

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 232**

51 Int. Cl.:

**C07D 265/36** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2010 PCT/US2010/025687**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.09.2010 WO10099502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2010 E 10746949 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2400968**

54 Título: **Composiciones, síntesis y métodos de utilización de derivados de arilpiperazina**

30 Prioridad:

**26.02.2009 US 155791 P**

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

**13.03.2017**

73 Titular/es:

**REVIVA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
3900 Freedom Circle, Suite 101  
Santa Clara, CA 95054, US**

72 Inventor/es:

**BHAT, LAXMINARAYAN;  
MOHAPATRA, PRABHU, PRASAD y  
ADIEY, KOUACOU**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 605 232 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones, síntesis y métodos de utilización de derivados de arilpiperazina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a derivados de arilpiperazina, a composiciones de derivados de arilpiperazina, y al uso de los derivados de arilpiperazina y de las composiciones de derivados de arilpiperazina. La presente invención se refiere más en particular a compuestos y composiciones de arilpiperazina que son útiles para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia y las psicosis relacionadas, tales como manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista y depresión.

**Antecedentes de la invención**

10 Las medicaciones usadas para tratar los trastornos psicóticos se denominan antipsicóticos. Los antipsicóticos típicos (a veces denominados antipsicóticos convencionales) son una clase de fármacos antipsicóticos de primera generación y se usan para tratar la psicosis, que incluye la esquizofrenia. Los antipsicóticos típicos incluyen clorpromazina (THORAZINE®), flufenazina (PROLIXIN®), haloperidol (HALDOL®), tiotixeno (NAVANE®), trifluoroperazina (STELAZINE®), perfenazina (TRILAFON®), y tioridazina (MELLARIL®). Los antipsicóticos de  
15 segunda generación introducidos en la década de 1990 se denominan antipsicóticos atípicos. En comparación con los antipsicóticos de primera generación, los antipsicóticos atípicos parecen ser igualmente eficaces en la reducción de los síntomas positivos como alucinaciones y delirios, pero pueden ser mejores que los antipsicóticos típicos en la mitigación de los síntomas negativos de la esquizofrenia, tales como apatía, retraimiento, depresión emocional, y similares. Los antipsicóticos atípicos actualmente en uso clínico incluyen Aripiprazol (ABILIFY®), clozapina (CLOZARIL®), risperidona (RISPERDAL®), olanzapina (ZYPREXA®), quetiapina (SEROQUEL®), y ziprasidona (GEODON®).  
20

Los antipsicóticos atípicos tienen una propensión menor a provocar síntomas extrapiramidales (SEP) y discinesia tardía (DT) que los antipsicóticos típicos. Los beneficios adicionales asociados a los antipsicóticos atípicos incluyen un mejor tratamiento de los síntomas negativos, mejor cumplimiento, posibles beneficios para los deterioros  
25 cognitivos, y menores tasas de recidiva. Dentro de la clase de antipsicóticos atípicos, sin embargo, existen diferencias en la eficacia y los efectos secundarios. Clozapina no provoca SEP, y es claramente más eficaz que todos los demás antipsicóticos usados en seres humanos hasta la fecha. Sin embargo, es un fármaco que altera la vida, debido a sus efectos secundarios y a la necesidad de monitorización médica continua, en ciertos países, por la agranulocitosis. Esto ha limitado notablemente su uso. Los otros antipsicóticos atípicos con la mayor cantidad de datos de eficacia son risperidona y olanzapina. Estos fármacos son los antipsicóticos de primera línea usados más habitualmente en la actualidad. Esto se garantiza porque son más eficaces clínicamente que los fármacos convencionales, y mucho más fáciles de usar que clozapina. Sin embargo, tanto risperidona como olanzapina están limitados por los efectos secundarios. Risperidona provoca elevaciones de prolactina, aumento de peso y SEP dependientes de la dosis. El uso de olanzapina está asociado a mucho más aumento de peso, además de  
35 anomalías lipídicas y de glucosa. Quetiapina y Ziprasidona pueden ser alternativas más seguras que risperidona y olanzapina, pero estos fármacos no parecen ser tan eficaces clínicamente como los otros antipsicóticos atípicos. Aripiprazol es uno de una generación nueva de fármacos antipsicóticos atípicos aprobados por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia en noviembre de 2002 (Satyanarayana, C. et al., documento WO 2006/030446; Tsujimori, H. et al., documento WO 2004/063162; Salama, P. et al., documento WO 2004/099152; Wikstorm, H. et al., documento WO 2003/064393). Se aprobó para el tratamiento de la manía aguda y del episodio mixto asociado al trastorno bipolar en marzo de 2005. Aripiprazol no difiere en gran medida de otros antipsicóticos atípicos con respecto a la respuesta, eficacia y tolerabilidad del tratamiento.  
40

Los antipsicóticos atípicos se están usando cada vez más en niños y adolescentes para una diversidad de afecciones psiquiátricas. Las afecciones para las que se prescriben los antipsicóticos atípicos incluyen el trastorno  
45 bipolar, depresión psicótica, esquizofrenia, trastornos generalizados del desarrollo, trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), trastorno negativista desafiante (TND), y trastorno de la conducta. También se usan de manera sintomática para tratar la ira, el insomnio, y la anorexia. Los pacientes más jóvenes parecen tener un riesgo mayor de efectos adversos asociados al tratamiento con antipsicóticos atípicos, en especial el aumento de peso y la diabetes mellitus inducida por fármacos.

50 En general, los antipsicóticos atípicos comparten muchos de los efectos secundarios de los antipsicóticos típicos, que incluyen sedación, acatisia, aumento de peso, síntomas extrapiramidales (SEP), síndrome neuromaligno, y discinesia tardía; la experiencia más prolongada con ellos ha demostrado que es necesario tomar en consideración los riesgos nuevos, tales como el síndrome metabólico y la prolongación de QTc. Se sabe que la prolongación de QTc tiene la responsabilidad potencial de producir arritmias cardíacas mortales de Torsades de Pointes (TdP). Los  
55 efectos metabólicos adversos inducidos por fármacos, tales como el aumento de peso, las anomalías lipídicas, y la diabetes mellitus, se han identificado como un factor de riesgo importante para diversos trastornos médicos que podrían ser responsables de parte de las tasas de morbilidad y mortalidad incrementadas en los pacientes psicóticos tratados con antipsicóticos atípicos.

La farmacología sobre otros objetivos y las interacciones fármaco-fármaco son principalmente responsables de la mayoría de los efectos secundarios adversos asociados a los antipsicóticos atípicos. Todos los fármacos antipsicóticos atípicos que se están usando actualmente para el tratamiento de la esquizofrenia y de los trastornos psicóticos relacionados tienen una escasa selectividad por el objetivo terapéutico. Por ejemplo, se informa que uno de los fármacos antipsicóticos atípicos prescritos de manera más generalizada, olanzapina, y el fármaco antipsicótico atípico más eficaz, clozapina, tienen actividades significativas hacia más de 12 receptores, tales como los receptores de dopamina (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>), serotonina (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, y 5-HT<sub>7</sub>), adrenérgico (alfa 1 y alfa 2), histamina (H<sub>1</sub>), muscarínico (M<sub>1</sub>), transportador de Dopamina (DAT) y transportador de norepinefrina (NET) (Miyamoto et al., Molecular Psychiatry, 2005, 10, 79). De forma similar, también se informa que los otros antipsicóticos atípicos aprobados por la FDA, tales como risperidona y aripiprazol, tienen actividades significativas hacia más de nueve de los receptores mencionados anteriormente. La investigación actual sugiere que los compuestos que exhiben actividad hacia los receptores de dopamina (D<sub>2</sub>) y serotonina (5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>) pueden tener el efecto antipsicótico deseado (Snyder, S. H., Nature 2008, 452, 38-39; Di Pietro, N. C., Seamans, J. K., Pharmacopsychitry 2007, 40(S1), S27-S33; Stark, A. D. et al., Psychopharmacology 2007, 190, 373-382), mientras los compuestos que exhiben una actividad hacia otros receptores como serotonina, 5HT<sub>2C</sub>, histamina (H<sub>1</sub>), y adrenérgico (alfa 1) pueden provocar efectos secundarios adversos, tales como arritmias cardiacas.

Aunque los antipsicóticos atípicos (aripiprazol, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, y ziprasidona) actualmente en uso clínico representan avances significativos en el tratamiento de personas con esquizofrenia, existe la necesidad de nuevos fármacos psicotrópicos con perfiles de seguridad mejorados.

Por lo tanto, el desarrollo de un antipsicótico nuevo que tenga una selectividad mejorada por el objetivo terapéutico respecto de las terapias actualmente disponibles proporcionaría medicinas eficaces y más seguras para el tratamiento de la esquizofrenia y de los trastornos psicóticos relacionados.

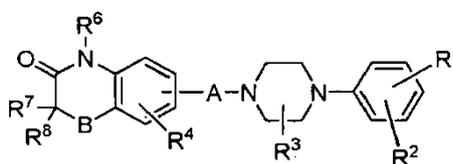
#### Compendio de la invención

La presente invención proporciona compuestos, composiciones, y el uso de estos compuestos y composiciones para el tratamiento de la esquizofrenia y las psicosis relacionadas, tales como manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista y depresión, en el que los compuestos son derivados de arilpiperazina. Se describen métodos para sintetizar tales compuestos de arilpiperazina. También se describen métodos para usar antipsicóticos atípicos basados en arilpiperazina, y composiciones de antipsicóticos atípicos basados en arilpiperazina para el tratamiento de la esquizofrenia y las psicosis relacionadas, tales como manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista y depresión.

