)}, 6,90 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=8,0$ Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz)

10 Ejemplo 91

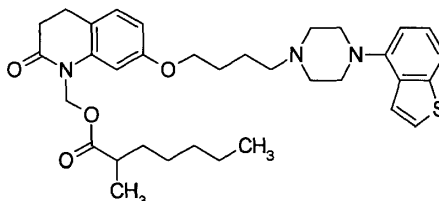
Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido pentadecanoico



15 De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,17-1,35 (m, 22H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,76 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,59 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

Ejemplo 92

25 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-metilheptanoico

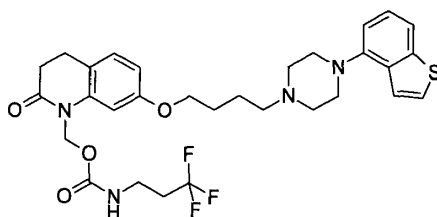


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,19-1,34 (m, 6H), 1,34-1,47 (m, 1H), 1,60-1,79 (m, 3H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,42-2,56 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,12-3,26 (m, 4H), 3,97 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

35 Ejemplo 93

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-(3,3,3-trifluoropropil)carbámico

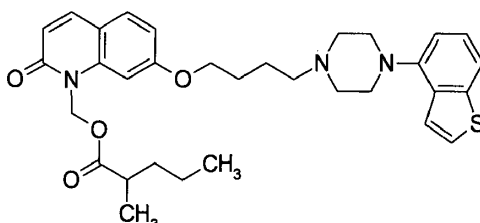


De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,29-2,43 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,61-2,77 (6H, m), 2,79-2,89 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,46 (2H, dt, $J=6,5\text{Hz}$, $J=6,5\text{Hz}$), 3,99 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 5,20 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,74 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,05 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,23-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

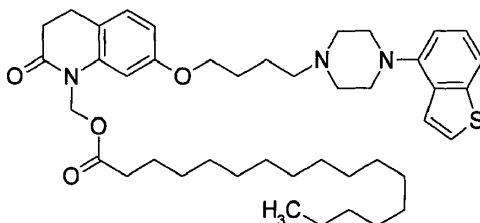
Ejemplo 94

10 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-metilpentanoico



15 De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.
 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,86 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H), 1,15 (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H), 1,23-1,45 (m, 3H), 1,59-1,82 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 3H), 2,65-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, $J = 9,4 \text{ Hz}$, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 5,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J = 5,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H)

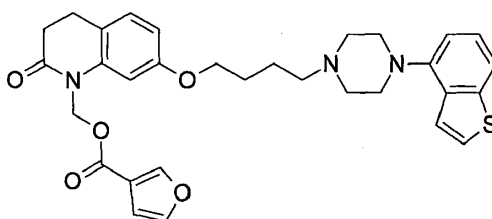
20 Ejemplo 95
 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido heptadecanoico



25 De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.
 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 3H), 1,16-1,35 (m, 26H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,52 (d, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H)

Ejemplo 96

35 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido furan-3-carboxílico

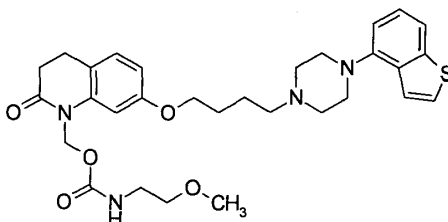


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

- 5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,64-1,77 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,63-2,75 (m, 6H), 2,85-2,92 (m, 2H), 3,12-3,23 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,09 (s ancho, 2H), 6,60 (dd, J=2,3, 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J=2,3Hz, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01-8,05 (m, 1H)

Ejemplo 97

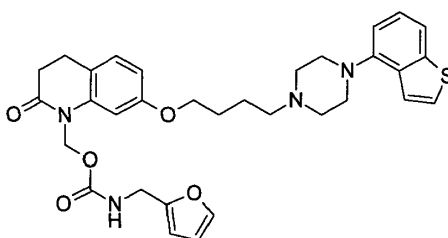
- 10 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-(2-metoxietil)carbámico



- 15 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.
- 20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,69-1,91 (4H, m), 2,53 (2H, t, J=7,5Hz), 2,62-2,78 (6H, m), 2,81-2,91 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,33 (3H, s), 3,35-3,48 (4H, m), 4,00 (2H, t, J=6,0Hz), 5,12-5,21 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,0Hz), 6,78 (1H, d, J=2,0Hz), 6,90 (1H, d, J=7,5Hz), 7,06 (1H, d, J=8,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,42 (1H, d, J=5,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 98

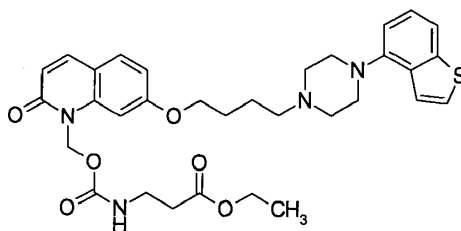
- 25 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-furan-2-il-N-metilcarbámico



- 30 Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.
- 35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,69-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, J=7,5Hz), 2,62-2,77 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,12-3,27 (4H, m), 3,99 (2H, t, J=6,0Hz), 4,39 (2H, d, J=6,0Hz), 5,11-5,19 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,23 (1H, s ancho), 6,30 (1H, s ancho), 6,59 (1H, dd, J=2,5Hz, J=8,0Hz), 6,77 (1H, d, J=2,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,06 (1H, d, J=8,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,34 (1H, s ancho), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,41 (1H, d, J=5,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 99

- 40 Síntesis de éster etílico de ácido 3-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonilamino}-propiónico

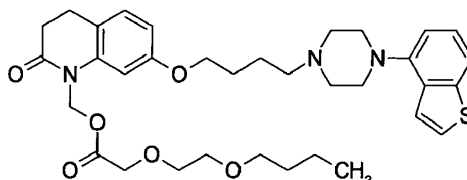


Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,73-1,83 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,49-2,59 (4H, m), 2,66-2,80 (4H, m), 3,15-3,27 (4H, m), 3,45-3,53 (2H, m), 4,07-4,15 (4H, m), 5,36-5,43 (1H, m), 6,32 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,11 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$)

Ejemplo 100

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido (2-butoxi)acético

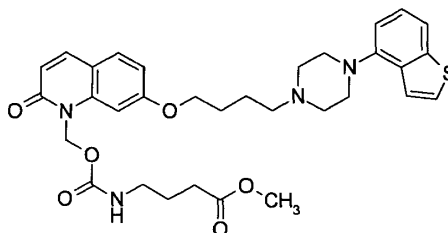


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,90 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 3H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,53 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,45 (t, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 4,22 (s, 2H), 5,99 (s ancho, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H)

Ejemplo 101

Síntesis de éster metílico de ácido 4-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonilamino}butírico

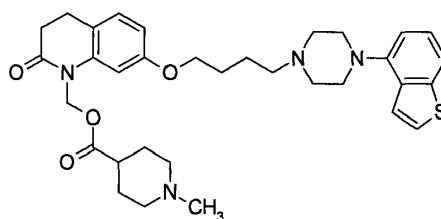


Utilizando éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,73-1,95 (6H, m), 2,36 (2H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,80 (4H, m), 3,116-3,31 (6H, m), 3,64 (3H, s), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$) 5,06 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,32 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$)

Ejemplo 102

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico

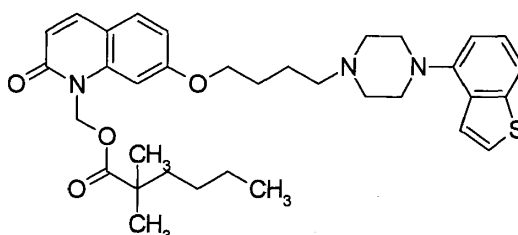


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

- 5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,58-2,06 (m, 10H), 2,04 (s, 3H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,63-2,82 (m, 8H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 5,93 (s ancho, 2H), 6,56-6,62 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Ejemplo 103

- 10 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetilhexanoico

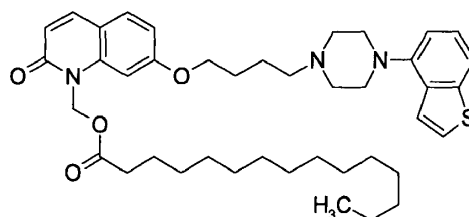


De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

- 15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,77 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09-1,20 (m, 10H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,68-1,95 (m, 4H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66-2,78 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,33 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,37 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

20 Ejemplo 104

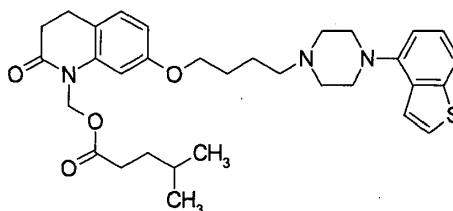
Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido pentadecanoico



- 25 De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (t, J = 6, 8 Hz, 3H), 1,16-1,34 (m, 22H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65-2,79 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J=9,5Hz, 1H), 6,84 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 105

- 35 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 4-metilpentanoico

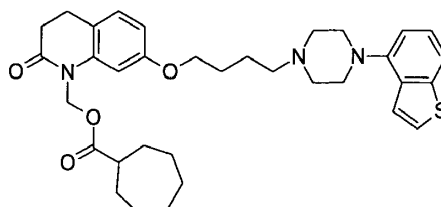


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,51-1,63 (m, 3H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

Ejemplo 106

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido cicloheptanocarboxílico

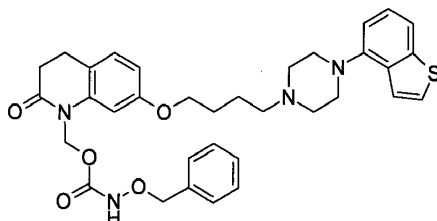


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,59 (m, 6H), 1,64-1,79 (m, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,48-2,59 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,91 (s ancho, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Ejemplo 107

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido benciloxicarbámico

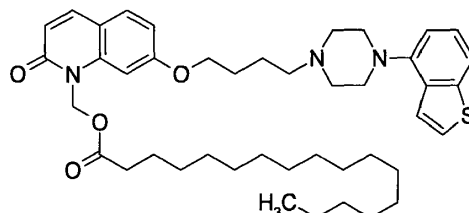


De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,67-1,89 (4H, m), 2,51 (2H, t, J=7,5Hz), 2,61-2,76 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,10-3,23 (4H, m), 4,00 (2H, t, J=6,0Hz), 4,87 (2H, s), 6,00 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J=2,5Hz, J=8,5Hz), 6,73 (1H, d, J=2,5Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=8,5Hz), 7,24-7,42 (8H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,59 (1H, s ancho)

Ejemplo 108

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido heptadecanoico



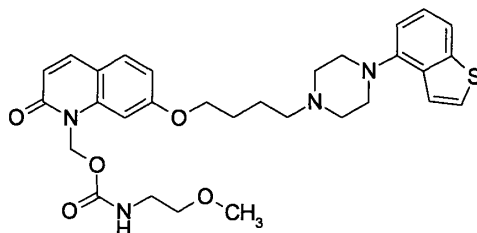
De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17-1,33 (m, 26H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67-2,77 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J=9,5Hz, 1H), 6,84 (dd, J=2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 109

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-(2-

metoxietil)carbámico

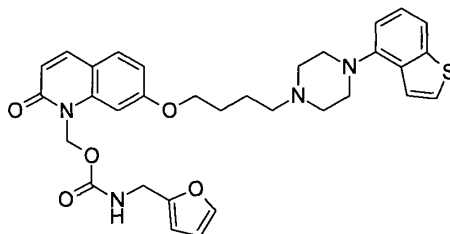


De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

- 5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,73-1,83 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,67-2,80 (4H, m), 3,16-3,25 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,36-3,47 (4H, m), 4,11 (2H, d, $J=6,0$ Hz), 5,17-5,24 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J=2,0$ Hz, $J=8,5$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,13 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,62 (1H, d, $J=9,5$ Hz)

10 Ejemplo 110

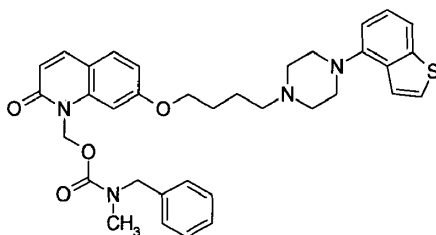
Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-furan-2-il-N-metilcarbámico



- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,71-1,82 (2H, m), 1,83-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,65-2,80 (4H, m), 3,13-3,28 (4H, m), 4,10 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,39 (2H, d, $J=6,0$ Hz), 5,19-5,29 (1H, m), 6,21 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 6,30 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 6,36 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J=2,0$ Hz, $J=8,5$ Hz), 6,87-6,91 (1H, m), 7,12 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,33 (1H, s ancho), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=9,5$ Hz)

Ejemplo 111

- 25 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-bencil-N-metilcarbámico

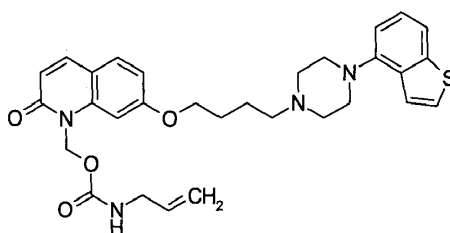


De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

- 30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,64-2,76 (4H, m), {2,80 (s), 2,93 (s) total 3H (1:1)}, 3,13-3,25 (4H, m), 4,02 (1H, t, $J=6,0$ Hz), 4,08 (1H, t, $J=6,0$ Hz), 4,37 (1H, s), 4,52 (1H, s), 6,41 (1H, s), 6,43 (1H, s), 6,52 (1H, dd, $J=8,5$ Hz, $J=8,5$ Hz), 6,80-6,91 (2H, m), {6,99-7,09 (m), 7,14-7,19 (m) total 3H (1:1)}, 7,21-7,35 (4H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J=9,0$ Hz, $J=9,0$ Hz)

Ejemplo 112

- 35 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-alilcarbámico

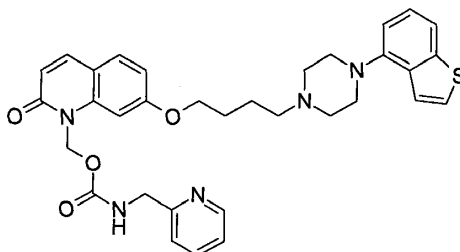


De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,73-1,83 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,80 (4H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,84 (2H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,91-5,01 (1H, m), 5,08-5,24 (2H, m), 5,77-5,90 (1H, m), 6,35 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,14 (1H, s ancho), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$)

Ejemplo 113

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-piridin-2-il-N-metilcarbámico

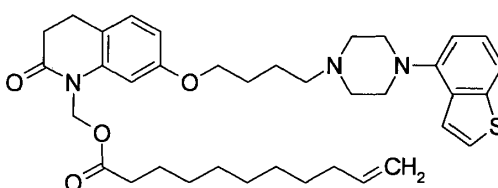


De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,64-1,81 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,80 (4H, m), 3,12-3,25 (4H, m), 4,08 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,53 (2H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 6,01 (1H, t, $J=5,0\text{Hz}$), 6,38 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,03-7,19 (2H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,59-7,67 (2H, m), 8,40-8,57 (1H, m)

Ejemplo 114

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido undec-10-enoico

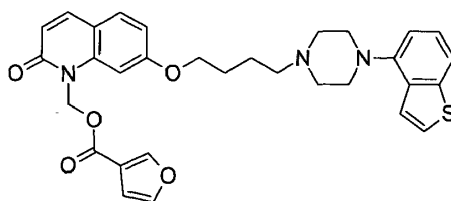


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,21-1,40 (m, 10H), 1,54-1,68 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,52 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,76 (m, 6H), 2,83-2,96 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H), 4,89-4,94 (m, 1H), 4,94-5,02 (m, 1H), 5,73-5,86 (m, 1H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H)

Ejemplo 115

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido furan-3-carboxílico

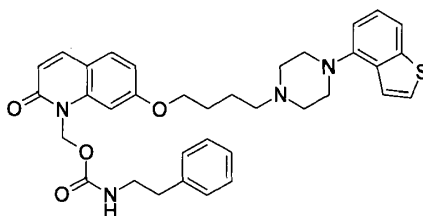


De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,67-1,81 (m, 2H), 1,81-1,97 (m, 2H), 2,52 (dd, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,62-2,78 (m, 4H), 3,11-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,51 (s ancho, 2H), 6,54 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,01-8,04 (m, 1H)

Ejemplo 116

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-fenilcarbámico

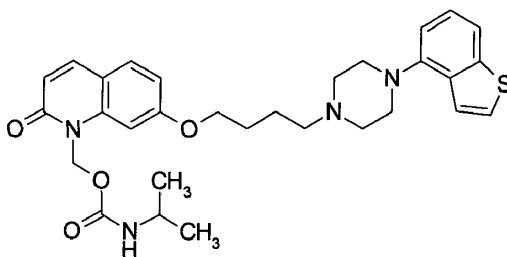


De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,71-1,82 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,77 (4H, m), 2,81 (2H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,13-3,26 (4H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,90 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 6,32 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,12-7,34 (7H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$)

Ejemplo 117

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-isopropilcarbámico

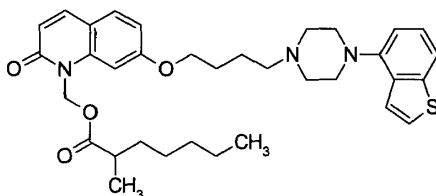


De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,15 (6H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,78 (4H, m), 3,12-3,26 (4H, m), 3,78-3,90 (1H, m), 4,10 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 4,93 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 6,29 (2H, s), 6,48 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,82 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,13 (1H, s ancho), 7,26 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$), 7,35-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,57 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$)

Ejemplo 118

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-metilheptanoico

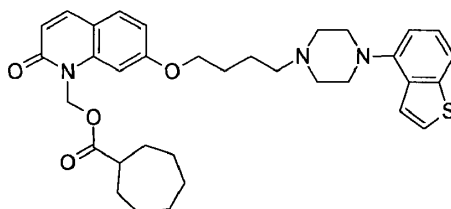


De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17-1,30 (m, 6H), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,58-1,71 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 2H), 2,43-2,58 (m, 3H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,35 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 119

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido cicloheptanocarboxílico

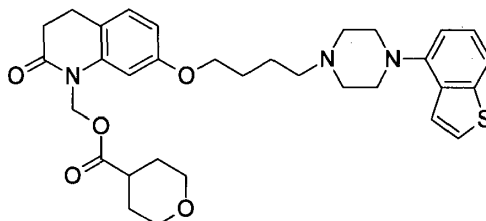


De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,37-1,58 (m, 6H), 1,62-1,81 (m, 6H), 1,84-1,97 (m, 4H), 2,50-2,58 (m, 3H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,33 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 120

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico

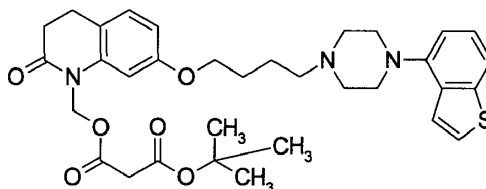


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,69-1,90 (m, 8H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,90-4,01 (m, 4H), 5,94 (s ancho, 2H), 6,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Ejemplo 121

Síntesis de éster terc-butílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido malónico



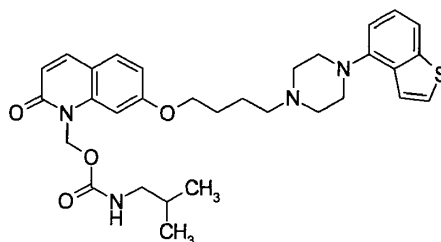
De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,44 (s, 9H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,52 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,96 (s ancho, 2H), 6,00 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Ejemplo 122

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-

isobutilcarbámico

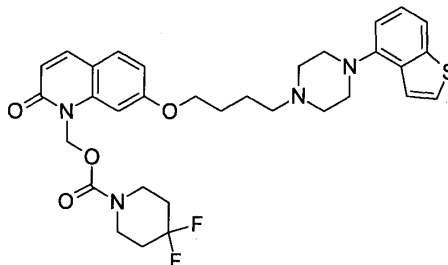


De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

- 5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,86-0,93 (6H, m), 1,69-1,82 (3H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,65-2,78 (4H, m), 3,03 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,13-3,25 (4H, m), 4,10 (2H, d, $J=6,0$ Hz), 5,09 (1H, t, $J=6,0$ Hz), 6,32 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,82 (1H, dd, $J=2,0$ Hz, $J=8,5$ Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,13 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=9,5$ Hz)

10 Ejemplo 123

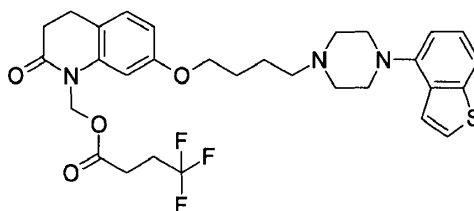
Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 4,4-difluoropiperidin-1-carboxílico



- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,72-2,07 (8H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,64-2,78 (4H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 3,48-3,71 (4H, m), 4,10 (2H, d, $J=6,0$ Hz), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,85 (1H, dd, $J=2,0$ Hz, $J=8,5$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=8,0$ Hz), 7,39 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,45 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,63 (1H, d, $J=9,5$ Hz)

Ejemplo 124

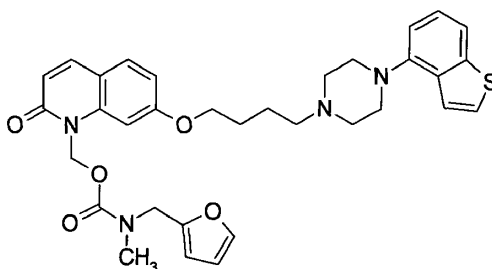
- 25 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 4,4,4-trifluorobutírico



- 30 De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,43-2,57 (m, 4H), 2,62-2,77 (m, 8H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,95 (s ancho, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)

Ejemplo 125

- 35 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-furan-2-ilmetil-N-metilcarbámico

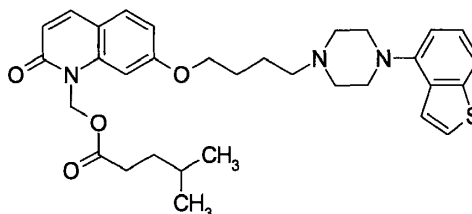


De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,69-1,82 (2H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,65-2,78 (4H, m), {2,84 (s), 2,97 (s) total 3H (1:1)}, 3,13-3,26 (4H, m), 4,05 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 4,10 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,31 (1H, s), 4,49 (1H, s), {6,02 (d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,24 (d, $J=2,5\text{Hz}$) total 1H (1:1)}, {6,17 (s ancho), 6,32 (s ancho) total 1H (1:1)}, 6,39 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), {7,02 (s ancho), 7,12 (s ancho) total 1H (1:1)}, {7,19 (s ancho), 7,36 (s ancho) total 1H (1:1)}, 7,24-7,31 (1H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$)

Ejemplo 126

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 4-metilpentanoico

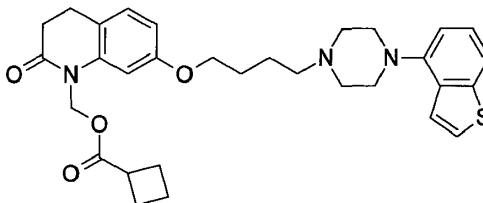


De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (d, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 6H), 1,50-1,62 (m, 3H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 6,33 (s ancho, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H)

Ejemplo 127

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido ciclobutanocarboxílico

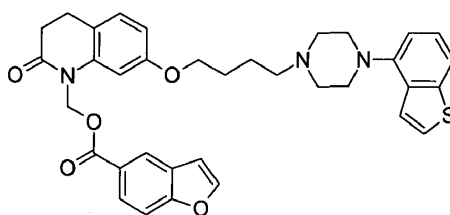


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,68-1,79 (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 5H), 3,98 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H)

Ejemplo 128

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido benzofuran-5-carboxílico

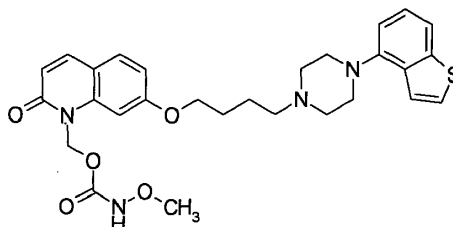


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,62-1,74 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 2H), 2,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58-2,71 (m, 4H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,82-2,93 (m, 2H), 3,07-3,20 (m, 4H), 3,96 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,19 (s ancho, 2H), 6,61 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,7, 8,7 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,7 Hz, 1H)

10 Ejemplo 129

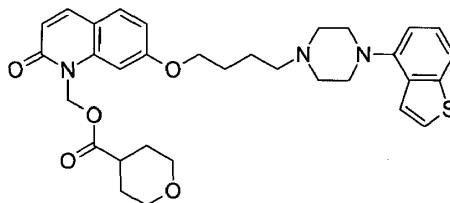
Síntesis de (7-[4-[4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-il)metílico de ácido N-metoxicarbámico



15 De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,65-2,79 (4H, m), 3,13-3,26 (4H, m), {3,51(s), 3,73 (s) total 3H (1:3)}, 4,07-4,17 (2H, m), {6,33 (s), 6,39 (s) total 2H (1:3)}, 6,48-6,53 (1H, m), 6,80-6,88 (2H, m), {7,05 (d, J=2,0Hz), 7,13 (d, J=2,0Hz) total 1H (3:1)}, 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), {7,58 (s ancho), 7,83 (s ancho) total 1H (1:3)}, 7,62 (1H, d, J=9,5Hz)

25 Ejemplo 130

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico

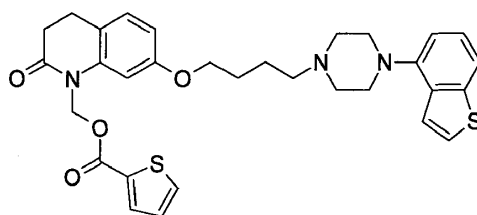


De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,71-1,95 (m, 8H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,93 (dt, J = 3,6, 7,6 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,35 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

35 Ejemplo 131

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tiofeno-2-carboxílico

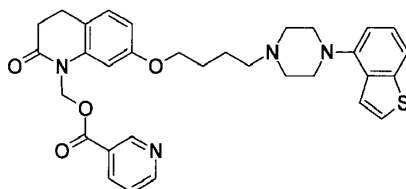


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,66-1,76 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 2,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,62-2,76 (m, 6H), 2,85-2,92 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,14 (s ancho, 2H), 6,61 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,82 (dd, $J = 1,2, 3,8$ Hz, 1H)

Ejemplo 132

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido nicotínico

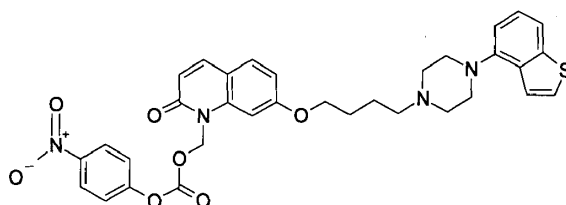


De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,64-1,76 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 2H), 2,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,61-2,78 (m, 6H), 2,87-2,94 (m, 2H), 3,10-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,19 (s ancho, 2H), 6,62 (dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,30 (ddd, $J = 2,0, 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 8,77 (dd, $J = 1,7$ Hz, 4,9 Hz, 1H), 9,21-9,25 (m, 1H)

Ejemplo 133

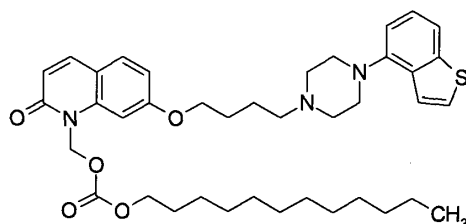
Síntesis de éster 4-nitrofenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico



La 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2,0 g) se suspendió en THF anhidro (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió hidruro de sodio (aceite a aproximadamente 55%) (0,22 g). La mezcla se sometió a reflujo durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución obtenida se enfrió a -70°C , y se añadió una solución (20 ml) de carbonato de clorometil-4-nitrofenilo (1,50 g) en THF anhidro con una cánula. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró mediante filtración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el componente (valor Rf: 0,62, acetato de etilo, 0,67 g) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido. El compuesto obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 134

Síntesis de éster dodecílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

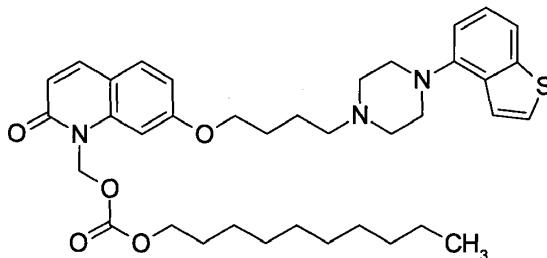


El 1-dodecanol (0,10 g) se disolvió en THF anhidro (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió hidruro de sodio (aceite a aproximadamente 55%) (25 mg) enfriando con hielo con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno, y a continuación la mezcla se enfrió con hielo. A la mezcla se le añadió una solución (5ml) de éster 4-nitrofenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico obtenido en el Ejemplo 133 (0,33 g) en THF anhidro utilizando una cánula. En una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó enfriando con hielo durante 2 hr, y a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción para interrumpir la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró mediante filtración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano =1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,14 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J=7,0Hz), 1,17-1,38 (18H, m), 1,59-1,70 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,69-2,78 (4H, m), 3,16-3,24 (4H, m), 4,10 (2H, t, J=6,0Hz), 4,18 (2H, t, J=6,5Hz), 6,35 (2H, s ancho), 6,50 (1H, d, J=9,5Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 6,93 (1H, d, J=2,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,42 (1H, d, J=5,5Hz), 7,44 (1H, d, J=8,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 135

Síntesis de éster decílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

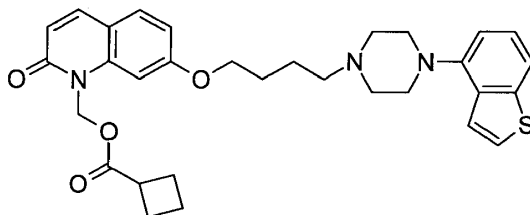


Utilizando la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J=7,0Hz), 1,17-1,38 (14H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,64-2,81 (4H, m), 3,12-3,26 (4H, m), 4,07-4,13 (2H, m), 4,18 (2H, t, J=6,5Hz), 6,35 (2H, s ancho), 6,50 (1H, d, J=9,5Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 6,93 (1H, d, J=2,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,42 (1H, d, J=5,5Hz), 7,44 (1H, d, J=8,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 136

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido ciclobutanocarboxílico



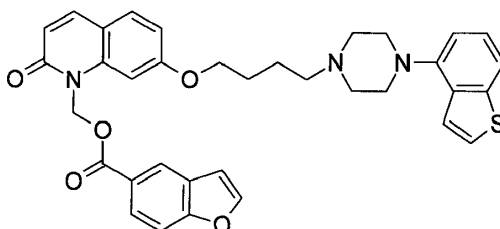
De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,66-1,84 (m, 2H), 1,84-2,05 (m, 4H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65-2,80 (m, 4H), 3,12-3,26 (m, 5H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84

(dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 137

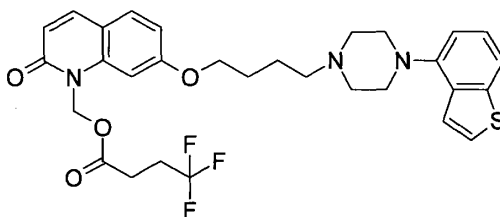
5 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido benzofuran-5-carboxílico



10 De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,66-1,78 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 2,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,59-2,74 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,61 (s ancho, 2H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,7, 8,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H)

Ejemplo 138

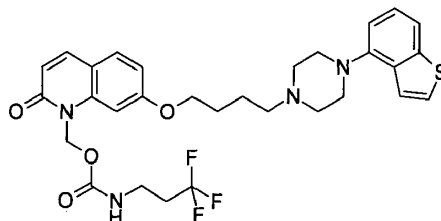
20 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 4,4,4-trifluorobutírico



25 De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,68-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,43-2,58 (m, 4H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,69-2,79 (m, 4H), 3,14-3,26 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,36 (s ancho, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Ejemplo 139

30 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-(3,3,3-trifluoropropil)carbámico

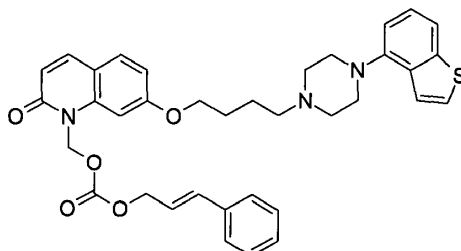


35 De la misma manera que en el Ejemplo 134, se obtuvo el compuesto del título.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,72-1,95 (4H, m), 2,30-2,44 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,65-2,82 (4H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,48 (2H, dt, J=6,5Hz, J=6,5Hz), 4,04-4,14 (2H, m), 5,32-5,39 (1H, m), 6,31 (2H, s), 6,48 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=2,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, J=8,0Hz), 7,58 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 140

Síntesis de éster (E)-3-fenil-alílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-

ilmetílico de ácido carbónico

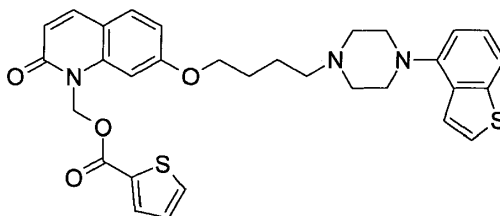


De la misma manera que en el Ejemplo 134, se obtuvo el compuesto del título.

