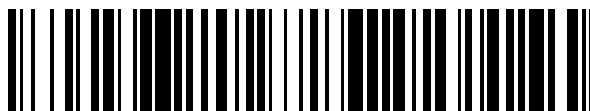


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 065**

51 Int. Cl.:

**C07D 263/58** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07F 9/6558** (2006.01)  
**C07D 215/227** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2010** **PCT/US2010/039855**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010** **WO10151689**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2010** **E 10792677 (6)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017** **EP 2445502**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos para el tratamiento de trastornos neurológicos y psicológicos**

30 Prioridad:

**07.01.2010 US 293087 P**  
**25.06.2009 US 220480 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.10.2017**

73 Titular/es:

**ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED (100.0%)**  
**Connaught House, 1 Burlington Road**  
**Dublin 4, IE**

72 Inventor/es:

**REMENAR, JULIUS, F.;**  
**BLUMBERG, LAURA, COOK y**  
**ZEIDAN, TAREK, A.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 639 065 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

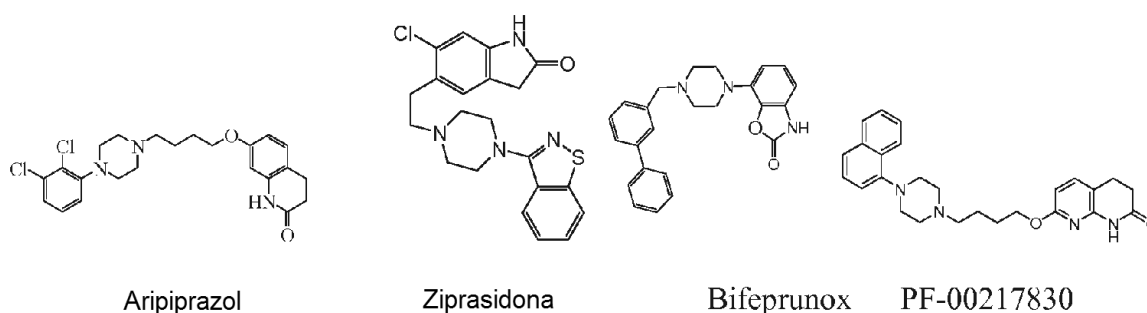
Compuestos heterocíclicos para el tratamiento de trastornos neurológicos y psicológicos

## 5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio sobre las solicitudes provisionales de Estados Unidos N.º 61/220.480, presentada el 25 de junio de 2009 y 61/293.087, presentada el 7 de enero de 2010.

## 10 Antecedentes de la invención

Actualmente hay varios fármacos en uso clínico para el tratamiento de trastornos neurológicos y psicológicos, incluyendo la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el insomnio y los trastornos de ansiedad. Entre los ejemplos de estos compuestos se incluyen aripiprazol, ziprasidona y bifeprunox. Las estructuras químicas de estos compuestos se dan a continuación.



El aripiprazol es un antipsicótico atípico utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. Mace et. al., CNS Drugs, 2009(23), 773-780). Otros ejemplos de derivados heterocíclicos que son útiles para el tratamiento de la esquizofrenia se tratan en la Patente de Estados Unidos n.º 5.350.747, la patente de Estados Unidos n.º 5.006 528, la patente de Estados Unidos n.º 7.160.888 y la Patente de Estados Unidos n.º 6.127.357. PF-00217830 es otro fármaco antipsicótico que actualmente se está sometiendo a estudios clínicos para el tratamiento de la esquizofrenia. (NCT00580125) Otros derivados heterocíclicos que se han declarado útiles como agentes antipsicóticos son los tratados en el documento WO 93/04684 y la solicitud de patente europea EP 402644. Sin embargo, muchos de los fármacos antipsicóticos actuales sufren efectos secundarios y otros inconvenientes no deseados.

El aripiprazol es un antipsicótico agonista parcial de la dopamina que actualmente está aprobado para uso clínico en Estados Unidos y Europa. Desde la perspectiva de la seguridad es notable que no es altamente sedante y no perjudica los parámetros metabólicos. Las ventajas de un fármaco antimanías no sedante y metabólicamente neutro son particularmente relevantes a largo plazo, debido a su impacto sobre la cognición y la calidad de vida. (Vieta et al. Actas Esp Psiquiatr 2008;36(3):158-164). Sin embargo, se sabe que el aripiprazol produce reacciones en el lugar de la inyección. (Patente de Estados Unidos n.º 7.115.587). La ziprasidona es una opción eficaz de tratamiento de mantenimiento agudo ya largo plazo para pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizofrénico. (Kutcher et al., Neuropsychiatr Dis Treat., 2005, 1(2):89-108). Los usuarios de ziprasidona también sufren múltiples efectos secundarios, incluyendo somnolencia. Se sabe que bifeprunox mejora los síntomas en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, también produce efectos secundarios, tales como aumento de peso y aumento de los niveles de colesterol. (Barbato et al., documento WO 08/025781). Otros agentes antipsicóticos también muestran efectos secundarios sustanciales. Por ejemplo, la paliperidona y la riperidona se asocian con el aumento de peso en pacientes. (Nussbaum et al., Schizophrenia Bulletin 34(3) 419-422, 2008). Teniendo en cuenta la gama de efectos secundarios asociados con los fármacos antipsicóticos actuales, es imprescindible desarrollar fármacos con efectos secundarios reducidos.

La optimización de la biodisponibilidad de un fármaco tiene muchos beneficios potenciales. Para la comodidad del paciente y mejorar el cumplimiento mejorado, generalmente se reconoce que es deseable una dosificación menos frecuente. Mediante la prolongación del período a través del cual se libera el fármaco, se espera una mayor duración de la acción por dosis. Por tanto, esto conducirá a una mejora global de los parámetros de dosificación, tales como tomar un fármaco una vez al día cuando antes se requería cuatro veces al día o una vez a la semana o incluso con menos frecuencia cuando antes se requería la dosificación diaria. Actualmente, muchos fármacos se administran en una frecuencia de dosificación de una vez al día. Sin embargo, no todos estos fármacos tienen propiedades farmacocinéticas que son adecuadas para intervalos de dosificación de exactamente veinticuatro horas. Prolongar el período a través del cual se liberan estos fármacos también sería beneficioso.

Una de las consideraciones fundamentales en la farmacoterapia implica la relación entre los niveles sanguíneos y la actividad terapéutica. Para la mayoría de los fármacos, es de importancia primordial que los niveles en suero se mantengan entre una concentración mínimamente eficaz y un nivel potencialmente tóxico. En términos farmacocinéticos, los picos y valles de los niveles sanguíneos de un fármaco encajan idealmente dentro de la ventana terapéutica de las concentraciones séricas. Para ciertos agentes terapéuticos, esta ventana es tan estrecha que la formulación de dosificación se vuelve crítica.

En un intento por abordar la necesidad de mejorar la biodisponibilidad, se han desarrollado varias tecnologías de modulación de la liberación de fármacos. Se han utilizado recubrimientos entéricos como protectores de productos farmacéuticos en el estómago y agentes activos microencapsulantes que usan microesferas protenoides, liposomas o polisacáridos han sido eficaces para disminuir la degradación enzimática del agente activo. También se han usado adyuvantes inhibidores de enzimas para prevenir la degradación enzimática.

Una amplia gama de formulaciones farmacéuticas proporciona una liberación sostenida a través de la microencapsulación del agente activo en amidas de ácidos dicarboxílicos, aminoácidos modificados o aminoácidos térmicamente condensados. Los aditivos que dan lugar a la liberación lenta también pueden mezclarse con una gran variedad de agentes activos en formulaciones de comprimidos.

Si bien las tecnologías de microencapsulación y recubrimiento entérico imparten propiedades mejoradas de estabilidad y liberación temporal a las sustancias agentes activos, estas tecnologías sufren varias deficiencias. La incorporación del agente activo depende a menudo de la difusión en la matriz de microencapsulación, que puede no ser cuantitativa y puede complicar la reproducibilidad de la dosis. Además, los fármacos encapsulados dependen de la difusión fuera de la matriz, la degradación de la matriz, o de ambas, que dependen en gran medida de las propiedades químicas y de la solubilidad en agua del agente activo. Por el contrario, las microesferas solubles en agua se hinchan en un grado infinito y, lamentablemente, pueden liberar el agente activo en descargas con poco agente activo disponible para la liberación sostenida. Además, en algunas tecnologías, el control del proceso de degradación requerido para la liberación del agente activo no es fiable. Varios sistemas implantables de administración de fármacos han utilizado la unión de polipéptidos a fármacos. Adicionalmente, otros vehículos poliméricos grandes que incorporan fármacos en sus matrices se usan como implantes para la liberación gradual del fármaco. Todavía otra tecnología combina las ventajas de la unión de fármaco covalente con la formación de liposomas, donde el ingrediente activo se une a películas de lípidos altamente ordenados.

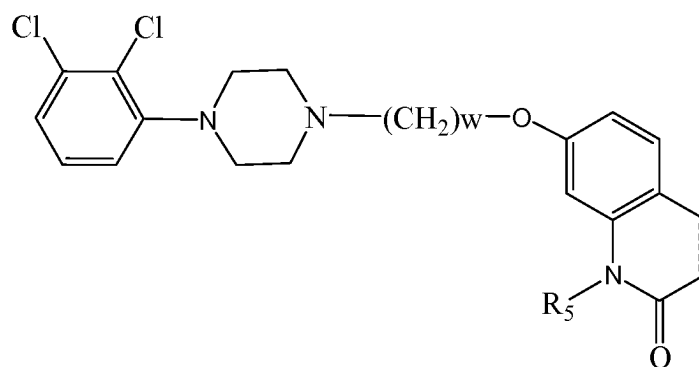
Sin embargo, todavía existe la necesidad de un sistema de administración de agente activo que sea capaz de suministrar ciertos agentes activos que hasta ahora no se han formulado o son difíciles de formular en una formulación de liberación sostenida para la liberación durante un período de tiempo sostenido y que es cómoda para la dosificación del paciente.

Los fármacos antipsicóticos autoadministrados a menudo sufren mal cumplimiento por parte del paciente en la administración regular. Los pacientes ambulatorios con esquizofrenia suelen tener problemas para cumplir con un régimen de medicamentos antipsicóticos orales. Bartko G et al., Brain Research 1987 (22) 221-227. De este modo, es particularmente útil desarrollar fármacos antipsicóticos de acción prolongada que se puedan administrar con menos frecuencia.

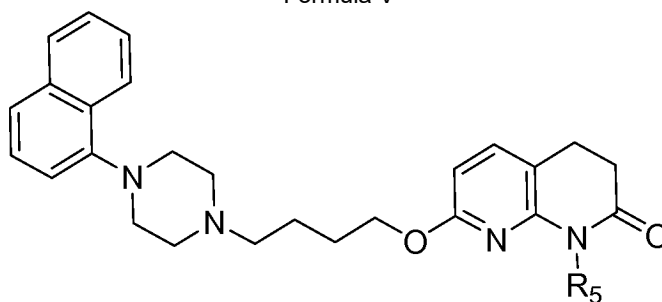
El documento EP 0367141 divulga derivados de carboestirilo y su uso en el tratamiento de la esquizofrenia. El documento WO 2005/019215 describe [1,8] naftiridin-2-onas y compuestos relacionados para el tratamiento de la esquizofrenia. El documento WO 97/36893 describe un grupo de compuestos de piperizina y piperidina y su uso en el tratamiento de enfermedades neurolépticas. El documento US 4831031 describe compuestos de arilpiperiziniil-etil (o butil) -heterocíclicos como agentes neurolépticos. Hans Bundgaard "Design of prodrugs", 1985, en el capítulo 1 proporciona una revisión del "Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities".

#### Sumario

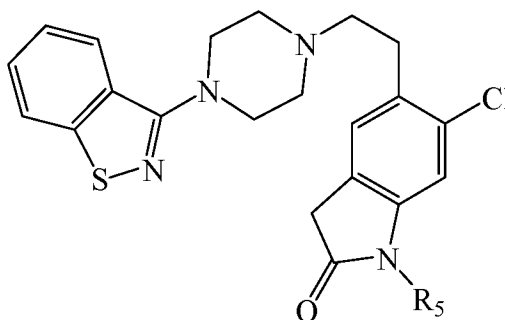
La presente solicitud se refiere a compuestos de Fórmula V, XVIII, X y XIII, y a su uso para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyendo esquizofrenia, manía, ansiedad y enfermedad bipolar. En particular, la presente solicitud se refiere a compuestos de Fórmula V, XVIII, X y XIII:



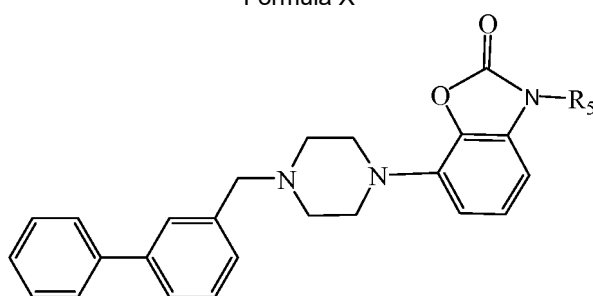
Fórmula V



Fórmula XVIII



Fórmula X



Fórmula XIII

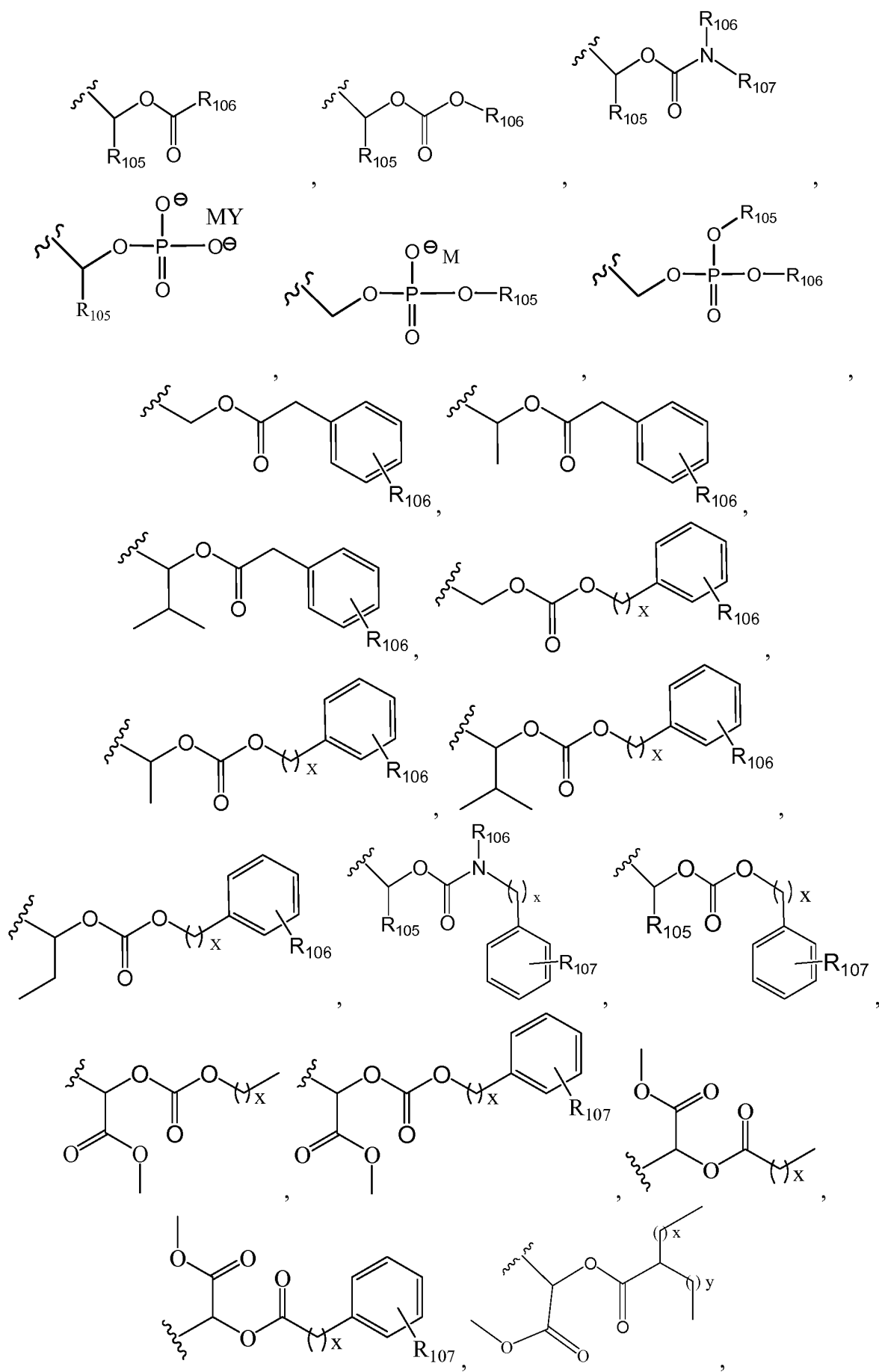
5

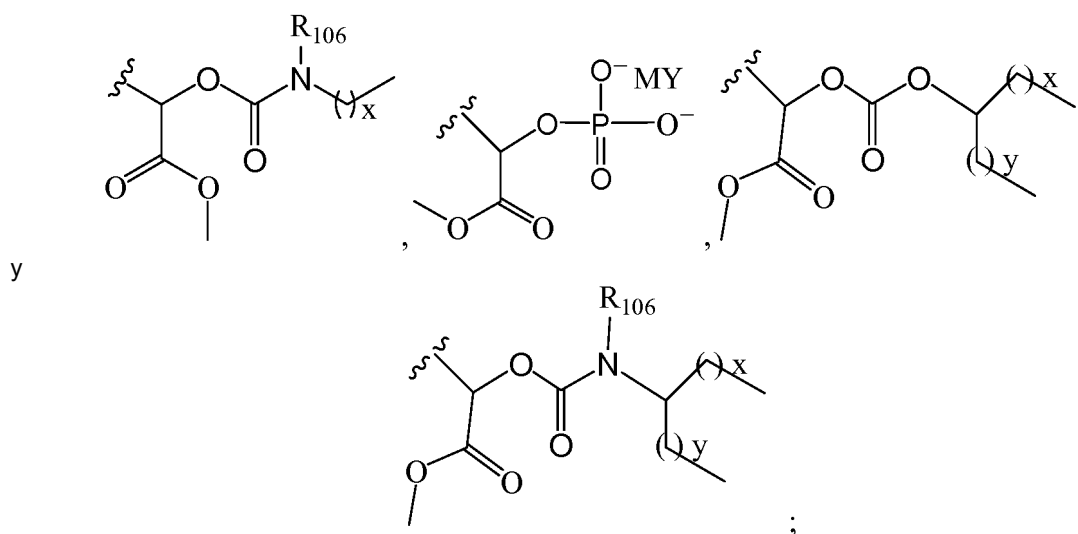
10 y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos,

en las que ----- representa un enlace simple o doble;

15 w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11

R<sub>5</sub> se selecciona entre -CH(R<sub>10</sub>)-OC(O)OR<sub>20</sub>, -CH(R<sub>10</sub>)-OC(O)R<sub>20</sub>, -CH(R<sub>10</sub>)-OC(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -(CH(R<sub>10</sub>))-OPO<sub>3</sub>MY, -(CH(R<sub>10</sub>))-OP(O)(OR<sub>20</sub>)(OR<sub>21</sub>),





en las que z es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido; Y y M son iguales o diferentes y cada uno es un catión monovalente; o M e Y son juntos un catión divalente;

cada x e y es independientemente un número entero entre 0 y 30,

en las que R<sub>100</sub>, R<sub>101</sub> y R<sub>103</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido y arilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido;

R<sub>105</sub>, R<sub>106</sub> y R<sub>107</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido y arilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido;

R<sub>10</sub> es hidrógeno, halógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido; y

en los que "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado seleccionado entre halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, ariltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcroxialquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxicarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, heteroarilo, heterocíclico y alifático.

La invención también se refiere a profármacos de fármacos antipsicóticos que se vuelven agentes activos tras administración in vivo. La invención también se refiere a liberación sostenida de fármacos antipsicóticos.

#### Descripción detallada de las figuras

Figura 1: Espectro PXRD del Compuesto 7.

Figura 2: Espectro IR del Compuesto 7.

Figura 3: Espectro de Raman del Compuesto 7.

Figura 4: Termograma TGA del Compuesto 7.

Figura 5: Termograma DSC del Compuesto 7.

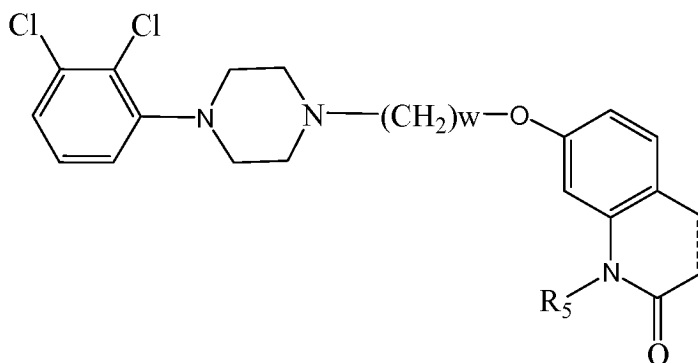
Figura 6: Estudio farmacodinámico (PD) del compuesto 4 en modelo de locomoción inducida por AMPH.

Figura 7: Estudio farmacodinámico (PD) del compuesto 7 en modelo de locomoción inducida por AMPH.

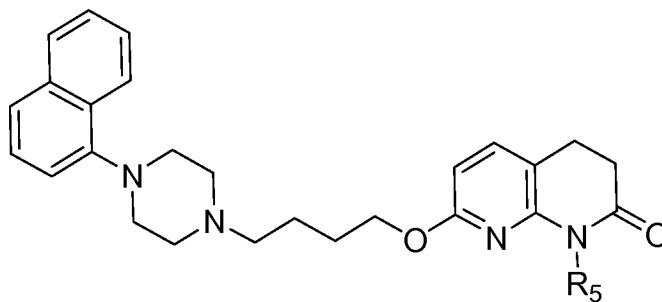
Figura 8: Concentración en plasma de aripiprazol tras administración intravenosa (0,5 mg/Kg) del compuesto 7 a ratas.

Figura 9: Concentración en plasma de aripiprazol, dehidroaripiprazol y el compuesto 7 después de administración intramuscular de 30 mg/Kg del compuesto 7 a perros.

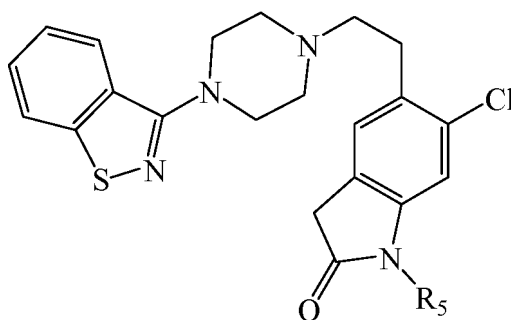
Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula general V, XVIII, X o XIII:



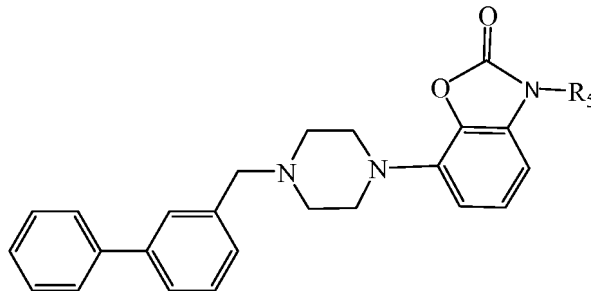
Fórmula V



Fórmula XVIII



Fórmula X



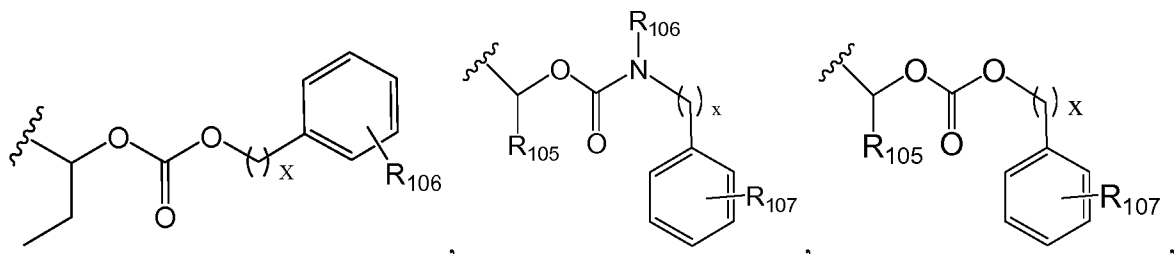
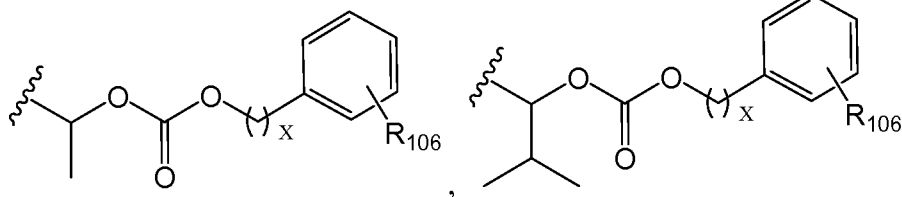
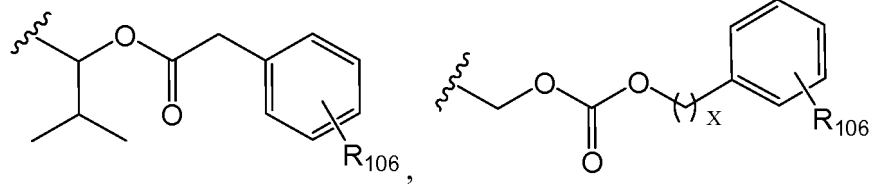
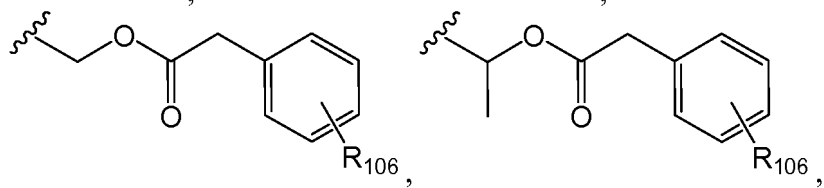
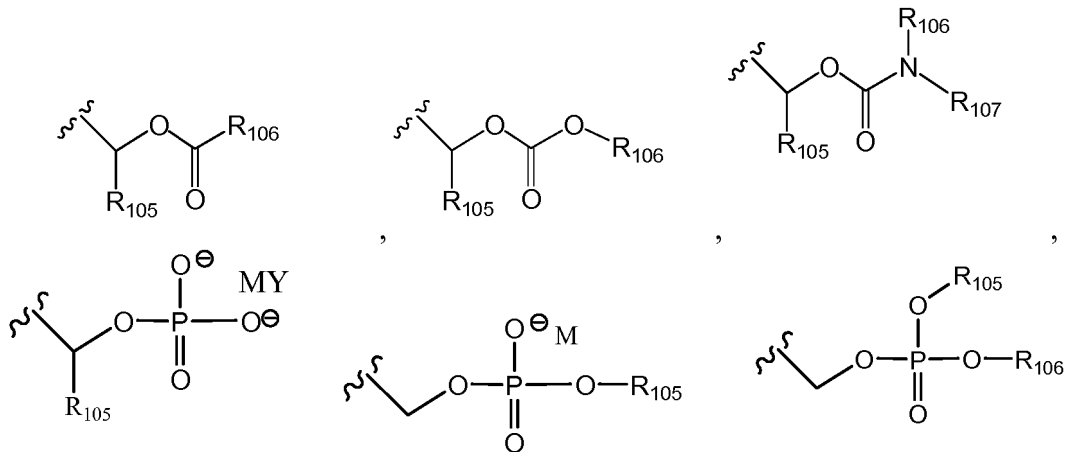
Fórmula XIII

o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo,

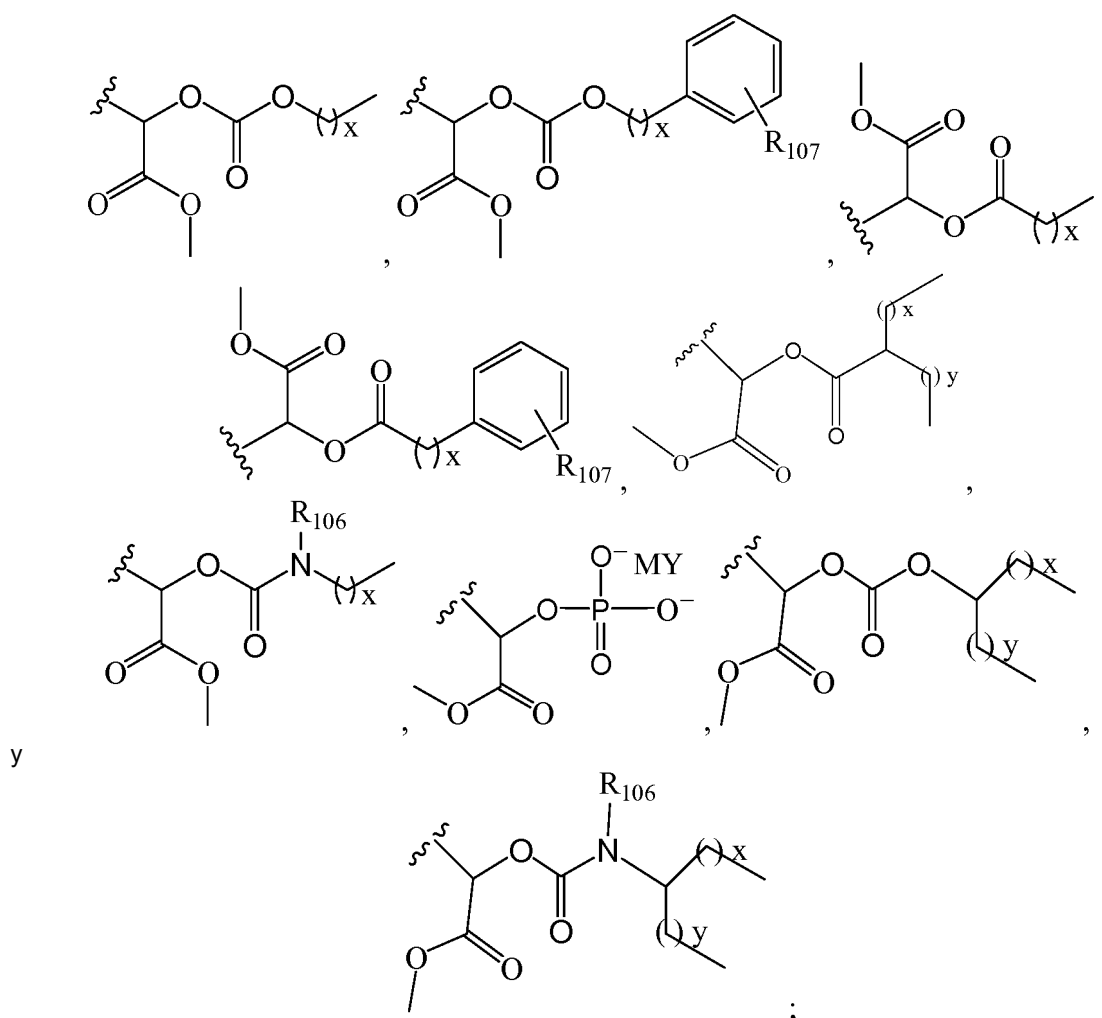
en las que  representa un enlace simple o doble;

w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11;

5 R<sub>5</sub> se selecciona entre -CH(R<sub>10</sub>)-OC(O)OR<sub>20</sub>, -CH(R<sub>10</sub>)-OC(O)R<sub>20</sub>, -CH(R<sub>10</sub>)-OC(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -(CH(R<sub>10</sub>))-OPO<sub>3</sub>MY, -(CH(R<sub>10</sub>))-OP(O)(OR<sub>20</sub>)(OR<sub>21</sub>),







en las que z es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido; Y y M son iguales o diferentes y cada uno es un catión monovalente; o M e Y son juntos un catión divalente; y

cada x e y es independientemente un número entero entre 0 y 30,

en las que R<sub>100</sub>, R<sub>101</sub> y R<sub>103</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido y arilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido;

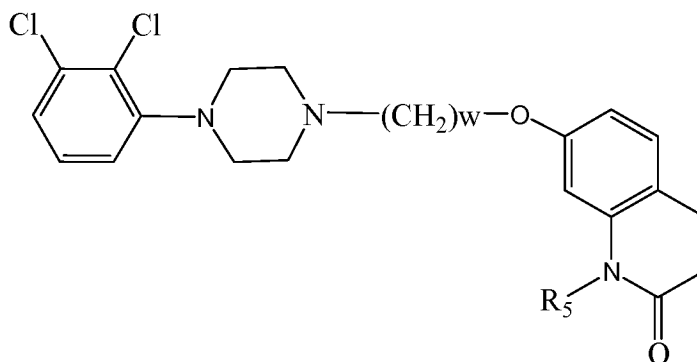
R<sub>105</sub>, R<sub>106</sub> y R<sub>107</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido y arilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> opcionalmente sustituido;

R<sub>10</sub> es hidrógeno, halógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido; y

en los que "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado seleccionado entre halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, tiol, alquiltio, ariltio, ariltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxi, alcóxialquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxicarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, heteroarilo, heterocíclico y alifático.

Los sustituyentes indicados como unidos a través de puntos de unión variables pueden estar unidos a cualquier posición disponible en la estructura de anillo.

- 5 En una realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la Fórmula V según se ilustra más adelante o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:



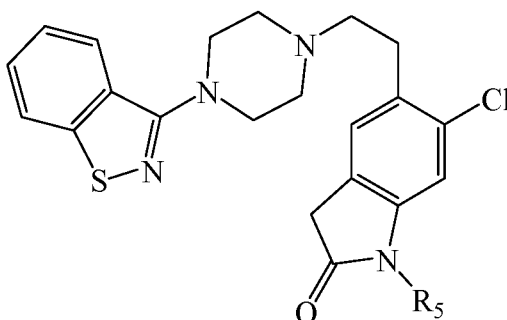
Fórmula V

10 en las que        representa un enlace simple o doble;

R<sub>5</sub>, es como se ha definido anteriormente; y

15 w es 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11.

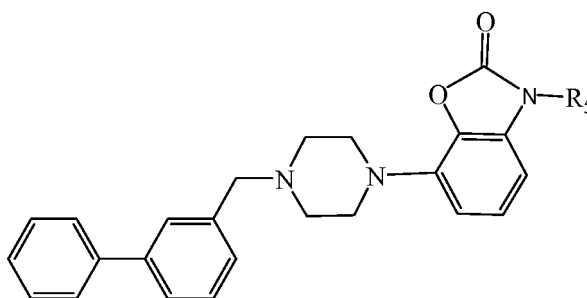
En una realización preferida, se proporciona más adelante un compuesto de Fórmula X o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:



Fórmula X

en la que, R<sub>5</sub> es como se ha definido anteriormente.

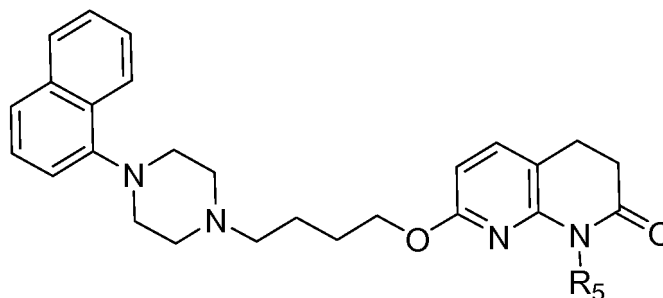
- 25 Una realización más preferida es un compuesto de Fórmula XIII siguiente o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:



Fórmula XIII

30 en la que, R<sub>5</sub> es como se ha definido anteriormente.

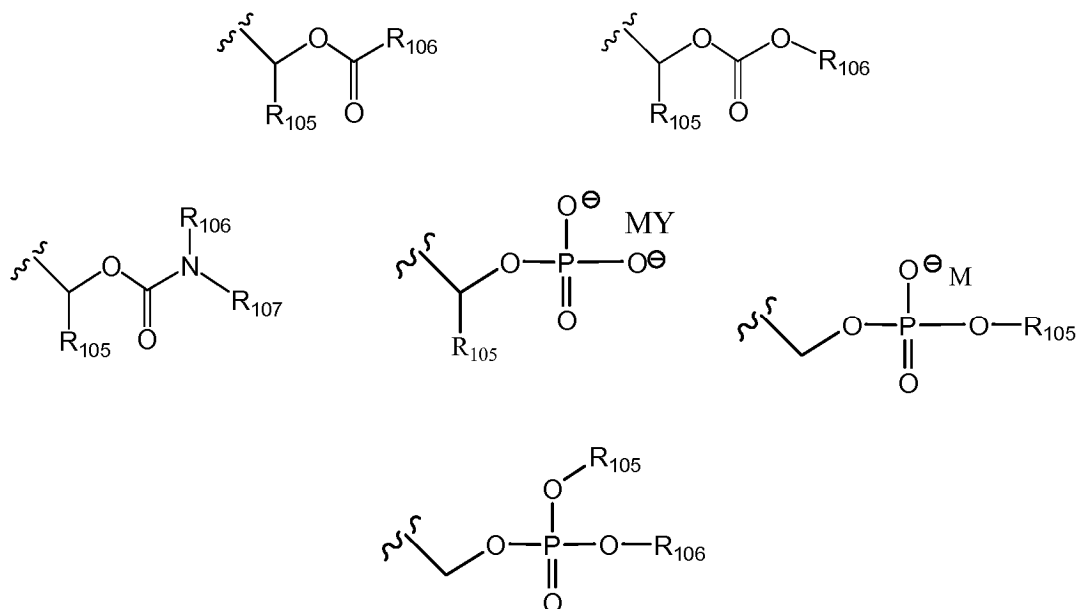
Una realización preferida es un compuesto de Fórmula XVIII siguiente o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:



Fórmula XVIII

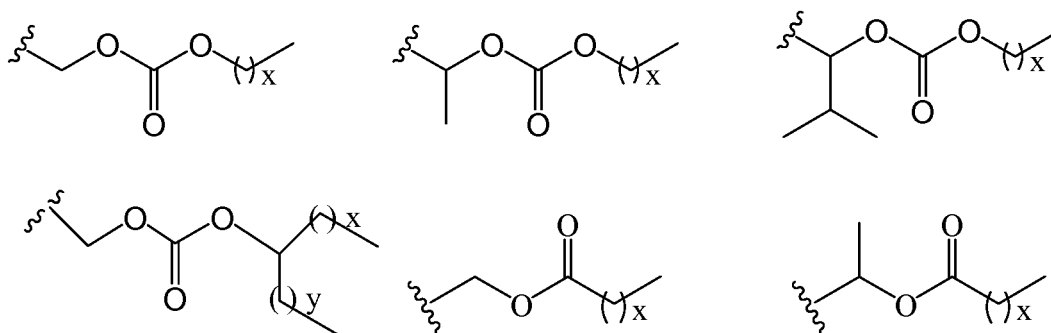
en la que  $R_5$  es como se ha definido anteriormente.

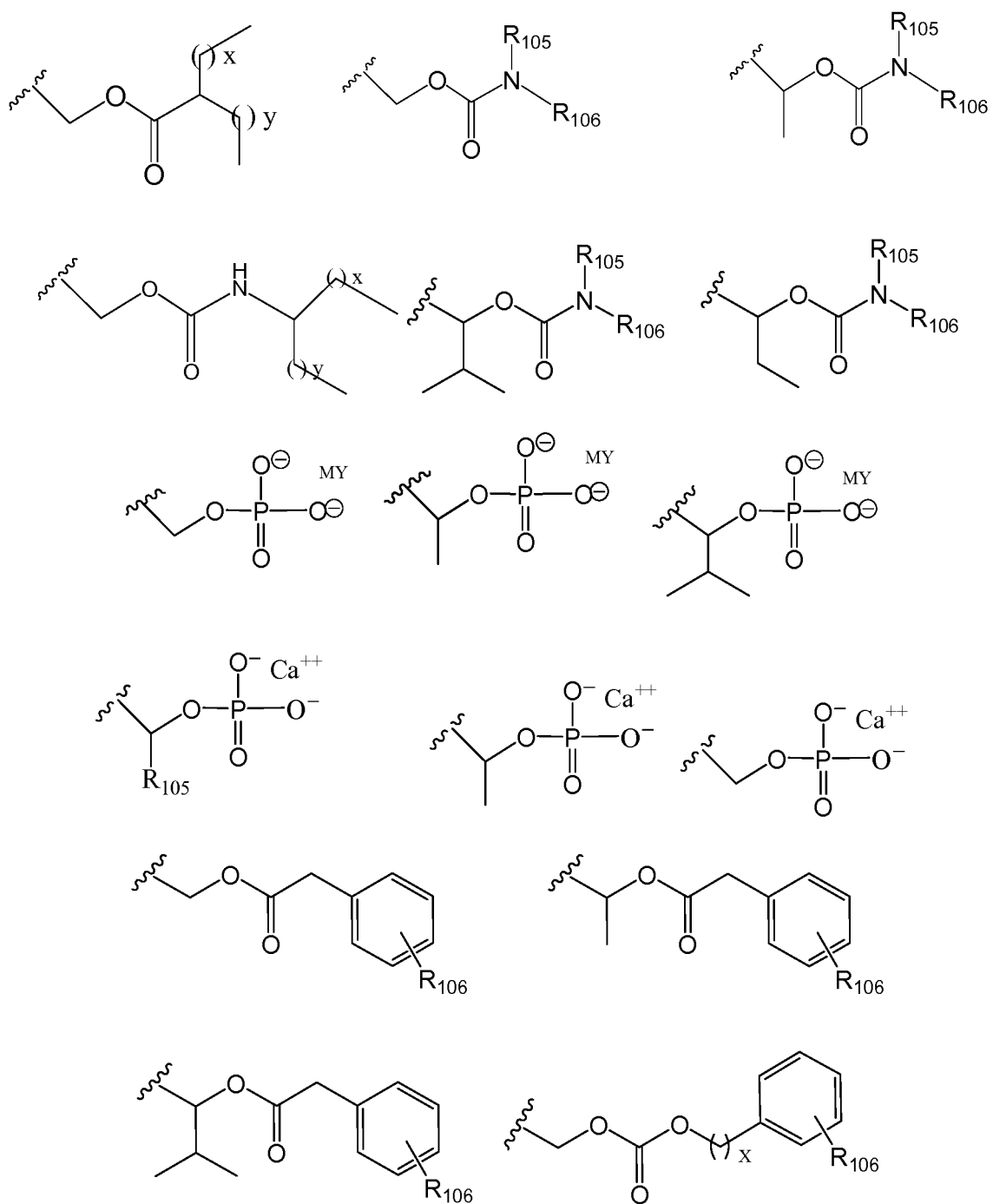
En una realización preferida, el resto  $R_5$  se selecciona entre:

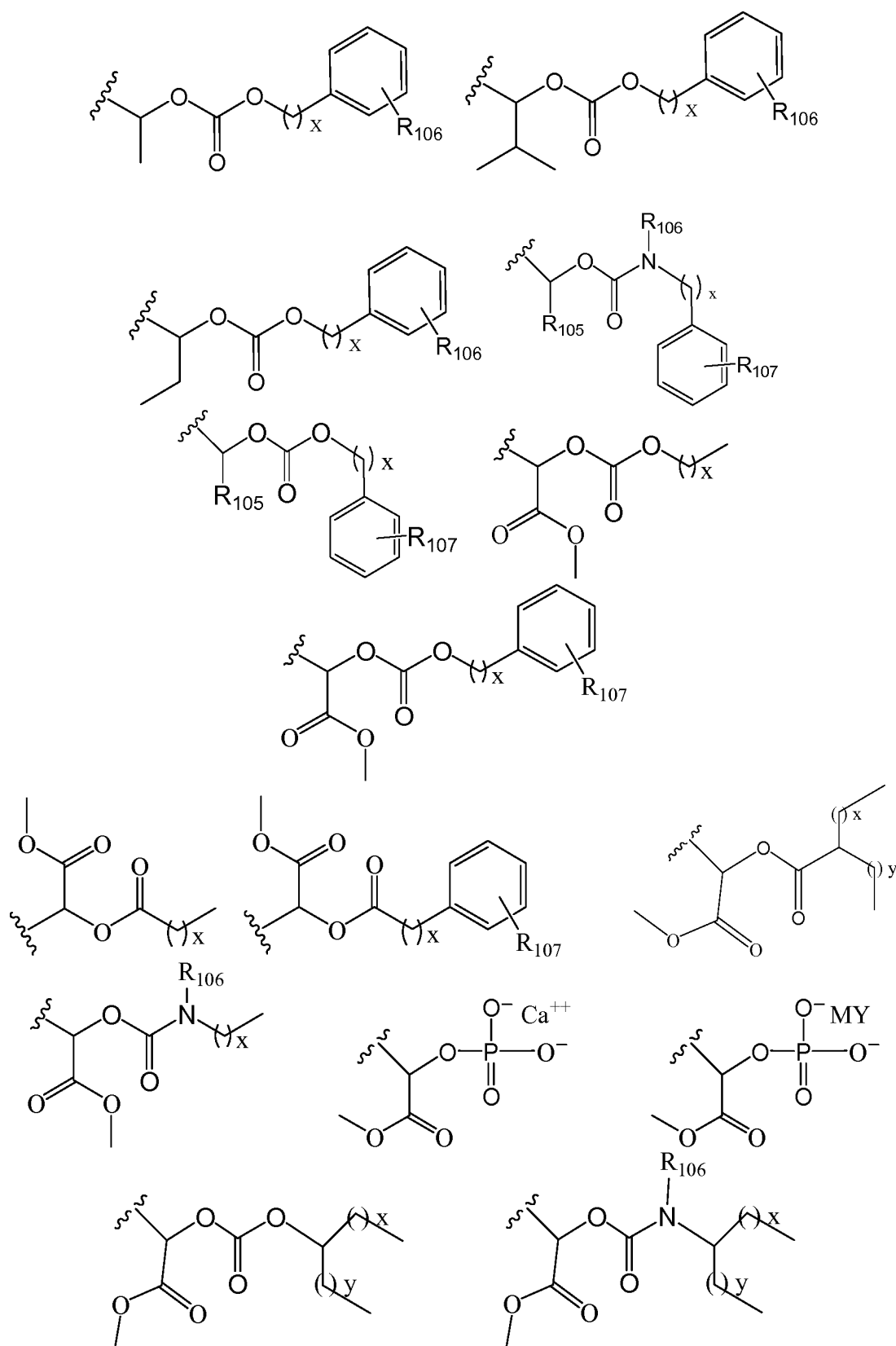


en las que  $R_{105}$ ,  $R_{106}$  y  $R_{107}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{24}$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2$ - $C_{24}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2$ - $C_{24}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_3$ - $C_{24}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_1$ - $C_{24}$  opcionalmente sustituido, alquilamino  $C_1$ - $C_{24}$  opcionalmente sustituido y arilo  $C_1$ - $C_{24}$  opcionalmente sustituido.

En una realización más preferida,  $R_5$  se selecciona entre:







en los que x e y son independientemente un número entre 0 y 30, y R<sub>105</sub>, R<sub>106</sub> y R<sub>107</sub> son como se han definido anteriormente.

En una realización más preferida, x es un número entero entre 5 y 20.

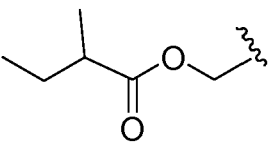
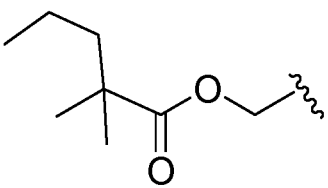
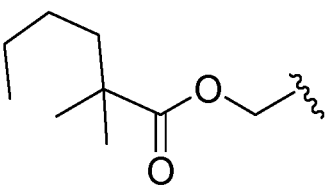
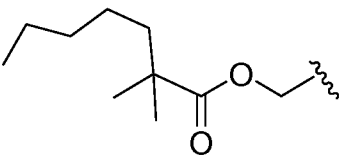
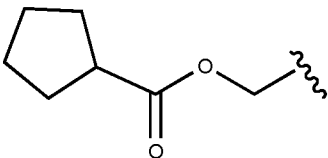
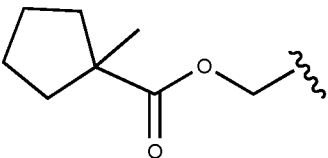
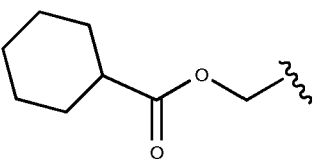
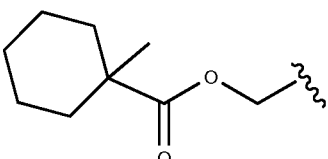
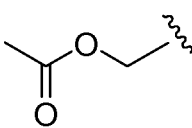
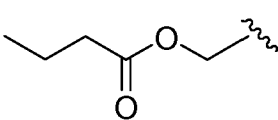
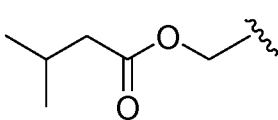
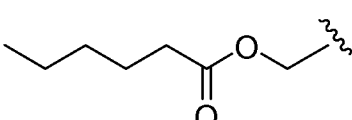
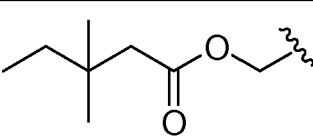
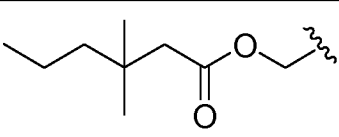
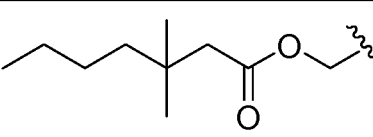
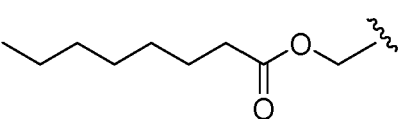
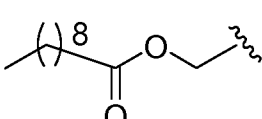
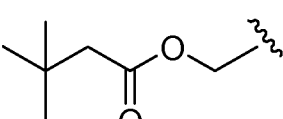
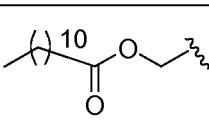
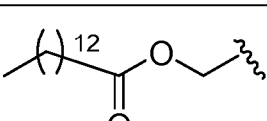
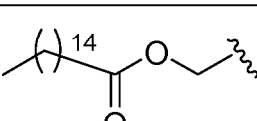
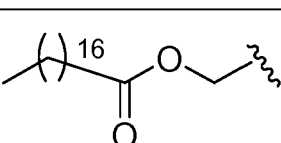
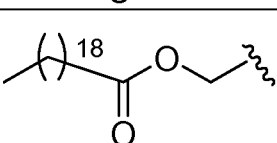
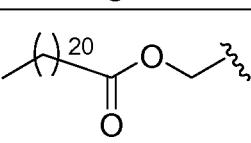
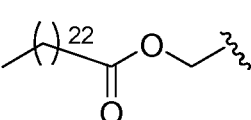
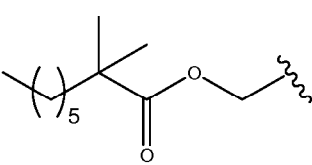
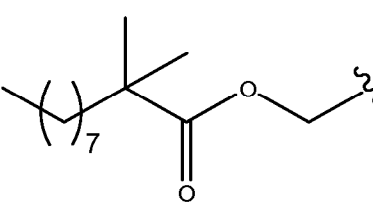
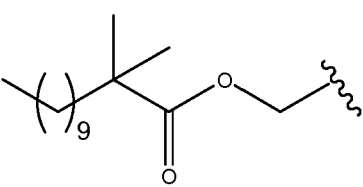
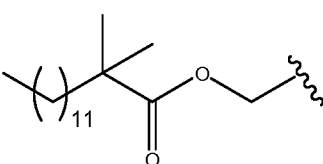
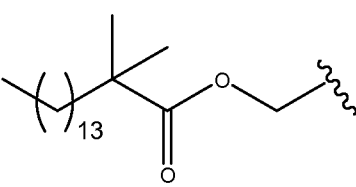
En una realización, la variable  $R_5$  en la Fórmula X, XVIII, X o XIII y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos se seleccionan entre el grupo que se expone en la siguiente tabla, donde las variables Y y M son iguales o diferentes y cada una es un catión monovalente, o M e Y son juntos un catión divalente.

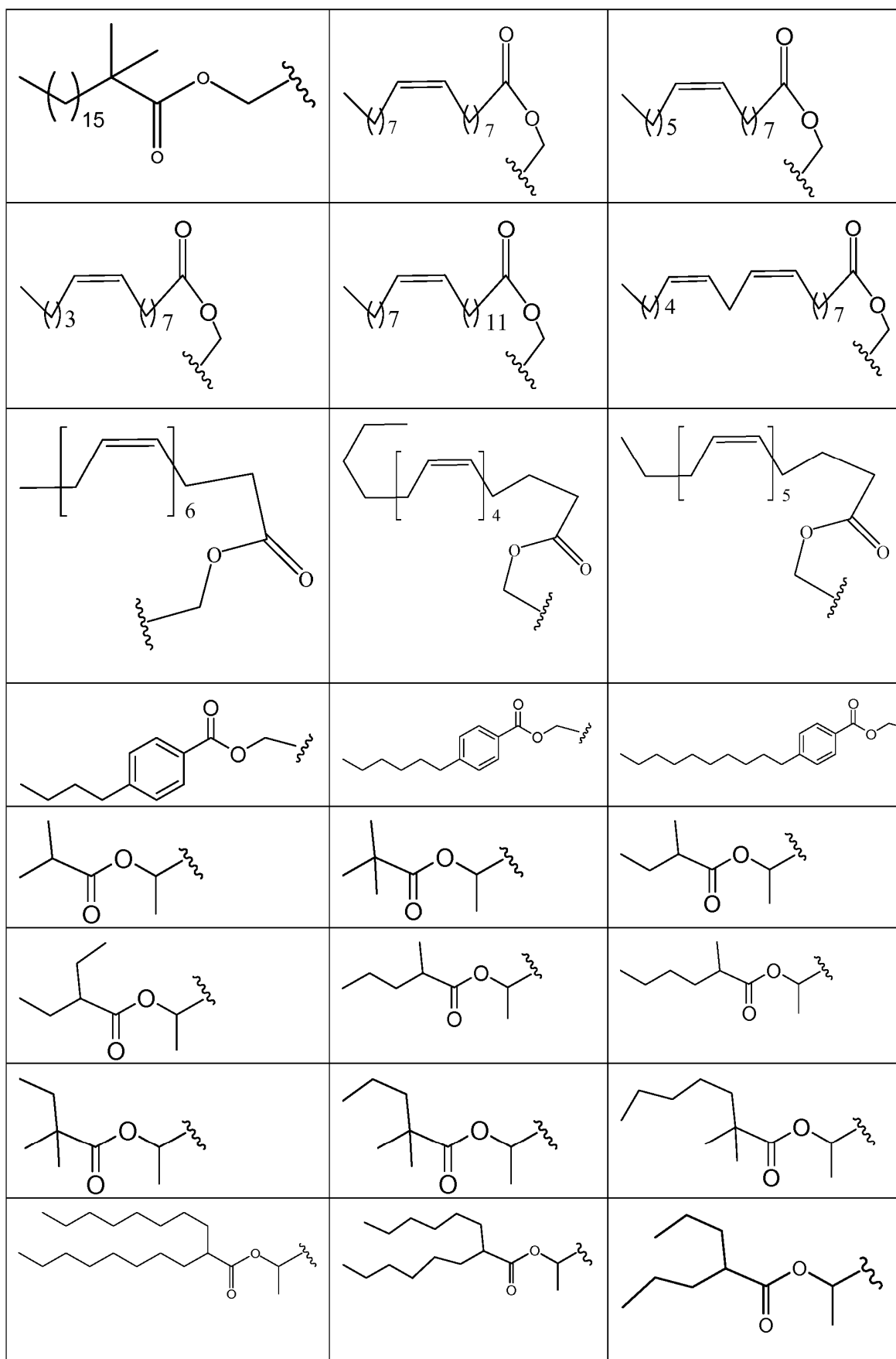
5

En una realización más preferida,  $R_5$  se selecciona de la Tabla 1.