Los compuestos de la presente invención proporcionan antipsicóticos nuevos de la siguiente generación que son especialmente eficaces y más seguros para el tratamiento de la esquizofrenia. Son ventajosos, debido a sus perfiles farmacológicos, metabólicos y farmacocinéticos sumamente deseables. Los compuestos de la invención se diseñan:

- 1) para que exhiban afinidad hacia el receptor de dopamina 2 (D<sub>2</sub>);
- 2) para que exhiban afinidad hacia el receptor de serotonina 1A (5-HT<sub>1A</sub>);
- 3) para que exhiban afinidad hacia el receptor de serotonina 2A (5-HT<sub>2A</sub>);
- 4) para que formen metabolito(s) terapéuticamente inactivo(s) o menos activo(s).

En un aspecto, la presente invención proporciona derivados de arilpiperazina que comprenden los compuestos de Fórmula (1):



Fórmula 1

en donde:

A es -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en donde n es un número entero de 1 a 7;

B es O, S, o NR<sup>5</sup>;

cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, o alcoxi; y

cada R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido,

- heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, acilalquioxycarbonilo, aciloxialquioxycarbonilo, acilalquioxycarbonilamino, aciloxialquioxycarbonilamino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilamino, alquilsulfínico, alquilsulfónico, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilalcoxi, arilalcoxycarbonilalquilamino, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilalquilamino, carboxi, carbamilo, carbamato, carbonato, ciano, halógeno, heteroariloxycarbonilo, hidroxí, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida, en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  y A pueden estar sustituidos opcionalmente con isótopos seleccionados del grupo que consiste en  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (trítio)  $^{13}\text{C}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ , y  $^{35}\text{S}$ , y en donde sustituido se refiere a uno o más átomos de hidrógeno que están sustituidos independientemente con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
- X,  $-\text{R}^{54}$ ,  $-\text{O}^-$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{OR}^{54}$ ,  $-\text{SR}^{54}$ ,  $-\text{S}$ ,  $=\text{S}$ ,  $-\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ ,  $=\text{NR}^{54}$ ,  $-\text{CX}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OCN}$ ,  $-\text{SCN}$ ,  $-\text{NO}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{N}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{54}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{54}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{O})_2$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{54})(\text{OR}^{55})$ ,  $-(\text{O})\text{R}^{54}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{54}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{54}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{54}$ ,  $-\text{NR}^{56}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ ,  $-\text{NR}^{57}\text{C}(\text{NR}^{56})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ , y  $-\text{C}(\text{NR}^{56})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ , en donde cada X es independientemente un halógeno; y cada  $\text{R}^{54}$ ,  $\text{R}^{55}$ ,  $\text{R}^{56}$  y  $\text{R}^{57}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En un aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente descripción.

- En un aspecto de la invención, se describen compuestos para el uso en métodos de tratamiento de psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista o depresión, que comprende administrar a un paciente que lo necesita los compuestos de la presente descripción.

En un aspecto de la invención, se usan los compuestos o las composiciones de la presente descripción para tratar psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista o depresión.

- En un aspecto de la invención, se usan los compuestos de presente descripción en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista o depresión.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y al uso de derivados y composiciones de arilpiperazina para tratar la esquizofrenia y las psicosis relacionadas, tales como manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista y depresión.

### Definiciones

A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos usados en esta solicitud, que incluye la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones proporcionadas a continuación. Cualquier término no definido directamente en la presente memoria se entenderá que tiene el significado asociado habitualmente con él, tal como se entiende en la técnica de la presente descripción.

- Se debe indicar que, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una", "uno" y "el/la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera.

- Se puede hallar la definición de los términos químicos habituales en las obras de referencia, que incluyen Carey y Sundberg (1992) "Advanced Organic Chemistry 3rd Ed." Vols. A y B, Plenum Press, Nueva York. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otra manera, los métodos convencionales de espectroscopía de masas, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la experiencia en la técnica. Las composiciones y formulaciones descritas en la presente memoria se pueden poner en práctica empleando los excipientes y las sales farmacéuticamente aceptables disponibles en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990).

- "Compuestos de la invención" se refiere a los compuestos abarcados por la Fórmula estructural (1) como se describe en la presente memoria. Los compuestos de la invención se pueden identificar por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico se contradicen, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles, y por lo tanto pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de enlace doble (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereoisómeros. Por lo tanto, las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, que incluyen la forma estereoisoméricamente pura (p.ej., geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura), y las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes mediante el uso de técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral muy conocidas para el técnico experto. Los compuestos de la invención pueden existir también en varias formas tautoméricas, que incluyen la

forma enol, la forma ceto y las mezclas de las mismas. Por lo tanto, las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. Los compuestos de la invención también incluyen los compuestos marcados de manera isotópica en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica hallada convencionalmente en naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ . Además, se debería entender, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos de la invención, que los paréntesis o guiones indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula.

"Composición de la invención" se refiere a al menos un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, con el que se administra el compuesto a un paciente. Cuando se administran a un paciente, los compuestos de la invención se administran en forma aislada, lo que significa separados de una mezcla de reacción orgánica sintética.

"Alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente, saturado o insaturado, de cadena ramificada, lineal o cíclica obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino originario. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo, cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

El término "alquilo" pretende incluir de manera específica radicales que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces simples carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces triples carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces simples, dobles y triples carbono-carbono. Cuando se declara un nivel específico de saturación, se usan las expresiones "alcanilo", "alquenilo", y "alquinilo". Preferiblemente, un grupo alquilo comprende 1-20 átomos de carbono, más preferiblemente, de 1 a 10 átomos de carbono.

"Alcanilo" se refiere a un radical alquilo saturado de cadena ramificada, lineal o cíclica obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano originario. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero sin limitación, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquenilo" se refiere a un radical alquilo insaturado de cadena ramificada, lineal o cíclica que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alqueno originario. El grupo puede estar en la conformación cis o trans alrededor de el/los enlace(s) doble(s). Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo, cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquinilo" se refiere a un radical alquilo insaturado de cadena ramificada, lineal o cíclica que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alquino originario. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero sin limitación, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

"Acilo" se refiere a un radical  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ , en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

"Aciloxialquiloalquiloalquilo" se refiere a un radical  $-\text{C}(\text{O})\text{OCR}'\text{R}''\text{OC}(\text{O})\text{R}'''$ , en el que R', R'', y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$  y similares.

"Acilalquiloalquiloalquilo" se refiere a un radical  $-\text{C}(\text{O})\text{OCR}'\text{R}''\text{C}(\text{O})\text{R}'''$ , en el que R', R'', y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$  y similares.

similares.

5 "Aciloxialquilocarbonilamino" se refiere a un radical  $-NRC(O)OCR'R''OC(O)R'''$ , en el que R, R', R'', y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación,  $-NHC(O)OCH_2OC(O)CH_3$ ,  $-NHC(O)OCH_2OC(O)CH_2CH_3$ ,  $-NHC(O)OCH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$ ,  $-NHC(O)OCH(CH_3)OC(O)C_6H_5$  y similares.

10 "Acilalquilocarbonilamino" se refiere a un radical  $-NRC(O)OCR'R''C(O)R'''$ , en el que R, R', R'', y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación,  $-NHC(O)OCH_2C(O)CH_3$ ,  $-NHC(O)OCH_2C(O)CH_2CH_3$ ,  $-NHC(O)OCH(CH_3)C(O)CH_2CH_3$ ,  $-NHC(O)OCH(CH_3)C(O)C_6H_5$  y similares.

"Acilamino" se refiere a "amida", como se define en la presente memoria.

15 "Alquilamino" significa un radical  $-NHR$  en el que R representa un grupo alquilo o cicloalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metilamino, etilamino, 1-metiletilamino, ciclohexilamino y similares.

20 "Alcoxi" se refiere a un radical  $-OR$  en el que R representa un grupo alquilo o cicloalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi y similares.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un radical  $-C(O)$ -alcoxi en el que alcoxi es como se define en la presente memoria.

25 "Alcoxicarbonilalcoxi" se refiere a un radical  $-OCR'R''C(O)$ -alcoxi en el que alcoxi es como se define en la presente memoria. De forma similar, en el que R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación,  $-OCH_2C(O)OCH_3$ ,  $-OCH_2C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(C_6H_5)C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_2C_6H_5)C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-OC(CH_3)(CH_3)C(O)OCH_2CH_3$ , y similares.

30 "Alcoxicarbonilalquilamino" se refiere a un radical  $-NRCR'R''C(O)$ -alcoxi en el que alcoxi es como se define en la presente memoria. De forma similar, en el que R, R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación,  $-NHCH_2C(O)OCH_3$ ,  $-N(CH_3)CH_2C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-NHCH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-NHCH(C_6H_5)C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-NHCH(CH_2C_6H_5)C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-NHC(CH_3)(CH_3)C(O)OCH_2CH_3$ , y similares.

35 "Alquilsulfonilo" se refiere a un radical  $-S(O)_2R$  en el que R es un grupo alquilo o cicloalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, y similares.

40 "Alquilsulfinito" se refiere a un radical  $-S(O)R$  en el que R es un grupo alquilo o cicloalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metilsulfinito, etilsulfinito, propilsulfinito, butilsulfinito, y similares.

45 "Alquiltio" se refiere a un radical  $-SR$  en el que R es un grupo alquilo o cicloalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, y similares.

50 "Amida" o "acilamino" se refiere a un radical  $-NR'C(O)R''$ , en el que R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetilcarbonilamino, benzoilamino, bencilcarbonilamino y similares.

"Amino" se refiere al radical  $-NH_2$ .

"Arilo" se refiere a un radical de hidrocarburo aromático monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático originario. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, los grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleideno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno, y similares. Preferiblemente, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente entre 6 y 12 átomos de carbono.