- 5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,69-1,80 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,51 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,63-2,77 (4H, m), 3,12-3,24 (4H, m), 4,05-4,11 (2H, m), 4,34 (1H, dd, $J=1,0$ Hz, $J=6,5$ Hz), 4,83 (1H, dd, $J=1,0$ Hz, $J=6,5$ Hz), 6,16-6,30 (1H, m), 6,38 (2H, s ancho), 6,50 (1H, dd, $J=2,0$ Hz, $J=9,5$ Hz), 6,57-6,70 (1H, m), 6,80-6,85 (1H, m), 6,87 (1H, d ancho, $J=7,5$ Hz), 6,93 (1H, s ancho), 7,20-7,46 (9H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J=3,5$ Hz, $J=9,5$ Hz)

10 Ejemplo 141

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tiofeno-2-carboxílico



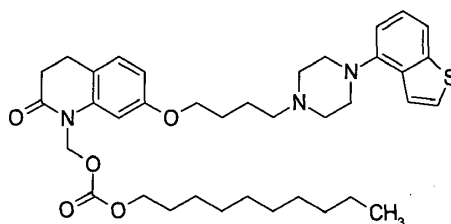
- 15 De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,66-1,82 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 4H), 3,12-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,52-6,60 (m, 3H), 6,84 (dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 3,8, 4,9$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,2, 3,8$ Hz, 1H)

- 20

Ejemplo 142

Síntesis de éster decílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

- 25

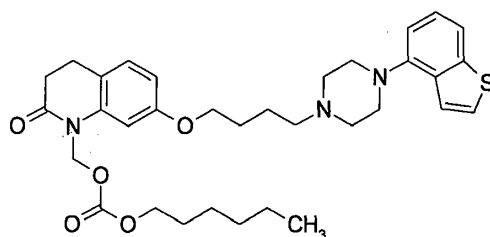


De la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

- 30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,19-1,41 (14H, m), 1,62-1,80 (4H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,17 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 5,94 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5$ Hz, $J=8,5$ Hz), 6,69 (1H, dd, $J=2,5$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,40-7,43 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz)

35 Ejemplo 143

Síntesis de éster hexílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

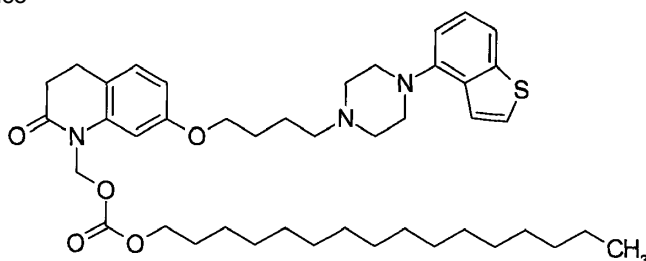


De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,20-1,90 (12H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,60-2,80 (6H, m), 2,83-2,88 (2H, m), 3,20 (4H, ancho), 4,00 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,18 (2H, t, $J=6$, Hz), 5,94 (2H, s ancho), 6,59 (1H, dd, $J=2,4$, 8,2 Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,20-7,30 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz)

Ejemplo 144

Síntesis de éster hexadecílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

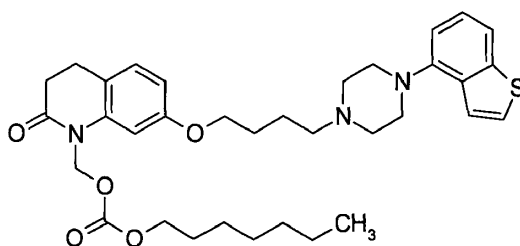


De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,20-1,90 (32H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,20 (4H, ancho), 4,00 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,17 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 5,94 (2H, s ancho), 6,59 (1H, dd, $J=2,3$, 8,3 Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz)

Ejemplo 145

Síntesis de éster heptílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

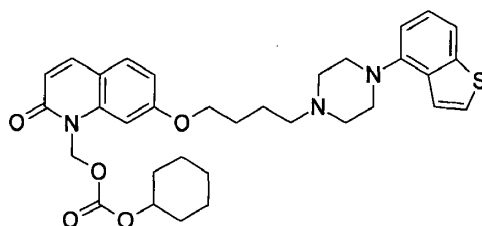


De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,22-1,40 (6H, m), 1,52-1,90 (8H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,86 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,20 (4H, ancho), 4,00 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,17 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 5,94 (2H, s ancho), 6,59 (1H, dd, $J=2,4$, 8,3 Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1$ Hz)

Ejemplo 146

Síntesis de éster ciclohexílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

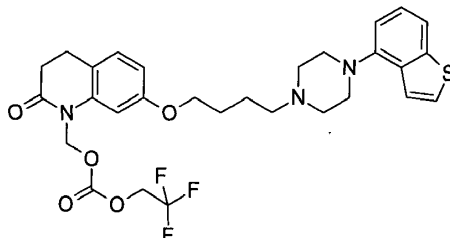


Utilizando la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,17-1,28 (1H, m), 1,29-1,41 (2H, m), 1,42-1,57 (3H, m), 1,68-1,82 (4H, m), 1,84-1,98 (4H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,80 (4H, m), 3,12-3,26 (4H, m), 4,09 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,64-4,72 (1H, m), 6,34 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 6,92 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,23-7,30 (1H, m), 7,36-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,59 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$)

Ejemplo 147

Síntesis de éster 2,2,2-trifluoro-etílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

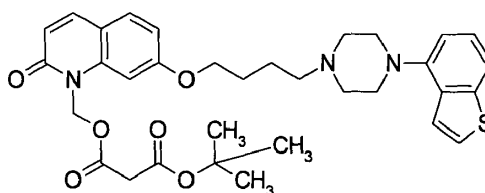


De la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,51 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,76 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,55 (2H, q, $J=8,0\text{Hz}$), 6,00 (2H, s), 6,61 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 6,65 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,23-7,29 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,39-7,43 (1H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

Ejemplo 148

Síntesis de éster terc-butílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido malónico

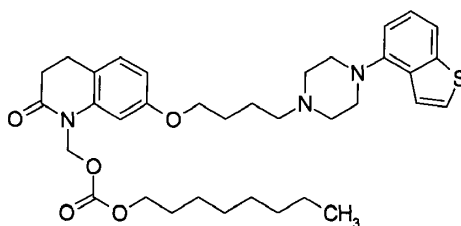


De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (s, 9H), 1,69-1,83 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 6,1 \text{ Hz}$, 2H), 6,37 (s ancho, 2H), 6,51 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H)

Ejemplo 149

Síntesis de éster octílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

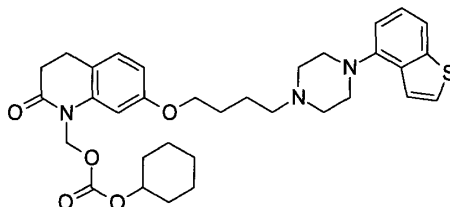


De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,20-1,40 (8H, m), 1,60-1,90 (8H, m), 2,53 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,86 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,20 (4H, ancho), 4,00 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,17 (2H, t, J=6,8 Hz), 5,94 (2H, ancho), 6,59 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 6,69 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,06 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 150

Síntesis de éster ciclohexílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

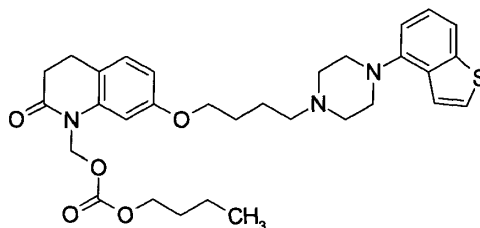


De la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,17-1,28 (1H, m), 1,29-1,41 (2H, m), 1,43-1,58 (3H, m), 1,68-1,79 (4H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,52 (2H, t, J=7,5Hz), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 4,00 (2H, t, J=6,0Hz), 4,62-4,71 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=2,5Hz, 8,5Hz), 6,69 (1H, d, J=2,5Hz), 6,90 (1H, d, J=7,5Hz), 7,06 (1H, d, J=8,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,40-7,44 (1H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz)

Ejemplo 151

Síntesis de éster butílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

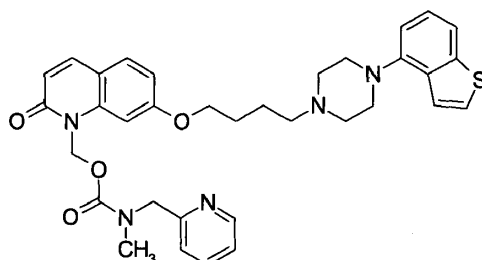


De la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,34-1,46 (2H, m), 1,60-1,90 (6H, m), 2,52 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,64-2,76 (6H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 3,16-3,26 (4H, ancho), 4,00 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,19 (2H, t, J=6,7Hz), 5,94 (2H, ancho), 6,59 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 6,69 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,06 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz)

Ejemplo 152

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-metil-N-piridin-2-ilmetilcarbámico

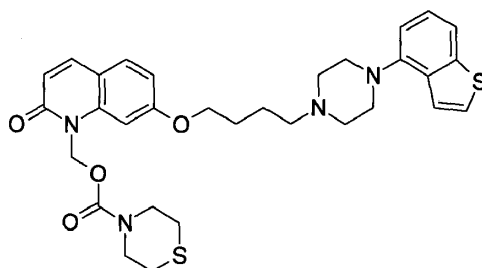


De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,68-1,81 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,47-2,58 (2H, m), 2,64-2,78 (4H, m), {2,91 (s), 3,06 (s) total 3H (1:1)}, 3,13-3,25 (4H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 4,47 (1H, s), 4,65 (1H, s), 6,37 (1H, s ancho), 6,43 (1H, s ancho), {6,48 (d, J=9,5Hz), 6,53 (d, J=9,5Hz) total 1H (1:1)}, 6,78-6,97 (2H, m), 6,99-7,05 (1H, m), 7,13-7,21 (1H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,36-7,47 (3H, m), 7,52-7,68 (3H, m), {8,38 (d, J=4,5Hz), 8,54 (d, J=4,5Hz) total 1H (1:1)}

Ejemplo 153

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tiomorfolino-4-carboxílico

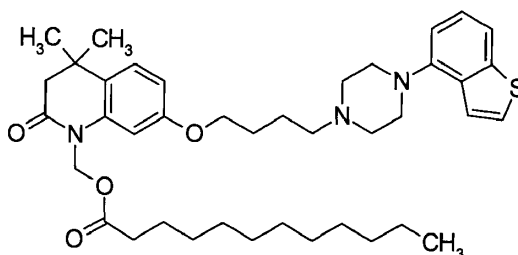


De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,58-2,64 (2H, m), 2,68-2,79 (4H, m), 3,15-3,26 (4H, m), 3,63-3,72 (2H, m), 3,73-3,83 (2H, m), 4,10 (2H, d, J=6,5Hz), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, J=9,5Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,06 (1H, d, J=2,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,63 (1H, d, J=9,5Hz)

Ejemplo 154

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido dodecanoico

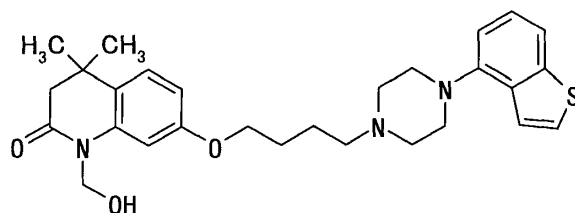


Utilizando la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 18, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en Ejemplo 5.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,20-1,32 (22H, m), 1,56-1,68 (2H, m), 1,68-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,35 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,50-2,56 (4H, m), 2,68-2,76 (4H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 3,99 (2H, t, J=6,2 Hz), 5,97 (2H, s ancho), 6,62-6,68 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,20 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,40 (2H, dd, J=5,6, 12,5 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 155

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona



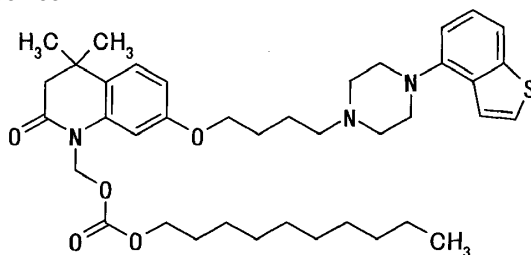
A una solución de la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,4 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 18 en DMF (10 ml) se le añadieron una solución de formalina acuosa al 37% (1,5 ml) y trietilamina (0,02 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 10 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar una mezcla (0,46 g, 1:3) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

amorfa: incolora

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 1,27 (1,5H, s), 1,29 (4,5H, s), 1,68-1,78 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 2,46 (1,5H, s), 2,48 (0,5H, s), 2,52 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 2,72 (4H, m), 3,19 (4H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 5,41 (0,5H, s), 6,36(0,75H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,58 (0,75H, dd, $J=2,5, 8,5\text{Hz}$), 6,64 (0,25H, dd, $J=2,4, 8,5\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1,25H, m), 7,17 (0,75H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,18 (0,25H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,27 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,32 (0,75H, s ancho)

Ejemplo 156

Síntesis de éster decílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico



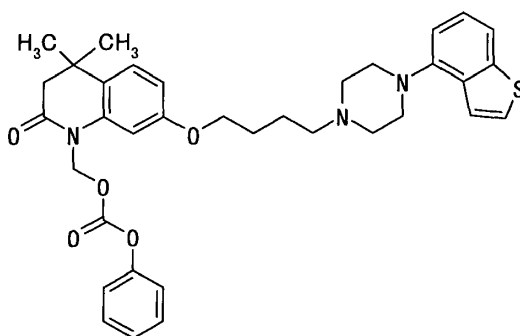
La 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (460 mg), que es una mezcla con 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona obtenida en el Ejemplo 155, se suspendió en cloruro de metileno (10 ml), se añadieron piridina (0,06 ml) y cloroformiato de decilo (103 mg), y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 4 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=2:1) para proporcionar éster decílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico (108 mg).

aceite incoloro

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=6,8\text{ Hz}$), 1,20-1,40 (20H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,50-2,56 (4H, m), 2,73 (4H, m), 3,20 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,2\text{ Hz}$), 4,17 (2H, t, $J=6,8\text{ Hz}$), 5,99 (2H, s), 6,65 (1H, dd, $J=2,4, 8,5\text{ Hz}$), 6,71 (1H, d, $J=2,3\text{ Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,6\text{ Hz}$), 7,20 (1H, d, $J=8,4\text{ Hz}$), 7,27 (1H, t, $J=7,8\text{ Hz}$), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,1\text{ Hz}$)

Ejemplo 157

Síntesis de éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

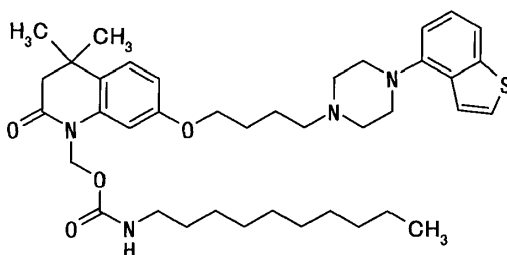


5 A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,38 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 18 en THF (10 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% (40 mg) con agitación enfriando con hielo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 hr. Después de eso, con agitación enfriando con hielo, se añadió gota a gota una solución de fenilcarbonato de clorometilo (0,23 g) en THF (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Con agitación enfriando con hielo, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=1:1) para proporcionar éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-

10 butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico (130 mg).
aceite incoloro
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,30 (6H, s), 1,68-1,90 (4H, m), 2,46-2,56 (2H, m), 2,57 (2H, s), 2,68-2,78 (4H, ancho), 3,14-3,24 (4H, ancho), 4,02 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,11 (2H, s), 6,68 (1H, dd, J=2,4, 8,5 Hz), 6,75 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,16-7,46 (9H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz).

Ejemplo 158

20 Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-decilcarbámico

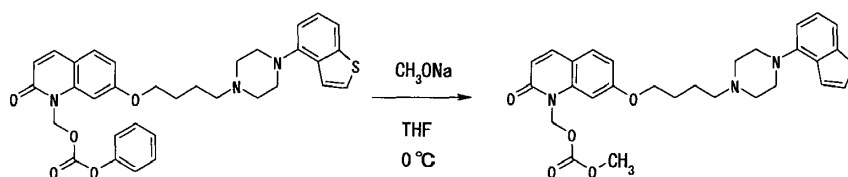


25 A una solución de la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,21 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 18 en THF (10 ml) se le añadió con agitación enfriando con hielo hidruro de sodio al 60% (27 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 hr. Después de eso, con agitación enfriando con hielo, se añadió gota a gota una solución de fenilcarbonato de clorometilo (0,17 g) en THF (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Con agitación enfriando con hielo, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en THF (10 ml) se le añadió decilamina (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Con agitación enfriando con hielo, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=2:1) para proporcionar éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-

30 decilcarbámico (126 mg).
aceite de color amarillo
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,87 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,18-1,34 (20H, m), 1,42-1,52 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,48-2,56 (4H, m), 2,66-2,78 (4H, ancho), 3,12-3,24 (6H, m), 4,01 (2H, t, J=6,1 Hz), 4,76-4,84 (1H, m), 5,96 (2H, s), 6,64 (1H, dd, J=2,3, 8,5 Hz), 6,81 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,19 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 163

45 Síntesis de éster metílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico



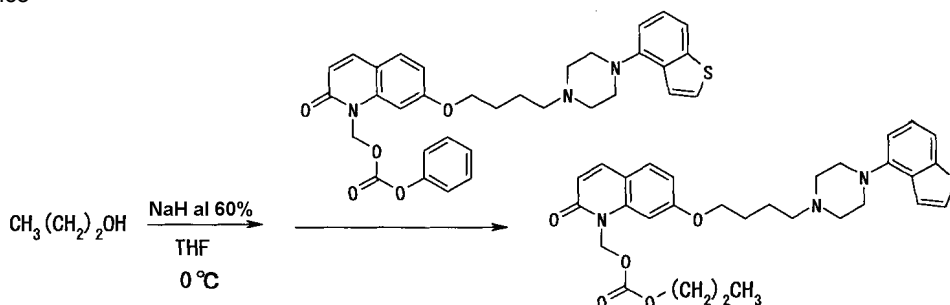
A una solución de alcohol n-hexílico (50,5 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió con agitación enfriando con hielo hidruro de sodio al 60% (18 mg) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 hr, a una solución de éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico (240 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió con agitación enfriando con hielo metóxido de sodio (30 mg), y la mezcla se agitó durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar éster metílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico (42 mg).

aceite: incoloro

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm : 1,72-1,84 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,68-2,80 (4H, ancho), 3,14-3,26 (4H, ancho), 3,83 (3H, s), 4,10 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J=2,2, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,92 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,50 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=9,5$ Hz)

Ejemplo 165

Síntesis de éster propílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

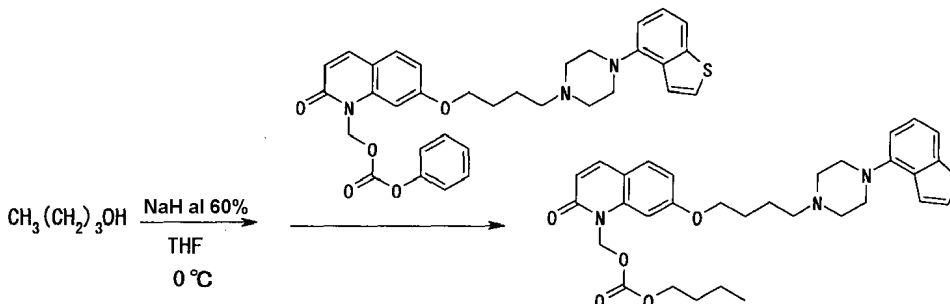


De la misma manera que en el Ejemplo 175, el compuesto se obtuvo (rendimiento 78 mg, 27,5%) en forma de un aceite incoloro.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm : 0,94 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,58-1,84 (4H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,66-2,80 (4H, ancho), 3,14-3,28 (4H, ancho), 4,09 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,15 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,34 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J=2,1, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,26 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,62 (1H, d, $J=9,5$ Hz)

Ejemplo 168

Síntesis de éster butílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico



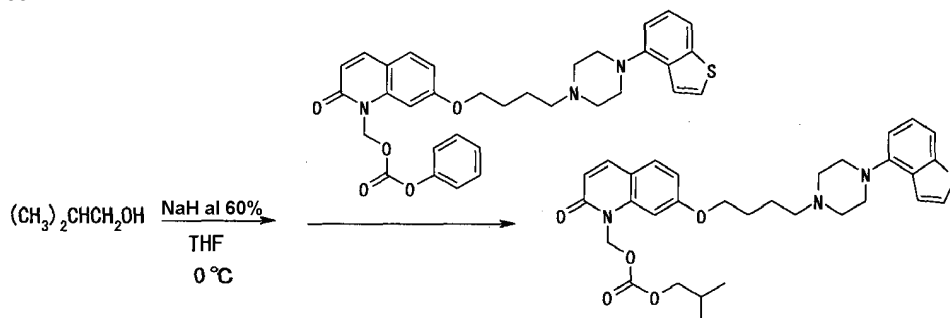
De la misma manera que en el Ejemplo 175, el compuesto se obtuvo (rendimiento 47 mg, 14,3%) en forma de un aceite incoloro.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm : 0,92 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,32-1,44 (2H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,72-1,84 (2H, m), 1,86-1,96

(2H, m), 2,55 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,68-2,80 (4H, ancho), 3,16-3,26 (4H, ancho), 4,06-4,15 (2H, m), 4,20 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,93 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5 Hz)

5 Ejemplo 170

Síntesis de éster isobutílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

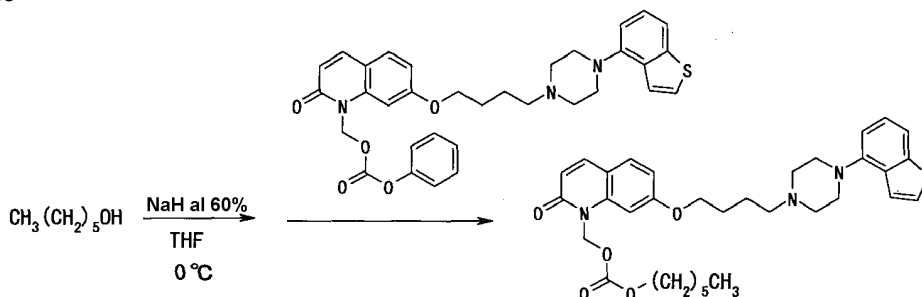


10 De la misma manera que en el Ejemplo 175, el compuesto se obtuvo (rendimiento 48 mg, 14,6%) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 0,94 (6H, d, J=6,7 Hz), 1,70-2,04 (5H, m), 2,55 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,66-2,80 (4H, ancho), 3,14-3,24 (4H, ancho), 3,98 (2H, d, J=6,6 Hz), 4,10 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,35 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5 Hz)

Ejemplo 175

20 Síntesis de éster hexílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico



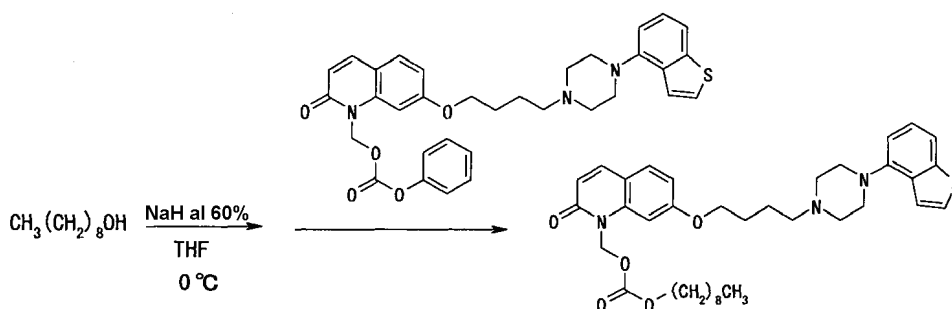
25 A una solución de alcohol n-hexílico (50,5 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió con agitación enfriando con hielo hidruro de sodio al 60% (18 mg) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 hr, se añadió gota a gota una solución de éster fenílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico (240 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía

30 en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar éster hexílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico (30 mg).
aceite: incoloro

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 0,87 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,20-1,40 (6H, m), 1,60-1,72 (2H, m), 1,72-1,84 (2H, m), 1,84-2,00 (2H, m), 2,55 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,65-2,82 (4H, ancho), 3,10-3,28 (4H, ancho), 4,10 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,19 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,6 Hz)

Ejemplo 177

40 Síntesis de éster nonílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

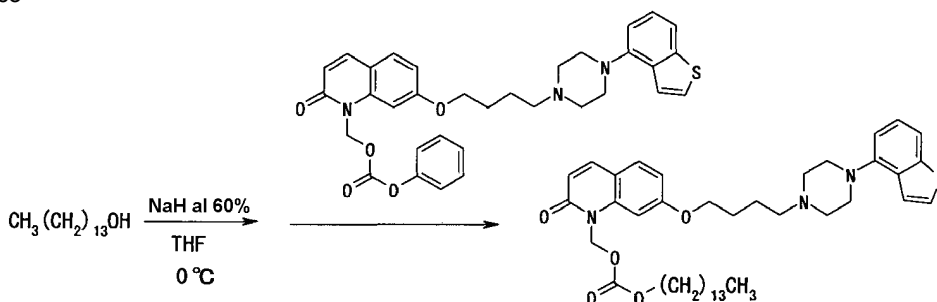


De la misma manera que en el Ejemplo 175, el compuesto se obtuvo (rendimiento 40 mg, 10,8%) en forma de un aceite incoloro.

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm : 0,86 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,20-1,40 (12H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,55 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,68-2,78 (4H, ancho), 3,14-3,28 (4H, ancho), 4,06-4,14 (2H, m), 4,18 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,1, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5 Hz)

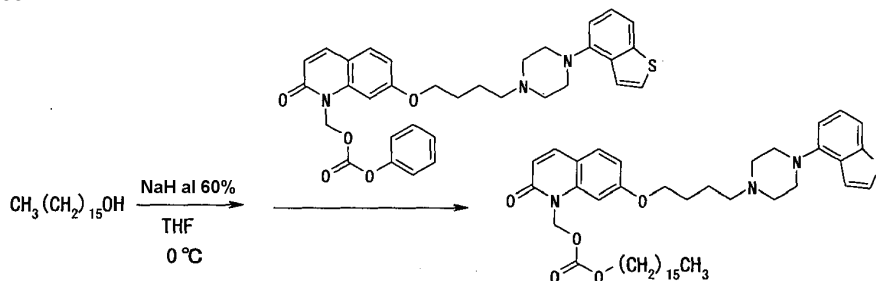
10 Ejemplo 179

Síntesis de éster tetradecilo de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico



15 De la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo el compuesto amorfo incoloro (rendimiento 33 mg, 9,3%).
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm : 0,87 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,20-1,40 (22H, m), 1,55-1,95 (6H, m), 2,56 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,68-2,80 (4H, ancho), 3,15-3,25 (4H, ancho), 4,10 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,18 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5 Hz)

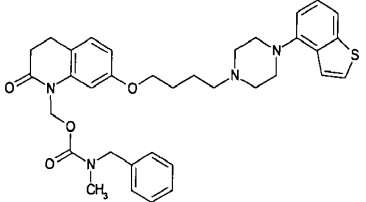
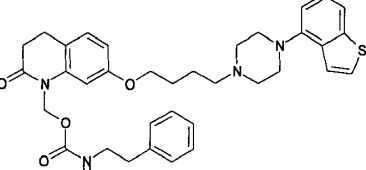
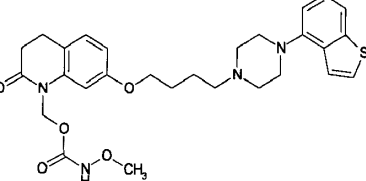
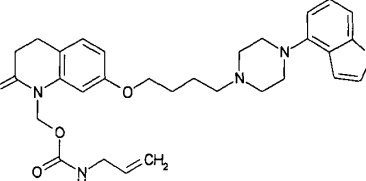
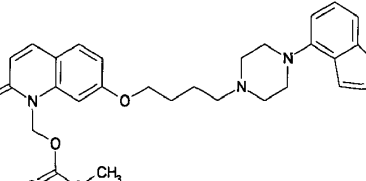
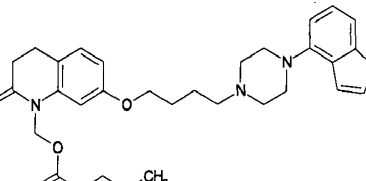
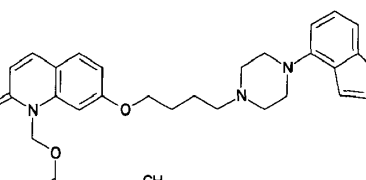
20 Ejemplo 180
 Síntesis de éster hexadecílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

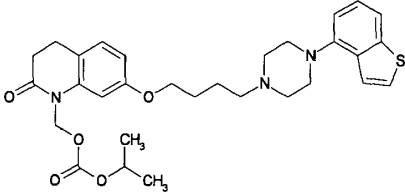
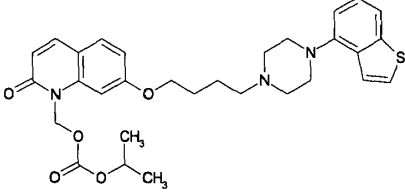
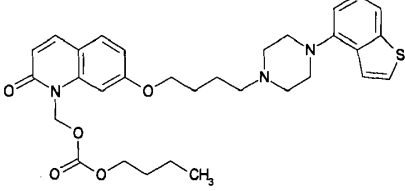
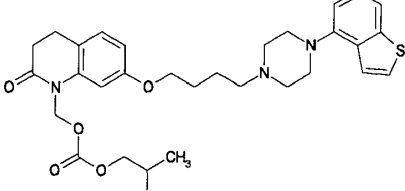
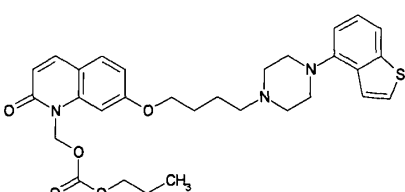
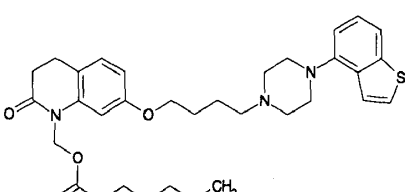
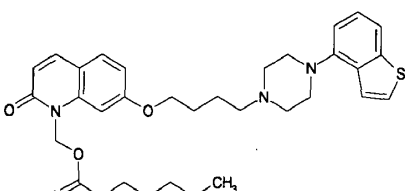


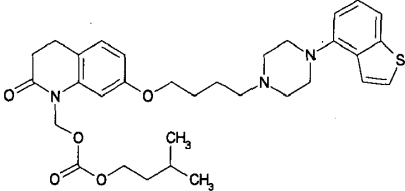
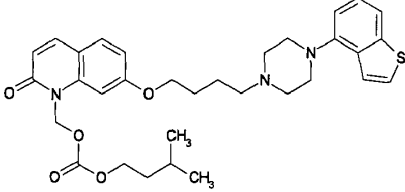
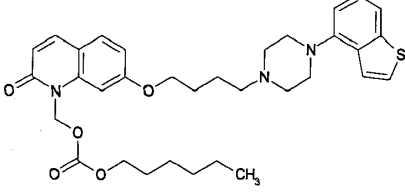
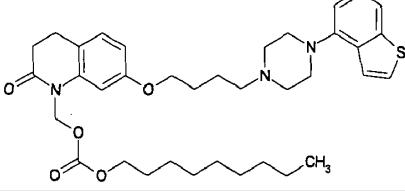
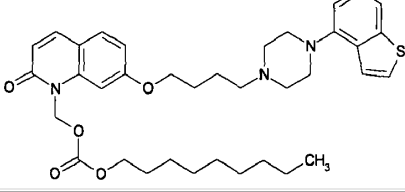
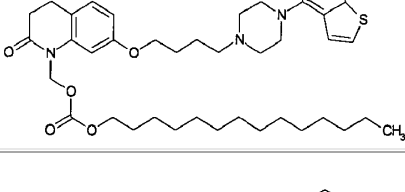
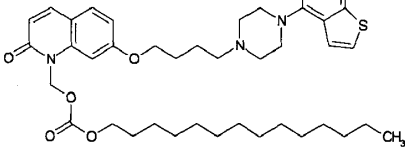
30 De la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo el compuesto amorfo incoloro (rendimiento 48 mg, 15%).
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm : 0,87 (3H, t, J=6, Hz), 1,20-1,38 (26H, m), 1,60-1,96 (6H, m), 2,55 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,70-2,80 (4H, ancho), 3,16-3,24 (4H, ancho), 4,10 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,18 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5 Hz)

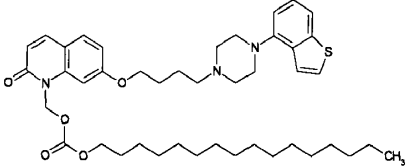
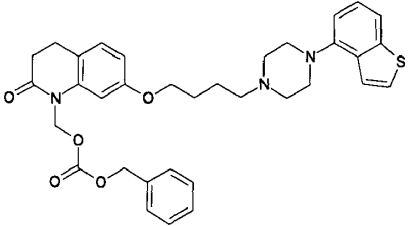
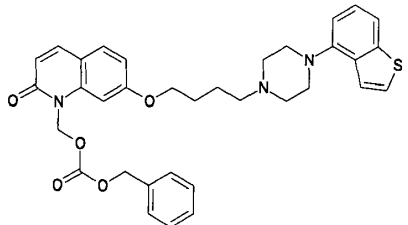
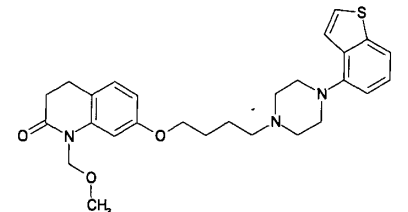
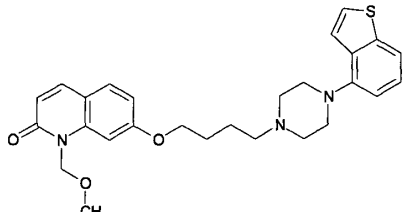
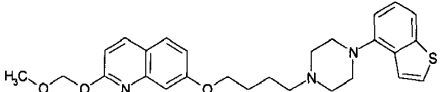
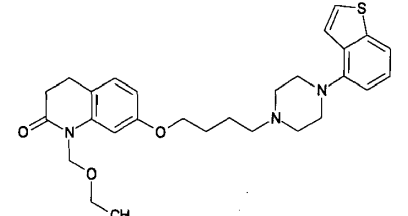
35 De la misma manera que en los Ejemplo anteriormente mencionados, se pueden sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla 1.