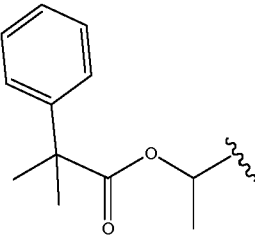
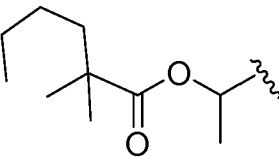
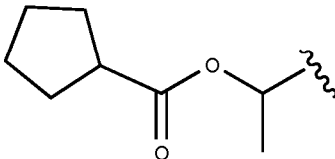
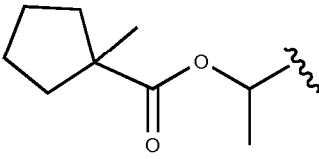
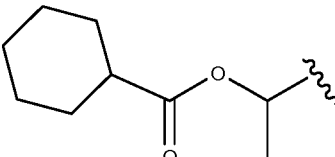
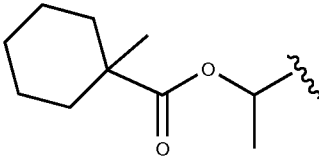
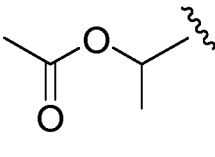
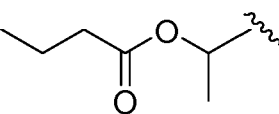
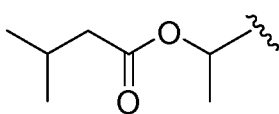
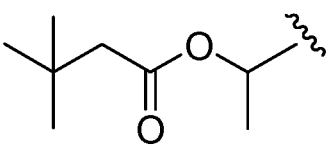
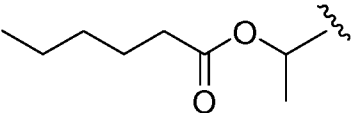
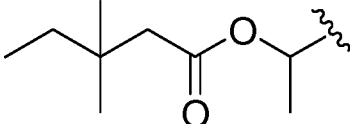
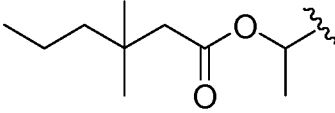
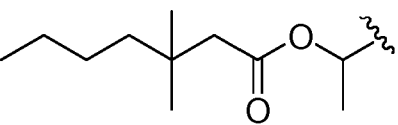
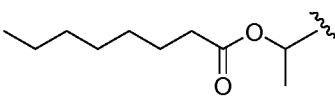
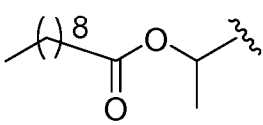
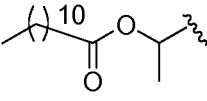
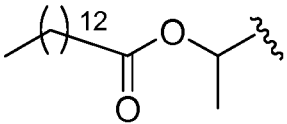
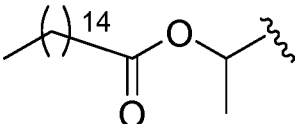
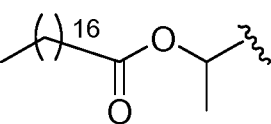
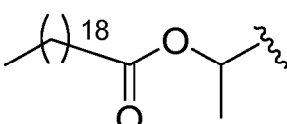
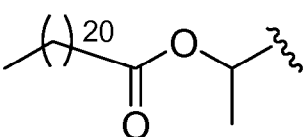
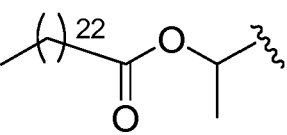
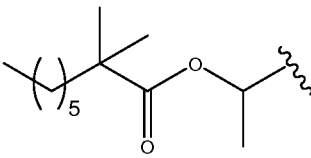
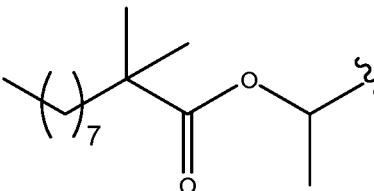
Tabla 1

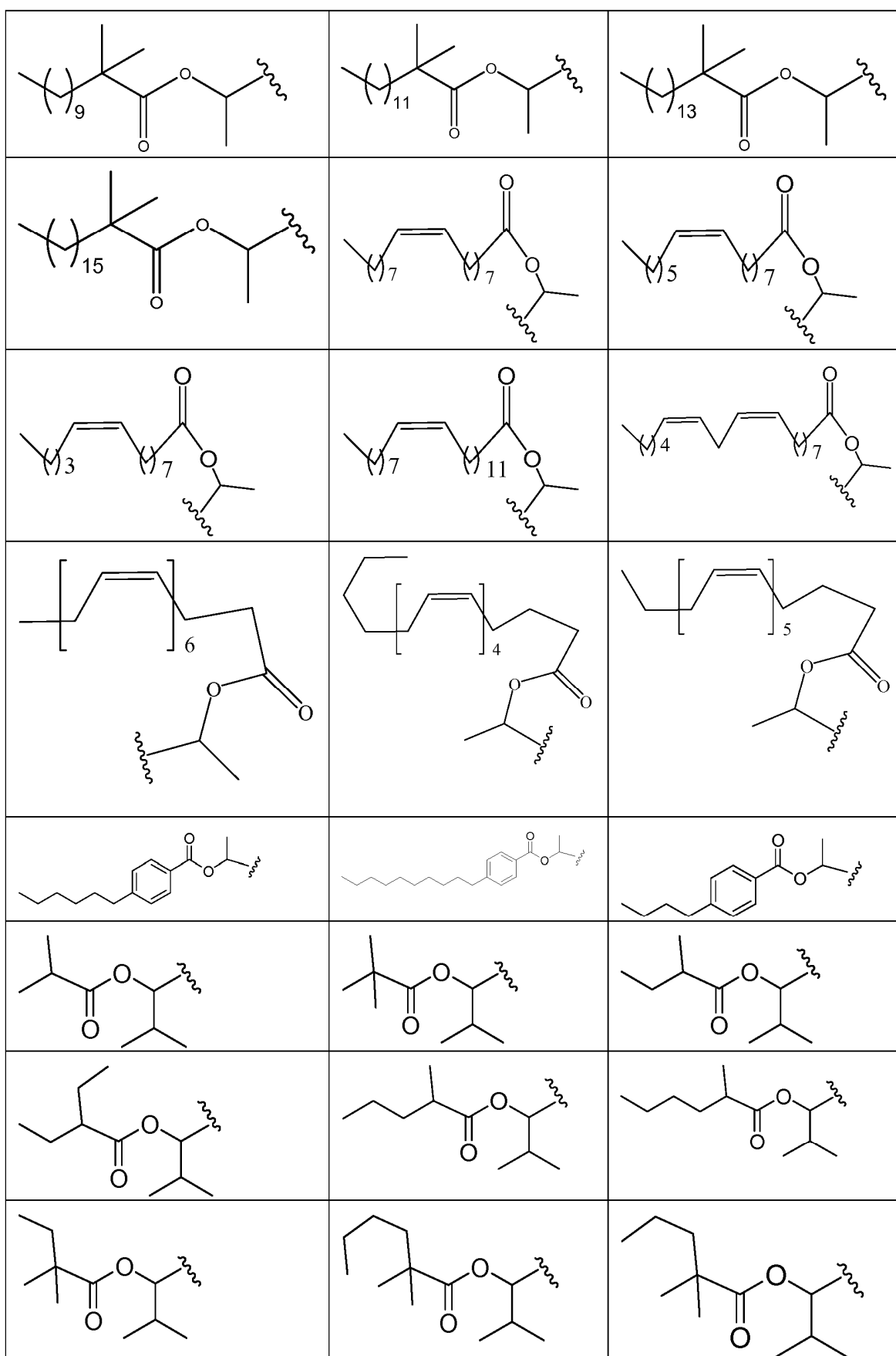

10

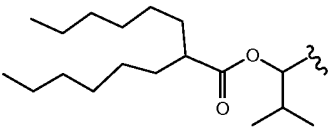
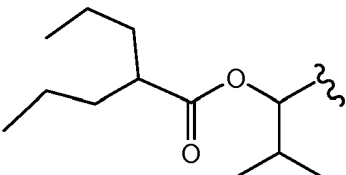
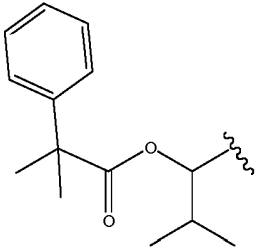
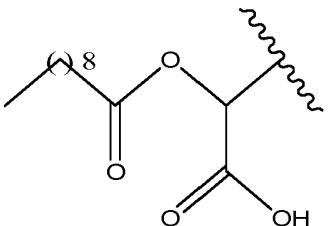
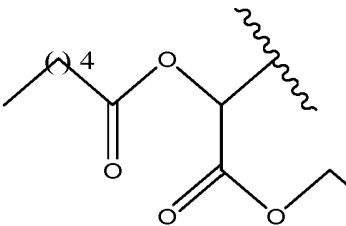
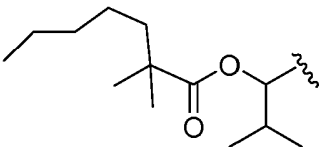
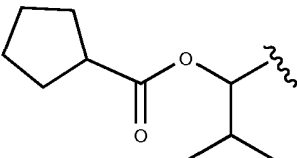
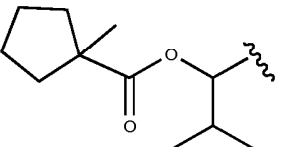
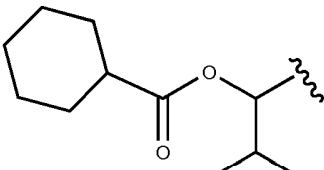
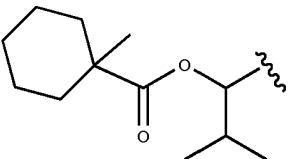
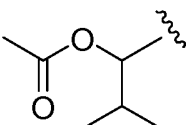
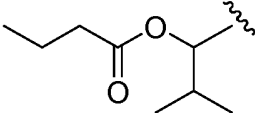
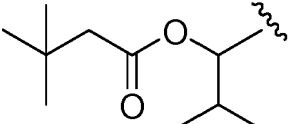
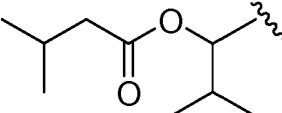
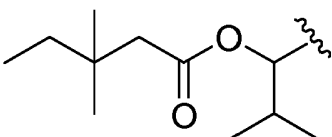
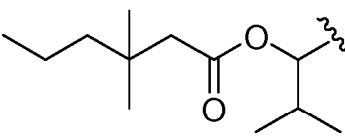
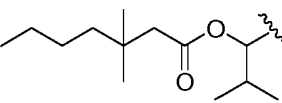
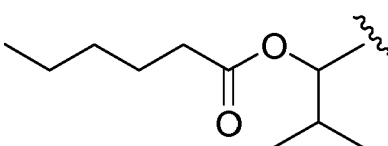
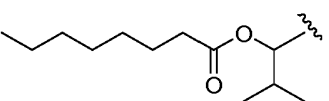
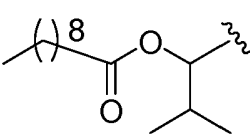
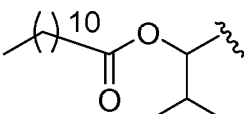
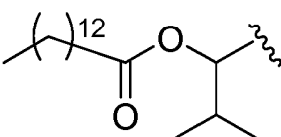
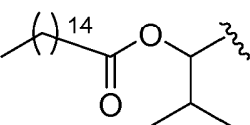
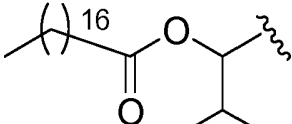
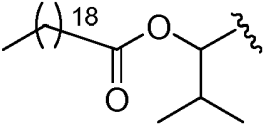
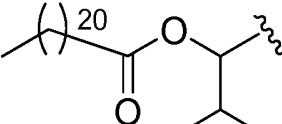
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

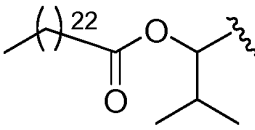
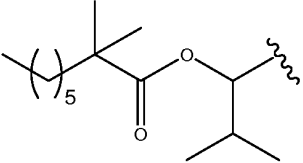
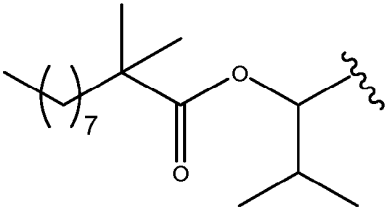
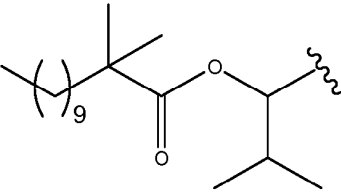
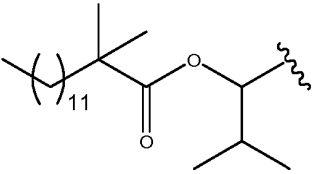
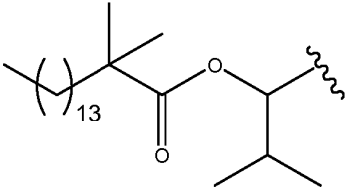
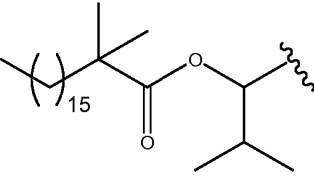
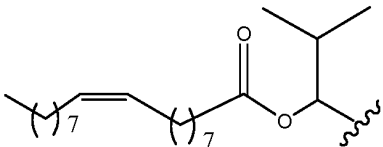
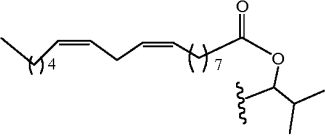
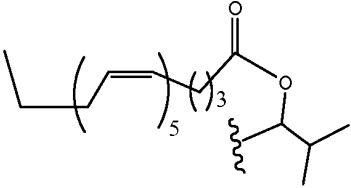
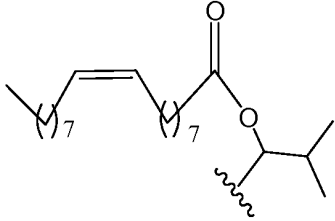
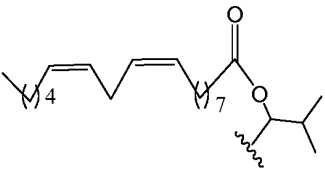
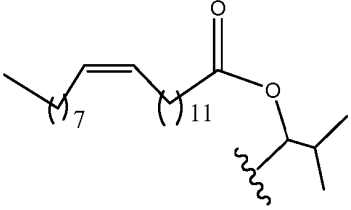
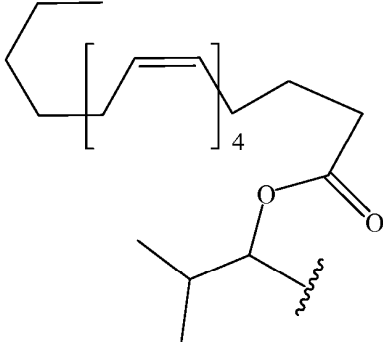
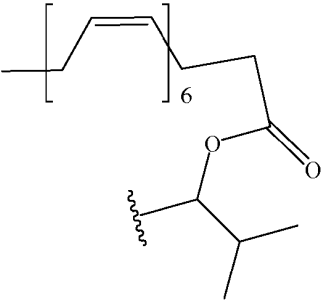
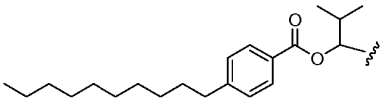
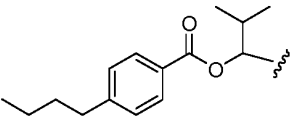
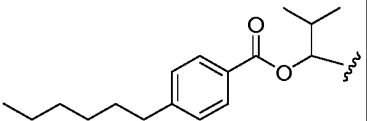


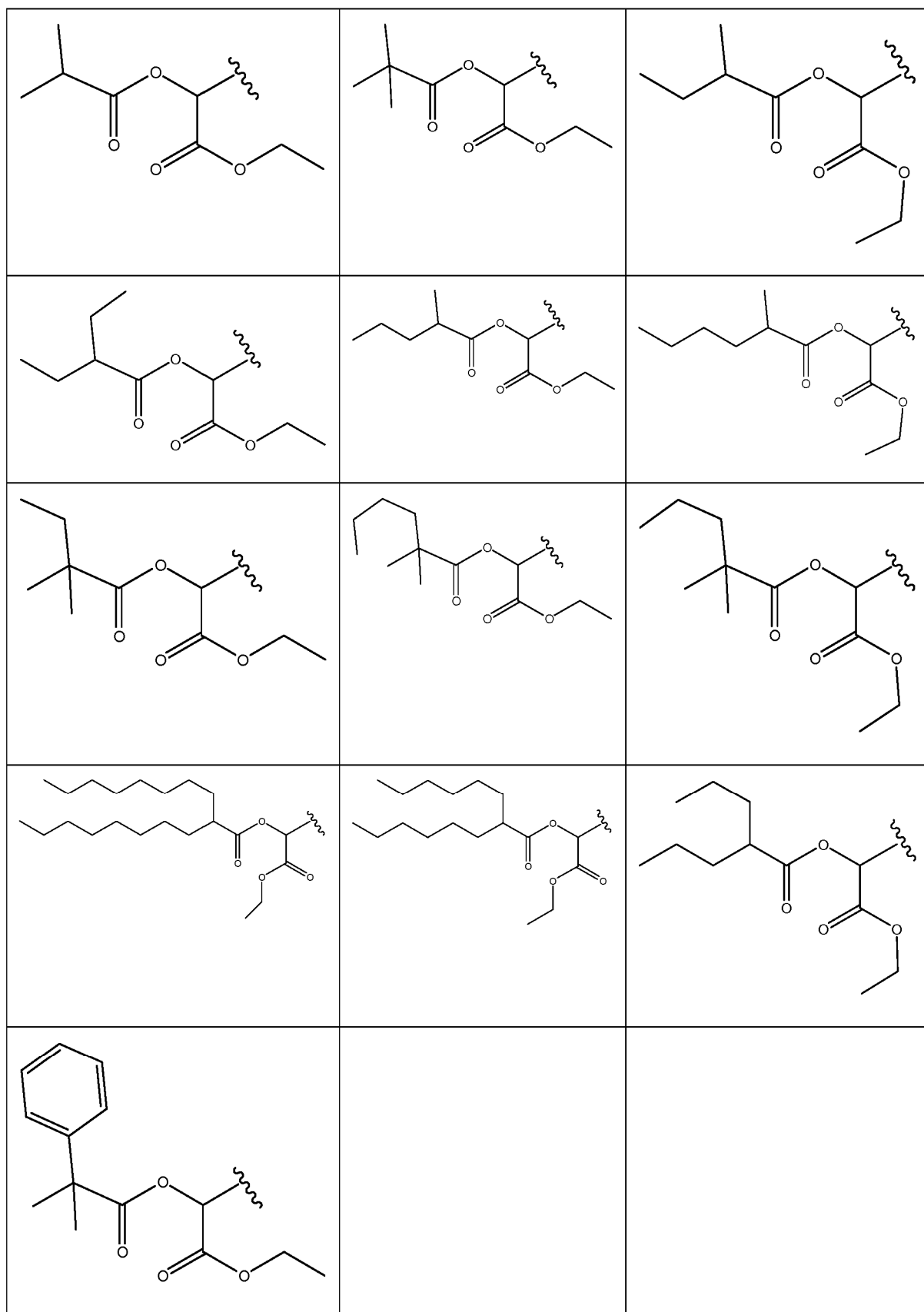


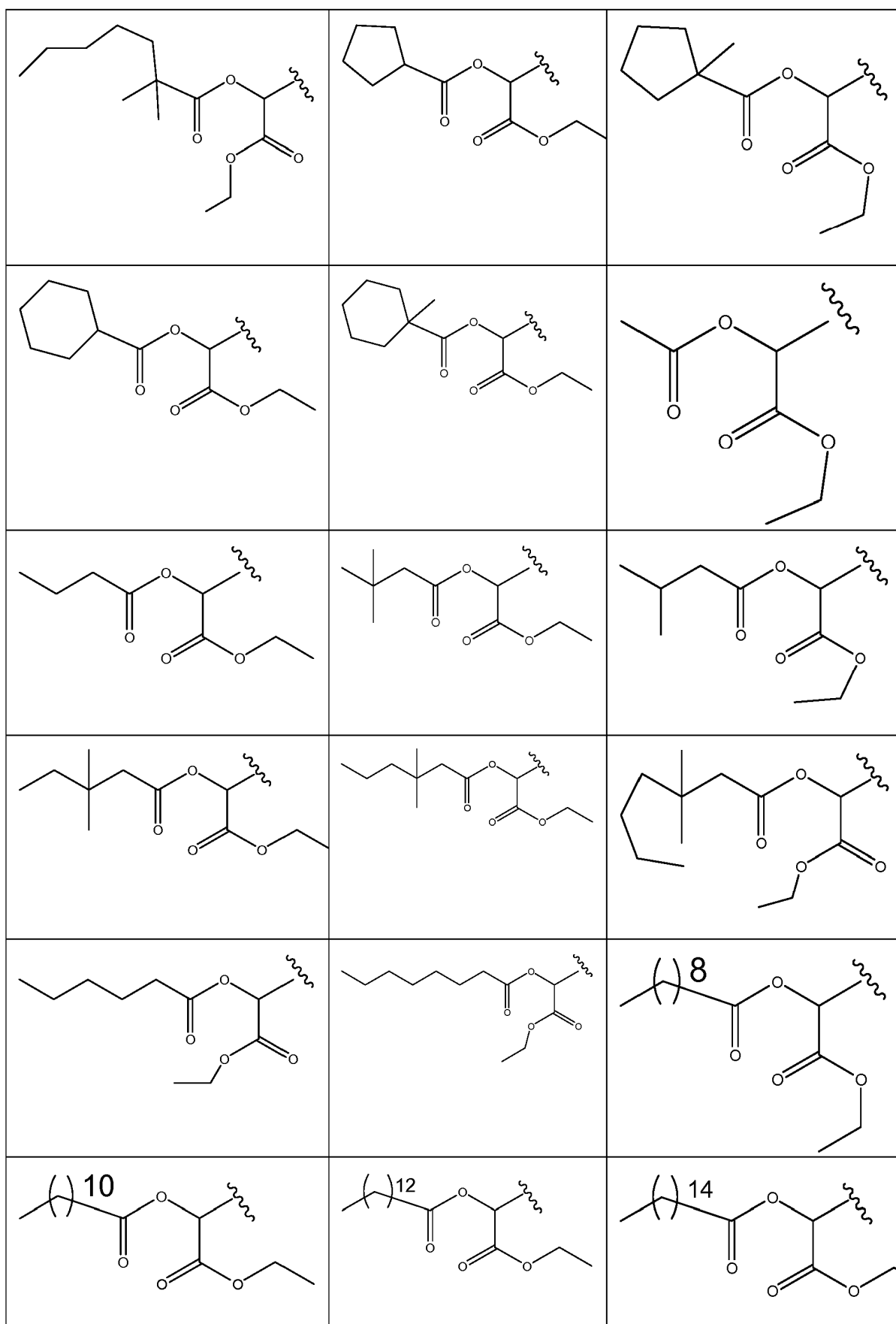
		
		
		
		
		
		
		
		
		

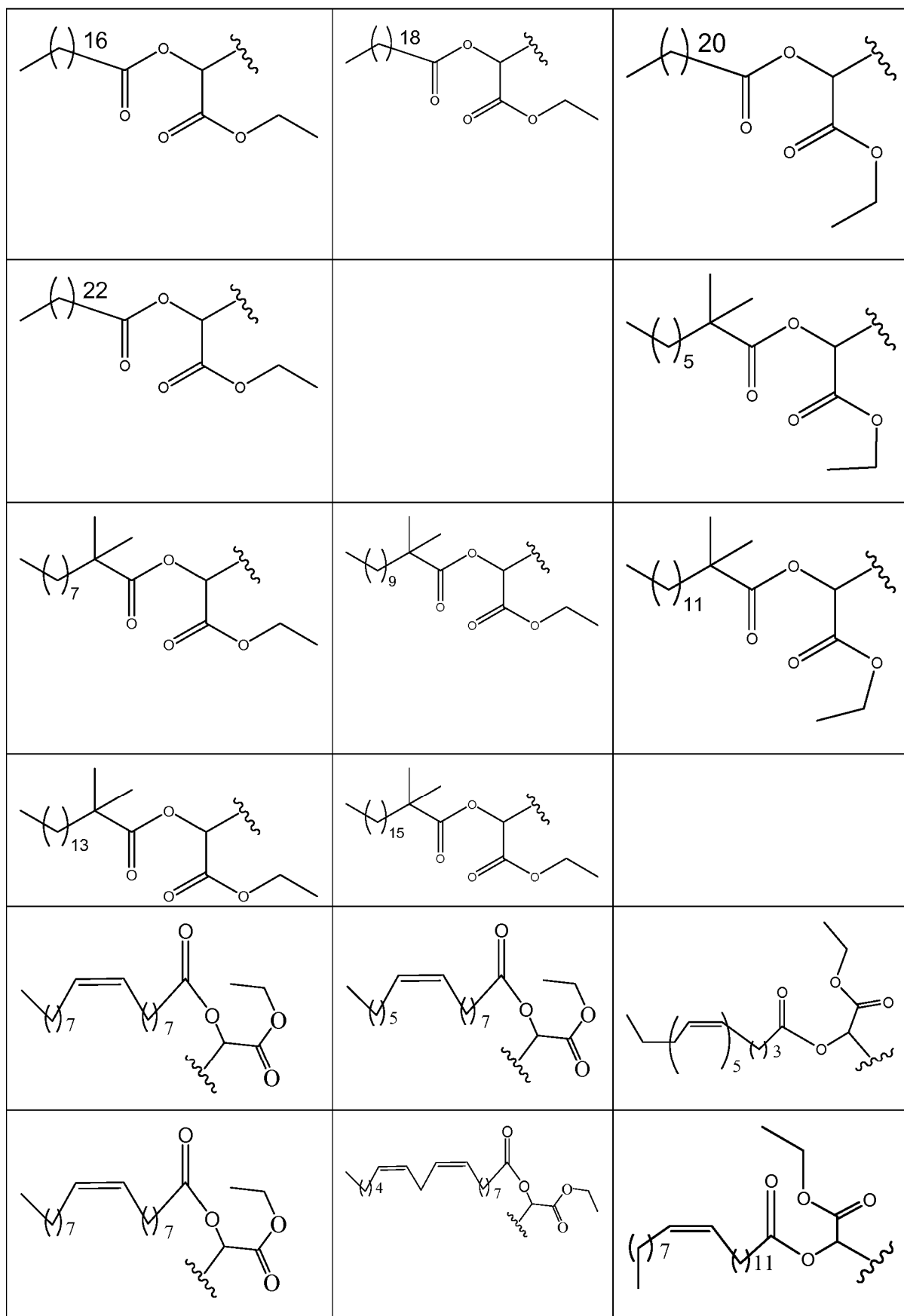


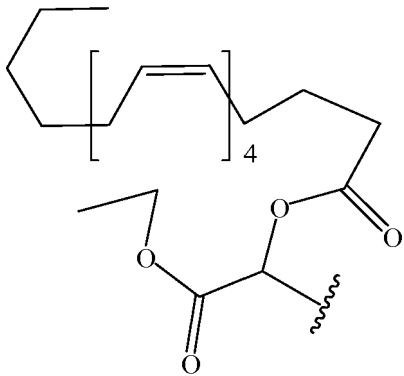
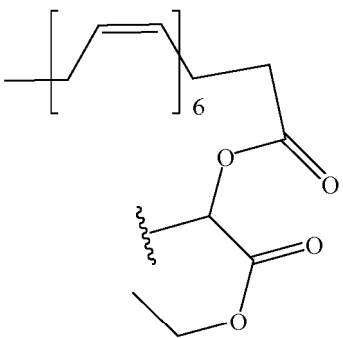
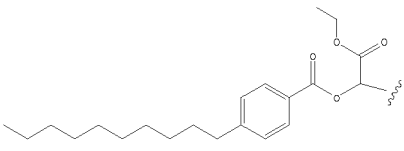
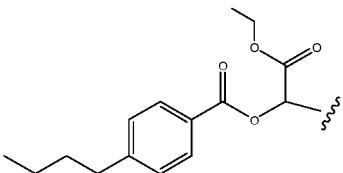
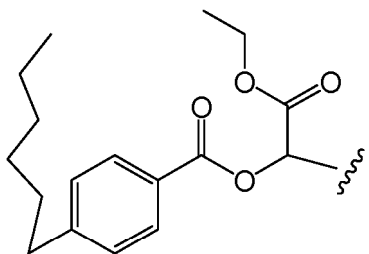
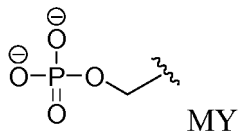
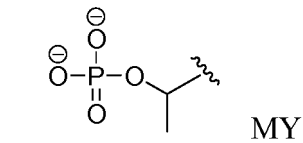
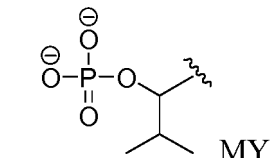
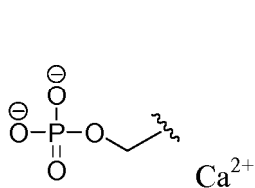
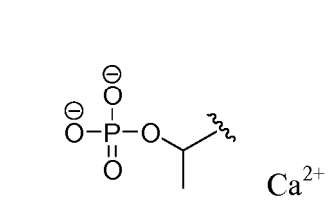
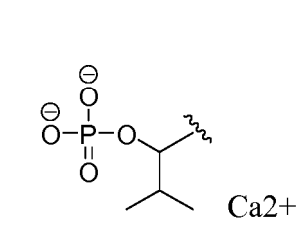
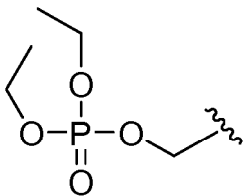
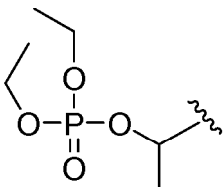
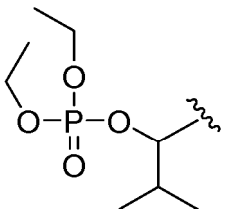
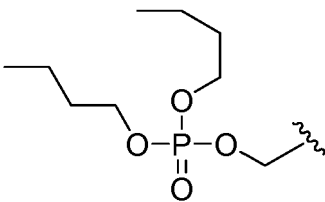
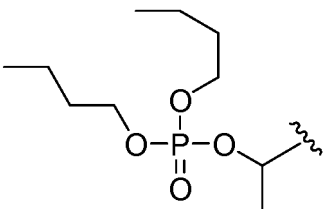
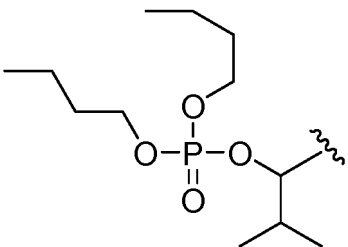
		
		
		
		
		
		
		
		
		

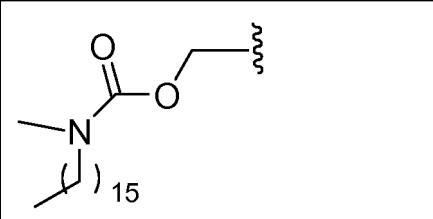
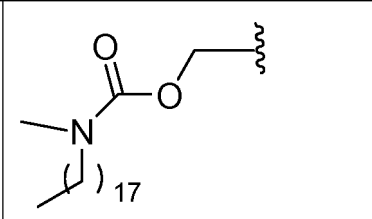
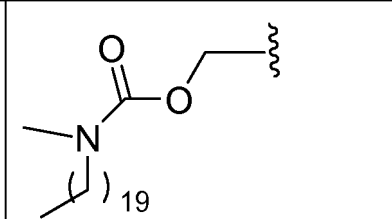
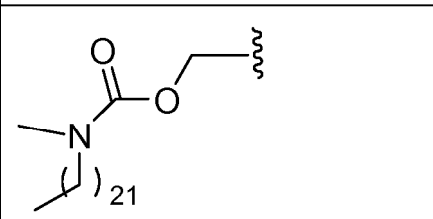
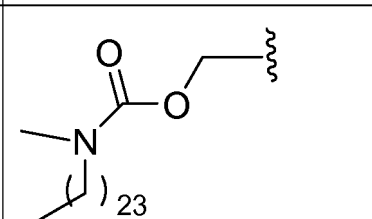
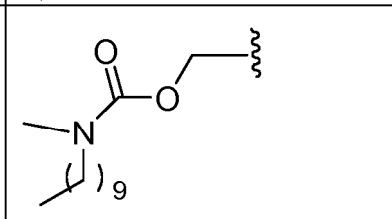
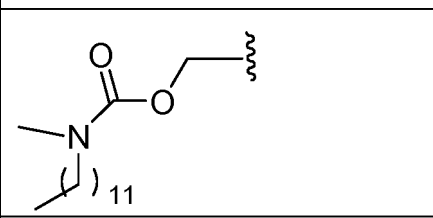
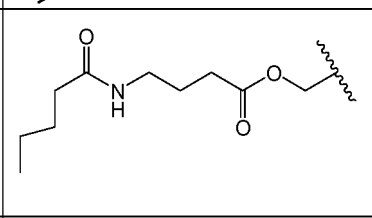
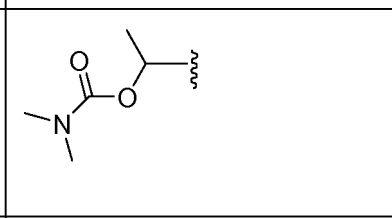
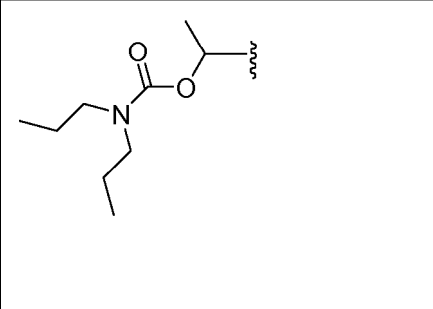
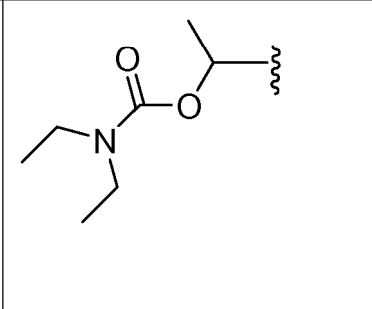
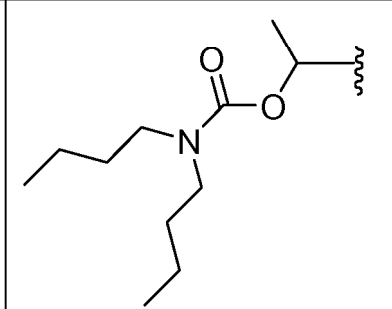
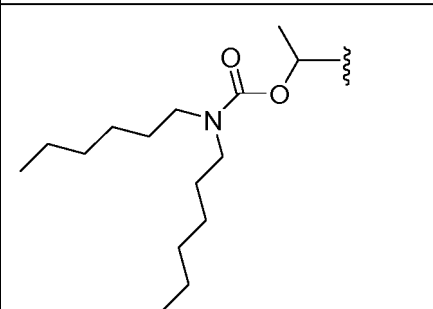
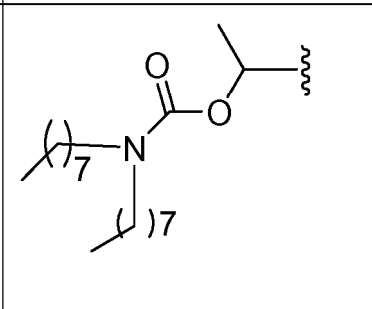
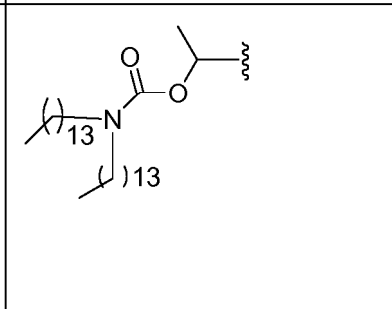
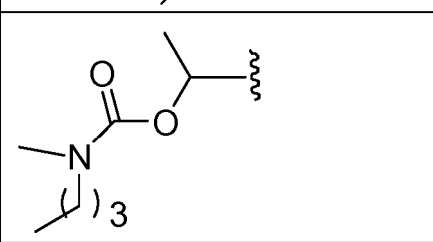
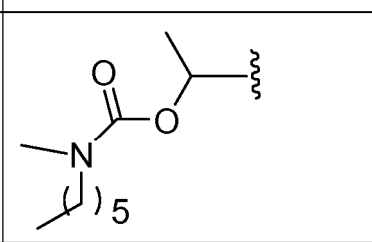
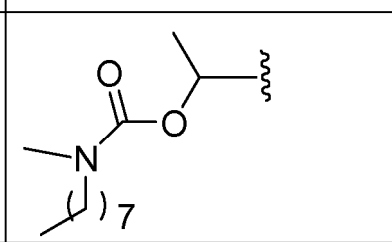
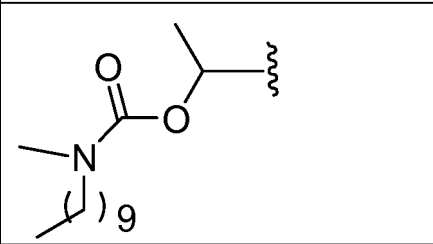
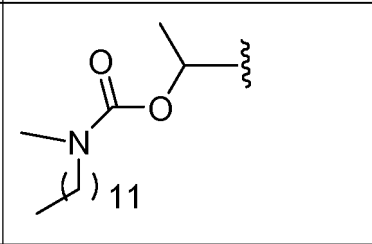
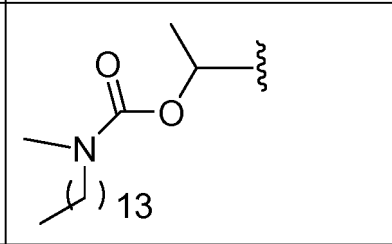


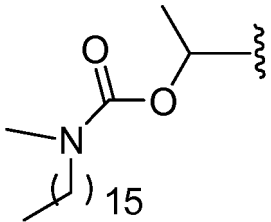
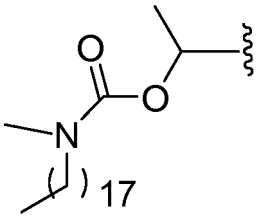
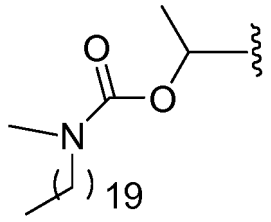
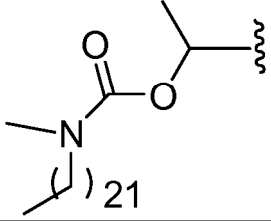
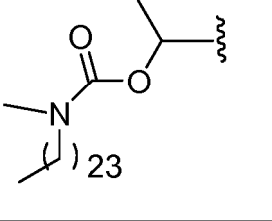
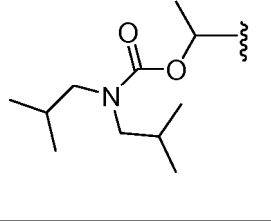
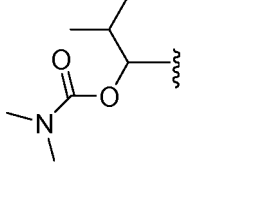
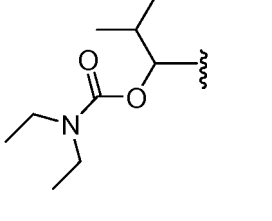
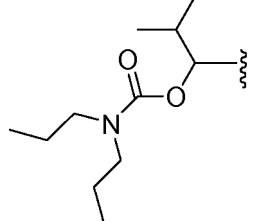
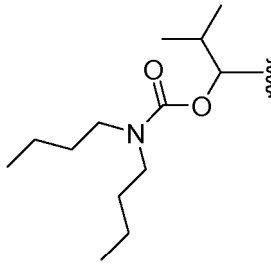
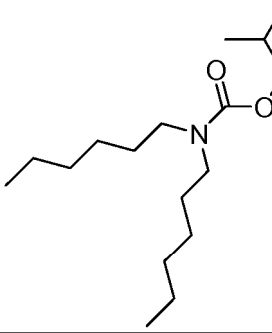
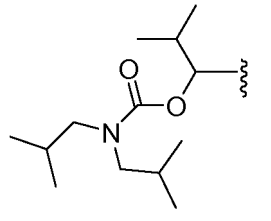
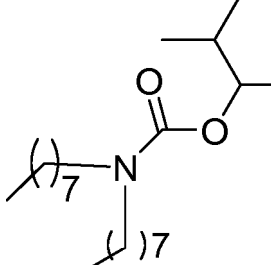
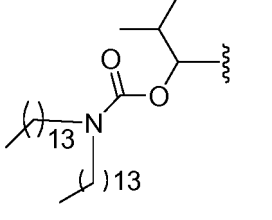
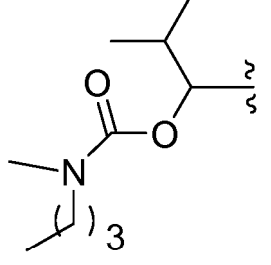
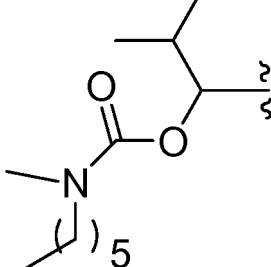
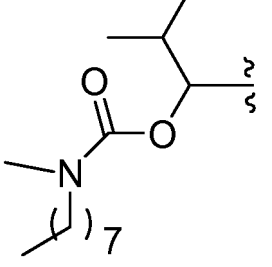
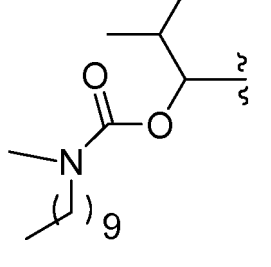


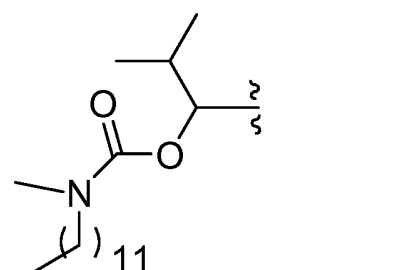
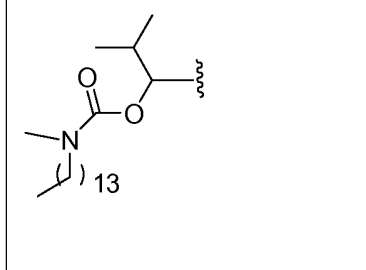
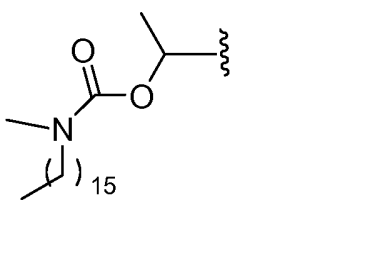
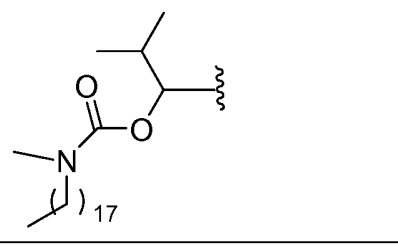
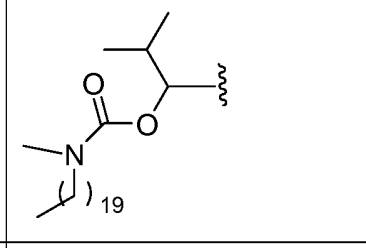
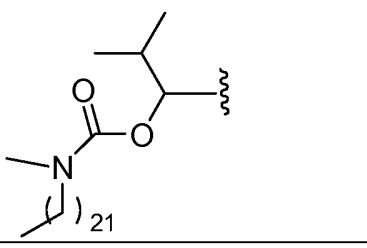
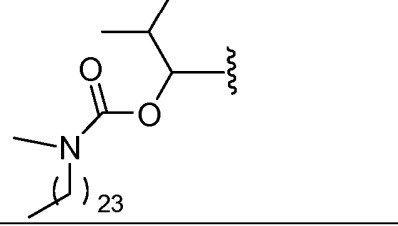
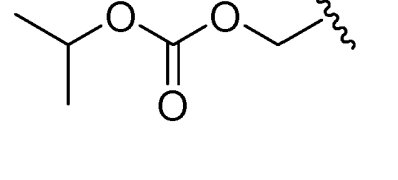
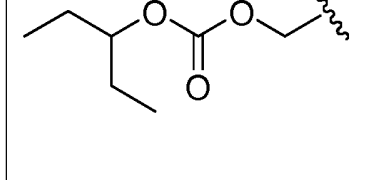
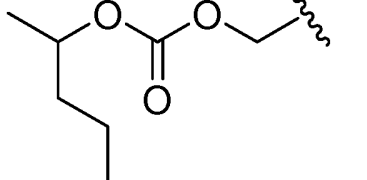
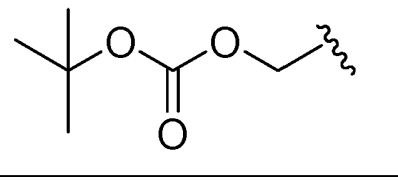
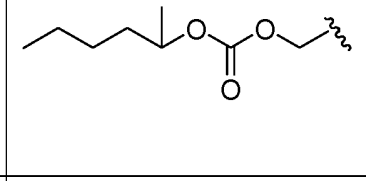
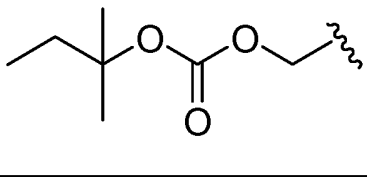
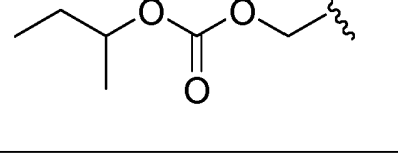
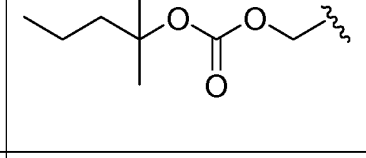
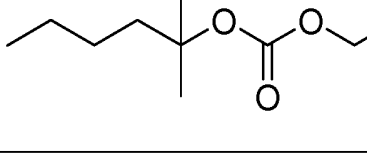
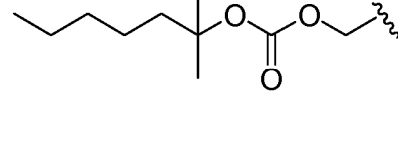
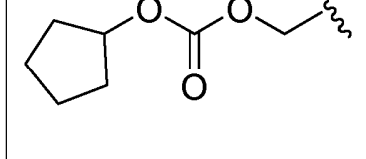
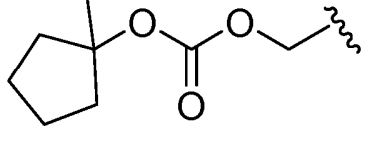
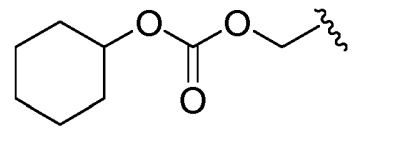
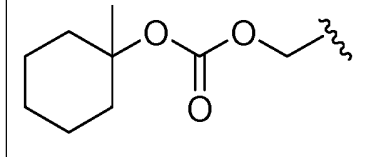
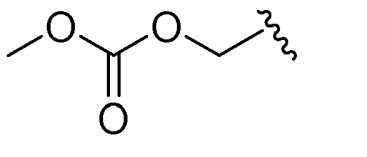


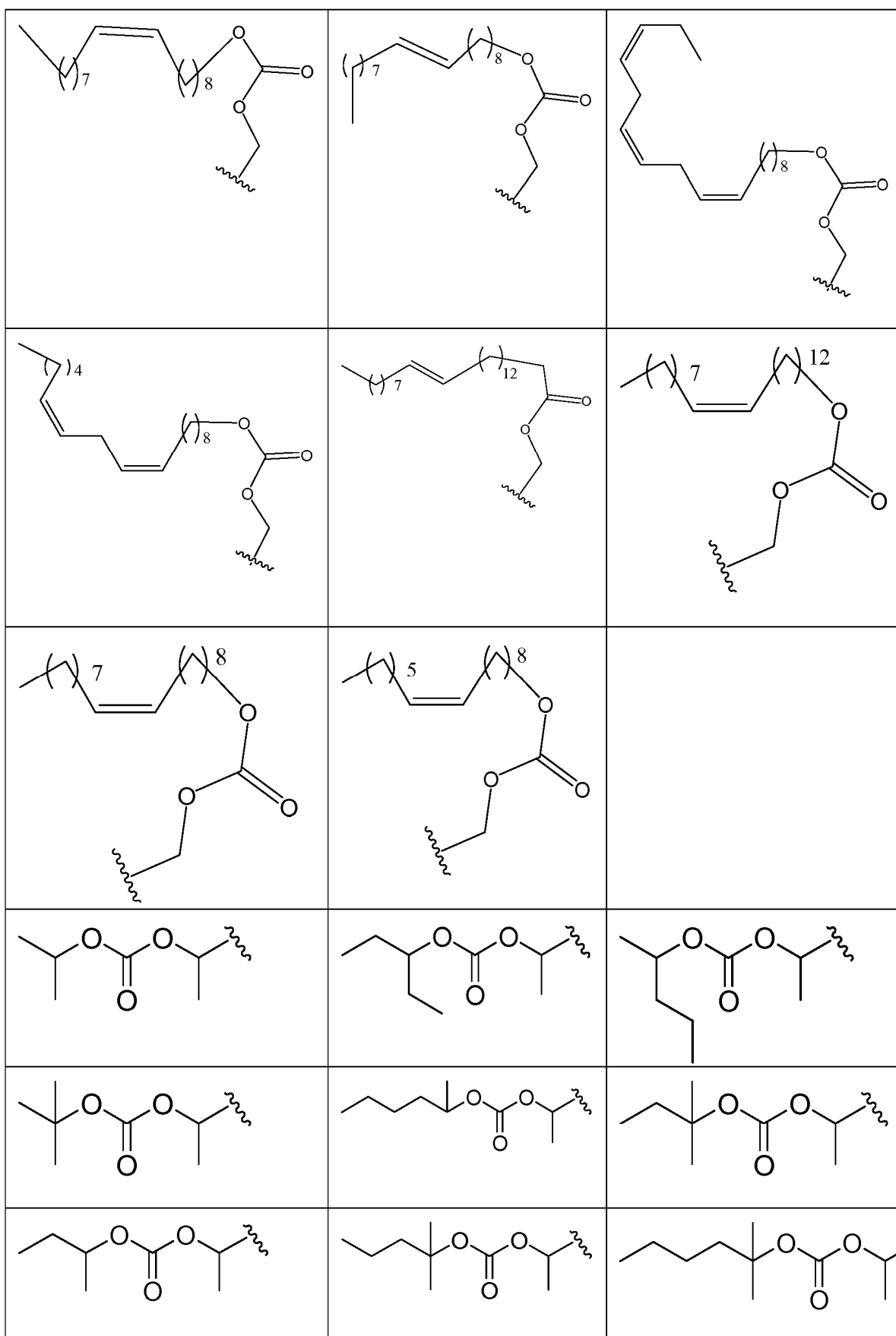
		
		
		
		
		
		

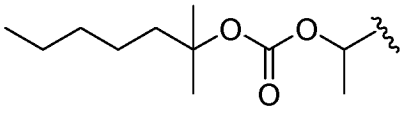
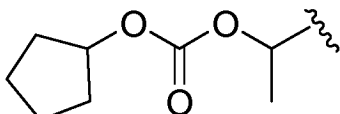
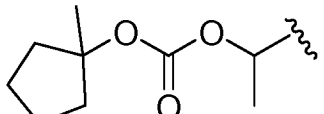
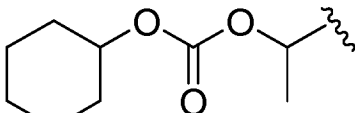
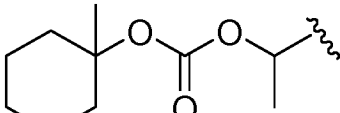
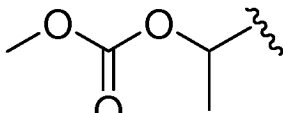
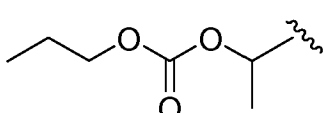
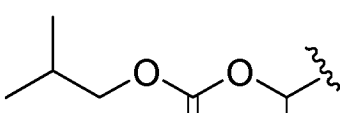
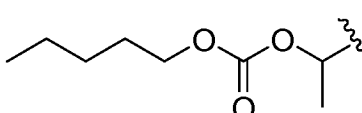
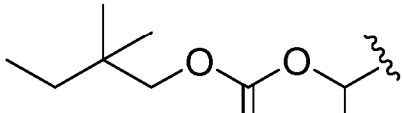
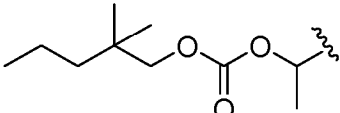
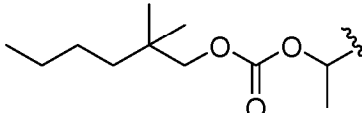
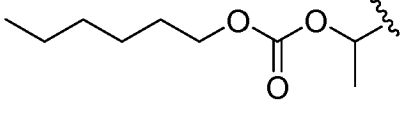
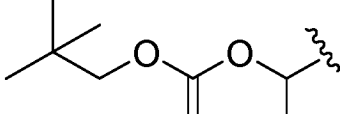
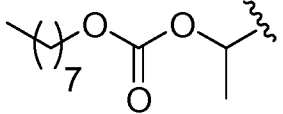
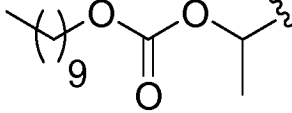
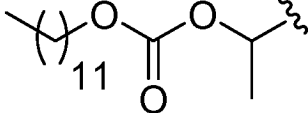
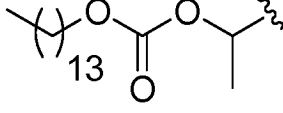
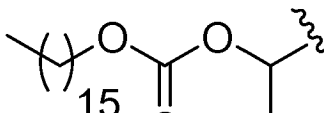
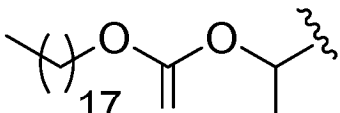
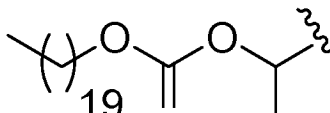
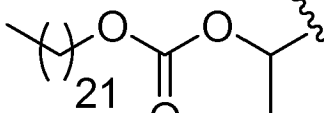
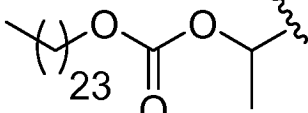
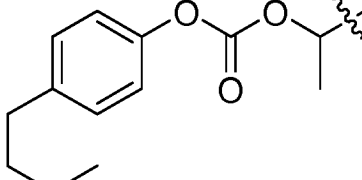


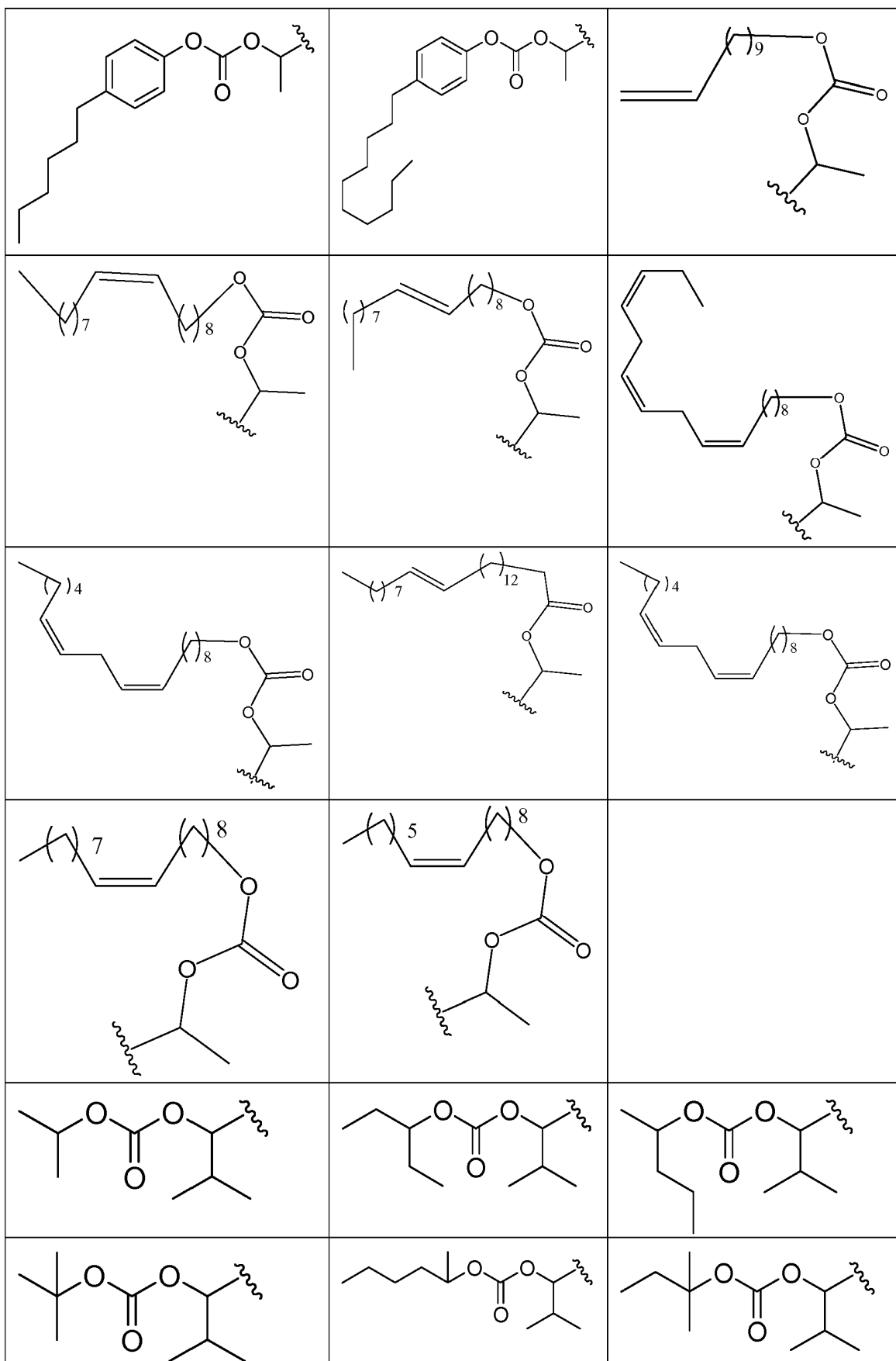

		
		
		
		
		
		
		