"Aralalquilo" se refiere a un alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, en general un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , está sustituido con un grupo arilo. En general, los grupos arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se declaran restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalqueno y/o arilalquinilo. Preferiblemente, un grupo arilalquilo es arilalquilo( $C_6-C_{30}$ ), p.ej., el resto alcanilo, alqueno o alquino del grupo arilalquilo es ( $C_1-C_{10}$ ) y el resto arilo es ( $C_6-C_{20}$ ), más preferiblemente, un grupo arilalquilo es arilalquilo( $C_6-C_{20}$ ), p.ej., el resto alcanilo, alqueno o alquino del grupo arilalquilo es ( $C_1-C_8$ ) y el resto arilo es ( $C_6-C_{12}$ ).

"Aralalcoxi" se refiere a un radical -O-arilalquilo en el que arilalquilo es como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.

"Aralalcoxicarbonilalcoxi" se refiere a un radical -OCR'R"C(O)-arilalcoxi en el que arilalcoxi es como se define en la presente memoria. De forma similar, en el que R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, -OCH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, y similares.

"Aralalcoxicarbonilalquilamino" se refiere a un radical -NR'CR'R"C(O)-arilalcoxi en el que arilalcoxi es como se define en la presente memoria. De forma similar, en el que R, R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, -NHCH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, y similares.

"Ariloxicarbonilo" se refiere al radical -C(O)-O-arilo en el que arilo se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.

"Ariloxicarbonilalcoxi" se refiere a un radical -OCR'R"C(O)-ariloxi en el que ariloxi es como se define en la presente memoria. De forma similar, en el que R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, -CH<sub>2</sub>C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, y similares.

"Ariloxicarbonilalquilamino" se refiere a un radical -NR'CR'R"C(O)-ariloxi en el que ariloxi es como se define en la presente memoria. De forma similar, en el que R, R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, -NHCH<sub>2</sub>C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, y similares.

"Carbamoilo" se refiere al radical -C(O)NRR en el que cada grupo R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.

"Carbamato" se refiere a un radical -NR'C(O)OR", en el que R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metilcarbamato (-NHC(O)OCH<sub>3</sub>), etilcarbamato (-NHC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), bencilcarbamato (-NHC(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), y similares.

"Carbonato" se refiere a un radical -OC(O)OR, en el que R es alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido

opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, carbonato de metilo (-C(O)OCH<sub>3</sub>), carbonato de ciclohexilo (-C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), carbonato de fenilo (-C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), carbonato de bencilo (-C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), y similares.

"Carboxi" significa el radical -C(O)OH.

5 "Ciano" significa el radical -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical alquilo cíclico sustituido o sin sustituir. Cuando se declara un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo" o "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, los grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y similares. En una realización preferida, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), más preferiblemente cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>).

10 "Cicloheteroalquilo" se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están sustituidos independientemente con los mismos o diferentes heteroátomos. Los heteroátomos típicos para sustituir el/los átomo(s) de carbono incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se declara un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloheteroalcanilo" o "cicloheteroalquenilo". Los grupos cicloheteroalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, los grupos derivados de epóxidos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, y similares.

"Cicloheteroalcoxycarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-OR en el que R es cicloheteroalquilo como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.

20 "Dialquilamino" significa un radical -NRR' en el que R y R' representan independientemente un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, dimetilamino, metiletilamino, di-(1-metiletil)amino, (ciclohexil)(metil)amino, (ciclohexil)(etil)amino, (ciclohexil)(propil)amino, y similares.

25 "Derivado de un fármaco" se refiere a un fragmento que está relacionado estructuralmente con tal fármaco. La estructura del fragmento es idéntica al fármaco, excepto porque un átomo de hidrógeno unido a un heteroátomo (N o O) se ha sustituido con un enlace covalente a otro grupo (en general, un pro-resto). Obsérvese que cuando un fármaco es una forma de sal de un ácido carboxílico, fosfónico o fosfórico, el fragmento estructural correspondiente derivado de tal fármaco se considera que deriva de la forma ácida protonada.

30 "Fármaco" se refiere a un compuesto que exhibe utilidad terapéutica y/o profiláctica y/o diagnóstica cuando se administra en cantidades eficaces a un paciente o un mamífero.

"Éster" se refiere a un radical -C(O)OR, en el que R es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, éster metílico (-C(O)OCH<sub>3</sub>), éster ciclohexílico (-C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), éster fenílico (-C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), éster bencílico (-C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), y similares.

40 "Éter" se refiere a un radical -OR, en el que R es alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo, o yodo.

45 "Heteroalcoxi" significa un radical -O-heteroalquilo en el que heteroalquilo es como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.

50 "Heteroalquilo, Heteroalcanilo, Heteroalquenilo, Heteroalquinilo" se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están sustituidos independientemente con el mismo o diferentes grupos heteroatómicos. Los grupos heteroatómicos típicos incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -OS-, -NR'-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR'-, -PH-, -P(O)<sub>2</sub>-, -O-P(O)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SnH<sub>2</sub>-, y similares, en los que R' es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.

"Heteroarilo" se refiere a un radical heteroaromático monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillo heteroaromático originario. Los grupos heteroarilo típicos

- incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol, carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares. Preferiblemente, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 miembros, y en particular se prefiere un heteroarilo de 5-10 miembros. Los grupos heteroarilo preferidos son los derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.
- "Heteroariloxicarbonilo" se refiere a un radical  $-C(O)-OR$  en el que R es heteroarilo como se define, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.
- "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, en general un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , está sustituido con un grupo heteroarilo. Cuando se declaran restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. Preferiblemente, el radical heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-30 carbonos, p.ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo tiene 1-10 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 miembros, más preferiblemente, un heteroarilalquilo de 6-20 miembros, p.ej., el resto de alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo tiene 1-8 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-12 miembros.
- "Hidroxi" significa el radical  $-OH$ .
- "Oxo" significa el radical divalente  $=O$ .
- Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase Mammalia: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de indias, y similares. Los ejemplos de animales que no son mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves, peces y similares. El término no indica una edad o sexo particulares.
- "Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por cualquier agencia reguladora del gobierno federal o estatal o listado en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea reconocida en general para el uso en animales, y más en particular en seres humanos.
- "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención, que es farmacéuticamente aceptable y posee la actividad farmacológica deseada del compuesto originario. Dichas sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto originario se sustituye por un ión metálico, p.ej., un ión metálico alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o los compuestos coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.
- "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención.
- "Fosfato" se refiere a un radical  $-OP(O)(OR')(OR'')$ , en el que R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.
- "Fosfonato" se refiere a un radical  $-P(O)(OR')(OR'')$ , en el que R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.
- "Prevenir" o "Prevención" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, provocar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero que todavía no experimenta o exhibe los síntomas de la

enfermedad).

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que cuando se unen a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene esa reactividad. Se pueden hallar ejemplos de grupos protectores en Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxi-carbonilo ("Fmoc"), nitroveratrilocarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tales como bencilo, y éteres de trialkilsililo y éteres de alilo.

"Racemato" se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros de una molécula quiral.

"Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos independientemente con el mismo o diferentes sustituyente(s). Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R<sup>54</sup>, -O<sup>-</sup>, =O, -OR<sup>54</sup>, -SR<sup>54</sup>, -S, =S, -NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, =NR<sup>54</sup>, -CX<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>54</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>54</sup>, -P(O)(O-)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>54</sup>)(OR<sup>55</sup>), -C(O)R<sup>54</sup>, -C(S)R<sup>54</sup>, -C(O)OR<sup>54</sup>, -C(O)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(S)OR<sup>54</sup>, -NR<sup>56</sup>C(O)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, -NR<sup>56</sup>C(S)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, -NR<sup>57</sup>C(NR<sup>56</sup>)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, y -C(NR<sup>56</sup>)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, en los que cada X es independientemente un halógeno; cada R<sup>54</sup>, R<sup>55</sup>, R<sup>56</sup> y R<sup>57</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, -C(O)R<sup>58</sup> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup> u opcionalmente R<sup>58</sup> y R<sup>59</sup> junto con el átomo al que ambos están unidos forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y R<sup>58</sup> y R<sup>59</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido.

"Sulfato" se refiere a un radical -OS(O)(O)OR, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.

"Sulfonamida" se refiere a un radical -S(O)(O)NR'R", en el que R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria, u opcionalmente R' y R" junto con el átomo al que están unidos forman un cicloheteroalquilo o anillo cicloheteroalquilo sustituido. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, un grupo azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-(NR''')-piperazinilo o imidazolilo, en el que dicho grupo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. R''' hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.

"Sulfonato" se refiere a un radical -S(O)(O)OR, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.

"Tio" significa el radical -SH.

"Tioéter" se refiere a un radical -SR, en el que R es alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria.

"Tratar" o "Tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser perceptible por el paciente. En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad o el trastorno, físicamente (p.ej., la estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente, (p.ej., la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o el trastorno.

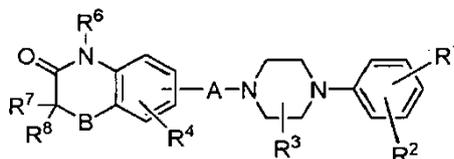
"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento de tal enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del paciente a tratar, y la puede determinar un experto en la técnica sin excesiva experimentación.

A continuación se hará referencia detallada a las realizaciones preferidas de la invención. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones preferidas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas

realizaciones preferidas.