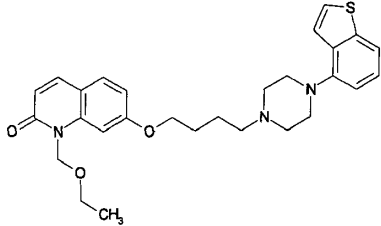
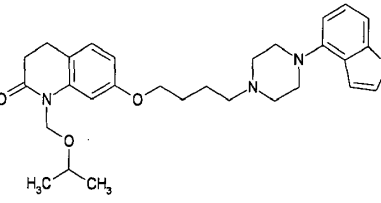
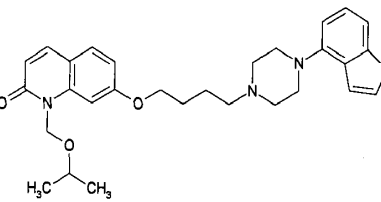
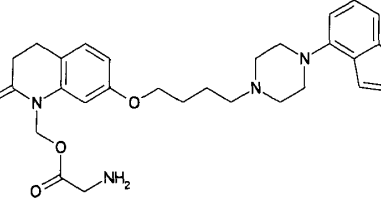
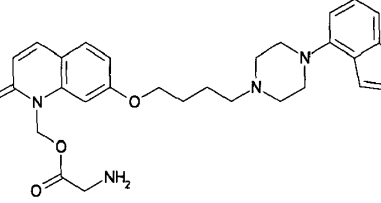
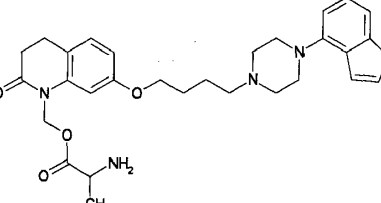
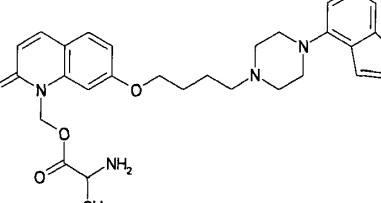
Tabla 1

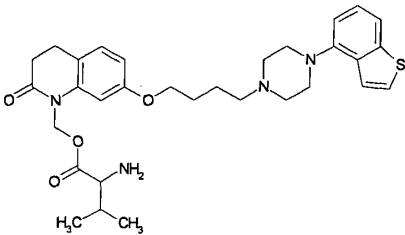
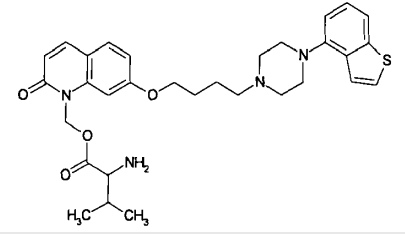
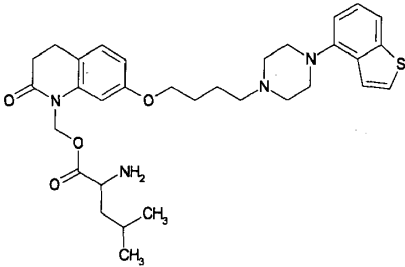
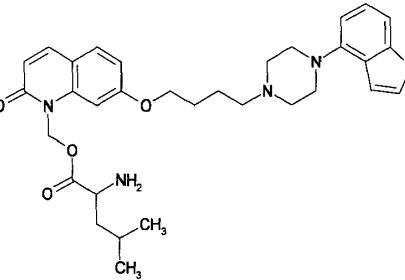
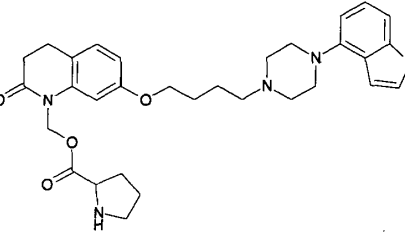
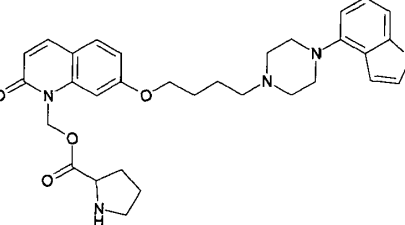
Ejemplo	Fórmula Estructural	
159		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-bencil-N-metilcarbámico</p>
160		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-fenilcarbámico</p>
161		<p>N-Metoxicarbamato de (7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]metilo</p>
162		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-allylcarbámico</p>
163		<p>Éster metílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
164		<p>Éster propílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
165		<p>Éster propílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>

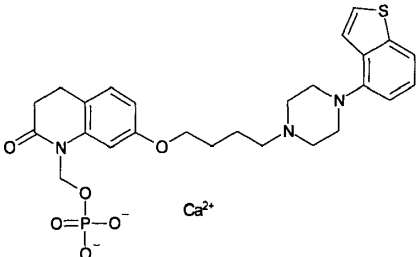
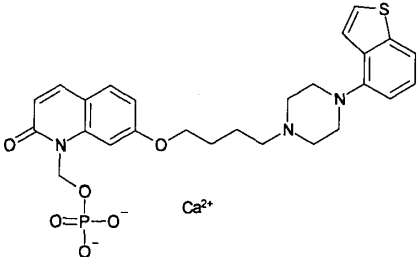
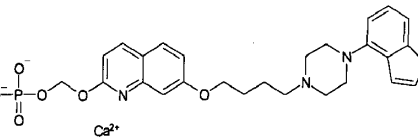
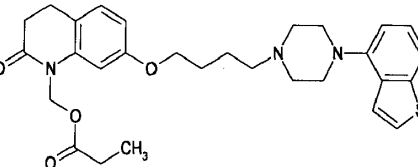
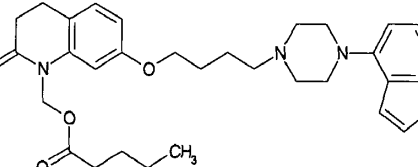
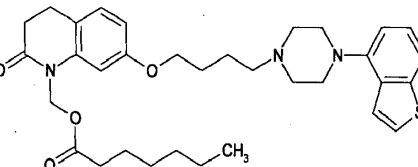
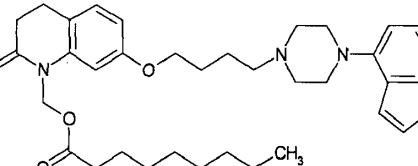
Ejemplo	Fórmula Estructural	
166		<p>Éster isopropílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
167		<p>Éster isopropílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
168		<p>Éster butílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
169		<p>Éster isobutílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
170		<p>Éster isobutílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
171		<p>Éster pentílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
172		<p>Éster pentílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>

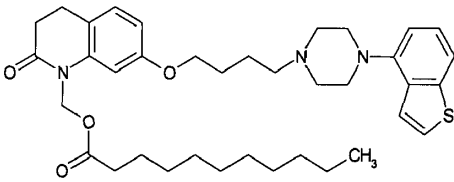
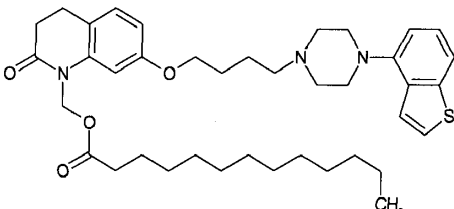
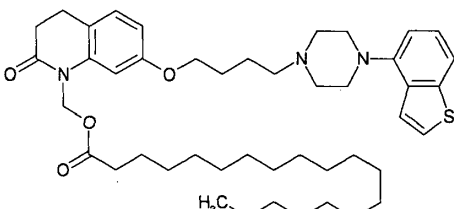
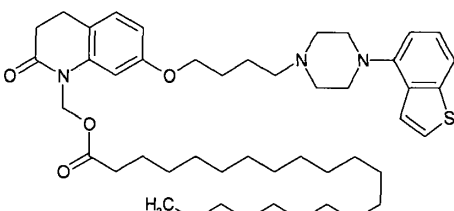
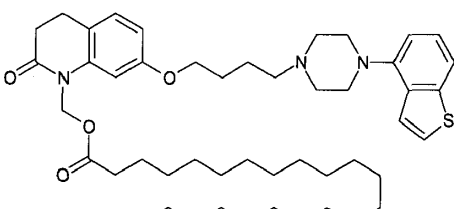
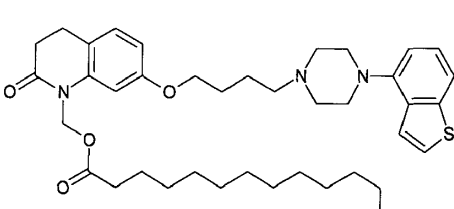
Ejemplo	Fórmula Estructural	
173		<p>Éster 3-metilbutílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
174		<p>Éster 3-metilbutílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
175		<p>Éster hexílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
176		<p>Éster nonílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
177		<p>Éster nonílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
178		<p>Éster tetradecílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>
179		<p>Éster tetradecílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico</p>

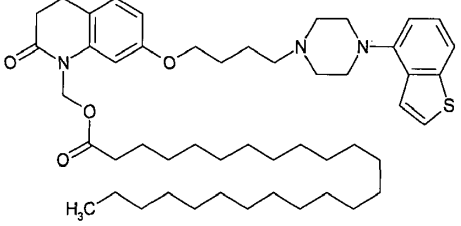
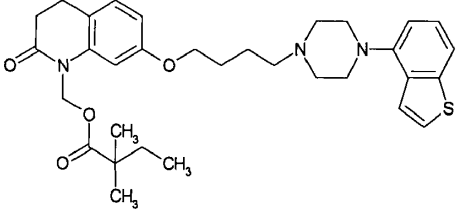
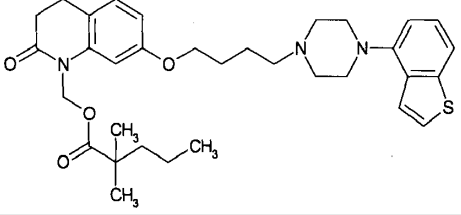
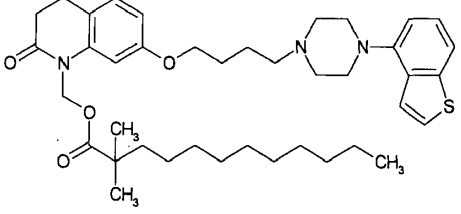
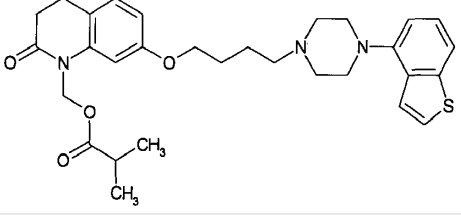
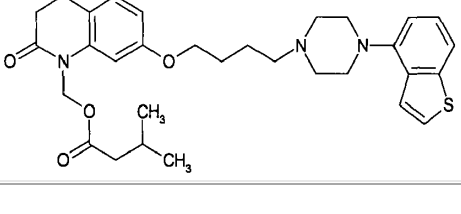
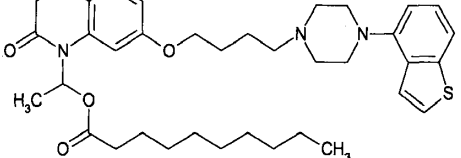
Ejemplo	Fórmula Estructural	
180		Éster hexadecílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
181		Éster bencílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
182		Éster bencílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
183		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-metoximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
184		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-metoximetil-1H-quinolin-2-ona
185		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-metoximetoxiquinolina
186		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-etoximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

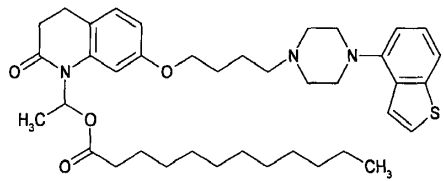
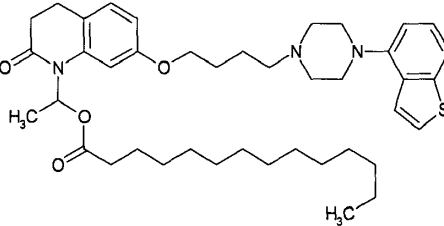
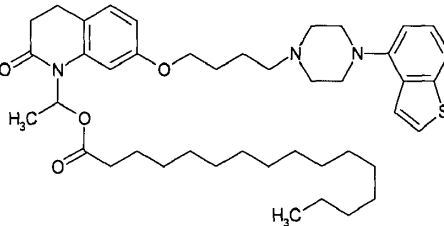
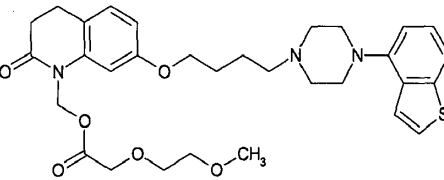
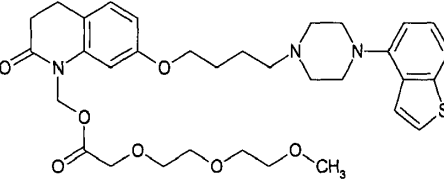
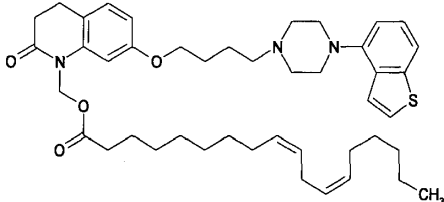
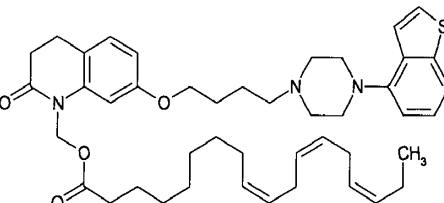
Ejemplo	Fórmula Estructural	
187		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-etoximetil-1H-quinolin-2-ona
188		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-isopropoximetil-3,4-dihidro-1 H-quinolin-2-ona
189		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-isopropoximetil-1H-quinolin-2-ona
190		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido aminoacético
191		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido aminoacético
192		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-aminopropiónico
193		Éster de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-aminopropiónico

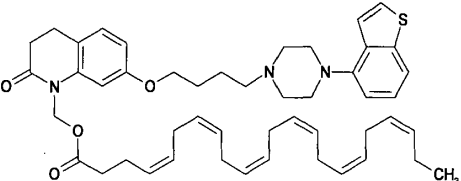
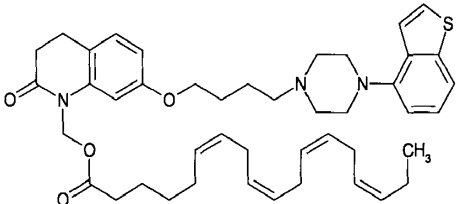
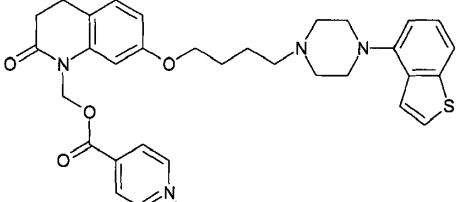
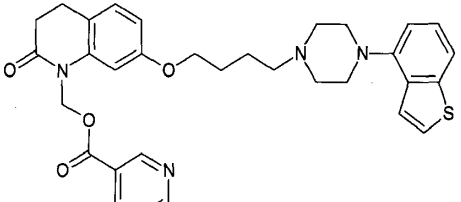
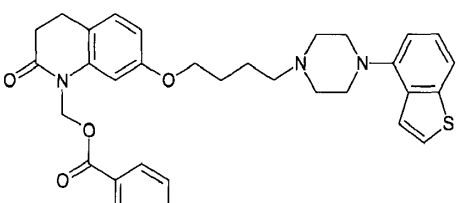
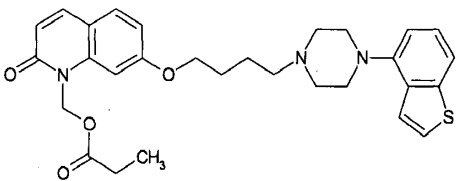
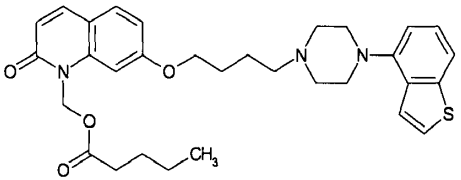
Ejemplo	Fórmula Estructural	
194		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-amino-3-metilbutírico
195		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-amino-3-metilbutírico
196		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-amino-4-metilpentanoico
197		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-amino-4-metilpentanoico
198		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido pirrolidin-2-carboxílico
199		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido pirrolidin-2-carboxílico

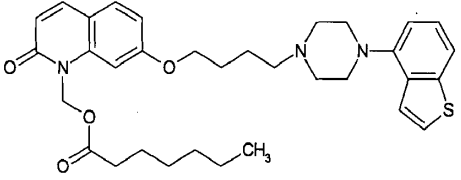
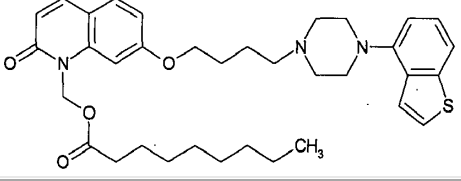
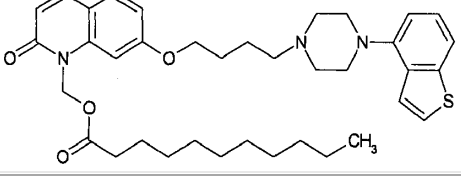
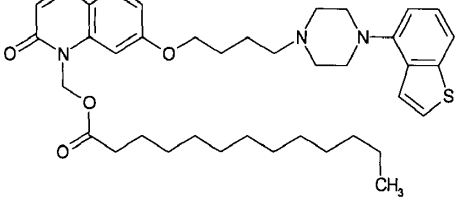
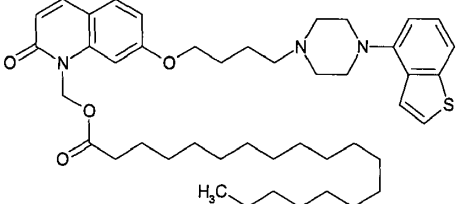
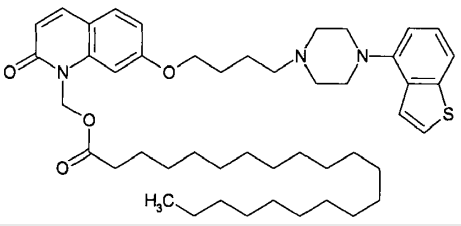
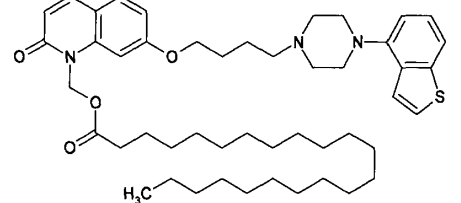
Ejemplo	Fórmula Estructural	
200		{7-[4-(4-(Benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]metilfosfato de calcio
201		{7-[4-(4-(Benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-il]metilfosfato de calcio
202		(7-[4-[4-(Benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]quinolin-2-iloxi)metilfosfato de calcio
203		Éster de ácido propiónico 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico
204		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido pentanoico
205		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido heptanoico
206		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido nonanoico

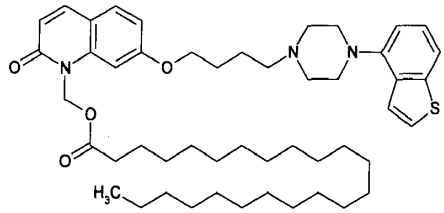
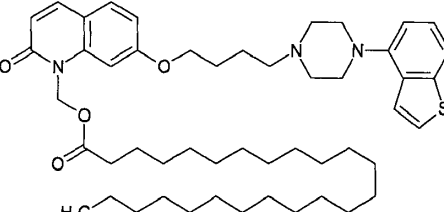
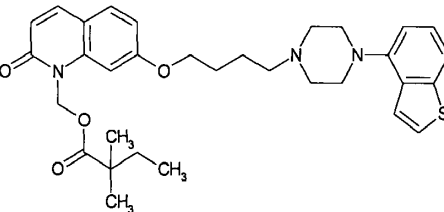
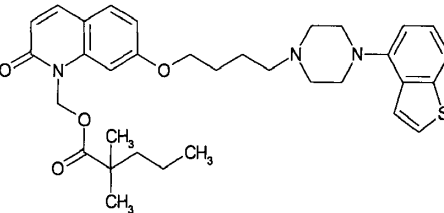
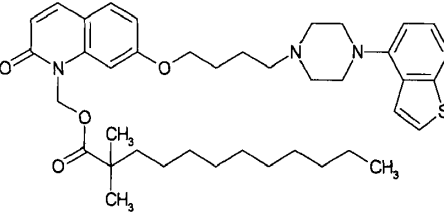
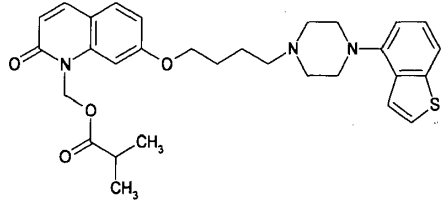
Ejemplo	Fórmula Estructural	
207		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido undecanoico
208		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tridecanoico
209		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido nonadecanoico
210		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido heneicosanoico
211		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido docosanoico
212		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tricosanoico

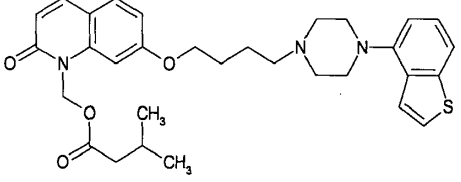
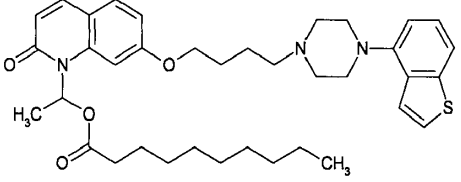
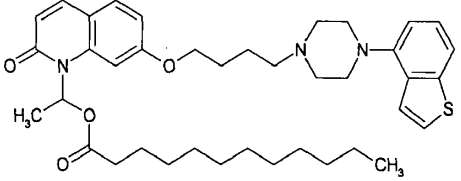
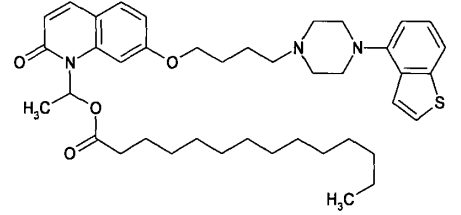
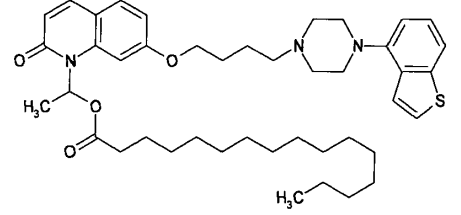
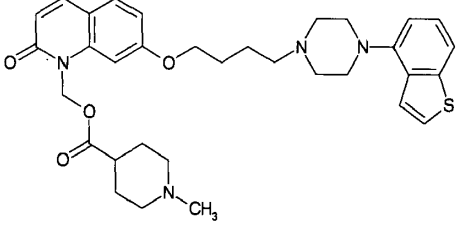
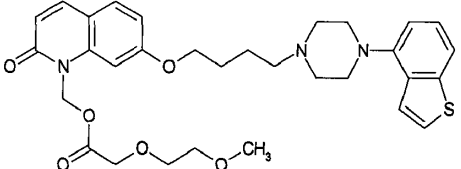
Ejemplo	Fórmula Estructural	
213		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetracosanoico</p>
214		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetilbutírico</p>
215		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetilpentanoico</p>
216		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetildodecanoico</p>
217		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido isobutírico</p>
218		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 3-metilbutírico</p>
219		<p>Éster 1-[7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido decanoico</p>

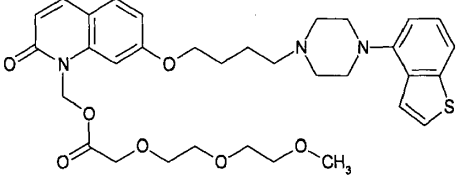
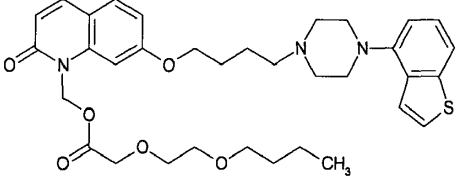
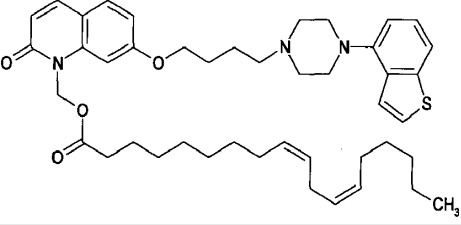
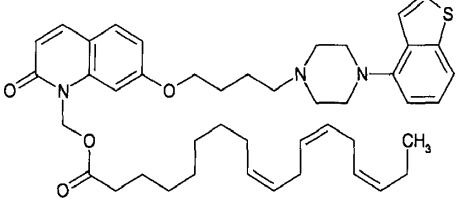
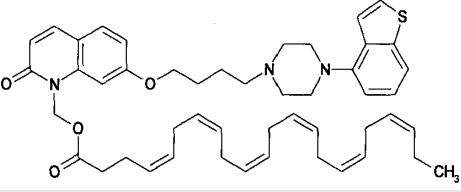
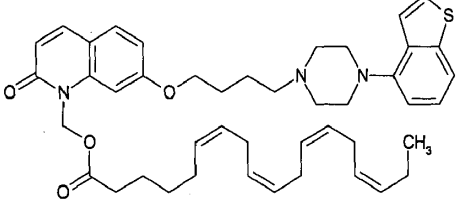
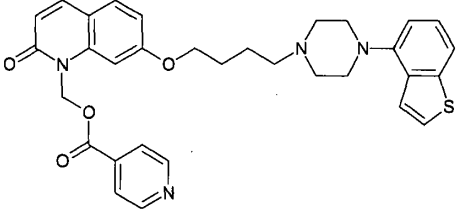
Ejemplo	Fórmula Estructural	
220		Éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}etilico de ácido dodecanoico
221		Éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}etilico de ácido tetradecanoico
222		Éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}etilico de ácido hexadecanoico
223		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido (2-metoxietoxi)acético
224		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido [2-(2-metoxietoxi)etoxi]acético
225		Éster (9Z,12Z)-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octadeca-9,12-dienoico
226		Éster (9Z,12Z,15Z)-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octadeca-9,12,15-trienoico

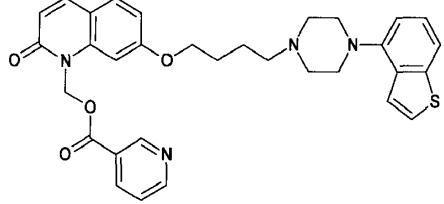
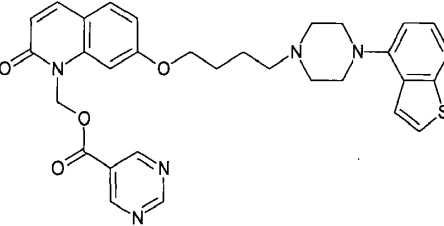
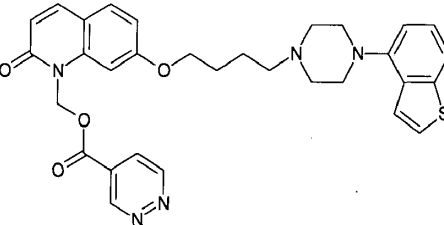
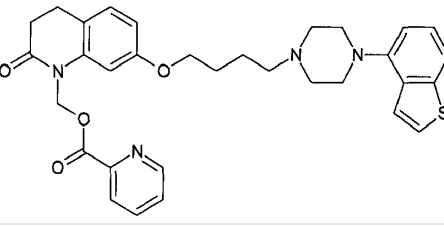
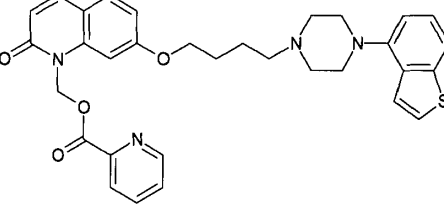
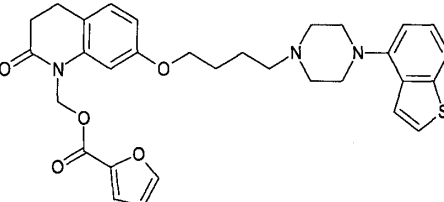
Ejemplo	Fórmula Estructural	
227		Éster (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico
228		Éster (6Z,9Z,12Z,15Z)-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octadeca-6,9,12,15-tetraenoico
229		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido esonicotínico
230		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido pirimidin-5-carboxílico
231		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido piridazin-4-carboxílico
232		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido propiónico
233		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido pentanoico

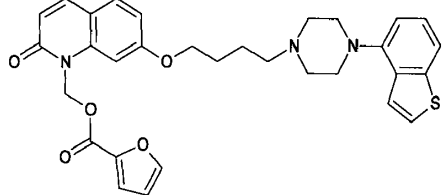
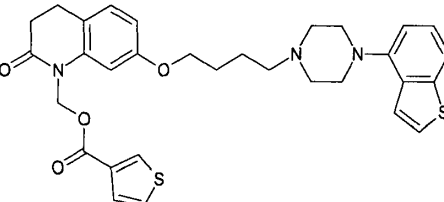
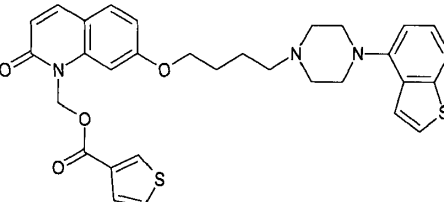
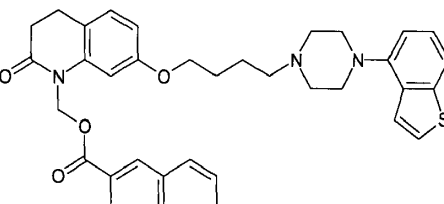
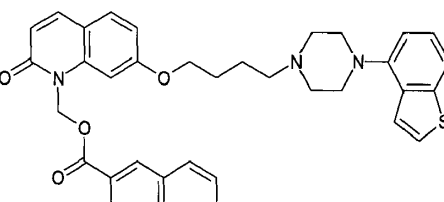
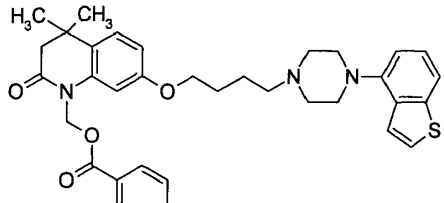
Ejemplo	Fórmula Estructural	
234		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido heptanoico
235		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido nonanoico
236		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido undecanoico
237		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tridecanoico
238		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido nonadecanoico
239		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido heneicosanoico
240		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido docosanoico

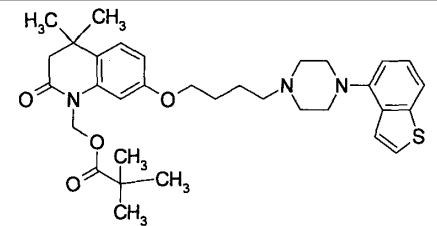
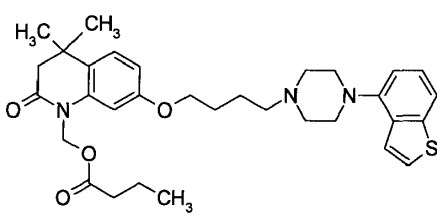
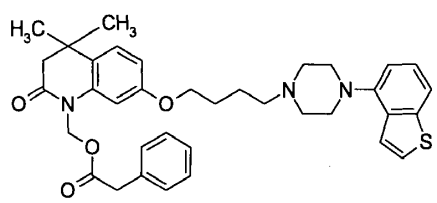
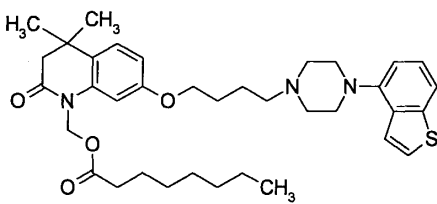
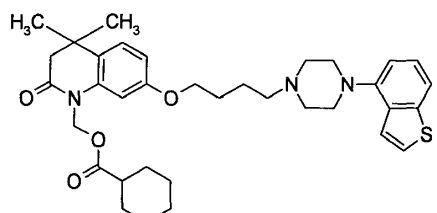
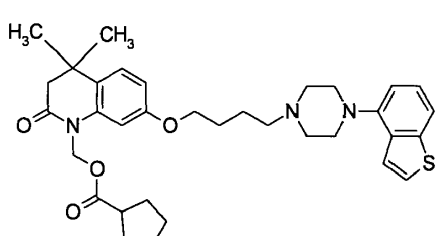
Ejemplo	Fórmula Estructural	
241		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tricosanoico
242		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetracosanoico
243		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetilbutírico
244		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetilpentanoico
245		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetildodecanoico
246		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido isobutírico

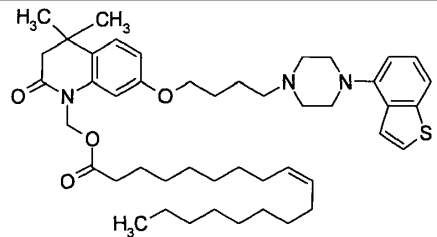
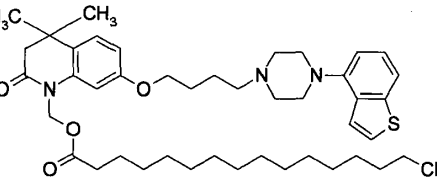
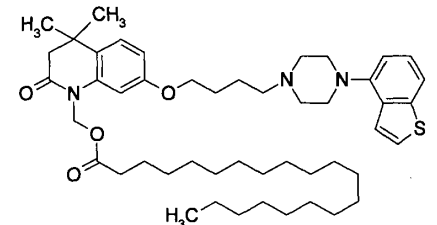
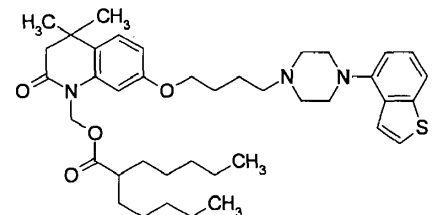
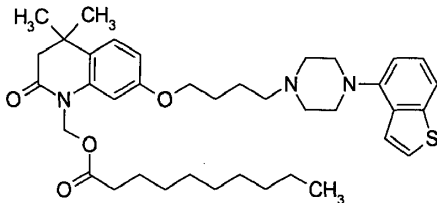
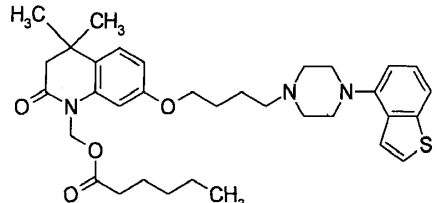
Ejemplo	Fórmula Estructural	
247		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 3-metilbutírico</p>
248		<p>Éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-il}etílico de ácido decanoico</p>
249		<p>Éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-il}etílico de ácido dodecanoico</p>
250		<p>Éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-il}etílico de ácido tetradecanoico</p>
251		<p>Éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-il}etílico de ácido hexadecanoico</p>
252		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico</p>
253		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido (2-metoxietoxi)acético</p>

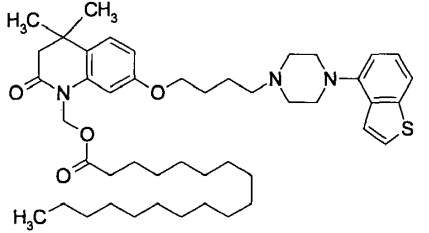
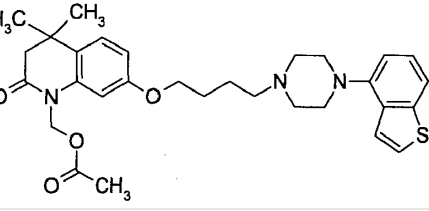
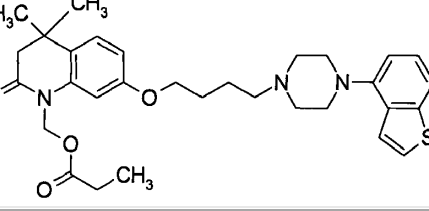
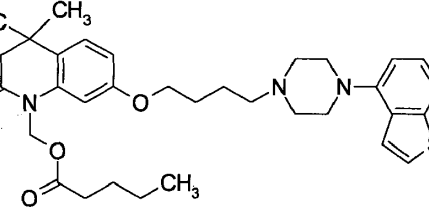
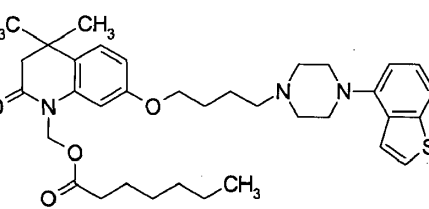
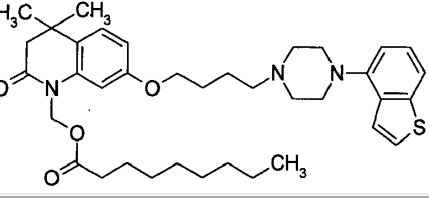
Ejemplo	Fórmula Estructural	
254		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido [2-(2-metoxietoxi)etoxi]acético
255		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido (2-butoxi)etoxi]acético
256		Éster (9Z,12Z)-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octadeca-9,12-dienoico
257		Éster (9Z,12Z,15Z)-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octadeca-9,12,15-trienoico
258		Éster (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico
259		Éster (6Z,9Z,12Z,15Z)-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octadeca-6,9,12,15-tetraenoico
260		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido esonicotínico

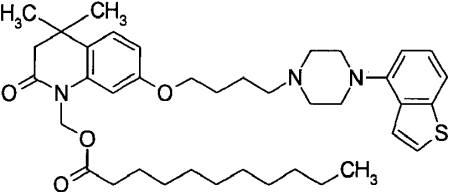
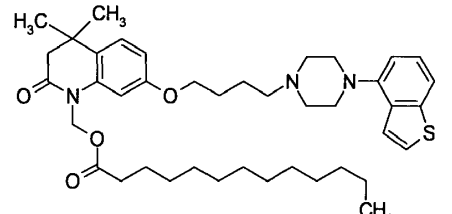
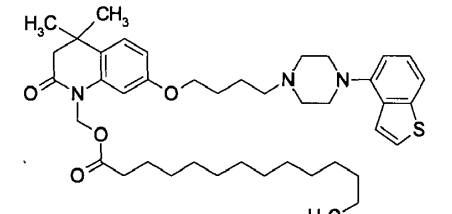
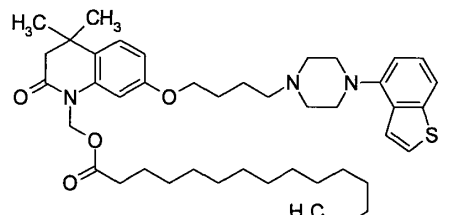
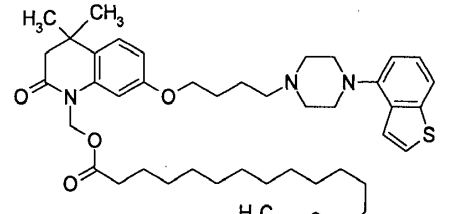
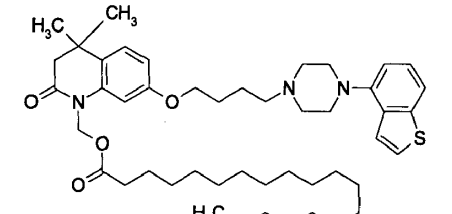
Ejemplo	Fórmula Estructural	
261		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido nicotínico
262		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido pirimidin-5-carboxílico
263		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido piridazin-4-carboxílico
264		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido piridin-2-carboxílico
265		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido piridin-2-carboxílico
266		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido furan-2-carboxílico