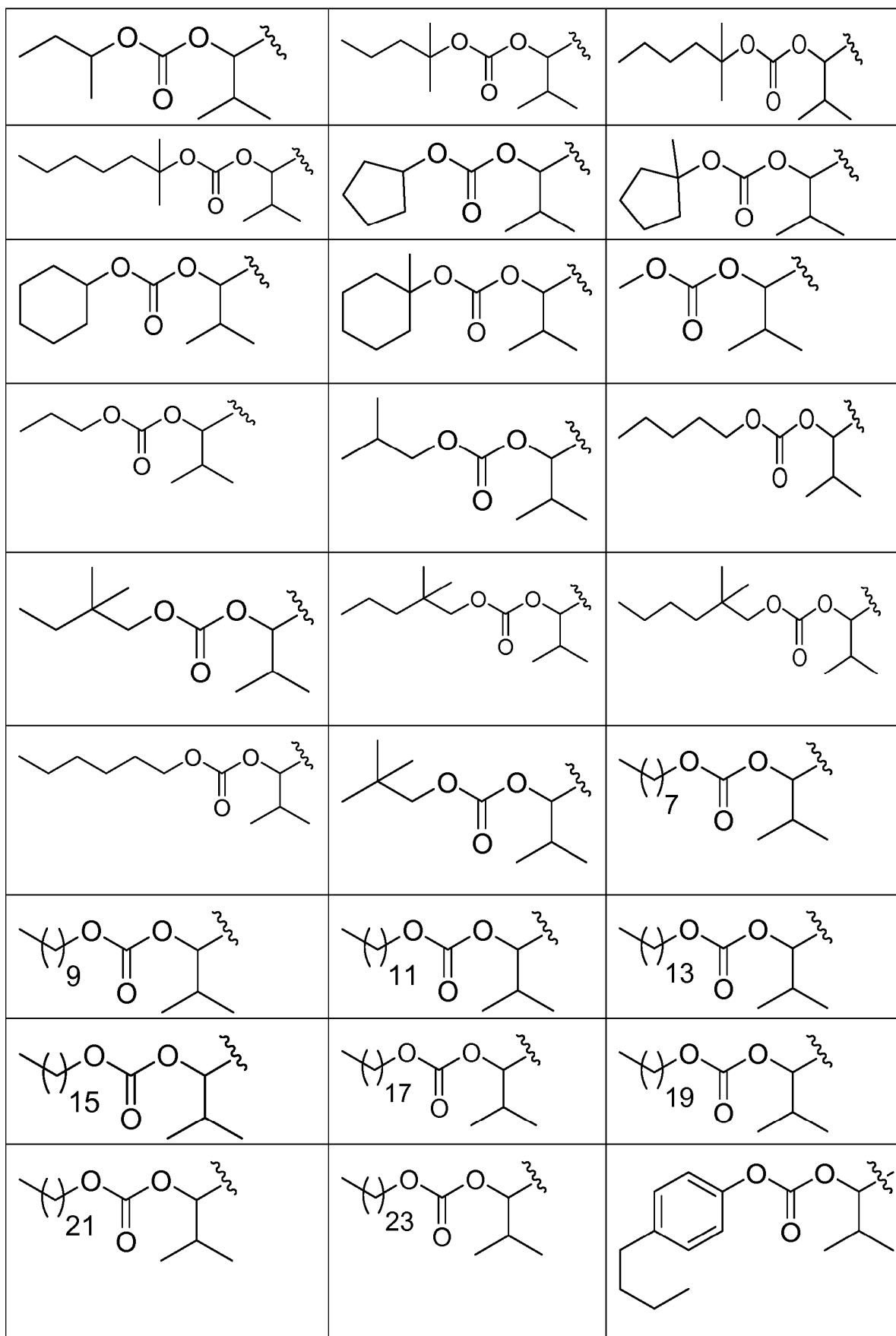
		
		
		
		
		
		
		
		

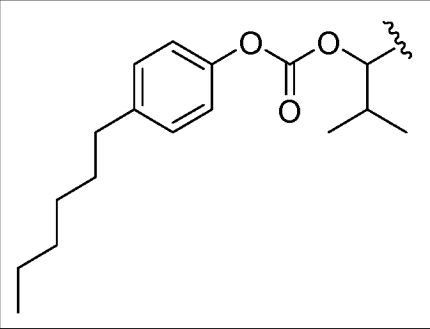
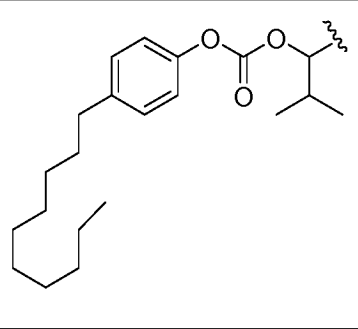
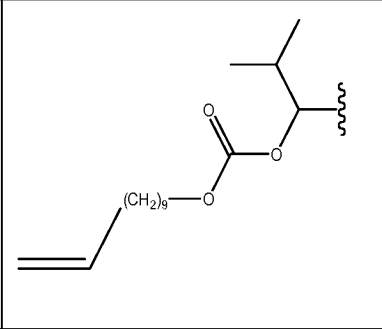
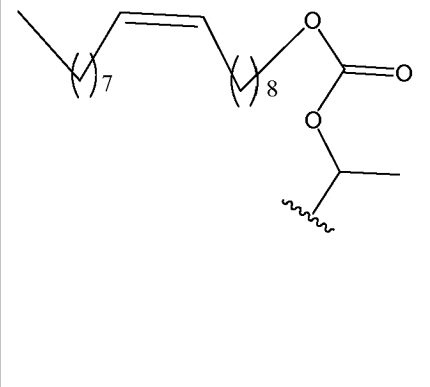
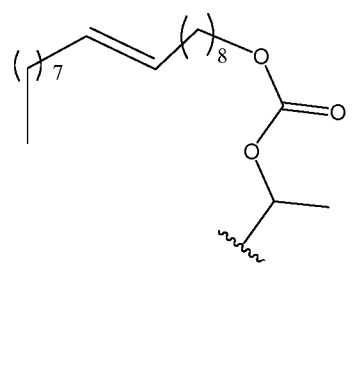
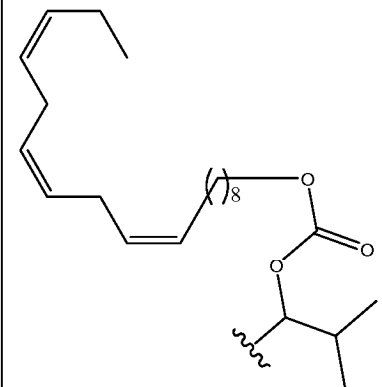
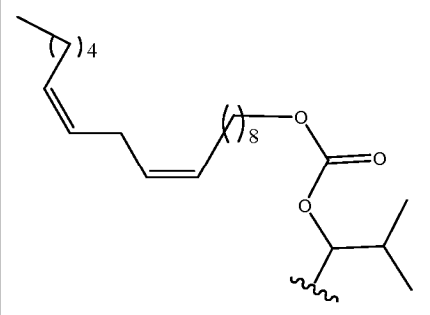
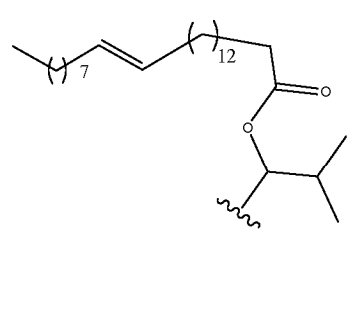
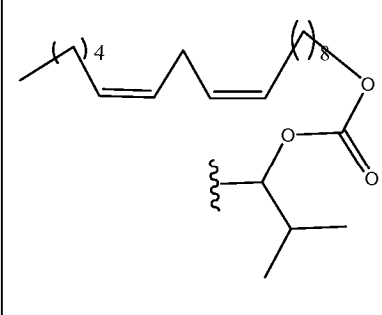
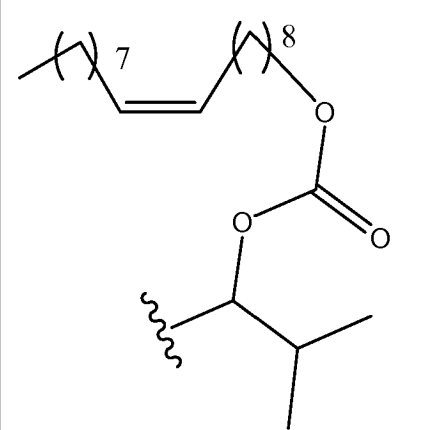
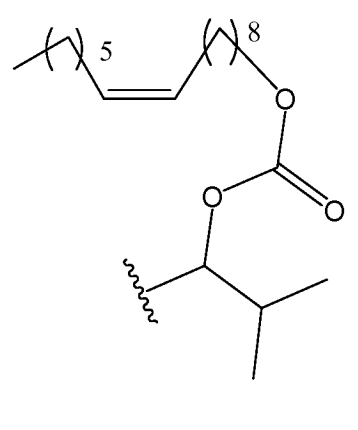





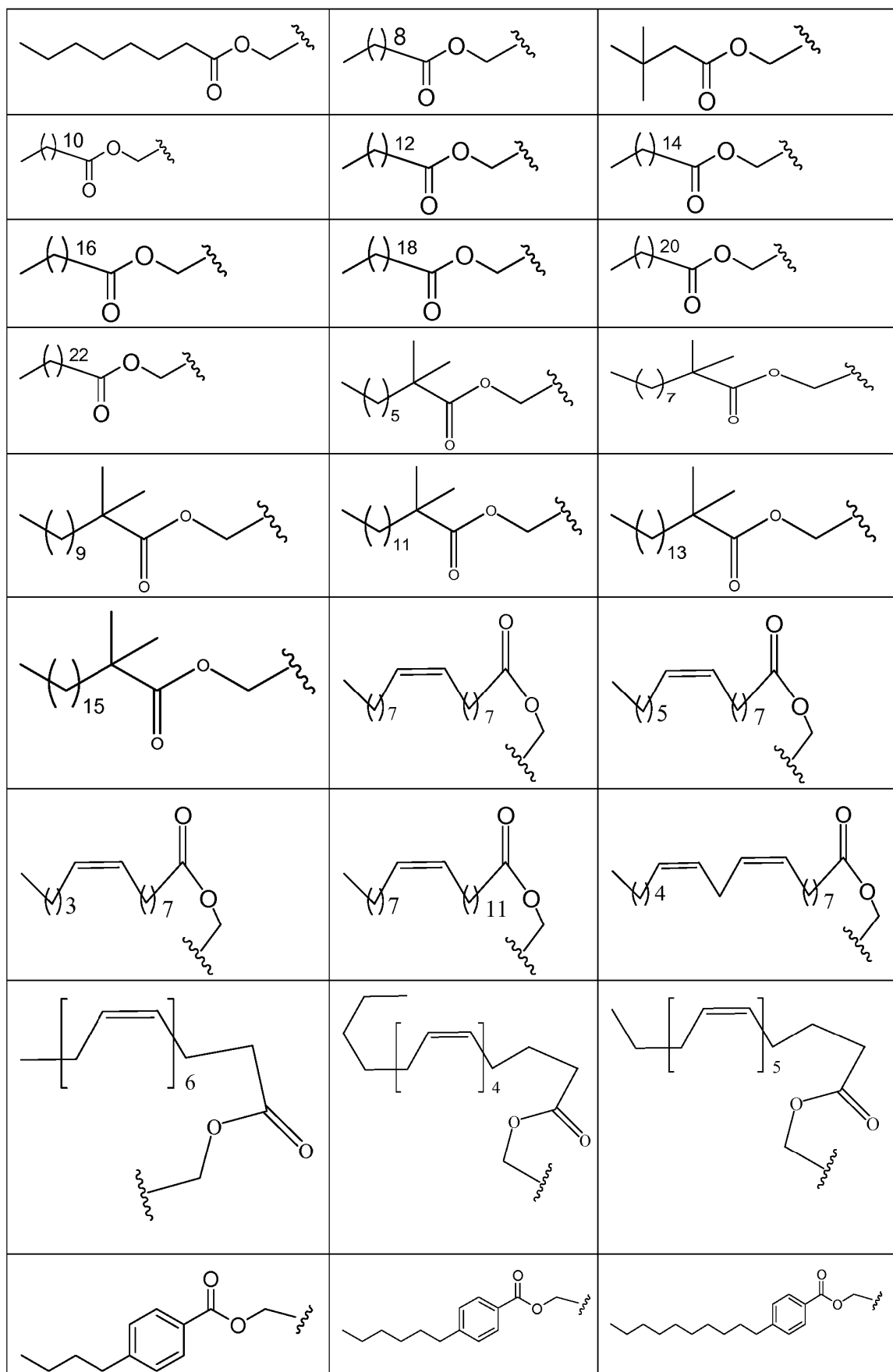




En una realización más preferida, R<sub>1</sub> se selecciona de la Tabla 2:

Tabla 2

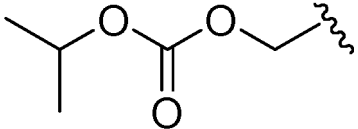
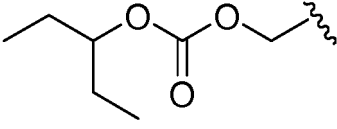
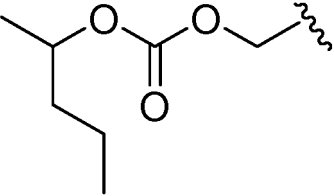
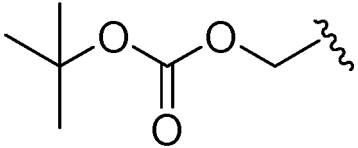
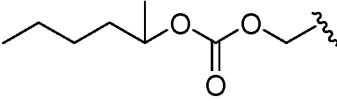
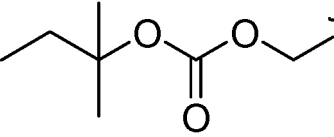
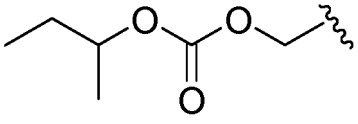
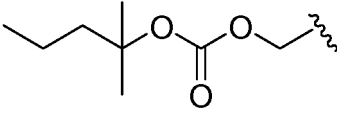
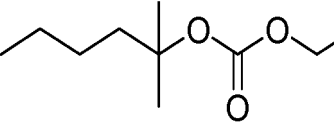
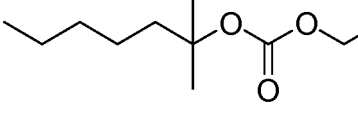
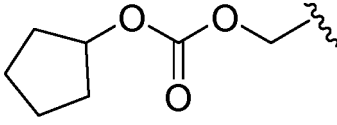
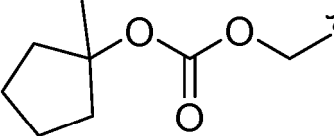
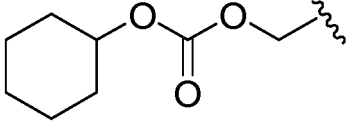
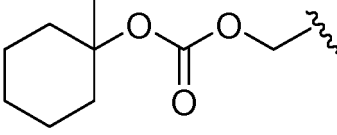
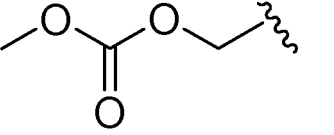
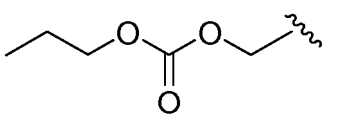
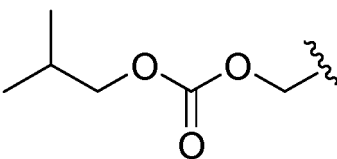
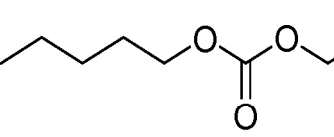
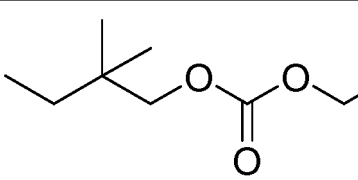
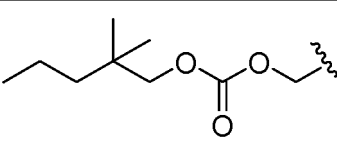
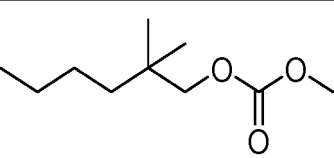
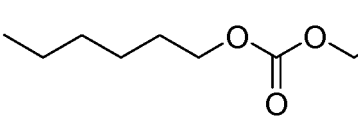
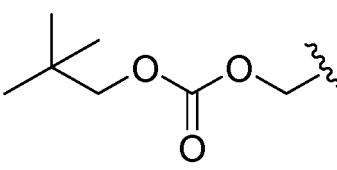
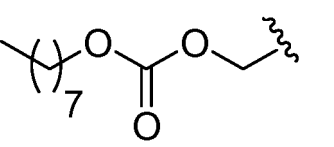
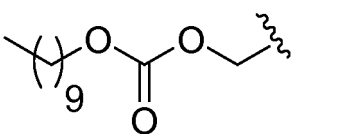
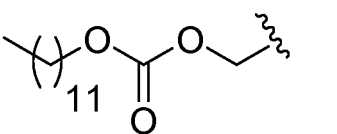
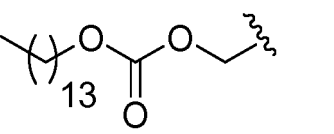



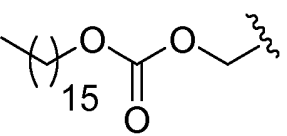
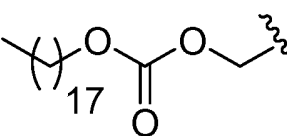
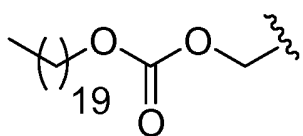
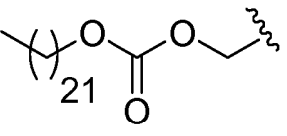
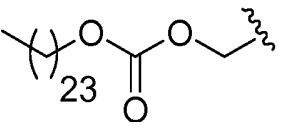
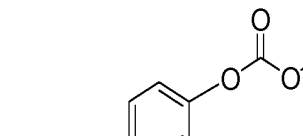
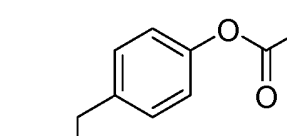
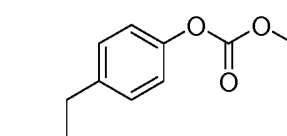
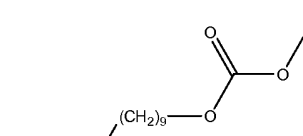

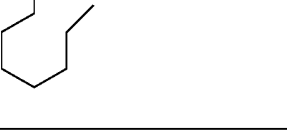
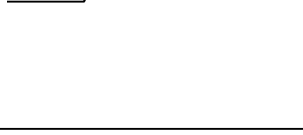

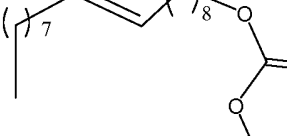



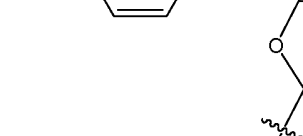
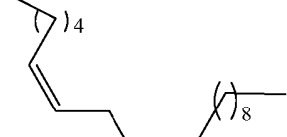
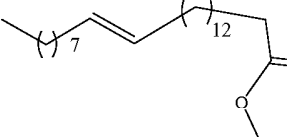
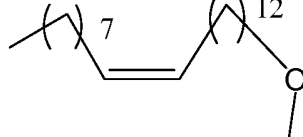



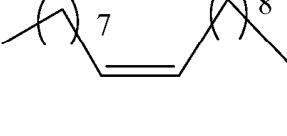
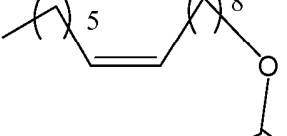

En una realización más preferida, R<sub>1</sub> se selecciona de la Tabla 3:

Tabla 3

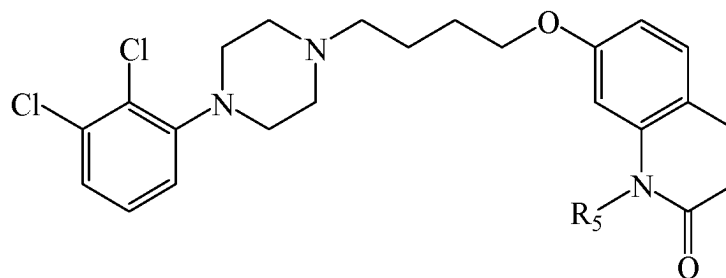

En una realización más preferida, R<sub>1</sub> se selecciona de la Tabla 4:

Tabla 4

En una realización preferida, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula XIX:



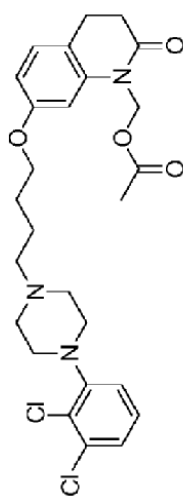
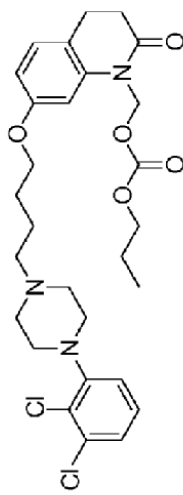
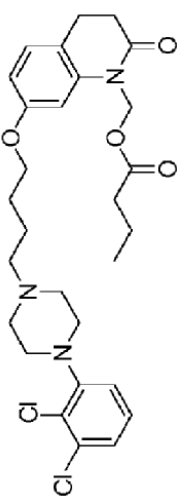
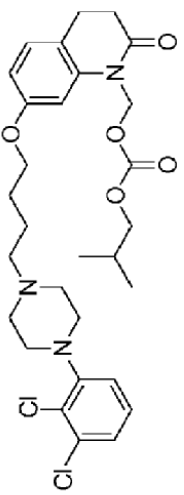
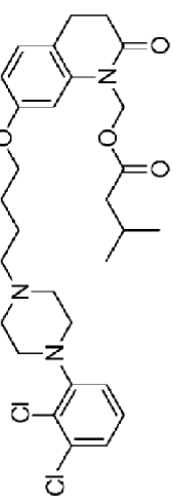
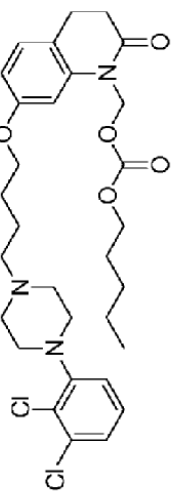
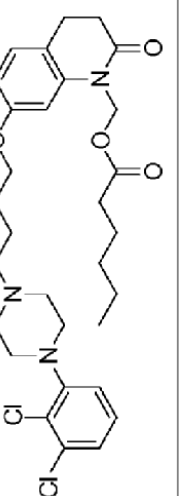
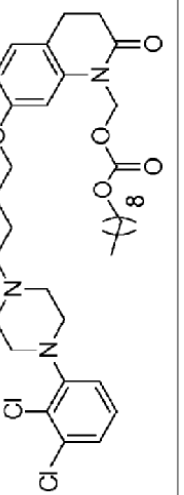
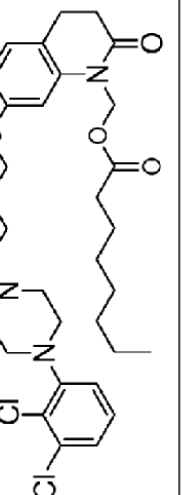
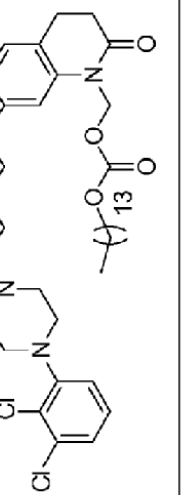
5

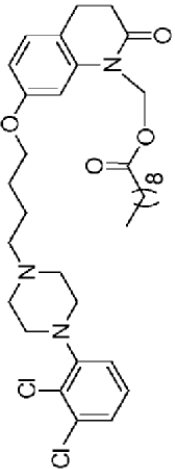
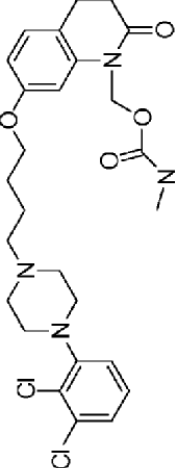
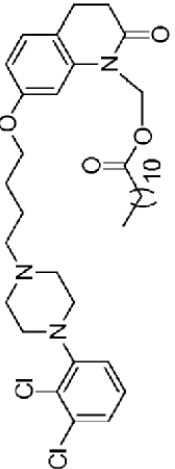
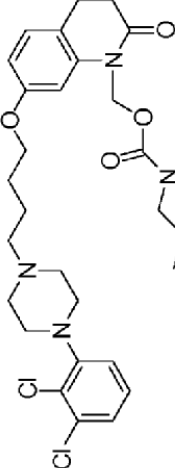
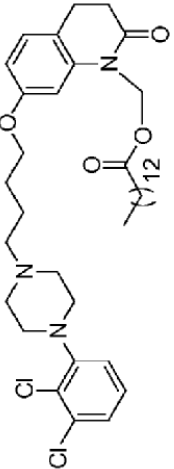
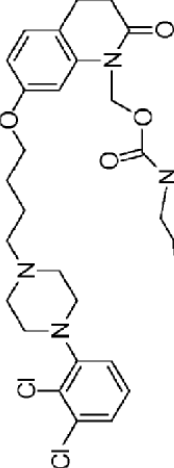
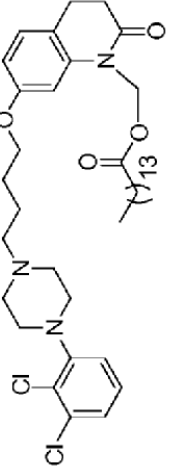
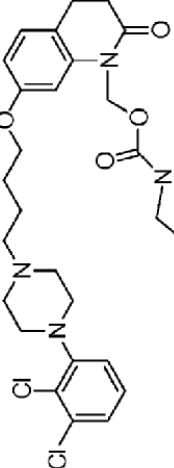
Fórmula XIX

en la que  $R_5$  se selecciona de la Tabla 1. Un compuesto más preferido es cuando  $R_5$  se selecciona entre las Tablas 2-4.

- 10 Los compuestos representativos de acuerdo con la invención son aquellos seleccionados de la Tabla A siguiente o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:

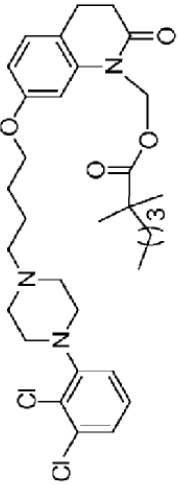
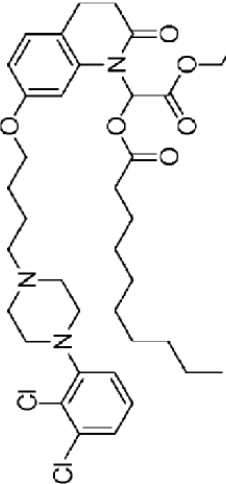
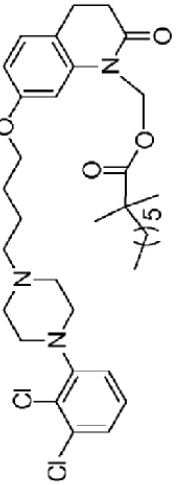
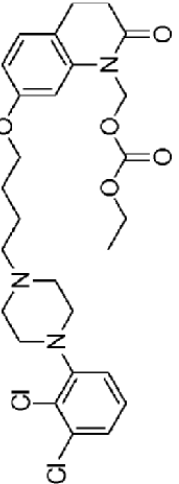
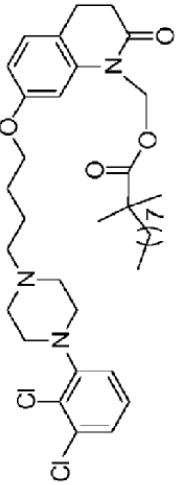
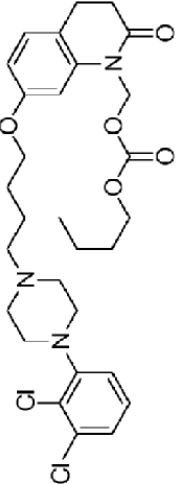
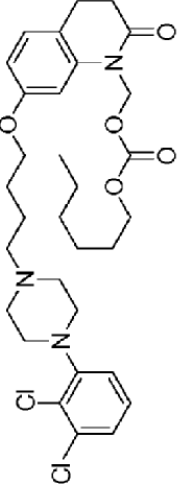
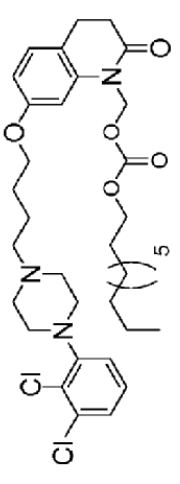



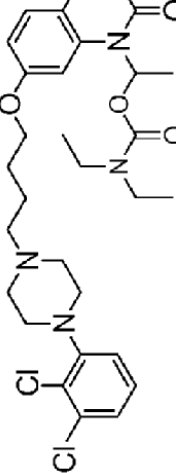
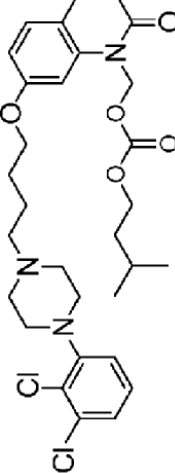
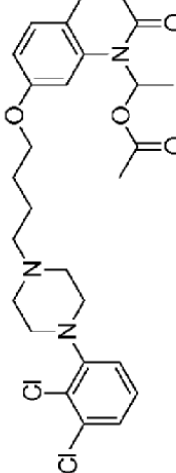
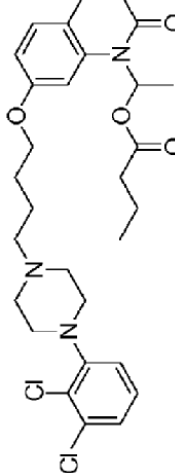
Tabla A		Estructura		N. <sup>o</sup>
N. <sup>o</sup>	Estructura	N. <sup>o</sup>	Estructura	
1		60		
2		61		
3		62		
4		63		
5		64		

N.º	Estructura	N.º	Estructura
6		65	
7		66	
8		67	
9		68	

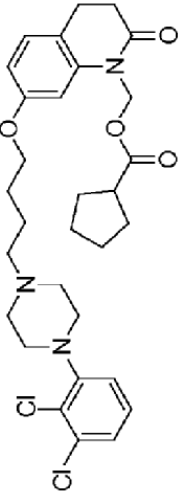
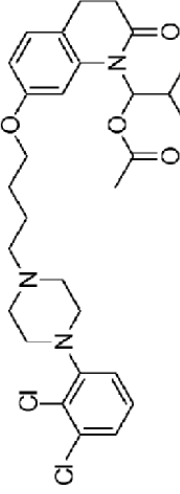

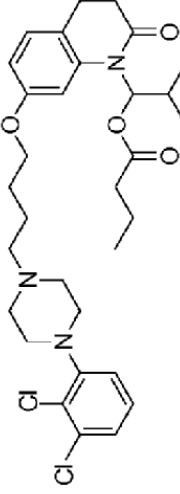
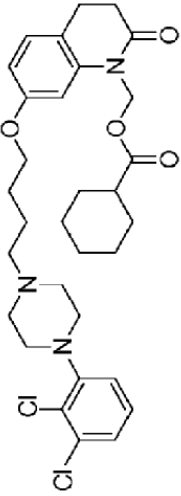
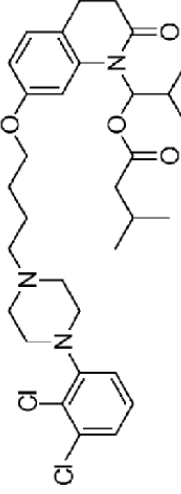
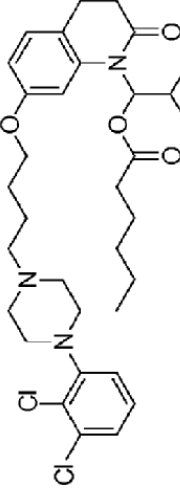
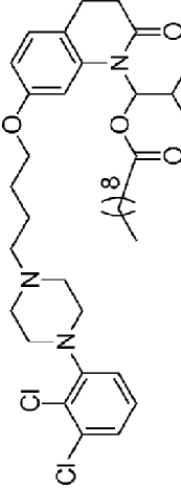
N.º	Estructura	N.º	Estructura
10		69	
11		70	
12		71	
13		72	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
14		73	
15		74	
16		75	
17		76	
18		77	

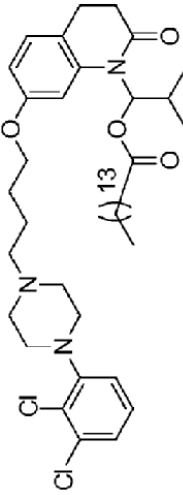
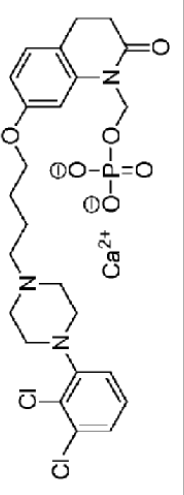
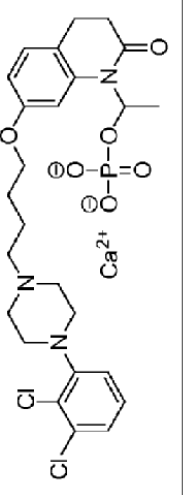
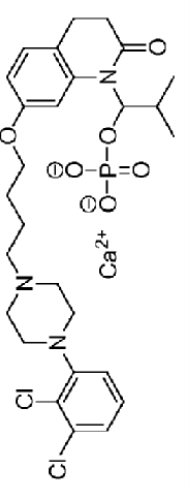
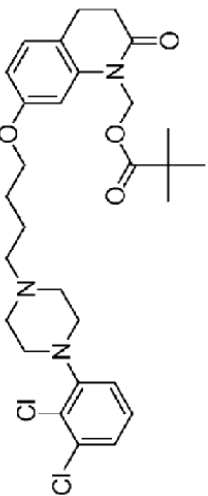
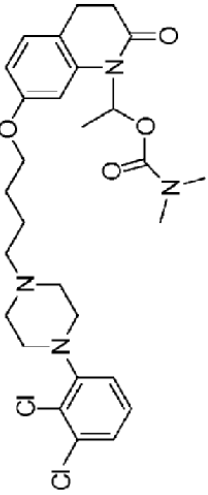
N.º	Estructura	N.º	Estructura
19		78	
20		79	
21		80	
		81	
		82	

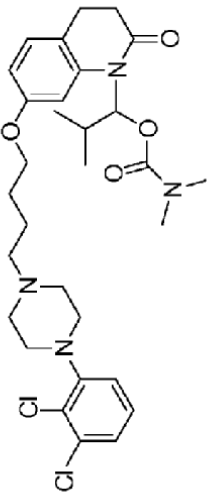
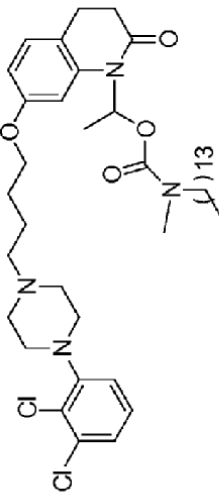
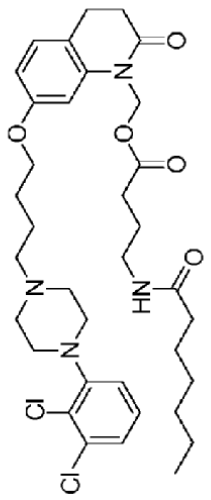
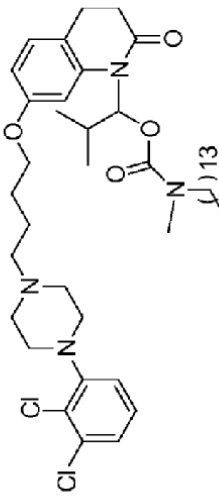
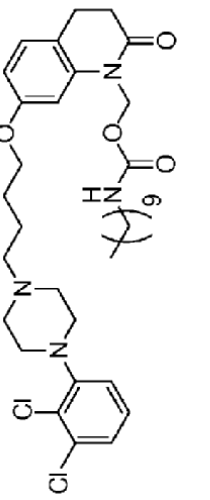
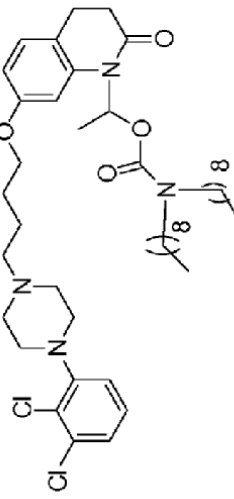
N.º	Estructura	N.º	Estructura
		83	
		84	
		85	
		86	
		87	

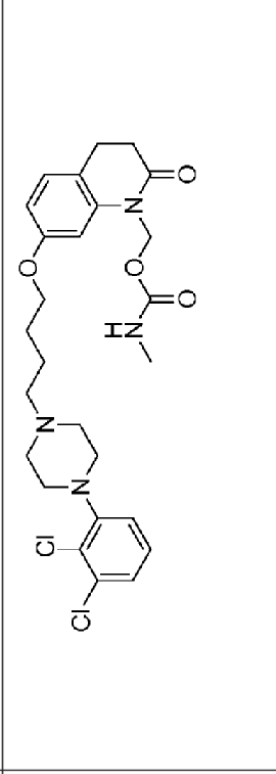
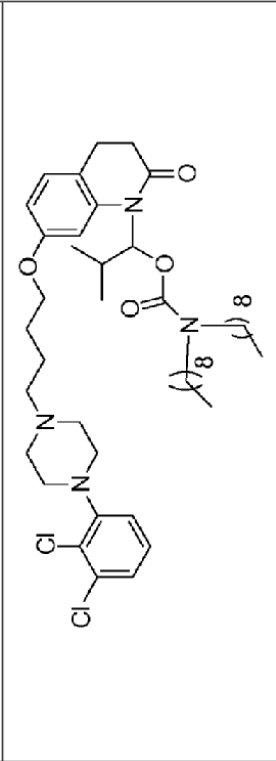
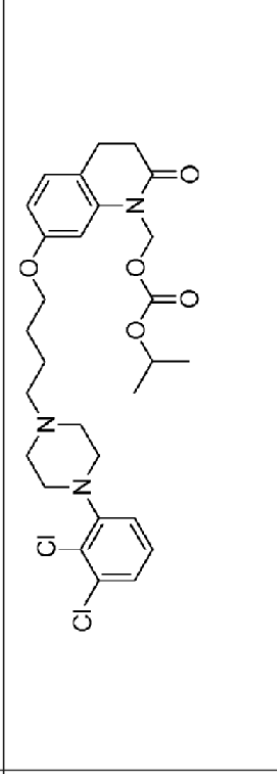
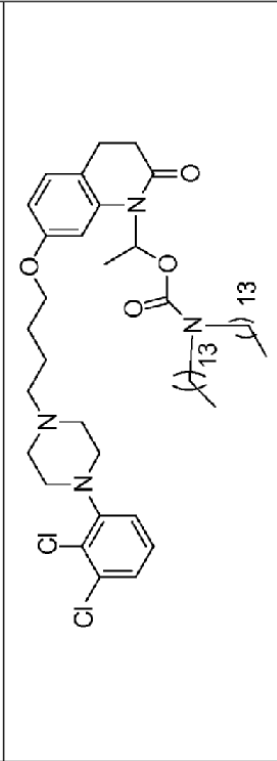
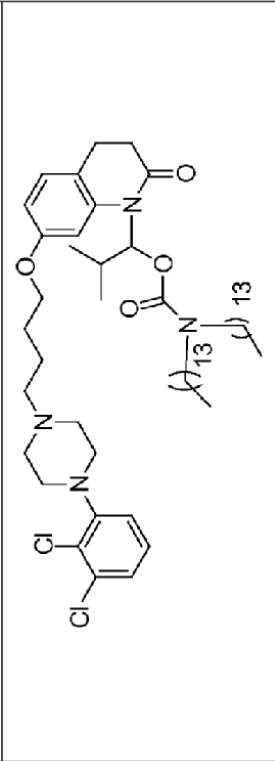
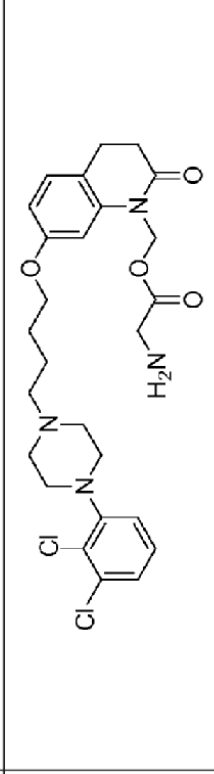
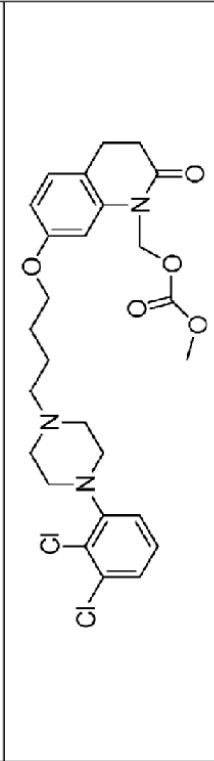
N.º	Estructura	N.º	Estructura
29		88	
30		89	
31		90	
32		91	

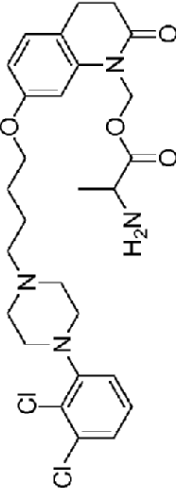
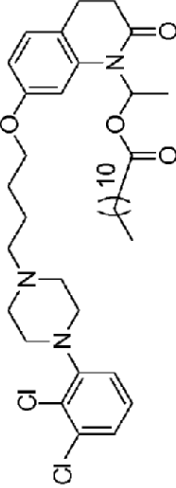
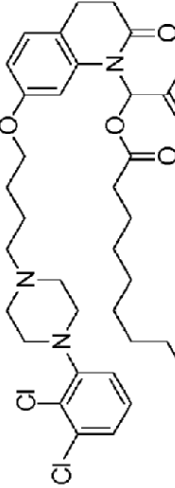
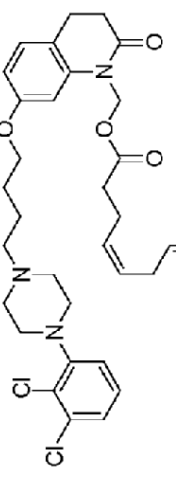
N.º	Estructura	N.º	Estructura
33		92	
34		93	
35		94	
		95	
		96	

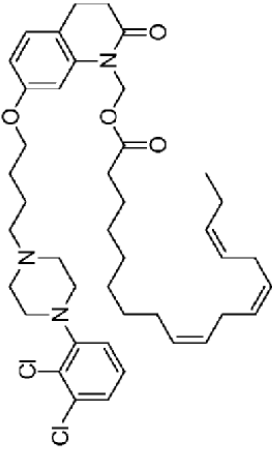
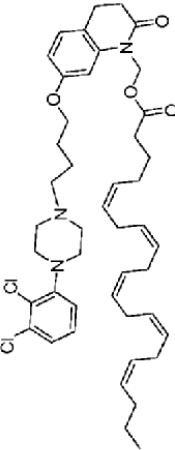
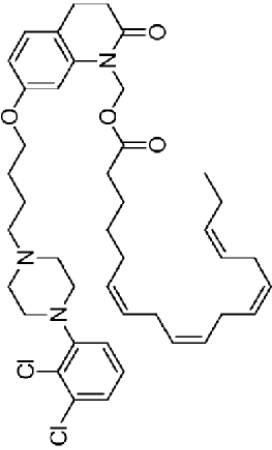
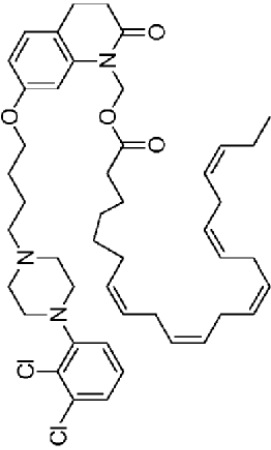


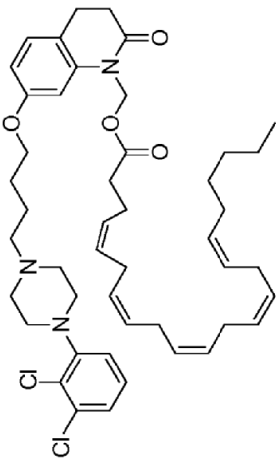
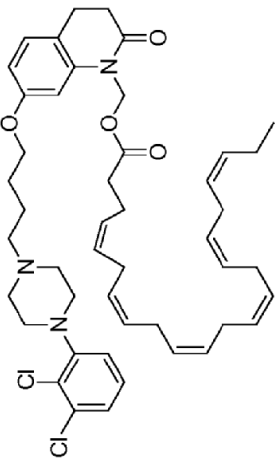
N.º	Estructura	N.º	Estructura
		97	
		98	
		99	
		100	
42		101	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
		102	
		103	
45		104	
46		105	

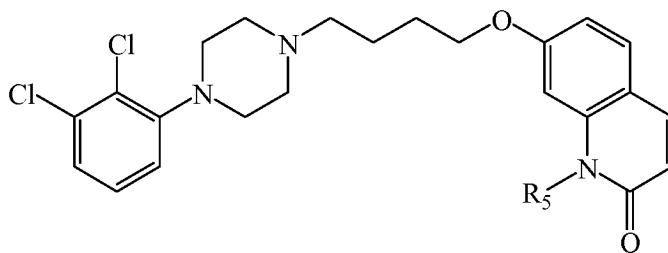
N.º	Estructura	N.º	Estructura
47		106	
48		107	
		108	
50		109	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
51		110	
		111	
		112	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
		113	
		114	
		115	
		116	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
		117	
		118	

En una realización preferida, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula XX:



5

Fórmula XX

en la que R<sub>5</sub> se selecciona de la Tabla 1.

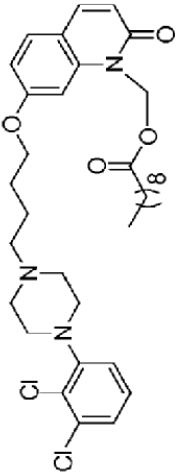
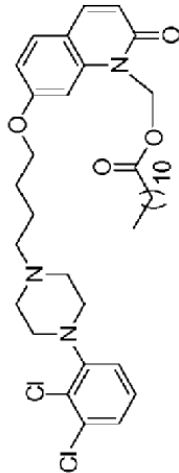
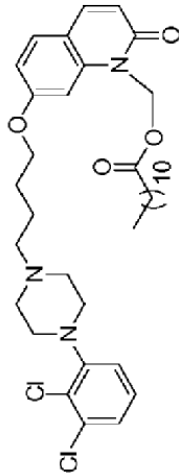
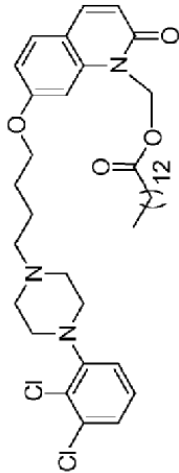
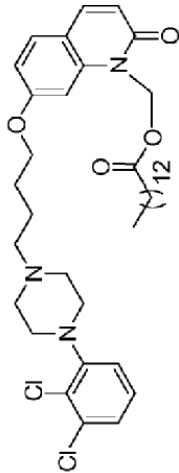
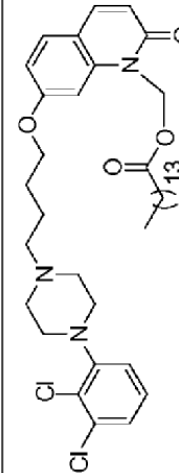
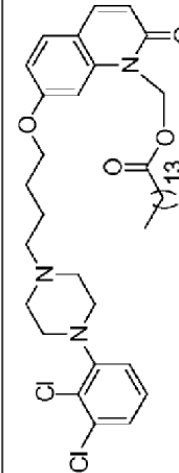

10

Los compuestos representativos de acuerdo con la invención son aquellos seleccionados de la Tabla B siguiente o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:

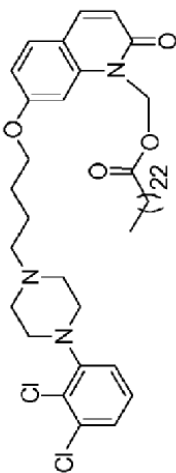
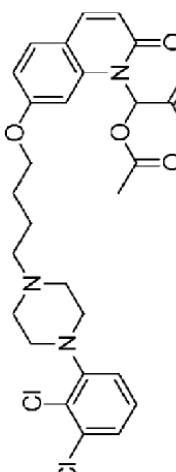
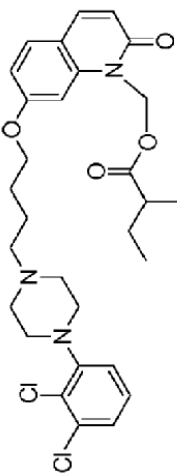
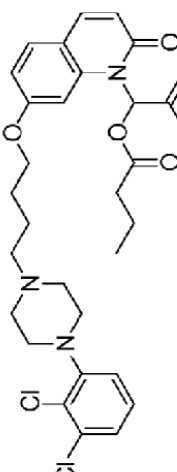
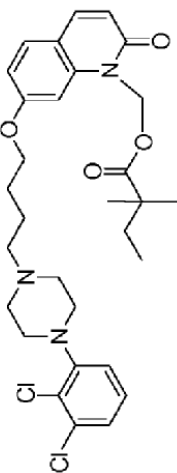
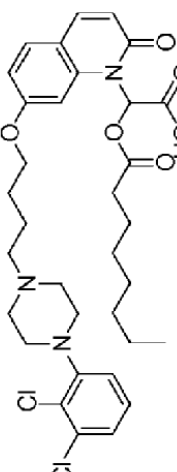
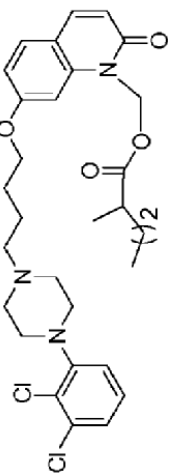
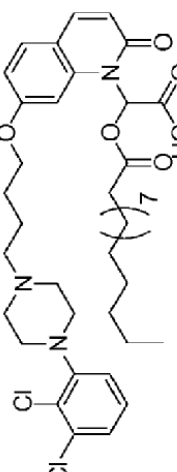
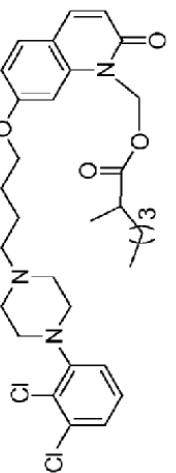
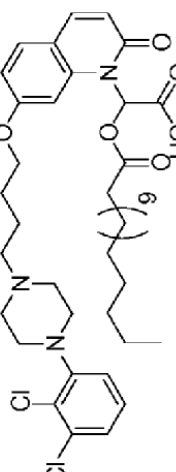
Tabla B

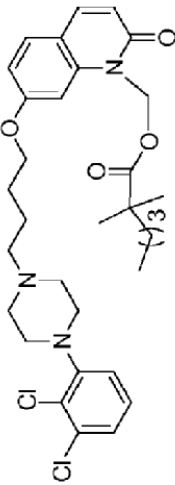
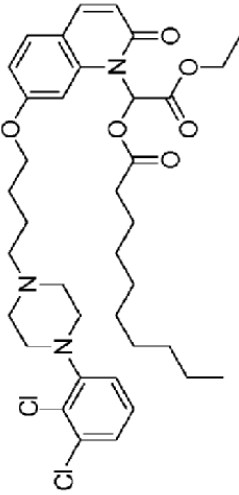
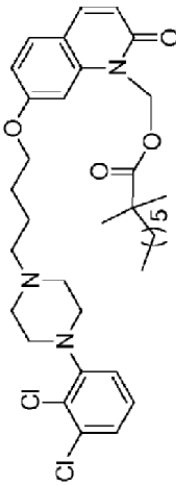
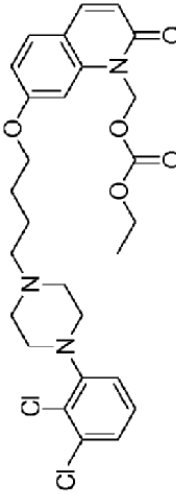
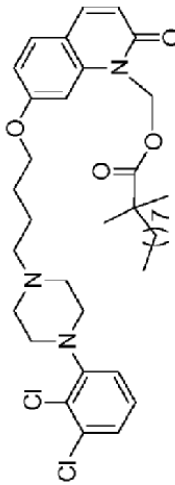
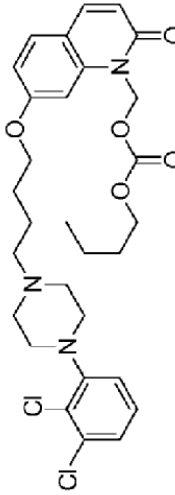
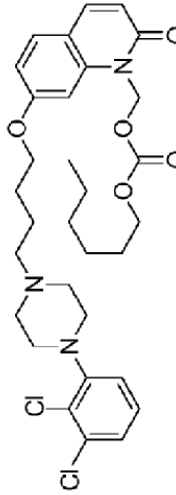
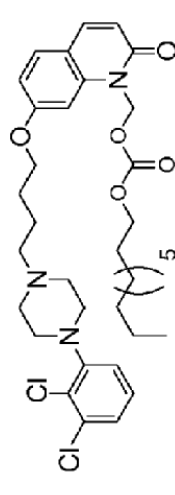
N.º	Estructura	N.º	Estructura
150		209	
151		210	
152		211	
153		212	
154		213	

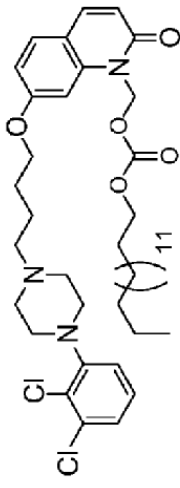
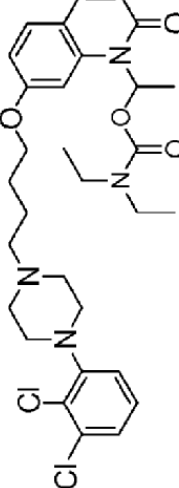
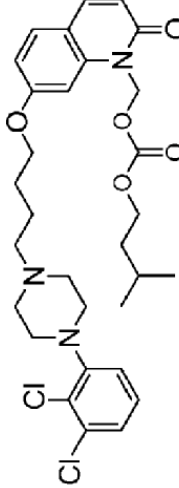
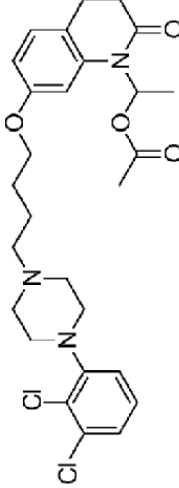
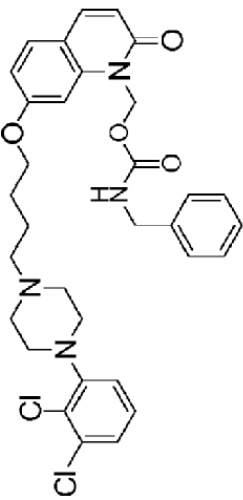
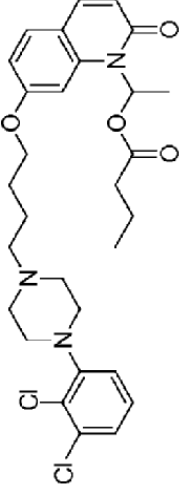


N.º	Estructura	N.º	Estructura
155		214	
156		215	
157		216	
158		217	

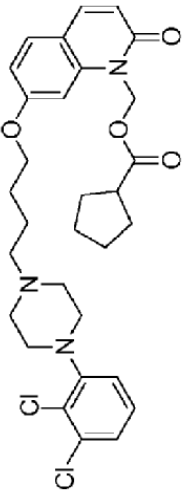
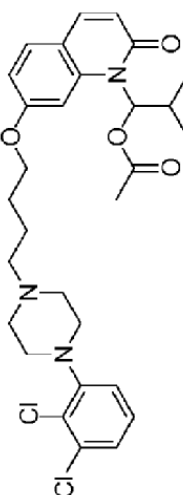
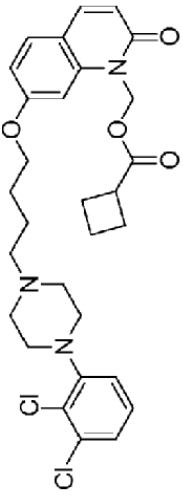
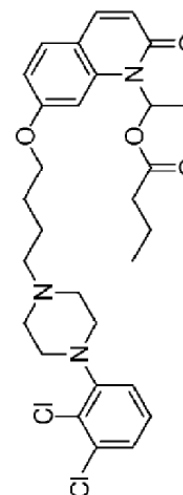
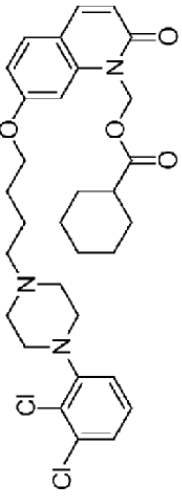
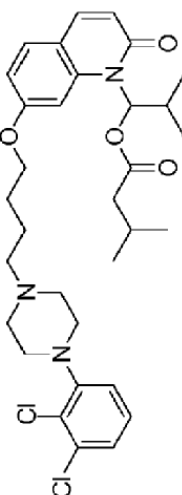
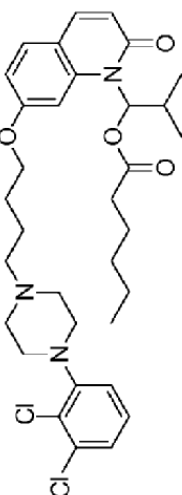
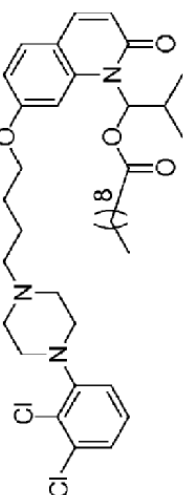
N.º	Estructura	N.º	Estructura
159		218	
160		219	
161		220	
162		221	

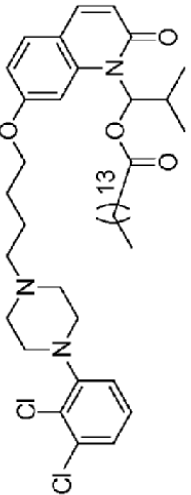
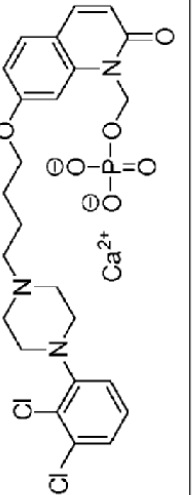
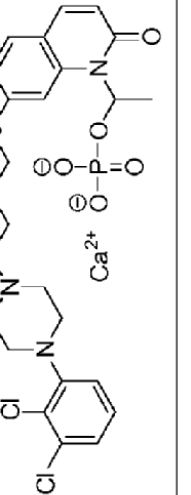
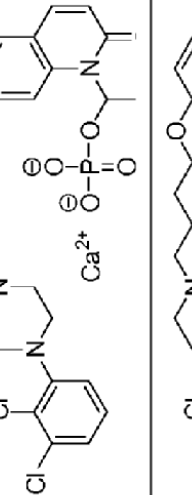
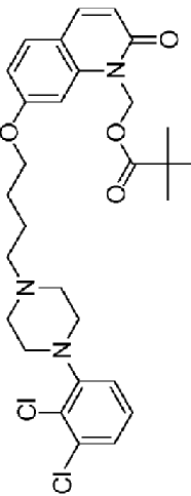
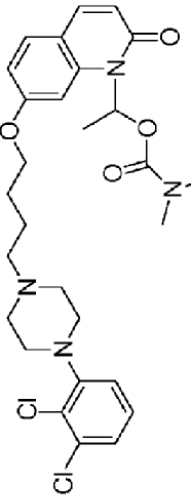
N.º	Estructura	N.º	Estructura
163		222	
164		223	
165		224	
166		225	
167		226	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
168		227	
169		228	
170		229	
		230	
		231	