Compuestos de la invención

En un aspecto de la presente invención, se describen compuestos de Fórmula (1):



Fórmula 1

5 en donde:

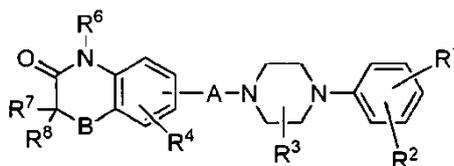
A es  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-(CH_2)_n-$ ,  $-S-(CH_2)_n-$ ,  $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-NH-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nOCH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2S(O)(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-S-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-H-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$ ,  $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$ , o  $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$ , en los que n es un número entero de 1 a 7;

B es O, S, S(O)(O), o  $NR^5$ ; y

15 cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^8$  es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, acilalquiloxycarbonilo, aciloxialquiloxycarbonilo, acilalquiloxycarbonilamino, aciloxialquiloxycarbonilamino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilamino, alquilasulfinilo, alquilsulfonylo, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilalcoxi, arilalcoxycarbonilalquilamino, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilalquilamino, carboxi, carbamoilo, carbamato, carbonato, ciano, halo, heteroariloxycarbonilo, hidroxilo, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida, en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  y A pueden estar sustituidos opcionalmente con isótopos que incluyen, pero sin limitación,  $^2H$  (deuterio),  $^3H$  (tritio),  $^{13}C$ ,  $^{36}Cl$ ,  $^{18}F$ ,  $^{15}N$ ,  $^{17}O$ ,  $^{18}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ , y  $^{35}S$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En otro aspecto, se describen compuestos de Fórmula (1a):



Fórmula 1a

25 en donde:

A es  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-(CH_2)_n-$ ,  $-S-(CH_2)_n-$ ,  $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-NH-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nO-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-S-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$ ,  $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$ , o  $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$ , en los que n es un número entero de 1 a 7;

B es O, S, S(O)(O), o  $NR^5$ ; y

35 cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^8$  es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, acilalquiloxycarbonilo, aciloxialquiloxycarbonilo, acilalquiloxycarbonilamino; aciloxialquiloxycarbonilamino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilamino, alquilasulfinilo, alquilsulfonylo, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilalcoxi, arilalcoxycarbonilalquilamino, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilalquilamino, carboxi, carbamoilo, carbamato, carbonato, ciano, halo, heteroariloxycarbonilo, hidroxilo, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida, en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  y A pueden estar sustituidos opcionalmente con isótopos que incluyen, pero sin limitación,  $^2H$  (deuterio),  $^3H$

(tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ , y  $^{35}\text{S}$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos.

En otro aspecto de la invención, A es  $-(\text{CH}_2)_n-$ .

A es  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ , o  $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

- 5 En otro aspecto de la invención, A es  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$  o  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

En otro aspecto de la invención, B es O.

En otro aspecto de la invención,  $\text{R}^4$  es H.

En otro aspecto de la invención, cada uno de  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  es independientemente H, halógeno, haloalquilo o alcoxi.

- 10 Los compuestos de esta invención descritos en la presente memoria pueden tener una o más de las características o propiedades siguientes:

(a) Los compuestos de la invención pueden tener afinidad hacia receptores de dopamina  $\text{D}_2$ ;

(b) Los compuestos de la invención pueden tener afinidad hacia receptores de serotonina  $5\text{-HT}_{1A}$ ;

(c) Los compuestos de la invención pueden tener afinidad hacia receptores de serotonina  $5\text{-HT}_{2A}$ ;

- 15 (d) El/los metabolito(s) primario(s), independientemente de las propiedades electrofisiológicas del fármaco originario, tiene, o tienen, una actividad inhibitoria insignificante en el canal de potasio HERG (gen relacionado con éter a go-go) a la concentración terapéutica normal del fármaco originario en plasma (p.ej. la concentración del metabolito debe ser al menos cinco veces mayor que la concentración terapéutica normal del compuesto originario antes de que se observe actividad en el canal de potasio HERG);

- 20 (e) Los compuestos de la invención, así como los metabolitos de los mismos, no provocan o tienen una incidencia reducida de interacción metabólica fármaco-fármaco (DDI) cuando se coadministran con otros fármacos;

(f) Los compuestos de la invención, así como los metabolitos de los mismos, no elevan sustancialmente los valores de los análisis de la función hepática (LFT) cuando se administran solos;

- 25 (g) La biodisponibilidad oral de los compuestos es coherente con la administración oral mediante el uso de las formulaciones orales farmacológicas habituales; sin embargo, los compuestos, y las composiciones de los mismos, se pueden administrar también mediante el uso de cualquier sistema de administración que produzca niveles sanguíneos constantes y controlables a lo largo del tiempo.

- 30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos que tienen dos o más de las características o propiedades anteriormente identificadas. En otro aspecto, la invención proporciona compuestos que tienen al menos tres o más de las propiedades o características anteriormente identificadas. Preferiblemente, los compuestos de la invención tienen las siete características o propiedades.

- 35 Los expertos en la técnica pueden hacer fácilmente modificaciones adicionales de los compuestos descritos en la presente memoria. Así, los análogos y las sales de los compuestos ejemplificados están dentro del alcance de la presente invención. Con el conocimiento de los compuestos de la presente invención, los técnicos expertos pueden usar procedimientos conocidos para sintetizar estos compuestos a partir de sustratos disponibles. Tal como se usa en esta solicitud, el término "análogos" se refiere a compuestos que son sustancialmente iguales que otro compuesto, pero que se pueden haber modificado, por ejemplo, añadiendo grupos secundarios adicionales. El término "análogos", tal como se usa en esta solicitud, también se puede referir a compuestos que son sustancialmente iguales que otro compuesto, pero que tienen sustituciones atómicas o moleculares en ciertas localizaciones del compuesto.

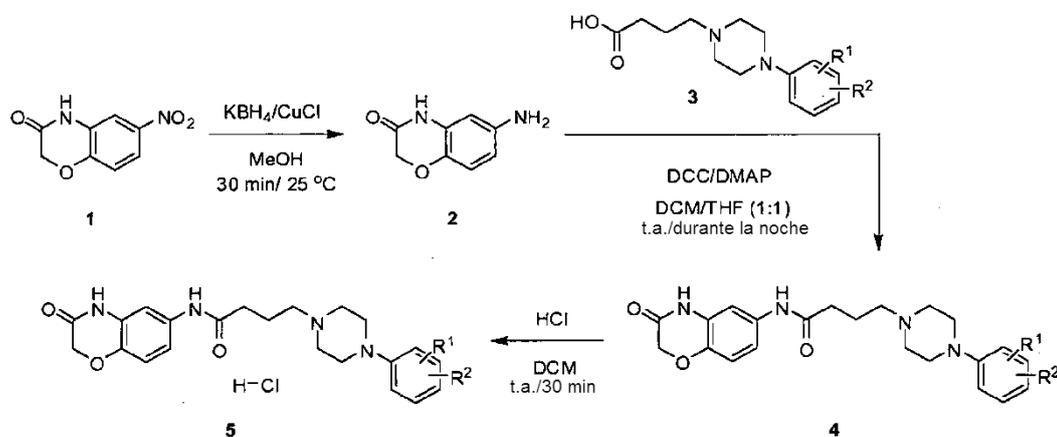
- 40 La presente invención se refiere además a compuestos aislados enantioméricamente, y a composiciones que comprenden los compuestos. Las formas enantioméricas aisladas de los compuestos de la invención están sustancialmente exentas entre sí (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, las formas "R" de los compuestos están sustancialmente exentas de las formas "S" de los compuestos y están, así, en exceso enantiomérico de las formas "S". A la inversa, las formas "S" de los compuestos están sustancialmente exentas de las formas "R" de los compuestos y están, así, en exceso enantiomérico de las formas "R". En una realización de la invención, los compuestos enantioméricos aislados están en exceso enantiomérico en al menos alrededor de un 80%. Así, por ejemplo, los compuestos están en exceso enantiomérico en al menos alrededor de un 90%, preferiblemente en exceso enantiomérico en al menos alrededor de un 95%, más preferiblemente en exceso enantiomérico en al menos alrededor de un 97%, o aún más preferiblemente, en exceso enantiomérico en al menos alrededor de un 99% o más del 99%.

## Síntesis de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden obtener por medio de los métodos sintéticos ilustrados en los Esquemas 1-2. Se han descrito varios métodos en la técnica para la síntesis de derivados de arilpiperazina. Los materiales de partida y los bloques de construcción útiles para preparar los compuestos de la invención y los intermedios de los mismos están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos sintéticos muy conocidos (véase, p.ej., Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 4ª ed., 2006); Harrison et al "Compendium of Synthetic Organic Methods", vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry, Fráncfort, Alemania; Feiser et al, "Reagents for Organic Synthesis", Volúmenes 1-45, Karger, 1991; March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley Interscience, 4ª ed., 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH Publishers, 2ª ed., 1999; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1ª ed., 1995). Otros métodos para la síntesis de los derivados de arilpiperazina descritos en la presente memoria se describen en la técnica o serán fácilmente evidentes para el técnico experto a la vista de las referencias proporcionadas anteriormente, y se pueden usar para sintetizar los compuestos de la invención. Por lo tanto, los métodos presentados en los Esquemas de la presente memoria son ilustrativos más que exhaustivos.

En un método, se prepararon derivados de arilpiperazina que comprenden la Fórmula (1) como se describe en el Esquema 1. El bloque de construcción de partida 6-nitrobenzoxazinona 1 se adquirió del proveedor comercial Sigma-Aldrich. El compuesto 1 se puede sintetizar también a partir de un método muy conocido en la bibliografía. La reducción del resto nitró del compuesto 1 mediante el uso de un agente reductor como borohidruro potásico ( $\text{KBH}_4$ ) en presencia de un ácido de Lewis suave, cloruro de cobre (I) ( $\text{CuCl}$ ), en un disolvente prótico tal como metanol proporcionó 6-aminobenzoxazinona 2. La benzoxazinona 4 objetivo se preparó acoplado la amina 2 con un ácido carboxílico adecuado 3 en condiciones de acoplamiento convencionales mediante el uso de diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente de acoplamiento en presencia de una base suave 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP) en un medio de disolvente aprótico polar. El ácido carboxílico 3 se preparó mediante la alquilación de una arilpiperazina adecuada con un éster de ácido bromocarboxílico adecuado seguido de saponificación. El derivado de benzoxazinona 4 se convirtió en la sal de hidrocloreuro 5 mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en condiciones convencionales. Las benzoxazinonas 4 se pueden convertir también en otra forma de sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido carboxílico alifático inferior, mediante el uso de métodos muy conocidos en el campo.