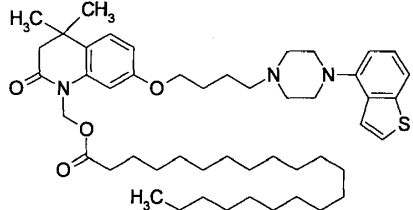
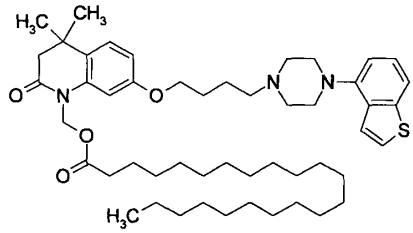
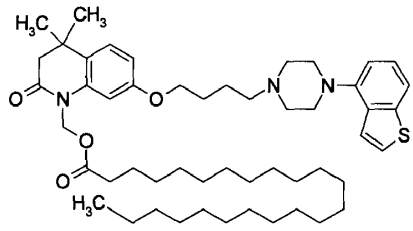
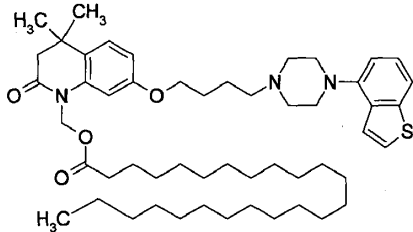
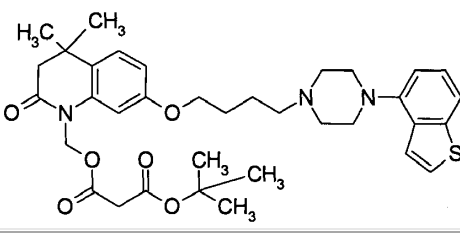
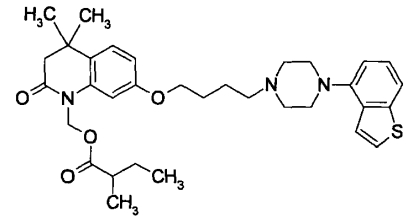
Ejemplo	Fórmula Estructural	
267		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido furan-2-carboxílico
268		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tiofeno-3-carboxílico
269		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tiofeno-3-carboxílico
270		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido quinolin-6-carboxílico
271		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido quinolin-6-carboxílico
272		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido benzoico

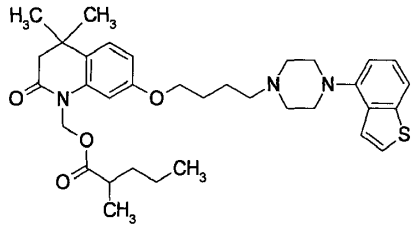
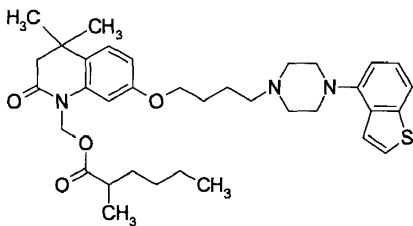
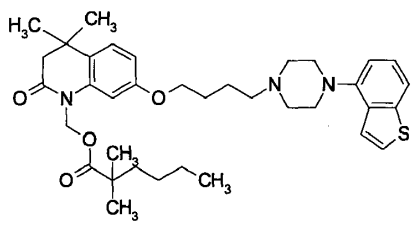
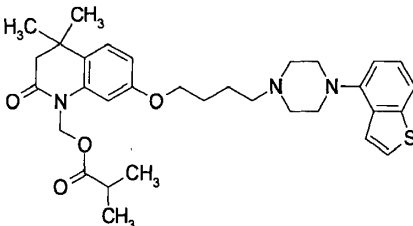
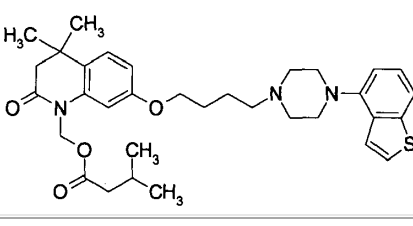
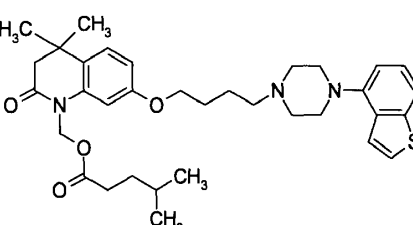
Ejemplo	Fórmula Estructural	
273		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico
274		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido butírico
275		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido fenilacético
276		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octanoico
277		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido ciclohexanocarboxílico
278		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido ciclopentanocarboxílico

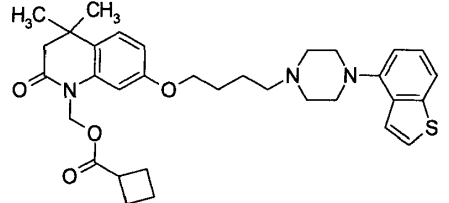
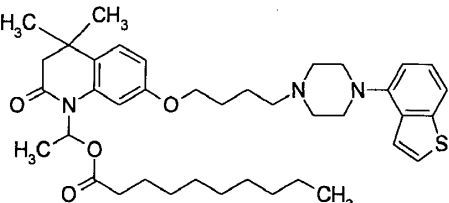
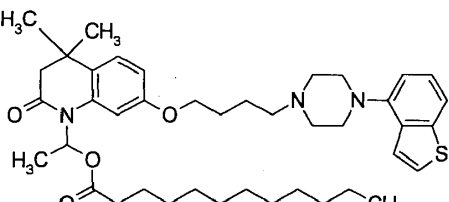
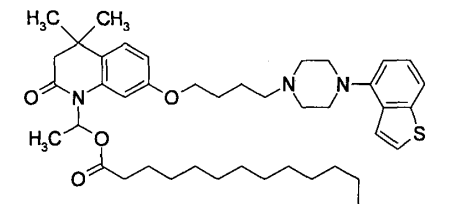
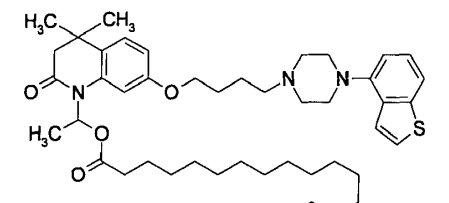
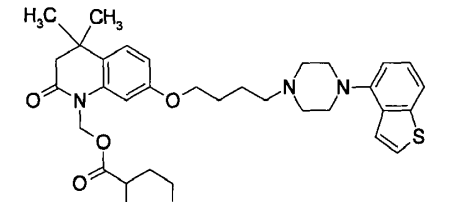
Ejemplo	Fórmula Estructural	
279		<p>Éster (Z)-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octadec-9-enoico</p>
280		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido hexadecanoico</p>
281		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido icosanoico</p>
282		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-pentil-heptanoico</p>
283		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido decanoico</p>
284		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido hexanoico</p>

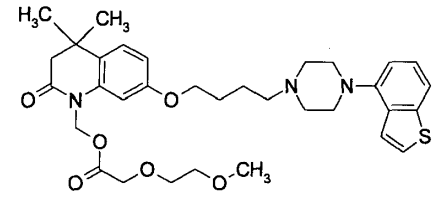
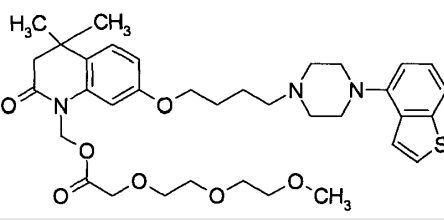
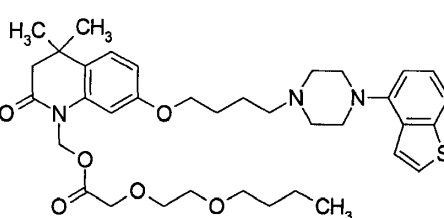
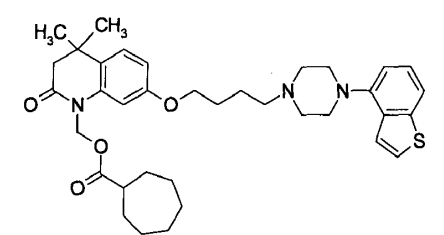
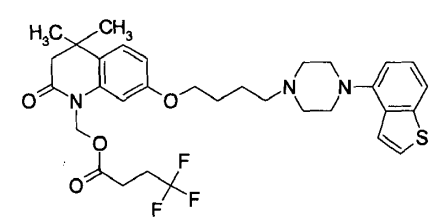
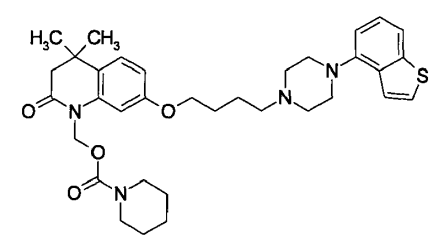
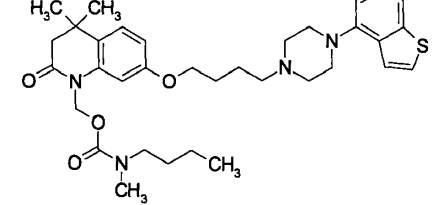
Ejemplo	Fórmula Estructural	
285		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido octadecanoico
286		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético
287		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido propiónico
288		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido pentanoico
289		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido heptanoico
290		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido nonanoico
291		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido undecanoico

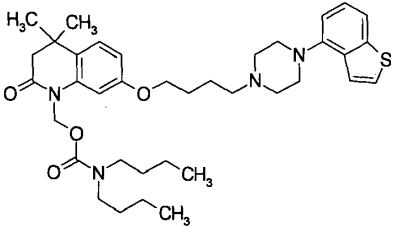
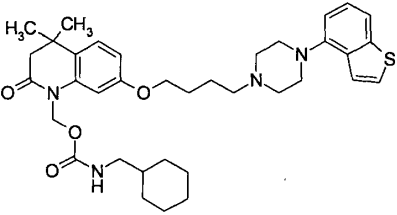
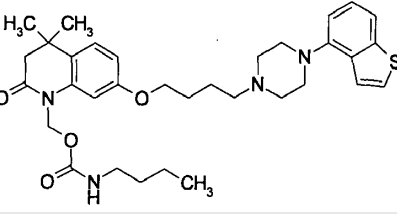
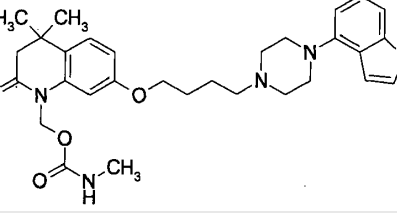
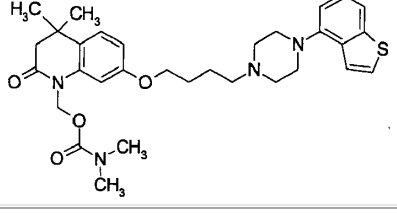
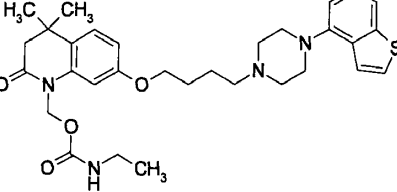
Ejemplo	Fórmula Estructural	
		
292		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tridecanoico
293		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetradecanoico
294		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido pentadecanoico
295		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido heptadecanoico
296		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido nonadecanoico

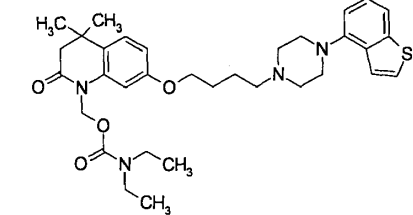
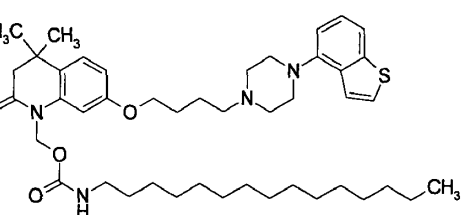
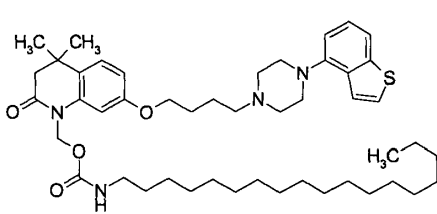
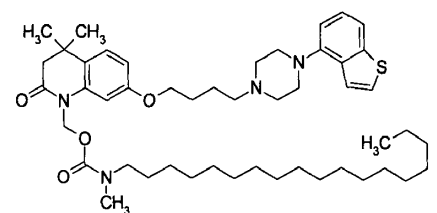
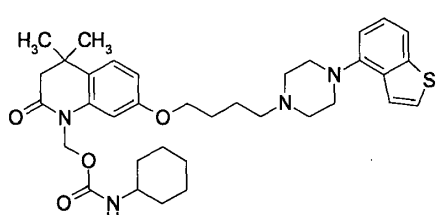
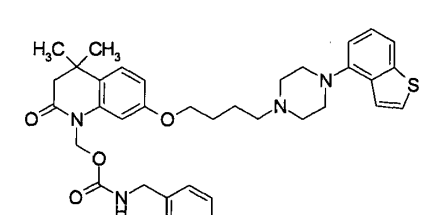
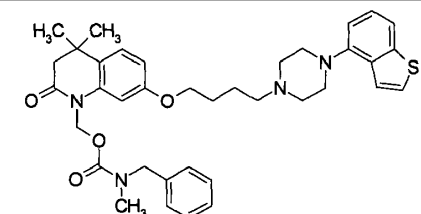
Ejemplo	Fórmula Estructural	
297		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido henicanoico</p>
298		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido docosanoico</p>
299		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tricosanoico</p>
300		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetracosanoico</p>
301		<p>Éster terc-butílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido malónico</p>
302		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-metil-butírico</p>

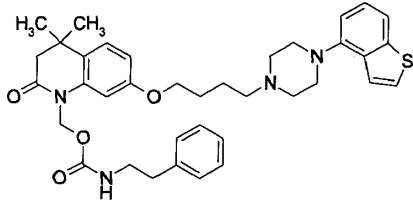
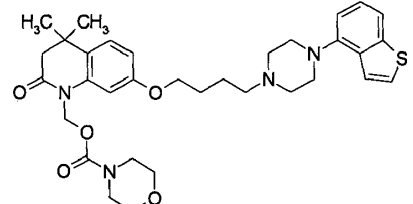
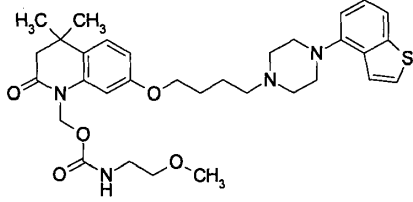
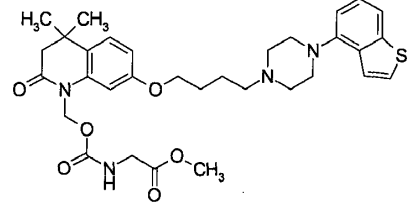
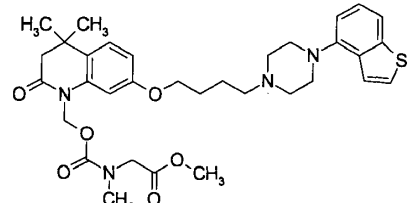
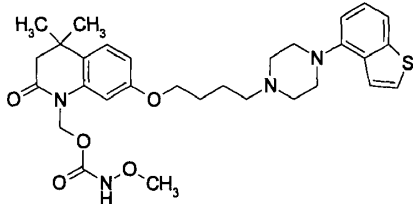
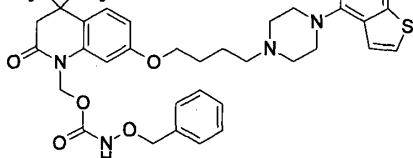
Ejemplo	Fórmula Estructural	
303		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-metil-pentanoico</p>
304		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-metil-hexanoico</p>
305		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetil-hexanoico</p>
306		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido isobutírico</p>
307		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 3-metil-butírico</p>
308		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 4-metil-pentanoico</p>

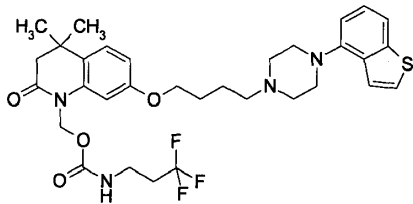
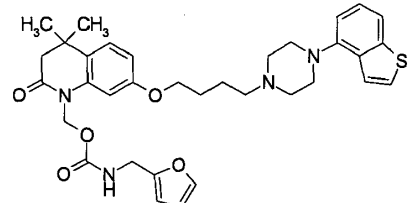
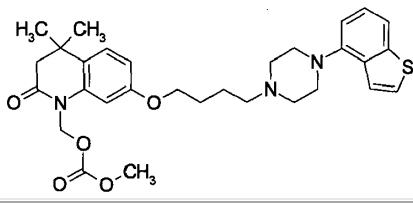
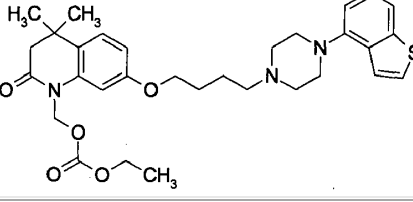
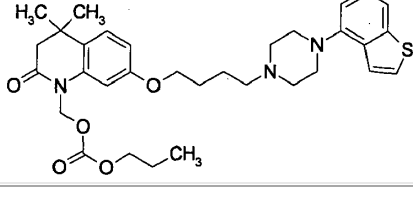
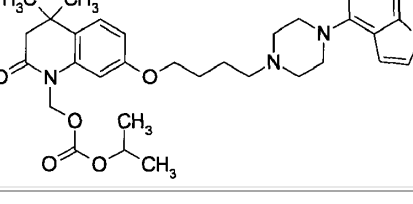
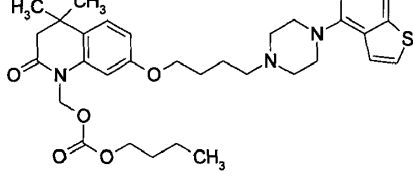
Ejemplo	Fórmula Estructural	
309		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido ciclobutanocarboxílico
310		Éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-etilico de ácido decanoico
311		Éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-etilico de ácido dodecanoico
312		Éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-etilico de ácido tetradecanoico
313		Éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-etilico de ácido hexadecanoico
314		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico

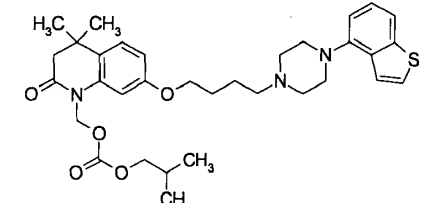
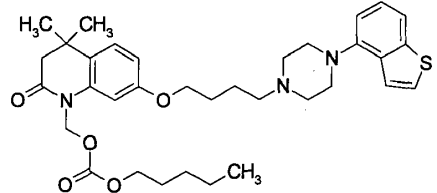
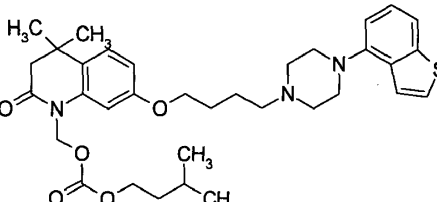
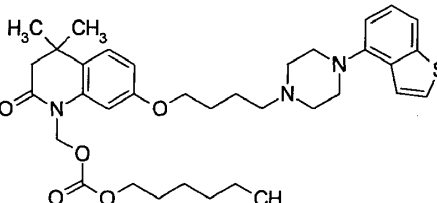
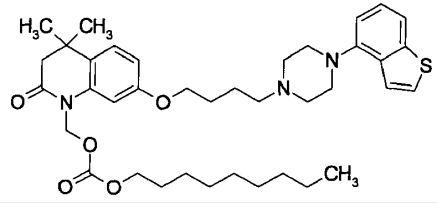
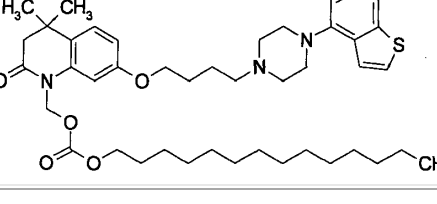
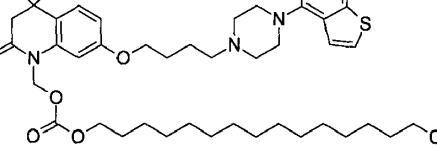
Ejemplo	Fórmula Estructural	
315		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido (2-metoxi-etoxi)-acético
316		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido [2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-acético
317		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido (2-butoxi-etoxi)-acético
318		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido cicloheptanocarboxílico
319		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 4,4,4-trifluoro-butírico
320		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido piperidin-1-carboxílico
321		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-butil-N-metilcarbámico

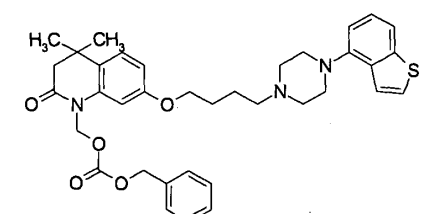
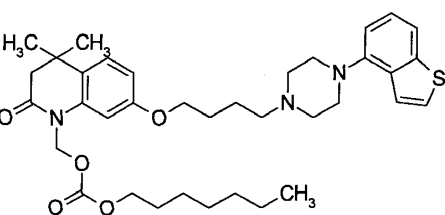
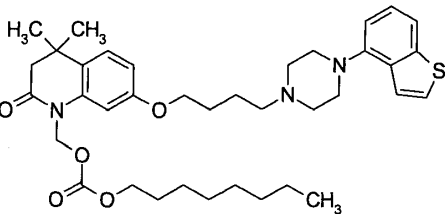
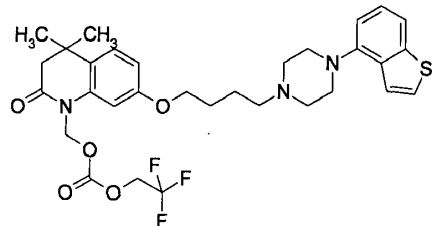
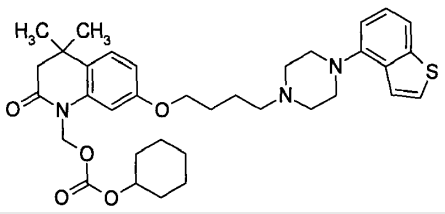
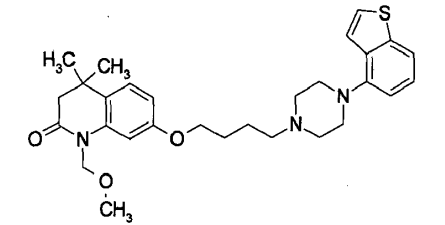
Ejemplo	Fórmula Estructural	
322		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N,N-dibutilcarbámico</p>
323		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-ciclohexilmetilcarbámico</p>
324		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-butilcarbámico</p>
325		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-metilcarbámico</p>
326		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N,N-dimetilcarbámico</p>
327		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-etilcarbámico</p>

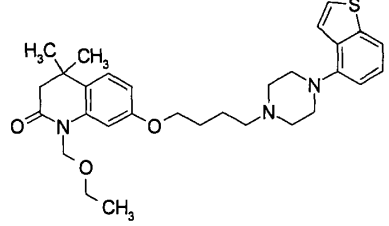
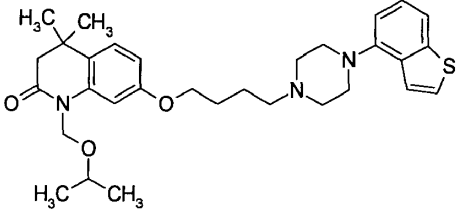
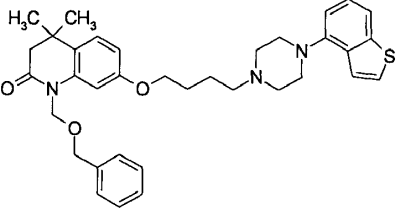
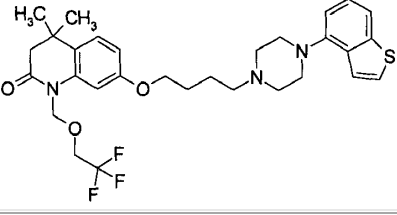
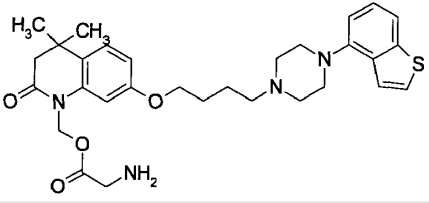
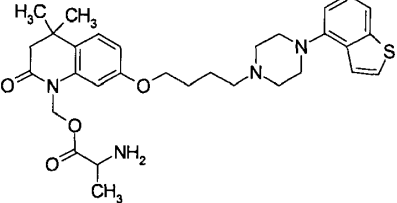
Ejemplo	Fórmula Estructural	
328		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N,N-dietilcarbámico
329		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-pentadecilcarbámico
330		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-octadecilcarbámico
331		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-metil-N-octadecilcarbámico
332		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-ciclohexilcarbámico
333		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-bencilcarbámico
334		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-bencil-N-metilcarbámico

Ejemplo	Fórmula Estructural	
335		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-fenetilcarbámico</p>
336		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido morfolin-4-carboxílico</p>
337		<p>Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-(2-metoxietil)carbámico</p>
338		<p>Éster metílico de ácido {7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonilamino}acético</p>
339		<p>Éster metílico de ácido ({7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonil}-metil-amino)acético</p>
340		<p>N-metoxicarbamato de (7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)metilo</p>
341		<p>N-benciloxicarbamato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetilo</p>

Ejemplo	Fórmula Estructural	
342		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-(3,3,3-trifluoro-propil)carbámico
343		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-furan-2-ilmetilcarbámico
344		Éster metílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
345		Éster etílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
346		Éster propílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
347		Éster isopropílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
348		Éster butílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

Ejemplo	Fórmula Estructural	
349		Éster isobutílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
350		Éster pentílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
351		Éster 3-metil-butílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
352		Éster hexílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
353		Éster nonílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
354		Éster tetradecílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
355		Éster hexadecílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico

Ejemplo	Fórmula Estructural	
356		Éster bencílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
357		Éster heptílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
358		Éster octílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
359		Éster 2,2,2-trifluoro-etílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
360		Éster ciclohexílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico
361		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-metoximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

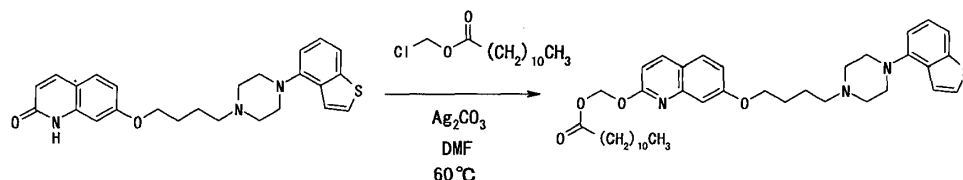
Ejemplo	Fórmula Estructural	
362		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-etoximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
363		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-isopropoximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
364		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-benciloximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
365		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-1-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
366		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido amino-acético
367		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-amino-propiónico

Ejemplo	Fórmula Estructural	
368		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico
369		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido 2-amino-4-metil-pentanoico
370		Éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 371

Síntesis de dodecanoato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetilo

5



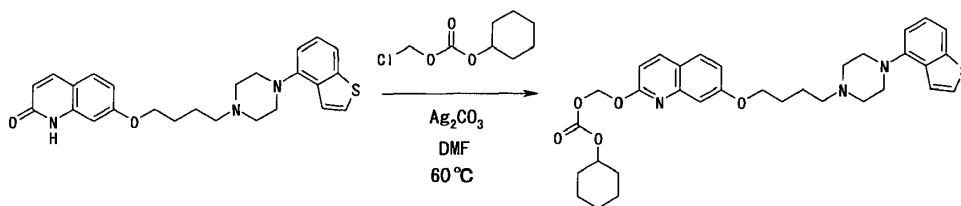
A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) en dimetilformamida (30 ml) se le añadió carbonato de plata (I) (0,76 g), clorometildodecanoato[61413-67-0] (1,15 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=2:1) para proporcionar dodecanoato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetilo (22 mg).

aceite: incoloro
 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm : 0,87 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,16-2,10 (18H, m), 2,36 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,76 (4H, ancho), 3,21 (4H, ancho), 4,15 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,25 (2H, s), 6,80 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J=2,5, 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J=8,7 Hz)

20

Ejemplo 372

Síntesis de ciclohexilcarbonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetilo



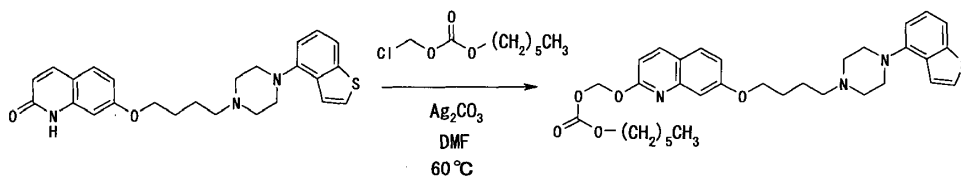
A una solución de la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (700 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) en dimetilformamida (20 ml) se le añadió carbonato de plata (I) (0,53 g), se añadió ciclohexilcarbonato de clorometilo [40510-86-9] (0,68 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=2:1) para proporcionar ciclohexilcarbonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetilo (60 mg).

amorfo: incoloro

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm : 1,10-2,00 (14H, m), 2,56 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,75 (4H, ancho), 3,21 (4H, ancho), 4,14 (2H, t, J=6,3 Hz), 4,64-4,74 (1H, m), 6,27 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,06 (1H, dd, J=2,5, 8,8 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,96 (1H, d, J=8,7 Hz)

Ejemplo 373

Síntesis de carbonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetilhexilo



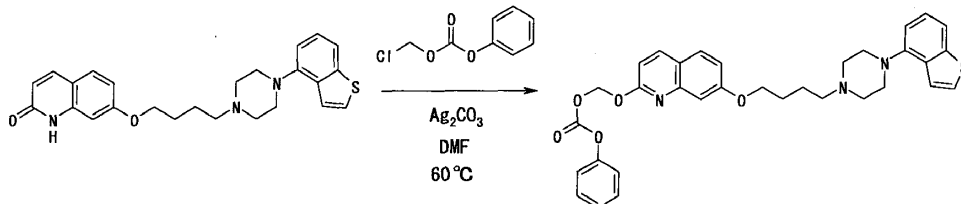
A una solución de la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (730 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) en dimetilformamida (20 ml) se le añadió carbonato de plata (I) (0,56 g), se añadió hexilcarbonato de clorometilo [663597-51-1] (0,72 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 10 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=2:1) para proporcionar hexilcarbonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetilo (95 mg).

aceíte: amarillo

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm : 0,87 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,20-1,40 (6H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,57 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,76 (4H, ancho), 3,21 (4H, ancho), 4,14 (2H, t, J=6,3 Hz), 4,19 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,27 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J=2,5, 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J=8,7 Hz)

Ejemplo 374

Síntesis de carbonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetilfenilo



A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1,5 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) en dimetilformamida (50 ml) se le añadió carbonato de plata (I) (1,14 g), se añadió fenilcarbonato de clorometilo [35180-03-1] (1,42 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=2:1) para proporcionar fenilcarbonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetilo (20 mg).

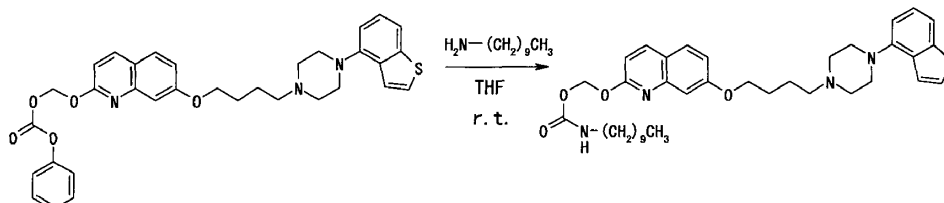
aceite: incoloro

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 1,70-2,10 (4H, m), 2,59 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,78 (4H, ancho), 3,22 (4H, ancho), 4,10-4,18 (2H, m), 6,38 (2H, s), 6,80-6,95 (4H, m), 7,08 (1H, dd, J=2,4, 8,8 Hz), 7,18-7,45 (7H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,63 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,00 (1H, d, J=8,7 Hz)

5

Ejemplo 375

Síntesis de carbamato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetildecilo



10

A una solución de fenilcarbonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetilo (20 mg) sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 374 en THF (10 ml) se le añadió decilamina [2016-57-1] (0,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=2:1) para proporcionar decilcarbamato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetilo (18 mg).

15

aceite: incoloro

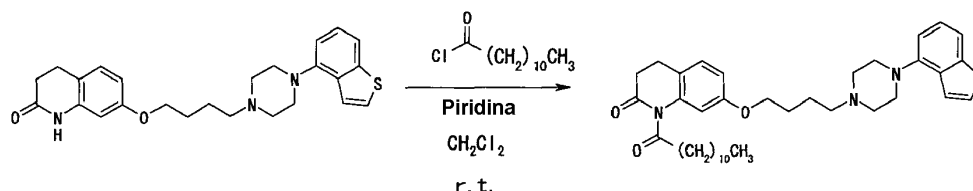
RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 0,87 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,10-2,40 (20H, m), 2,58 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,76 (4H, ancho), 3,16-3,26 (6H, m), 4,15 (2H, t, J=6,3 Hz), 4,83 (1H, t, J=5,4 Hz), 6,23 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J=2,5, 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, J=2,4 Hz), Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,95 (1H, d, J=8,7 Hz)

20

Ejemplo 376

25

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1-dodecanoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,3 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 11) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió piridina (0,11 ml), con agitación enfriando con hielo, se añadió cloruro de dodecanoilo (0,24 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1-dodecanoil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,4 g).