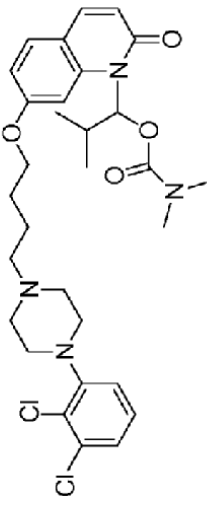
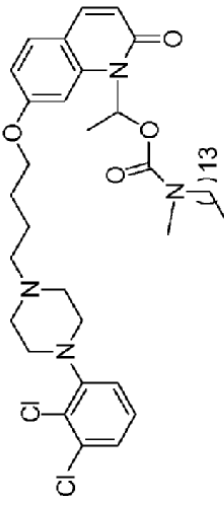
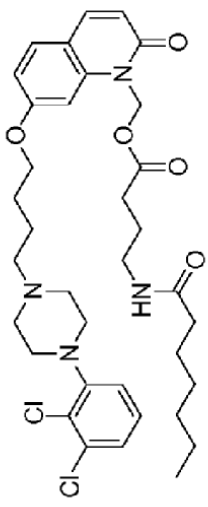
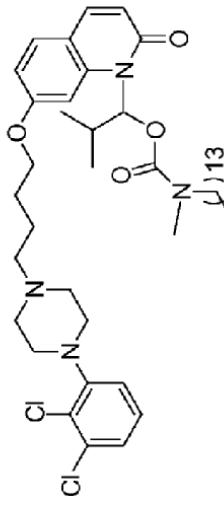
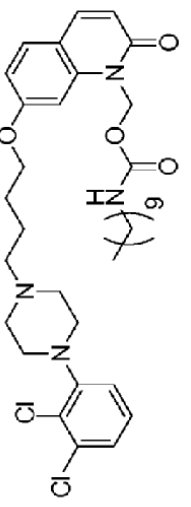
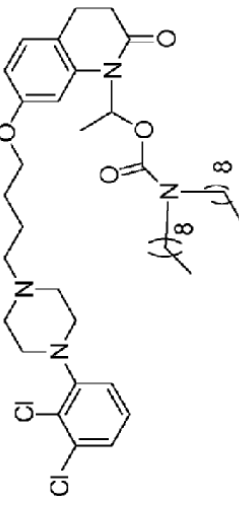
N.º	Estructura	N.º	Estructura
		232	
		233	
		234	
		235	
177		236	

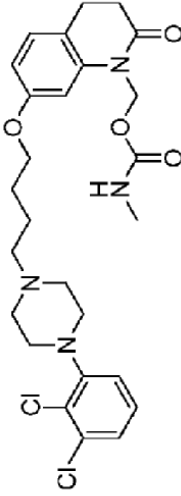
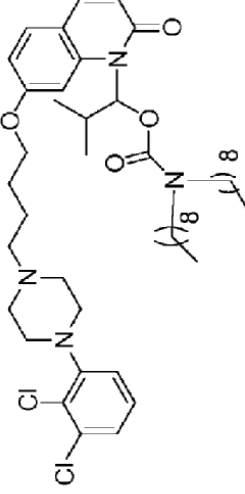
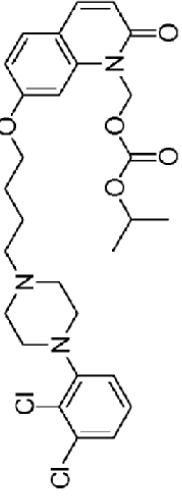
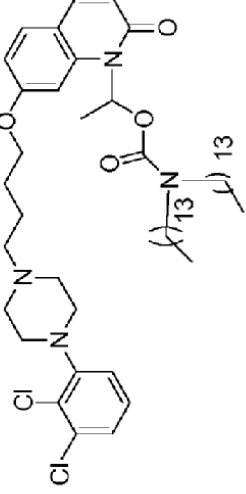
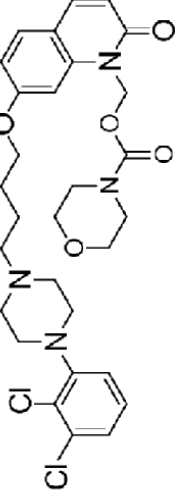
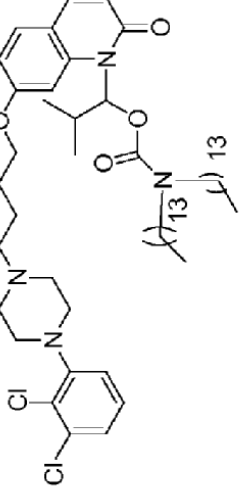
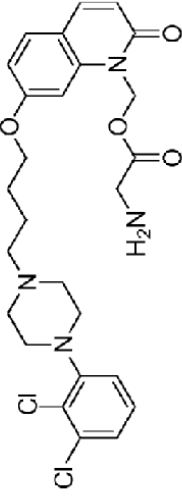
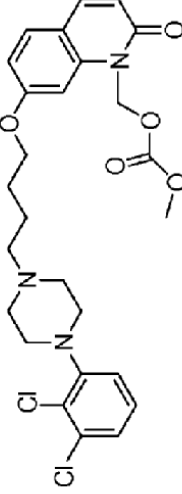
N.º	Estructura	N.º	Estructura
178		237	
179		238	
180		239	
181		240	

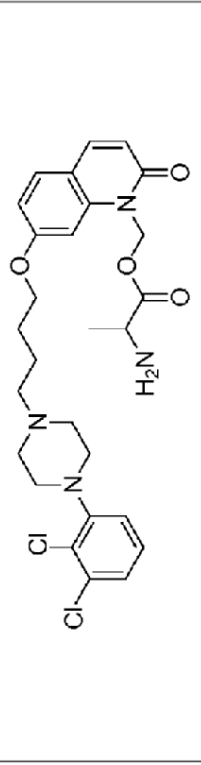
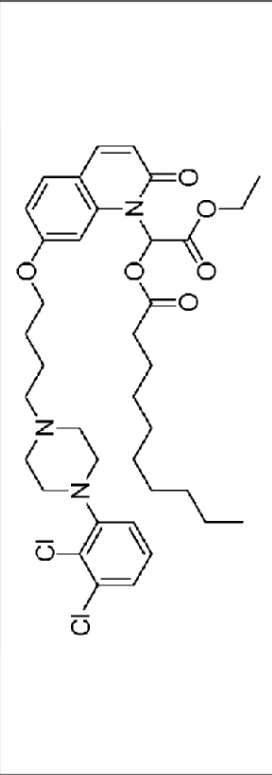
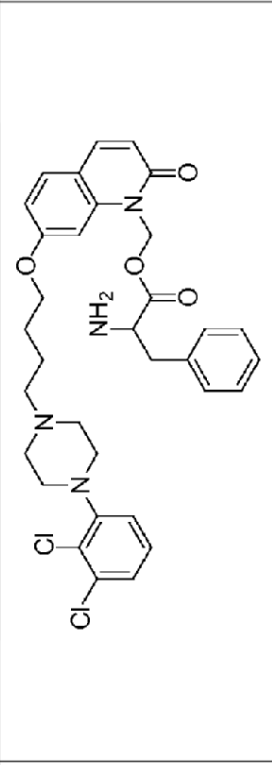
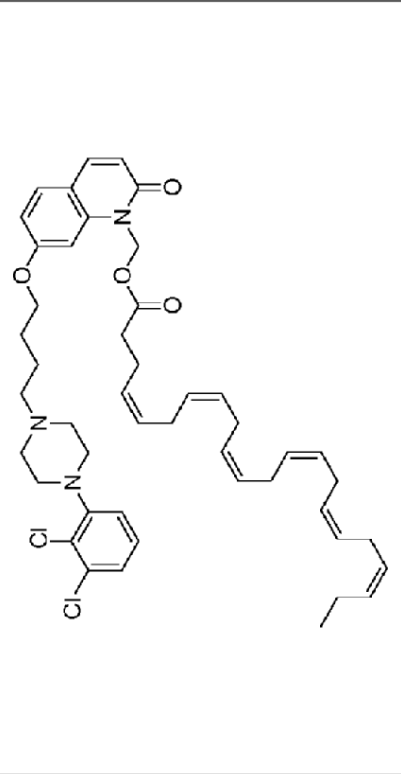

N.º	Estructura	N.º	Estructura
182		241	
183		242	
184		243	
		244	
		245	

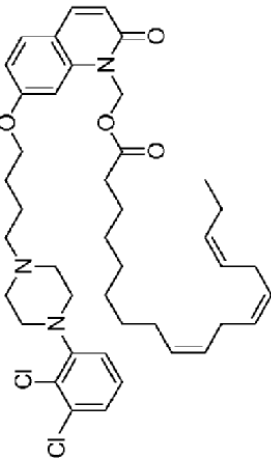
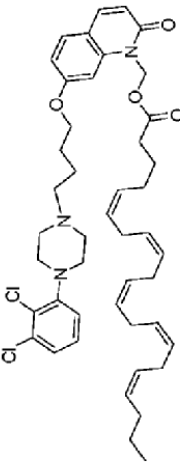
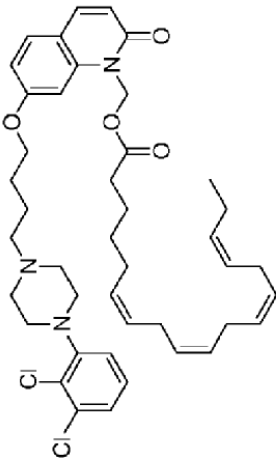
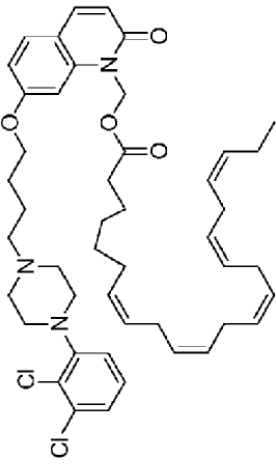
N.º	Estructura	N.º	Estructura
		246	
		247	
		248	
		249	
191		250	

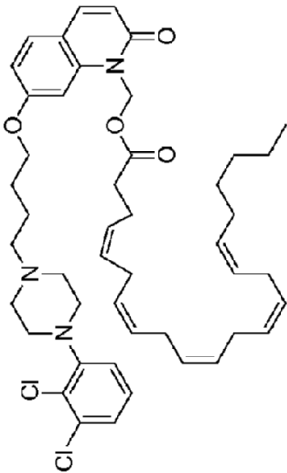
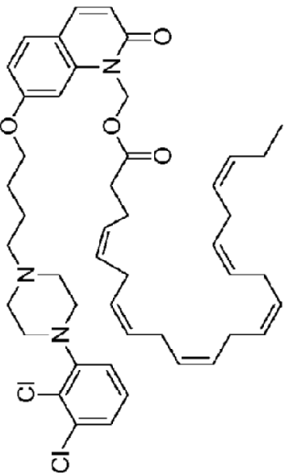


N.º	Estructura	N.º	Estructura
		251	
		252	
194		253	
195		254	

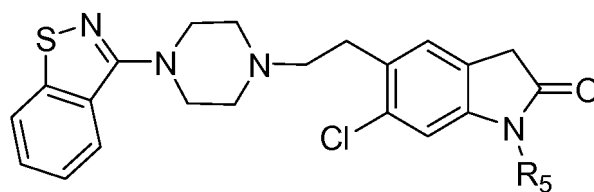
N.º	Estructura	N.º	Estructura
196		255	
197		256	
198		257	
199		258	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
200		259	
201		260	
		261	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
		262	
		263	
		264	
		265	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
		266	
		267	

En una realización preferida, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula XXI:

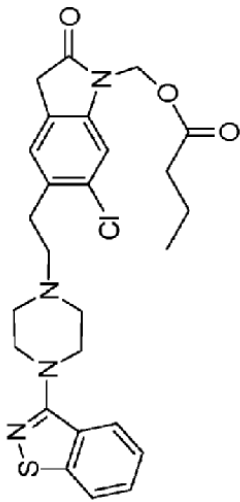
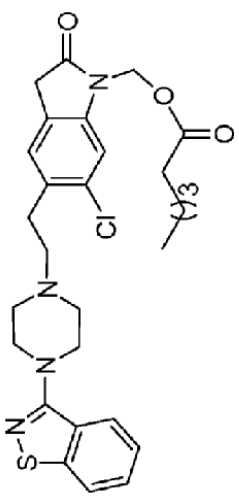
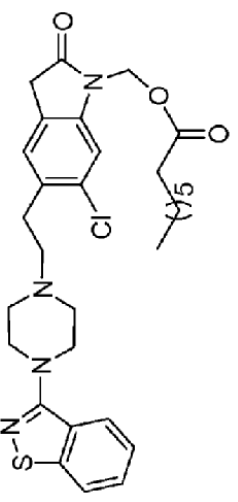
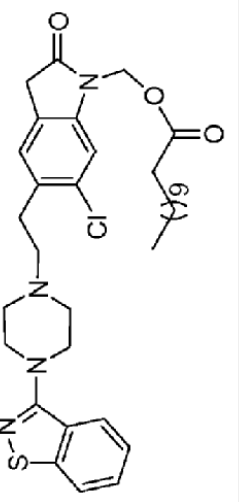
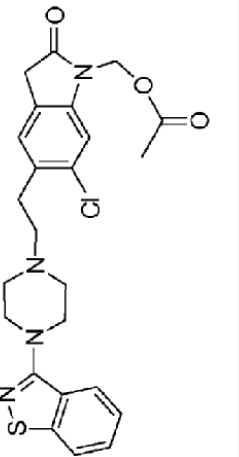


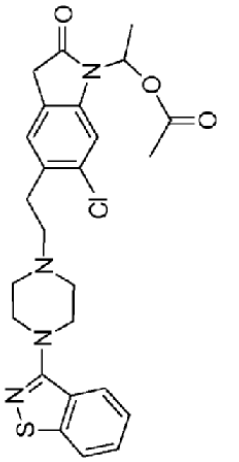
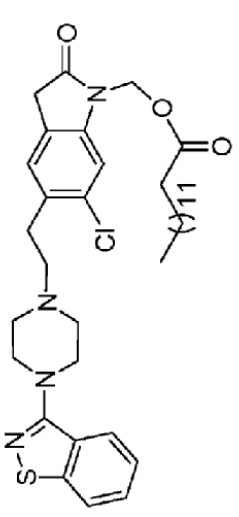
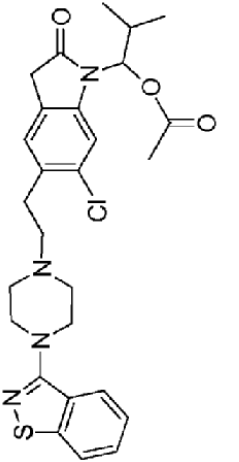
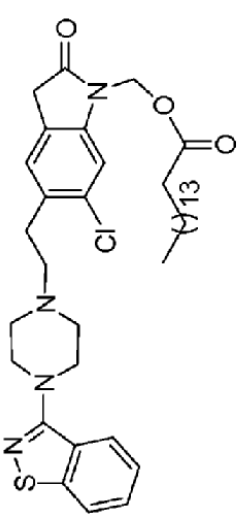
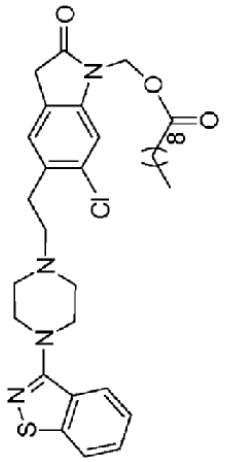
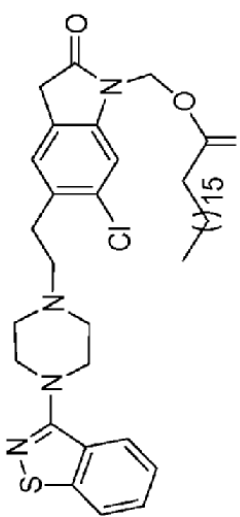
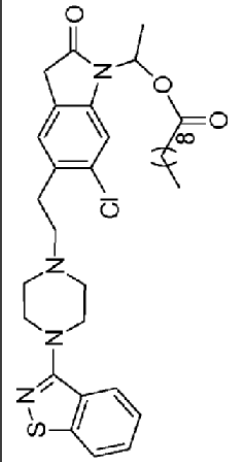
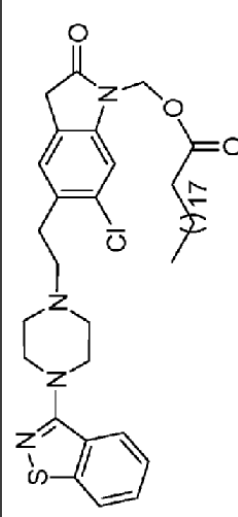
5

Fórmula XXI

en la que R<sub>5</sub> se selecciona de la Tabla 1. En un compuesto más preferido, R<sub>5</sub> se selecciona de las Tablas 2-4.

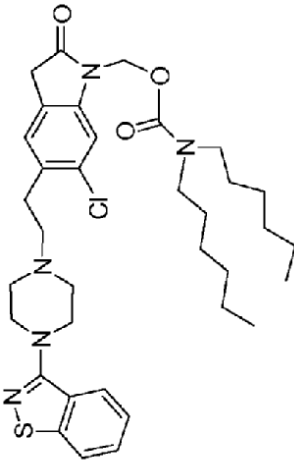
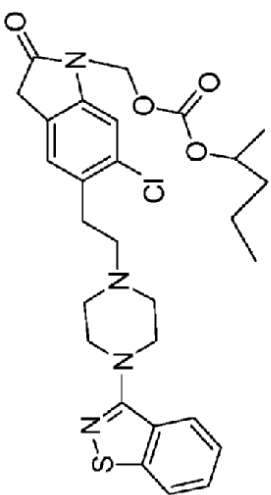
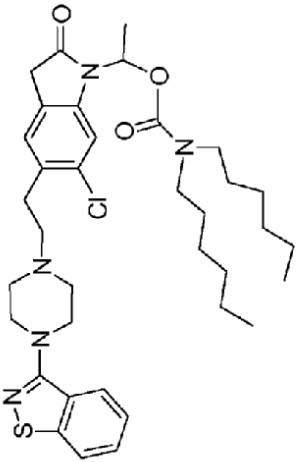
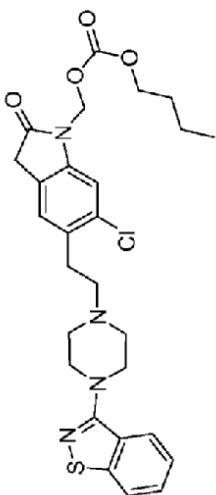
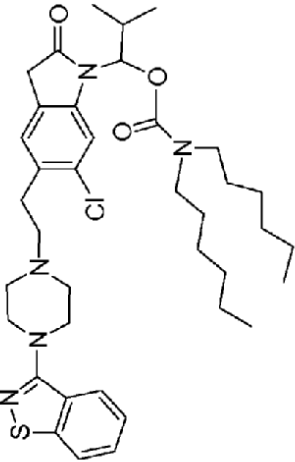
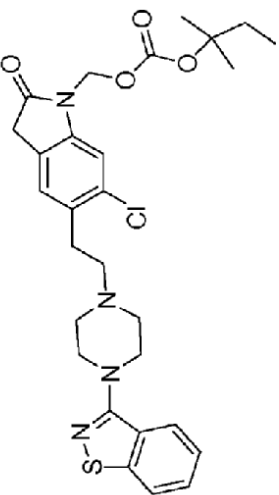
10 Los compuestos representativos de acuerdo con la invención son aquellos seleccionados de la Tabla C siguiente o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de los mismos:

Tabla C		Estructura	
N.º	N.º	Estructura	
	321		
	322		
	323		
303	324		
			

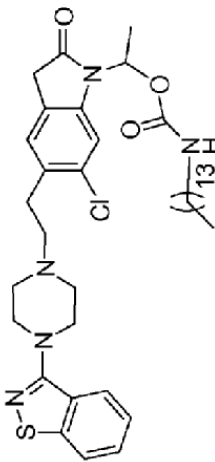
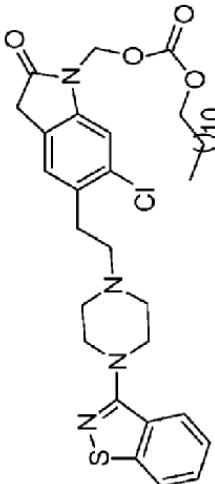
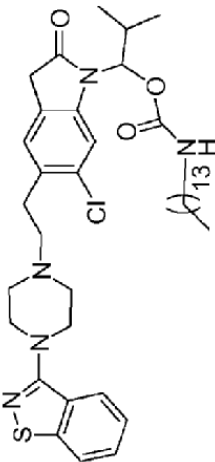
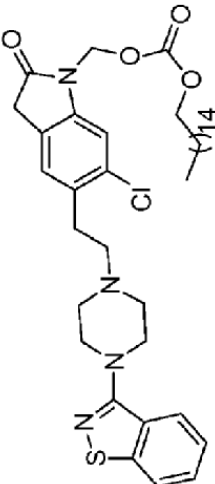
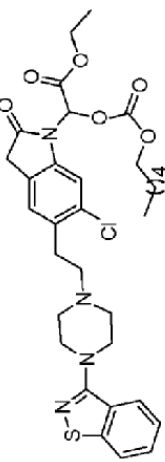
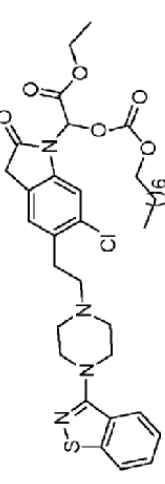
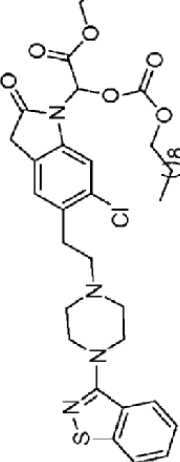
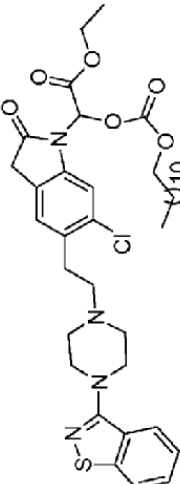
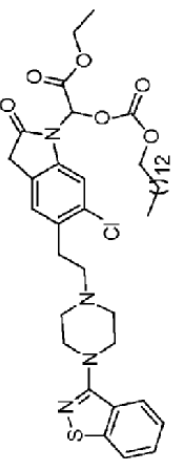
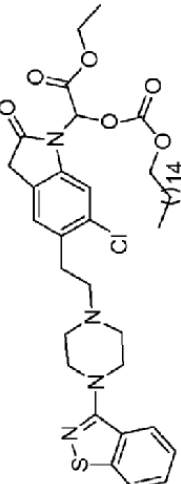
N.º	Estructura	N.º	Estructura
304		325	
305		326	
306		327	
307		328	

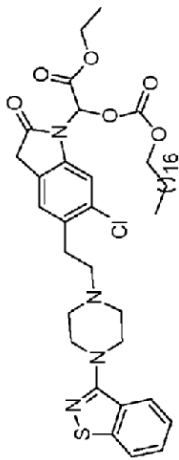
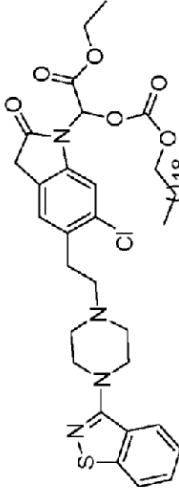
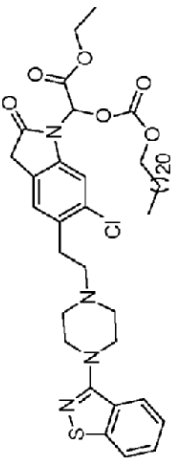
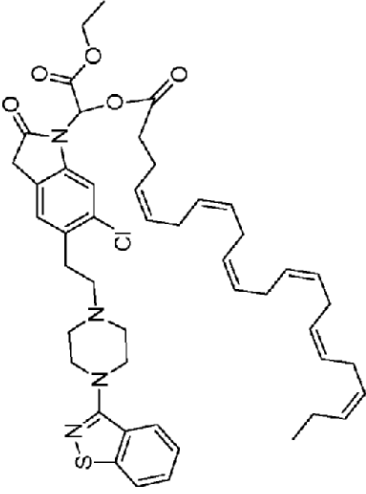
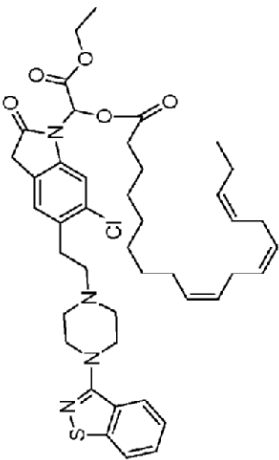
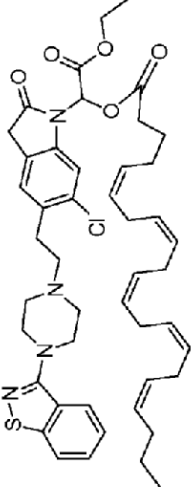


N.º	Estructura	N.º	Estructura
308		329	
309		330	
310		331	
311		332	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
312		333	
313		334	
314		335	

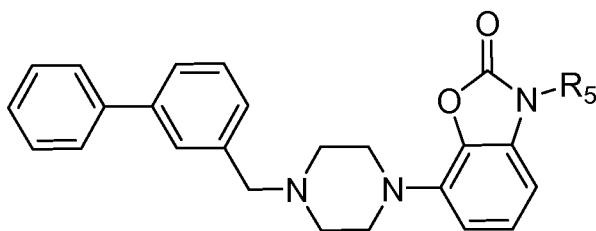
N.º	Estructura	N.º	Estructura
315		336	
316		337	
317		338	
318		339	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
319		340	
320		341	
342		343	
344		345	
346		347	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
348		349	
350		351	
352		353	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
354		355	
356		357	

En una realización preferida, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula XXII:

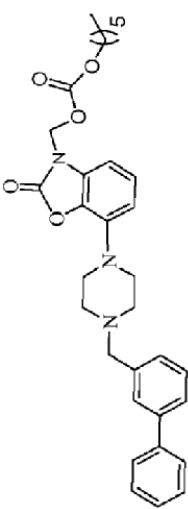
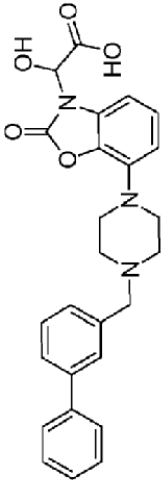
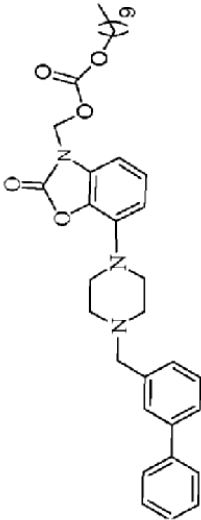
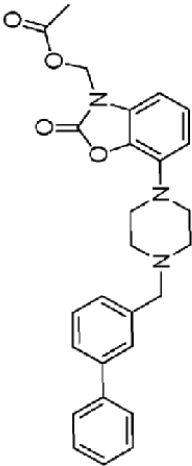
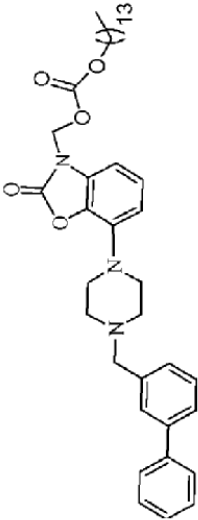
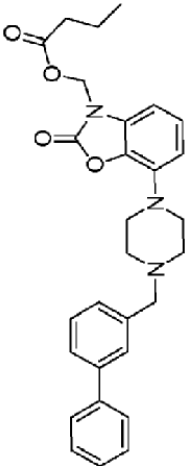
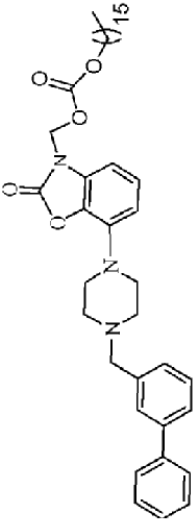
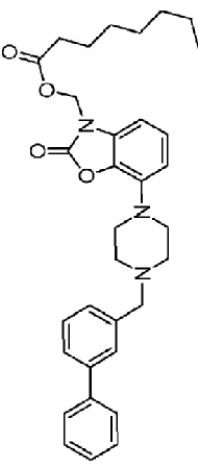
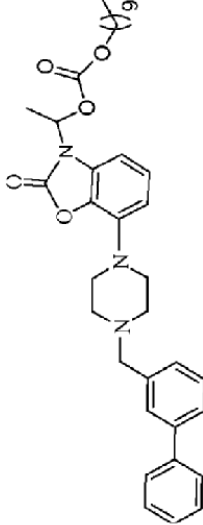
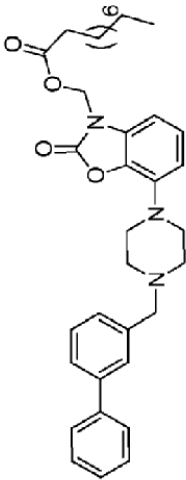


Fórmula XXII

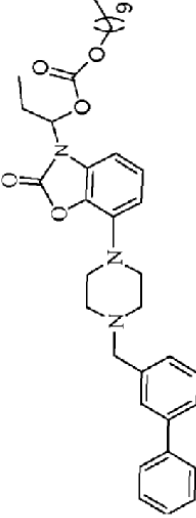
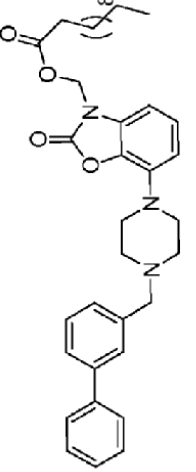
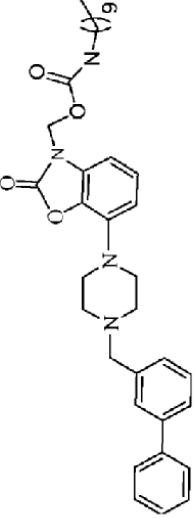
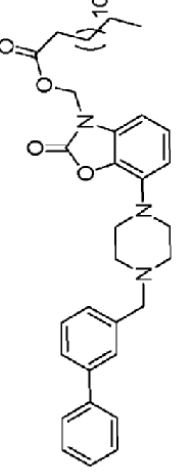
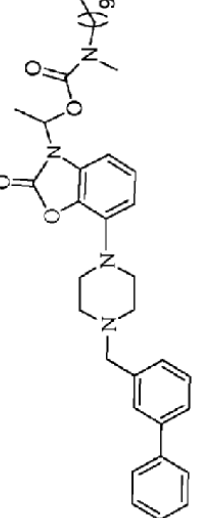
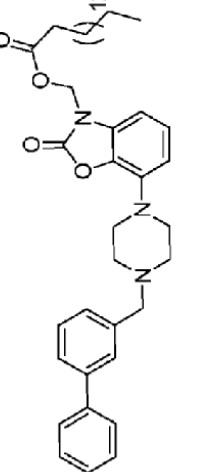
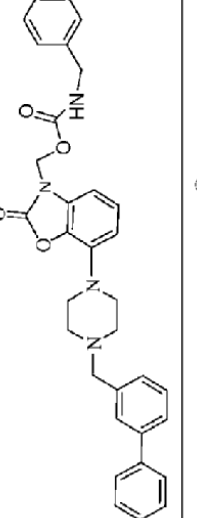
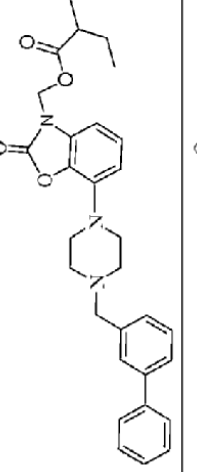
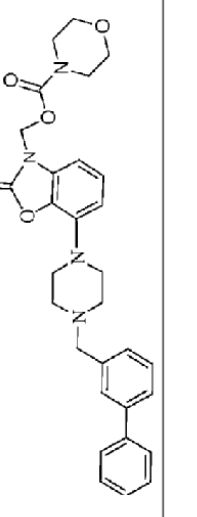
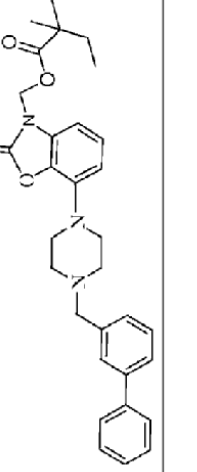
en la que R<sub>5</sub> se selecciona de la Tabla 1. En un compuesto más preferido, R<sub>5</sub> se selecciona de las Tablas 2-4.

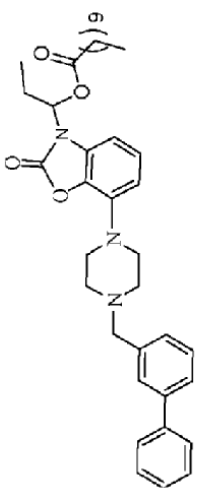
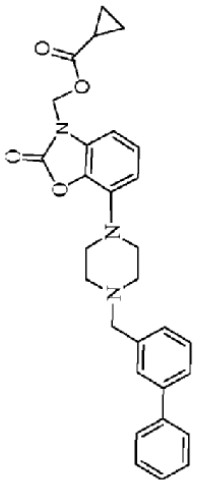
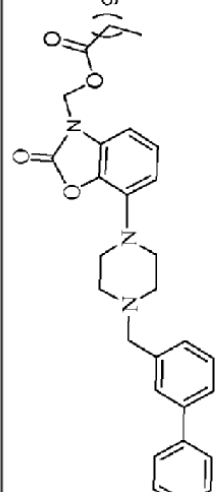
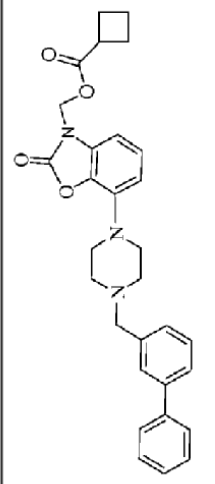
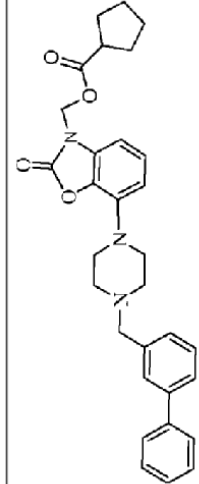
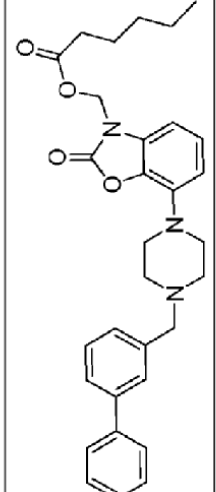
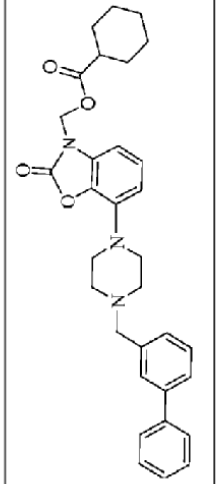
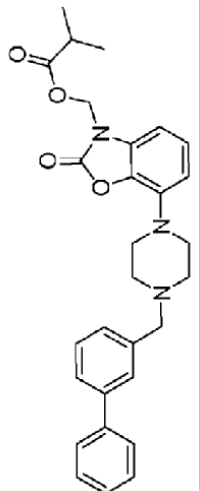
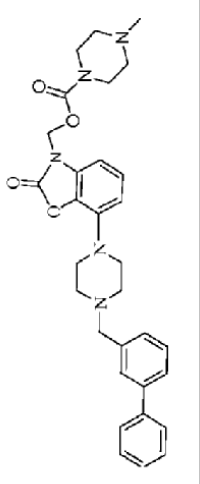
Los compuestos representativos de acuerdo con la invención son aquellos seleccionados de la Tabla D siguiente o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:

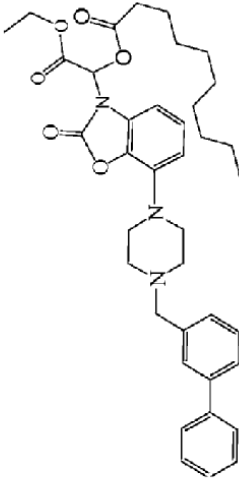
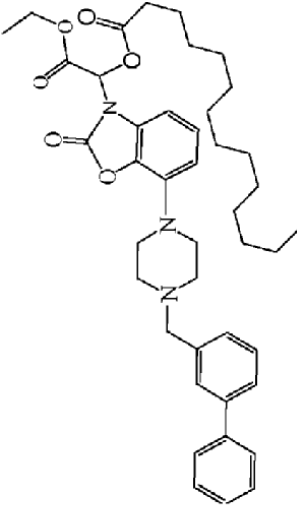
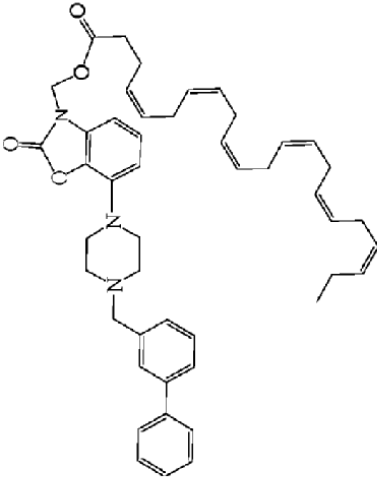
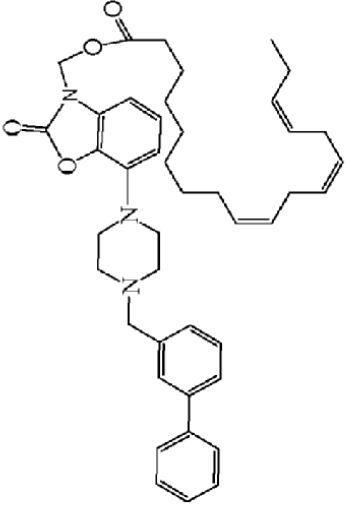
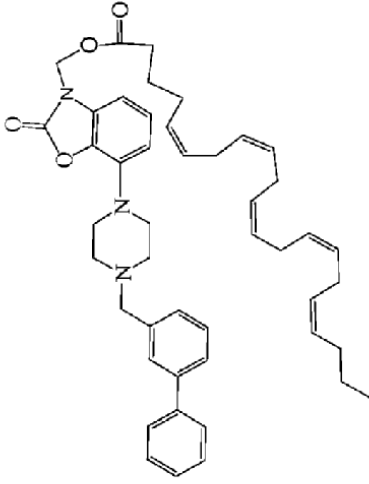
Tabla D

N.º	Estructura		
400		415	
401		416	
402		417	
403		418	
404		419	



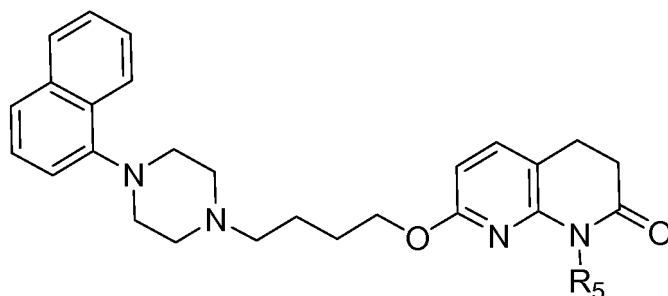
N.º	Estructura		
405		420	
406		421	
407		422	
408		423	
409		424	

N.º	Estructura		
410		425	
411		426	
		427	
413		428	
414		429	

N.º	Estructura		
		431	
432		433	
434		435	

N.º	<div data-bbox="660 1240 991 1749" data-label="Chemical-Block"> </div>
Estructura	437
	<div data-bbox="660 405 963 887" data-label="Chemical-Block"> </div>

En una realización preferida se proporciona un compuesto de Fórmula XXII:



5

Fórmula XXII

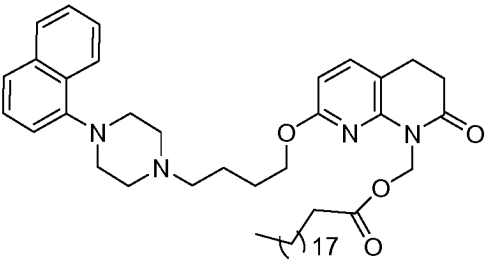
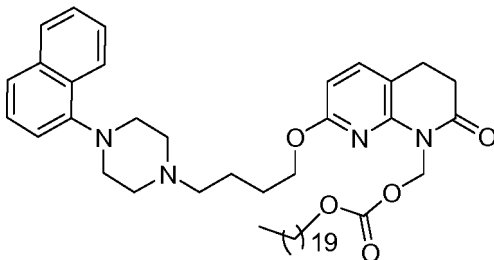
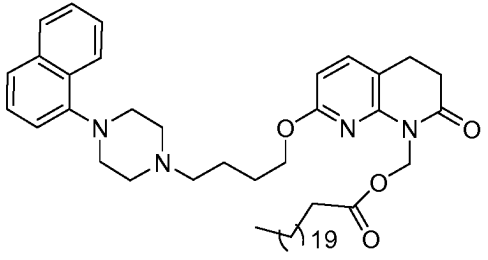
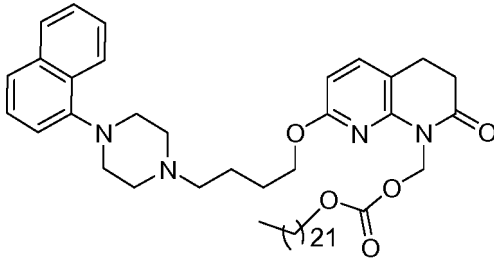
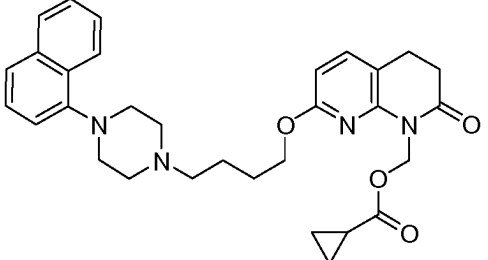
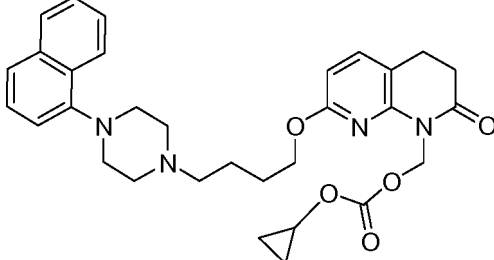
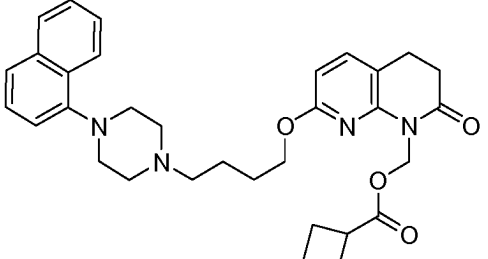
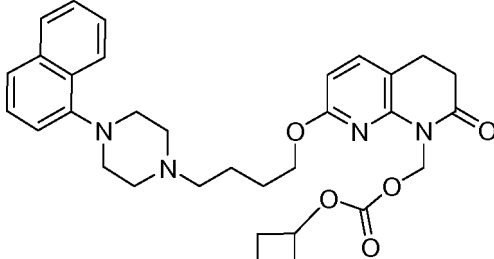
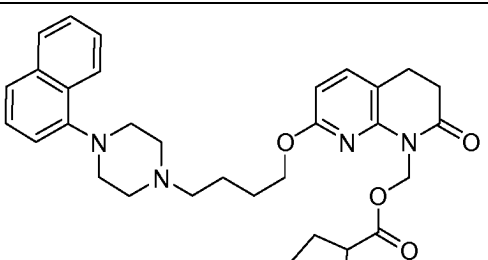
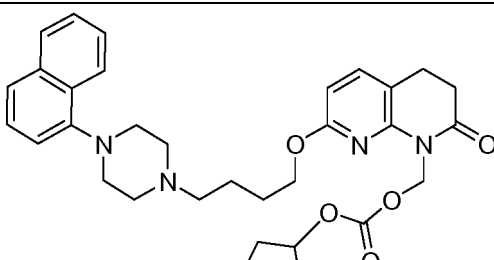
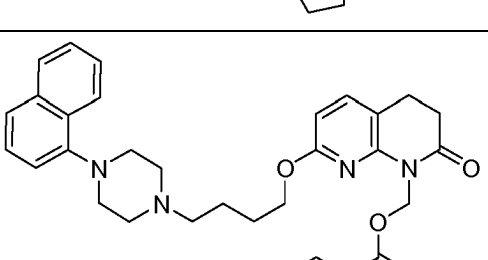
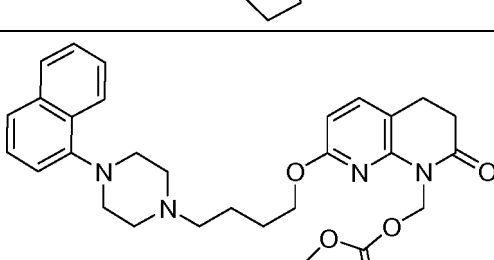
en la que R<sub>5</sub> se selecciona de la Tabla 1. En un compuesto más preferido, R<sub>5</sub> se selecciona de las Tablas 2-4.

Los compuestos representativos de acuerdo con la invención son aquellos seleccionados de la Tabla E siguiente o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:

Tabla E

N.º	Estructura		
501		517	
502		518	
503		519	
504		520	

N.º	Estructura		
505		521	
506		522	
507		523	
508		524	
509		525	
510		526	

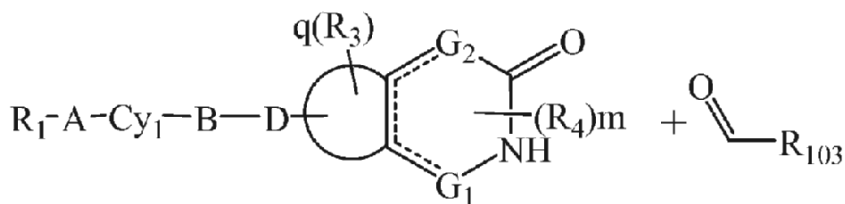
N.º	Estructura		
511		527	
512		528	
513		529	
514		530	
515		531	
516		532	

N.º	Estructura		
		534	
535		536	
537		538	
539		540	

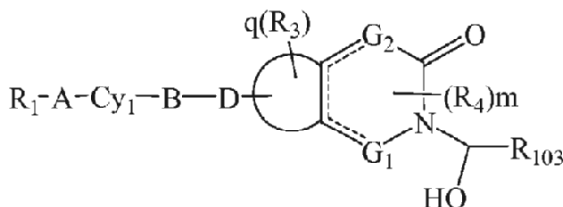
Un método general para convertir los compuestos de lactama de Fórmula XXIII con amidas secundarias en amidas terciarias sustituidas se proporciona a continuación (Esquema 1).



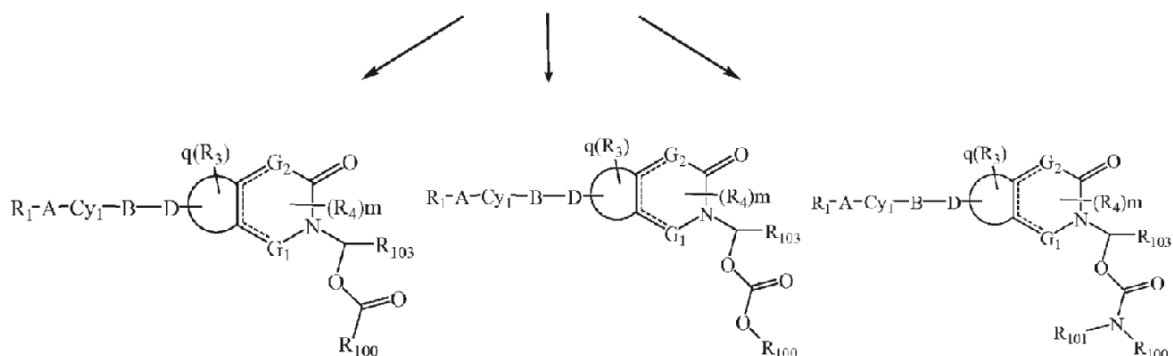
Esquema 1



Fórmula XXIII



Fórmula XXIV



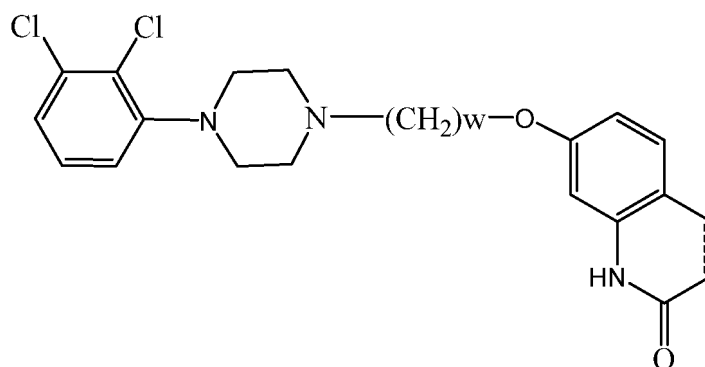
Fórmula XXV

Fórmula XXVI

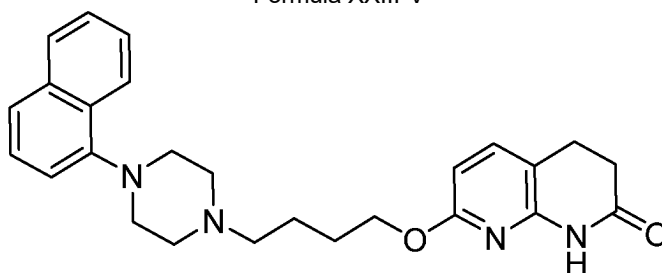
Fórmula XXVII

Además de la reacción de un aldehído o cetona para dar compuestos de fórmula XXIII, pueden usarse otros procesos para convertir grupos de lactama secundaria. Por ejemplo, puede usarse alquilación seguido de la adición de sodio en disolventes inertes, o adición de hidróxido potásico o hidróxido sódico seguido de adición de haluro de alquilo. También pueden usarse procedimientos sintéticos basados en microondas para convertir lactamas secundarias en compuestos de lactama terciaria sustituida de la presente solicitud. (Para una revisión general véase March J. Advanced Organic Chemistry, Wiley, 1992; Inoue et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 2721-2722, 1985; Mijin et al., J.Serb. Chem. Soc., 73(10) 945-950, 2008; Bogdal et al. Molecules, 1999, 4, 333-337; N.º de patente de Estados Unidos 5.041.659).

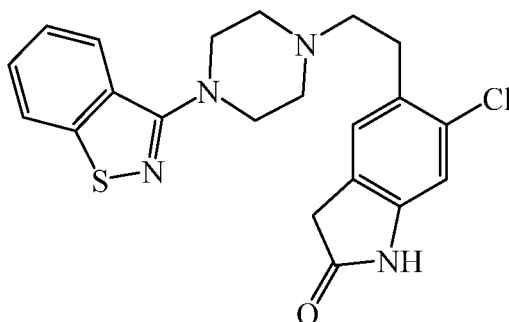
La invención se refiere además la liberación sostenida de un compuesto de Fórmula XXIII-V, XXIII-XVIII, XXIII-X o XXIII-XIII mediante la administración de un compuesto de Fórmula V, XVIII, X o XIII



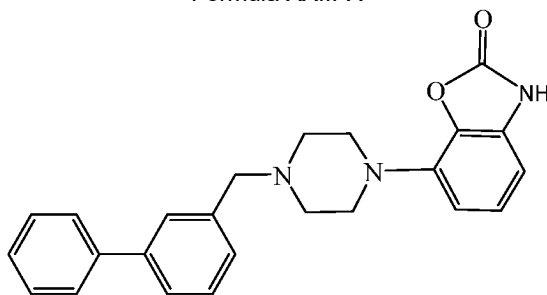
Fórmula XXIII-V



Fórmula XXIII-XVIII



Fórmula XXIII-X



Fórmula XXIII-XIII.

- Tras la administración de un compuesto de Fórmula V, XVIII, X o XIII, el resto lábil  $R_5$  puede escindirse enzimáticamente, químicamente o a través de un metabolismo de primera fase, dando un compuesto de Fórmula XXIII-V, XXIII-XVIII, XXIII-X o XXIII-XIII. Sin quedar ligado a teoría alguna, se postula que para algunos de los compuestos de Fórmula V, XVIII, X o XIII, la liberación de un compuesto de Fórmula XXIII-V, XXIII-XVIII, XXIII-X o XXIII-XIII tras la escisión del resto  $R_5$  da como resultado un agente terapéuticamente activo. Por ejemplo dicho ingrediente activo puede ser aripiprazol, ziprasidona o bifeprunox. En una realización, la liberación sostenida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula XXIII-V, XXIII-XVIII, XXIII-X o XXIII-XIII en el torrente sanguíneo del paciente durante un periodo de al menos aproximadamente 36 horas después de la administración del compuesto de Fórmula I. En una realización preferida, un compuesto de la invención proporciona la liberación sostenida del fármaco precursor (Fórmula XXIII-V, XXIII-XVIII, XXIII-X o XXIII-XIII) durante horas, días, semanas o meses cuando se administra parenteralmente a un sujeto. Por ejemplo, los compuestos pueden proporcionar liberación sostenida del fármaco precursor durante hasta 7, 15, 30, 60, 75 o 90 días o más tiempo. Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que los compuestos de la invención forman un depósito insoluble tras administración parenteral, por ejemplo inyección subcutánea, intramuscular o intraperitoneal.

## Definiciones

A continuación se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se limite de otro modo en casos específicos, tanto individualmente o como parte de un grupo más grande.

Un "grupo alifático" o "alifático" es un resto no aromático que puede estar saturado (por ejemplo, enlace simple) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico, contiene carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo alifático, cuando se usa como un grupo enlazador, contiene preferiblemente entre 1 y 24 átomos, más preferiblemente entre 4 y 24 átomos, más preferiblemente entre 4 y 12 átomos, más típicamente entre 4 y 8 átomos. Un grupo alifático, cuando se usa como un sustituyente, contiene preferiblemente entre 1 y 24 átomos, más preferiblemente entre 1 y 10 átomos, más preferiblemente entre 1 y 8 átomos, más típicamente entre 1 y 6 átomos. Además de grupos de hidrocarburo alifático, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilos, tales como polialquilen glicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Tales grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, grupos de alquinilo sustituido descritos en el presente documento.

La expresión "carbonilo sustituido" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno, y formas tautoméricas de los mismos. Los ejemplos de restos que contienen un carbonilo sustituido incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc. La expresión "resto de carbonilo" se refiere a grupos, tales como grupos "alquilcarbonilo" en los que un grupo alquilo está enlazado covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquenilcarbonilo" en los que un grupo alquenilo está enlazado covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquinilcarbonilo" en los que un grupo alquinilo está enlazado covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "arilcarbonilo" en los que un grupo arilo está unido covalentemente al grupo carbonilo. Además, el término también se refiere a grupos en los que uno o más heteroátomos están enlazados covalentemente al resto de carbonilo. Por ejemplo, el término incluye restos tales como, por ejemplo, restos aminocarbonilo, (en los que un átomo de nitrógeno está enlazado al carbono del grupo carbonilo, por ejemplo, una amida).

El término "acilo" se refiere un hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado, arilo y grupos carbonilo sustituidos con heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos, tales como alcanilo ( $C_1-C_6$ ) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo ( $C_3-C_6$ ) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-on-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranoilcarbonilo, etc.), aroilo (por ejemplo, benzoílo) y heteroarilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1-pirrolil-2-carbonilo, 1-pirrolil-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y porción heteroarilo del grupo acilo pueden ser uno cualquiera de los grupos descritos en las definiciones respectivas. Cuando se indica como que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes enumerados más adelante en la definición para "sustituido" o el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y porción heteroarilo del grupo acilo pueden estar sustituidos como se ha descrito anteriormente en la lista de sustituyentes preferidos y más preferidos, respectivamente.

El término "alquilo" abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a doce átomos de carbono. Son radicales alquilo más preferidos, radicales de "alquilo inferior" que tienen de uno a diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales de alquilo inferior que tienen de uno a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo y similares.

El término "alquenilo" abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a veinte átomos de carbono o, preferentemente, de dos a doce átomos de carbono. Son radicales alquenilo más preferidos, radicales de "alquenilo inferior" que tienen de dos a diez átomos de carbono y más preferentemente de aproximadamente dos a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Las expresiones "alquenilo" y "alquenilo inferior", abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z".

El término "alquinilo" abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono de dos a veinte átomos de carbono o, preferentemente, de dos a doce átomos de carbono. Son radicales alquinilo más preferidos, radicales de "alquinilo inferior" que tienen de dos a diez átomos de carbono y más preferentemente de aproximadamente dos a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butina, 2-butenilo y 1-pentinilo.

El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales cicloalquilo más preferidos, radicales de "cicloalquilo inferior" que tienen de tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalqueno" abarca radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen de tres a doce átomos de carbono. Los radicales cicloalqueno que son radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que contienen dos dobles enlaces (que pueden estar conjugados o no) pueden llamarse "cicloalquendieno". Son radicales cicloalqueno más preferidos, radicales de "cicloalqueno inferior" que tienen de cuatro a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "alcoxi" abarca radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados, teniendo cada uno porciones de alquilo de uno a veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a doce átomos de carbono. Son radicales alcoxi más preferidos, radicales de "alcoxi inferior" que tienen de uno a diez átomos de carbono y más preferiblemente que tienen de uno a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y terc-butoxi.

El término "alcoxialquilo" abarca radicales alquilo que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, es decir, forman radicales monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera pendiente o pueden estar condensados. El término "arilo" abarca radicales aromáticos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo.