Esquema 1

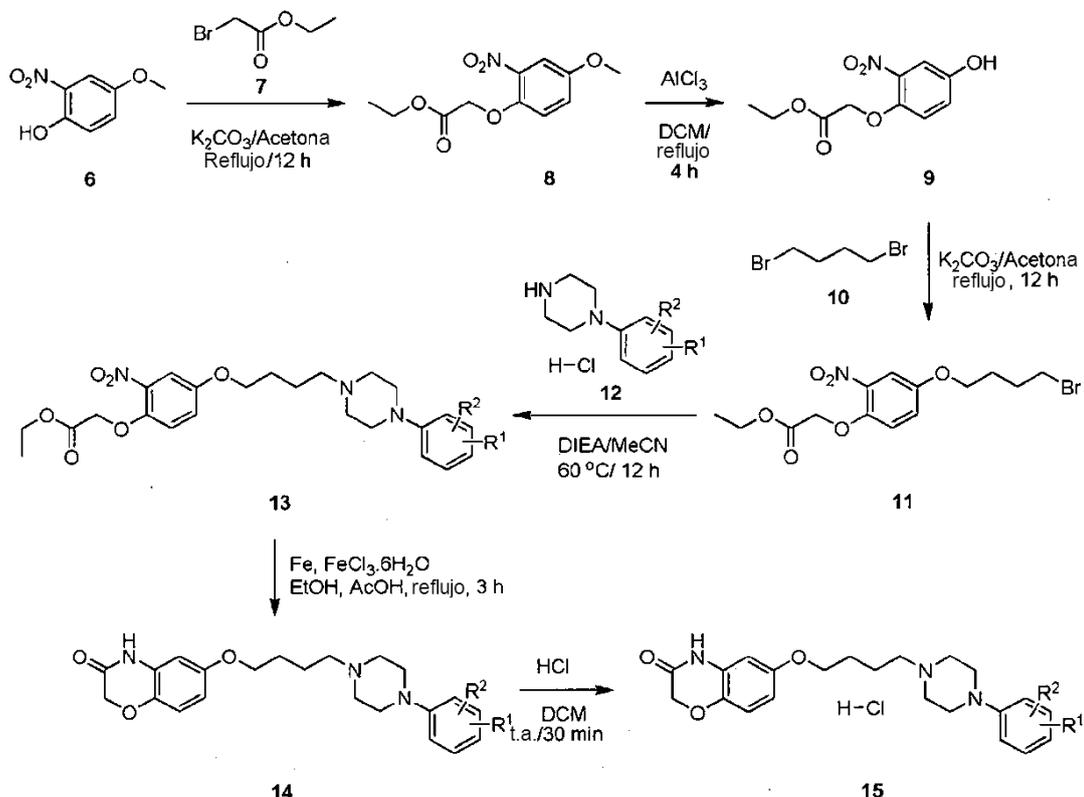


a)  $\text{R}^1 = 2\text{-OMe}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  
 b)  $\text{R}^1 = 2\text{-Cl}$ ,  $\text{R}^2 = 3\text{-Cl}$

En otro método, se prepararon derivados de arilpiperazina que comprenden la Fórmula (1) como se describe en el Esquema 2. El bloque de construcción de partida 4-metoxi-2-nitrofenol 6 se adquirió del proveedor comercial Sigma-Aldrich. El nitrofenol 6 se alquiló con bromoacetato de etilo 7 calentando en acetona en presencia de una base suave de carbonato potásico ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) para proporcionar el éster 8. El éster 8 se trató con cloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ) en diclorometano anhidro a temperatura de reflujo para obtener el derivado de nitrofenol 9 correspondiente. El compuesto 11 se preparó alquilando el nitrofenol 9 con 1,4-dibromobutano 10 en condiciones de reacción idénticas a las descritas para preparar el compuesto 8 (Esquema 2). La reacción del compuesto 11 con arilpiperazina 12 en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIEA) en acetonitrilo a aproximadamente 60-70 °C durante 8 a 16 h proporcionó el compuesto 13. El compuesto 13, cuando se sometió a condiciones reductoras con el uso de cloruro de hierro (III) en presencia de hierro metálico en una mezcla de disolventes de etanol y ácido acético a temperatura de reflujo, proporcionó la benzoxazinona 14 correspondiente, que se convirtió en la sal de hidrocloreuro 15 mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en condiciones convencionales. Otras condiciones de reducción convencionales del grupo nitró, como la hidrogenación en presencia de catalizador de paladio sobre carbono activo ( $\text{Pd/C}$ ), también proporcionaron el producto ciclado 14 correspondiente. Las benzoxazinonas 14 se pueden convertir

también en otra forma de sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido carboxílico alifático inferior, mediante el uso de métodos muy conocidos en el campo.

Esquema 2



##### 5 Usos terapéuticos de los compuestos de fórmula estructural (1)

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y al uso de compuestos basados en arilpiperazina y composiciones para tratar la esquizofrenia y las psicosis relacionadas, tales como manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista y depresión. Se describen métodos para sintetizar tales agentes antipsicóticos basados en arilpiperazina. También se describen métodos para el uso de agentes antipsicóticos basados en arilpiperazina y composiciones de agentes antipsicóticos basados en arilpiperazina para tratar la esquizofrenia y las psicosis relacionadas, tales como manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista y depresión.

De acuerdo con la invención, se administra un compuesto y/o una composición que contiene un compuesto de Fórmula estructural (1) a un paciente, preferiblemente un ser humano, que padece esquizofrenia. Además, en ciertas realizaciones, los compuestos y/o composiciones de la invención se administran a un paciente, preferiblemente un ser humano, como tratamiento o medida preventiva contra la manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista y depresión.

Así, los expertos en la técnica pueden ensayar y usar fácilmente los compuestos y/o composiciones que contienen el/los compuesto(s) de Fórmula estructural (1) para tratar una afección médica para la que se desea un antipsicótico.

##### Administración terapéutica/profiláctica

Los compuestos, y/o las composiciones que contienen el/los compuestos(s), de Fórmula estructural (1) se pueden usar de manera ventajosa en la medicina humana. Como se describió previamente con detalle anteriormente, los compuestos y las composiciones que contienen el/los compuesto(s) de Fórmula estructural (1) son útiles para el tratamiento de la esquizofrenia y las psicosis relacionadas, tales como manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista y depresión.

Cuando se usan para tratar o prevenir la enfermedad o trastornos anteriores, los compuestos y/o composiciones de la invención se pueden administrar o aplicar individualmente, en combinación con otros agentes. Los compuestos y/o composiciones de la invención también se pueden administrar o aplicar individualmente, en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos, que incluyen otros compuestos y/o composiciones de la invención.

La presente invención proporciona compuestos y composiciones para el uso en métodos de tratamiento y profilaxis mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición y/o

compuesto de la invención. El paciente puede ser un animal, más preferiblemente es un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

5 Los presentes compuestos y/o composiciones de la invención, que comprenden uno o más compuestos y/o composiciones de la invención, se administran preferiblemente de manera oral. Los compuestos y/o composiciones de la invención también se pueden administrar mediante cualquier otra vía adecuada, por ejemplo, mediante infusión o inyección rápida, mediante absorción a través de las capas epiteliales o mucocutáneas (p.ej., mucosa oral, rectal y mucosa intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de administración (p.ej., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc.), que se pueden usar para administrar un compuesto y/o composición de la invención. Los métodos de administración incluyen, pero sin limitación, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, mediante inhalación, o de manera tópica, en particular en los oídos, nariz, ojos o piel.

10 En particular, en las realizaciones preferidas, los compuestos y/o composiciones de la invención se pueden administrar por medio de sistemas de liberación sostenida, preferiblemente sistemas de liberación sostenida oral. En una realización, se puede usar una bomba (véase, Langer, anteriormente mencionado; Sefton, 1987, CRC Crit. RefBiomed. Eng. 14:201; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574).

15 En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos (véase, "Medical Applications of Controlled Release", Langer y Wise (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; véase también Levy et al., 1985, Science 228:190; Doring et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al, 1989, J. Neurosurg. 71:105). En una realización preferida, se usan materiales poliméricos para la administración oral de liberación sostenida. Los polímeros preferidos incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa (la más preferida, hidroxipropilmetilcelulosa). Se han descrito otros éteres de celulosa preferidos en la técnica (Bamba et al., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

20 En otra realización, se pueden usar preparaciones con revestimiento entérico para la administración oral de liberación sostenida. Los materiales de revestimiento preferidos incluyen polímeros con una solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por el pH), polímeros con una velocidad de hinchamiento, disolución o erosión lenta o dependiente del pH, (es decir, liberación controlada por tiempo), polímeros que se degradan mediante enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas), y polímeros que forman capas firmes que se destruyen mediante un incremento de la presión (es decir, liberación controlada por presión).

25 En otra realización, se usan sistemas de administración osmótica para la administración oral de liberación sostenida (Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). En una realización preferida, se usan los sistemas de administración osmótica OROS® para dispositivos de administración oral de liberación sostenida (Véase, por ejemplo, Theeuwes et al., pat. de EE.UU. n° 3.845.770; y Theeuwes et al, pat. de EE.UU. n° 3.916.899).