35

aceite: incoloro

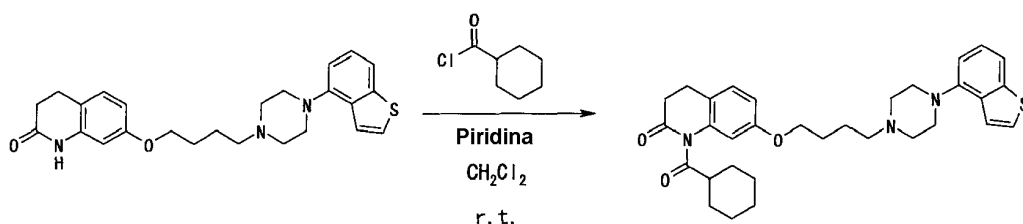
RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 0,88 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,20-1,40 (16H, m), 1,68-1,90 (6H, m), 2,54 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,65-2,80 (6H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 2,97 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,16-3,26 (4H, m), 3,97 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,67 (1H, dd, J=2,4, 8,3 Hz), 6,83 (1H, dd, J=0,6, 7,7 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,37-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz)

40

Ejemplo 377

Síntesis de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)-piperazin-1-il)-butoxi)-1-(ciclohexanocarbonil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

45

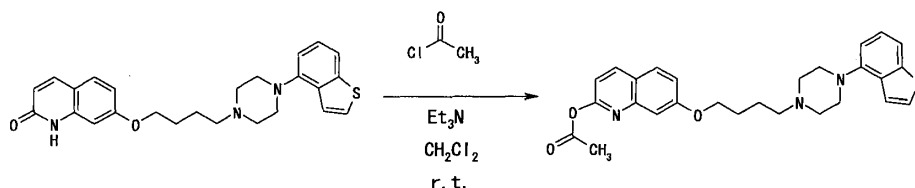


A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 11) en diclorometano (30 ml) se le añadió piridina (0,37 ml), con agitación enfriando con hielo, se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,46 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=9:1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1-(ciclohexanocarbonil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,2 g). aceite: amarillo

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 1,20-2,25 (14H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,84-2,90 (2H, m), 3,12-3,24 (5H, m), 3,97 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,59 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,63 (1H, dd, $J=2,4, 8,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz)

Ejemplo 378

Síntesis de acetato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]quinolin-2-ilo

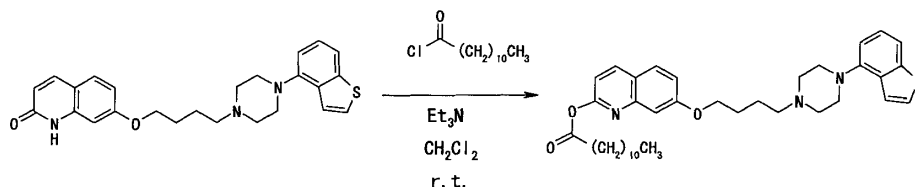


A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (3,14 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) en cloruro de metileno (32 mL) se le añadieron con agitación enfriando con hielo trietilamina (4,0 mL) y cloruro de acetilo (1,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 39 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:acetato de etilo = 7:3→1:9) para proporcionar acetato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]quinolin-2-ilo (1,24 g). aceite: amarillo

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 1,62-1,81 (2H, m), 1,81-2,00 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,67-2,86 (4H, m), 3,10-3,29 (4H, m), 4,15 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,05 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,10-7,29 (3H, m), 7,29-7,48 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 8,15 (1H, d, $J=8,5$ Hz)

Ejemplo 379

Síntesis de dodecanoato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo



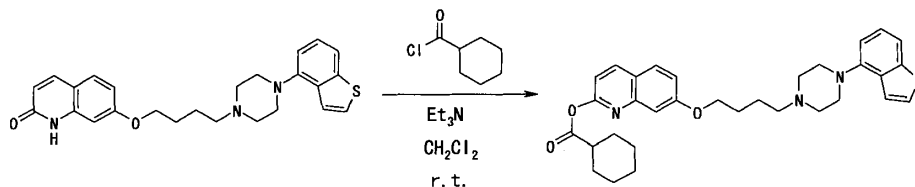
A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 mg) en diclorometano (20 ml) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) se le añadió trietilamina (0,77 ml), con agitación enfriando con hielo, cloruro de dodecanoilo (1,1 ml) se le añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar dodecanoato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo (1,34 g). aceite: amarillo

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 0,88 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,20-1,50 (16H, m), 1,72-1,86 (4H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,55 (2H,

t, J=7,6 Hz), 2,66 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,75 (4H, ancho), 3,20 (4H, ancho), 4, 14 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,04 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J=2,4, 8,9 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,71 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,14 (1H, d, J=8,6 Hz)

5 Ejemplo 380

Síntesis de ciclohexanocarboxilato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo



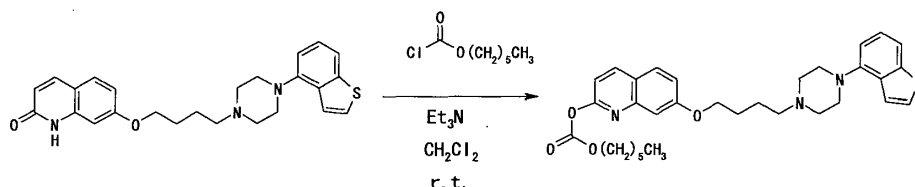
10 A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) en diclorometano (20 ml) se le añadió trietilamina (0,64 ml), con agitación enfriando con hielo, se le añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,49 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=4:1) para proporcionar ciclohexanocarboxilato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo (1,08 g).

aceite: amarillo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 1,20-2,20 (14H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,60-2,80 (5H, m), 3,20 (4H, ancho), 4,08-4,18 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J=2,5, 8,9 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,34 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,12 (1H, d, J=8,6 Hz)

20 Ejemplo 381

25 Síntesis de hexilcarbonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo



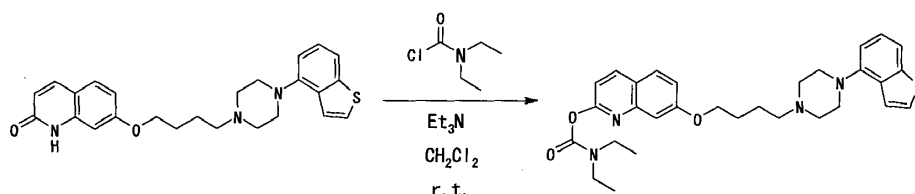
30 A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) en diclorometano (20 ml) se le añadió trietilamina (0,65 ml), con agitación enfriando con hielo, se añadió cloroformato de hexilo (0,6 g) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=1:2) para proporcionar hexilcarbonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo (1,09 g).

aceite: incoloro

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 0,91 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,30-1,50 (6H, m), 1,70-1,84 (4H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,72 (4H, ancho), 3,20 (4H, ancho), 4,15 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,30 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,90 (1H, dd, J=0,4, 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J=2,4, 8,9 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,15 (1H, d, J=8,6 Hz)

40 Ejemplo 382

45 Síntesis de dietilcarbamato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo



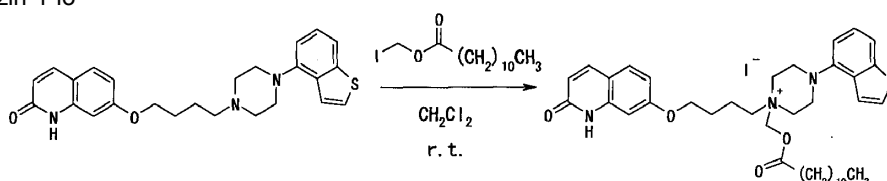
A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) en diclorometano (20 ml) se le añadió trietilamina (0,65 ml), con agitación enfriando con hielo, se añadió cloruro dietilcarbamoilo (0,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 20:1) para proporcionar dietilcarbamoato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo (120 mg).

aceite: incoloro

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 1,23 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,30 (3H, t, J=7, Hz), 1,72-1,84 (2H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,73 (4H, ancho), 3,20 (4H, ancho), 3,43 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,52 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,13 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J=2,5, 8,9 Hz), 7,26 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,34 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,09 (1H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo 383

Síntesis de yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(dodecanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io



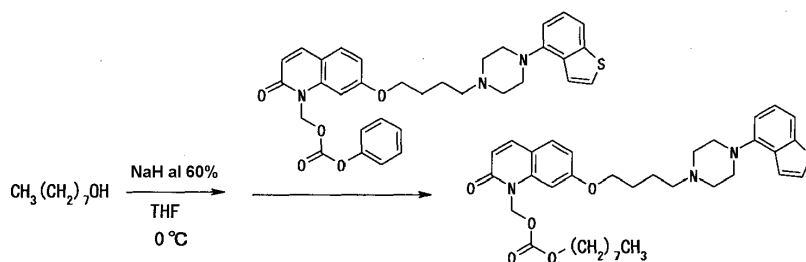
A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,85 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO2006/112464 (Ejemplo 1) en diclorometano (20 ml) se le añadió dodecanoato de yodometilo (1 g) sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió y la mezcla se dejó reposar. Los cristales obtenidos se recogieron mediante filtración para proporcionar yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(dodecanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io (1,07 g).

polvo: amarillo

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm : 0,84 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,10-2,56 (24H, m), 3,44-3,56 (4H, m), 3,60-3,90 (6H, m), 4,09 (2H, t, J=5,5 Hz), 5,57 (2H, s), 6,31 (1H, d, J=9,4 Hz), 6,80-6,86 (2H, m), 7,05 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,35 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,54 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,56-7,62 (1H, m), 7,68-7,86 (3H, m), 11,63 (1H, s)

Ejemplo 384

Síntesis de octilcarbonato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H-il)metilo

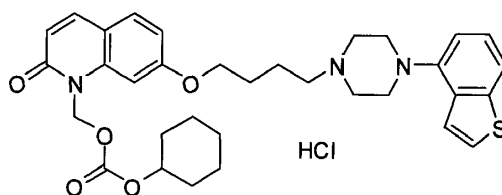


De la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo el compuesto (rendimiento 25 mg, 8,7%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 0,86 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,16-1,40 (10H, m), 1,58-1,72 (2H, m), 1,72-1,84 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,55 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,68-2,80 (4H, ancho), 3,14-3,26 (4H, ancho), 4,10 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,18 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5 Hz)

Ejemplo 385

Síntesis de hidrocloruro de éster ciclohexílico de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido carbónico



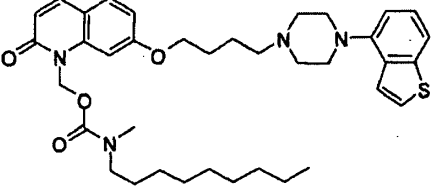
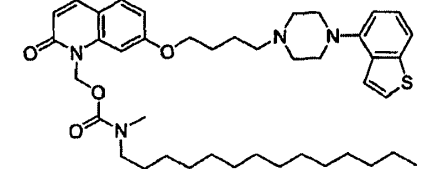
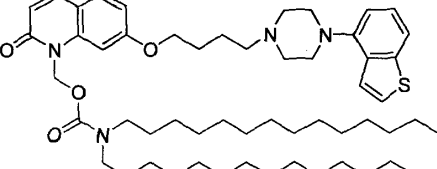
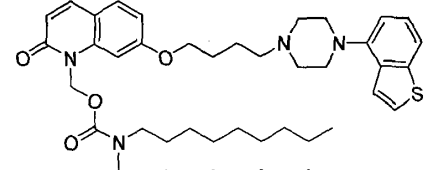
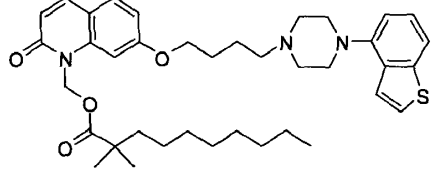
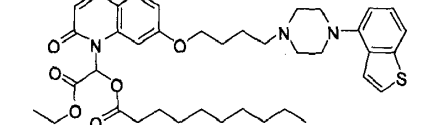
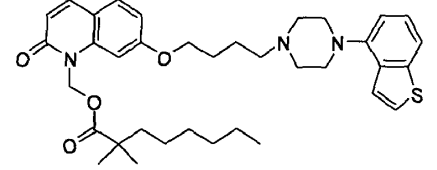
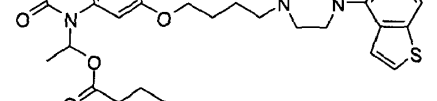
Se suspendió hidruro de sodio (aceite al 55%) (0,962 g, 22,04 mmoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 ml), se añadió 7-[4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (8,31 g, 19,17 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hr. La mezcla se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota ciclohexilcarbonato de clorometilo (4,80 g, 24,92 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar a 0°C, se añadió ácido clorhídrico 2 N para sofocar la reacción. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó. Además, el producto filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (cloruro de metileno: metanol =100:0 a 20:1). De igual forma, el sólido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada. La concentración a presión reducida produjo el compuesto del título (rendimiento, 5,04 g, 42%) en forma de un sólido de color blanco.

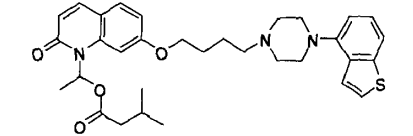
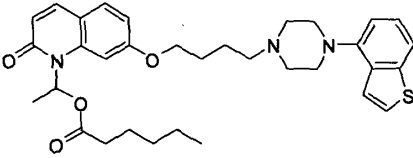
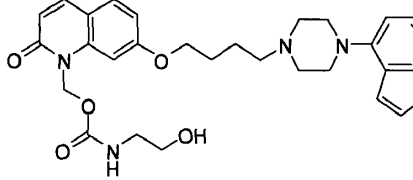
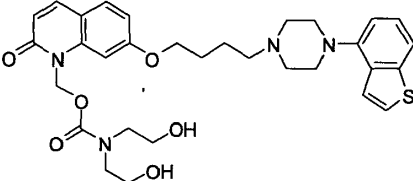
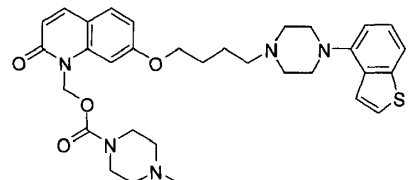
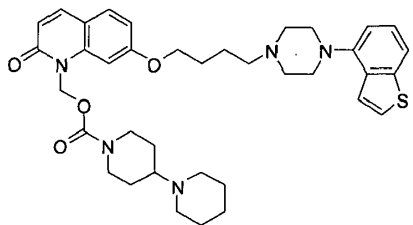
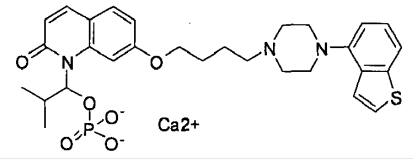
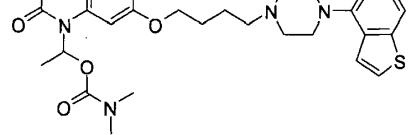
RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm : 1,16 (m, 6H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 3,00-3,60 (m, 10H), 4,19 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,57-4,65 (m, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,8, 5,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 3H), 7,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

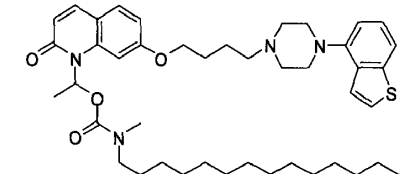
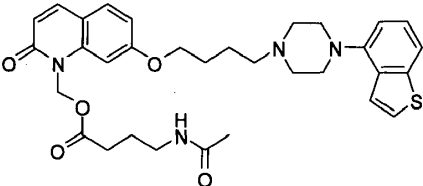
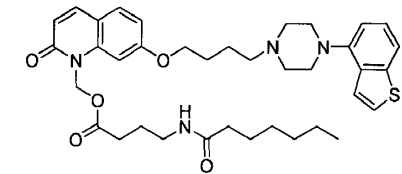
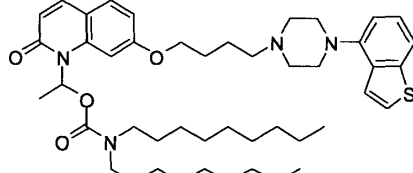
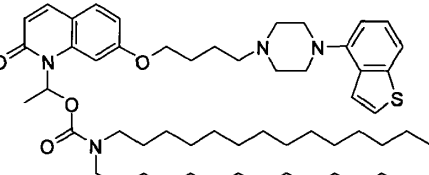
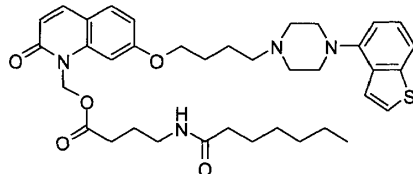
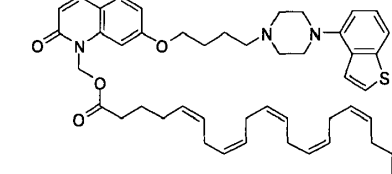
De la misma manera que en los Ejemplo anteriormente mencionados, se pueden sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla 2.

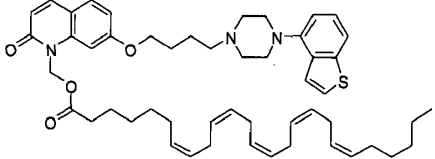
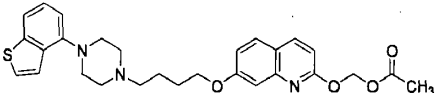
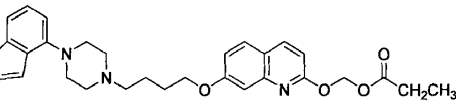
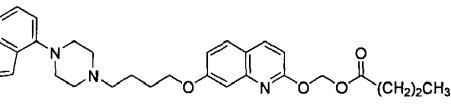
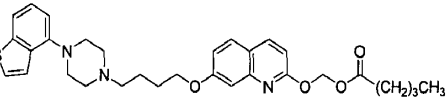
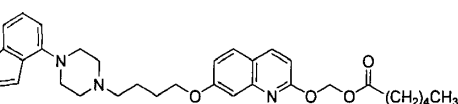
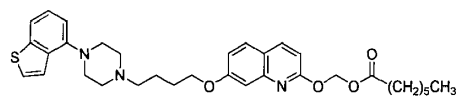
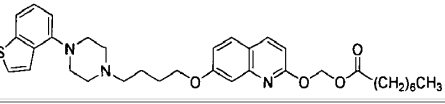
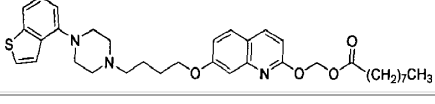
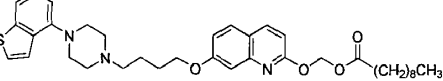
(Los ejemplos que no se encuentran dentro del alcance de la invención reivindicada se marcan en la Tabla 2 con asterisco (*))

Ejemplo	Fórmula Estructural	
386		dipropilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)-piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
387		diisobutilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)-piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
388		dihexilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)-piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
389		nonadecilcarbonato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)-piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo

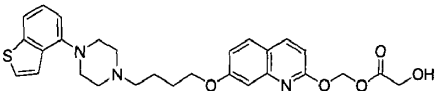
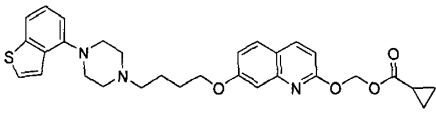
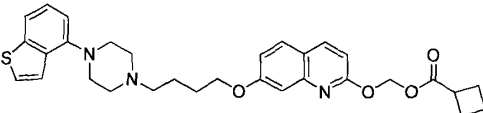
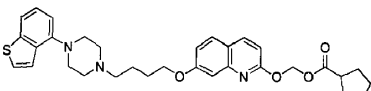
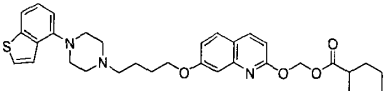
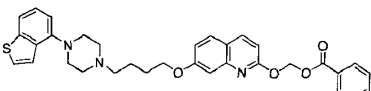
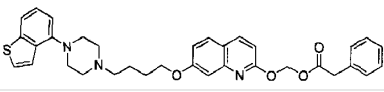
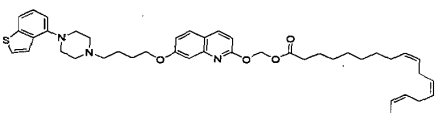
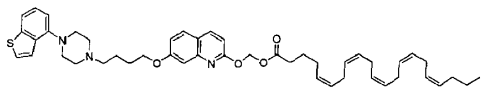
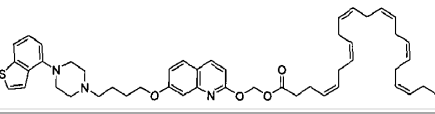
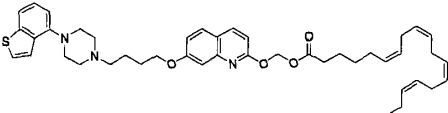
390		metil(nonil)carbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
391		metil(tetradecil)carbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
392		ditetradecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
393		dinonilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
394		2,2-dimetildecanoato (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
395		decanoato 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-2-etoxi-2-oxoetilo
396		2,2-dimetiloctanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
397		butirato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo

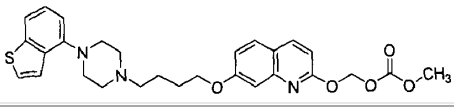
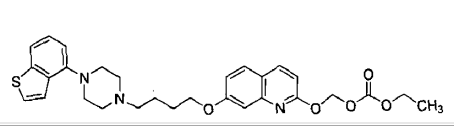
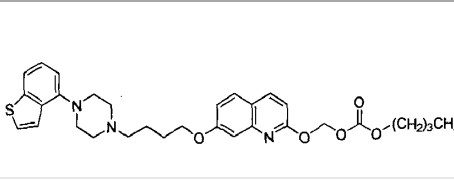
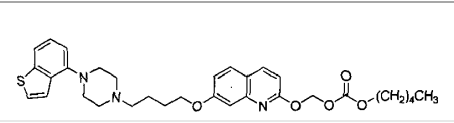
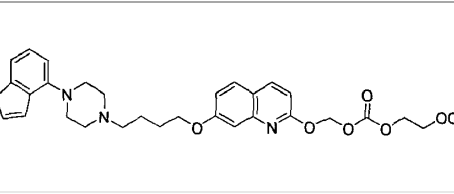
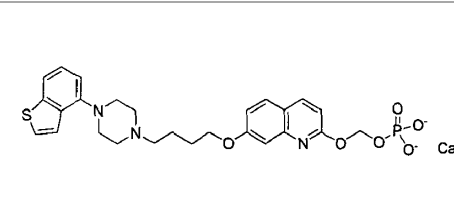
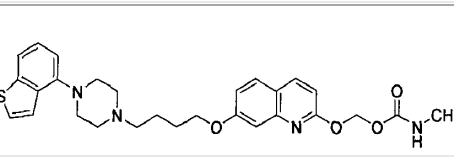
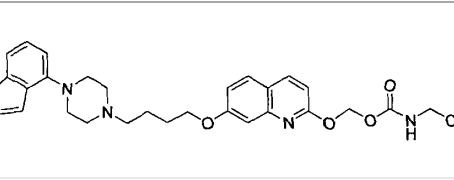
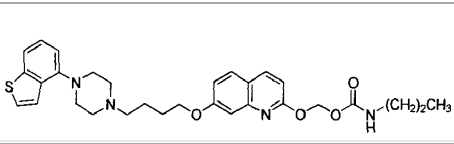
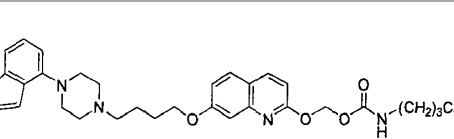
Ejemplo	Fórmula Estructural	
398		3-metilbutanoato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo
399		hexanoato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo
400		2-hidroxiethylcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
401		bis(2-hidroxiethyl)carbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
402		4-metilpiperazin-1-carboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
403		1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
404		1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-2-metilpropilfosfato de calcio
405		dimetilcarbamato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo

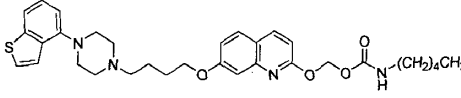
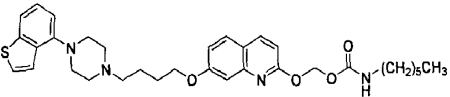
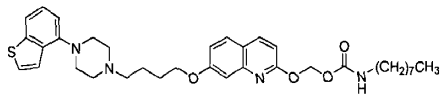
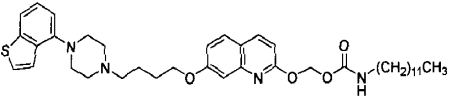
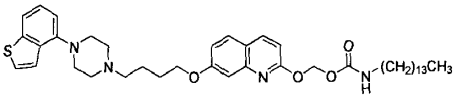
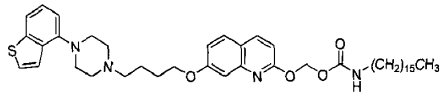
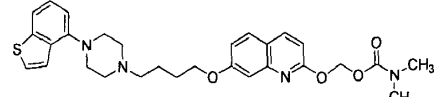
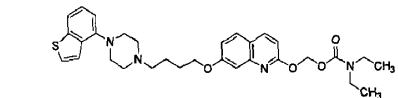
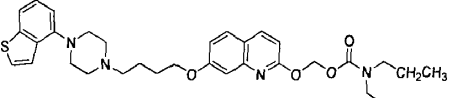
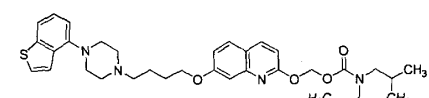
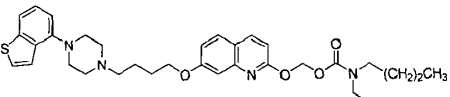
Ejemplo	Fórmula Estructural	
406		<p>metil(tetradecil)carbamato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo</p>
407		<p>4-acetamidobutanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo</p>
408		<p>4-heptanamidobutanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo</p>
409		<p>dinonilcarbamato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo</p>
410		<p>ditetradecilcarbamato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo</p>
411		<p>4-heptanamidobutanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo</p>
412		<p>henicososa-5,8,11,14,17-pentaenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo</p>

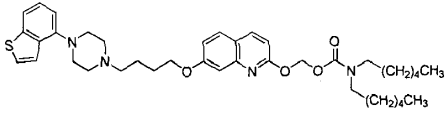
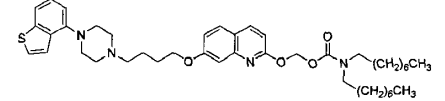
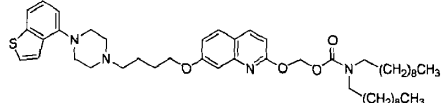
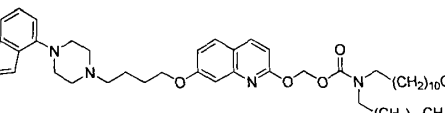
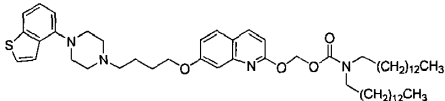
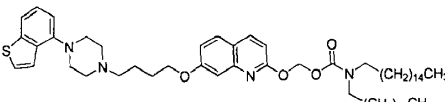
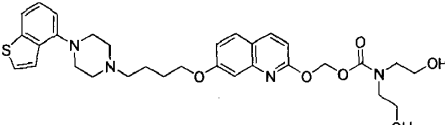
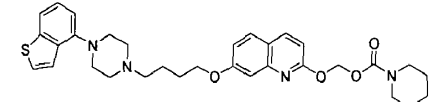
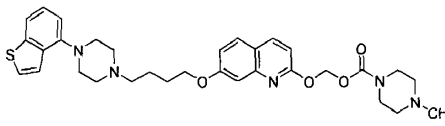
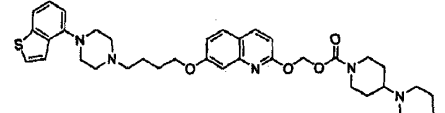
Ejemplo	Fórmula Estructural	
413		pentacosa-7,10,13,16,19-pentaenoato de (7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
414		acetato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
415		propionato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
416		butirato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
417		pentanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
418		hexanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
419		heptanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
420		octanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
421		nonanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
422		decanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

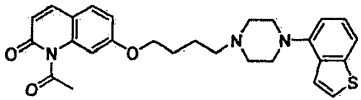
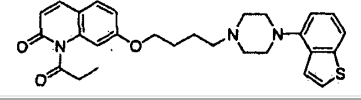
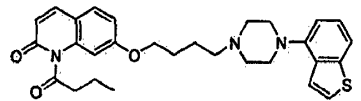
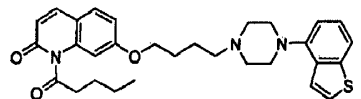
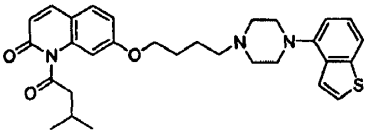
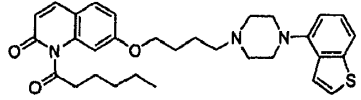
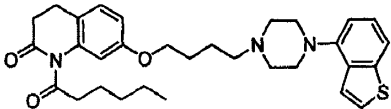
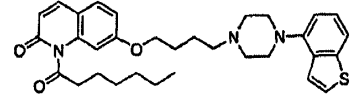
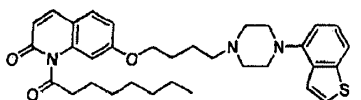
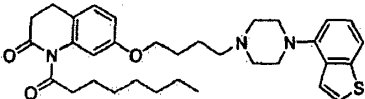
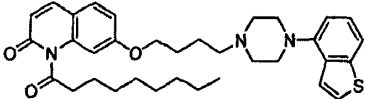
Ejemplo	Fórmula Estructural	
423		undecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
424		tridecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
425		tetradecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
426		pentadecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
427		palmitato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
428		heptadecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
429		estearato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
430		icosanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
431		2,2-dimiltetradecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
432		pivalato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
433		2,2-dimetilbutanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
434		isobutirato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

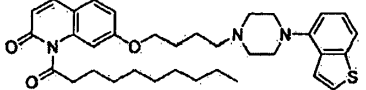
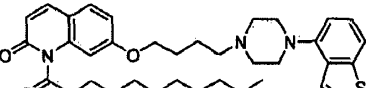
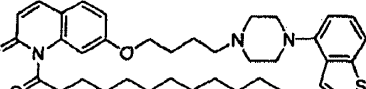
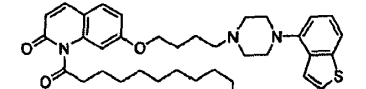
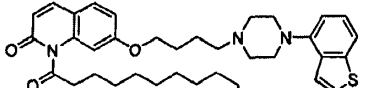
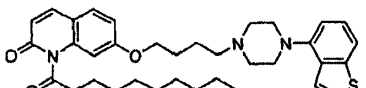
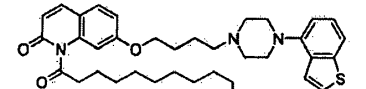
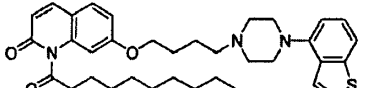
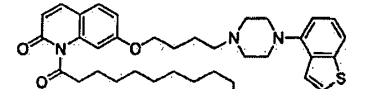
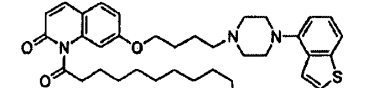
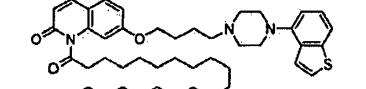
Ejemplo	Fórmula Estructural	
435		2-hidroxiacetato (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
436		ciclopropanocarboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
437		ciclobutanocarboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
438		ciclopentanocarboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
439		ciclohexanocarboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
440		benzoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
441		2-fenilacetato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
442		octadeca-9,12,15-trienoato de (9Z,12Z,15Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
443		heneicosa-5,8,11,14,17-pentaenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
444		docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoato de (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
445		octadeca-6,9,12,15-tetraenoato de (6Z,9Z,12Z,15Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

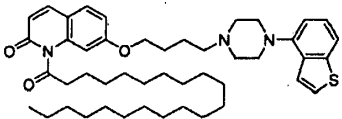
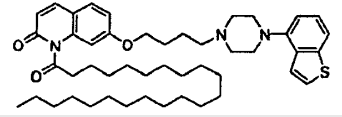
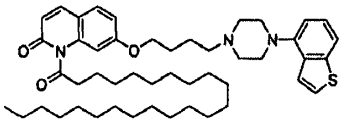
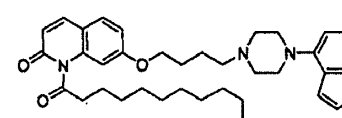
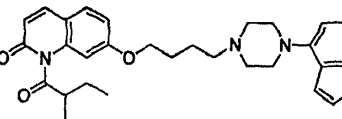
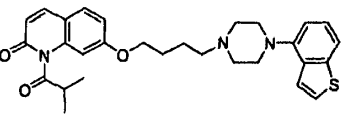
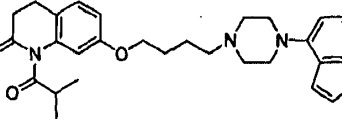
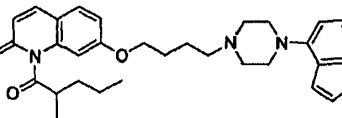
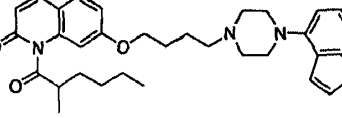
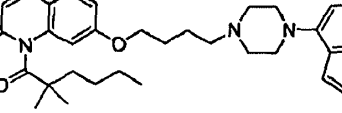
Ejemplo	Fórmula Estructural	
446		metilcarbonato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
447		etilcarbonato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
448		butilcarbonato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
449		pentilcarbonato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
450		2-metoxietilcarbonato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
451		(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilfosfato de calcio
452		metilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
453		etilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
454		propilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
455		butilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

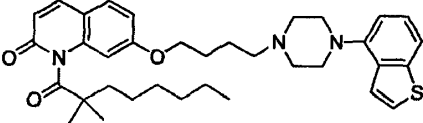
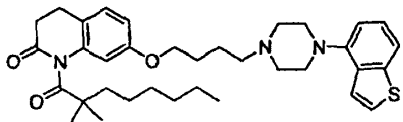
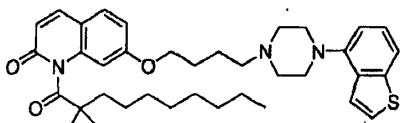
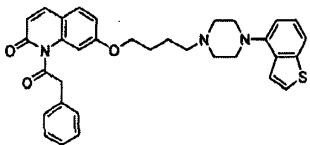
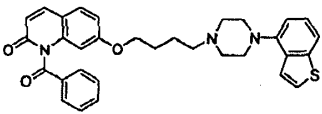
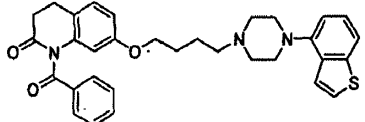
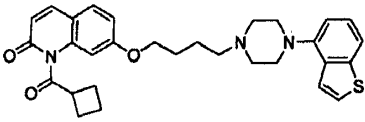
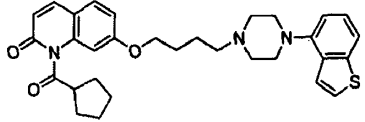
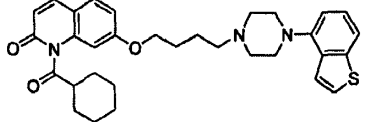
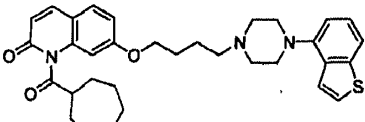
Ejemplo	Fórmula Estructural	
456		pentilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
457		hexilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
458		octilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
459		dodecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
460		tetradecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
461		hexadecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
462		dimetilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
463		dietilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
464		dipropilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
465		diisobutilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
466		dibutilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

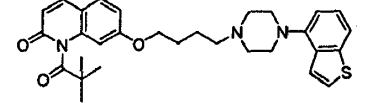
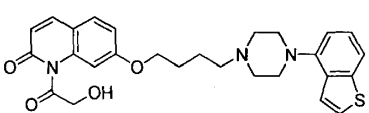
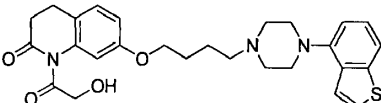
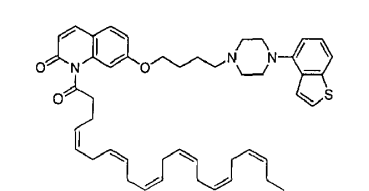
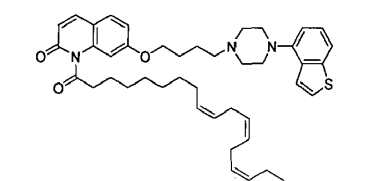
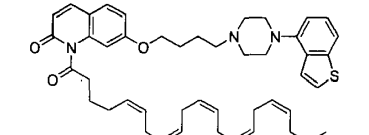
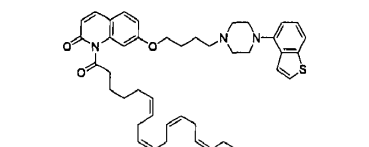
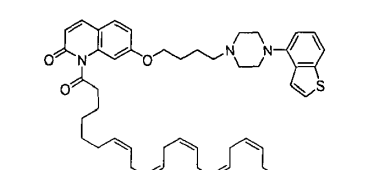
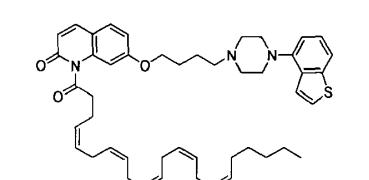
Ejemplo	Fórmula Estructural	
467		dihexilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
468		dioctilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
469		didecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
470		didodecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
471		ditetradecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
472		dihexadecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
473		bis(2-hidroxi)etilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
474		piperidin-1-carboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
475		4-metilpiperazin-1-carboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
476		1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

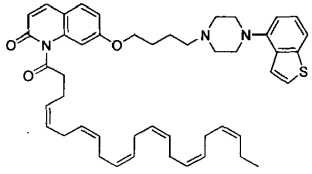
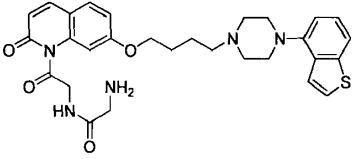
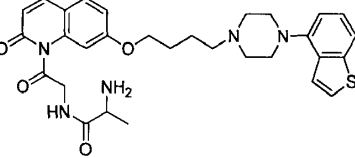
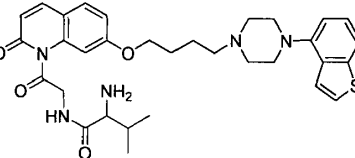
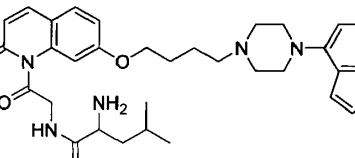
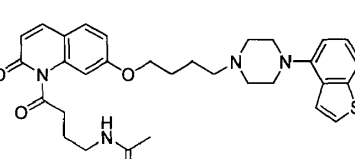
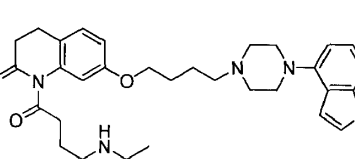
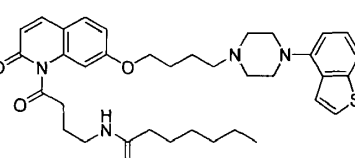
Ejemplo	Fórmula Estructural	
477 *		1-acetil-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2(1H)-ona
478 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-propionilquinolin-2(1H)-ona
479 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-butirilquinolin-2(1H)-ona
480 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-pentanoilquinolin-2(1H)-ona
481 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(3-metilbutanoil)quinolin-2(1H)-ona
482 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-hexanoilquinolin-2(1H)-ona
483 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-hexanoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
484 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-heptanoilquinolin-2(1H)-ona
485 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-octanoilquinolin-2(1H)-ona
486 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-octanoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
487 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-nonanoilquinolin-2(1H)-ona