Los términos "heterociclilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" abarcan radicales con forma de anillo que contienen heteroátomos, saturados, parcialmente insaturados e insaturados, que también pueden llamarse "heterociclilo", "heterocicloalqueno" y "heteroarilo" correspondientemente, donde los heteroátomos pueden seleccionarse entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de radicales de heterociclilo saturado incluyen un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.); un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etc.). Los ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol. Los radicales heterociclilo pueden incluir un nitrógeno pentavalente, tal como en radicales tetrazolio y piridinio. El término "heterociclo" también abarca radicales donde los radicales heterociclilo están condensados con radicales arilo o cicloalquilo. Los ejemplos de tales radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurano, benzotiofeno y similares.

El término "heteroarilo" abarca radicales de heterociclilo insaturados. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; un grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) etc.; un grupo heterociclilo monocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.) etc.; un grupo heterociclilo monocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares.

El término "heterocicloalquilo" abarca radicales de alquilo heterociclo-sustituídos. Son radicales heterocicloalquilo más preferidos, radicales de "heterocicloalquilo inferior" que tiene de uno a seis átomos de carbono en los radicales de heterociclo.

El término "alquiltio" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono unidos a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio preferidos tienen radicales alquilo de uno a veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a doce átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferidos que tienen radicales alquilo son radicales de "alquiltio inferior" que tienen de uno a diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquiltio que tienen radicales de alquilo inferior de uno a

aproximadamente átomos de carbono. Son ejemplos de tales radicales de alquilio inferior, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" abarcan radicales de alquilo sustituido con arilo, tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

El término "ariloxi" abarca radicales de arilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

Los términos "aralcoxi" o "arilalcoxi" abarcan radicales de aralquilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

El término "aminoalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Los radicales aminoalquilo preferidos tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a doce átomos de carbono. Son radicales aminoalquilo más preferidos, radicales de "aminoalquilo inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales aminoalquilo que tienen radicales de alquilo inferior que tienen de uno a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo y similares.

El término "alquilamino" representa grupos amino que están sustituidos con uno o dos radicales alquilo. Los radicales alquilamino preferidos tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a doce átomos de carbono. Son radicales alquilamino más preferidos, radicales de "alquilamino inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquilamino que tienen radicales de alquilo inferior que tienen de uno a ocho átomos de carbono. El alquilamino inferior adecuado puede ser N-alquilamino monosustituido o N,N-alquilamino disustituido, tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o similares.

El término "enlazador" significa un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los enlazadores comprenden típicamente un enlace directo o un átomo, tal como oxígeno o azufre, una unidad, tal como  $\text{NR}_8\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}$  o una cadena de átomos, tal como alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heterocicilalquilo, heterocicilalquenilo, heterocicilalquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilarilalquilo, alquilarilalquenilo, alquilarilalquinilo, alquenilarilalquilo, alquenilarilalquenilo, alquenilarilalquinilo, alquinilarilalquilo, alquinilarilalquenilo, alquinilarilalquinilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheteroarilalquenilo, alquilheteroarilalquinilo, alquenilheteroarilalquilo, alquenilheteroarilalquenilo, alquenilheteroarilalquinilo, alquilheterocicilalquilo, alquilheterocicilalquenilo, alquilheterocicilalquinilo, alquenilheterocicilalquilo, alquenilheterocicilalquenilo, alquenilheterocicilalquinilo, alquinilheterocicilalquilo, alquinilheterocicilalquenilo, alquinilheterocicilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo, alquinilarilo, alquilheteroarilo, alquenilheteroarilo, alquinilheteroarilo, cuyos uno o más metilenos pueden estar interrumpidos o terminados por O, S,  $\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}_8)$ ,  $\text{C}(\text{O})$ , arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterocíclico sustituido o sin sustituir; donde  $\text{R}_8$  es hidrógeno, acilo, alifático o alifático sustituido. En una realización, el enlazador B está entre uno a veinticuatro átomos, preferiblemente de uno a doce átomos, preferiblemente entre uno y ocho átomos, más preferiblemente de uno a seis átomos, y del modo más preferente de cuatro a seis átomos. En algunas realizaciones, el enlazador es una cadena de  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$  o una cadena de alcoxi.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado, incluyendo, pero sin limitación: halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocicilo, tiol, alquiltio, ariltio, ariltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

Por simplicidad, los restos químicos que se definen y a los que se hace referencia a todo lo largo del documento pueden ser restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o restos multivalentes en las circunstancias estructurales adecuadas claras para los expertos en la materia. Por ejemplo, un resto "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (por ejemplo,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ), o en otros casos, un resto enlazador bivalente puede ser "alquilo," en cuyo caso, los expertos en la materia comprenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo,  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), que es equivalente al término "alquilenilo". De forma similar, en circunstancias en las que se requieren restos divalentes y se indican como que son "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo", los expertos en la materia comprenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo" se refieren al resto divalente correspondiente.

Los términos "halógeno" o "halo", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

5 El término "compuesto" se define en el presente documento para que incluya sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diaestereoisómeros, racematos y similares de los compuestos que tienen una fórmula como se expone en el presente documento.

10 El término "azúcar" incluye aldosa, cetoaldosa, alditoles, cetosas, ácidos aldónicos, ácidos cetoaldónicos, ácidos aldáricos, ácidos cetoaldáricos, amino azúcares, ceto-amino azúcares, ácidos urónicos, ácidos cetourónicos, lactonas y ceto-lactonas. Un resto de azúcar puede ser un triosilo, tetraosilo, pentosilo, hexosilo, heptosilo, octosilo y radicales nonosilo. Los azúcares de hexosilo incluyen alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, fructosa, ribo-hexulosa, arabino-hexulosa y lixo-hexulosa. Los azúcares de pentosilo incluyen ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, ribulosa y xilulosa.

15 Los sustituyentes indicados como unidos a través de puntos de unión variables pueden estar unidos a cualquier posición disponible en la estructura de anillo.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos objeto", con respecto al método de tratamiento objeto, se refiere a una cantidad del compuesto objeto que, cuando se libera como parte de una pauta de dosificación deseada, lleva a la gestión de trastornos neurológicos o psiquiátricos a estándares clínicamente aceptables.

25 Los trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyen, pero sin limitación, trastornos como el déficit cerebral posterior a la cirugía de derivación cardíaca y el injerto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión de la médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluida la demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson inducida por fármacos e idiopática, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular, incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, déficits cerebrales secundarios a un estado epiléptico prolongado, migraña (incluyendo cefaleas migrañosas), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático (TEPT)), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), trastornos del ritmo circadiano (incluyendo el desfase horario y el trabajo por turnos), neuralgia del trigémino), pérdida de audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, vómitos, edema cerebral, dolor (incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor intenso, dolor intratable, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno de déficit de atención/hiperactividad y trastorno de la conducta.

40 El término "tratamiento" se refiere a cualquier proceso, acción, aplicación, terapia o similar, en el que un mamífero, incluyendo un ser humano, se somete a ayuda médica con objeto de mejorar la afección del mamífero, directa o indirectamente.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico o ácido inorgánico adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero sin limitación, sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido lactobiónico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

Como se usa en el presente documento, la expresión "éster farmacéuticamente aceptables" se refiere a ésteres que se hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se rompen con facilidad en el cuerpo humano para dejar el compuesto precursor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero sin limitación, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, isotónicos y agentes de retraso de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica, tales como agua estéril exenta de pirógeno. Se describen vehículos adecuados en la edición más reciente de Remington's Pharmaceutical Sciences, un texto de referencia estándar en el campo, que se incorpora en la presente memoria como referencia. Los ejemplos preferidos de tales vehículos o diluyentes incluyen, pero sin limitación, agua, solución salina, soluciones de Ringer, solución de dextrosa y seroalbúmina humana al 5 %. También pueden usarse liposomas y vehículos no acuosos, tales como aceites fijos. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Excepto en el caso de que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso de los mismos en las composiciones. Pueden incorporarse también compuestos activos suplementarios en las composiciones.

Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente mediante un método, tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión o recristalización. Como puede apreciarse por los expertos en la materia, serán evidentes métodos adicionales de síntesis de los compuestos de las fórmulas del presente documento para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. Así mismo, las diversas etapas sintéticas pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. En la técnica se conocen transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas según se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedic of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticos a partir de sus precursores ópticamente activos respectivos mediante los procedimientos descritos anteriormente o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución puede realizarse en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o mediante cristalización repetida o mediante alguna combinación de estas técnicas que son conocidas para los expertos en la materia. Pueden encontrarse detalles adicionales con respecto a resoluciones en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos, otra insaturación u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen los isómeros geométricos E y Z y/o isómeros cis y trans. Así mismo, todas las formas tautoméricas también están destinada a ser incluidas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en el presente documento se selecciona únicamente por conveniencia y no está destinada a designar ninguna configuración particular a menos que el contexto así lo indique; por tanto un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-heteroátomo representado arbitrariamente en el presente documento como trans puede ser cis, trans o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

Las expresiones "liberación sostenida", "entrega sostenida" y "liberación prolongada" se usan de un modo intercambiable en el presente documento para indicar que los compuestos de Fórmula V, XVIII, X o XIII, donde un resto R<sub>5</sub> lábil está presente, proporcionan la liberación de un compuesto mediante cualquier mecanismo, incluyendo la cinética de primer orden lenta de absorción o cinética de orden cero de absorción, de manera que los compuestos resultantes sin que el resto R<sub>5</sub> esté presente en el paciente, en cantidades eficaces, durante un periodo de tiempo que es más largo que el periodo de tiempo que resulta de administrar el fármaco correspondiente sin el resto R<sub>5</sub> solo (es decir no como un profármaco de la invención). El mecanismo para liberación programada puede deberse a varios factores incluyendo, pero sin limitación, disminución de la solubilidad tras conjugación de R<sub>5</sub>, dando como resultado una disolución más gradual y liberación más lenta de los compuestos conjugados de R<sub>5</sub> (Fórmula V, XVIII, X o XIII, mediante la acción de sero enzimas o hidrólisis químicas).

En una realización, los compuestos de Fórmula V, XVIII, X o XIII, de la presente invención proporcionan un periodo prolongado durante el cual un agente activo se absorbe por el mismo proporcionando una duración más larga de la acción por dosis que la esperada actualmente. Esto conduce a una mejora general de parámetros de dosificación, tales como, por ejemplo tomar un agente activo dos veces al día donde antes se requería una dosificación de cuatro

veces al día. Como alternativa, muchos agentes activos que se administran actualmente en una frecuencia de dosificación de una vez al día, carecen de las propiedades farmacocinéticas adecuadas para intervalos de dosificación de exactamente doce o veinticuatro horas. La necesidad de un período prolongado de adsorción del agente activo para el agente activo de dosis única actual existe todavía y sería también beneficioso. Las "cantidades eficaces" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un profármaco de la invención se basa en la cantidad del fármaco precursor que se considera para proporcionar una terapia clínicamente beneficiosa al paciente. Sin embargo, el profármaco de la invención proporciona una cantidad eficaz durante un periodo de tiempo más largo por dosis que la del fármaco precursor para la misma dosis cuando se libera solo.

#### Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en el presente documento, "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una carga sólida semisólida o líquida, diluyente, material de encapsulación o formulación auxiliar de cualquier tipo no tóxico e inerte. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; ciclodextrinas tales como alfa- ( $\alpha$ ), beta- ( $\beta$ ) y gamma- ( $\gamma$ ) ciclodextrinas; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferentemente mediante administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier transportador, adyuvante o vehículo no tóxico convencional farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye las técnicas de administración de inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inerte de uso habitual en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico según la U.S.P. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.



Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. Por tanto, la velocidad de absorción del fármaco depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un fármaco administrado por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices en microcapsulares del fármaco en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el fármaco y el polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos)... Las formulaciones depot inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico; y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede también comprender agentes tampón.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen los principios activos solos o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, nebulizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. La formulación oftálmica, gotas óticas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, grasas, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma de tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto en la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

Para la administración pulmonar, se formula una composición terapéutica de la invención y se administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas mediante administración directa, por ejemplo, inhalación en el sistema respiratorio. Las formas en partículas sólidas o líquidas del compuesto activo preparadas para la práctica de la

presente invención incluyen partículas de tamaño respirable, es decir, partículas de tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe tras la inhalación y dentro de los bronquios y alvéolos de los pulmones. La administración de agentes terapéuticos en aerosol, en particular antibióticos en aerosol, se conoce en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.767.068 de VanDevanter et al., a patente de Estados Unidos 5.508.269 de Smith et al., y el documento WO 98/43650 de Montgomery. Una discusión de la administración pulmonar de antibióticos también se encuentra en la patente de Estados Unidos n.º 6.014.969.

Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se entiende una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico al sujeto tratado, con una relación beneficio / riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, un sujeto da un indicación o siente un efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito en lo que antecede puede variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. Las dosis efectivas también variarán en función de la vía de administración, así como de la posibilidad del uso conjunto con otros agentes. No obstante, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico responsable dentro del alcance de un juicio médico sólido. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente concreto dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y su gravedad, la actividad del compuesto específico usado, la composición específica usada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente o sujeto; la hora de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico usado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un ser humano u otro animal en dosis únicas o divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de 0,01 a 50 mg / kg de peso corporal o más habitualmente de 0,1 a 25 mg / kg peso corporal. Las composiciones para dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas hasta obtener la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesite tal tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto(s) de la presente invención al día en dosis única o múltiples.

Los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento pueden administrarse, por ejemplo, mediante inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosificación comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg / kg de peso corporal, de forma alternativa dosis entre 1 mg y 1000 mg / dosis, de acuerdo con los requisitos del fármaco en particular. Los procedimientos en la presente memoria descriptiva contemplan la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición del compuesto para alcanzar el efecto deseado o indicado. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con excipientes o vehículos farmacéuticamente eficaces para producir una única forma farmacéutica variará en función del huésped tratado y el modo de administración concreto. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % del compuesto activo (p/p). Como alternativa, dichas preparaciones pueden contener de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % del compuesto activo.

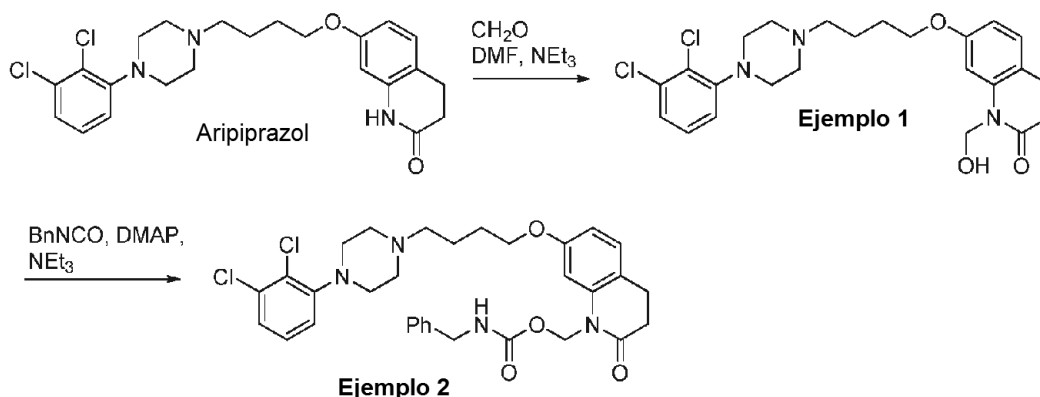
Puede que se requieran dosis menores o mayores que las mencionadas en lo que antecede. Las dosis y regímenes terapéuticos específicos para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y evolución de la enfermedad, la afección o los síntomas, la disposición del paciente a sufrir la enfermedad, la afección o los síntomas y el juicio del médico encargado del tratamiento.

Tras la mejora de la afección de un paciente se puede administrar, en caso necesario, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambos, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserva la afección mejorada cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. No obstante, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

### Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderá mejor en conexión con los siguientes ejemplos, que están destinados únicamente ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la materia y tales cambios y modificaciones incluyendo, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados y/o formulaciones de la invención pueden hacerse sin alejarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas. En las siguientes publicaciones puede encontrarse metodología general para la preparación de compuestos de lactama: Patente de Estados Unidos N.º 7.160.888; Patente de Estados Unidos N.º 5.462.934; Patente de Estados Unidos N.º 4.914.094; Patente de Estados Unidos N.º 4.234.584; Patente de Estados Unidos N.º 4.514.401; Patente de Estados

Unidos N.º 5.462.934; Patente de Estados Unidos N.º 4.468.402; documento WO 2006/090273 A2; documento WO 2008/150848 A1; documento WO 2006/112464 A1; documento WO 2008/132600 A1



5

Preparación de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-1-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo 1: Compuesto A1)

Una mezcla de Aripiprazol (20 g, 45 mmol), trietilamina (1 ml, 7,1 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37 %, 70 ml) y dimetilformamida (200 ml) se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua/salmuera (1:1, 3 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad al vacío para dar el hemi-aminal A1 en forma de un sólido de color blanco (18,6 g, que contenía un 25 % de Aripiprazol, rendimiento del 65 % basado en A1).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) mezcla de señales compleja debido a la contaminación con Aripiprazol, señal principal δ 5,34 (s, 2H, OHCH<sub>2</sub>N); m/z (M<sup>+</sup>H) 478 y 480.

bencilcarbamato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 2: Compuesto 28)

20

A una solución del hemi-aminal A1 del Ejemplo 1 (4 g, 8,4 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,15 g, 1,3 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,5 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió isocianato de bencilo (1,03 ml, 8,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas.

Después, la mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 20 horas, se enfrió y se lavó con agua/salmuera (1:1, 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano/metanol (1:1:0,1) para dar el producto deseado en forma de una espuma de color blanquecino (530 mg, rendimiento del 14 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,58-1,88 (m, 4H), 2,48 (t, 2H), 2,60-2,72 (m, 6H), 2,85 (m, 2H), 3,00-3,12 (m, 4H), 3,96 (t, 2H), 4,40 (d, 2H), 5,13 (NH), 5,96 (s, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,23-7,35 (m, 6H); m/z (M<sup>+</sup>H) 611,12 y 613,10.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2.

carbonato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil etilo (Ejemplo 3: Compuesto 79) El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo (830 mg, rendimiento del 24 %). RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ 1,78 (t, 3H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,63-1,76 (m, 2H), 2,31-2,40 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 6H), 2,73-2,80 (m, 2H), 2,91-2,99 (m, 4H), 3,96 (t, 3H), 4,11 (c, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,60-6,70 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H); m/z (M<sup>+</sup>H) 550,48 y 552,40.

40

carbonato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil butilo (Ejemplo 4: Compuesto 80) El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo (750mg, rendimiento del 21%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,92 (t, 3H), 1,33-1,45 (m, 2H), 1,59-1,80 (m, 4H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,58-2,75 (m, 6H), 2,85 (t, 2H), 3,00-3,13 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H); m/z (M<sup>+</sup>H) 578,10 y 580,08.

45

carbonato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil hexilo (Ejemplo 5: Compuesto 81) El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo (1,77 g, rendimiento del 62 %). RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ 0,80 (t, 3H), 1,15-1,30 (m, 6H), 1,50-1,60 (m, 4H), 1,65-1,73 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,41-2,60 (m, 6H), 2,78 (t, 2H), 2,88-3,00 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 5,86 (s, 2H), 6,60-6,70 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H); m/z (M<sup>+</sup>H) 606,15 y 608,15.

50

carbonato de decil (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 6: Compuesto 82) El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo (1,42 g, rendimiento del 46%). RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ 0,79 (m, 3H), 1,13-1,30 (m, 14H), 1,48-1,60 (m, 4H), 1,65-1,75 (m, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,41-2,60 (m, 6H), 2,72-2,80 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,86 (s, 2H), 6,60-6,70 (m, 2H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H); m/z (M<sup>+</sup>H) 662,56 y 664,54.

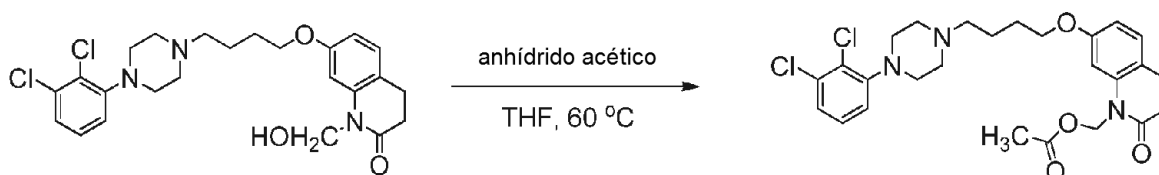
carbonato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil hexadecilo (Ejemplo 7: Compuesto 83) El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo (1,55 g, rendimiento del 44%). RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ 0,80 (t, 3H), 1,10-1,29 (m, 26H), 1,49-1,60 (m, 4H), 1,65-1,75 (m, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,43-2,55 (m, 6H), 2,78 (t, 2H), 2,90-2,95 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,60-6,68 (m, 2H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H); m/z (M-C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>)<sup>+</sup> 606,52 y 608,54.

morfolin-4-carboxilato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 8: Compuesto 49) El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo (1,52 g, rendimiento del 55%). RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ 1,50-1,75 (m, 4H), 2,35 (t, 2H), 2,42-2,61 (m, 6H), 2,70-2,82 (m, 2H), 2,88-3,00 (m, 4H), 3,26-3,40 (m, 4H), 3,40-3,60 (m, 4H), 3,94 (t, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H); m/z (M<sup>+</sup>H) 591,11 y 593,15.

dietil-carbamato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 9: Compuesto 84) El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo (0,83 g, rendimiento del 31%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,00-1,20 (m, 6H), 1,65-1,88 (m, 4H), 2,45-2,52 (m, 2H), 2,58-2,83 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,00-3,12 (m, 4H), 3,18-3,38 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H); m/z (M<sup>+</sup>H) 577,48 y 579,46.

iso-pentil carbonato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 10: Compuesto 84) A una solución de fosgeno (20 % en tolueno, 54 ml, 110 mmol) en tetrahydrofurano (100 ml) se añadió una solución de 3-metil-1-butanol (1,7 ml, 15,7 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) durante 1 hora. Después de 4 horas los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se añadió a una solución del hemi-aminal A1 (3 g, 4,7 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,3 g, 1,9 mmol), piridina (10 ml) y trietilamina (1,3 ml, 9,4 mmol) en diclorometano (30 ml). Después de agitarse durante 72 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %/salmuera (1:1, 100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano/metanol (1:1:0,1) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,54 g, rendimiento del 55 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,90-1,95 (m, 6H), 1,50-1,60 (m, 4H), 1,65-1,79 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,60-2,72 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,02-3,11 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,13-7,19 (m, 2H); m/z (M<sup>+</sup>H) 592,48 y 594,46.

acetato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 11: Compuesto 1)

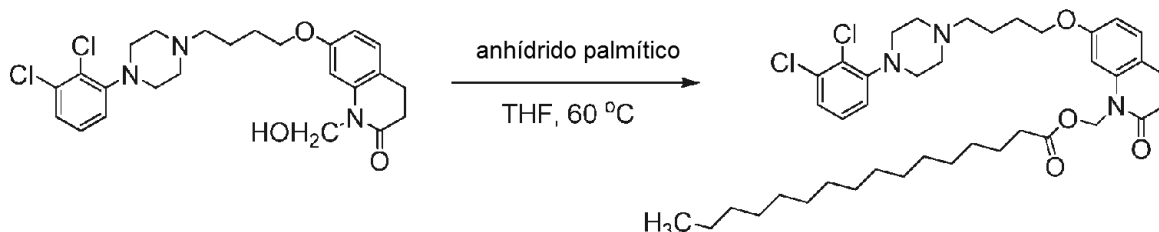


Una solución del Compuesto-A1 del Ejemplo-1, (50,63 g, 0,105 mol) en tetrahydrofurano anhidro (THF, 80 ml) se trató con anhídrido acético (15,3 ml, 0,16 mol) y se calentó durante 2,0 horas a 60 °C (baño de aceite). A la solución anterior, se añadió trietilamina (2,0 ml, 0,014 mol) y se agitó durante 16 horas a 60 °C. El disolvente se retiró usando un evaporador rotatorio. A la mezcla en bruto resultante, se añadió acetato de etilo (150 ml) y heptano (50 ml). La solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa al 5 %, 250 ml). Después de la separación de las dos capas, el pH de la capa acuosa se ajustó a por encima de 7. La capa acuosa se extrajo adicionalmente usando la mezcla orgánica. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de agua desionizada y salmuera. La solución se secó usando MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El producto resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice usando etanol: acetato de etilo (5:95) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se añadió ácido d-tartárico (12,5 g disueltos en 60:5 de etanol:agua), dando como resultado la precipitación del producto deseado (48,78 g, rendimiento del 89 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,73 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,50 (t, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,87 (dd, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,15 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 11.

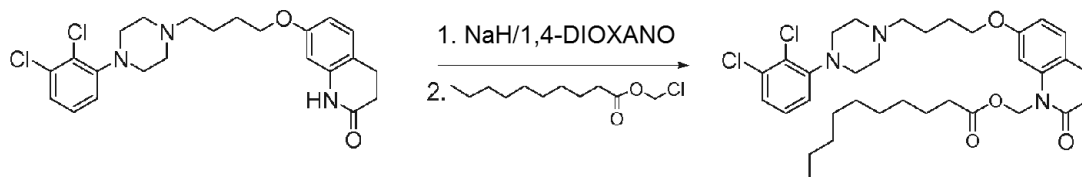
dodecanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 12: Compuesto 7) El producto deseado se aisló en forma de un sólido cristalino (0,3 g, rendimiento del 21 %). El peso molecular se confirmó por análisis de espectrómetro de masas. La Figura 2-6 muestra el espectro de PXRD, IR, Raman, TGA del producto deseado. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,87 (t, 3H), 1,24 (m, 16H), 1,62 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,86 (dd, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,14 (m, 2H).

palmitato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 13: Compuesto 10)



El producto deseado se aisló en forma de un sólido cristalino (4,2 g, rendimiento del 70 %). El peso molecular (716,6) se confirmó por análisis de espectrómetro de masas. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,88 (t, 3H), 1,25 (m, 24 H), 1,64 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,86 (dd, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,14 (m, 2H).

decanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 14: Compuesto 6)



El clorometil éster anterior se seca sobre tamices moleculares 4 Å. Una solución de aripiprazol (45 gramos, 0,1 mol) en 1,4-dioxano (800 ml) se sometió a ultrasonidos para disolver por completo el aripiprazol y después se trató en una porción con NaH (38 g, 0,95 mol, dispersión al 60 %).

Después de agitar esta mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató gota a gota con clorometil éster (0,3 mol.) y una cantidad catalítica de yoduro sódico (0,05 mol.). La mezcla turbia resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el producto deseado (12,5 gramos, rendimiento del 70 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,87 (t, 3H), 1,20 (m, 12H), 1,63 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,86 (t, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H); m/z ( $\text{M}^+$ ) 632,88.

Los siguientes compuestos (Ejemplos 15-29) se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2:

benzoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 15, Compuesto 31) El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,60-1,85 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,55-2,70 (m, 4H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 4H), 3,94 (t, 2H), 6,16 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 1H), 8,00-8,08 (m, 2H). m/z ( $\text{M}^+$ ) 582,3.

butirato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 16, Compuesto 2) El producto deseado se aisló por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano/metanol (1:1:0,1) para dar un aceite de color amarillo (2,0 g, rendimiento del 87 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,94 (t, 3H), 1,60-1,90 (m, 6H), 2,34 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,61-2,73 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 4H), 3,96 (t, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,55-6,61 (m, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H). m/z ( $\text{M}^+$ ) 548,2 y 550,2.

- 5 hexanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 17, Compuesto 4) El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (3,69 g, rendimiento del 87 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,78 (t, 3H), 1,11-1,28 (m, 4H), 1,40-1,78 (m, 6H), 2,20-2,40 (m, 4H), 2,40-2,60 (m, 6H), 2,73-2,81 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 4H), 3,88-4,00 (m, 2H), 5,75-5,83 (m, 2H), 6,55-6,62 (m, 2H), 7,03-7,12 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H). m/z (M<sup>+</sup>H) 576,4 y 578,4.
- 10 tetradecanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 18, Compuesto 8) El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,3 g, rendimiento del 74 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,87 (t, 3H), 1,07-1,37 (m, 22H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,34 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,65-2,78 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 4H), 3,96 (t, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,55-6,62 (m, 2H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H). m/z (M<sup>+</sup>H) 688,4 y 690,4.
- 15 octanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 19, Compuesto 5) El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo (2,2 g, rendimiento del 87%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82 (t, 3H), 1,15-1,35 (m, 10H), 1,55-1,87 (m, 6H), 2,34 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,65-2,73 (m, 4H), 2,85 (dd, 2H), 3,01-3,11 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 5,85-5,92 (m, 2H), 2,53-2,60 (m, 2H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H). m/z (M<sup>+</sup>H) 604,3 y 606,3.
- 20 carbonato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil isopropilo (Ejemplo 20, Compuesto 48) El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color naranja (2,4 g, rendimiento del 68 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,31 (d, 6H), 1,62-1,77 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,60-2,71 (m, 6H), 2,81-2,90 (m, 2H), 3,01-3,11 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 4,89-4,97 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,91-7,00 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H). m/z (M<sup>+</sup>H) 564,3 y 566,3.
- 25 metil-carbamato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 21, Compuesto 47) El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g, rendimiento del 52%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,68-1,88 (m, 4H), 2,49 (dd, 2H), 2,60-2,73 (m, 6H), 2,80-2,90 (m, 5H), 3,02-3,12 (m, 4H), 3,95-4,02 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,93-6,70 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H). m/z (M<sup>+</sup>H) 535,5 y 537,5.
- 30 decil-carbamato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 22, Compuesto 46) El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,50 g, rendimiento del 14%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,86 (t, 3H), 1,18-1,35 (m, 16H), 1,42-1,53 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,58-2,72 (m, 4H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,01-3,12 (m, 4H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,78 (NH), 5,90 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H). m/z (M<sup>+</sup>H) 661,6 y 663,6.
- 35 isobutirato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 23, Compuesto 32)
- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,18 (d, 6H), 1,68-1,88 (m, 4H), 2,45-2,73 (m, 9H), 2,87 (dd, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,55-6,60 (m, 2H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H). m/z (M<sup>+</sup>H) 548,15.
- 45 ciclopentano-carboxilato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 24, Compuesto 33)
- 50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,47-1,93 (m, 13H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,60-2,90 (m, 8H), 3,02-3,15 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,50-6,60 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H). m/z (M<sup>+</sup>H) 574,15.
- 55 ciclobutanocarboxilato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 25, Compuesto 34)
- 60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,82-1,91 (m, 3H), 1,22-1,30 (m, 2H), 1,75-2,05 (m, 6H), 2,05-2,40 (m, 6H), 2,68-2,73 (m, 2H), 2,84-2,90 (m, 2H), 3,06-3,22 (m, 4H), 3,96 (t, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,55-6,59 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H). m/z (M<sup>+</sup>H) 560,19.
- 60 ciclohexanocarboxilato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 26, Compuesto 35)
- 65 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,15-1,35 (m, 3H), 1,35-1,55 (m, 2H), 1,55-1,95 (m, 10H), 2,21-2,40 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,62-3,00 (m, 8H), 3,02-3,12 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,50-6,60 (m, 2H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H). m/z (M<sup>+</sup>H) 588,24.
- 65 2-(2-metoxietoxi)acetato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 27, Compuesto 40)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,56-1,90 (m, 6H), 2,43-2,55 (m, 2H), 2,55-2,80 (m, 4H), 2,81-2,90 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,55-3,61 (m, 2H), 3,72-3,79 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,55-6,59 (m, 2H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H). m/z ( $\text{M}^+\text{H}$ ) 594,17.

- 5 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acetato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 28, Compuesto 41)

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,65-1,93 (m, 6H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,61-2,77 (m, 4H), 2,81-2,90 (m, 2H), 3,02-3,20 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 4H), 3,72-3,78 (m, 2H), 3,92-3,99 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,55-6,59 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H). m/z ( $\text{M}^+\text{H}$ ) 638,30.

pivalato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 29, Compuesto 42)

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,21 (s, 9H), 1,65-1,88 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 6H), 2,82-2,91 (m, 2H), 3,02-3,13 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,54-6,60 (m, 2H), 6,92-6,99 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H); m/z ( $\text{M}^+\text{H}$ ) 562,39.

- 20 2-hidroxietil-carbamato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 30, Compuesto 36)

25 Se sintetizó metacrilato de 2-(((7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)metoxi)carbonilamino)etilo (2,0 g) de una manera similar al Ejemplo 2. Este se hizo reaccionar con  $\text{NH}_3$  al 16 %/MeOH a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró a 40 °C. El residuo se purificó por cromatografía de sílice eluyendo con de 1:1:0,1 a 1:1:0,2 de DCM/EtOAc/MeOH. El aceite de color amarillo resultante se recrystalizó en EtOAc/heptano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, 67 %).

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,60-1,88 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,50-2,75 (m, 6H), 2,75-2,89 (m, 2H), 2,95-3,15 (m, 4H), 3,20-3,40 (m, 2H), 2,58-3,78 (m, 2H), 3,89-4,05 (m, 2H), 5,30-5,45 (m, NH), 5,91 (s, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,04-7,18 (m, 2H). m/z ( $\text{M}^+\text{H}$ ) 565,16.

bis(2-hidroxietil)carbamato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 31, Compuesto 37)

35 A una solución del hemiaminal A1 (2 g, 0,0042 mol) en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente se añadió piridina (0,68 ml), seguido de cloroformato de p-nitrofenilo (1,27 g, 0,0063 mol). Después de 90 minutos se añadieron dietanolamina (3,5 g, 0,0334 mol) y trietilamina (1,2 ml, 0,084 mol). Después de 3 h, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat., se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con de 1:1:0,1 a 1:1:0,2 de DCM/EtOAc/MeOH para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (0,83 g, 33 %).

40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,70-1,82 (m, 4H), 2,42-2,52 (m, 2H), 2,59-2,79 (m, 6H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,00-3,12 (m, 4H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 2H), 3,85-3,90 (m, 2H), 3,99-4,06 (m, 2H), 5,90 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H). m/z ( $\text{M}^+\text{H}$ ) 609,21.

- 45 4-metilpiperazina-1-carboxilato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 32, Compuesto 38)

El Compuesto 141 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 28.

50 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,68-1,88 (m, 4H), 2,25-2,42 (m, 7H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,61-2,76 (m, 6H), 2,85 (dd, 2H), 3,02-3,16 (m, 4H), 3,40-3,60 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H). m/z ( $\text{M}^+\text{H}$ ) 604,24.

1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 33, Compuesto 39)

55 El Compuesto 142 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 28.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,26-2,06 (m, 14H), 2,31-2,91 (m, 17H), 2,95-3,18 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 4,0-4,37 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,90-6,99 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H); m/z ( $\text{M}^+\text{H}$ ) 672,25.

- 60 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-1-(metoximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo 34, Compuesto 100)

65 A una mezcla del hemiaminal A1 (2,0 g, 4,2 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,5 ml, 12,6 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió metanol (10 ml) y se agitó durante 2 h más. La reacción se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  (ac.) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó

sobre  $\text{MgSO}_4$ , se evaporó y el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con 1:1:0,1 de diclorometano/acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (1,3 g, 63 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,65-1,83 (m, 4H), 2,47 (t, 2H), 2,58-2,70 (m, 6H), 2,82 (dd, 2H), 2,99-3,01 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H).  $m/z$  ( $\text{M}^+\text{H}$ ) 492,05.

decanoato de 1-(7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-etoxi-2-oxoetilo (Ejemplo 35, Compuesto 111)

Una mezcla de Aripiprazol (2,0 g, 4,5 mmol), glioxilato de etilo (sol. al 50 % en tolueno, 2,7 ml),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,49 g, 3,6 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,57 g, 1,8 mmol) y diclorometano (20 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó rápidamente con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtró. La solución resultante se trató con piridina (1,8 ml, 22,2 mmol) y después cloruro de decanoilo (4,6 ml, 22,2 mmol). Después de agitarse durante 3 h, se añadió metanol (1 ml) y se agitó durante 10 min más. La mezcla de reacción se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (ac.), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con 1:1:0,1 de diclorometano/acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,2 g, 38 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,86 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 1,05-1,40 (m, 12H), 1,59-1,75 (m, 2H), 1,75-1,98 (m, 4H), 2,40-2,54 (m, 2H), 2,60-3,07 (m, 10H), 3,15-3,32 (m, 4H), 3,89-3,99 (m, 2H), 4,09-4,21 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H).  $m/z$  ( $\text{M}^+\text{H}$ ) 704,38.

4-acetamidobutanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 36, Compuesto 44)

A una suspensión del hemiaminal A1 (2,6 g, 5,5 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (2,3 ml, 16,4 mmol), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,47 g, 6,0 mmol) durante 3 min. La mezcla de reacción se agitó durante 25 min y después se añadió ácido N-acetil-4-aminobutírico (1,6 g, 10,1 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h, se enfrió y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (ac.). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente sobre sílice eluyendo con 1:1:0,1 a 1:1:0,2 de diclorometano/acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,1 g, 34 %).

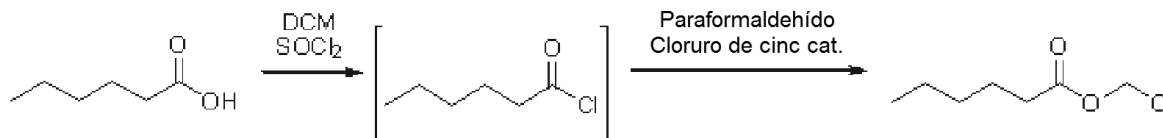
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,70-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 2,41 (t, 2H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 6H), 2,83-2,88 (m, 2H), 3,03-3,12 (m, 4H), 3,24-3,32 (m, 2H), 3,95-4,00 (m, 2H), 5,85-5,92 (m, 3H), 6,58 (d, 2H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H).  $m/z$  ( $\text{M}^+\text{H}$ ) 605,08.

4-octanamidobutanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 37, Compuesto 45)

El Compuesto 149 (1,4 g) se sintetizó de una manera similar al Compuesto 148.

RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO, 300 MHz)  $\delta$  0,79 (t, 3H), 1,10-1,28 (m, 8H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,50-1,77 (m, 6H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 4H), 2,40-2,60 (m, 6H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,87-3,02 (m, 6H), 3,90-4,00 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,58-6,63 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H).  $m/z$  ( $\text{M}^+\text{H}$ ) 689,47.

hexanoato de (5-(2-(4-(benzo[d]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)etil)-6-cloro-2-oxoindolin-1-il)metilo (Ejemplo 38, Compuesto 322)

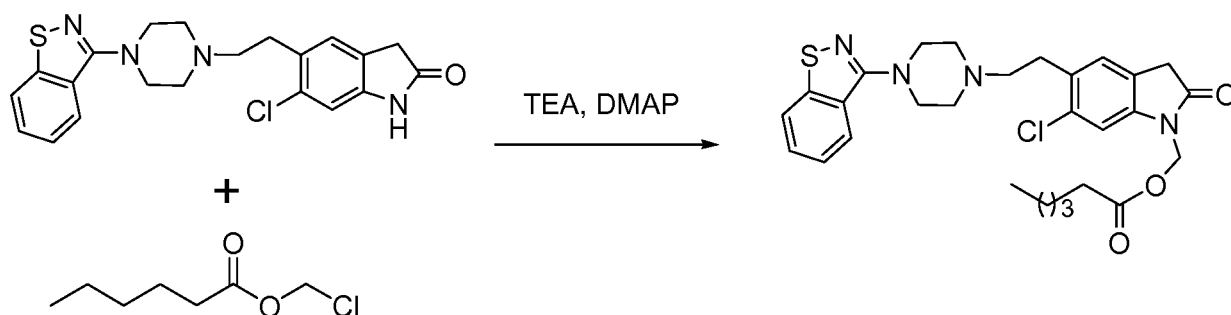


**ETAPA 1:** Se añadió cloruro de tionilo (12,31 g, 103 mmol) seguido de una cantidad catalítica de N,N-dimetil formamida (DMF, 0,1 ml) a una solución de ácido hexanoico (10 g, 86 mmol) en diclorometano (DCM, 100 ml) a 25-30 °C. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno, tras la finalización del material de partida según análisis de TLC. Los volátiles se evaporaron a presión reducida por debajo de 40 °C, lo que proporcionó un material líquido viscoso, cloruro de hexanoilo (aproximadamente 10,5 g).

**ETAPA 2:** Al cloruro de hexanoilo anterior, se añadieron para formaldehído (3,8 g, 128 mmol) y  $\text{ZnCl}_2$  anhidro (0,232 g, 17 mmol) a 25-30 °C en una atmósfera inerte y después se calentó a 90 °C. La masa espesa se agitó a 90-95 °C durante 5 horas, lo que tras refrigeración proporcionó un producto en bruto, hexanoato de clorometilo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  5,70 (s, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 4H), 0,90-0,88 (t, J = 7, 3H).





**ETAPA 3:** Se añadió hexanoato de clorometilo (3,18 g, 19,0 mmol) en diclorometano (6 ml) a una suspensión de base libre de Ziprasidona (4,0 g, 9,6 mmol), trietilamina (4,0 ml, 27 mmol) y 4-dimetilamino piridina (DMAP, 0,708 g, 5 mmol) en diclorometano (240 ml) a 25-30 °C. La solución de reacción se agitó durante 24 h a la misma temperatura. La mezcla en bruto se lavó con agua (100 ml), seguido de una solución de salmuera (100 ml), tras la evaporación del disolvente al vacío por debajo de 40 °C proporcionó el producto del título en bruto, Compuesto 322, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice. (1,4 g, rendimiento del 27 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7,92-7,90 (d, J = 7,5, 1H), 7,82-7,80 (d, J = 7,5, 1H), 7,48-7,45 (t, J = 7,5, 1H), 7,37-7,34 (t, J = 7,5, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,60-3,55 (m, 6H), 2,98-2,95 (t, J = 7,5, 2H), 2,79-2,78 (m, 4H), 2,68-2,65 (t, J = 8,5, 2H), 2,35-2,32 (t, J = 7,5, 2H), 1,64-1,61 (t, J = 7,5, 2H), 1,29-1,25 (m, 4H), 0,88-0,85 (t, J = 7, 3H).

Masa (m/z) = 541 [M<sup>+</sup> + 1].

dodecanoato de (5-(2-(4-(benzo[d]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)etil)-6-cloro-2-oxoindolin-1-il)metilo (Ejemplo 39, Compuesto 324)

El Compuesto 324 se sintetizó de una manera similar al Compuesto 322, Ejemplo 38.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7,92-7,90 (d, J = 7,5, 1H), 7,82-7,80 (d, J = 7,5, 1H), 7,48-7,45 (t, J = 7,5, 1H), 7,37-7,34 (t, J = 7,5, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,60-3,55 (m, 6H), 2,98-2,95 (t, J = 8, 2H), 2,79-2,77 (m, 4H), 2,68-2,65 (t, J = 8, 2H), 2,34-2,31 (t, J = 7, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,24 (s, 16H), 0,89-0,86 (t, J = 7, 3H).

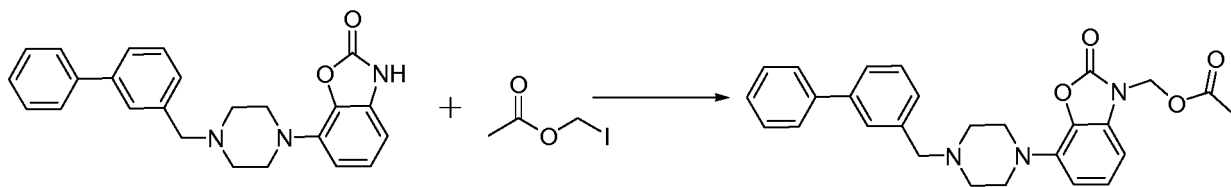
Masa (m/z) = 625,5 [M<sup>+</sup> + 1].

palmitato de (5-(2-(4-(benzo[d]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)etil)-6-cloro-2-oxoindolin-1-il)metilo (Ejemplo 40, Compuesto 326)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7,92-7,90 (d, J = 7,5, 1H), 7,82-7,80 (d, J = 7,5, 1H), 7,48-7,45 (t, J = 7,5, 1H), 7,37-7,34 (t, J = 7,5, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,60-3,55 (m, 6H), 2,98-2,95 (t, J = 8, 2H), 2,79-2,77 (m, 4H), 2,68-2,65 (t, J = 8, 2H), 2,34-2,31 (t, J = 8, 2H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,25-1,23 (m, 24H), 0,88-0,86 (t, J = 7, 2H).

Masa (m/z) = 681,5 [M<sup>+</sup> + 1].

acetato de (7-[(4-bifenil-3-ilmetil)piperazin-1-il]-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo (Ejemplo 41, Compuesto 416).



**Etapas 1. Síntesis de acetato de clorometilo:** Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (5 g, 0,06 mol) a una mezcla de paraformaldhído (8,5 g, 0,06 mol) y cloruro de cinc anhidro (0,175 g, 0,02 mol) a 0 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, después se calentó a 90 °C durante 18 horas. El sólido se retiró por filtración, se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró al vacío a 37 °C para proporcionar el producto deseado (6,6 g, rendimiento del 94 %). El producto se usó directamente (sin purificación) en la siguiente etapa y se almacenó con tamices moleculares activados (4 Å).

**Etapas 2. Síntesis de acetato de yodometilo:** Se añadió yoduro sódico (27,6 g, 0,18 mol) a una solución de acetato de clorometilo (6,6 g, 0,06 mol) en acetonitrilo (66 ml). El matraz de reacción se cubrió con papel de aluminio para excluir la luz y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, una solución acuosa al 10 % de sulfito sódico y salmuera, después se secaron con sulfato sódico y se concentraron para dar el producto (1,13 g, rendimiento del 12 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3. Se añadió gota a gota desde una jeringa n-butil litio (1,6 M en hexano; 3,8 ml, 0,007 mol) a una solución agitada de bifeprunox (1,46 g, 0,003 mol) en tetrahidrofurano a -78 °C. Después de 1 hora, se añadió gota a gota una solución de acetato de yodometilo (1,13 g, 0,005 mol) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución 1 N de NaOH y salmuera, después se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto 416. (0,25 g, rendimiento del 14%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 2,034 (s, 3H), 2,565 (s, 4H), 3,183 (s, 4H), 3,597 (s, 2H), 5,765 (s, 2H), 6,696-6,717 (d, 1H), 6,882-6,901 (d, 1H), 7,091-7,182 (t, 1H), 7,315-7,370 (c, 2H), 7,404-7,473 (m, 3H), 7,515-7,555 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,639-7,657 (d, 2H). m/z (M+H) 457.

butirato de (7-[(4-bifenil-3-ilmetil)piperazin-1-il]-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo (Ejemplo 42, Compuesto 417).

El Compuesto 417 se preparó de una manera similar al Ejemplo 41 usando cloruro de butanoilo. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto deseado (1,25 g, rendimiento del 45 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 1,065 (t, 3H), 1,448-1,54 (m, 2H), 2,284-2,320 (t, 2H), 2,564 (s, 4H), 3,184 (s, 4H), 3,597 (s, 2H), 5,787 (s, 2H), 6,694-6,713 (d, 1H), 6,878-6,896 (d, 1H), 7,092-7,133 (t, 1H), 7,315-7,370 (c, 2H), 7,422-7,533 (m, 3H), 7,535-7,555 (d, 1H), 7,639 (d, 1H), 7,657-7,660 (d, 2H). m/z (M+H) 485.

hexanoato de (7-[(4-bifenil-3-ilmetil)piperazin-1-il]-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo (Ejemplo 43, Compuesto 413).

El Compuesto 413 se preparó de una manera similar al Ejemplo 41 usando cloruro de hexanoilo. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto deseado (0,6 g, rendimiento del 60%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 0,774 (t, 3H), 1,114-1,187 (m, 4H), 1,433-1,506 (m, 2H), 2,291-2,328 (t, 2H), 2,564 (s, 4H), 3,182 (s, 4H), 3,597 (s, 2H), 5,783 (s, 2H), 6,693-6,713 (d, 1H), 6,870-6,890 (d, 1H), 7,090-7,130 (t, 1H), 7,314-7,351 (c, 2H), 7,422-7,472 (m, 3H), 7,535-7,554 (d, 1H), 7,589 (d, 1H), 7,638-7,656 (d, 2H). m/z (M+H) 513.

palmitato de (7-[(4-bifenil-3-ilmetil)piperazin-1-il]-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo (Ejemplo 44, Compuesto 422).

El Compuesto 422 se preparó de una manera similar al Ejemplo 41 usando cloruro de palmitoilo. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto deseado (0,5 g, rendimiento del 47%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 0,819 (t, 3H), 1,127-1,302 (m, 22H), 1,437-1,454 (t, 2H), 2,287-2,305 (t, 2H), 2,564 (s, 4H), 3,182 (s, 4H), 3,596 (s, 2H), 5,784 (s, 2H), 6,688-6,708 (d, 1H), 6,863-6,882 (d, 1H), 7,083-7,124 (t, 1H), 7,331-7,368 (c, 2H), 7,400-7,470 (m, 3H), 7,534-7,553 (d, 1H), 7,587 (d, 1H), 7,635-7,653 (d, 2H). m/z (M+H) 653.

decanoato de (7-[(4-bifenil-3-ilmetil)piperazin-1-il]-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo (Ejemplo 45, Compuesto 419).

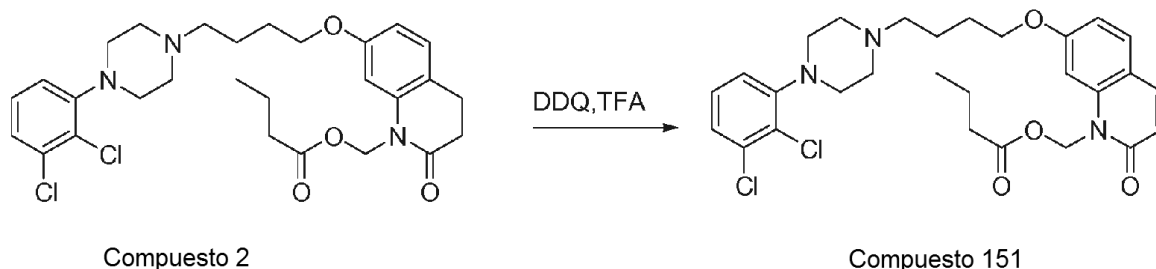
El Compuesto 419 se preparó de una manera similar al Ejemplo 41 usando cloruro de decanoilo. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto deseado (0,8 g, rendimiento del 77%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 0,795-0,829 (t, 3H), 1,140-1,211 (m, 12H), 1,438-1,471 (t, 2H), 2,288-2,324 (t, 2H), 2,562 (s, 4H), 3,181 (s, 4H), 3,595 (s, 2H), 5,783 (s, 2H), 6,689-6,709 (d, 1H), 6,856-6,884 (d, 1H), 7,083-7,124 (t, 1H), 7,311-7,367 (c, 2H), 7,400-7,470 (m, 3H), 7,533-7,552 (d, 1H), 7,587 (d, 1H), 7,635-7,653 (d, 2H). m/z (M+H) 569.

isobutirato de (7-[(4-bifenil-3-ilmetil)piperazin-1-il]-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo (Ejemplo 46, Compuesto 414).

El Compuesto 414 se preparó de una manera similar al Ejemplo 41 usando cloruro de isobutirilo. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto deseado (0,3 g, rendimiento del 15%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 1,027-1,044 (d, 6H), 2,478-2,553 (m, 1H), 2,562 (s, 4H), 3,185 (s, 4H), 3,597 (s, 2H), 5,785 (s, 2H), 6,692-6,713 (d, 1H), 6,873-6,892 (d, 1H), 7,093-7,134 (t, 1H), 7,315-7,369 (c, 2H), 7,403-7,472 (m, 3H), 7,533-7,555 (d, 1H), 7,590 (d, 1H), 7,657-7,660 (d, 2H). m/z (M+H) 485.

butirato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 47, Compuesto 151).

butirato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)metilo (Compuesto 2) se preparó como se describe en el Ejemplo 16, más arriba.



A una solución agitada de butirato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo (3,26 g, 5,94 mmol) en THF (100 ml) se añadió TFA (2,74 ml, 35,63 mmol) seguido de 2,3- dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ; 7,01 g, 30,88 mmol) en THF (40 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y después se vertió en agua (600 ml) y diclorometano (100 ml). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> sólido (100 g) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió diclorometano (200 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado recogido se transfirió a un embudo de separación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 100 ml y salmuera (100 ml) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la filtración, los volátiles se retiraron. El material en bruto se purificó por cromatografía de sílice, eluyendo con Metanol al 0-4 %/(1:1 de acetato de etilo/diclorometano). El aceite se recrystalizó en metanol para dar el Compuesto 151. (2,03 g, 3,72 mmol, rendimiento del 63 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,19-7,06 (2H, m), 6,99-6,90 (1H, m), 6,88-6,78 (2H, m), 6,52 (1H, d), 6,33 (2H, s), 4,06 (2H, t), 3,17-2,99 (4H, s a), 2,74-2,43 (6H, m), 2,35 (2H, t), 1,94-1,54 (6H, m), 0,93 (3H, t).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 47 a partir de sus precursores 3,4 dihidro correspondientes:

palmitato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 48, Compuesto 159)

El Compuesto 159 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 47 a partir del Compuesto 10. 2,04 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,18-7,10 (2H, m), 6,98-6,91 (1H, m), 6,87-6,80 (2H, m), 6,52 (1H, d), 6,32 (2H, s), 4,05 (2H, t), 3,15-2,99 (4H, s a), 2,74-2,44 (6H, m), 2,35 (2H, t), 1,92-1,83 (2H, m), 1,80-1,68 (2H, m), 1,66-1,55 (2H, m), 1,32-1,14 (24H, m), 0,87 (3H, t).

laurato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 49, Compuesto 156)

El Compuesto 156 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 47 a partir del Compuesto 7. 1,37 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,17-7,10 (2H, m), 6,96-6,92 (1H, m), 6,87-6,80 (2H, m), 6,51 (1H, d), 6,33 (2H, s), 4,06 (2H, t), 3,12-3,01 (4H, s a), 2,71-2,59 (4H, s a), 2,50 (2H, t), 2,35 (2H, t), 1,92-1,83 (2H, m), 1,78-1,69 (2H, m), 1,66-1,55 (2H, m), 1,32-1,16 (16H, m), 0,86 (3H, t).

estearato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 50, Compuesto 160)

El Compuesto 160 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 47 a partir del Compuesto 11. 1,38 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,17-7,11 (2H, m), 6,97-6,92 (1H, m), 6,87-6,79 (2H, m), 6,51 (1H, d), 6,32 (2H, s), 4,05 (2H, t), 3,13-3,00 (4H, s a), 2,73-2,58 (4H, s a), 2,50 (2H, t), 2,35 (2H, t), 1,92-1,83 (2H, m), 1,79-1,69 (2H, m), 1,66-1,55 (2H, m), 1,32-1,14 (28H, m), 0,87 (3H, t).

acetato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 51, Compuesto 150)

El Compuesto 150 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 47 a partir del Compuesto 1. 1,61 g. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,18-7,11 (2H, m), 6,98-6,92 (1H, m), 6,90-6,80 (2H, m), 6,52 (1H, d), 6,32 (2H, s), 4,07 (2H, t), 3,14-3,01 (4H, s a), 2,73-2,59 (4H, s a), 2,51 (2H, t), 2,12 (3H, s), 1,95-1,82 (2H, m), 1,82-1,68 (2H, m).

2,2-dimetilbutanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo (Ejemplo 52, Compuesto 165)

El Compuesto 165 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 47 a partir del Compuesto 16.

1,02 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,17-7,10 (2H, m), 6,97-6,92 (1H, m), 6,83-6,79 (2H, m), 6,51 (1H, d), 6,31 (2H, s), 4,05 (2H, t), 3,12-3,02 (4H, s a), 2,71-2,60 (4H, s a), 2,50 (2H, t), 1,92-1,83 (2H, m), 1,78-1,68 (2H, m) 1,55 (2H, c), 1,15 (6H, s), 0,81 (3H, t).

#### Evaluación farmacocinética en ratas

#### Evaluación farmacocinética de profármacos en ratas después de la inyección intramuscular

Animales: Se obtuvieron ratas macho Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Wilmington, MA). En cada estudio se usaron aproximadamente 24 ratas. Las ratas tenían un peso de aproximadamente 350-375 g en el momento de la llegada. Las ratas se alojaron 2 por jaula con comida y agua ad libitum. Condiciones ambientales en la sala de alojamiento: 64-67 °F, 30 % a 70 % de humedad relativa, y 12:12 horas de ciclo luz:oscuridad. Todos los experimentos fueron aprobados por el comité institucional de atención y uso de animales.

Estudio farmacocinético: Se administró a las ratas i.m. con una aguja de calibre 25, 5/8 pulgadas con una jeringa de 1 cc se extrajeron 0,3 ml de suspensión del vial que contenía el compuesto de ensayo (véase la Tabla E). Se inyectó al ratón en los músculos de la extremidad trasera con anestesia con isoflurano. Las muestras de sangre se recogieron a través de una vena lateral de la cola después de una breve anestesia con isoflurano. Para la obtención de sangre se utilizó una aguja de 27 ½ G y una jeringa de 1 cc sin anticoagulante. Se recogieron aproximadamente 350 µl de sangre entera en cada punto de tiempo de muestreo de 6 horas, 24 horas y 2, 5, 7, 9, 12, 14, 21, 28, 35 días después de la administración. Una vez recogida, se transfirió inmediatamente la sangre entera a tubos que contenían K2 EDTA, se invirtieron 10-15 veces e inmediatamente se colocaron en hielo. Los tubos se centrifugaron durante 2 minutos a > 14.000 g (11.500 RPM usando centrífuga Eppendorf 5417C, rotor F45-30-11) a temperatura ambiente para separar el plasma. Las muestras de plasma se transfirieron a tubos simples etiquetados (MICROTAINER®, MFG # BD5962) y se almacenaron congeladas a < -70 °C.

Análisis de Datos: Las concentraciones de fármaco en las muestras de plasma se analizaron mediante cromatografía de líquidos-espectroscopia de masas utilizando parámetros apropiados para cada compuesto. La semivida, el volumen de distribución, el aclaramiento, la concentración máxima y el AUC se calcularon utilizando el software WinNonlin versión 5.2.

Resultados y discusión: Los resultados se muestran en la Tabla E. Como se muestra en la Tabla E, cada uno de los compuestos analizados proporciona una concentración en plasma que se extiende en comparación con el fármaco original cuando se administra solo.