30 En otra realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada cerca del objetivo de los compuestos y/o composición de la invención, por lo que se requiere solamente una fracción de la dosis sistémica (Véase, p.ej., Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release", anteriormente mencionado, vol. 2, págs. 115-138 (1984)). También se pueden usar otros sistemas de liberación controlada discutidos en Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

35 Los compuestos y/o las composiciones que contienen el/los compuesto(s) de Fórmula estructural (1) de la invención se pueden escindir químicamente y/o enzimáticamente. Una o más enzimas presentes en el estómago, luz intestinal, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero pueden escindir enzimáticamente los compuestos y/o composiciones de la invención.

#### Composiciones de la invención

40 En un aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente descripción.

45 La presente composición puede contener una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención, preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, que proporciona la forma para la administración adecuada a un paciente. Cuando se administran a un paciente, los compuestos de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables son preferiblemente estériles. El agua es el vehículo preferido cuando el compuesto de la invención se administra de manera intravenosa. También se pueden emplear las soluciones salinas y soluciones de dextrosa acuosa y de glicerol como vehículos líquidos, en particular para las soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Los presentes agentes, o agentes de tamponamiento del pH. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

55 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención se pueden fabricar por medio de

procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, y emulsificación, encapsulación, oclusión o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional mediante el uso de uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o agentes auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los compuestos de la invención hasta preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

Las presentes composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, esferas, y cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, esprays, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para el uso. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, p.ej., Grosswald et al., pat. de EE.UU. N° 5.698.155). Se han descrito otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados en la técnica (véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17ª Edición, 1985). Las composiciones preferidas de la invención se formulan para administración oral, en particular para administración oral de liberación sostenida.

Las composiciones para administración oral pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas de manera oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o agentes colorantes de cereza y agentes conservantes para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden revestir para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, por lo que se proporciona una acción sostenida a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto de control osmóticamente activo también son adecuadas para los compuestos administrados de manera oral de la invención. En estas últimas plataformas, el fluido del medio que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto de control, que se hincha para desplazar el agente o composición de agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración de orden básicamente cero, en contraposición a los perfiles con picos y valles de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material retardante tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir los vehículos habituales, tales como manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica, celulosa, carbonato magnésico, etc. Tales vehículos son preferiblemente de grado farmacéutico.

Para las preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, solución salina, alquilenglicoles (p.ej., propilen glicol), polialquilen glicoles (p.ej., polietilen glicol) aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (p.ej., acetato, citrato, ascorbato de alrededor de mM a alrededor de 50 mM), etc. Además, se pueden añadir agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas, y similares.

También se pueden contemplar las composiciones para administración por medio de otras vías. Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, etc., formuladas de manera convencional. Las formulaciones líquidas de fármaco adecuadas para el uso con nebulizadores y dispositivos de spray líquido y dispositivos de aerosol EHD incluirán en general un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilen glicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, se puede añadir otro material para alterar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de los compuestos de la invención. Preferiblemente, este material es líquido, tal como alcohol, glicol, poliglicol o ácido graso. Los expertos en la técnica conocen otros métodos para la formulación de soluciones o suspensiones líquidas de fármacos adecuadas para el uso en dispositivos de aerosol (véase, p.ej., Biesalski, pat. de EE.UU. n° 5.112.598; Biesalski, pat. de EE.UU. n° 5.556.611). También se puede formular un compuesto de la invención en composiciones rectales o vaginales, tales como supositorios o enemas de retención, p.ej., bases de supositorios convencionales que contienen cacao, manteca u otros glicéridos. Además de las formulaciones descritas previamente, también se puede formular un compuesto de la invención en forma de una preparación de liberación lenta. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo, de manera subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, un compuesto de la invención se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados poco solubles, por ejemplo, en forma de una sal poco soluble.

Cuando un compuesto de la invención es ácido, se puede incluir en cualquiera de las formulaciones anteriormente descritas en forma del ácido libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato. Las sales farmacéuticamente aceptables conservan sustancialmente la actividad del ácido libre, se pueden preparar mediante reacción con bases y tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros disolventes próticos que la forma de ácido libre correspondiente.

Métodos de uso y dosis

- 5 Un compuesto de la invención, o las composiciones del mismo, se usarán en general en una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado. Para el uso para tratar la esquizofrenia y las psicosis relacionadas, tales como manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista y depresión. Los compuestos de Fórmula (1) y las composiciones que contienen un compuesto de Fórmula (1) se administran o se aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 10 La cantidad de un compuesto de la invención que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular descrita en la presente memoria dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y se puede determinar mediante métodos clínicos habituales conocidos en la técnica como se describió previamente. Además, se pueden emplear opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar el intervalo de dosis óptimo. La cantidad de un compuesto de la invención administrado dependerá, por supuesto, entre otros factores, del sujeto a tratar, y del peso del sujeto, de la gravedad del padecimiento, de la forma de administración y del juicio del médico que prescribe el tratamiento. Por ejemplo, la dosis se puede administrar en una composición farmacéutica mediante una única administración, mediante múltiples aplicaciones o liberación controlada. En una realización preferida, los compuestos de la invención se administran mediante administración oral de liberación sostenida. Preferiblemente, en esta realización, los compuestos de la invención se administran dos veces al día, y más preferiblemente, una vez al día. La dosificación se puede repetir de manera intermitente, se puede proporcionar sola o en combinación con otros fármacos, y puede continuar con tal de que sea necesario para el tratamiento eficaz de la enfermedad o trastorno.
- 15 Los compuestos y/o las composiciones que contienen el/los compuesto(s), de Fórmula estructural (1) para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia y las psicosis relacionadas, tales como manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista y depresión, se pueden administrar en el intervalo de 0,1 mg a 500 mg, preferiblemente 1 mg a 100 mg por día, administrados en una o más dosis, y más preferiblemente 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg o 50 mg al día, y lo más preferiblemente 10 mg.
- 20 Los compuestos de la invención se ensayan preferiblemente *in vitro* e *in vivo*, con respecto a la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes del uso en seres humanos. También se puede demostrar que los compuestos de la invención son eficaces y seguros mediante el uso de sistemas de modelos animales.
- 25 Preferiblemente, la dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención descrito en la presente memoria proporcionará un beneficio terapéutico sin provocar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la invención se puede determinar mediante el uso de procedimientos farmacéuticos habituales, y el técnico experto las puede determinar fácilmente. La proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico. Un compuesto de la invención exhibirá preferiblemente índices terapéuticos especialmente elevados al tratar las enfermedades y los trastornos. La dosis de un compuesto de la invención descrita en la presente memoria estará preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen una dosis eficaz con poca o ninguna toxicidad.
- 30 En un aspecto de la invención, se describen compuestos para el uso en métodos de tratamiento de una de psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista o depresión, que comprende administrar a un paciente que lo necesita los compuestos de la presente descripción.
- 35 En otro aspecto de la invención, el método trata la esquizofrenia.
- En otro aspecto de la invención, el método trata el trastorno bipolar.
- 40 En un aspecto de la invención, se usan los compuestos de la presente descripción para tratar psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista o depresión.
- En otro aspecto de la invención, el uso comprende el tratamiento de la esquizofrenia.
- En otro aspecto de la invención, el uso comprende el tratamiento del trastorno bipolar.
- 45 En un aspecto de la invención, se usan los compuestos de la presente descripción en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista o depresión.
- En otro aspecto de la invención, el uso es para el tratamiento de la esquizofrenia.
- En otro aspecto de la invención, el uso es para el tratamiento del trastorno bipolar.
- Terapia de combinación
- 50 En ciertas realizaciones de la presente invención, se pueden usar los compuestos de la invención en una terapia de combinación con al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la invención y el agente terapéutico pueden actuar de manera aditiva o, más preferiblemente, de manera sinérgica. En una realización preferida, se administra la composición que comprende un compuesto de la invención de manera concurrente con la administración de otro

agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición. En otra realización, se administra una composición que comprende un compuesto de la invención antes o después de la administración de otro agente terapéutico.

### Ejemplos

5 La invención se define además mediante referencia a los ejemplos siguientes, que describen con detalle la preparación de los compuestos y las composiciones de la invención y los ensayos para usar los compuestos y las composiciones de la invención. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden poner en práctica muchas modificaciones, en los materiales y los métodos, sin apartarse del alcance de la invención.

10 En los ejemplos posteriores, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no se define, tiene su significado generalmente aceptado.

Atm =	Atmósfera
CDI =	1,1'-Carbonildiimidazol
DCM =	diclorometano
DMAP =	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF =	N,N-dimetilformamida
g =	gramo
h =	horas
L =	litros
LC/MS =	cromatografía líquida/espectroscopía de masas
M =	molar
mL =	mililitros
mmol =	milimoles
nM =	nanomolar
μM =	micromolar
MTBE =	metil terc-butil éter
t.a. =	temperatura ambiente
TEA =	triethylamina
THF =	tetrahidrofurano
TFA =	ácido trifluoroacético

#### Ejemplo 1

15 6-Amino-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (2) (Esquema 1). A una suspensión de 6-nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona 1 (0,5 g, 0,0026 mol) y CuCl (0,77 g, 0,0078 mol) en metanol anhidro (25 mL), agitada a 25 °C, se le añadió borohidruro potásico (0,98 g, 0,018 mol) en porciones (exotérmico con formación de gas hidrógeno). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. El precipitado negro formado se filtró y se lavó con metanol. El filtrado y los lavados combinados se evaporaron para proporcionar 6-amino-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el uso de acetato de etilo. Sólido marrón (0,29 g, 67%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,34 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 6,09 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H); 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 10,44 (s, 1H).