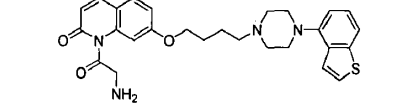
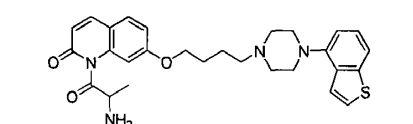
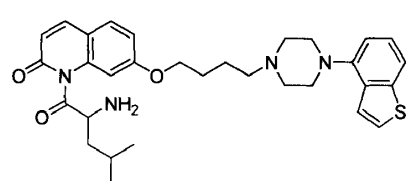
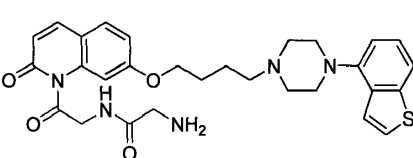
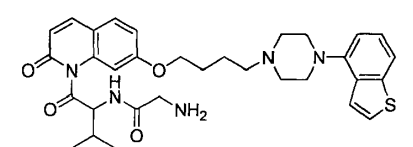
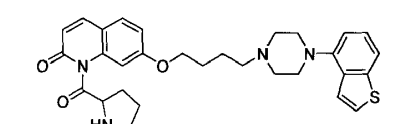
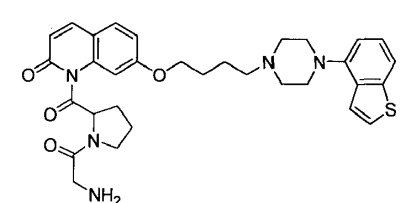
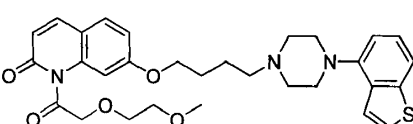
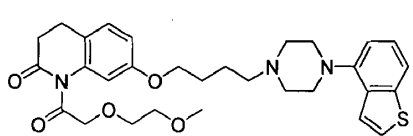
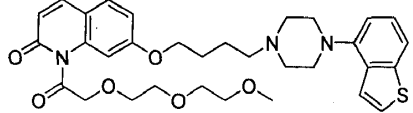
Ejemplo	Fórmula Estructural	
488 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-decanoilquinolin-2(1H)-ona
489 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-undecanoilquinolin-2(1H)-ona
490 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-dodecanoilquinolin-2(1H)-ona
491 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-tridecanoilquinolin-2(1H)-ona
492 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-tetradecanoilquinolin-2(1H)-ona
493 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-pentadecanoilquinolin-2(1H)-ona
494 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-palmitoilquinolin-2(1H)-ona
495 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-heptadecanoilquinolin-2(1H)-ona
496 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-estearoilquinolin-2(1H)-ona
497 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-nonadecanoilquinolin-2(1H)-ona
498 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-icosanoilquinolin-2(1H)-ona

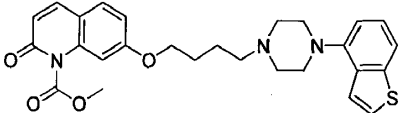
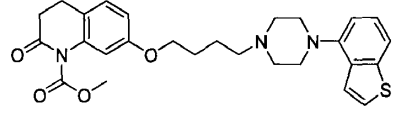
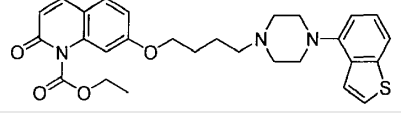
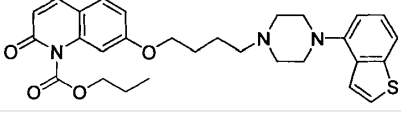
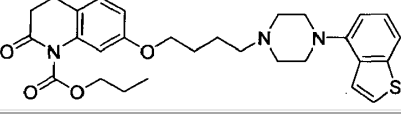
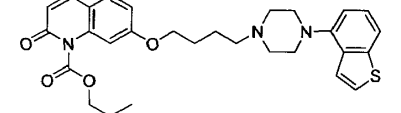
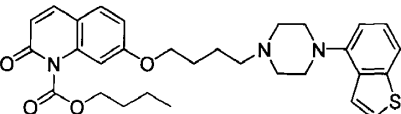
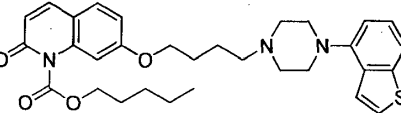
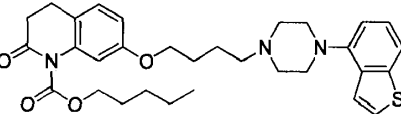
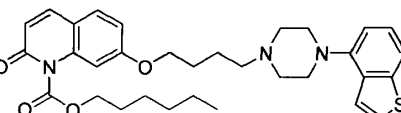
Ejemplo	Fórmula Estructural	
499 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-henicosanoilquinolin-2(1H)-ona
500 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-docosanoilquinolin-2(1H)-ona
501 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-tricosanoilquinolin-2(1H)-ona
502 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-tetracosanoilquinolin-2(1H)-ona
503 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-metilbutanoil)quinolin-2(1H)-ona
504 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-isobutirilquinolin-2(1H)-ona
505 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-isobutiril-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
506 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-metilpentanoil)quinolin-2(1H)-ona
507 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-metilhexanoil)quinolin-2(1H)-ona
508 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2,2-dimetilhexanoil)quinolin-2(1H)-ona

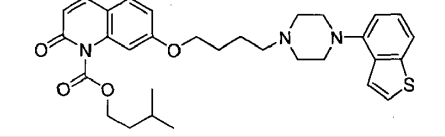
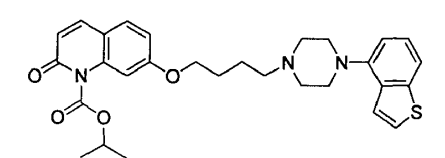
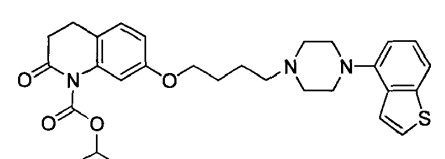
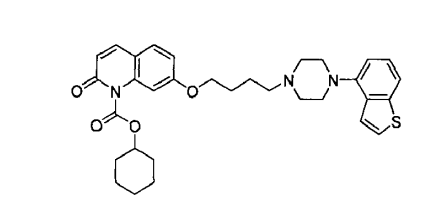
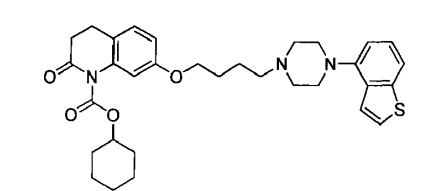
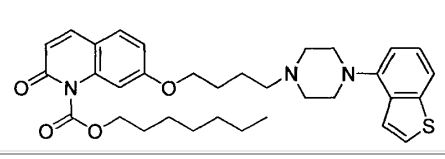
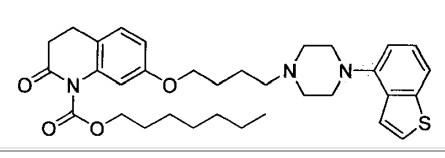
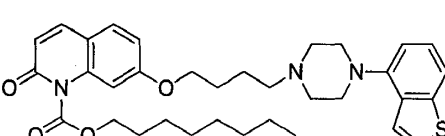
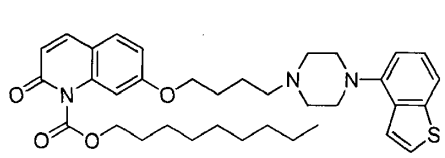
Ejemplo	Fórmula Estructural	
509 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2,2-dimetiloctanoil)quinolin-2(1H)-ona
510 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2,2-dimetiloctanoil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
511 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2,2-dimetildecanoil)quinolin-2(1H)-ona
512		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-fenilacetil)quinolin-2(1H)-ona
513 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-benzoilquinolin-2(1H)-ona
514 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-benzoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
515		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(ciclobutanocarbonil)quinolin-2(1H)-ona
516		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(ciclopentanocarbonil)quinolin-2(1H)-ona
517		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(ciclohexanocarbonil)quinolin-2(1H)-ona
518		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(cicloheptanocarbonil)quinolin-2(1H)-ona

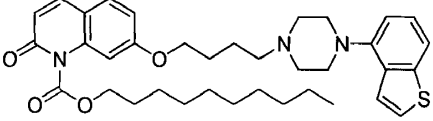
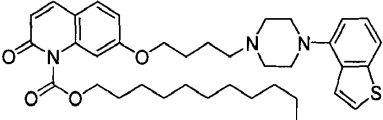
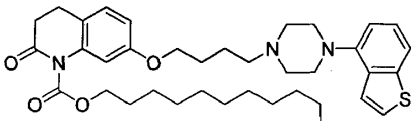
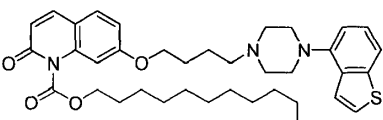
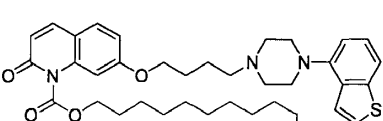
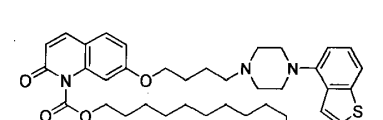
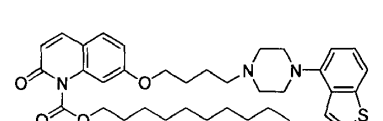
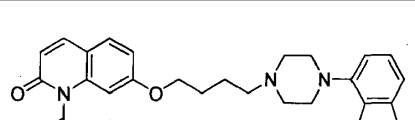
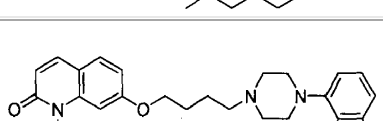
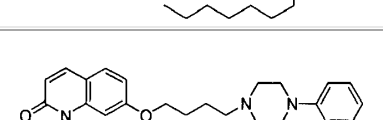
Ejemplo	Fórmula Estructural	
519 *		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-pivaloilquinolin-2(1H)-ona
520		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-hidroxiacetil)quinolin-2(1H)-ona
521		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-hidroxiacetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
522		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilquinolin-2(1H)-ona
523		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoilquinolin-2(1H)-ona
524		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-hencosa-5,8,11,14,17-pentaenoilquinolin-2(1H)-ona
525		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-6,9,12,15-tetraenoilquinolin-2(1H)-ona
526		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-7,10,13,16,19-pentaenoilquinolin-2(1H)-ona
527		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-docosa-4,7,10,13,16-pentaenoilquinolin-2(1H)-ona

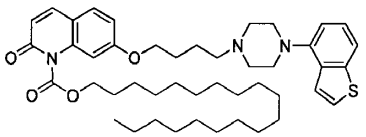
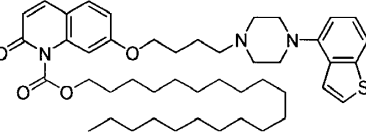
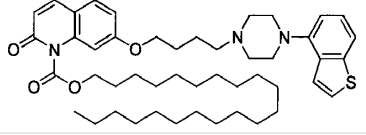
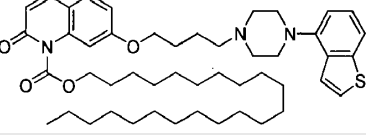
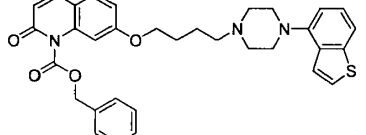
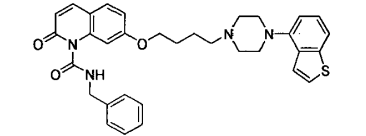
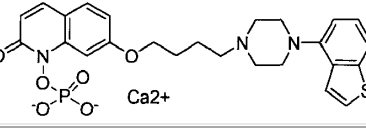
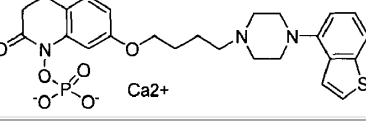
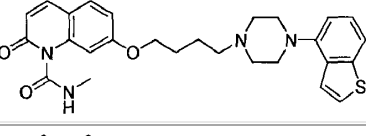
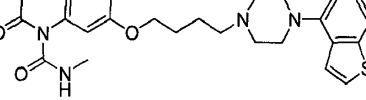
Ejemplo	Fórmula Estructural	
528		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilquinolin-2(1H)-ona
529		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil)acetamida
530		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil)propanamida
531		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-3-metilbutanamida
532		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-4-metilpentanamida
533		N-(4-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-4-oxobutil)acetamida
534		N-(4-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-4-oxobutil)acetamida
535		N-(4-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-4-oxobutil)heptanamida

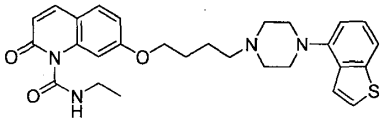
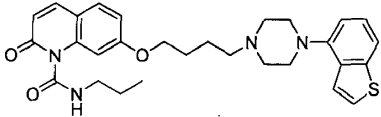
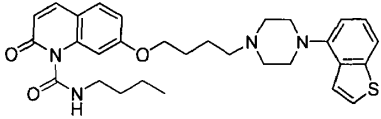
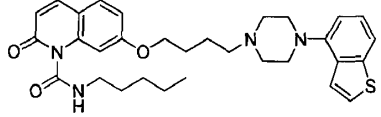
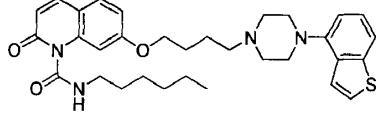
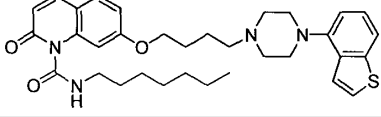
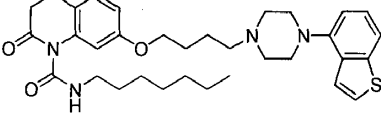
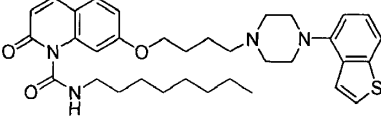
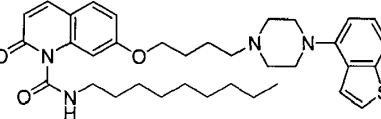
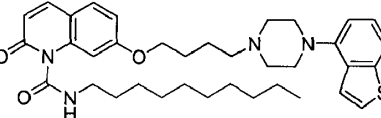
Ejemplo	Fórmula Estructural	
536		1-(2-aminoacetyl)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2(1H)-ona
537		1-(2-aminopropanoil)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2(1H)-ona
538		1-(2-amino-4-metilpentanoil)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2(1H)-ona
539		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil)acetamida
540		2-amino-N-(1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida
541		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(pirrolidin-2-carbonil)quinolin-2(1H)-ona
542		1-(1-(2-aminoacetyl)pirrolidin-2-carbonil)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2(1H)-ona
543		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)quinoli n-2(1H)-ona
544		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
545		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acetilo)quinolin-2(1H)-ona

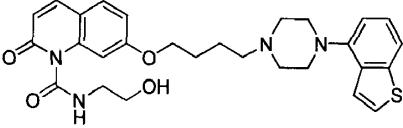
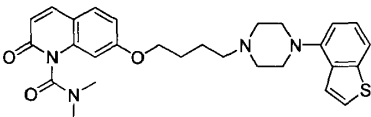
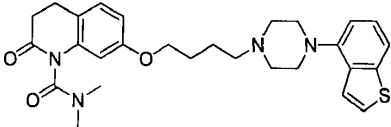
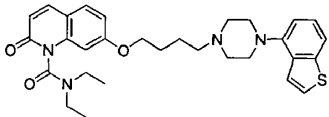
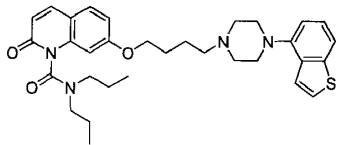
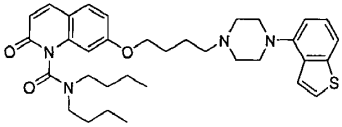
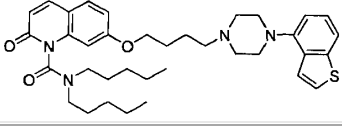
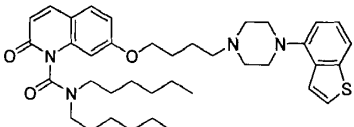
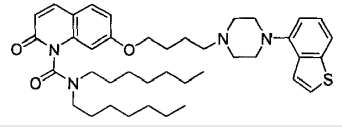
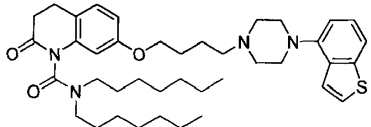
Ejemplo	Fórmula Estructural	
546		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de metilo
547		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de metilo
548		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de etilo
549		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de propilo
550		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de propilo
551		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de isobutilo
552		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de butilo
553		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de pentilo
554		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de pentilo
555		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de hexilo

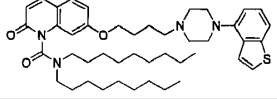
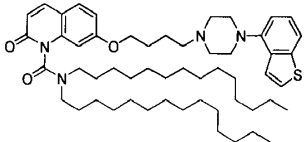
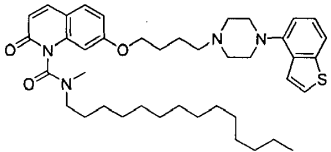
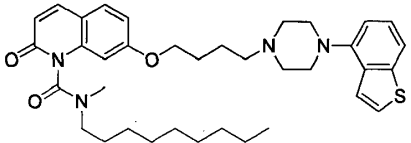
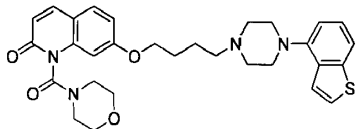
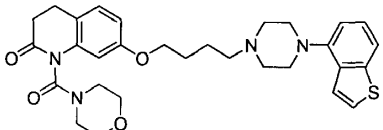
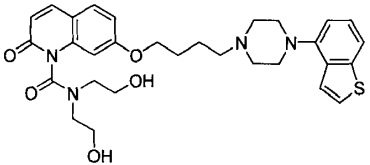
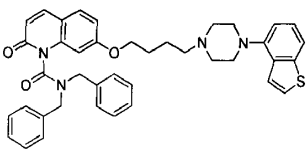
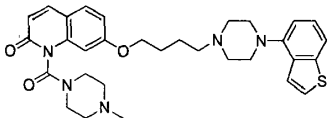
Ejemplo	Fórmula Estructural	
556		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de isopentilo
557		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de isopropilo
558		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de isopropilo
559		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de ciclohexilo
560		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de ciclohexilo
561		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de heptilo
562		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de heptilo
563		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de octilo
564		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de nonilo

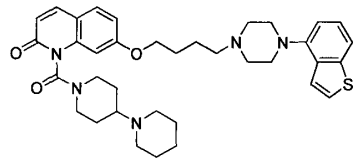
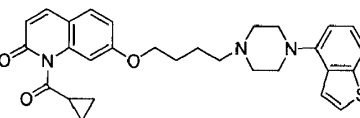
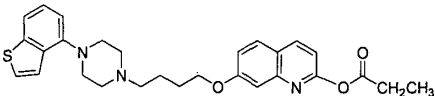
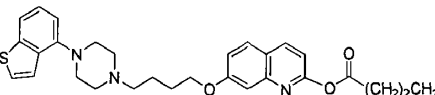
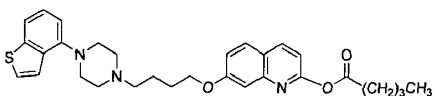
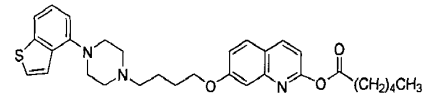
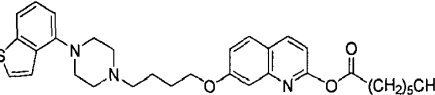
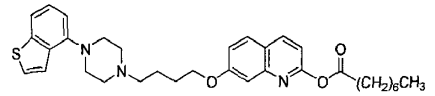
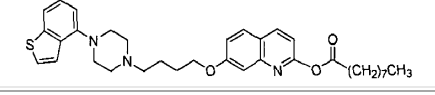
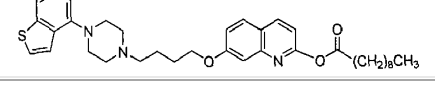
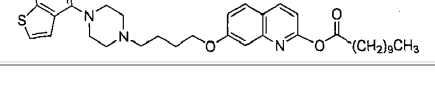
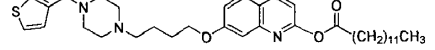
Ejemplo	Fórmula Estructural	
565		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de decilo
566		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de undecilo
567		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de undecilo
568		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de dodecilo
569		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de tridecilo
570		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de tetradecilo
571		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de pentadecilo
572		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de hexadecilo
573		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de heptadecilo
574		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de octadecilo

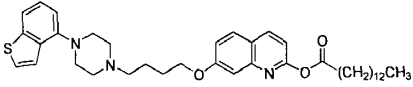
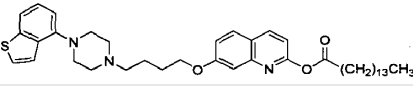
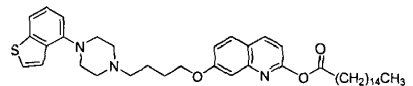
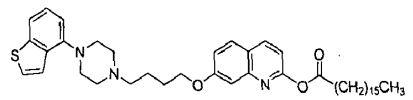
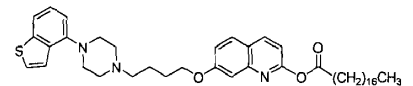
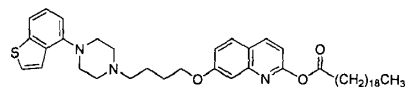
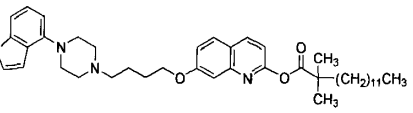
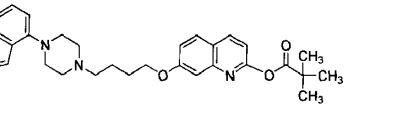
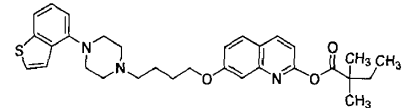
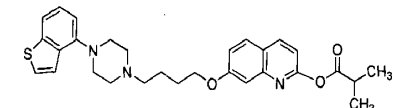
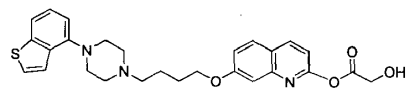
Ejemplo	Fórmula Estructural	
575		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de nonadecilo
576		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de icosilo
577		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de henicosilo
578		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de docosilo
579		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de bencilo
580		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-bencil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
581		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-ilfosfato de calcio
582		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilfosfato de calcio
583		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
584		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-metil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida

Ejemplo	Fórmula Estructural	
585		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-etil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
586		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-N-propilquinolin-1(2H)-carboxamida
587		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-butil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
588		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-N-pentilquinolin-1(2H)-carboxamida
589		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-hexil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
590		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-heptil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
591		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-heptil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida
592		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-octil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
593		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-nonil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
594		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-decil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida

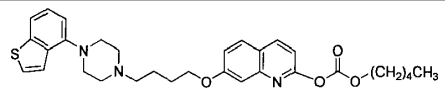
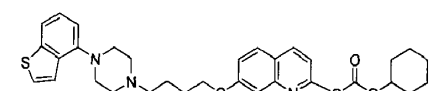
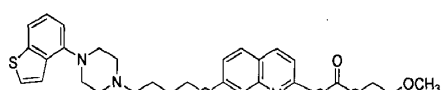
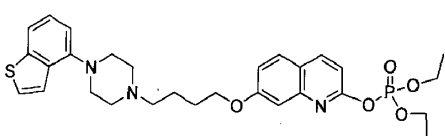
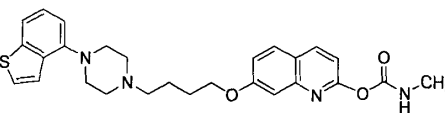
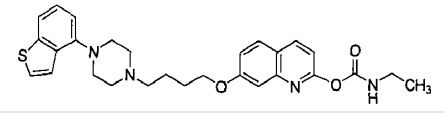
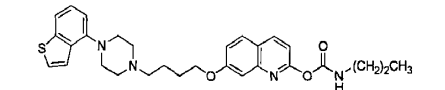
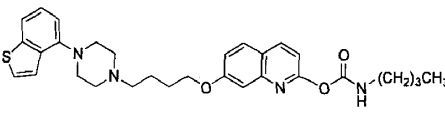
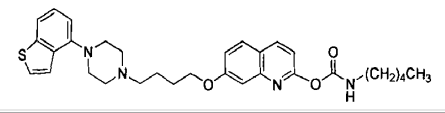
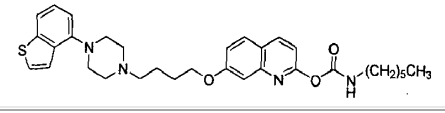
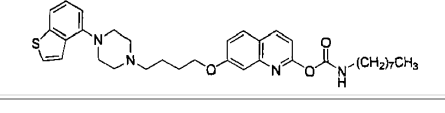
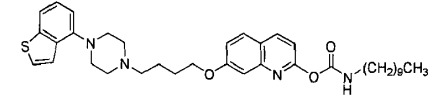
Ejemplo	Fórmula Estructural	
595		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-(2-hidroxi-etil)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
596		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dimetil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
597		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dimetil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida
598		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dietil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
599		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-N,N-dipropilquinolin-1(2H)-carboxamida
600		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dibutil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
601		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-N,N-dipentilquinolin-1(2H)-carboxamida
602		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dihexil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
603		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-diheptil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
604		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-diheptil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida

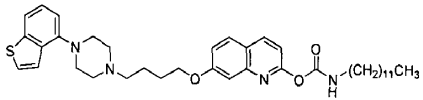
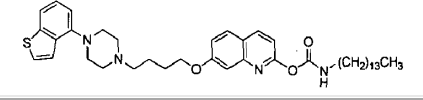
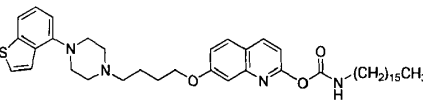
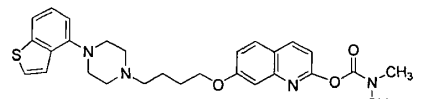
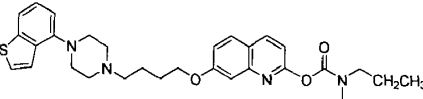
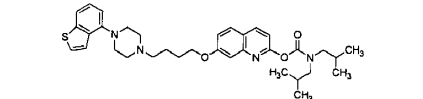
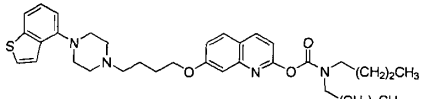
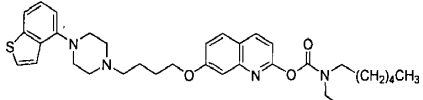
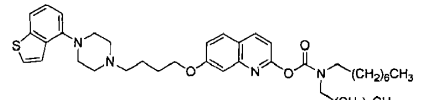
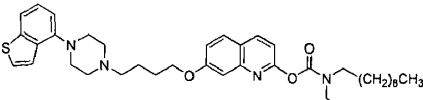
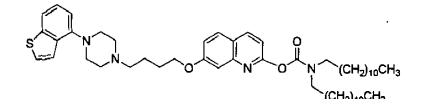
Ejemplo	Fórmula Estructural	
605		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dinonil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
606		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-N,N-ditetradecilquinolin-1(2H)-carboxamida
607		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-metil-2-oxo-N-tetradecilquinolin-1(2H)-carboxamida
608		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-metil-N-nonil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
609		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(morfolino-4-carbonil)quinolin-2(1H)-ona
610		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(morfolino-4-carbonil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
611		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-bis(2-hidroxi-etil)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
612		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dibencil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
613		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-carbonil)quinolin-2(1H)-ona

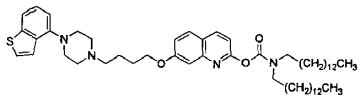
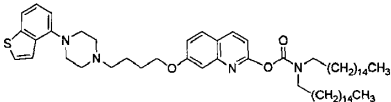
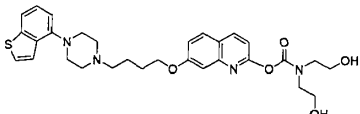
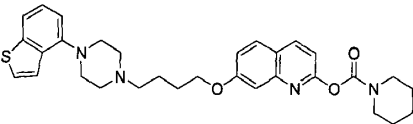
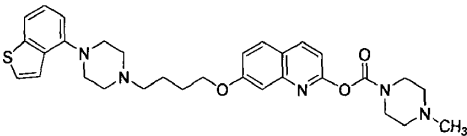
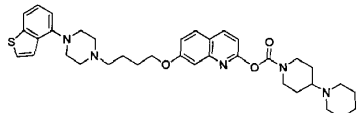
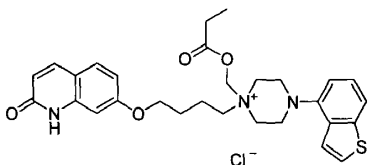
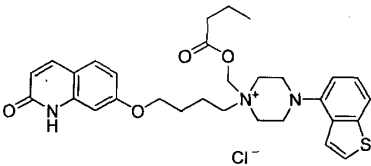
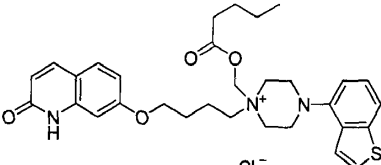
Ejemplo	Fórmula Estructural	
614		1-(1,4'-bipiperidin-1'-carbonil)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2(1H)-ona
615		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(ciclopropanocarbonil)quinolin-2(1H)-ona
616		propionato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
617		butirato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
618		pentanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
619		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo hexanoato de
620		heptanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
621		octanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
622		nonanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
623		decanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
624		undecanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
625		tridecanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

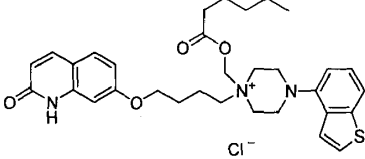
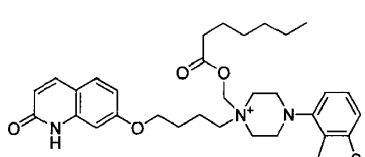
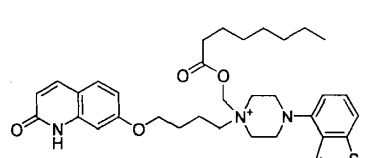
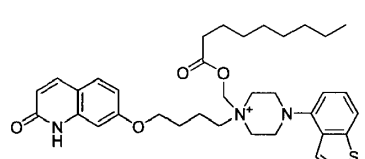
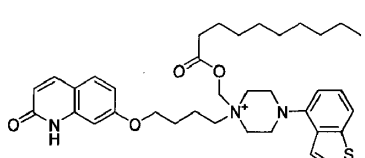
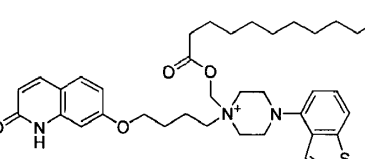
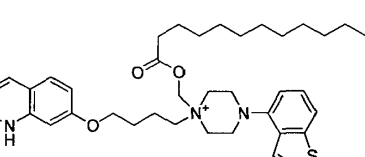
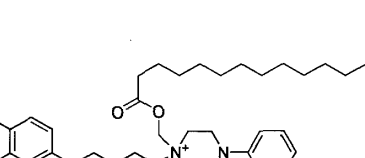
Ejemplo	Fórmula Estructural	
626		tetradecanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
627		pentadecanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
628		palmitato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
629		heptadecanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
630		estearato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
631		icosanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
632		2,2-dimetiltetradecanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
633		pivalato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
634		2,2-dimetilbutanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
635		isobutirato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
636		2-hidroxiacetato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

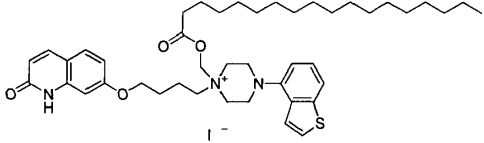
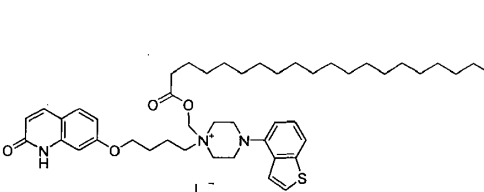
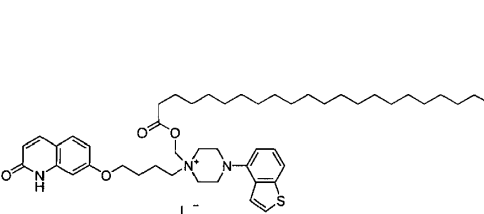
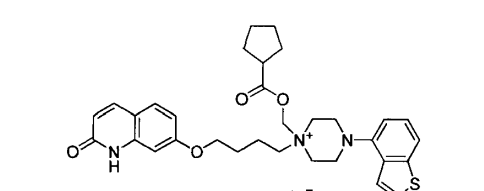
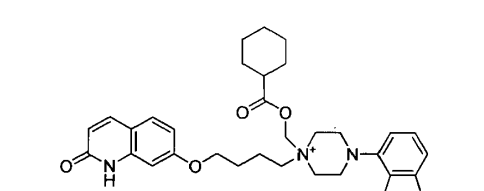
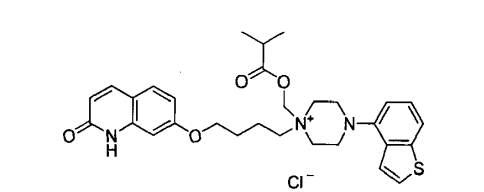
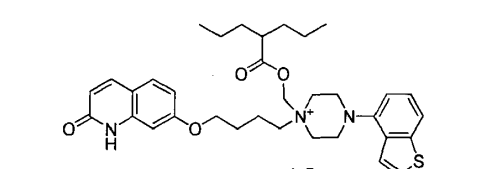
Ejemplo	Fórmula Estructural	
637		ciclopropanocarboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
638		ciclobutanocarboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
639		ciclopentanocarboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
640		benzoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
641		2-fenilacetato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
642		octadeca-9,12,15-trienoato de (9Z,12Z,15Z)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
643		heneicosa-5,8,11,14,17-pentaenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
644		docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoato de (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
645		octadeca-6,9,12,15-tetraenoato de (6Z,9Z,12Z,15Z)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
646		metilcarbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
647		etilcarbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
648		butilcarbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

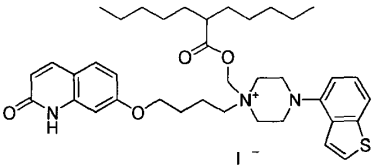
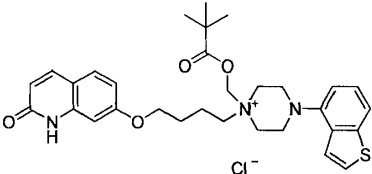
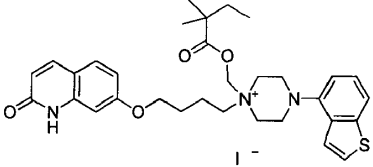
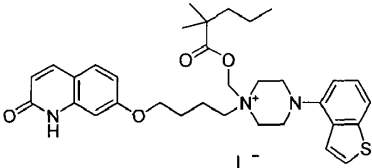
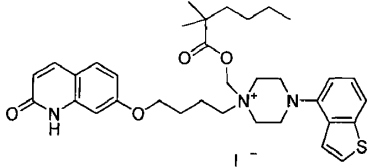
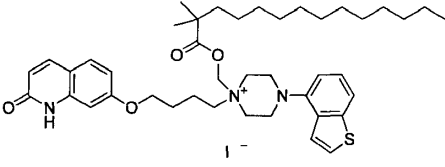
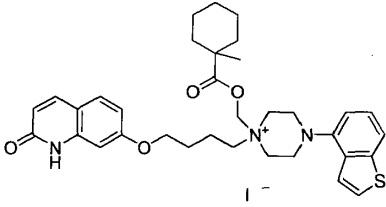
Ejemplo	Fórmula Estructural	
649		penticarbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
650		ciclohexilcarbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
651		2-metoxietilcarbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
652		dietilfosfato de calcio 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
653		metilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
654		etilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
655		propilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
656		butilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
657		penticarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
658		hexilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
659		octilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
660		decilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