Tabla E

Forma de API usada (n.º de compuesto)	Excipientes	Dosis **(mg/kg)	AUC <sub>0-14</sub> (ng*día/ ml)	AUC <sub>0-T</sub> (ng*día/ ml)
82	solución en oleato de etilo	57	204	NC
2	Suspensión cristalina rescristalizada en 1 % de HPMC en PBS + 0,2 % de Tween 20	67	1016,9	1139,8
81	solución en oleato de etilo	56	584	NC
48	Suspensión cristalina molida en 1 % de HPMC en PBS + 0,2 % de Tween 20. Medido y diluido a la concentración correcta*	70,00	2238	2264,6
5	Emulsión de oleato de etilo en agua con DPPC, Glicerol y NCOH	67	1728,6	1742
6	solución en oleato de etilo	67	67	327
6	Emulsión de aceite en agua con DPPC y Glicerol	67	1490,3	1678,1
47	Suspensión cristalina molida en 1 % de HPMC	100,0	113	176
85	Suspensión cristalina molida en 1 % de HPMC en PBS + 0,2 % de Tween 20. Medido y diluido a la concentración correcta	67	1233,9	1348
1	Material cristalino suspendido en 1 % de HPMC	56,7	1673	1938
7	Suspensión cristalina rescristalizada en 1 % de HPMC en PBS + 0,2 % de Tween 20	67	512,0	1169,5
32	Suspensión cristalina molida en 1 % de HPMC en PBS + 0,2 % de Tween 20. Medido y diluido a la concentración correcta*	67	1334,4	1486
8	Suspensión cristalina molida en 1 % de HPMC en PBS + 0,2 % de Tween 20	24	580,3	666,1
49	Suspensión cristalina molida en 1 % de HPMC	73,3	152	199,7
34	Suspensión cristalina molida en 1 % de HPMC en PBS + 0,2 % de Tween 20. Medido y diluido a la concentración correcta*	43,33	2050	2095,8
79	Solución de profármaco en oleato de etilo	67	954	NC
79	Suspensión cristalina rescristalizada en 1 % de HPMC en PBS + 0,2 % de Tween 20	67	907,4	940
31	Suspensión cristalina rescristalizada en 1 % de HPMC en PBS + 0,2 % de Tween 20	67	819,0	997
10	Suspensión cristalina rescristalizada en 1 % de HPMC en PBS + 0,2 % de Tween 20	67	302	786,6

Forma de API usada (n.º de compuesto)	Excipientes	Dosis **(mg/kg)	AUC <sub>0-14</sub> (ng*día/ ml)	AUC <sub>0-T</sub> (ng*día/ ml)
4	Suspensión cristalina resuspendida en 1 % de HPMC en PBS + 0,2 % de Tween 20	67	1455,4	1678

#### Ejemplo 53- Estudios farmacodinámicos utilizando un modelo de locomoción inducido por anfetaminas

Introducción: Los profármacos de la invención útiles en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar muestran una validez predictiva en modelos de hiperlocomoción de roedores. Se ha postulado que la locomoción inducida por D-anfetamina imita la hiperactividad dopaminérgica que constituye la base de la "hipótesis de dopamina" de la esquizofrenia. El modelo de hiperactividad inducida por AMPH proporciona una detección inicial sencilla de la eficacia del compuesto antipsicótico. Véase, Fell et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (2008) 326:209-217. La hiperactividad inducida por anfetaminas se usó para seleccionar varias dosis de formulaciones de profármaco administradas por vía oral (p.o.) de aripiprazol para medir la eficacia farmacodinámica en un paradigma de hiperlocomoción aguda. La hipótesis del estudio es que la administración p.o. de las formulaciones de profármacos de aripiprazol, que dan lugar a concentraciones plasmáticas de ~ 100-200 ng/ml, producirá una atenuación significativa de la locomoción inducida por AMPH.

El comportamiento general y la actividad se pueden medir en animales de experimentación (típicamente ratas y ratones) con el fin de evaluar las propiedades de estimulación psicomotora, propiedades ansiogénicas/ansiolíticas o sedantes de un fármaco. De ese modo, los estudios de campo abierto pueden proporcionar información sobre los efectos sobre la conducta de los compuestos de ensayo. Determinados profármacos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. El aripiprazol es un fármaco que contiene el lactámico original del que se derivan algunos de los profármacos de la invención que es útil en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Tales profármacos de aripiprazol de la invención muestran validez predictiva en modelos de hiperlocomoción de roedores. Se ha postulado que la locomoción inducida por D-anfetamina imita la hiperactividad dopaminérgica que constituye la base de la "hipótesis de dopamina" de la esquizofrenia. Asimismo, se ha postulado que la locomoción inducida por el antagonista del receptor de NMDA glutamato (MK-801, PCP, etc.) imita la hipótesis de la hipoactividad de NMDA de la esquizofrenia (Fell et al., citado anteriormente). Estas pruebas de la hiperactividad inducida por fármacos proporcionan detecciones iniciales sencillas de la eficacia del compuesto antipsicótico. La hiperactividad inducida por anfetamina se utilizará para seleccionar diversos profármacos de aripiprazol, administrado p.o. en soluciones en aceite, para medir la eficacia farmacodinámica. Los resultados de la locomoción inducida por D-AMPH realizados en este estudio se compararán con los resultados históricos de la administración subcutánea (s.c.) de aripiprazol sobre D-AMPH. La hipótesis del estudio es que la exposición p.o. a los profármacos de aripiprazol, que da como resultado concentraciones de aripiprazol de 100-200ng/ml en ensayos de locomoción, mostrará eficacia en medidas in vivo de la eficacia antipsicótica.

**Materiales: Animales experimentales:** Se adquirieron 12 ratas Sprague Dawley en Charles River Laboratory. Las ratas tenían aproximadamente 90 días de edad y pesaban en el intervalo de 350-275 gramos a su recepción del proveedor. Se introdujo una rata en una jaula y se dejó aclimatar durante aproximadamente 1 semana. Se proporcionó a las ratas alimento y agua ad libitum.

**Solución de dosificación de D-anfetamina (D-AMPH):** El D-AMPH se adquirió en Sigma Aldrich. El HCl de D-anfetamina se preparó en solución salina al 0,9 % a una concentración de 1,5 mg/ml. La D-Anfetamina se administró i.p. por peso corporal a una dosis de 1 ml/kg (= 1,5 mg/kg). La corrección de la forma de la sal no se utilizó de acuerdo con la bibliografía histórica. La D-anfetamina se preparó fresca a partir de una forma sólida durante 30 minutos, antes de cada período de prueba.

**Soluciones de dosificación de derivados de profármaco de aripiprazol:**

Tabla F:

Grupo de estudio	Formulación (vía)	Dosis mg/rata	Volumen de la dosis ml	N
A	Solución de aceite oral de Arp-laurato (p.o.)	7,5	1,5	4
B	Aceite oral de Arp-Hexanoato	20	1,5	
	Solución (p.o.)			4
C	Solución de aceite oral de Arp-hexanoato (p.o.)	10	1,5	4
D	Solución de aceite oral de Arp-laurato (p.o.)	10	1,5	4
E	Solución de aceite oral de Arp-hexanoato (p.o.)	0,66	1,5	4
F	Solución de aceite oral de Arp-laurato (p.o.)	20	1,5	4
G	Solución salina (p.o.)	0	1,5	4

**Caja de conducta:** Las cámaras de comportamiento se adquirieron en Med Associates, Inc. of St. Albans, VT, Modelo ENV-515. El proveedor proporciona el software para medir el movimiento de los animales se proporciona con la cámara de comportamiento.

Métodos: Después de 1 semana de habituación a la instalación de animales, comenzaron las evaluaciones de la actividad. Los animales se aclimataron inicialmente a la caja de comportamiento durante aproximadamente 15 minutos antes de extraerlos de la caja y se les inyectó v.o. 1,5 ml de un compuesto profármaco de aripiprazol de la invención, a concentraciones que producen niveles de PK de 100-200 ng/ml aproximadamente 1 hora después de la administración. Después de 15 minutos adicionales, se volvió a introducir a los animales en la caja de comportamiento durante una sesión adicional de prueba basal de fármaco de 30 minutos. A continuación se administró a los ratones mediante inyección i.p. D-AMPH (1,5 mg/kg), seguido de un periodo de medición del comportamiento experimental de 60 minutos. Los parámetros que se midieron fueron a) distancia total medida (medida primaria), b) número total de movimientos ambulatorios (medida secundaria), c) número total de movimientos verticales (medida secundaria) y d) tiempo en inmovilidad (medida secundaria).

Muestras de sangre: Los días de experimento se extrajo sangre de la vena de la cola Inmediatamente después de las mediciones de la actividad locomotora (2 horas después de la administración del profármaco) y de nuevo al día siguiente un punto de tiempo correspondiente a 22 horas después de la administración del profármaco. Las muestras de sangre se recogieron a través de una vena lateral de la cola después de anestesia con isoflurano. Se usó una jeringa de 27½ G sin anticoagulante para la obtención de sangre y la sangre entera se transfirió a tubos previamente refrigerados (hielo húmedo) que contenían K2-EDTA. Se extrajeron 0,5 ml de sangre por punto de tiempo. Se invirtieron los tubos 15-20 veces y se devolvieron inmediatamente al hielo húmedo hasta que se centrifugaron durante 2 minutos  $\geq$  14.000 g para separar el plasma. Las muestras de plasma preparadas de esta manera se transfirieron a tubos simples etiquetados (MICROTAINER®, MFG # BD5962) y se almacenaron congeladas a  $< -70$  °C.

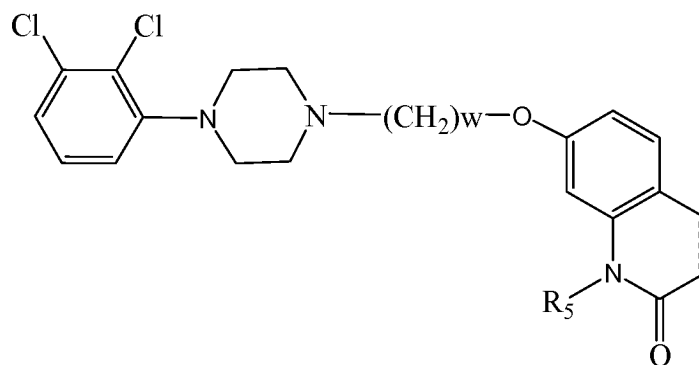
Adquisición de datos de comportamiento: Los datos de comportamiento se capturaron electrónicamente mediante el paquete de software asociado con las cámaras de comportamiento. Los datos se transformaron y analizaron mediante el software GraphPad PRISM® 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Los datos se analizaron utilizando un ANOVA de medidas repetidas de 2 vías.

Resultados y discusión: Los resultados se muestran en las figuras 6 y 7. Los resultados indican que la D-AMPH administrada por vía oral causó un aumento significativo de la distancia total recorrida por los ratones en comparación con los ratones a los que se les administró solo solución salina. Los resultados también indican que el compuesto profármaco aripiprazol 4 de la invención inhibió significativamente los aumentos de la distancia recorrida causada por D-AMPH. La inhibición de la distancia recorrida por el compuesto 4 no parecía ser dependiente de la dosis. Asimismo, los compuestos profármacos de aripiprazol 7 y 47 parecieron inhibir significativamente los incrementos de la distancia recorrida causada por D-AMPH a la dosis más alta de 20 mg. Estos datos indican que, de acuerdo con la invención, los compuestos profármaco se escinden in vivo para liberar el fármaco que contiene una amina terciaria parental (aripiprazol en este ejemplo) para proporcionar los efectos farmacológicos esperados sobre el animal.

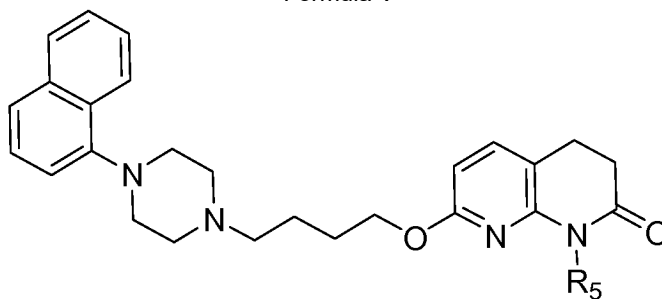
Aunque la presente invención se ha mostrado y se ha descrito haciendo particular referencia a realizaciones preferentes de la misma, los expertos en la materia entenderán que pueden realizarse varios cambios en la forma y los detalles sin desviarse del alcance de la invención englobada en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

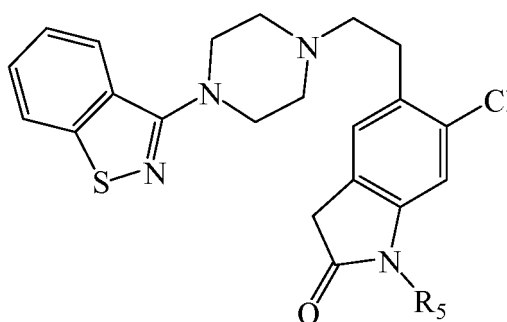
1. Un compuesto representado por la Fórmula V, XVIII, X o XIII:



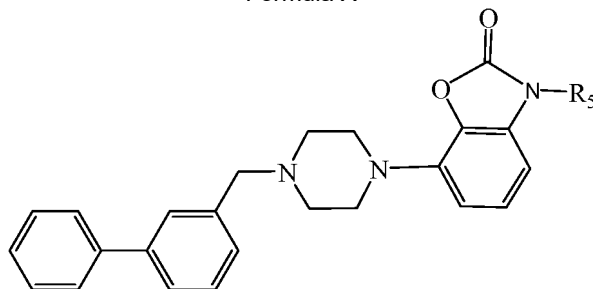
Fórmula V



Fórmula XVIII



Fórmula X

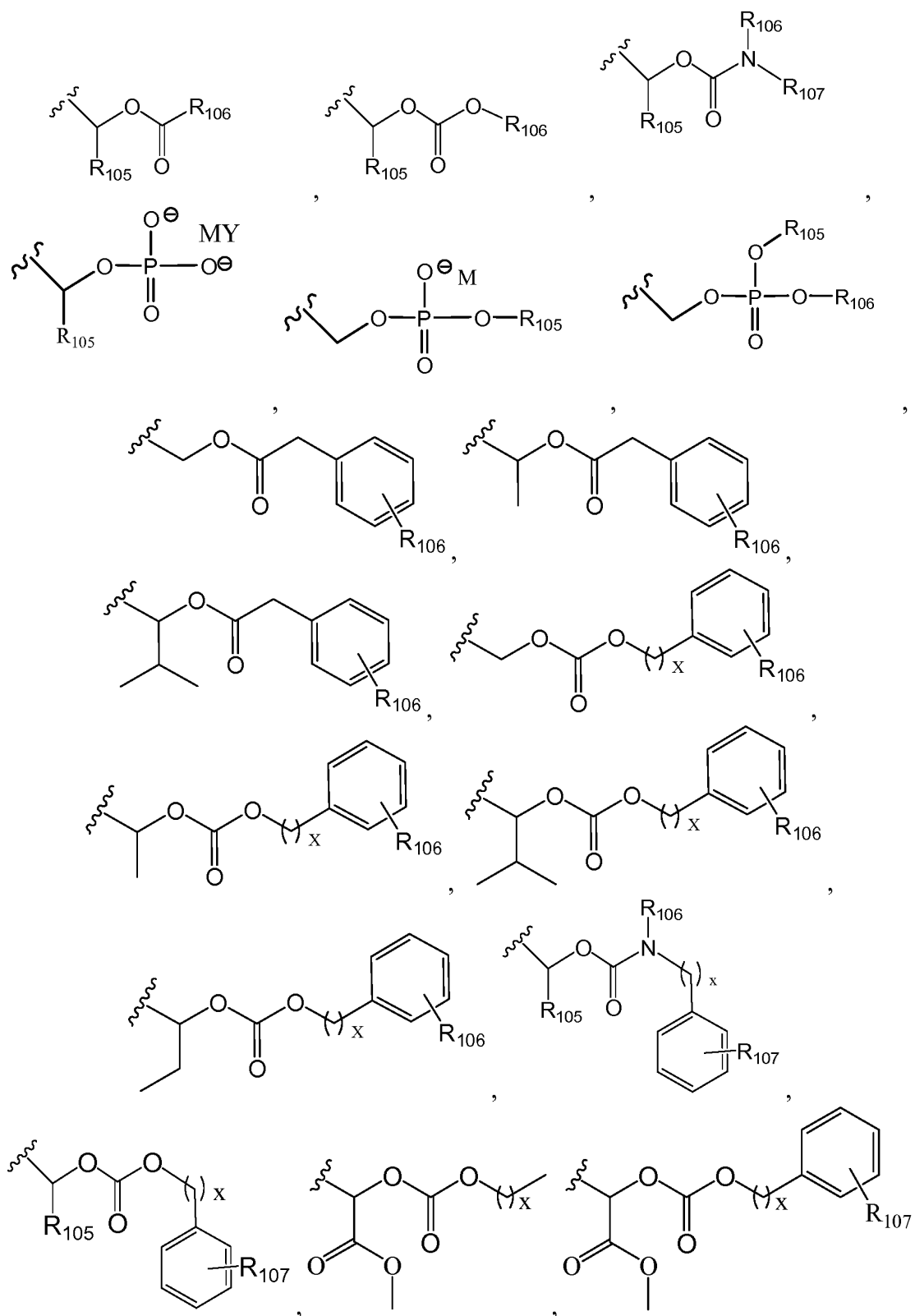


Fórmula XIII

o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos,

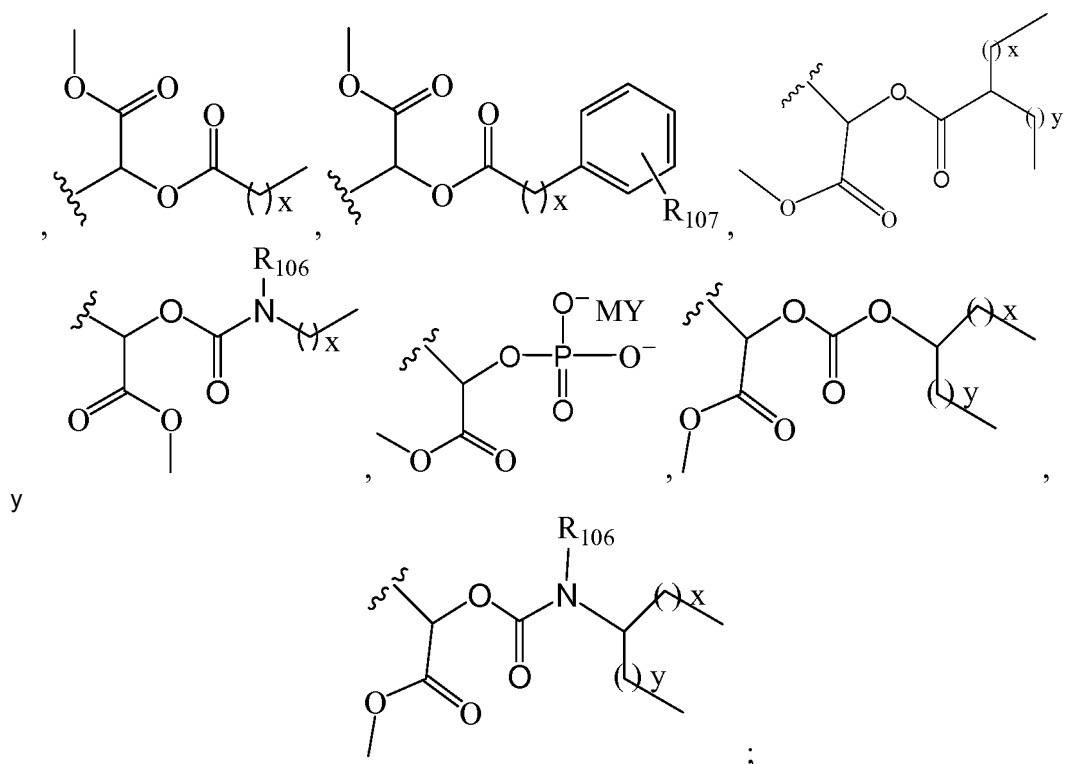
en las que ----- representa un enlace simple o doble;  
w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11.

R<sub>5</sub> se selecciona entre -CH(R<sub>10</sub>)C(O)OR<sub>20</sub>, -CH(R<sub>10</sub>)-C(O)R<sub>20</sub>, -CH(R<sub>10</sub>)-OC(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -(CH(R<sub>10</sub>))-OPO<sub>3</sub>MY, -(CH(R<sub>10</sub>))-OP(O)(OR<sub>20</sub>)(OR<sub>21</sub>),



5





5

en las que  $z$  es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada  $\text{R}_{20}$  y  $\text{R}_{21}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido;

10

$Y$  y  $M$  son iguales o diferentes y cada uno es un catión monovalente; o  $M$  e  $Y$  son juntos un catión divalente;

cada  $x$  e  $y$  es independientemente un número entero entre 0 y 30,

15

en las que  $\text{R}_{100}$ ,  $\text{R}_{101}$  y  $\text{R}_{103}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido, alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido y arilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  opcionalmente sustituido;

$\text{R}_{105}$ ,  $\text{R}_{106}$  y  $\text{R}_{107}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{24}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_{24}$  opcionalmente sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_{24}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{24}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_{24}$  opcionalmente sustituido, alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_{24}$  opcionalmente sustituido y arilo  $\text{C}_1\text{-C}_{24}$  opcionalmente sustituido;

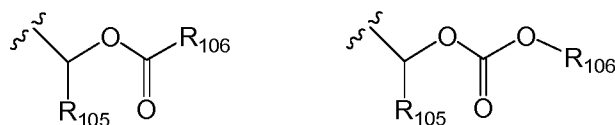
20

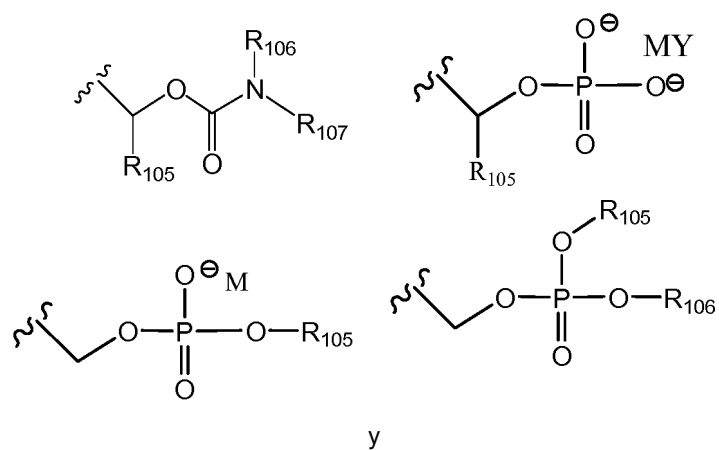
$\text{R}_{10}$  es hidrógeno, halógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido; y

en los que "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado seleccionado entre halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclo, tiol, alquiltio, ariltio, ariltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, heteroarilo, heterocíclico y alifático.

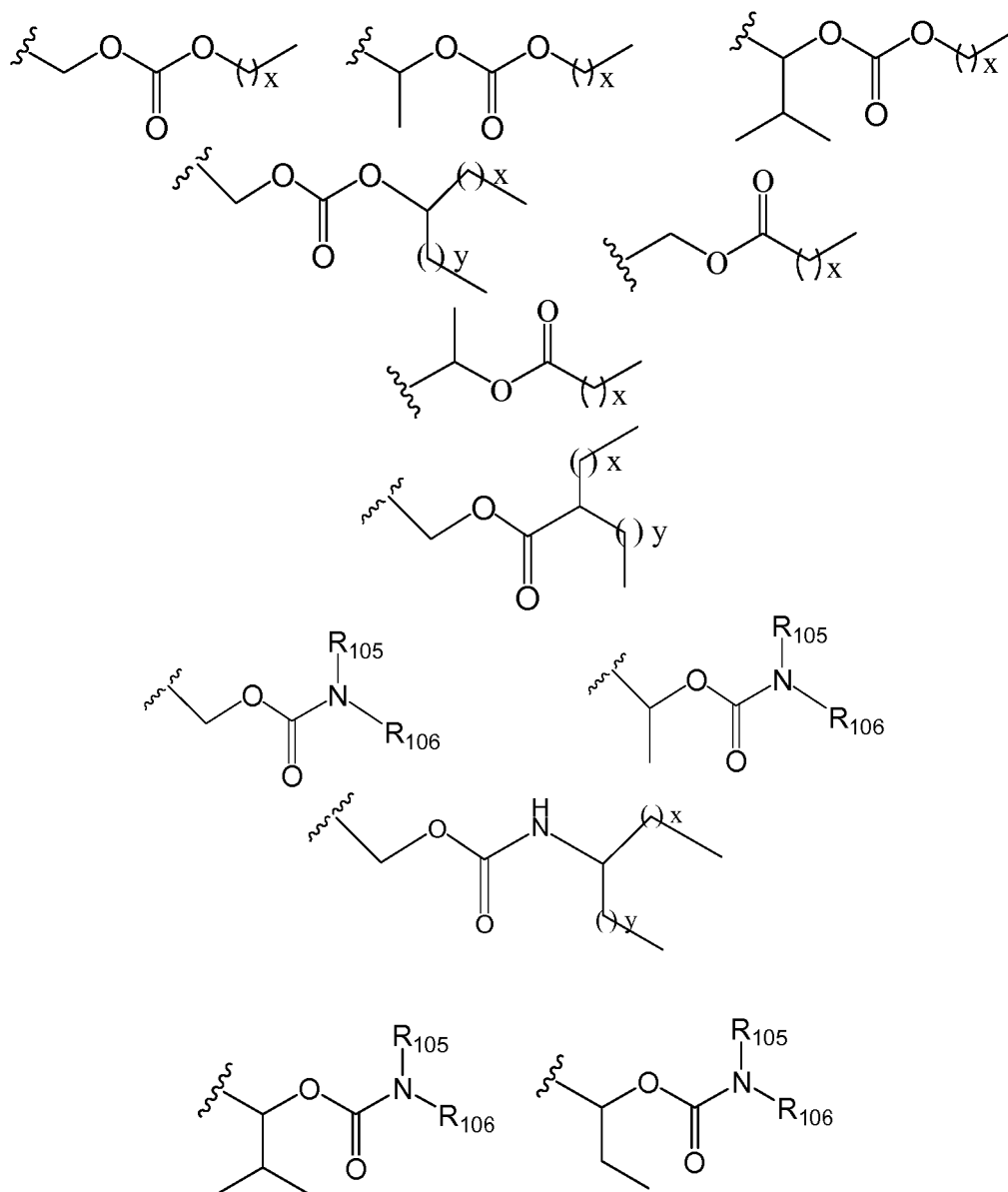
30

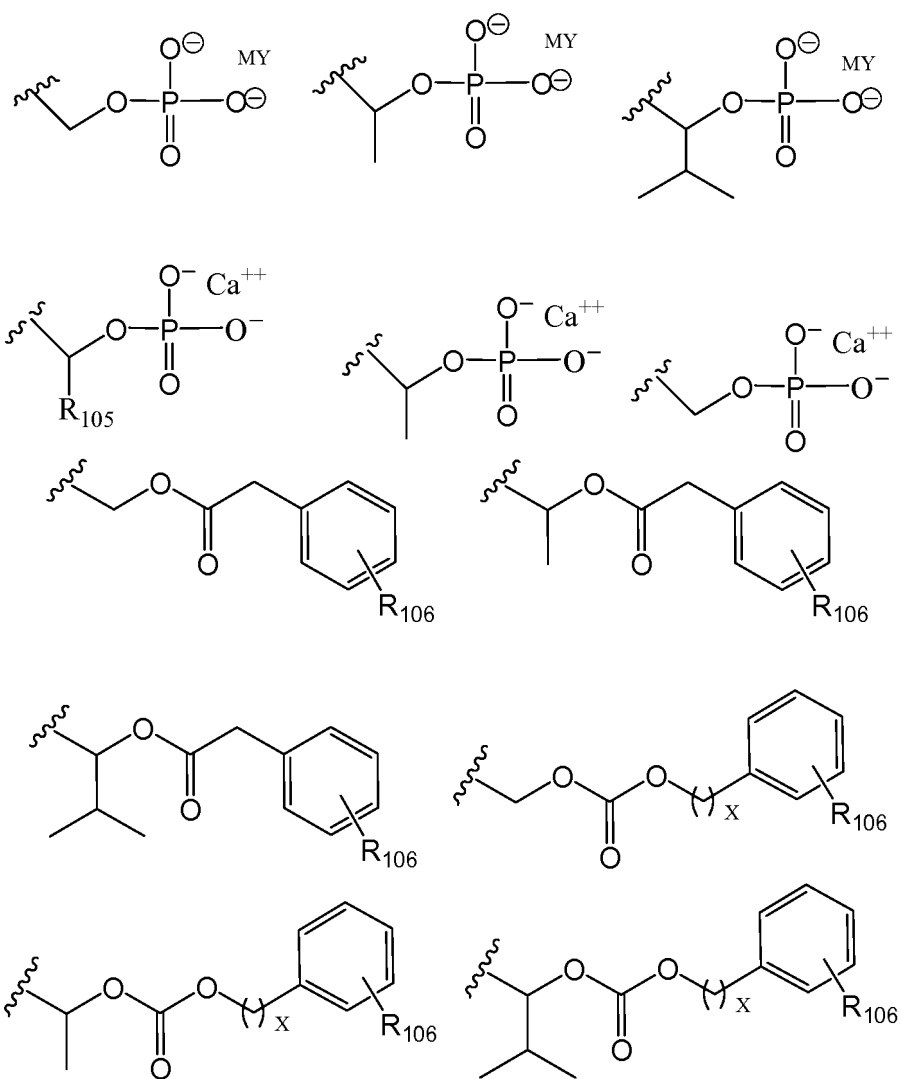
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}_5$  se selecciona entre:

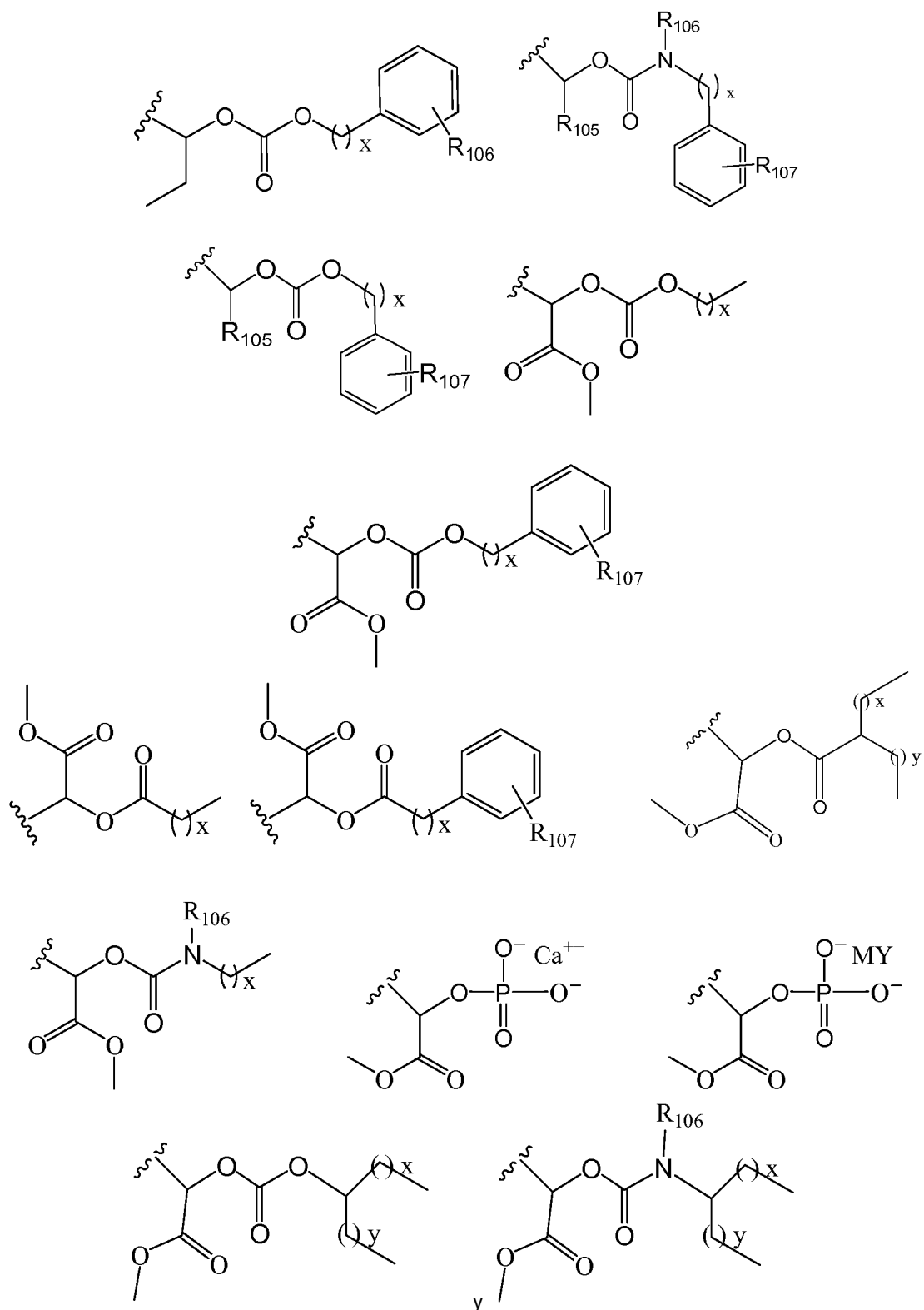




3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>5</sub> se selecciona entre:

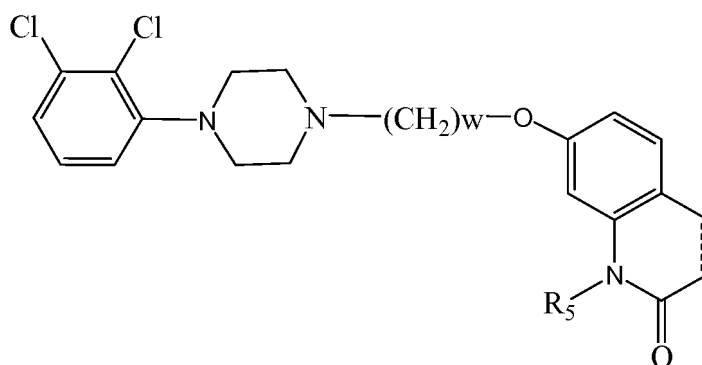






5 en las que,  $x$  e  $y$  son independientemente un número entero entre 0 y 30, y  $R_{105}$ ,  $R_{106}$  y  $R_{107}$  son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula V:

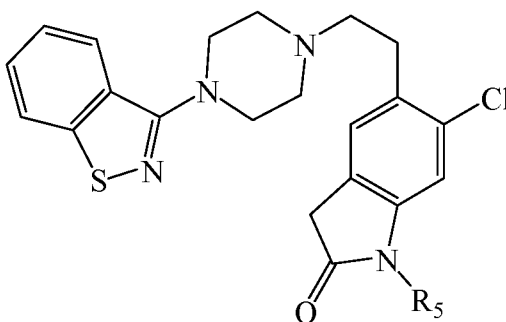


Fórmula V

5 o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:

en la que  $\text{-----}$  representa un enlace simple o doble; y w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11.

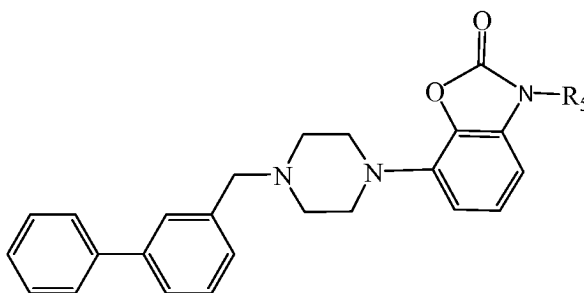
10 5. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula X:



Fórmula X

15 o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula XIII:

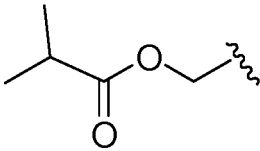
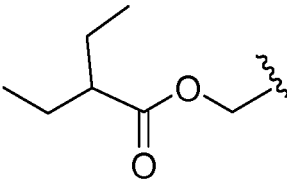
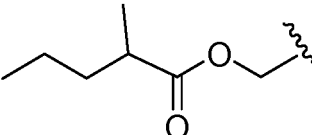
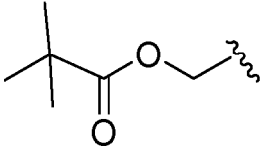
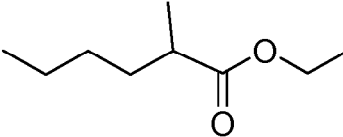
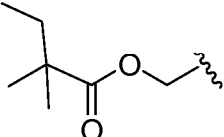
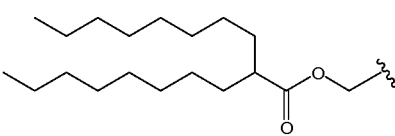
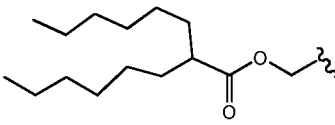
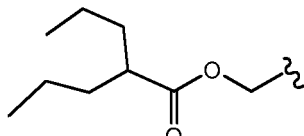
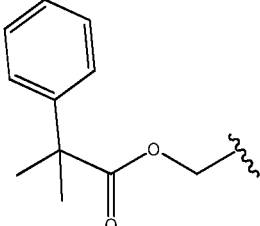


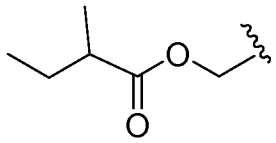
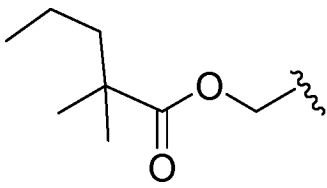
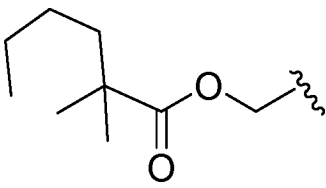
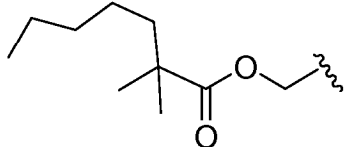
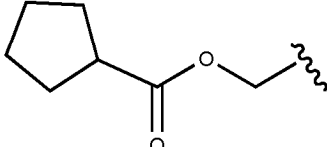
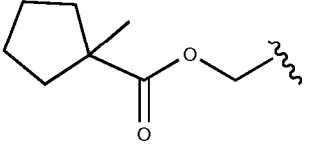
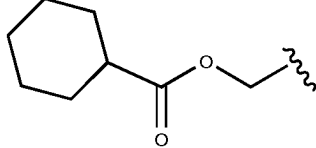
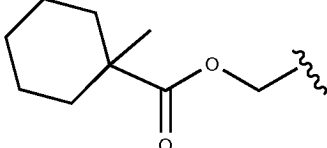
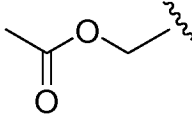
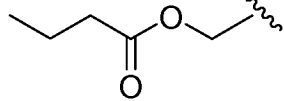
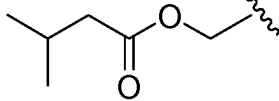
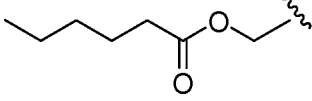
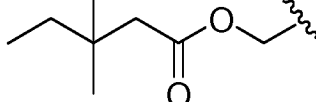
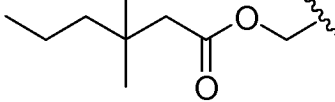
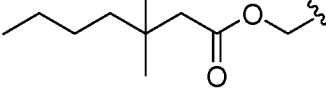
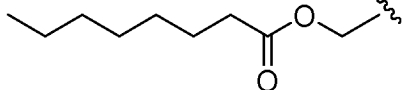
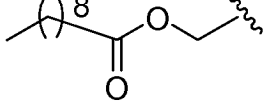
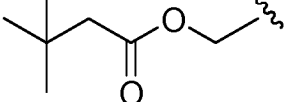
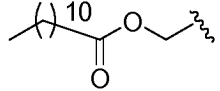
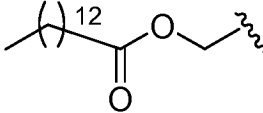
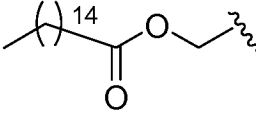
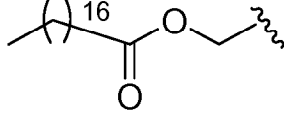
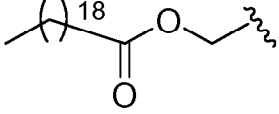
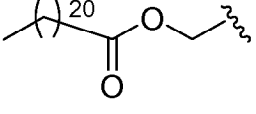
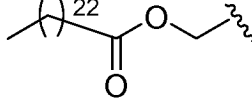
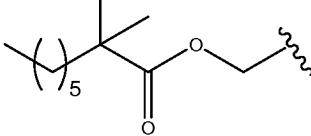
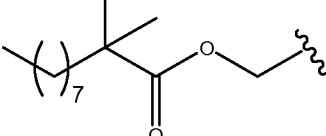
Fórmula XIII

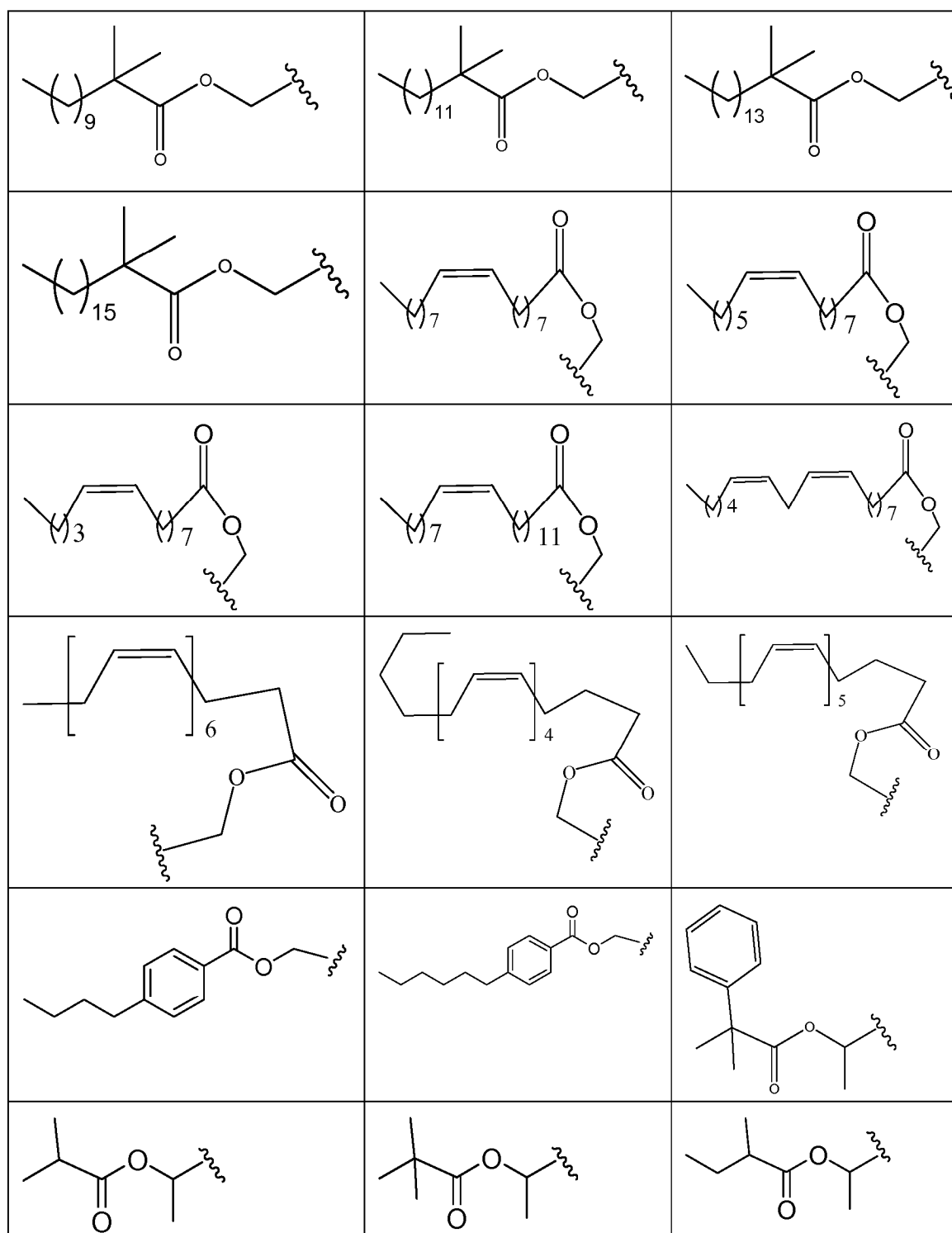
o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>5</sub> se selecciona de la Tabla 1:

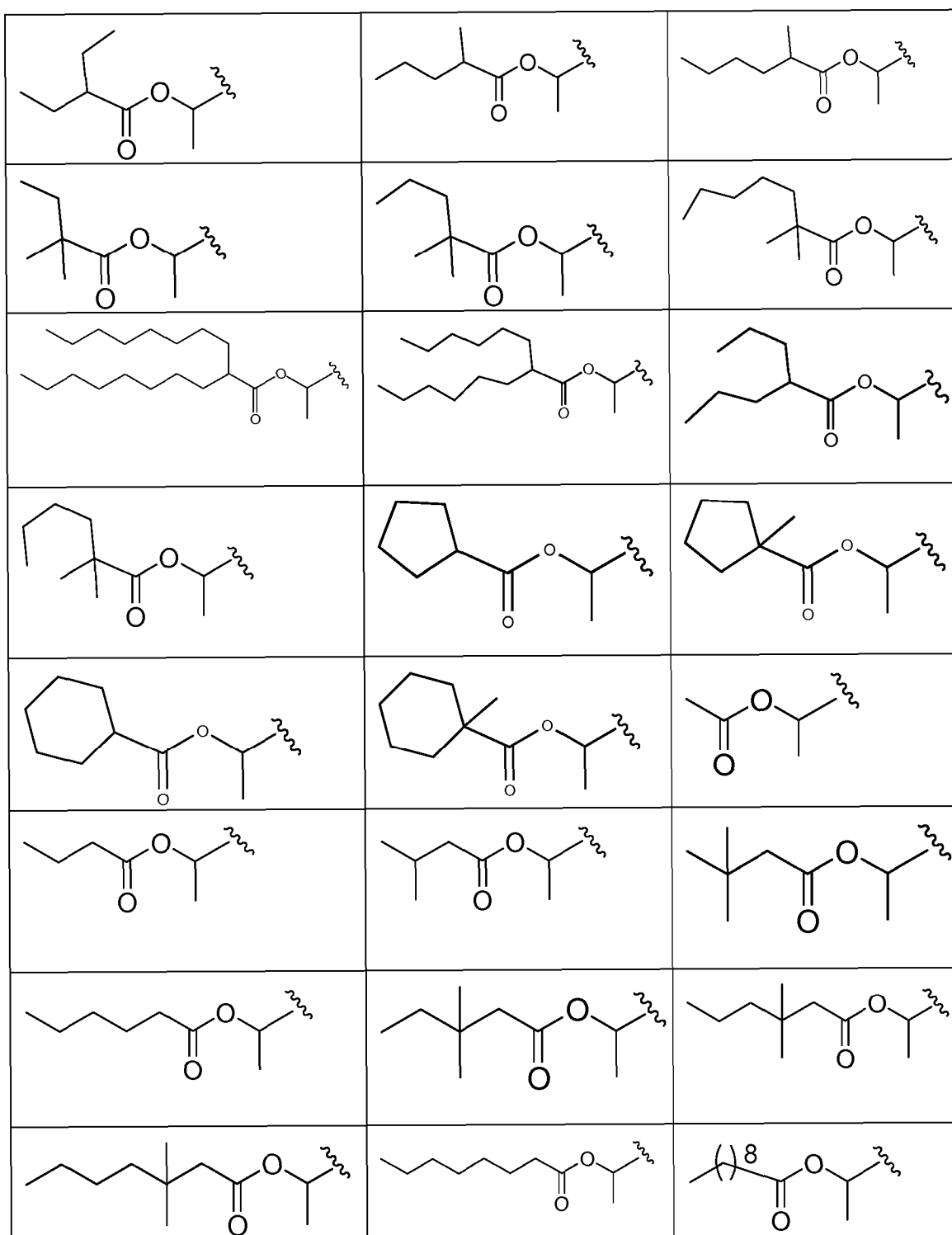
Tabla 1

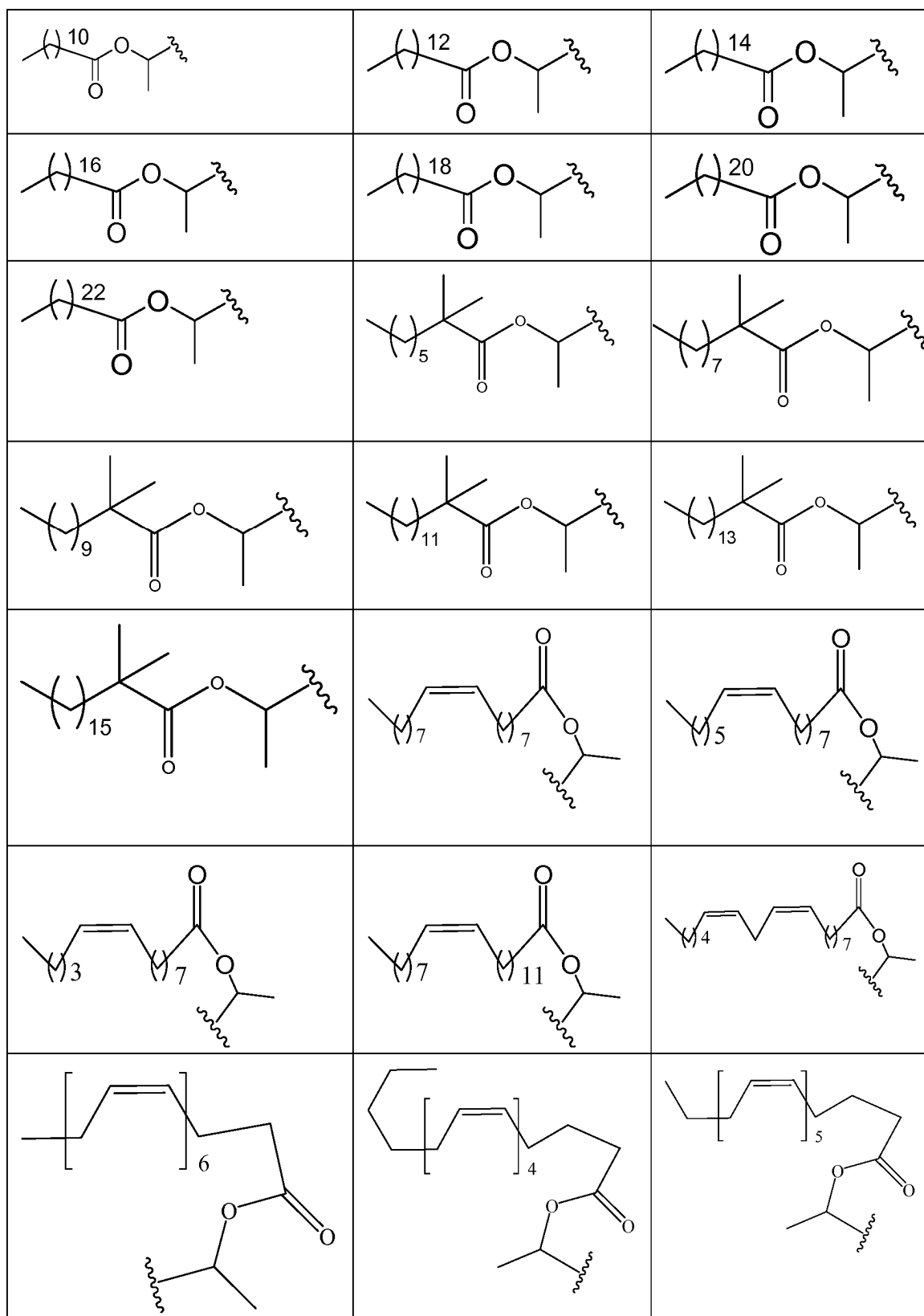
		
		
		
		

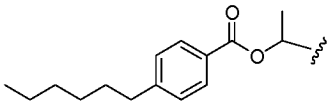
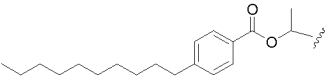
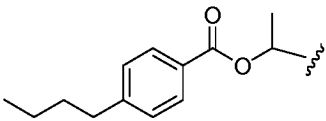
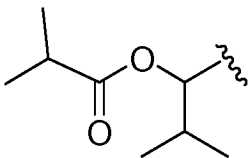
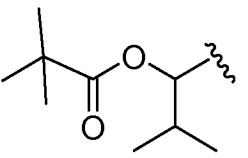
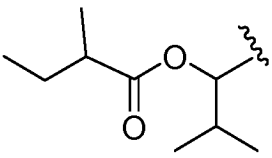
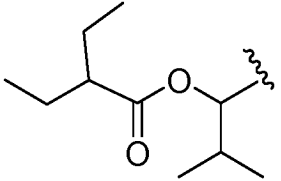
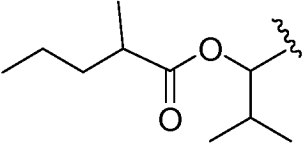
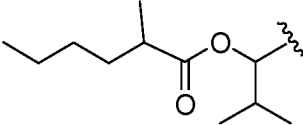
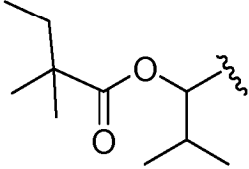
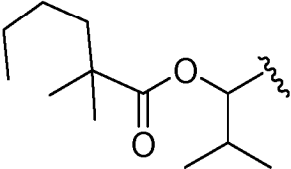
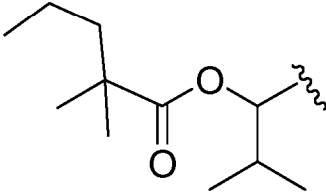
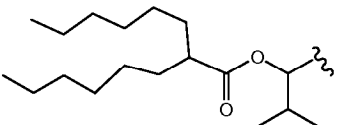
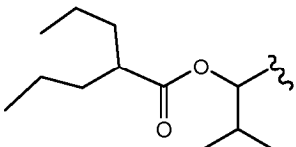
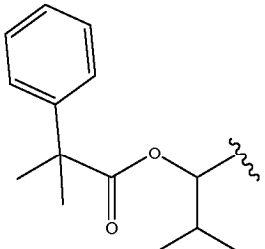
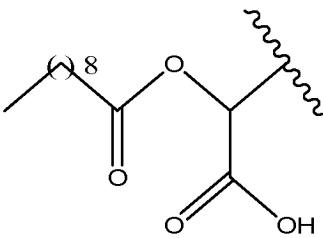
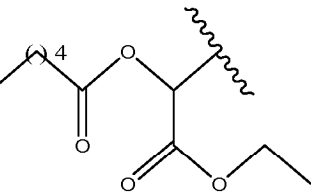
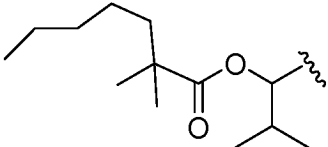
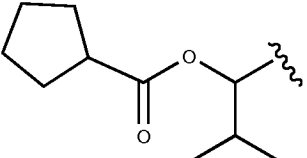
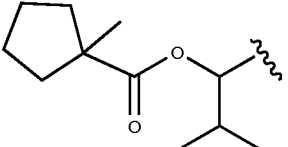
		
		
		
		
		
		
		
		
		