## Ejemplo 2

4-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il)-*N*-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)butanamida (4a) (Esquema 1). Una mezcla de 6-amino-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona 2 (0,08 g, 0,0005 mol), ácido 4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-il)butanoico 3a (0,0005 mol), dicitclohexilcarbodiimida (0,1 g, 0,0005 mol), 4-(dimetilamino)piridina (0,006 g, 0,00005 mol) en 10 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (CCF). La mezcla de reacción se enfrió; se filtró para eliminar el precipitado de urea, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para proporcionar 4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-il)-*N*-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)butanamida 4a que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el uso de un gradiente del 0-10% de acetato de etilo y metanol. El producto puro 4a proporcionó datos satisfactorios de <sup>1</sup>H RMN y/o del espectro de masas. Sólido blanco (0,06 g, 29%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,94-2,00 (m, 2H); 2,53-2,59 (m, 4H); 2,70 (s ancho, 4H); 3,14 (s ancho, 4H); 3,87 (s, 3H); 4,55 (s, 2H); 6,63 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H); 6,84-6,88 (m, 2H); 6,93-6,95 (m, 2H); 6,99-7,04 (m, 1H); 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 9,04 (s ancho, 1H); 9,12 (s ancho, 1H). MS (ESI): m/z = 425,2 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 3

4-(4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il)-*N*-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)butanamida (4b) (Esquema 1). El compuesto 4b se sintetizó mediante el uso del protocolo descrito para la síntesis del compuesto 4a en el Ejemplo 2 (Esquema 1). Sólido blanco (0,08 g, 34%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,93-2,00 (m, 2H); 2,50-2,57 (m, 4H); 2,68 (s ancho, 4H); 3,09 (s ancho, 4H); 4,50 (s, 2H); 6,63 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,99-6,92 (m, 1H); 7,13-7,20 (m, 2H); 7,71-7,72 (m, 1H); 8,46 (s ancho, 1H); 8,58 (s ancho, 1H). MS (ESI): m/z = 463,2 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo 4

Hidrocloreto de 4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-*N*-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)butanamida (5a) (Esquema 1). A una disolución de 4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-il)-*N*-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)butanamida 4a en 5 mL de diclorometano se le añadieron 2 mL de disolución de HCl 2 M en éter dietílico, y después la disolución se evaporó a 25 °C para proporcionar hidrocloreto de 4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-il)-*N*-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)butanamida 5a. Los productos puros 5a proporcionaron datos satisfactorios de <sup>1</sup>H RMN y/o espectroscopía de masas. Sólido blanco (60 mg). MS (ESI): m/z = 425,2 (M-HCl).

## Ejemplo 5

Hidrocloreto de 4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)-*N*-(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)butanamida (5b) (Esquema 1). El compuesto 5b se sintetizó mediante el uso del protocolo descrito para la síntesis del compuesto 5a en el Ejemplo 4 (Esquema 1). Sólido blanco (40 mg). MS (ESI): m/z = 463,2 (M-HCl).

## Ejemplo 6

2-(4-Metoxi-2-nitrofenoxi)acetato de etilo (8) (Esquema 2). Una mezcla de 4-metoxi-2-nitrofenol 6 (1,69 g, 0,01 mol), carbonato potásico (2,76 g, 0,02 mol) y bromoacetato de etilo 7 (1,1 mL, 0,01 mol) en 20 mL de acetona anhidra se sometió a reflujo durante la noche (12 h). El progreso de la reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para proporcionar 2-(4-metoxi-2-nitrofenoxi)acetato de etilo 8, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el uso de un gradiente del 0-50% de hexano y acetato de etilo. Sólido amarillo (2,18 g, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 4,70 (s, 2H); 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,08 (dd, J = 3,2, 9,2 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 7

2-(4-Hidroxi-2-nitrofenoxi)acetato de etilo (9) (Esquema 2). A una disolución de 2-(4-metoxi-2-nitrofenoxi)acetato de etilo 8 (1,0 g, 0,004 mol) en 10 mL de diclorometano enfriado en un baño de hielo se le añadió cloruro de aluminio (1,6 g, 0,0133 mol) por porciones. La mezcla resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (CCF). La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico para proporcionar 2-(4-hidroxi-2-nitrofenoxi)acetato de etilo 9, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el uso de un gradiente de hexano y acetato de etilo. Sólido blanco (0,28 g, 37%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3H); 4,27 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 4,71 (s, 2H); 6,32 (s, 1H); 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,99 (dd, J = 3,2 Hz, 8,8 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 8

2-(4-(4-Bromobutoxi)-2-nitrofenoxi)acetato de etilo (11) (Esquema 2). A una disolución de 2-(4-hidroxi-2-nitrofenoxi)acetato de etilo 9 (0,17 g, 0,0007 mol) en 10 mL de acetona se le añadió carbonato potásico (0,39 g, 0,0028 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió

1,4-dibromobutano 10 (0,33 mL, 0,0028 mol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (CCF). La acetona se evaporó y el residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico para proporcionar 2-(4-(4-bromobutoxi)-2-nitrofenoxi)acetato de etilo 11 que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el uso de un gradiente del 0-20% de hexano y acetato de etilo. Aceite amarillo (0,52 g, 92%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3H); 1,91-1,98 (m, 2H); 2,02-2,09 (m, 2H); 3,48 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 3,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 4,26 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 4,70 (s, 2H); 6,99-7,02 (m, 2H); 7,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

## Ejemplo 9

2-(4-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-nitrofenoxi)acetato de etilo 13a (Esquema 2). Se calentó una mezcla de 2-(4-(4-bromobutoxi)-2-nitrofenoxi)acetato de etilo 11 (0,0007 mol), hidrocloreto de 1-(fenilo 2-sustituido)piperazina 12 (0,16 g, 0,0007 mol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,36 mL, 0,0021 mol) en 10 mL de acetonitrilo a 60 °C durante 12 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (CCF). La mezcla de reacción se evaporó para eliminar los componentes volátiles y el residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con una disolución de bicarbonato sódico y se secaron sobre sulfato sódico para proporcionar 2-(4-(4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-il)butoxi)-2-nitrofenoxi)acetato de etilo 13a, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el uso de un gradiente de hexano y acetato de etilo. El producto puro 13a proporcionó datos satisfactorios de <sup>1</sup>H RMN y/o del espectro de masas. Aceite incoloro (0,3 g, 88%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3H); 1,70-1,72 (m, 2H); 1,82-1,85 (m, 2H); 2,47 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 2,67 (s ancho, 4H); 3,10 (s ancho, 4H); 3,86 (s, 3H); 3,98 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 4,24 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 4,70 (s, 2H); 6,84-6,96-7,08 (m, 6H); 7,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 10

2-(4-(4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-nitrofenoxi)acetato de etilo 13b (Esquema 2). El compuesto 13b se preparó mediante el uso del protocolo descrito para la síntesis del compuesto 13a como se describió en el Ejemplo 9 (Esquema 2). Aceite amarillo (0,3 g, 81%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3H); 1,70-1,73 (m, 2H); 1,80-1,85 (m, 2H); 2,48 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 2,65 (s ancho, 4H); 3,07 (s ancho, 4H); 3,99 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 4,26 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 4,70 (s, 2H); 6,94-7,08 (m, 3H); 7,13-7,16 (m, 2H); 7,39 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

## Ejemplo 11

6-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (14a) (Esquema 2). Se disolvió 2-(4-(4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-il)butoxi)-2-nitrofenoxi)acetato de etilo 13a (0,1 g, 0,0002 mol) en una mezcla de 10 mL de etanol y 1,2 mL de ácido acético en un matraz de 100 mL equipado con un condensador eficaz, y la mezcla agitada se llevó a un reflujo suave. Se añadió hierro en polvo (0,084 g, 0,0015 mol), seguido inmediatamente de cloruro de hierro(III) hexahidrato (0,01 g, 0,000034 mol). La mezcla se sometió a reflujo durante otras 3 h, después se enfrió y se filtró mediante el uso de un embudo Buchner, y se lavó con etanol. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron. Al residuo se le añadió acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 6-(4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-il)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona 14a, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el uso de un gradiente de hexano y acetato de etilo. El producto puro 14a proporcionó datos satisfactorios de <sup>1</sup>H RMN y/o del espectro de masas. Aceite incoloro (0,08 g, 97%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,70 (s ancho, 2H); 1,78 (s ancho, 2H); 2,47 (s ancho, 2H); 2,67 (s ancho, 4H); 3,10 (s ancho, 4H); 3,86 (s, 3H); 3,91 (s ancho, 2H); 4,55 (s, 2H); 6,38 (s ancho, 1H); 6,48-6,50 (m, 1H); 6,85-6,99 (m, 5H); 9,12 (s ancho, 1H). MS (ESI): *m/z* = 412,3 (M<sup>+</sup>+H).

## Ejemplo 12

6-(4-(4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (14b) (Esquema 2). El compuesto 14b se preparó mediante el uso del protocolo descrito para la síntesis del compuesto 14a como se describió en el Ejemplo 11 (Esquema 2). Aceite incoloro (0,1 g, 42%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,79 (s ancho, 4H); 2,74 (s ancho, 2H); 2,96 (s ancho, 4H); 3,17 (s ancho, 4H); 3,91 (s, 2H); 4,05 (s, 2H); 6,44 (s, 1H); 6,48 (dd, J = 2,4 Hz; 8,8 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,96 (dd, J = 2,0 Hz; 7,2 Hz, 1H); 7,12-7,19 (m, 2H); 9,49 (s, 1H); 9,87 (s ancho, 1H). MS (ESI): *m/z* = 450,2 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo 13

Hidrocloreto de 6-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (15a) (Esquema 2). A una disolución de 6-(4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-il)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona 14a en 5 mL de diclorometano se le añadieron 2 mL de disolución de HCl 2 M en éter dietílico, y después la disolución se evaporó a 25 °C para proporcionar hidrocloreto de 6-(4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-il)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona 15a. Los productos puros 15a proporcionaron datos satisfactorios de <sup>1</sup>H RMN y/o del espectro de masas. Sólido blanco (0,08 g). MS (ESI): *m/z* = 412,3 (M-HCl).