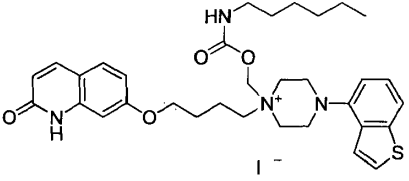
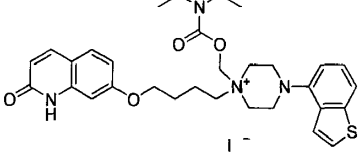
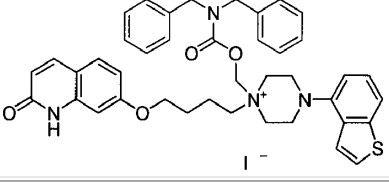
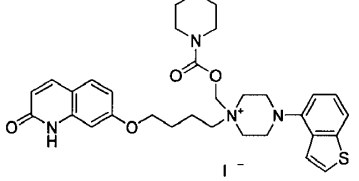
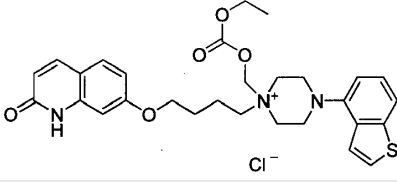
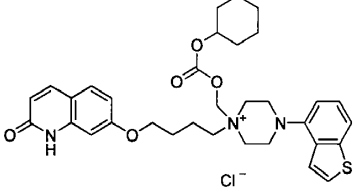
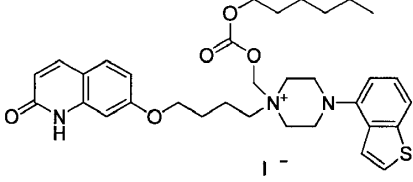
Ejemplo	Fórmula Estructural	
661		dodecilarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
662		tetradecilarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
663		hexadecilarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
664		dimetilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
665		dipropilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
666		diisobutilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
667		dibutilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
668		dihexilarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
669		dioctilarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
670		didecilarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
671		didodecilarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

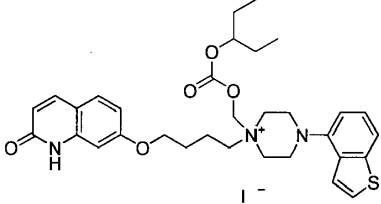
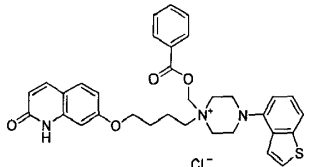
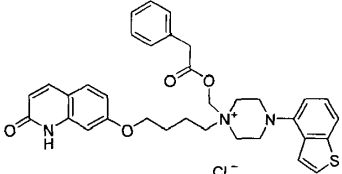
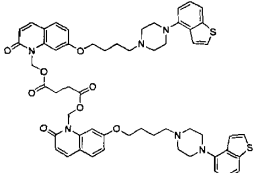
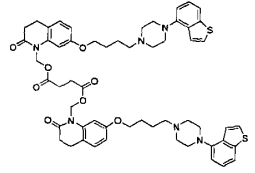
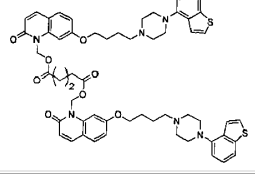
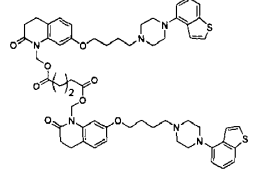
Ejemplo	Fórmula Estructural	
672		ditetradecilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
673		dihexadecilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
674		bis(2-hidroxi-etil)carbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
675		piperidin-1-carboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
676		4-metilpiperazin-1-carboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
677		1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
678		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-ilo)butil)-1-(propioniloximetil)piperazin-1-ilo
679		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-ilo)butil)piperazin-1-ilo
680		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-ilo)butil)-1-(pentanoiloximetil)piperazin-1-ilo

Ejemplo	Fórmula Estructural	
681		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(hexanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
682		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(heptanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
683		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(octanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
684		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(nonanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
685		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(decanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
686		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(undecanoiloximetil)piperazin-1-io
687		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(tetradecanoiloximetil)piperazin-1-io
688		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(palmitoiloximetil)piperazin-1-io

Ejemplo	Fórmula Estructural	
689		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(estearoiloximetil)piperazin-1-io
690		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(icosanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
691		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(docosanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
692		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(ciclopentanocarboniloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
693		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(ciclohexanocarboniloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
694		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(isobutiriloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
695		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(2-propilpentanoiloxi)metil)piperazin-1-io

Ejemplo	Fórmula Estructural	
696		<p>yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-((2-pentilheptanoiloxi)metil)piperazin-1-io</p>
697		<p>cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(pivaloiloximetil)piperazin-1-io</p>
698		<p>yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((2,2-dimetilbutanoiloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io</p>
699		<p>yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((2,2-dimetilpentanoiloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io</p>
700		<p>yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((2,2-dimetilhexanoiloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io</p>
701		<p>yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((2,2-dimetiltetradecanoiloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io</p>
702		<p>yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((1-metilciclohexanocarboniloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io</p>

Ejemplo	Fórmula Estructural	
703		<p>yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((hexilcarbamoiloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io</p>
704		<p>yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((diethylcarbamoiloxi)metilo)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io</p>
705		<p>yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((dibencilcarbamoiloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io</p>
706		<p>yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-((piperidin-1-carboniloxi)metil)piperazin-1-io</p>
707		<p>cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((etoxicarboniloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io</p>
708		<p>cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((ciclohexiloxycarboniloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io</p>
709		<p>yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((hexiloxycarboniloxi)metilo)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io</p>

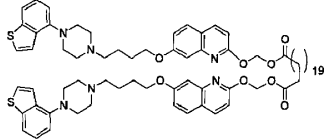
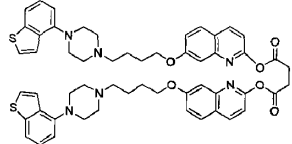
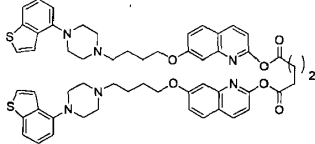
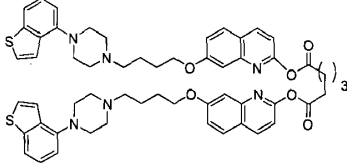
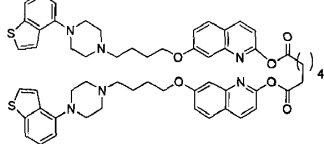
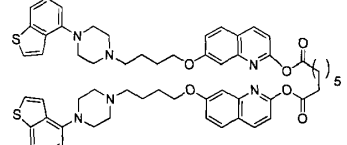
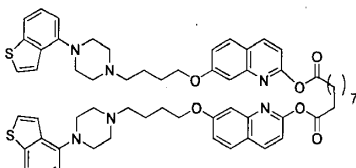
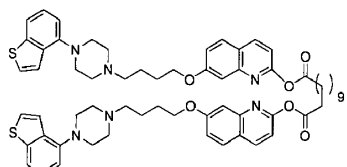
Ejemplo	Fórmula Estructural	
710		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(((pentan-3-iloxi)carboniloxi)metil)piperazin-1-io
711		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(benzoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
712		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-((2-fenilacetoxi)metil)piperazin-1-io
713		succinato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)
714		succinato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)
715		glutarato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)
716		glutarato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)

Ejemplo	Fórmula Estructural	
717		adipato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)
718		adipato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)
719		heptanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metil)
720		heptanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)
721		octanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)
722		octanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)
723		decanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)
724		decanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)

Ejemplo	Fórmula Estructural	
725		dodecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il) piperazin-1-il) butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il) metilo)
726		dodecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il) piperazin-1-il) butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) metilo)
727		tetradecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il) piperazin-1-il) butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il) metilo)
728		tetradecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il) piperazin-1-il) butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) metilo)
729		hexadecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il) piperazin-1-il) butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il) metilo)
730		hexadecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il) piperazin-1-il) butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) metilo)
731		octadecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il) piperazin-1-il) butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il) metilo)

Ejemplo	Fórmula Estructural	
732		<p>octadecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)</p>
733		<p>icosanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)</p>
734		<p>icosanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)</p>
735		<p>docosanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)</p>
736		<p>docosanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)</p>
737		<p>succinato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)</p>
738		<p>glutarato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)</p>
739		<p>adipato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)</p>

Ejemplo	Fórmula Estructural	
740		heptanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)
741		octanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)
742		decanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)
743		dodecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)
744		tetradecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)
745		hexadecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)
746		octadecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)
747		icosanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)

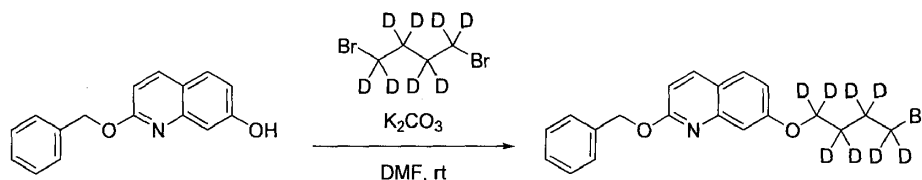
Ejemplo	Fórmula Estructural	
748		docosanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)
749		succinato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
750		glutarato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
751		adipato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
752		heptanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
753		octanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
754		decanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
755		dodecanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)

Ejemplo	Fórmula Estructural	
756		tetradecanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
757		hexadecanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
758		octadecanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
759		icosanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
760		docosanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
*ejemplo que no se encuentra dentro del alcance de la invención reivindicada		

Ejemplo A: Síntesis de deutérido de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona A-1: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona (método de síntesis 1)

5

etapa 1: Síntesis de 2-benciloxi-7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolina

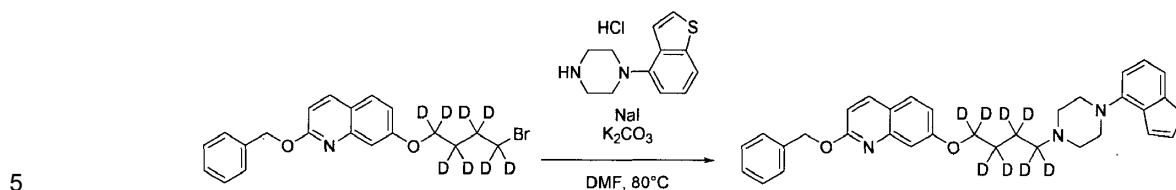


10 A una mezcla de 2-benciloxi-7-hidroxiquinolina (2,52 g) y carbonato de potasio (1,67 g) en dimetilformamida (25 ml) se le añadió 1,4-dibromobutano-d₈ (99,6% de átomo de D: 2,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, acetato de etilo, la materia insoluble se separó por filtración, y el producto filtrado se repartió, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-
15 hexano:acetato de etilo=10:0→9:1) para proporcionar 2-benciloxi-7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolina (3,14 g).

2-benciloxi-7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolina : polvo de color blanco, RMN H¹ (CDCl₃) δ: 5,52 (2H, s), 6,81 (1H, d, J=8,7Hz), 7,02 (1H, dd, J=8,8, 2,5Hz), 7,21 (1H, d, J=2,5Hz), 7,29-7,47 (3H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 7,60

(1H, d, J=8,8Hz), 7,91 (1H, d, J=8,7Hz)

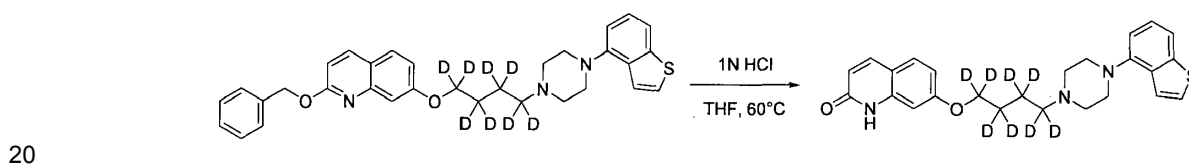
etapa 2: Síntesis de 2-benciloxi-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolina



Una mezcla de 2-benciloxi-7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolina (3,14 g), hidrocloreuro de 1-benzotiofeno-4-piperazina (2,43 g), yoduro de sodio (1,31 g) y carbonato de potasio (2,64 g) en dimetilformamida (60 ml) se agitó a 80°C durante 5 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 7:3→5:5) para proporcionar 2-benciloxi-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolina (3,73 g).

10 2-benciloxi-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolina: sólido amorfo de color amarillo pálido, RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,64-2,83 (4H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 5,53 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,03-7,08 (1H, m), 7,25-7,49 (7H, m), 7,50-7,63 (4H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,8Hz)

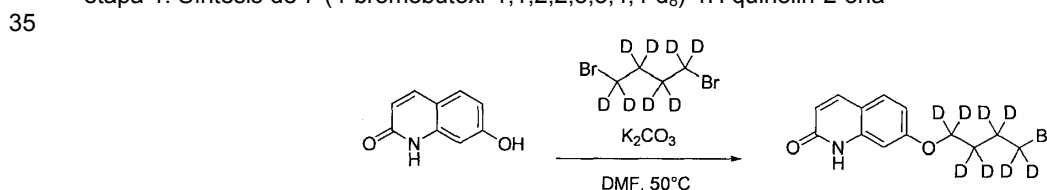
etapa 3: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona



Una mezcla de 2-benciloxi-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolina (3,73 g) y ácido clorhídrico 1 N (35,1 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) se agitó a 60°C durante 4 hr, y se enfrió con hielo. Se añadió agua helada, y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida. A una mezcla del polvo obtenido en etanol (70 ml) se le añadió enfriando con hielo hidróxido de sodio 1N para alcalinizar la mezcla. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con agua, y se recristalizó en una mezcla de etanol y agua para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona (2,29 g). 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona : polvo de color blanco, RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 2,54-2,67 (4H, m), 2,91-3,15 (4H, m), 6,29 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,75-6,83 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,21-7,30 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,50-7,66 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,58 (1H, s)

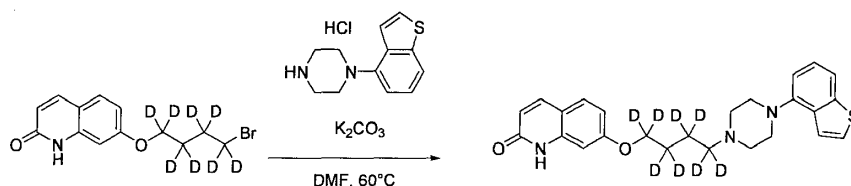
(método de síntesis 2)

etapa 1: Síntesis de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona



A una mezcla de 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona [70500-72-0] (0,72 g) y carbonato de potasio (0,68 g) en dimetilformamida (20 ml) se le añadió 1,4-dibromobutano-d₈ (99,6% de átomo de D: 3 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 100 : 1) para proporcionar 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona (1,1 g). 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona : como polvo de color blanco, RMN H¹ (CDCl₃) δ: 6,56 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,74 (1H, d, J = 9,4Hz), 12,33 (1H, s ancho).

etapa 2: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona

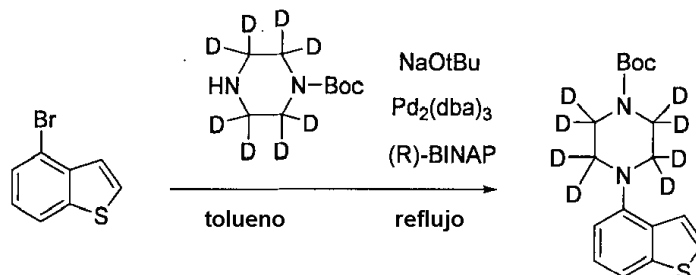


Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona (0,4 g), hidrocloreuro de 1-benzotiofeno-4-piperazina (0,37 g), carbonato de potasio (0,45 g) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60°C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona (0,3 g).

Se obtuvo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona igual que la sintetizada en el método de síntesis 1. polvo de color blanco p.f. 177 - 179°C (recristalizado en EtOH)

A-2: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona

etapa 1: Síntesis de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-de-1-carboxilato de terc-butilo



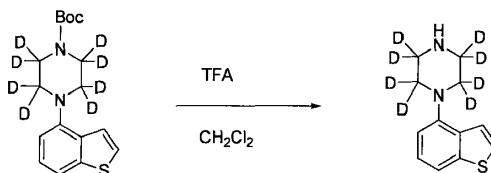
Una mezcla de 4-bromo-benzo[b]tiofeno [5118-13-8] (0,55 g), 1-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-carboxilato de terc-butilo (98,3% de átomo de D: 0,5 g), t-butoxido de sodio (0,25 g), (R)-(+)-BINAP (30 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (30 mg) y tolueno (20 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 3 hr. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano = 1 : 100) para proporcionar 4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-1-carboxilato de terc-butilo (0,41 g).

4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-1-carboxilato de terc-butilo polvo de color amarillo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 3,03-3,09 (0,06H, ancho), 3,59-3,65 (0,06H, ancho), 6,87 (1H, dd, J = 0,8, 7,7Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,41 (2H, s), 7,57 (1H, d, J = 8,0Hz).

Confirmado mediante RMN ¹H (CDCl₃): al menos 98% de átomo de D.

etapa 2: Síntesis de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈

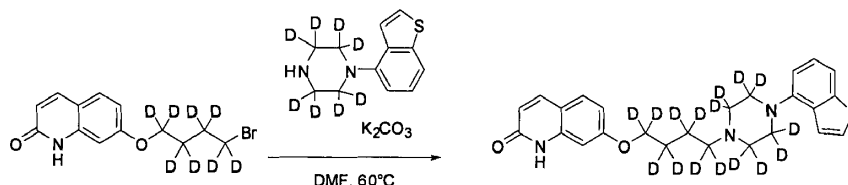


A una solución de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-1-carboxilato de terc-butilo (0,57 g) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se alcalinizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice alcalino, acetato de etilo : metanol = 20 : 1) para proporcionar 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (0,31 g).

1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈: aceite de color pardo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,06-3,10 (0,13H, ancho), 6,88 (1H, dd, $J = 0,8, 7,6\text{Hz}$), 7,27 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,38 (1H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, $J = 0,7, 5,5\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$).
 Confirmado mediante RMN ^1H (CDCl_3): al menos 98% de átomo de D.

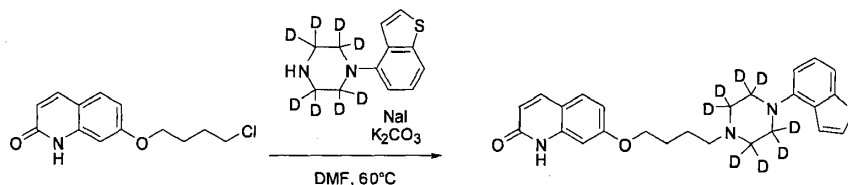
- 5 etapa 3: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4- d_8]-1H-quinolin-2-ona



- 10 Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4- d_8)-1H-quinolin-2-ona (633 mg) obtenida en el Ejemplo A-1, método de síntesis 2, etapa 1, 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 (471 mg) obtenida en este Ejemplo, etapa 2, carbonato de potasio (374 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60°C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4- d_8]-1H-quinolin-2-ona (0,45 g). 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4- d_8]-1H-quinolin-2-ona: polvo de color amarillo p.f. $176 - 178^\circ\text{C}$ (recristalizado en EtOH)
 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,64-2,72 (0,06H, m), 3,02-3,20 (0,06H, m), 6,55 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 6,79-6,86 (2H, m), 6,89 (1H, dd, $J = 0,7, 7,6\text{Hz}$), 7,26 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,36-7,46 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 12,34 (1H, s ancho).

20

A-3: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona



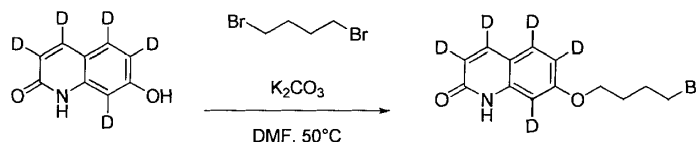
- 25 Una mezcla de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona (340 mg), 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 (310 mg) obtenida en el Ejemplo A-2, etapa 2, yoduro de sodio (220 mg), carbonato de potasio (240 mg) y dimetilformamida (10 ml) se agitó a 60°C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,31 g). 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: polvo de color amarillo p.f. $175,5 - 177^\circ\text{C}$ (recristalizado en EtOH)
 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-1,84 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,66-2,72 (0,06H, m), 3,14-3,18 (0,06H, m), 4,12 (2H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 6,54 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 6,79-6,86 (2H, m), 6,89 (1H, dd, $J = 0,6, 7,6\text{Hz}$), 7,26 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,36-7,48 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 12,27 (1H, s ancho).

35

A-4: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5

etapa 1: Síntesis de 7-(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5

40

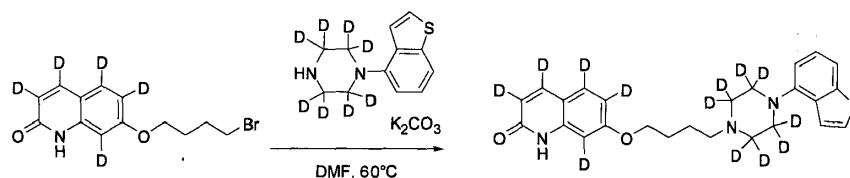


- 45 A una mezcla de 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5 (99% de átomo de D: 3 g) obtenida mediante una reacción de deuteración (Org. Lett. 2004, 6, 1485; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278) de 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona [70500-72-0] y carbonato de potasio (3 g) en dimetilformamida (120 ml) se le añadió 1,4-dibromobutano (6,5 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 100 : 1) para proporcionar 7-(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5 (3,45 g). 7-(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5 como

polvo de color blanco

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,94-2,05 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 3,51(2H, t, J = 6,5Hz), 4,10(2H, t, J = 6,0Hz), 6,55 (0,01H, s), 6,79-6,81 (2H, m), 7,52 (0,008H, s), 7,73 (0,008H, s), 11,89 (1H, s ancho).

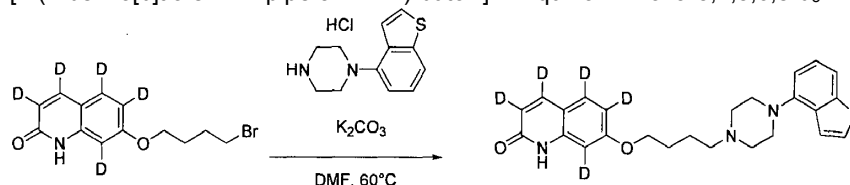
5 etapa 2: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8) butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5



10 Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5 (0,6 g), 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 (0,5 g), carbonato de potasio (360 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60°C durante 5 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5 (0,45 g). 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5 : polvo de color blanco p.f. 175,5 - 177,5°C (recristalizado en EtOH)

15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm : 1,70-1,84 (2H, m), 1,80-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,66-2,72 (<0,07H, ancho), 3,14-3,20 (<0,06H, ancho), 4,12 (2H, t, J = 6,2Hz), 6,54 (<0,008H, s), 6,82 (<0,025H, d, J = 5,7Hz), 6,89 (1H, dd, J = 0,6, 7,7Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,10 (1H, s ancho).

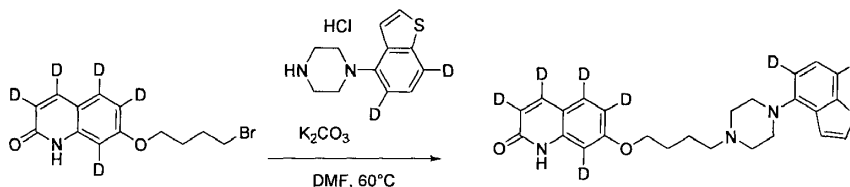
A-5: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5



25 Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5 (0,6 g) obtenida en el Ejemplo A-4, etapa 1, hidrocloreto de 1-benzotiofeno-4-piperazina (0,56 g), carbonato de potasio (690 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60°C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5 (0,5 g). 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5 : polvo de color blanco p.f. 177 - 179°C (recristalizado en EtOH)

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm : 1,70-1,85 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,66-2,82 (4H, ancho), 3,14-3,28 (4H, ancho), 4,08-4,12 (2H, m), 6,54 (<0,01H, s), 6,83 (<0,02H, d, J = 10,3Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,36 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,42 (1H, dd, J = 0,6, 5,5Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,24 (1H, s ancho).

A-6: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7- d_2 -piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5



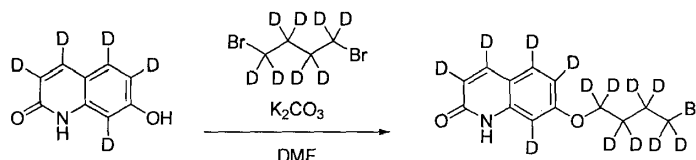
40 Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5 (0,6 g) obtenida en el Ejemplo A-4, etapa 1, hidrocloreto de 1-benzo[b]tiofen-4-il-5,7- d_2 -piperazina (0,56 g) obtenido por medio de una reacción de deuteración (Org. Lett. 2004, 6, 1485; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278) de hidrocloreto de 1-benzotiofeno-4-piperazina, carbonato de potasio (690 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60°C durante 5 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7- d_2 -piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8- d_5 (0,42 g).

7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅: polvo de color blanco p.f. 176,5 - 178,5°C (recristalizado en EtOH)

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm : 1,70-1,98 (4H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,66-2,80 (4H, ancho), 3,14-3,26 (4H, ancho), 4,12 (2H, t, J = 6,1Hz), 6,54 (<0,01H, s), 6,83 (<0,02H, d, J = 10,0Hz), 6,89 (<0,01H, d, J = 7,7Hz), 7,08 (<0,02H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,38 (0,89H, d, J = 5,5Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,54 (0,06H, d, J = 8,1Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,23 (1H, s ancho).

A-7: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅

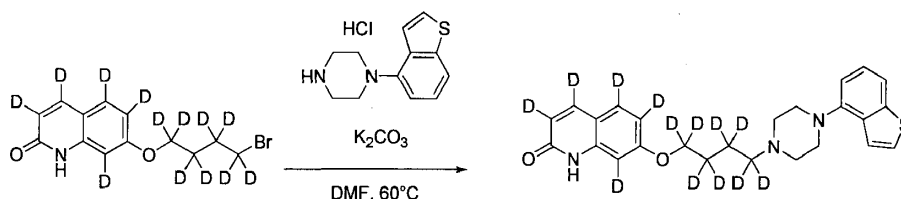
10 etapa 1: Síntesis de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅



15 A una mezcla de 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (99% de átomo de D: 1,65 g) obtenida por medio de una reacción de deutерación (Org. Lett. 2004, 6, 1485; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278) de 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona [70500-72-0] y carbonato de potasio (1,51 g) en dimetilformamida (40 ml) se le añadió 1,4-dibromobutano-d₈ (99,6% de átomo de D: 5,55 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 100 : 1) para proporcionar 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (1,1 g).

20 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ : como polvo de color blanco, RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 6,55 (0,008H, s), 6,81 (0,021H, d, J = 9,6Hz), 7,45 (0,008H, s), 7,74 (0,008H, s), 12,28 (1H, s ancho).

25 etapa 2: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅

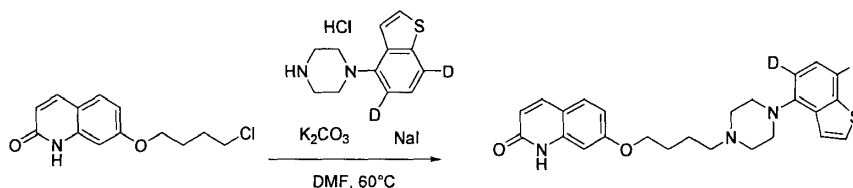


30 Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,5 g) obtenida en este Ejemplo, etapa 1, hidrocloreto de 1-benzotiofeno-4-piperazina (0,45 g), carbonato de potasio (0,56 g) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60°C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,24 g). 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅: polvo de color blanco p.f. 176 - 177,5°C (recristalizado en EtOH)

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm : 2,60-2,84 (4H, ancho), 3,10-3,28 (4H, ancho), 6,54 (<0,007H, s), 6,82 (<0,02H, d, J = 6,0Hz), 6,89 (1H, dd, J = 0,5,7,6Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,6Hz), 7,42 (1H, dd, J = 0,5, 5,6Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,72 (<0,009H, s), 12,13 (1H, s ancho).

40

A-8: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona



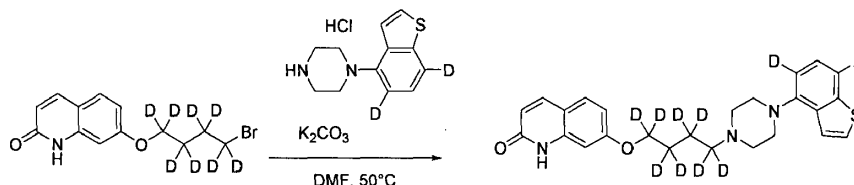
45 Una mezcla de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona (0,5 g), hidrocloreto de 1-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazina (0,56 g) obtenido por medio de una reacción de deutерación (Org. Lett. 2004, 6, 1485; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278) de hidrocloreto de 1-benzotiofeno-4-piperazina, yoduro de sodio (0,33 g), carbonato de potasio (690 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60°C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,31 g).

7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: polvo de color blanco p.f. 179,5 - 181,5°C (recristalizado en EtOH)

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm : 1,68-1,84 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,66-2,80 (4H, ancho), 3,16-3,26 (4H, ancho), 4,12 (2H, t, J = 6,2Hz), 6,54 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,86 (2H, m), 6,90 (<0,02H, d, J = 7,7Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,38 (0,82H, d, J = 5,6Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 7,54 (0,05H, d, J = 8,6Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,4Hz), 12,09 (1H, s ancho).

A-9: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona

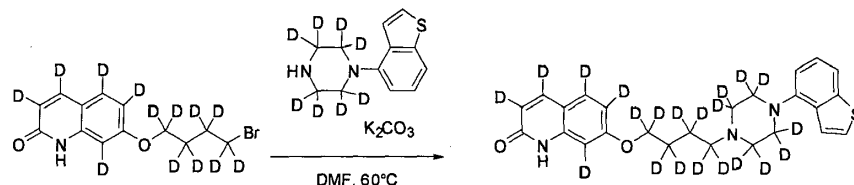


Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona (0,5 g) obtenida en el Ejemplo A-1, método de síntesis 2, etapa 1, hidrocloreto de 1-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazina (0,46 g) obtenida por medio de una reacción de deuteración (Org. Lett. 2004, 6, 1485; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278) de hidrocloreto de 1-benzotiofeno-4-piperazina, carbonato de potasio (0,57 g) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 50°C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona (0,35 g).

7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona: polvo de color blanco p.f. 176,5 - 178,5°C (recristalizado en EtOH)

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm : 2,66-2,80 (4H, ancho), 3,10-3,28 (4H, ancho), 6,55 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,81 (1H, dd, J = 2,4, 8,6Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,3Hz), 6,89 (<0,04H, d, J = 7,7Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,38 (0,85H, d, J = 5,6Hz), 7,40-7,46(2H, m), 7,54 (0,06H, dd, J = 0,5, 8,0Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,4Hz), 12,47 (1H, s ancho).

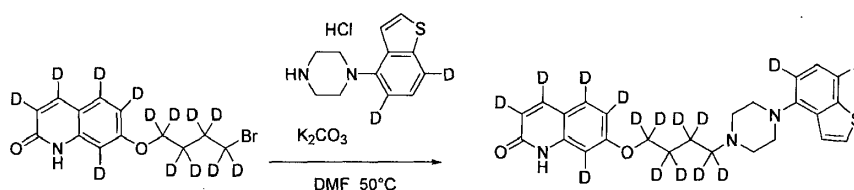
A-10: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi]-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅



Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,6 g) obtenida en el Ejemplo A-7, etapa 1, 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (0,57 g) obtenida en el Ejemplo A-2, etapa 2, carbonato de potasio (380 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60°C durante 5 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi]-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,45 g).

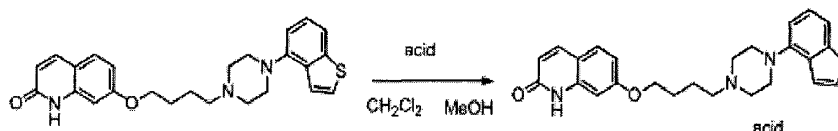
7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi]-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅: polvo de color blanco p.f. 175,5 - 177,5°C (recristalizado en EtOH) RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm : 2,64-2,72 (<0,06H, ancho), 3,14-3,20 (<0,06H, ancho), 6,54 (<0,01H, s), 6,80-6,86 (<0,04H, m), 6,89 (1H, dd, J = 0,8, 7,6Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,41 (1H, dd, J = 0,7, 5,6Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,35 (1H, s ancho).

A-11: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅



Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,5 g) obtenida en el Ejemplo A-7, etapa 1, hidrocloreto de 1-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazina (0,46 g) obtenida por medio de una reacción de deuteración (Org. Lett. 2004, 6, 1485; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278) de hidrocloreto de 1-benzotiofeno-4-piperazina, carbonato de potasio (0,56 g) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 50°C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para proporcionar 7-[4-(4-benzo [b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolina-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,34 g). 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅: polvo de color blanco p.f. 175,5 - 177,5°C (recristalizado en EtOH) RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm : 2,66-2,80 (4H, ancho), 3,14-3,26 (4H, ancho), 6,54 (<0,01H, s), 6,83 (<0,02H, d, J = 11,2Hz), 6,89 (<0,01H, d, J = 7,6Hz), 7,06-7,10 (<0,02H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,38 (0,86H, d, J = 5,6Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,6Hz), 7,54 (<0,05H, dd, J = 0,6, 8,0Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,28 (1H, s ancho).

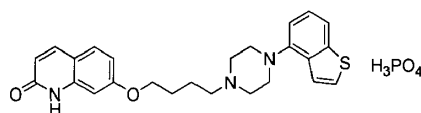
Ejemplo B: Síntesis de sal de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona



fosfato:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (15 g) en diclorometano (100 ml) y metanol (100 ml) se calentó a 60°C, se disolvió, y se añadió ácido fosfórico (4,39 g) a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se secaron para proporcionar fosfato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (17,9 g).

El fosfato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (17,5 g) se recristalizó en etanol (550 ml) y agua (550 ml) para proporcionar fosfato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (14,4 g).



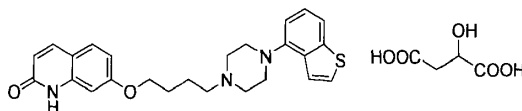
fosfato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristales incoloros: p.f. 226 - 228°C (recristalizados en EtOH - H₂O)

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm : 1,66-1,76 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,0Hz), 2,76-2,86 (4H, ancho), 3,08-3,18 (4H, ancho), 4,07 (2H, t, J = 6,2Hz), 6,30 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,71 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,2-12,2 (1H, ancho).

DL-malato:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (15 g) en diclorometano (100 ml) y metanol (100 ml) se calentó a 60°C, se disolvió, y se añadió a temperatura ambiente ácido DL-málico (5,11 g) disuelto en agua (10 ml). Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se secaron para proporcionar DL-malato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (20 g).

El DL-malato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (20 g) se recristalizó en etanol (350 ml) y agua (50 ml) para proporcionar DL-malato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (14,5 g).



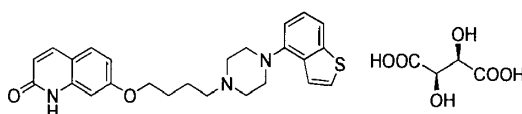
DL-malato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristales incoloros: p.f. 136 - 139°C (recristalizados en EtOH - H₂O)

5 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm : 1,64-1,76 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,1Hz), 2,74-2,86 (4H, ancho), 3,06-3,18 (4H, ancho), 4,06 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,21 (2H, s), 6,30 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,3Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,71 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,59 (1H, s ancho).

L (+)-tartrato:

10 Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (15 g) en diclorometano (100 ml) y metanol (100 ml) se calentó a 60°C, se disolvió, y se añadió a temperatura ambiente ácido L(+)-tartárico (5,72 g) disuelto en agua (10 ml). Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se secaron para proporcionar L(+)-tartrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (19,3 g).

15 El L(+)-tartrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (19,3 g) se recristalizó en etanol (700 ml) y agua (250 ml) para proporcionar L(+)-tartrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (16,5 g).