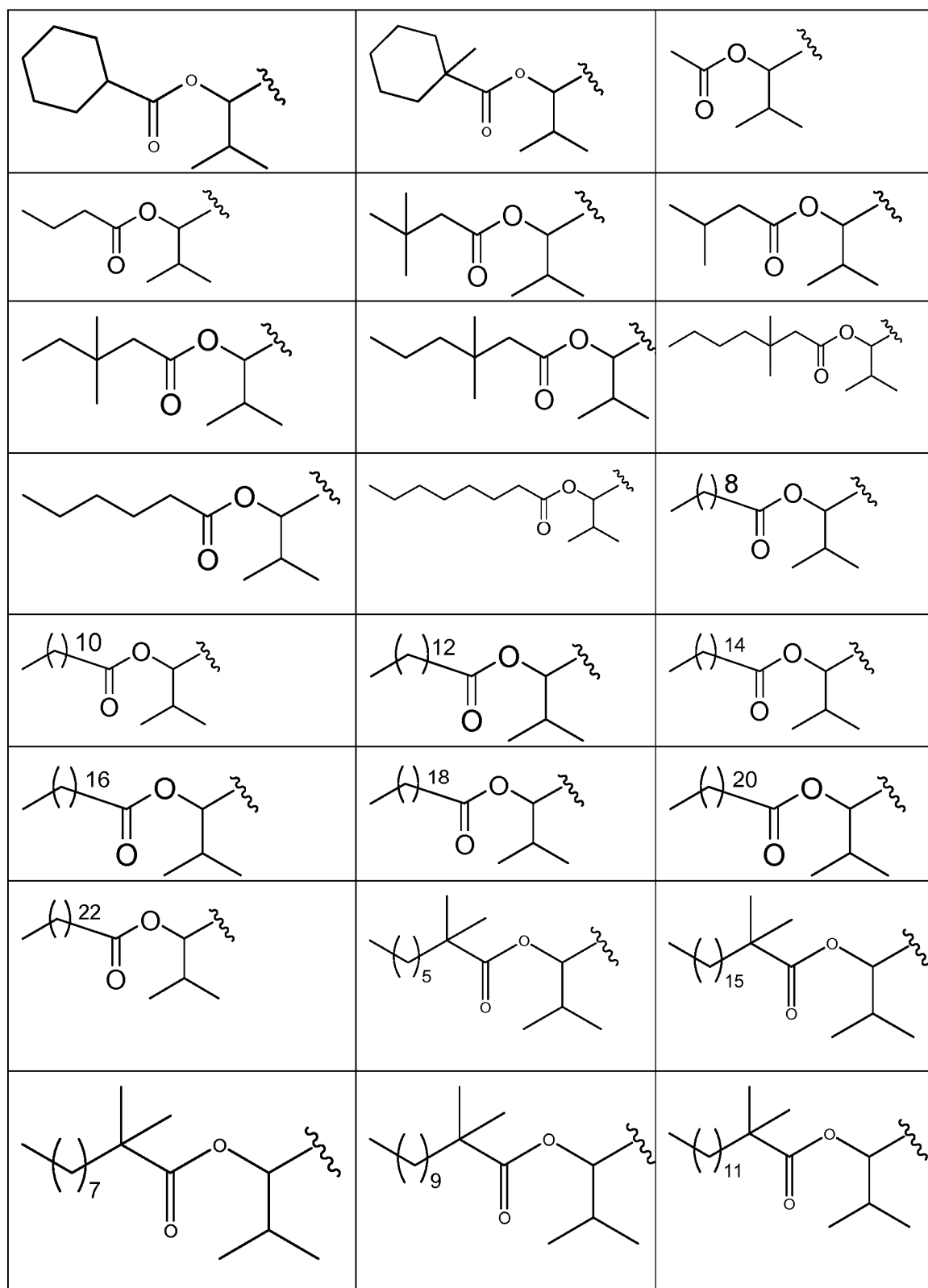


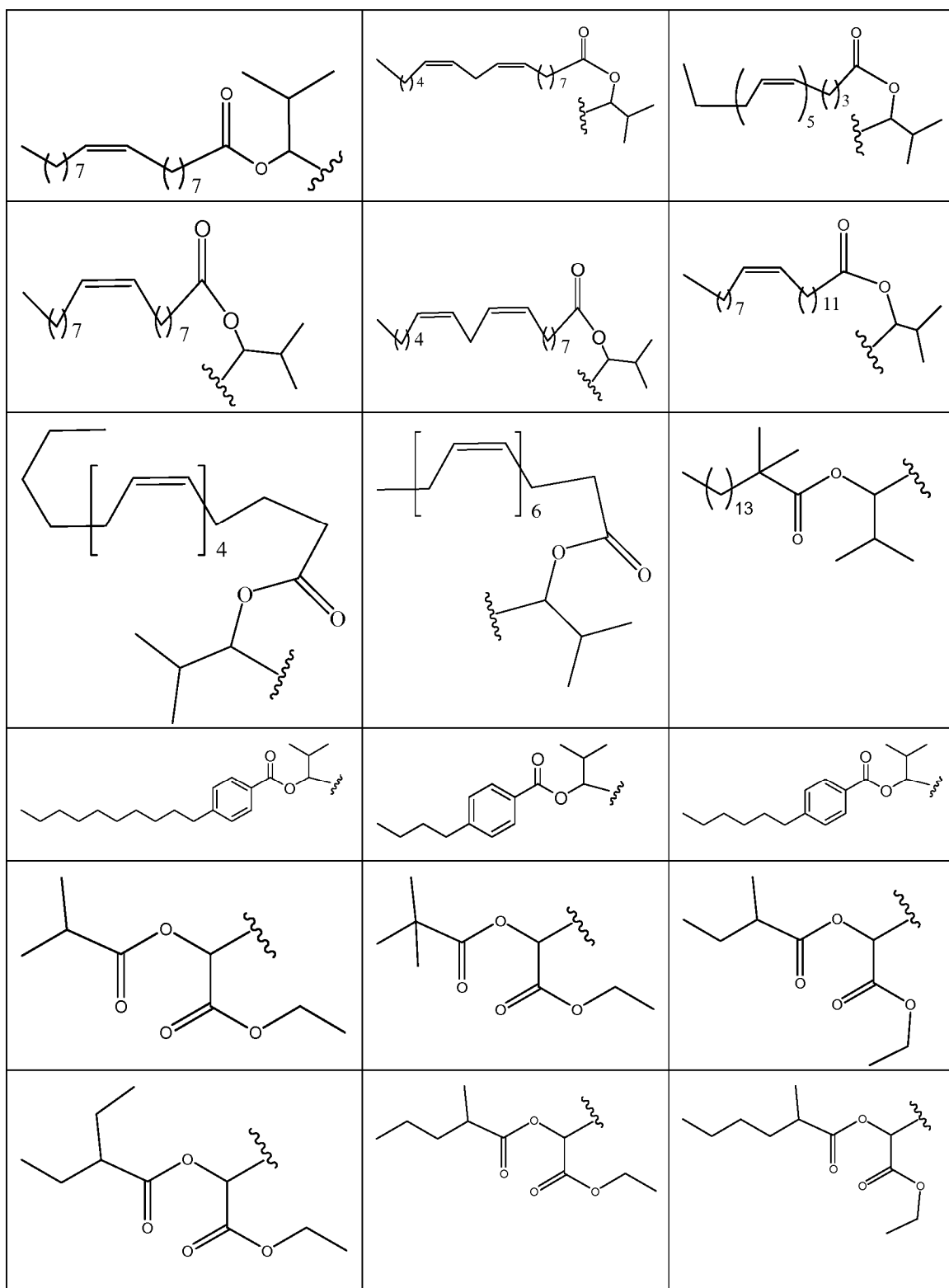


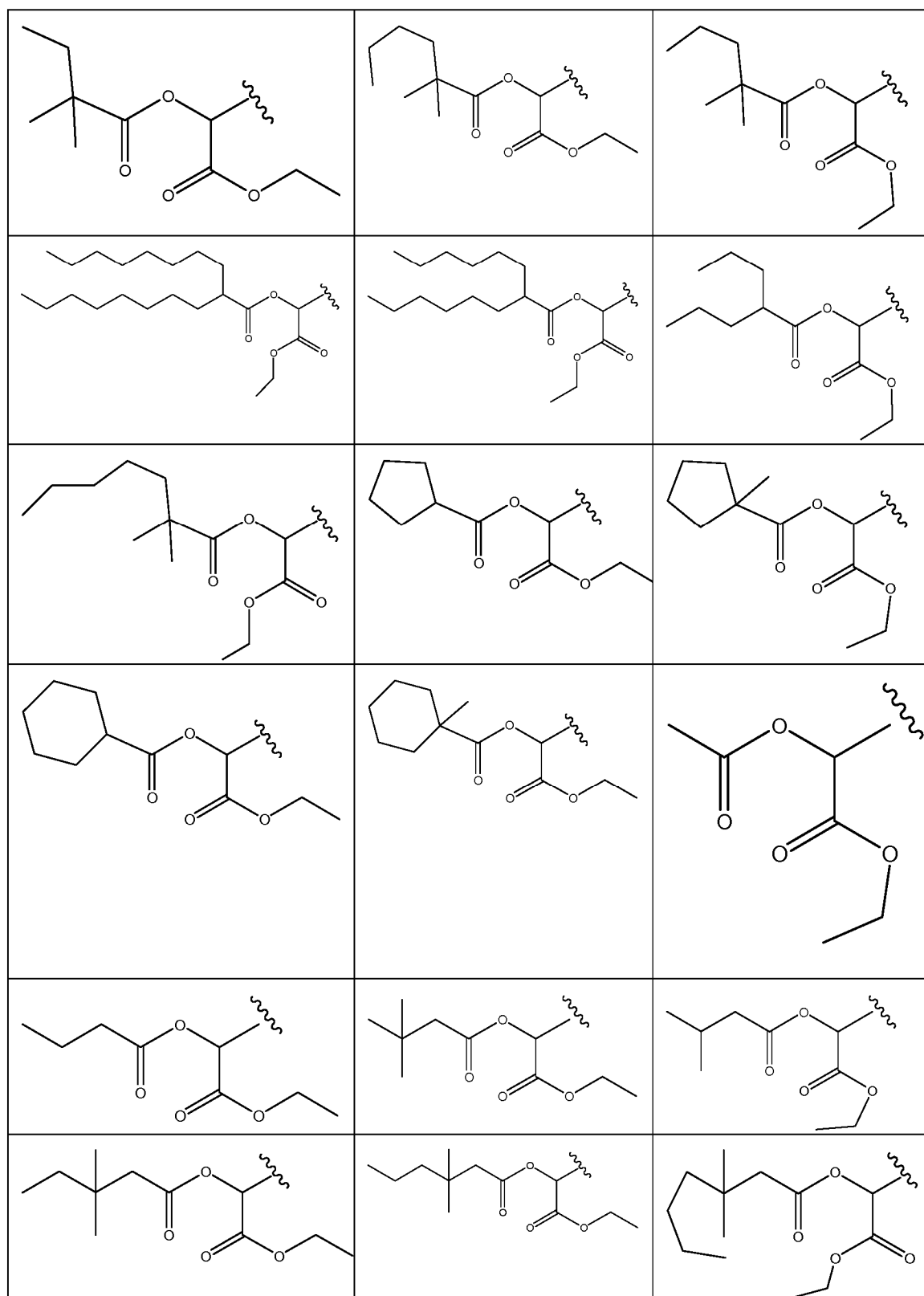


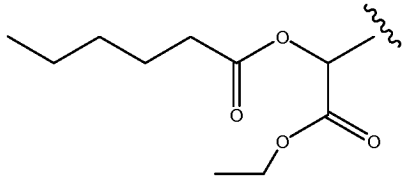
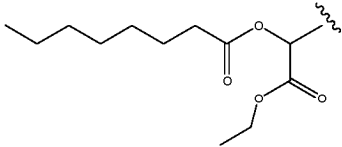
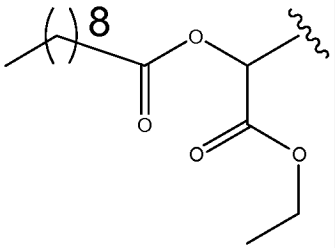
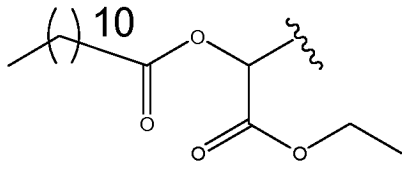
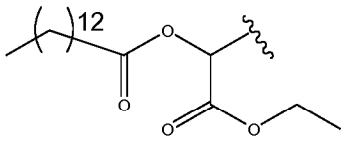
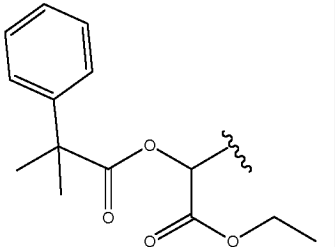
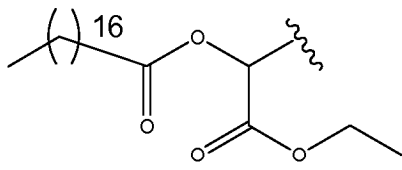
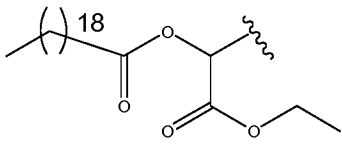
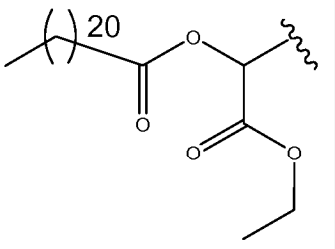
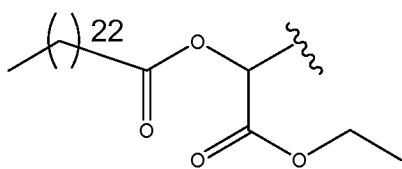
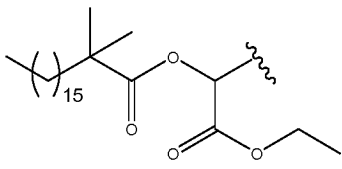
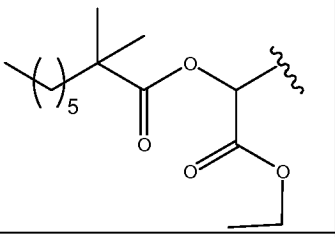
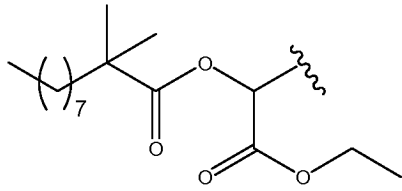
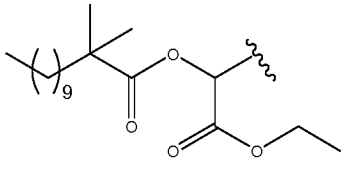
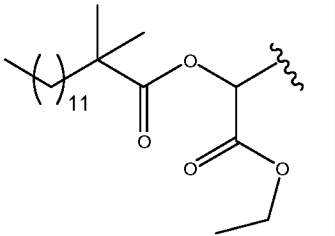


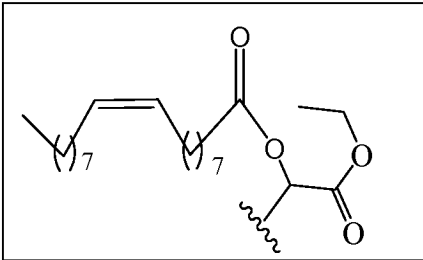
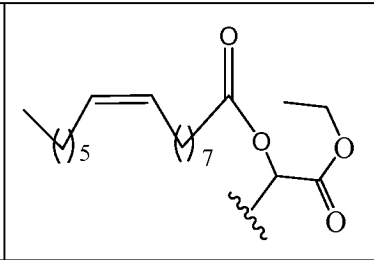
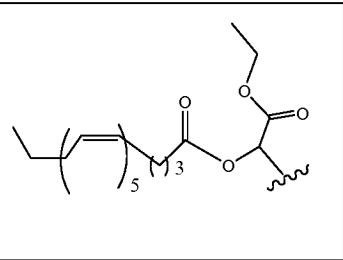
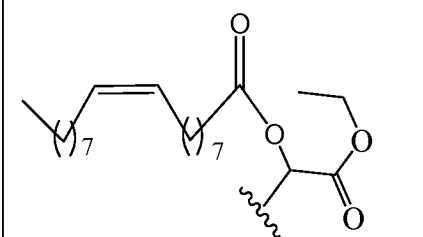
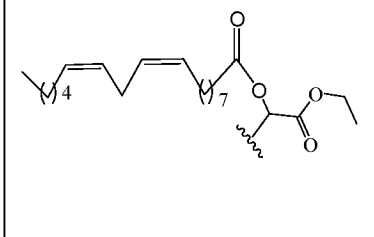
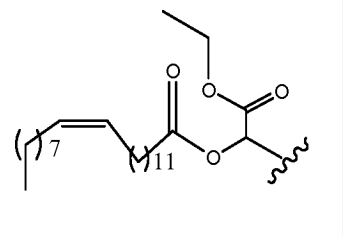
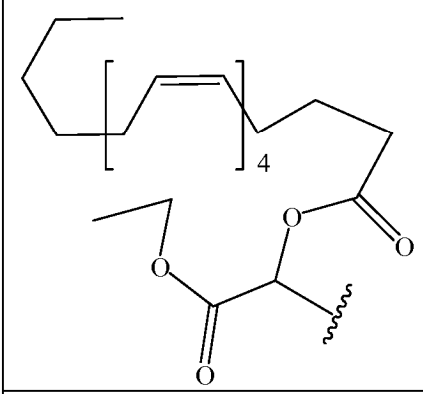
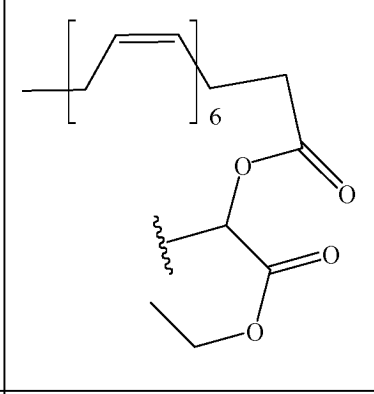
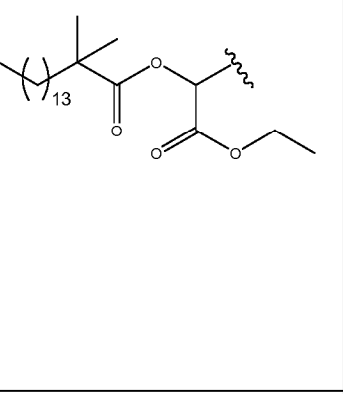
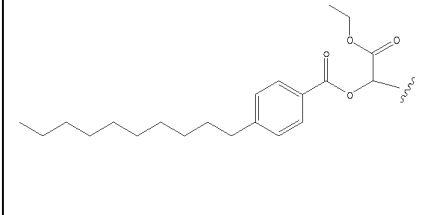
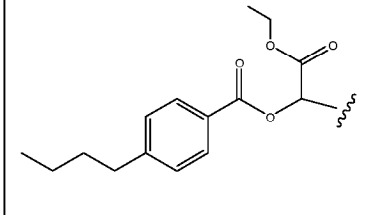
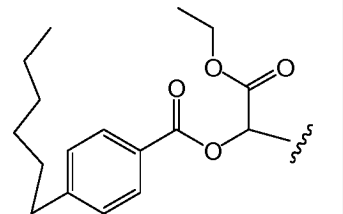
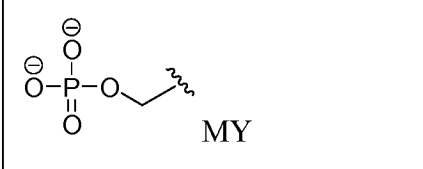
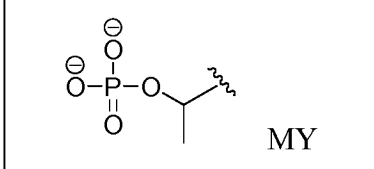
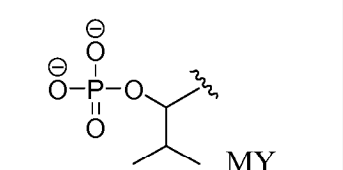
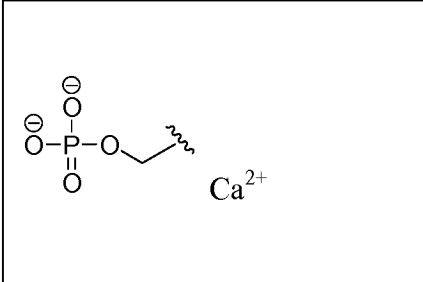
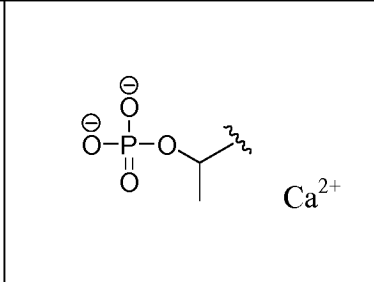
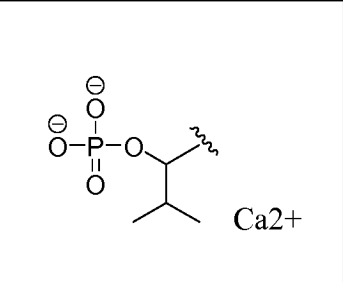
		
		
		
		
		
		
		



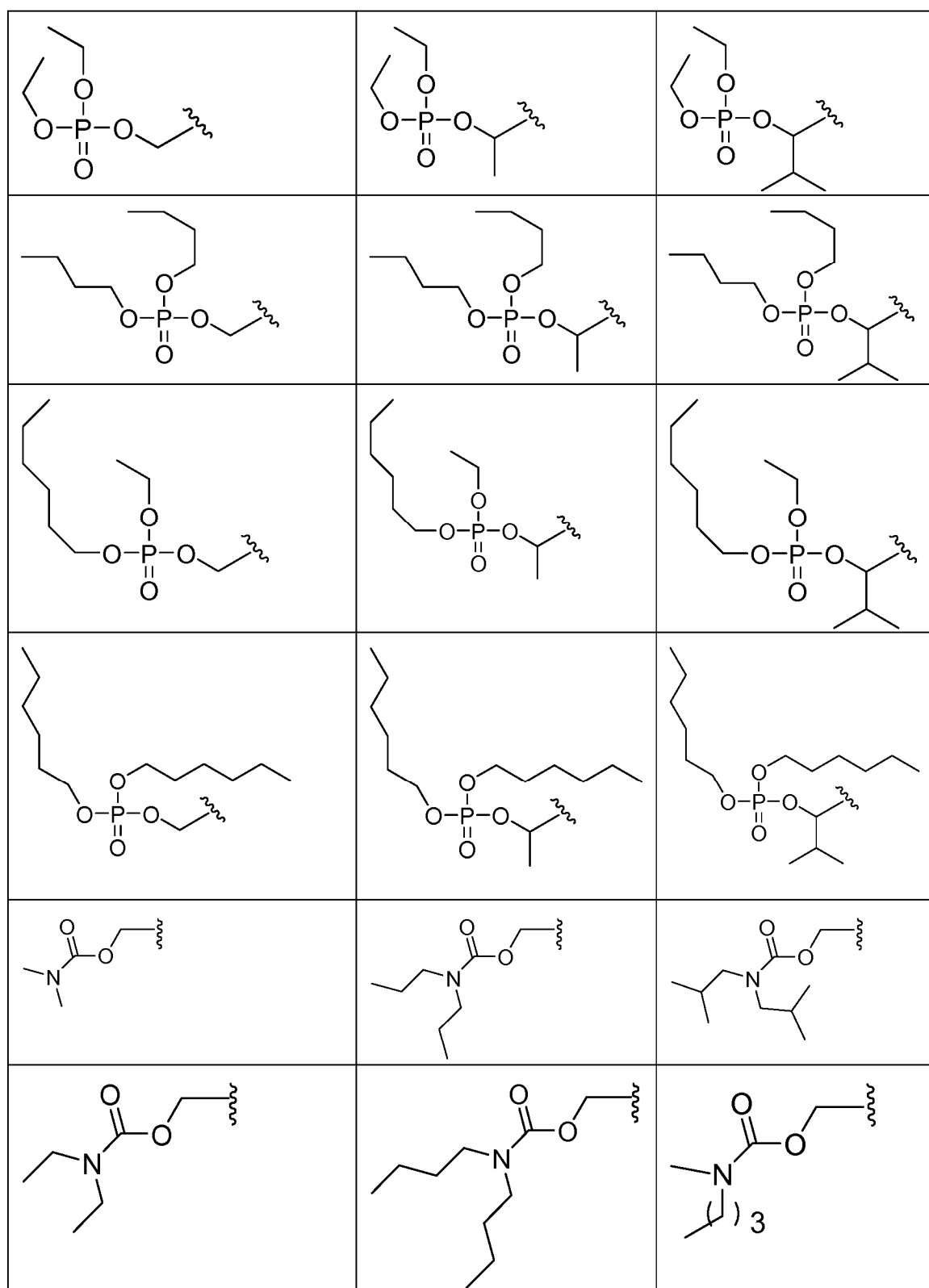


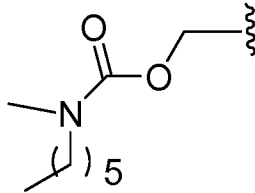
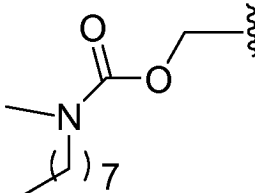
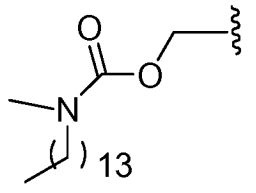
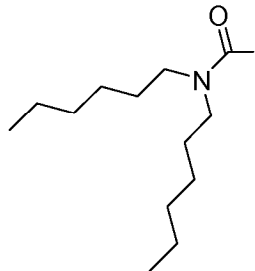
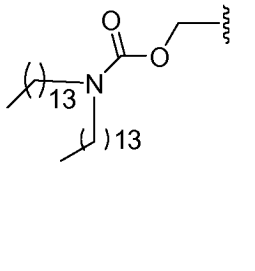
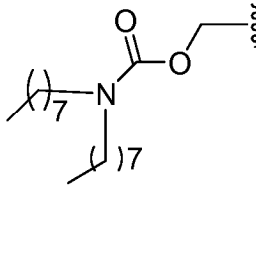
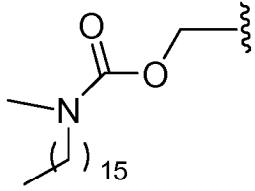
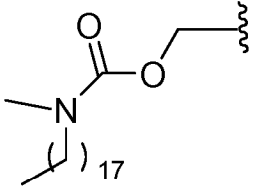
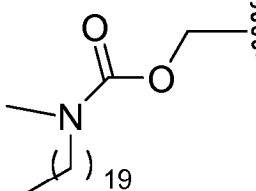
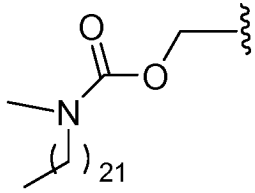
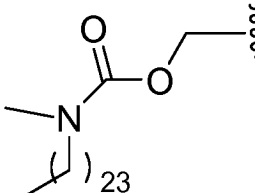
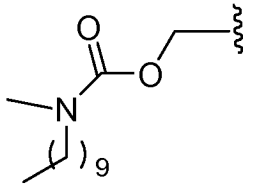
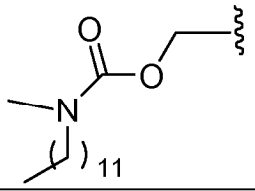
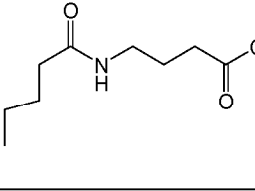
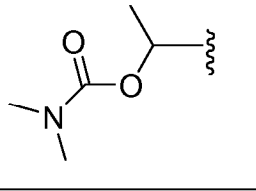
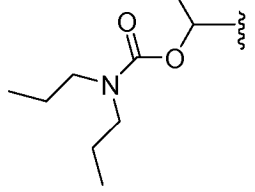
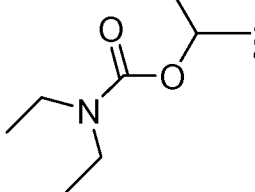
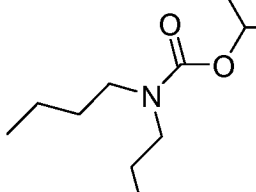


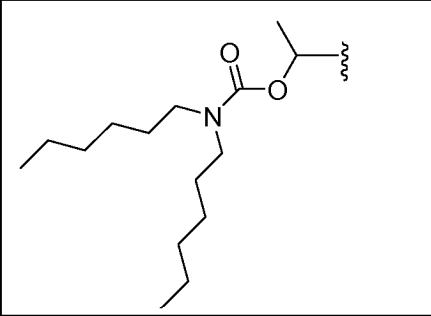
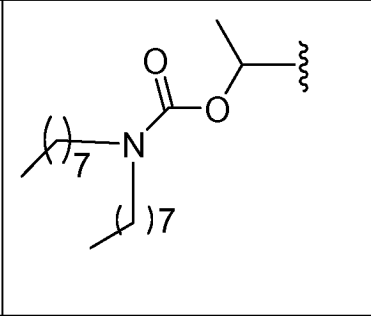
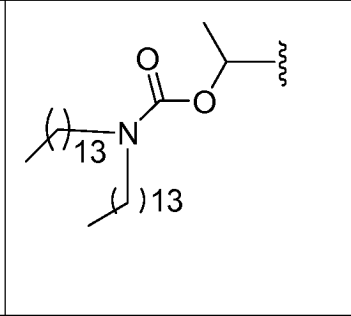
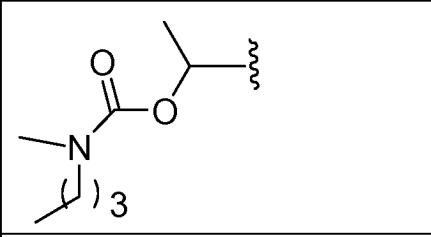
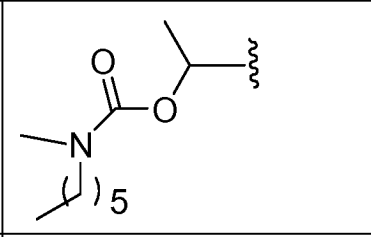
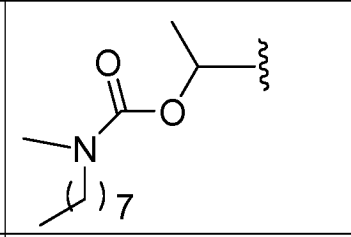
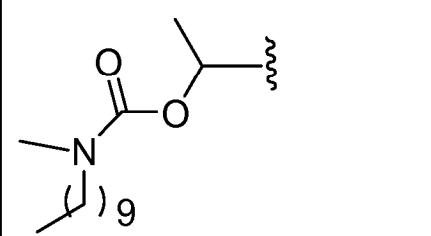
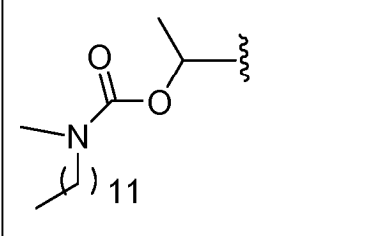
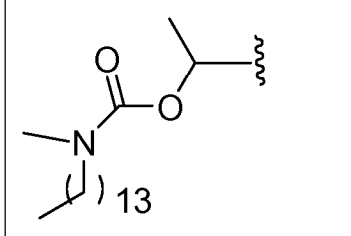
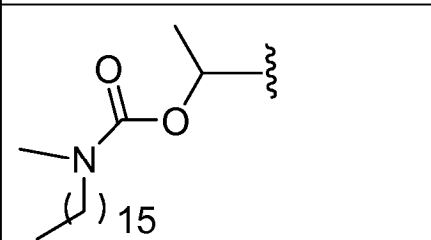
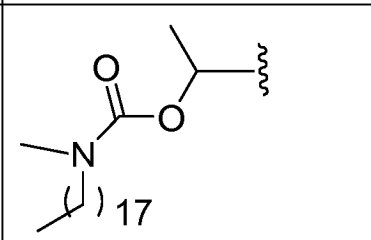
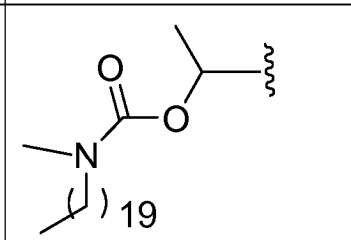
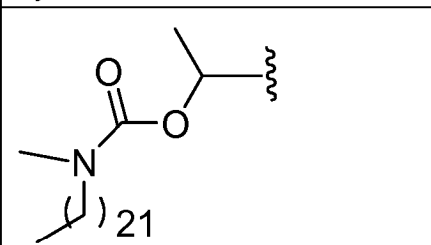
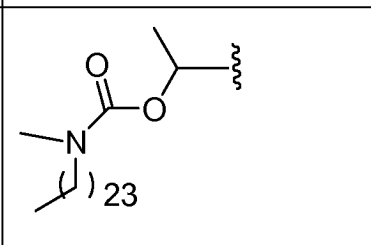
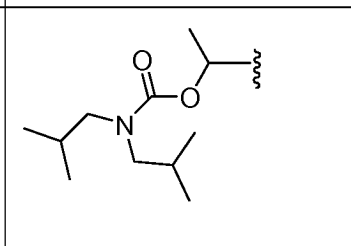
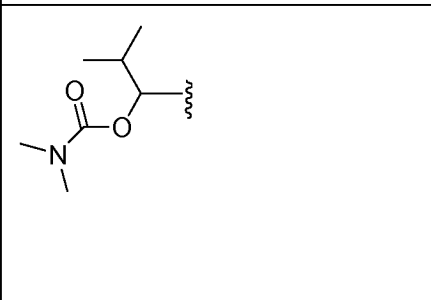
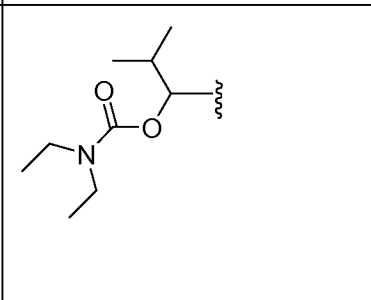
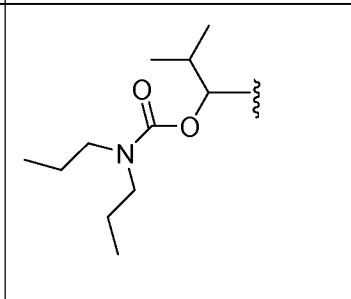
		
		
		
		
		

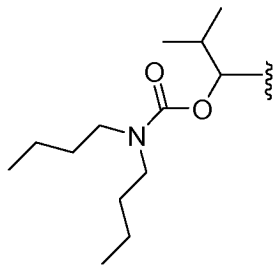
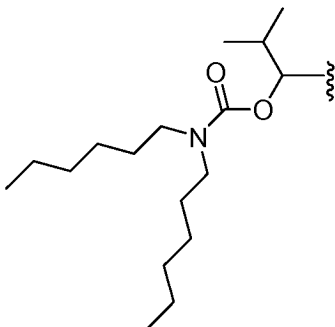
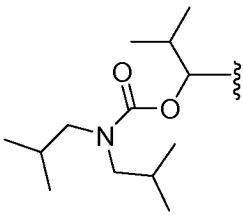
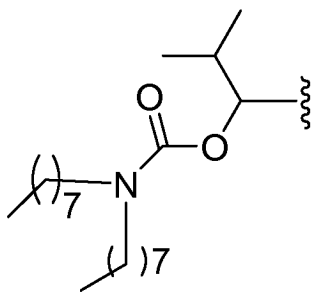
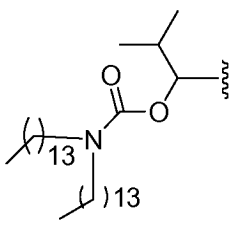
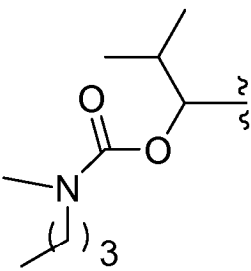
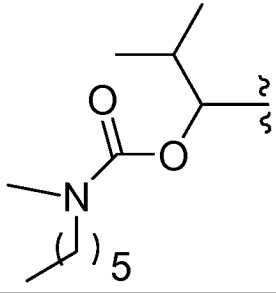
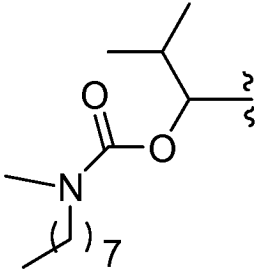
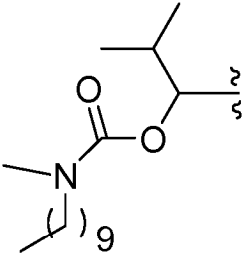
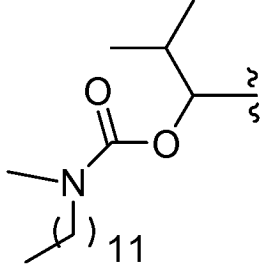
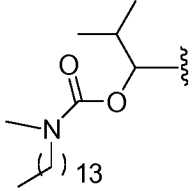
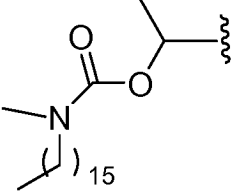
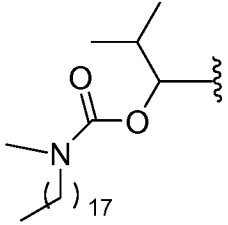
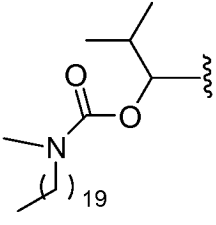
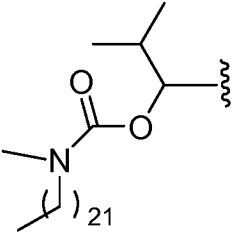
		
		
		
		
 MY	 MY	 MY
 Ca <sup>2+</sup>	 Ca <sup>2+</sup>	 Ca <sup>2+</sup>

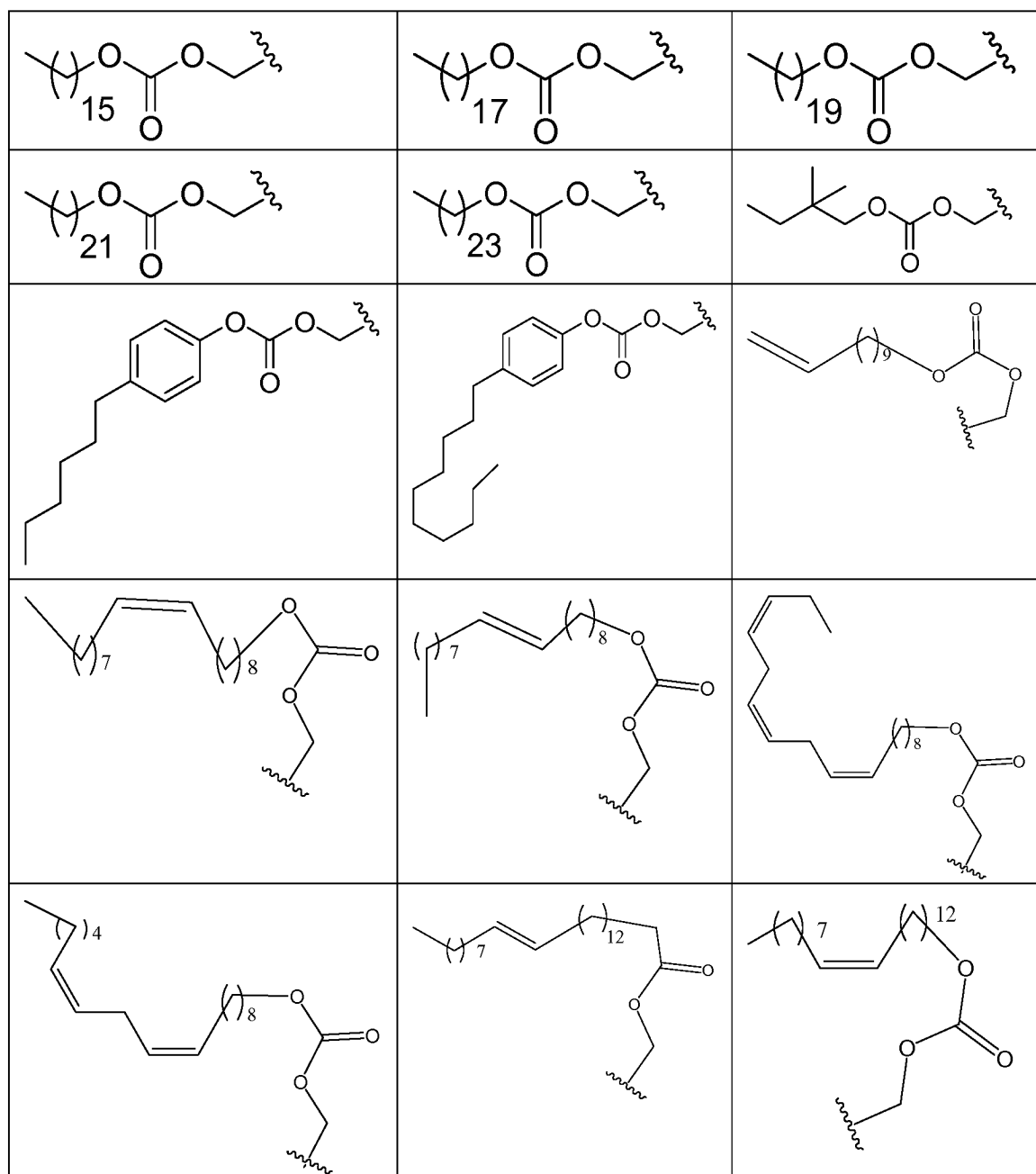


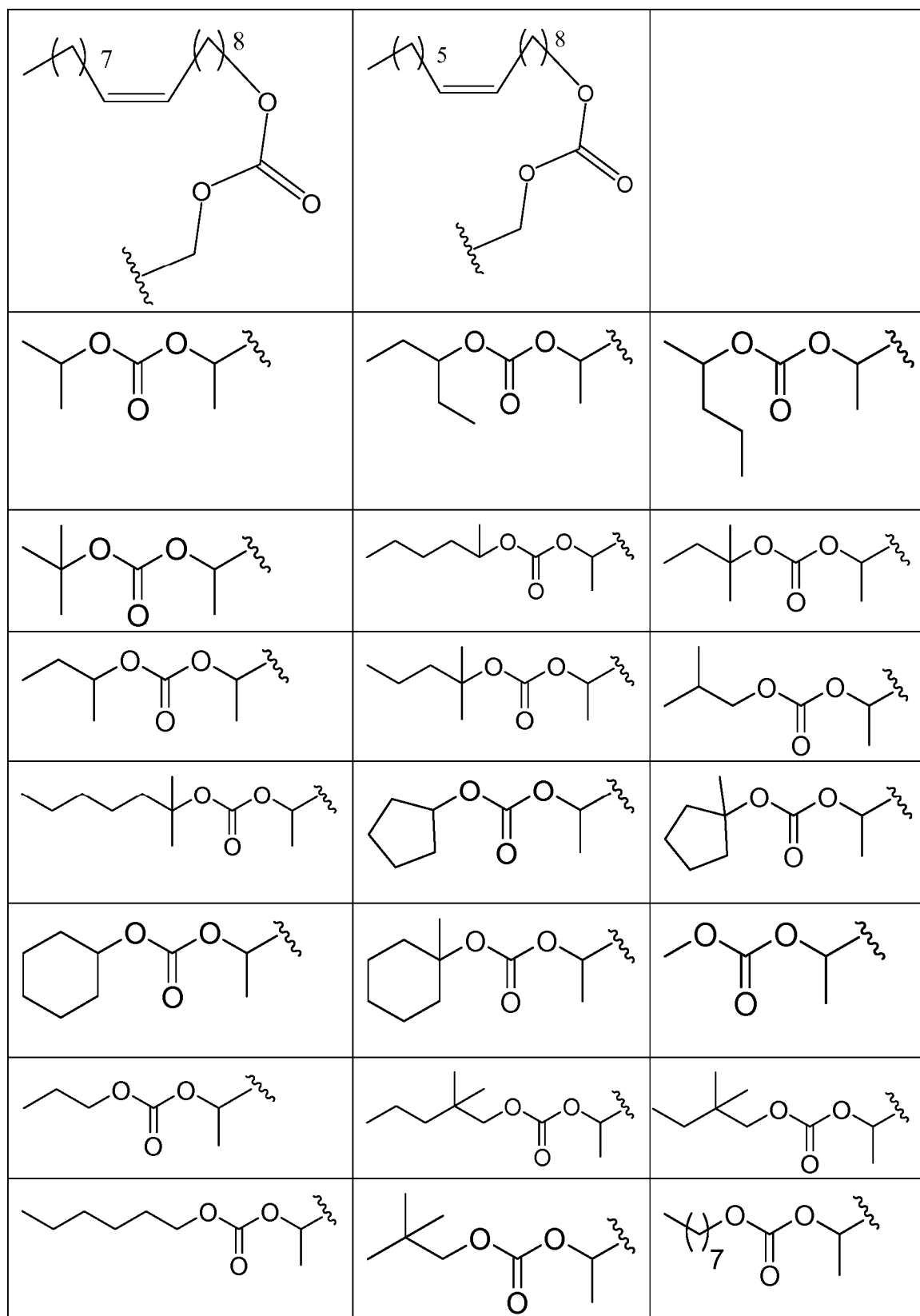


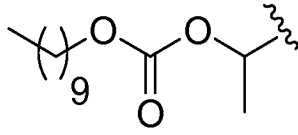
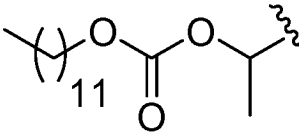
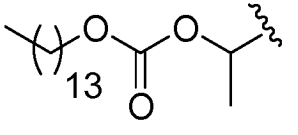
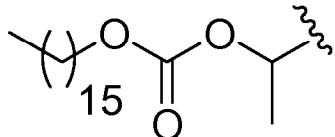
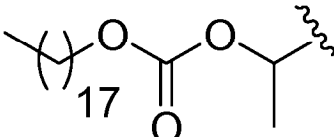
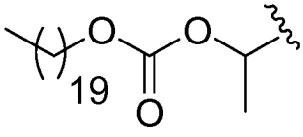
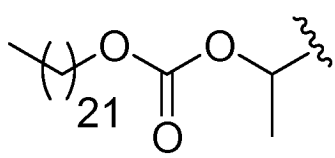
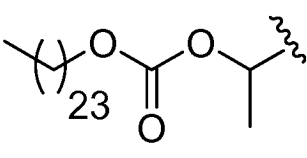
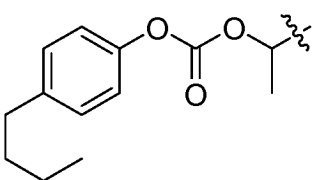
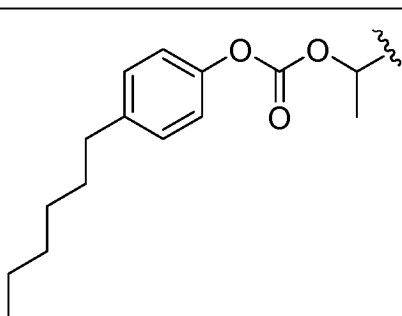
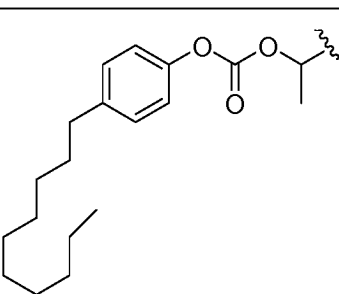
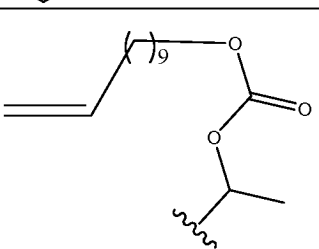
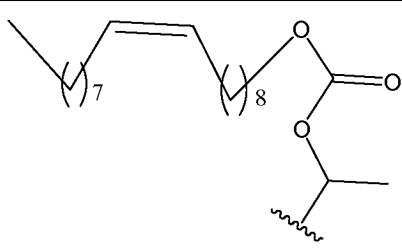
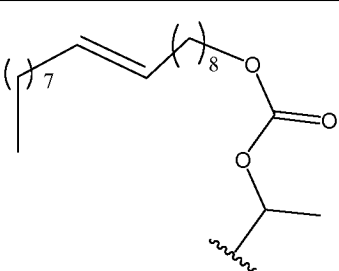
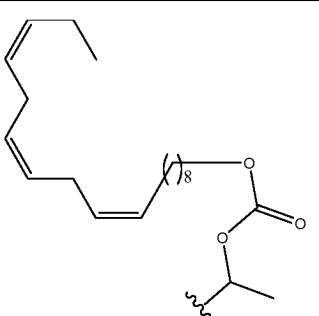
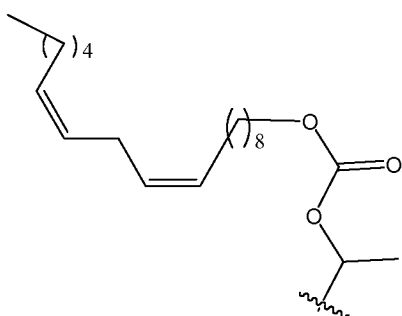
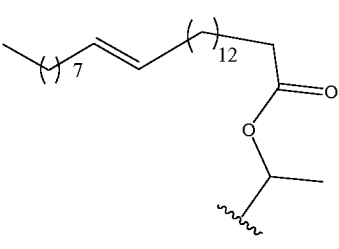
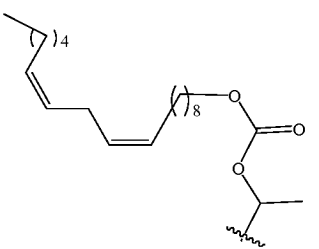
		
		
		
		
		
		

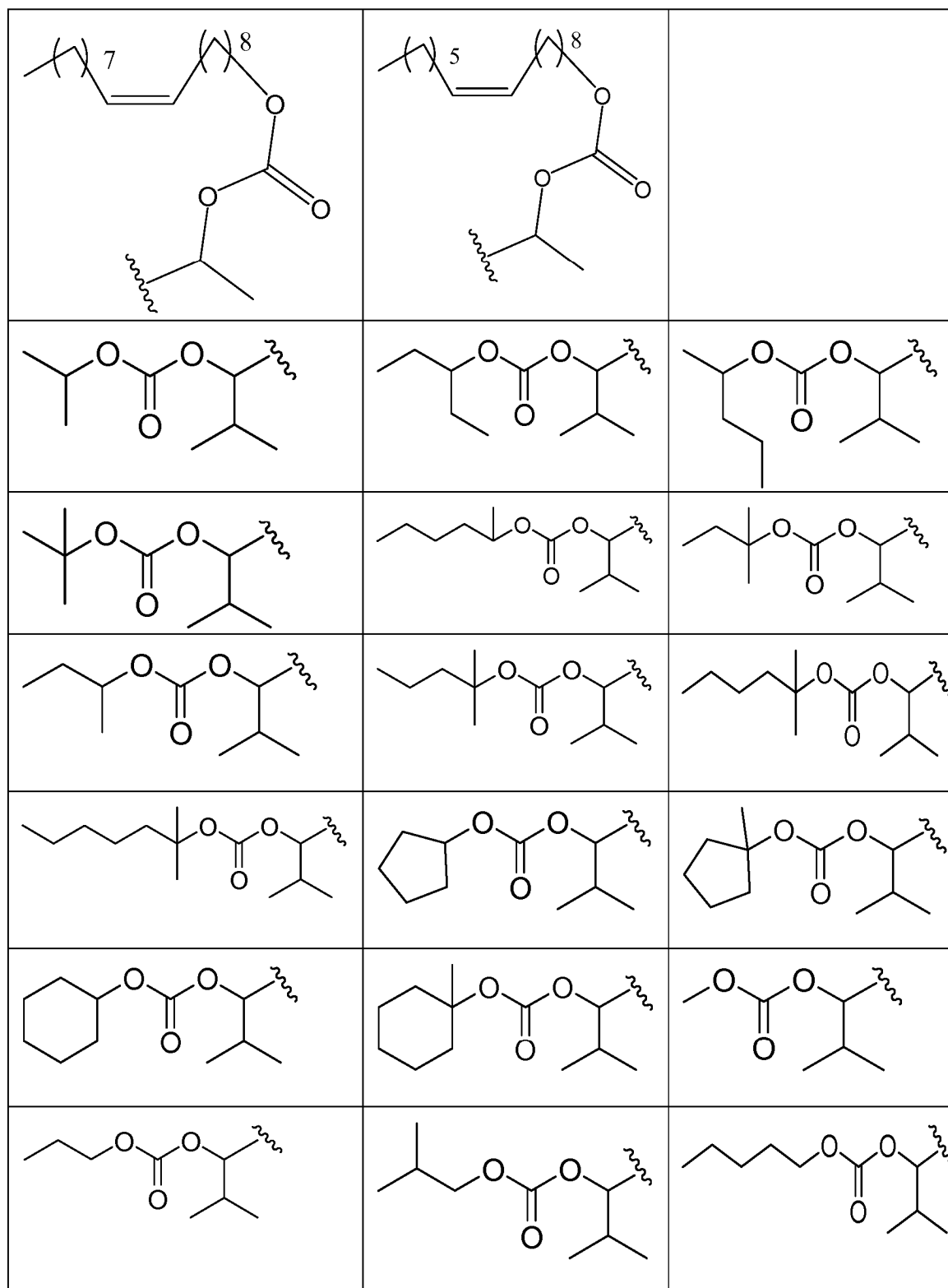
		
		
		
		
		

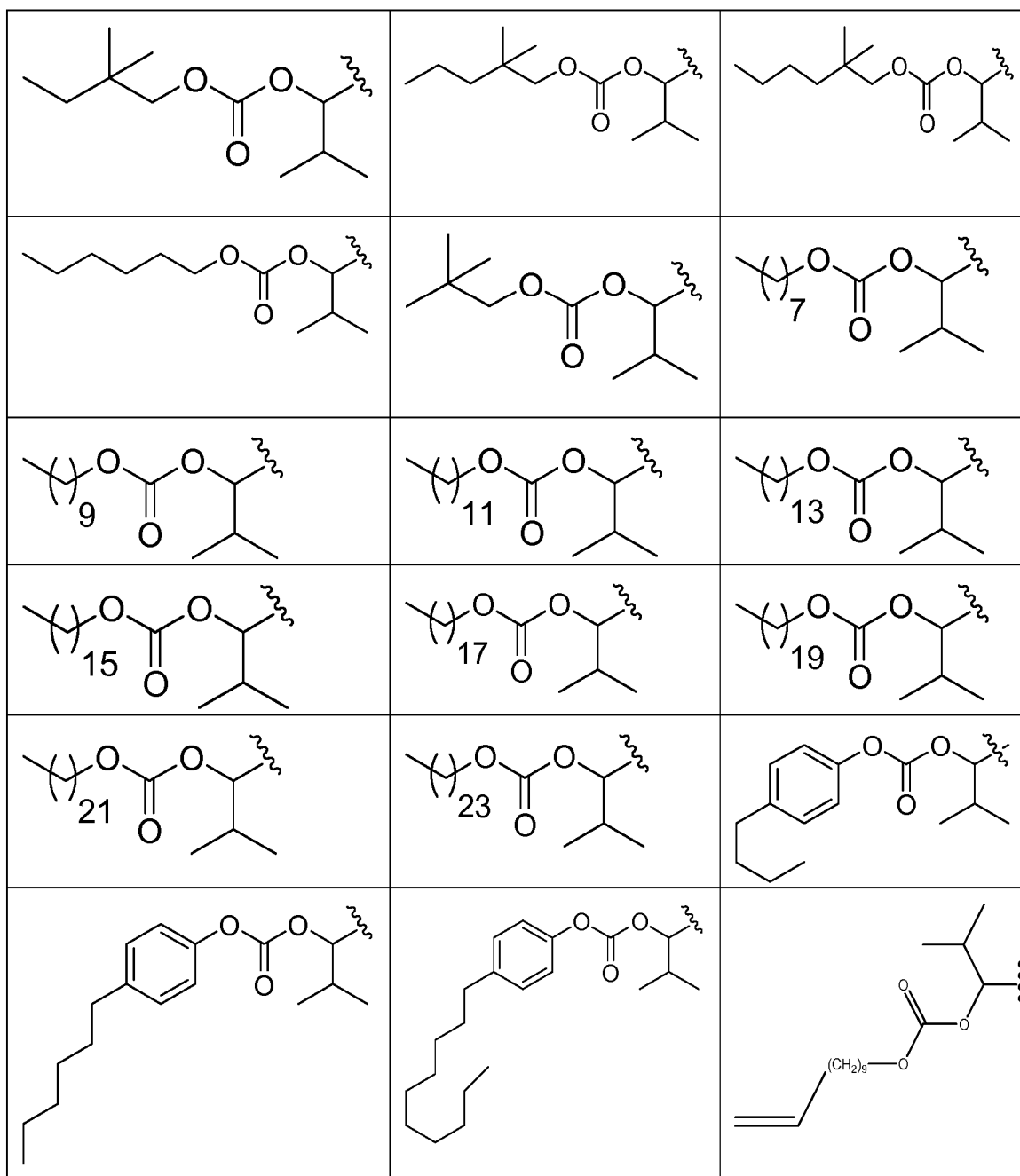



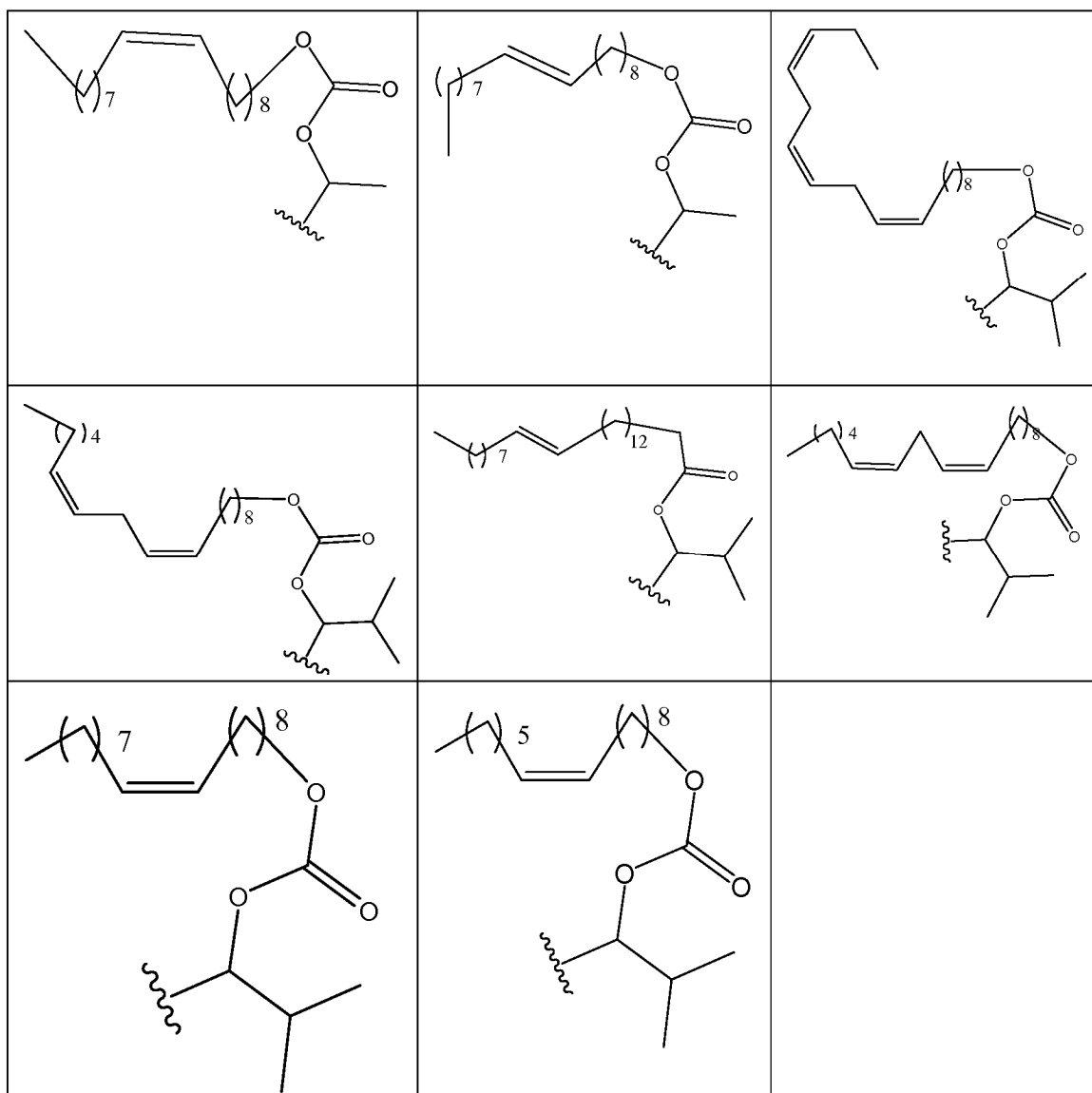




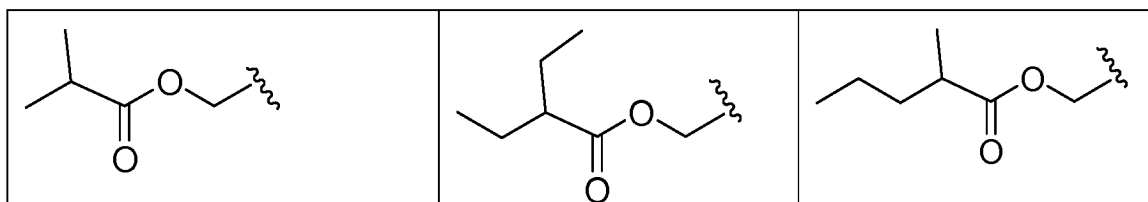


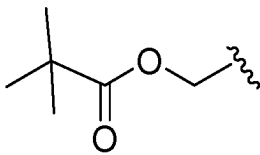
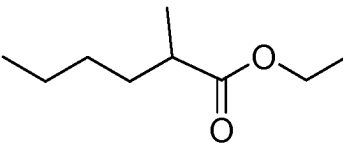
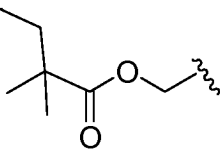
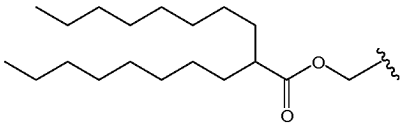
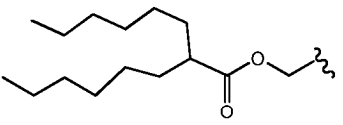
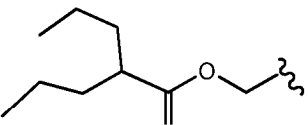
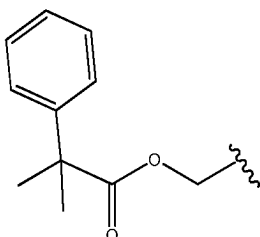
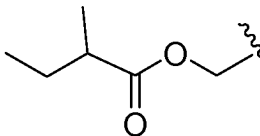
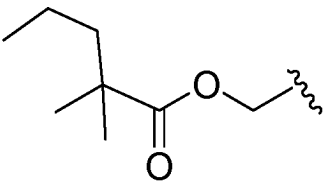
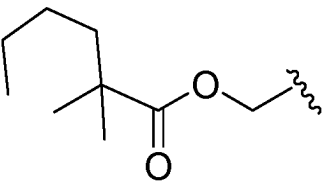
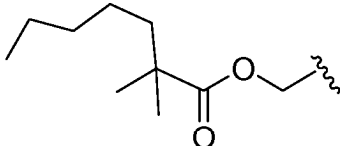
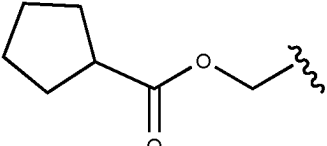
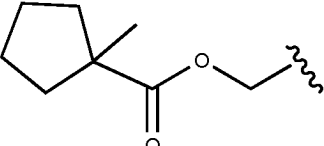
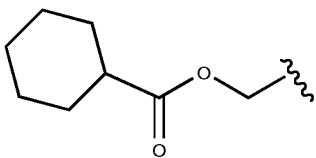
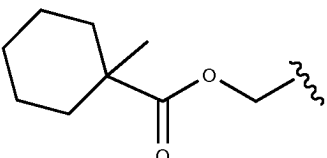
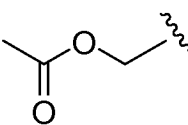
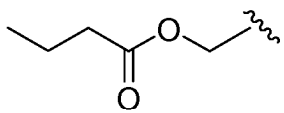
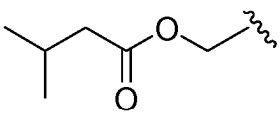
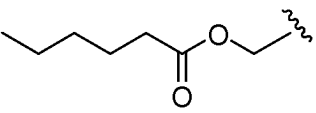
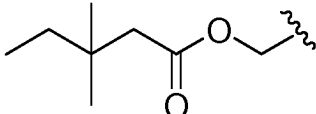
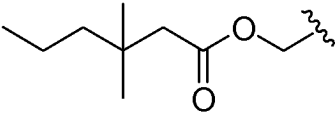
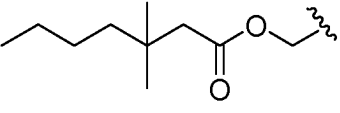
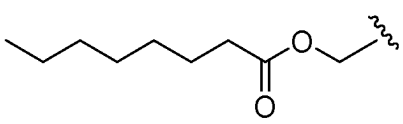
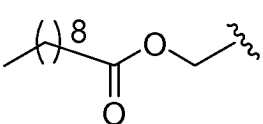
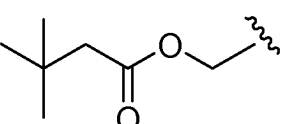