## Ejemplo 14

Hidrocloreto de 6-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (15b) (Esquema 2). El compuesto 15b se preparó mediante el uso del protocolo descrito para la síntesis del compuesto 15a como se describió en el Ejemplo 13 (Esquema 2). Sólido blanco (0,28 g). MS (ESI):  $m/z = 450,2$  (M-HCl).

5 Resultados de farmacología *in vitro*

Los derivados de arilpiperazina que comprenden la Fórmula (1) descrita en esta invención se ensayaron en ensayos farmacológicos *in vitro* para determinar sus actividades hacia los receptores de dopamina, D<sub>2S</sub>, serotonina, 5-HT<sub>1A</sub> y serotonina, 5-HT<sub>2A</sub>. Los protocolos de ensayo *in vitro* y las referencias bibliográficas se describen en la presente memoria.

10 Dopamina, ensayo de unión a D<sub>2S</sub> (recombinante humano)

Materiales y Métodos:

Origen del Receptor:

Recombinante humano expresado en células CHO

Radioligando:

15 [<sup>3</sup>H]Espiperona (20-60 Ci/mmol)

Compuesto de Control:

Haloperidol

Condiciones de Incubación: Las reacciones se llevaron a cabo en TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4) que contenía NaCl 120 mM, KCl 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, EDTA 1 mM durante 60 minutos a 25 °C. La reacción terminó mediante filtración rápida a vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radiactividad retenida en los filtros y se comparó con los valores de control para determinar cualquier interacción de los compuestos de ensayo con el sitio de unión corto de dopamina - D<sub>2</sub> clonado (Referencia Bibliográfica: Jarvis, K. R. et al. Journal of Receptor Research 1993, 13(1-4), 573-590; Gundlach, A. L. et al. Life Sciences 1984, 35, 1981-1988).

20 Serotonina, ensayo de unión a 5HT<sub>1A</sub> (recombinante humano)

## 25 Materiales y Métodos:

Origen del Receptor:

Recombinante humano expresado en células HEK-293

Radioligando:

[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT (221 Ci/mmol)

## 30 Compuesto de Control:

8-OH-DPAT

Condiciones de Incubación: Las reacciones se llevaron a cabo en TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4) que contenía MgSO<sub>4</sub> 10 mM, EDTA 0,5 mM y 0,1% de ácido ascórbico a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción terminó mediante filtración rápida a vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radiactividad retenida en los filtros y se comparó con los valores de control para determinar cualquier interacción de los compuestos de ensayo con el sitio de unión de serotonina- 5HT<sub>1A</sub> clonado (Referencia Bibliográfica: Hoyer, D. et al. Eur. Journal Pharmacol. 1985, 118, 13-23; Schoeffter, P. y Hoyer, D. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 1989, 340, 135-138)

35 Serotonina, ensayo de unión a 5HT<sub>2A</sub> (humano)

Materiales y Métodos:

## 40 Origen del Receptor:

Corteza Humana

Radioligando:

[<sup>3</sup>H]-Ketanserina (60-90 Ci/mmol)

Compuesto de Control:

Ketanserina

5 Condiciones de Incubación: Las reacciones se llevaron a cabo en TRIS-HCl 50 mM (pH 7,6) a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción terminó mediante filtración rápida a vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radiactividad retenida en los filtros y se comparó con los valores de control para determinar cualquier interacción de los compuestos de ensayo con el sitio de unión de serotonina-5HT<sub>2A</sub> (Referencia Bibliográfica: Leysen, J. E. et al. Mol. Pharmacol. 1982, 21, 301-314; Martin, G. R. y Humphrey, P. P. A. Neuropharmacol. 1994, 33(3/4), 261-273).

10 Los ensayos de unión de radioligandos para dopamina-D<sub>2S</sub>, serotonina-5HT<sub>1A</sub> y serotonina-5HT<sub>2A</sub> se llevaron a cabo a seis concentraciones diferentes, y las concentraciones de ensayo fueron 0,5 nM, 1 nM, 10 nM, 100 nM, 300 nM y 1000 nM.

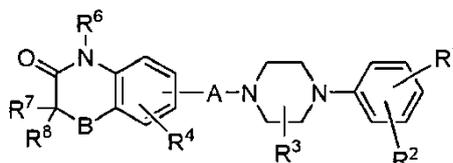
Las actividades farmacológicas *in vitro* de los compuestos seleccionados con el uso de ensayos de unión de radioligandos se informan en la tabla siguiente.

Compuesto	Ensayo	CI <sub>50</sub>	Ki
15a (Ejemplo 13)	D2S	0,98 nM	0,30 nM
15a (Ejemplo 13)	5-HT1A	0,97 nM	0,65 nM
15a (Ejemplo 13)	5-HT2A	262 nM	118 nM
15b (Ejemplo 14)	D2S	1,96 nM	0,61 nM
15b (Ejemplo 14)	5-HT1A	2,25 nM	1,50 nM
15b (Ejemplo 14)	5-HT2A	130 nM	58,50 nM

15 Aunque la invención se ha mostrado y descrito en particular con referencia a una realización preferida y diversas realizaciones alternativas, los expertos en la técnica relevante entenderán que se pueden hacer diversos cambios en la forma y los detalles en ella sin apartarse del alcance de la invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula (1):



Fórmula 1

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, racemato o mezclas diastereoméricas de los mismos,

- 5 en donde:

A es  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ ,

$-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$  o  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , en donde n es un número entero de 1 a 7;

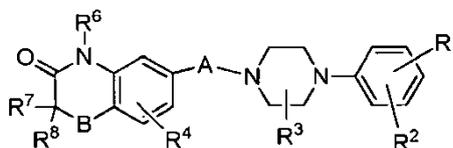
- 10 B es O, S, o  $\text{NR}^5$ ;

cada  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  es independientemente hidrógeno, halógeno, o alcoxi; y

cada  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ , y  $\text{R}^8$  es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, acilalquilo, acilalquilo sustituido, acilalquilo oxycarbonilo, acilalquilo oxycarbonilamino, acilalquilo oxycarbonilamino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi; alcoxycarbonilalquilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilalcoxi, arilalcoxycarbonilalquilamino, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilalquilamino, carboxi, carbamoilo, carbamato, carbonato, ciano, halógeno, heteroariloxycarbonilo, hidroxilo, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, sulfonamida, en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  y A están sustituidos opcionalmente con isótopos seleccionados del grupo que consiste en  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ , y  $^{35}\text{S}$ , y en donde sustituido se refiere a uno o más átomos de hidrógeno que están sustituidos independientemente con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $-\text{X}$ ,  $-\text{R}^{54}$ ,  $-\text{O}^-$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{OR}^{54}$ ,  $-\text{SR}^{54}$ ,  $-\text{S}=\text{S}$ ,  $-\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ ,  $=\text{NR}^{54}$ ,  $-\text{CX}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OCN}$ ,  $-\text{SCN}$ ,  $-\text{NO}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{N}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{54}$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{54}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{O})_2$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{54})(\text{OR}^{55})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{54}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{54}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{54}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{54}$ ,  $-\text{NR}^{56}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ ,  $-\text{NR}^{57}\text{C}(\text{NR}^{56})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ , y  $-\text{C}(\text{NR}^{56})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$ , en donde cada X es independientemente un halógeno; y cada  $\text{R}^{54}$ ,  $\text{R}^{55}$ ,  $\text{R}^{56}$  y  $\text{R}^{57}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

- 25

2. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (1a):



Fórmula 1a

- 30 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde A es  $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ , o  $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

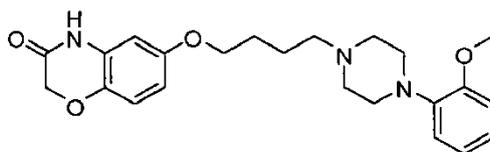
4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde A es  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ .

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde A es  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$  o  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

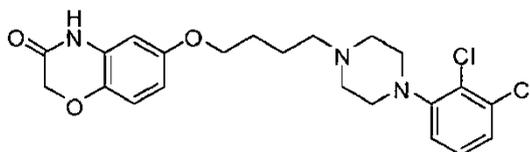
- 35 6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde  $\text{R}^4$  es H.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde B es O.

8. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula 14a o 14b, o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:

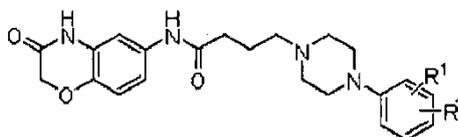


Fórmula 14a



Fórmula 14b

- 5 9. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula 4, o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:



en donde a)  $R^1 = 2\text{-OMe}$  y  $R^2 = \text{H}$  o b)  $R^1 = 2\text{-Cl}$  y  $R^2 = 3\text{-Cl}$ .

10. El compuesto de cualquier reivindicación previa, en donde el compuesto está enantioméricamente puro o diastereoméricamente puro.
- 10 11. El compuesto de cualquier reivindicación previa, en donde el compuesto está en forma de una sal de hidrocloruro.
12. El compuesto de cualquier reivindicación previa en donde el compuesto se caracteriza por:
- una afinidad hacia los receptores de dopamina  $D_2$ ;
- una afinidad hacia los receptores de serotonina  $5\text{-HT}_{1A}$ ; o
- 15 una afinidad hacia los receptores de serotonina  $5\text{-HT}_{2A}$ .
13. El compuesto de cualquier reivindicación previa, en donde los hidrógenos del compuesto están sustituidos opcionalmente con deuterio.
14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o la composición farmacéutica de la reivindicación 14 para el uso en el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, trastorno autista o depresión.