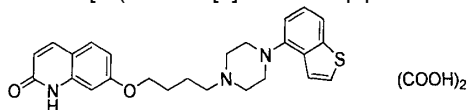
20 L(+)-tartrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristales incoloros: p.f. 198 - 203°C (recristalizado en EtOH - H₂O)

25 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm : 1,64-1,76 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,41 (1H, dd, J = 6,7, 15,6Hz), 2,59 (1H, dd, J = 6,4, 15,6Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,2Hz), 2,78-2,88 (4H, ancho), 3,06-3,18 (4H, ancho), 4,07 (2H, t, J = 6,2Hz), 4,16 (1H, t, J = 6,5Hz), 6,30 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,43 (1H, dd, J = 0,6, 5,5Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,3Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,71 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,59 (1H, s ancho).

oxalato:

30 Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (3 g) en diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) se calentó a 60°C, se disolvió, y se le añadió a temperatura ambiente ácido oxálico (0,69 g) disuelto en metanol (5 ml). Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se secaron para proporcionar oxalato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (3,3 g).

35 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona oxalato de (1 g) se recristalizó en etanol (20 ml) y agua (20 ml) para proporcionar oxalato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,8 g).



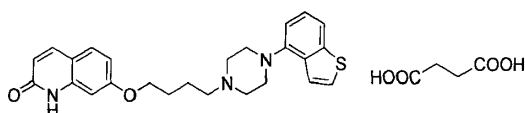
40 oxalato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristales incoloros: p.f. 126,5 - 128°C (recristalizado en EtOH - H₂O)

45 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm : 1,78-1,90 (4H, ancho) , 3,06-3,14 (2H, ancho) , 3,24-3,36 (4H, ancho), 3,62-4,24 (6H, ancho), 6,31 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,86 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,48 (1H, dd, J = 0,4, 5,6Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,62 (1H, s ancho).

succinato:

50 Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2 g) en diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) se calentó a 60°C, se disolvió, y se añadió ácido succínico (0,6 g) disuelto en metanol-agua a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se secaron para proporcionar succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2,4 g).

55 El succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1 g) se recristalizó en etanol (20 ml) y agua (8 ml) para proporcionar succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,74 g).



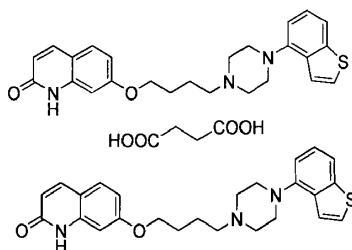
succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristales incoloros: p.f. 158,5 - 160°C (recristalizados en EtOH - H₂O)

5 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm : 1,60-1,70 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,41 (4H, s), 2,44-2,50 (2H, m), 2,60-2,70 (4H, ancho), 3,04-3,10 (4H, ancho), 4,06 (2H, t, J = 6,4Hz), 6,29 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,40 (1H, dd, J = 0,4, 5,6Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,3Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,58 (1H, s ancho).

10 1/2succinato de:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2 g) en diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) se calentó a 60°C, se disolvió, y se añadió ácido succínico (0,3 g) disuelto en metanol- agua a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se secaron para proporcionar 1/2succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1,84 g).

El 1/2succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1 g) se recristalizó en etanol (20 ml) y agua (5 ml) para proporcionar 1/2succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,69 g).



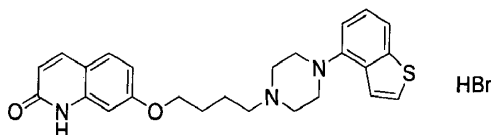
20 1/2succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristales incoloros: p.f. 158 - 160°C (recristalizados en EtOH - H₂O)

25 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm : 1,60-1,70 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,41 (2H, s), 2,47 (2H, t, J = 7,2Hz), 2,60-2,70 (4H, ancho), 3,02-3,10 (4H, ancho), 4,06 (2H, t, J = 6,4Hz), 6,30 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,40 (1H, dd, J = 0,4, 5,5Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,59 (1H, s ancho).

30 hidrobromuro:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2 g) en diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) se calentó a 60°C, se disolvió, y se añadió a temperatura ambiente una solución de ácido bromhídrico al 47% (0,86 g) en metanol. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se secaron para proporcionar hidrobromuro de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2,2 g).

35 El hidrobromuro de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1 g) se recristalizó en etanol (20 ml) y agua (5 ml) para proporcionar hidrobromuro de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,81 g).



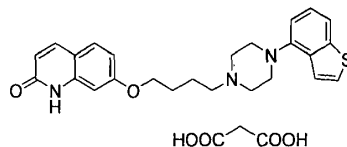
40 hidrobromuro 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristales incoloros: p.f. 223 - 228°C (recristalizados en EtOH - H₂O)

45 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm : 1,80-2,00 (4H, ancho), 3,06-3,20 (2H, m), 3,26-3,40 (4H, ancho), 3,50-3,74 (4H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,4Hz), 6,31 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,80-6,86 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,51 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,78 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,82 (1H, d, J = 9,5Hz), 9,65 (1H, s ancho), 11,62 (1H, s).

malonato:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2 g) en diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) se calentó a 60°C, se disolvió, y se añadió a temperatura ambiente ácido malónico (0,53 g) disuelto en metanol. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se secaron para proporcionar malonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2,4 g).

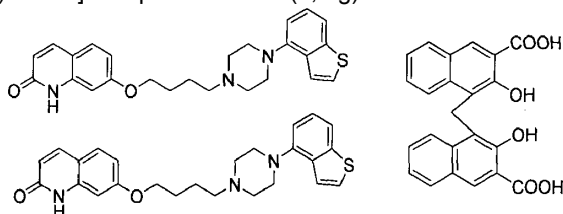
5 El malonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1 g) se recrystalizó en etanol (4 ml) y agua (10 ml) para proporcionar malonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,72 g).



10 malonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristales incoloros: p.f. 134 - 136°C (recrystalizado en EtOH - H₂O)
 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm : 1,68-1,88 (4H, m), 2,82 (2H, s ancho), 2,92-3,08 (6H, m), 3,12-3,22 (4H, ancho), 4,07 (2H, t, J = 5,8Hz), 6,30 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,73 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,60 (1H, s ancho).

1/2 pamoato:

20 Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1 g) en dimetilformamida (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) se templó para proporcionar una solución, y se añadió ácido pamoico (0,49 g). La mezcla se calentó a 60°C, se disolvió, y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente. Se añadió agua, las sustancias suspendidas se recogieron mediante filtración, y se secaron para proporcionar 1/2 pamoato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1,5 g).



25 1/2 pamoato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: amorfo de color amarillo
 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm : 1,78-1,92 (4H, m), 3,4-3,8 (10H, ancho), 4,05-4,12 (2H, m), 4,71 (1H, s), 6,31 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,4Hz), 7,13-7,19 (1H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,49 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,25 (1H, s), 11,63 (1H, s ancho).

Ejemplo Experimental 1

35 Cada uno de los compuestos de los Ejemplos se examinó para determinar su solubilidad en aceite (aceite de sésamo, benzoato de bencilo).

Par ala gravedad específica de un aceite, se aplicaron los siguientes valores.

40 aceite de sésamo (gravedad específica: 0,914 - 0,921)
 benzoato de bencilo (gravedad específica: 1,123) (método)

El compuesto del Ejemplo se mide en un microtubo y se añade un aceite (aceite de sésamo, o, benzoato de bencilo) en una cantidad para preparar la concentración de 10 mg/0,1 ml. Después de agitar, la solubilidad se evalúa mediante observación visual. Cuando el compuesto no se disuelve, la mezcla se calienta, y la solubilidad se evalúa después de enfriar.

Los resultados se muestran en la Tabla 3 y la Tabla 4. En las Tablas, ○ significa soluble.

Tabla 3

Ejemplo Núm.	Aceite de sésamo
Ejemplo 17	○

Ejemplo Núm.	Aceite de sésamo
Ejemplo 21	o
Ejemplo 28	o
Ejemplo 44	o
Ejemplo 45	o
Ejemplo 52	o
Ejemplo 57	o
Ejemplo 60	o
Ejemplo 75	o
Ejemplo 76	o
Ejemplo 79	o
Ejemplo 134	o
Ejemplo 135	o
Ejemplo 142	o
Ejemplo 144	o
Ejemplo 149	o
Ejemplo 150	o
Ejemplo 154	o
Ejemplo 156	o
Ejemplo 158	o
Ejemplo 177	o
Ejemplo 179	o
Ejemplo 180	o
Ejemplo 373	o
Ejemplo 379	o
Ejemplo 380	o
Ejemplo 381	o
Ejemplo 384	o

Tabla 4

Ejemplo Núm.	benzoato de bencilo
Ejemplo 9	o
Ejemplo 10	o
Ejemplo 11	o
Ejemplo 12	o
Ejemplo 13	o
Ejemplo 14	o
Ejemplo 15	o
Ejemplo 16	o
Ejemplo 17	o
Ejemplo 18	o

Ejemplo Núm.	benzoato de bencilo
Ejemplo 19	o
Ejemplo 20	o
Ejemplo 21	o
Ejemplo 22	o
Ejemplo 23	o
Ejemplo 24	o
Ejemplo 25	o
Ejemplo 26	o
Ejemplo 27	o
Ejemplo 28	o
Ejemplo 29	o
Ejemplo 30	o
Ejemplo 31	o
Ejemplo 32	o
Ejemplo 33	o
Ejemplo 34	o
Ejemplo 35	o
Ejemplo 36	o
Ejemplo 37	o
Ejemplo 38	o
Ejemplo 39	o
Ejemplo 40	o
Ejemplo 41	o
Ejemplo 42	o
Ejemplo 43	o
Ejemplo 44	o
Ejemplo 45	o
Ejemplo 46	o
Ejemplo 47	o
Ejemplo 48	o
Ejemplo 49	o
Ejemplo 50	o
Ejemplo 51	o
Ejemplo 52	o
Ejemplo 53	o
Ejemplo 54	o
Ejemplo 55	o
Ejemplo 56	o
Ejemplo 57	o

Ejemplo Núm.	benzoato de bencilo
Ejemplo 58	o
Ejemplo 59	o
Ejemplo 60	o
Ejemplo 61	o
Ejemplo 62	o
Ejemplo 63	o
Ejemplo 64	o
Ejemplo 65	o
Ejemplo 67	o
Ejemplo 68	o
Ejemplo 69	o
Ejemplo 70	o
Ejemplo 71	o
Ejemplo 72	o
Ejemplo 73	o
Ejemplo 74	o
Ejemplo 75	o
Ejemplo 76	o
Ejemplo 77	o
Ejemplo 78	o
Ejemplo 79	o
Ejemplo 80	o
Ejemplo 81	o
Ejemplo 82	o
Ejemplo 83	o
Ejemplo 84	o
Ejemplo 85	o
Ejemplo 86	o
Ejemplo 87	o
Ejemplo 88	o
Ejemplo 89	o
Ejemplo 90	o
Ejemplo 91	o
Ejemplo 92	o
Ejemplo 93	o
Ejemplo 94	o
Ejemplo 95	o
Ejemplo 96	o
Ejemplo 97	o

Ejemplo Núm.	benzoato de bencilo
Ejemplo 98	o
Ejemplo 99	o
Ejemplo 100	o
Ejemplo 101	o
Ejemplo 102	o
Ejemplo 103	o
Ejemplo 104	o
Ejemplo 105	o
Ejemplo 106	o
Ejemplo 107	o
Ejemplo 108	o
Ejemplo 109	o
Ejemplo 110	o
Ejemplo 111	o
Ejemplo 112	o
Ejemplo 113	o
Ejemplo 114	o
Ejemplo 115	o
Ejemplo 116	o
Ejemplo 117	o
Ejemplo 118	o
Ejemplo 119	o
Ejemplo 120	o
Ejemplo 121	o
Ejemplo 122	o
Ejemplo 123	o
Ejemplo 124	o
Ejemplo 125	o
Ejemplo 126	o
Ejemplo 127	o
Ejemplo 128	o
Ejemplo 129	o
Ejemplo 130	o
Ejemplo 131	o
Ejemplo 132	o
Ejemplo 134	o
Ejemplo 135	o
Ejemplo 136	o
Ejemplo 137	o

Ejemplo Núm.	benzoato de bencilo
Ejemplo 139	o
Ejemplo 140	o
Ejemplo 141	o
Ejemplo 142	o
Ejemplo 143	o
Ejemplo 144	o
Ejemplo 145	o
Ejemplo 146	o
Ejemplo 147	o
Ejemplo 148	o
Ejemplo 149	o
Ejemplo 150	o
Ejemplo 151	o
Ejemplo 152	o
Ejemplo 153	o
Ejemplo 154	o
Ejemplo 156	o
Ejemplo 158	o
Ejemplo 163	o
Ejemplo 165	o
Ejemplo 168	o
Ejemplo 170	o
Ejemplo 175	o
Ejemplo 177	o
Ejemplo 179	o
Ejemplo 180	o
Ejemplo 371	o
Ejemplo 372	o
Ejemplo 373	o
Ejemplo 379	o
Ejemplo 380	o
Ejemplo 381	o
Ejemplo 382	o
Ejemplo 384	o

Ejemplo Experimental 2; farmacocinética de las preparaciones intramusculares

- 5 Una preparación de particular finas suspendidas utilizada como inyectable sostenible requiere la re-suspensión antes de su administración, y el área de superficie de la partícula afecta notablemente al perfil de liberación del fármaco. Por lo tanto, se necesita controlar estrictamente el tamaño de partícula después de la suspensión, de manera que no se produzca coagulación y similares.

Por otro lado, puesto que una preparación soluble en aceite contiene un fármaco completamente disuelto no es

necesaria la resuspensión antes de su administración, y, puesto que el fármaco es liberado dependiendo del coeficiente de distribución en aceite-agua, no es necesario el control del tamaño de partícula. Además, puesto que se ha hecho posible la esterilización mediante filtración, que no ha sido alcanzable para las preparaciones de partículas finas suspendidas, se puede preparar más convenientemente una preparación.

Puesto que el compuesto descrito en el documento de patente 1 muestra baja solubilidad en un material de base oleosa tal como benzoato de bencilo y similares, no se puede producir una preparación soluble en aceite. Cuando se produce una preparación soluble, se necesita utilizar un material de base oleosa que utiliza un agente solubilizante tal como Captisol (Sulfobutileter- β -ciclodextrina) y similares. En contraste, puesto que el compuesto de la presente invención muestra alta solubilidad en un material de base oleosa, se puede producir una preparación soluble en aceite.

De este modo, se prepararon una preparación soluble en aceite del compuesto de la presente invención y una preparación soluble agua del compuesto descrito en el documento de patente 1, se administraron intramuscularmente a ratas y se evaluaron las farmacocinéticas de estas preparaciones.

Animal

Se adquirieron ratas macho de 7 semanas de edad de CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC, criadas preliminarmente y para el experimento se utilizaron ratas con un peso de 265,2 g - 288,6 g. El experimento se realizó en condiciones de no ayuno, libre acceso a agua y alimento, y el siguiente ambiente de cría. Ratas por jaula: 4, temperatura: 23 \pm 2°C, humedad: 60 \pm 10%, tiempo de iluminación: 7:00 - 19:00

Método de preparación de producción

Como compuesto descrito en el documento de patente 1, se utilizó 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (compuesto de control) descrito en el Ejemplo 1 que expresa la eficacia deseada. Se obtuvo una preparación soluble en agua disolviendo el compuesto de control en una solución acuosa de Captisol al 15% y ácido tartárico al 0,78% a una concentración de 0,5%, y el pH se ajustó a 4,3 con una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio.

Se obtuvo una preparación soluble en aceite disolviendo el compuesto de la presente invención descrito en el Ejemplo 146 en benzoato de bencilo a una concentración de 15%, y se ajustó.

Métodos de administración y toma de muestras de sangre

Bajo anestesia de isoflurano, ratas macho no sometidas a ayuno recibieron administración intramuscular en la región de la pata izquierda (aproximadamente 4 mm de profundidad) utilizando una jeringa agua 24G. La dosis se describe a continuación.

Preparación de ensayo 1: dosis baja de preparación soluble en aceite del compuesto de la presente invención: 25 mg/kg (basándose en el compuesto de control)

Preparación de ensayo 2: dosis alta de preparación soluble en aceite del compuesto de la presente invención: 50 mg/kg (basándose en el compuesto de control)

Preparación de ensayo 3: agua-soluble preparación de control compuesto: 0,1 mg/kg

La preparación de ensayo se administró a las ratas. Para la Preparación de ensayo 3, se recogieron aproximadamente 0,3 mL de cada una de las muestras de sangre de la vena yugular 5 min, 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr y 20 hr más tarde. Para las preparaciones de ensayo 1 y 2, se recogieron aproximadamente 0,3 mL de cada una de las muestras de sangre de la vena yugular 6 hr, 1 día, 3 días, 7 días, 14 días, 21 días y 28 días más tarde. Para la recogida de las muestras de sangre, se utilizó una jeringa de 1 mL tratada con EDTA-fluoruro de litio-heparina. La sangre recogida se conservó enfriando con hielo, el plasma se separó rápidamente mediante centrifugación, y la concentración del compuesto de control se cuantificó mediante LCMS. Los parámetros farmacocinéticos tales como C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, t_{1/2} y similares se determinaron mediante WinNonlin Professional Version 6.1 (método de modelo independiente, Pharsight corporation).

Resultados

Los resultados se muestran en la Fig. 1 (perfil de concentración en sangre del compuesto de control después de la administración de las preparaciones de ensayo 1, 2 y 3) y Tabla 5 (parámetros farmacocinéticos de las preparaciones de ensayo 1, 2 y 3).

[Tabla 5]

	Cmax (µg/mL)	Tmax (día)	AUClast (µg·día/mL)	AUCinf (µg·día/mL)	t1/2 (día)
Preparación de ensayo 1	0,0258	5,00	0,270	0,473	27,99
Preparación de ensayo 2	0,0423	5,31	0,480	0,621	16,99
Preparación de ensayo 3	0,0629	0,01	0,003	0,003	0,05

Cada parámetro muestra el valor medio (n = 4)

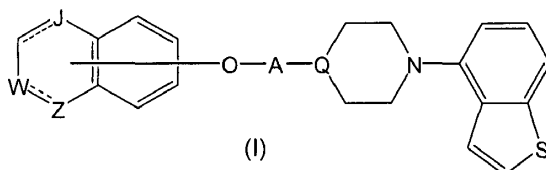
Discusión

- 5 En la preparación de ensayo 3, el compuesto control desapareció inmediatamente después de la administración intramuscular. Por otro lado, en la preparaciones de ensayo 1 y 2, el compuesto control mostró un perfil de concentración en sangre sostenido. Se demostró que la solubilidad mejorada del compuesto de la presente invención en un sustrato oleoso posibilitó la producción de una preparación de disolución que muestra sostenibilidad de la concentración en sangre del compuesto de documento de patente 1.

- 10 Esta solicitud se basa en la solicitud Núm. 61/532.393 presentada en los Estados Unidos de America (fecha de presentación; 8 de Septiembre de 2011).

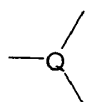
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I)



5 en donde

A es un grupo alquileo C1-C6;

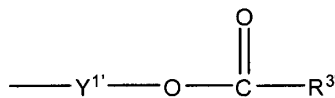


10 en el heterociclo monocíclico que contiene Q es



en donde

15 R^{2'} es el siguiente grupo



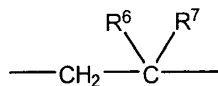
en donde

20 Y^{1'} es un grupo alquileo C1-C6,
R^{3'} es

- 25 (1) un grupo alquilo C1-C30,
- (2) un grupo cicloalquilo C3-C20 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6,
- (3) un grupo fenilo,
- (4) un grupo fenilalquilo C1-C6
- (5) un grupo alcoxi C1-C6,
- (6) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
- 30 (7) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30 y un grupo fenilalquilo C1-C6, o
- (8) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo;

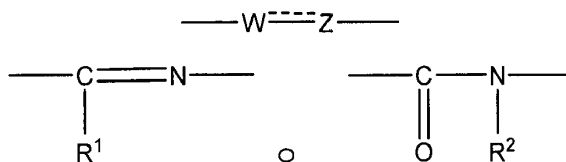


35 en la posición 3 y la posición 4 del esqueleto del heterociclo bicíclico que contiene Z y W es -CH=CH- o



en donde R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es un hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

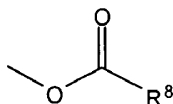
40 es



en donde
R¹ es

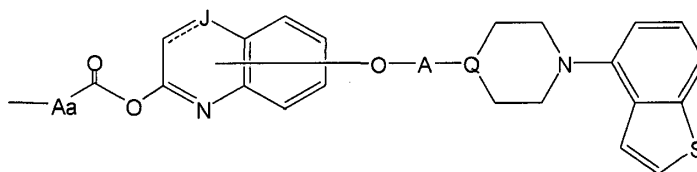
- 5 un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,
un grupo fosfonoalcoxi C1-C6,
un grupo fenilalcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6, un grupo fosfonooxi que tiene opcionalmente 1 o 2 grupos alquilo C1-C6,

el siguiente grupo

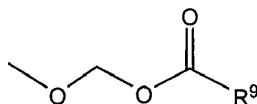


10 en donde
R⁸ es

- 15 (1) un grupo alquilo C1-C30,
(2) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
(3) un grupo cicloalquilo C3-C20,
(4) un grupo fenilo,
(5) un grupo fenilalquilo C1-C6,
(6) un grupo alquenilo C2-C30,
(7) un grupo alcoxi C1-C6,
20 (8) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
(9) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,
(10) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30 y un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
25 (11) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo,
(12) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6, o
(13) el siguiente grupo



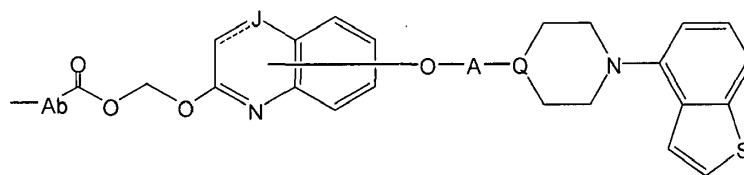
30 en donde Aa es un grupo alqueno C1-C30, y los otros símbolos se definen como antes, o el siguiente grupo



en donde

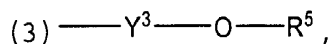
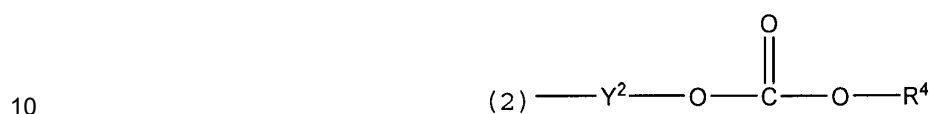
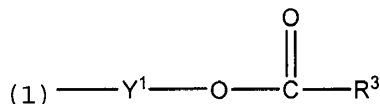
35 R⁹ es

- 40 (1) un grupo alquilo C1-C30,
(2) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
(3) un grupo cicloalquilo C3-C20,
(4) un grupo fenilo,
(5) un grupo fenilalquilo C1-C6,
(6) un grupo alquenilo C2-C30,
(7) un grupo alcoxi C1-C6,
45 (8) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
(9) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,
(10) un grupo feniloxi,
(11) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30 y un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
50 (12) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo,
(13) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6, o
(14) el siguiente grupo



en donde Ab es un grupo alqueno C1-C30, y los otros símbolos se definen como antes;

5 R² es un hidrógeno o
el siguiente grupo



en donde

Y¹ es un grupo alqueno C1-C6 opcionalmente sustituido con

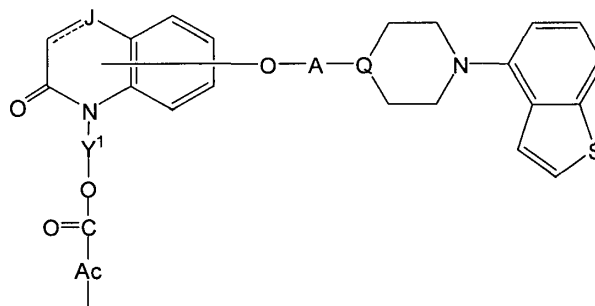
20 (1) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo o
 (2) un grupo alquilo C1-C6,

Y² es un grupo alqueno C1-C6,

25 Y³ es un enlace sencillo o un grupo alqueno C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6,
 R³ es

- 30 (1) un grupo alquilo C1-C30,
 (2) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno,
 (3) un grupo alqueno C2-C30,
 (4) un grupo aminoalquilo C1-C6,
 (5) un grupo cicloalquilo C3-C20,
 (6) un grupo fenilo,
 (7) un grupo fenilalquilo C1-C6,
35 (8) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que
 consiste en un grupo alquilo C1-C6 y un grupo piperidilo,
 (9) un grupo piperidilo sustituido con halógeno,
 (10) un grupo morfolinilo,
 (11) un grupo pirrolidinilo,
40 (12) un grupo tetrahidropiranilo,
 (13) un grupo furilo,
 (14) un grupo tienilo,
 (15) un grupo piridilo,
 (16) un grupo pirimidinilo,
45 (17) un grupo piridazinilo,
 (18) un grupo benzofurilo,
 (19) un grupo quinolilo,
 (20) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilalquilo C1-C6,
 (21) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6,
 (22) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6,
50 (23) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste

en un grupo alquilo C1-C30, un grupo cicloalquilo C3-C20, un grupo cicloalquil(C3-C20)alquilo C1-C6, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilalquilo C1-C6, un grupo fenilalquilo C1-C6, un grupo fenilalcoxi C1-C6, un grupo furilalquilo C1-C6, un grupo piridilalquilo C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
 (24) un grupo aminoalquilo C1-C6 que tiene opcionalmente un grupo alquil(1-C6)carbonilo,
 (25) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6, o
 (26) el siguiente grupo



en donde Ac es un grupo alqueno C1-C30, y los otros símbolos se definen como antes,

R⁴ es

- (1) un grupo alquilo C1-C30,
- (2) un grupo fenilo,
- (3) un grupo fenilalquilo C1-C6,
- (4) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno, o
- (5) un grupo cicloalquilo C3-C20,

R⁵ es

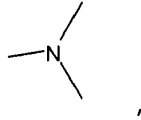
- (1) un hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C1-C6,
- (3) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno,
- (4) un grupo fenilalquilo C1-C6,
- (5) un grupo fenilalcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6,
- (6) un grupo trialquil(C1-C6)sililo,
- (7) un grupo tetrahidropirranilo, o
- (8) un grupo fosfono,

R¹⁰ es

- (2) un grupo alqueno C2-C30,
- (4) un grupo fenilalquilo C1-C6,
- (5) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
- (6) un grupo cicloalquilo C3-C20,
- (7) un grupo aminoalquilo C1-C6 que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo aminoalquil(C1-C6)carbonilo y un grupo alquil(1-C6)carbonilo,
- (8) un grupo pirrolidinilo que tiene opcionalmente un grupo aminoalquil(C1-C6)carbonilo,
- (9) un grupo alcoxi,
- (10) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6,
- (11) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6,
- (12) un grupo fenilalcoxi C1-C6,
- (13) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30, un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo y un grupo fenilalquilo C1-C6,
- (14) un grupo morfolino,
- (15) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6,
- (16) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo, o
- (17) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi;

siempre que cuando

es



en ese caso

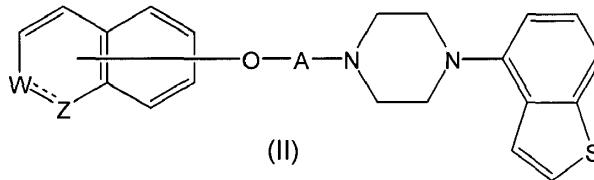
5

R^2 no es un hidrógeno,

o una sal del mismo.

10

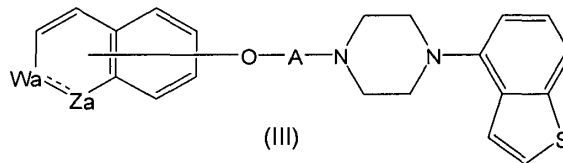
2. El compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula (II)



15

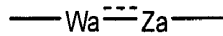
en donde cada símbolo se define como en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

3. El compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula (III)

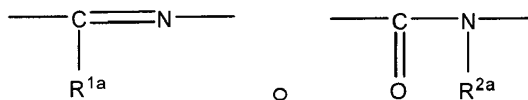


20

en donde



es



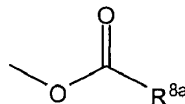
25

en donde

R^{1a} es el siguiente grupo

30

en donde



R^{8a} es

35

(1) un grupo alquilo C1-C30,

(2) un grupo cicloalquilo C3-C20,

(3) un grupo alcoxi C1-C6,

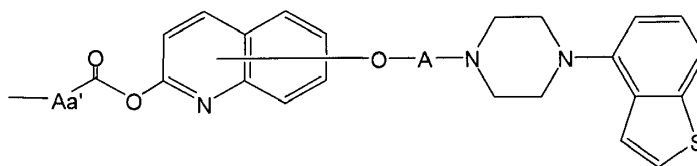
(4) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,

(5) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,

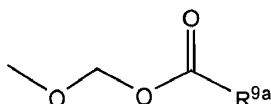
40

(6) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30 y un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo, o

(7) el siguiente grupo



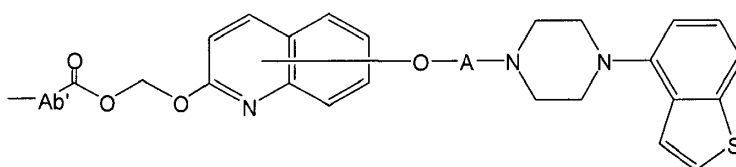
5 en donde Aa' es un grupo alqueno C1-C30, y los otros símbolos se definen como en la reivindicación 1, o el siguiente grupo



10 en donde

R^{9a} es

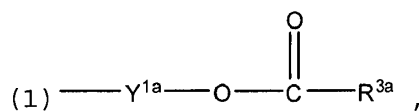
- 15 (1) un grupo alquilo C1-C30,
- (2) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
- (3) un grupo cicloalquilo C3-C20,
- (4) un grupo alcoxi C1-C6,
- (5) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
- (6) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,
- (7) un grupo feniloxi,
- 20 (8) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30,
- (9) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo,
- (10) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6, o
- 25 (11) el siguiente grupo



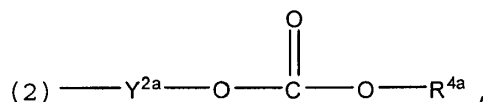
en donde Ab' es un grupo alqueno C1-C30, y los otros símbolos se definen como en la reivindicación 1; R^{2a} es

el siguiente grupo

30



o



35

en donde

Y^{1a} es un grupo alqueno C1-C6,
Y^{2a} es un grupo alqueno C1-C6,

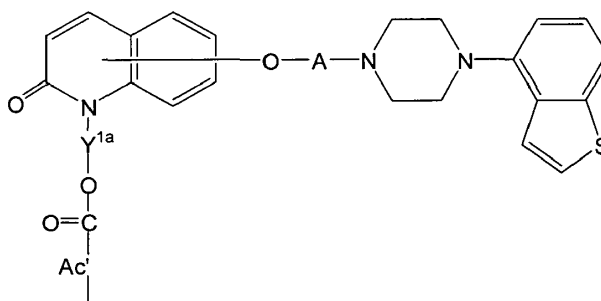
40

R^{3a} es

- 45 (1) un grupo alquilo C1-C30,
- (2) un grupo cicloalquilo C3-C20,
- (3) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6,

- (4) un grupo tetrahidropiraniolo,
 (5) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilalquilo C1-C6,
 (6) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6
 (7) un grupo aminoalquilo C1-C6 que tiene opcionalmente un grupo alquil(1-C6)carbonilo, o
 (8) el siguiente grupo

5



en donde Ac' es un grupo alqueno C1-C30, Y^{1a} es un grupo alqueno C1-C6 y los otros símbolos se definen como en la reivindicación 1,

10

R^{4a} es

- (1) un grupo alquilo C1-C30, o
 (2) un grupo cicloalquilo C3-C20; y

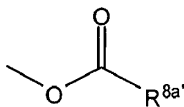
15

A es un grupo alqueno C1-C6,

o una sal del mismo.

20

4. El compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ es el siguiente grupo



en donde

25

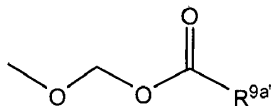
R^{8a'} es

- (1) un grupo alquilo C1-C30,
 (2) un grupo cicloalquilo C3-C20,
 (3) un grupo alcoxi C1-C6,
 (4) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
 (5) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6, o
 (6) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30 y un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo, o

30

35

el siguiente grupo



en donde
 R^{9a'} es

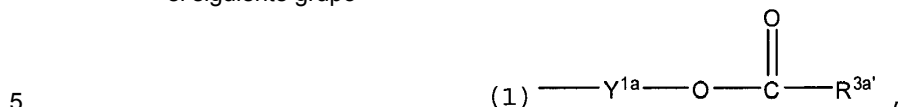
40

- (1) un grupo alquilo C1-C30,
 (2) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo,
 (3) un grupo cicloalquilo C3-C20,
 (4) un grupo alcoxi C1-C6,
 (5) un grupo cicloalquil(C3-C20)oxi,
 (6) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi C1-C6,
 (7) un grupo feniloxi,
 (8) un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C30,

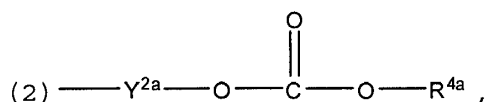
45

- (9) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente un grupo piperidilo, o
 (10) un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6; R² es

el siguiente grupo



o



10 en donde

Y^{1a} es un grupo alquileo C1-C6,
 Y^{2a} es un grupo alquileo C1-C6,

15 R^{3a'} es

- (1) un grupo alquilo C1-C30,
 (2) un grupo cicloalquilo C3-C20
 (3) un grupo piperidilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que
 20 consiste en un grupo alquilo C1-C6,
 (4) un grupo tetrahidropiraniilo,
 (5) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilalquilo C1-C6,
 (6) un grupo alcoxi(C1-C6)alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6
 (7) un grupo aminoalquilo C1-C6 que tiene opcionalmente un grupo alquil(1-C6)carbonilo,

25 R^{4a} es

- (1) un grupo alquilo C1-C30, o
 (2) un grupo cicloalquilo C3-C20;

30 o una sal del mismo.

35 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente y/o un portador farmacéuticamente aceptables.

40 6. Un agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad neurológica del sistema nervioso central, que comprende el compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

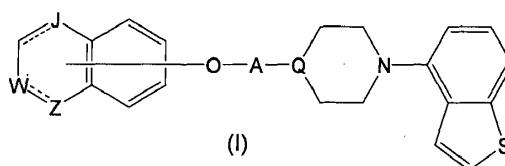
45 7. El agente de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad neurológica del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, alteraciones emocionales, trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, trastorno bipolar, manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de ansiedad, trastorno somatomorfo, trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual, trastorno alimenticio, trastorno del sueño, trastorno de adaptación, trastorno relacionado con el uso de sustancias, anhedonia, delirio, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado con enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo causado por enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo causado por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, cinetosis, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico, síndrome de Tourette, trastorno de tic, trastorno por déficit de atención con hipeactividad, trastorno de la conducta y síndrome de Down.

55 8. El compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

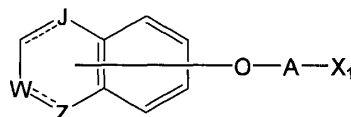
9. El compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurológica del sistema nervioso central.

10. El compuesto heterocíclico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad neurológica del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, alteraciones emocionales, trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, trastorno bipolar, manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de ansiedad, trastorno somatomorfo, trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual, trastorno alimenticio, trastorno del sueño, trastorno de adaptación, trastorno relacionado con el uso de sustancias, anhedonia, delirio, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado con enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo causado por enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo causado por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, cinetosis, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico, síndrome de Tourette, trastorno de tic, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de la conducta y síndrome de Down.

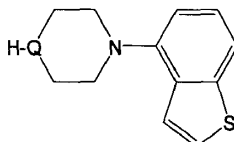
11. Un método para producir un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I)



en donde cada símbolo se define como en la reivindicación 1, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



en donde X_1 es un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a la de un átomo de halógeno, y los otros símbolos se definen como en la reivindicación 1, o una sal del mismo, con un compuesto representado por



en donde Q se define como en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

FIG.1