8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>5</sub> se selecciona de la Tabla 2, 3 o 4:

5      Tabla 2



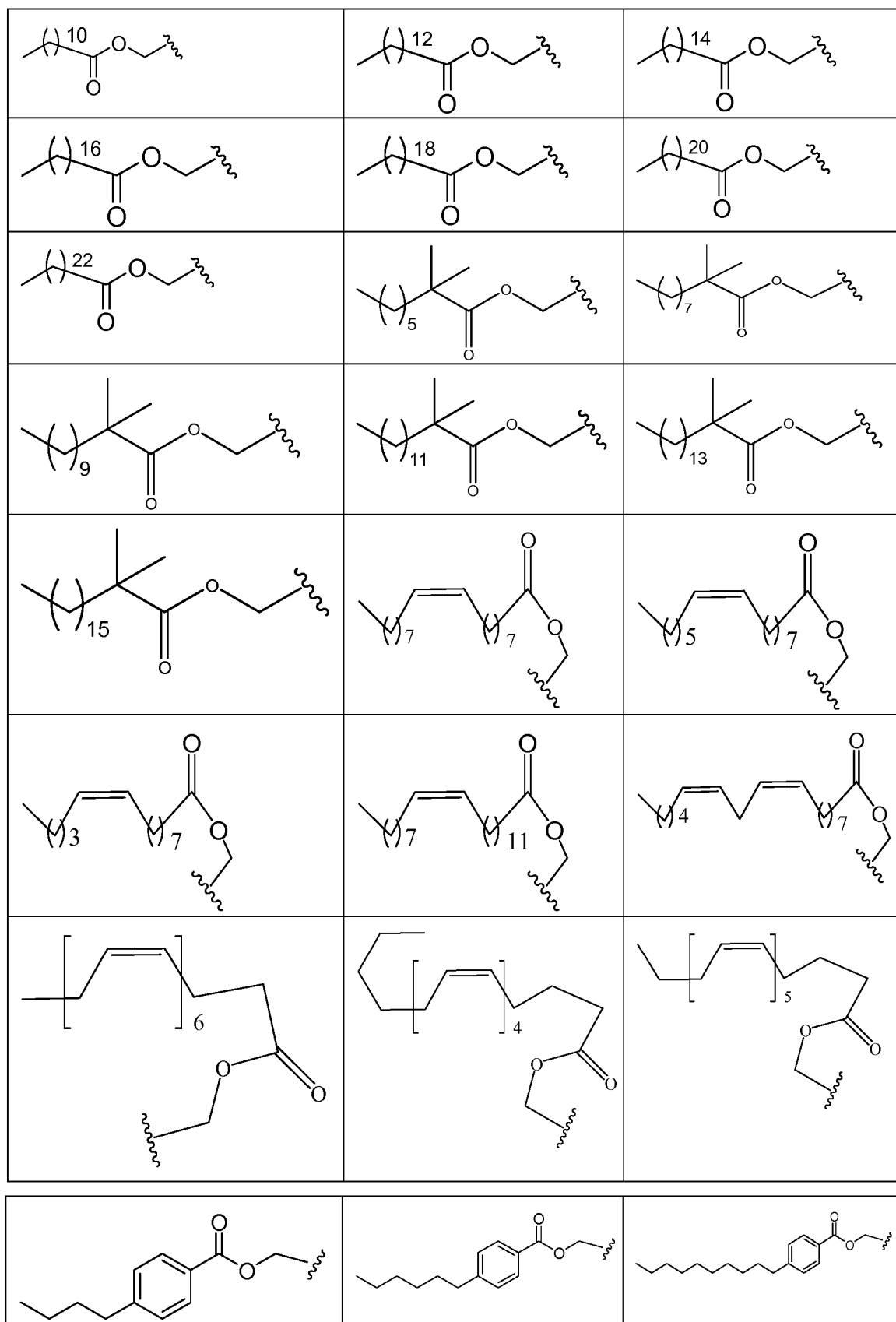


Tabla 3:

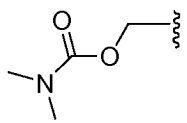
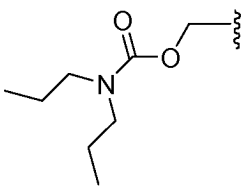
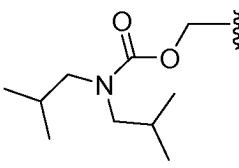
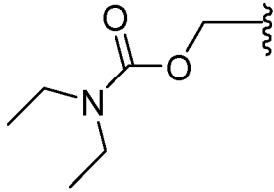
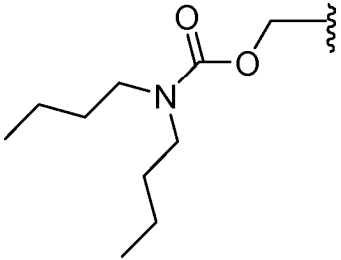
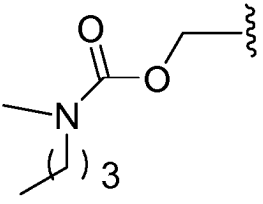
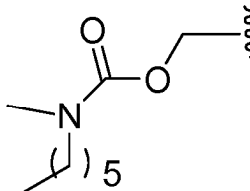
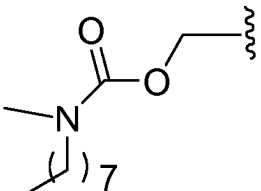
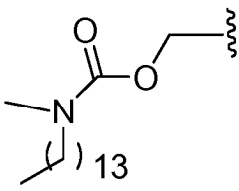
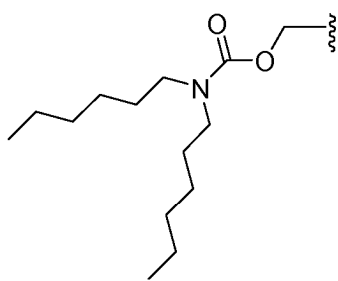
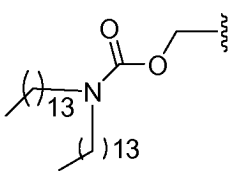
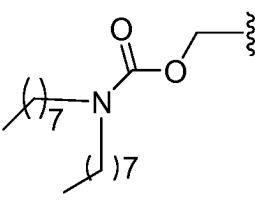
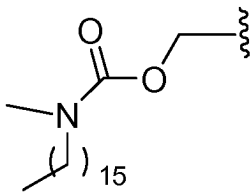
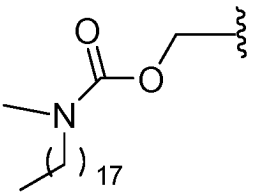
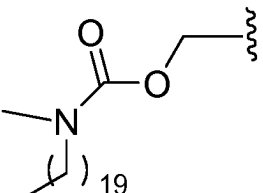
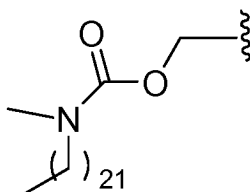
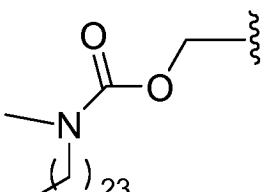
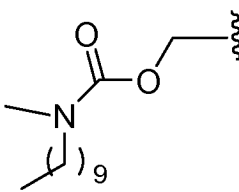
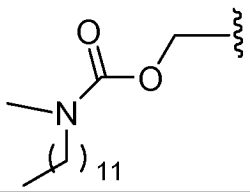
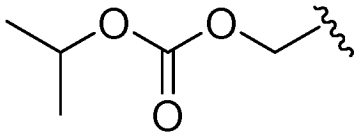
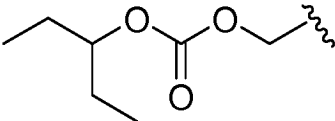
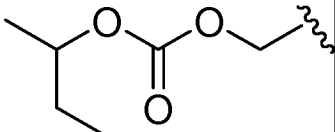
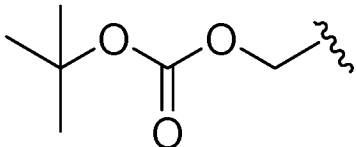
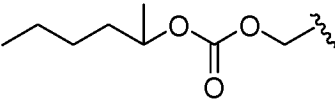
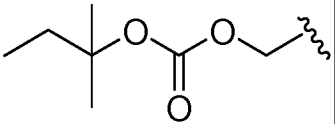
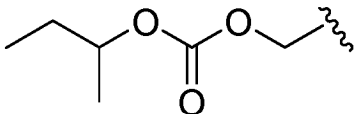
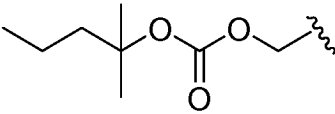
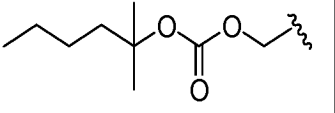
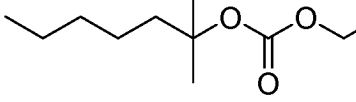
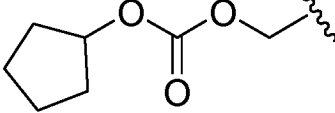
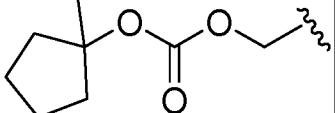
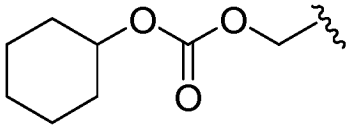
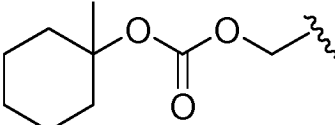
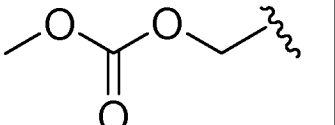
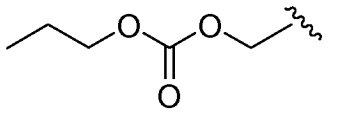
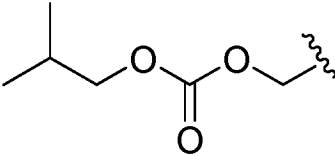
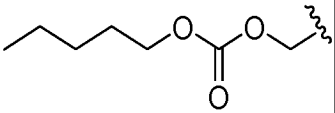
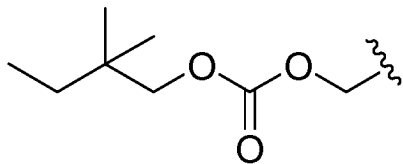
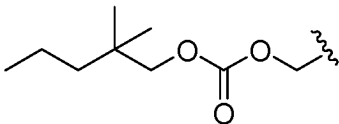
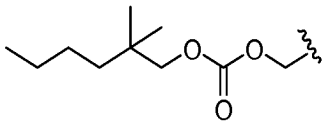
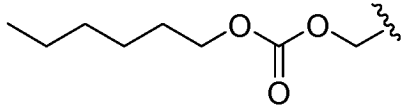
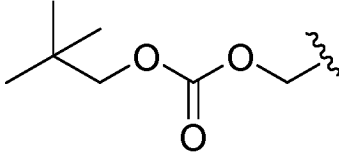
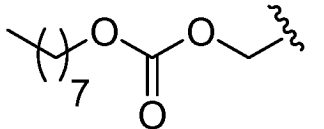
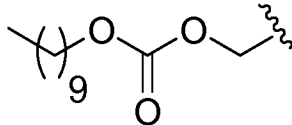
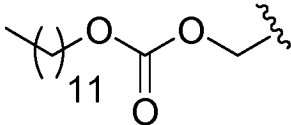
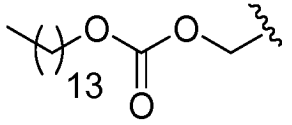
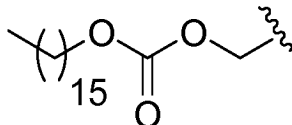
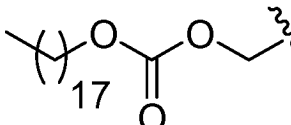
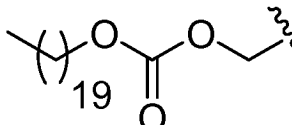
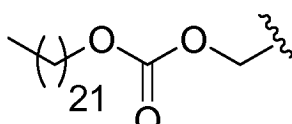
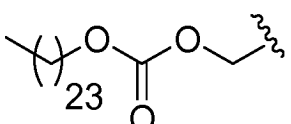
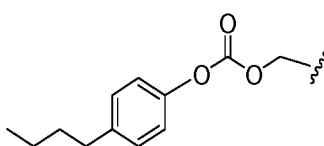
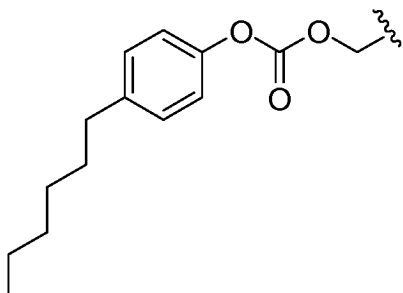
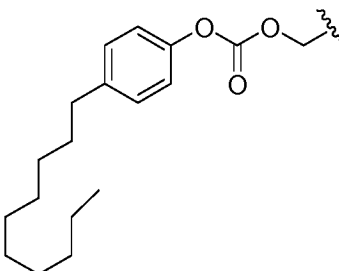
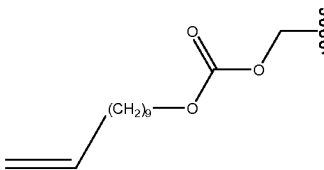
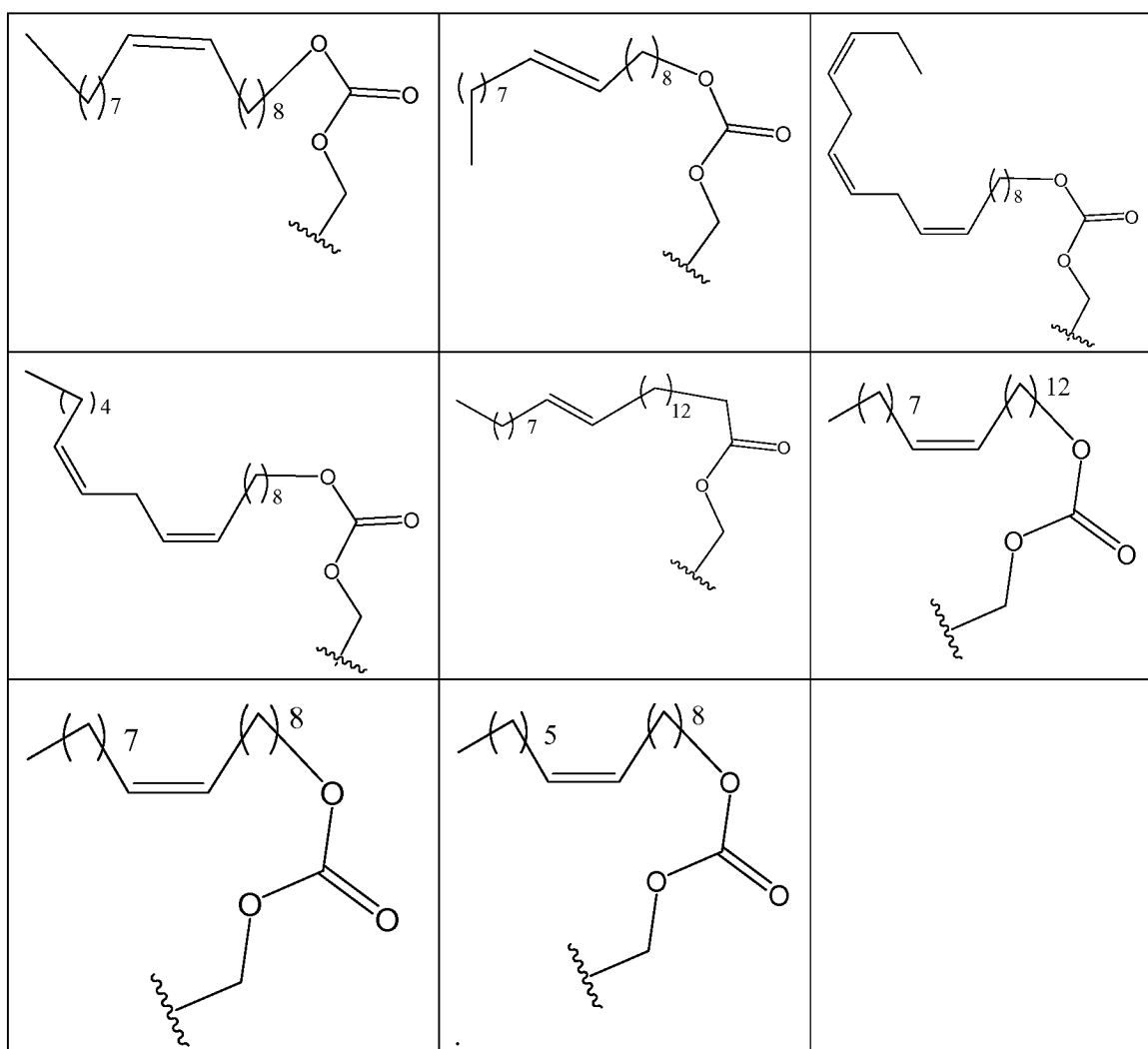
		
		
		
		
		
		
		

Tabla 4

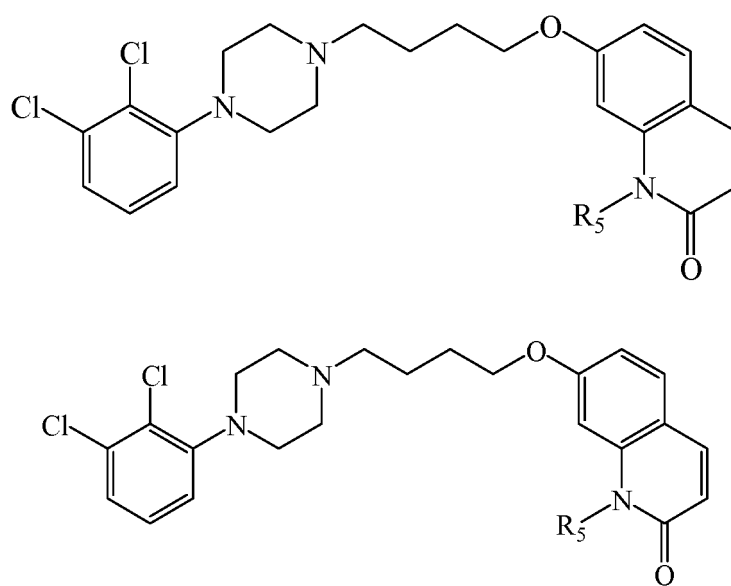
		
		
		
		
		
		

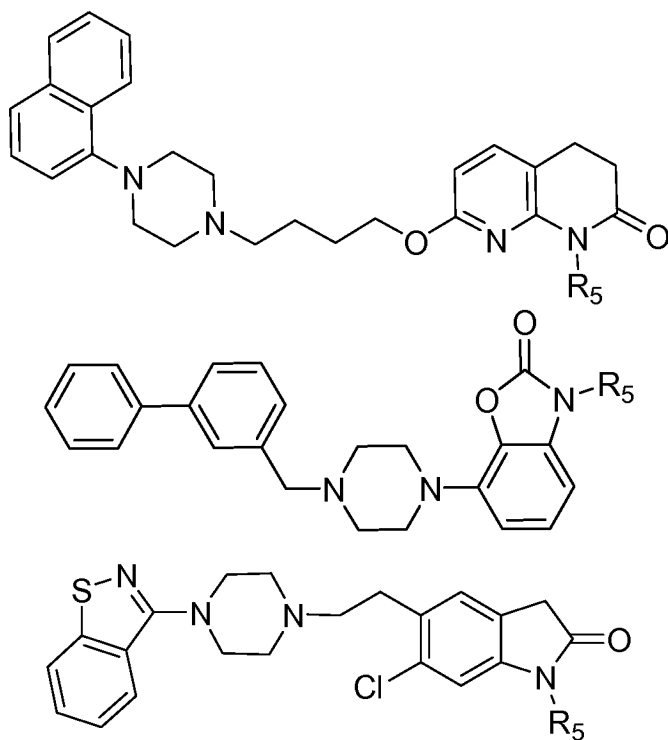
		
		
		
		
		
		





9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula:





o

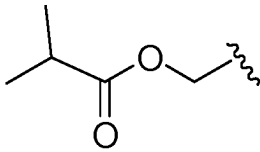
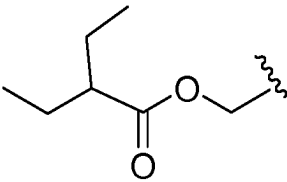
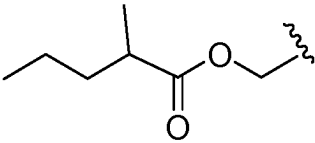
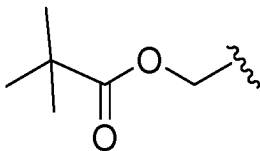
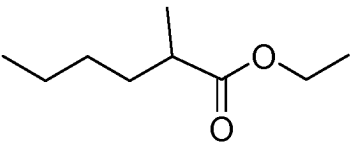
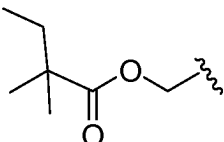
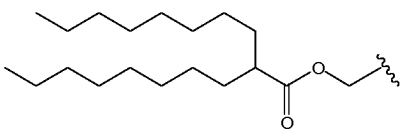
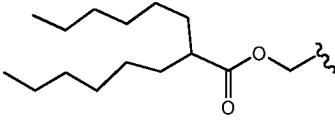
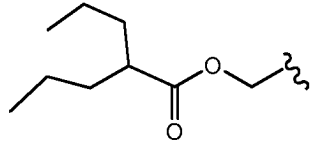
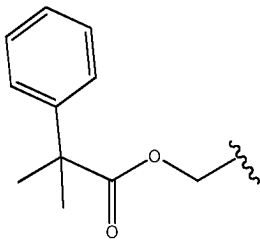
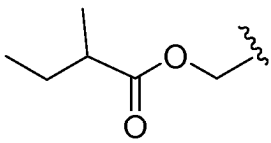
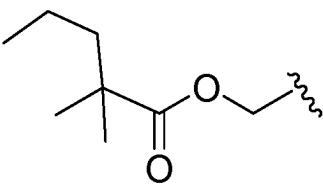
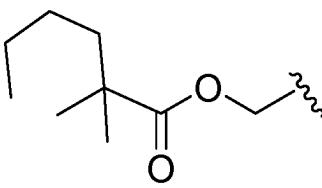
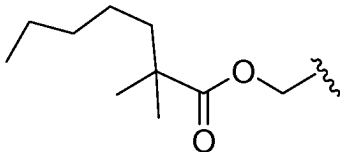
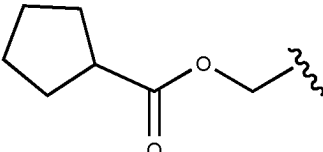
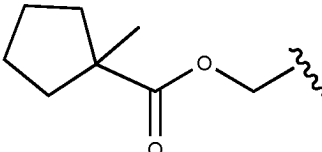
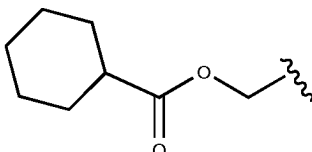
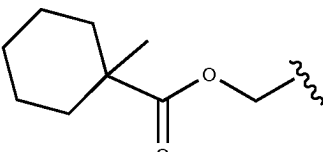
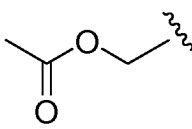
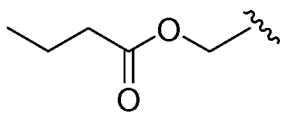
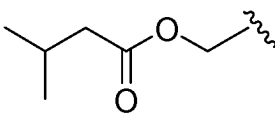
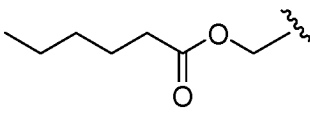
5

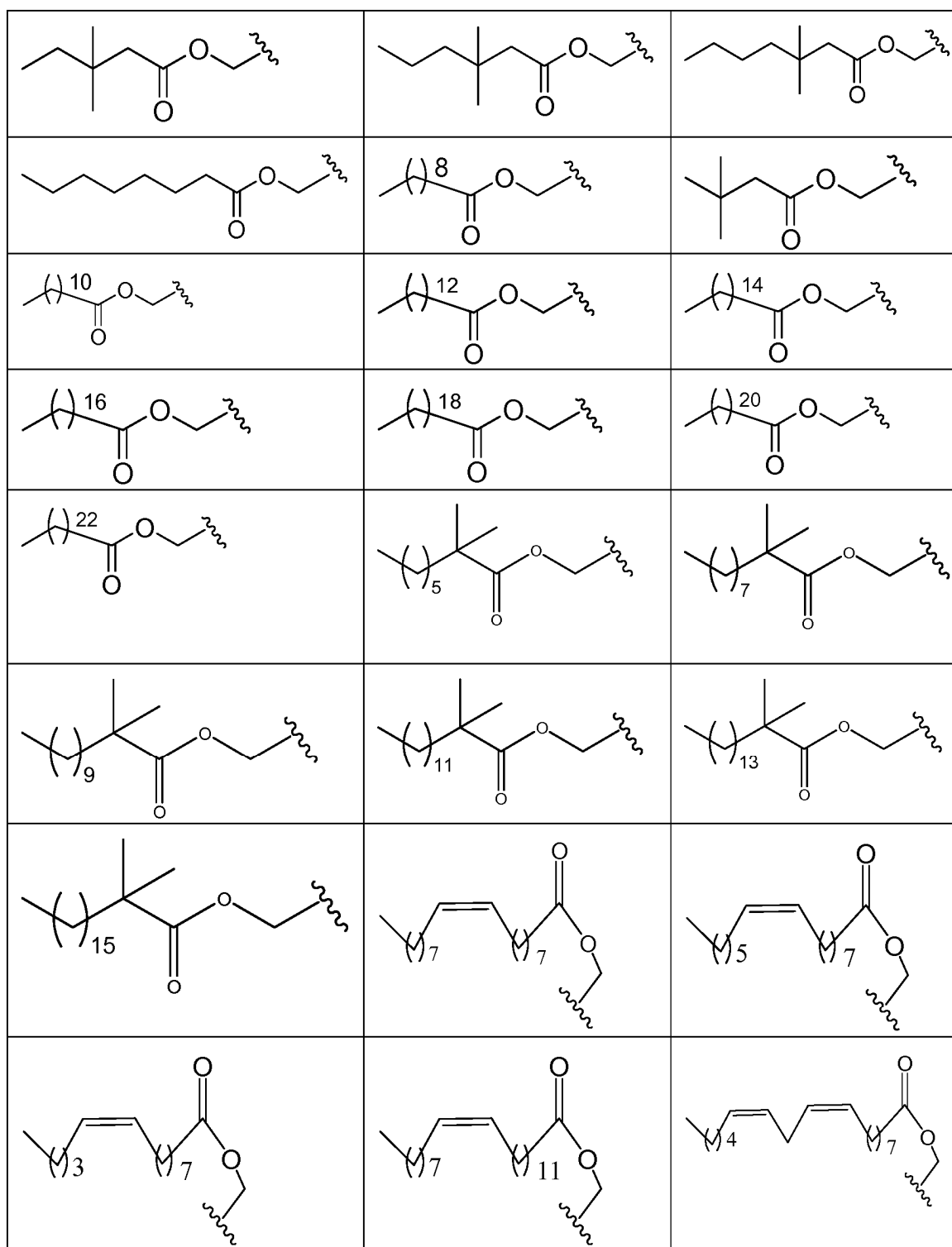
o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:

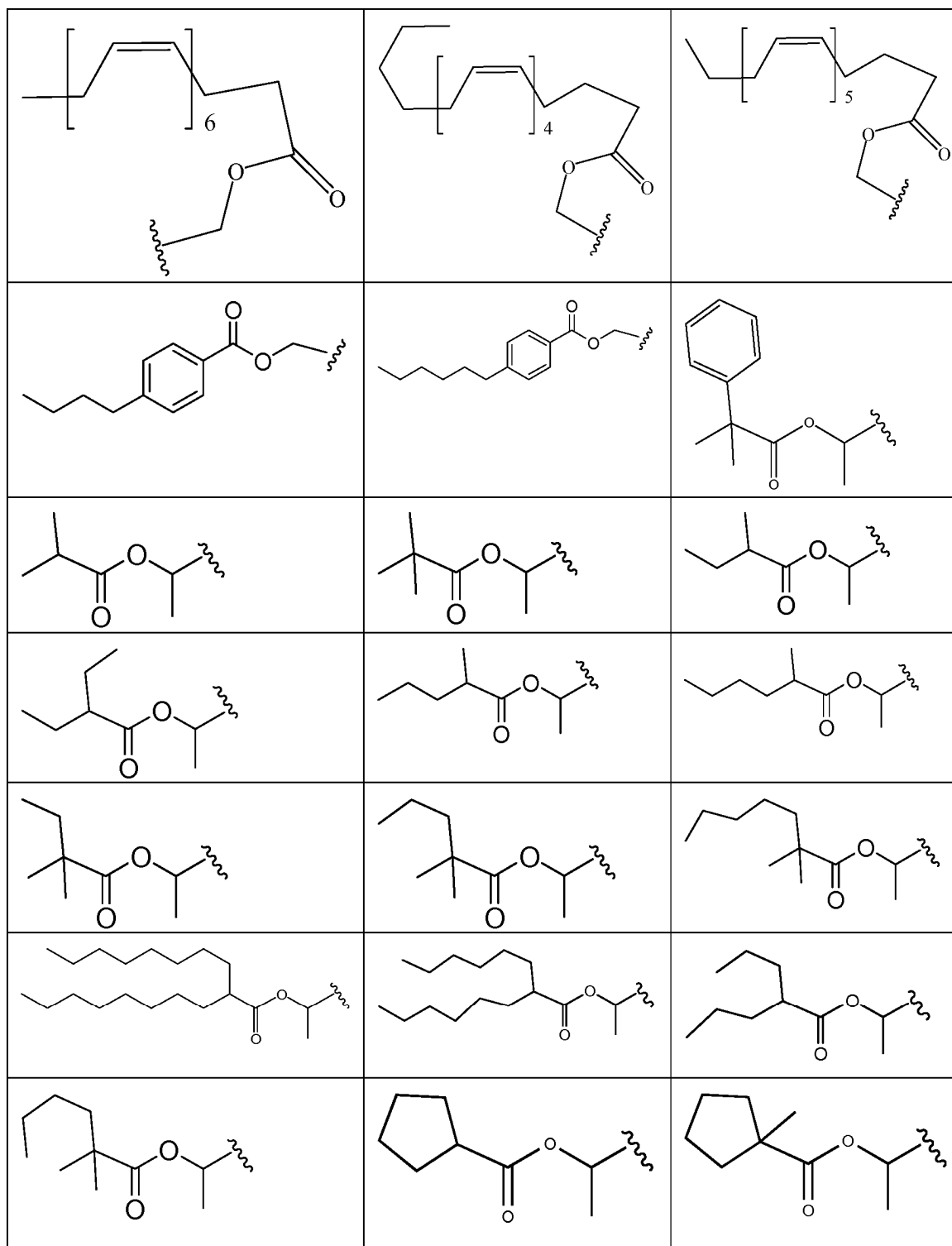
en el que  $R_5$  se selecciona de la Tabla 1:

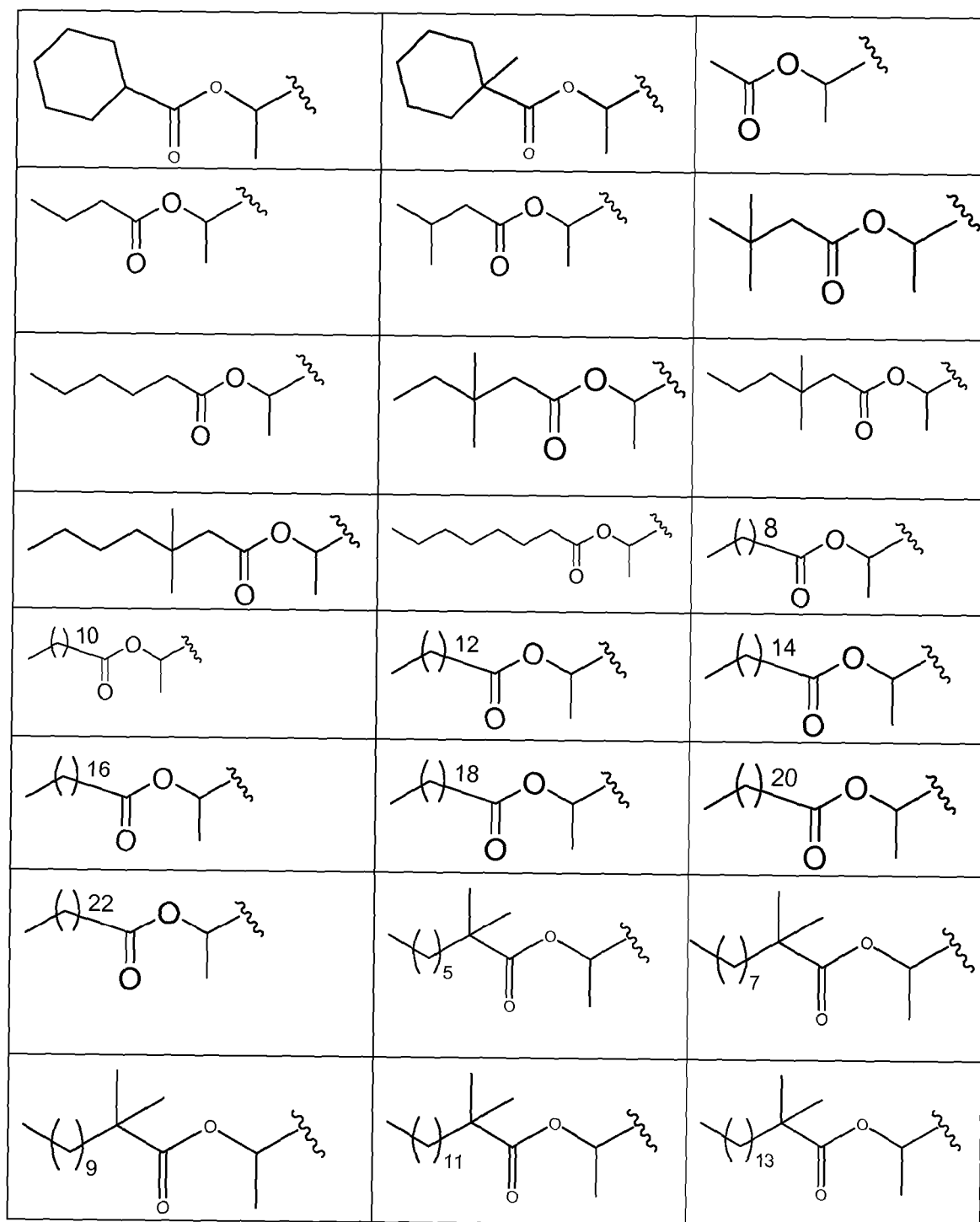
10

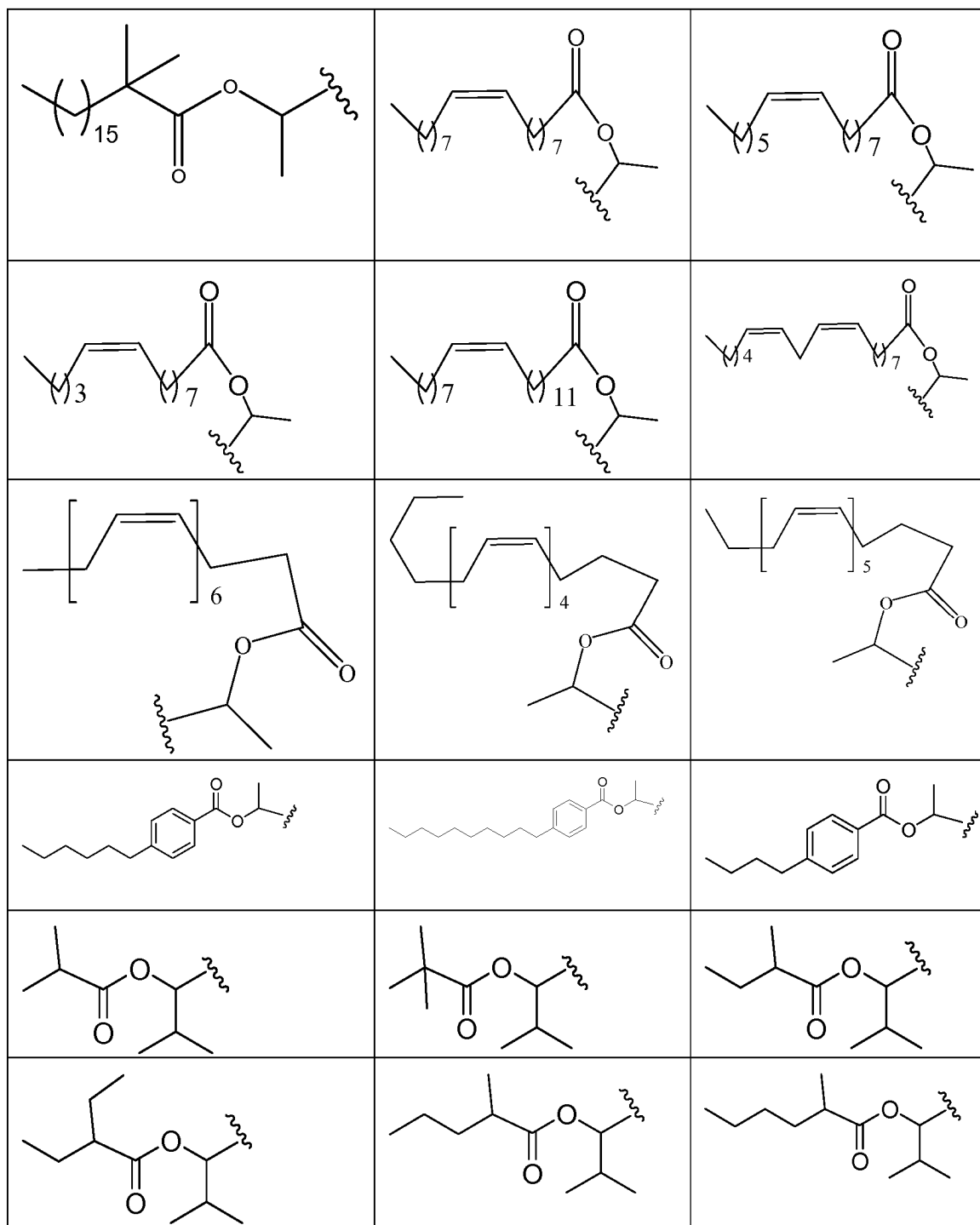
Tabla 1

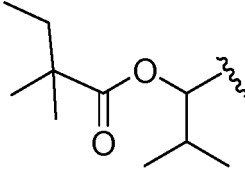
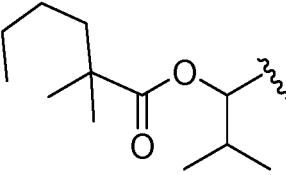
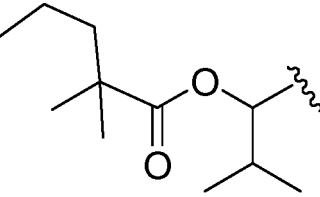
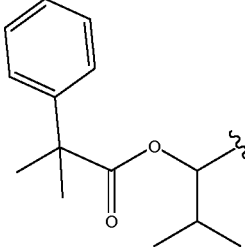
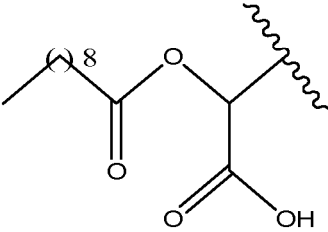
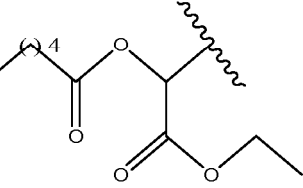
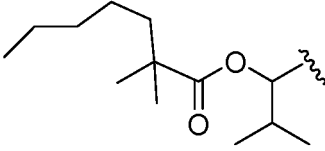
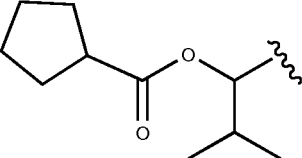
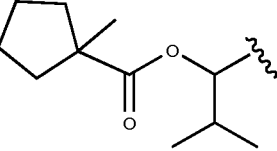
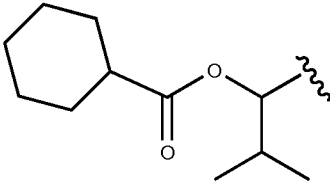
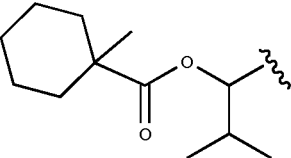
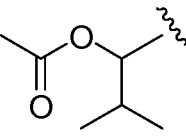
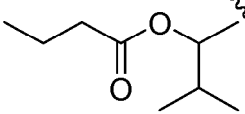
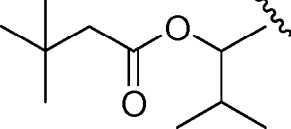
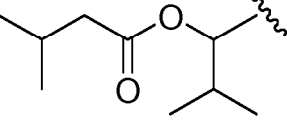
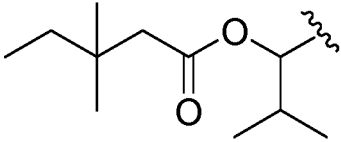
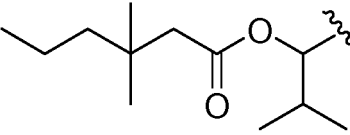
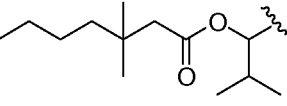
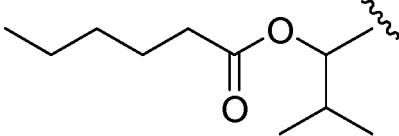
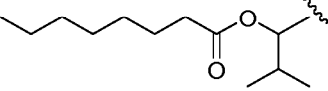
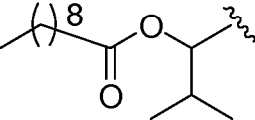
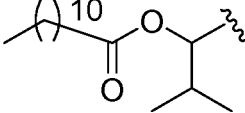
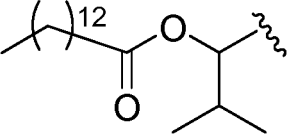
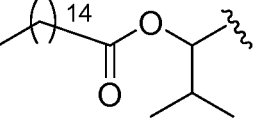
		
		
		
		
		
		
		
		



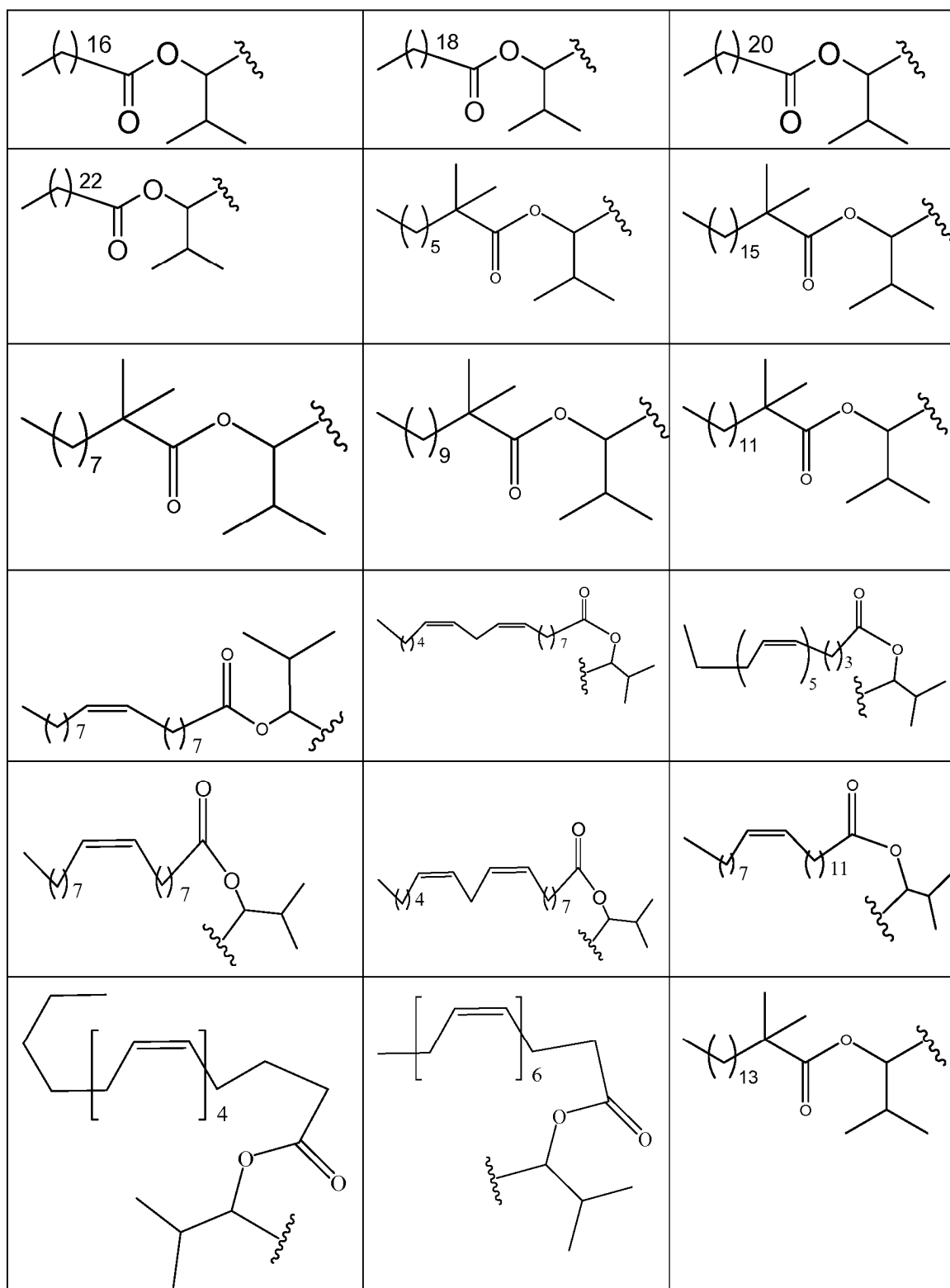


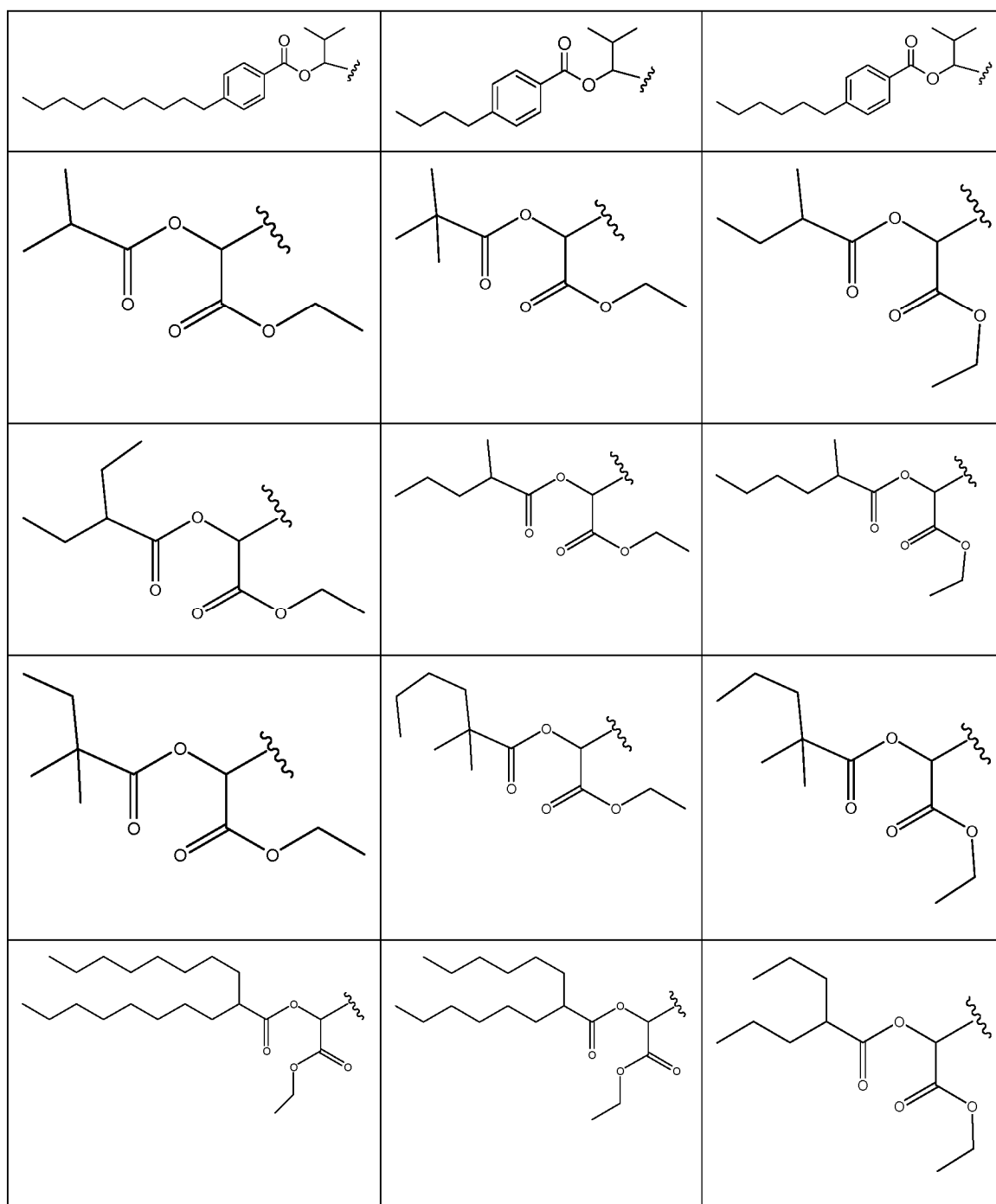


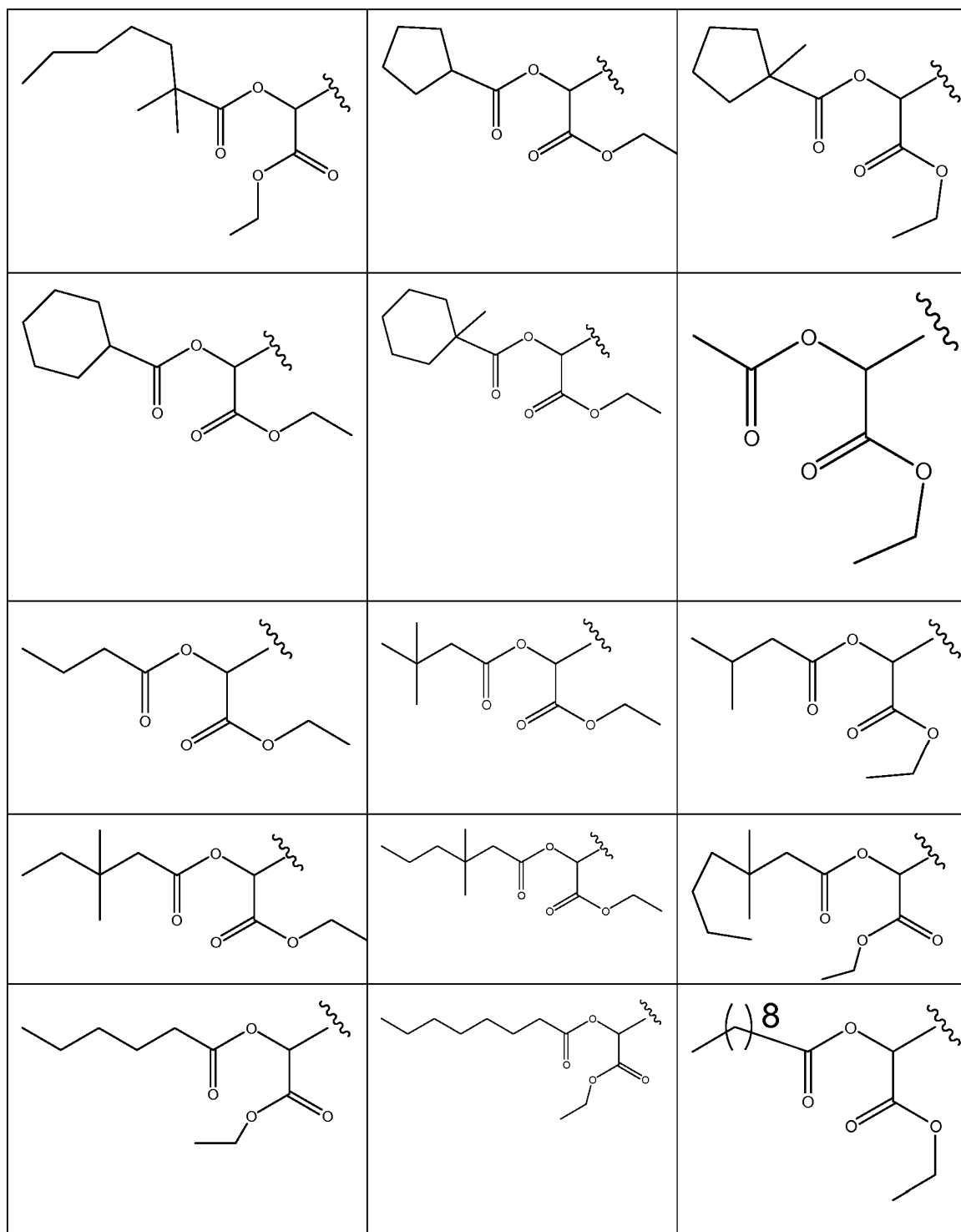


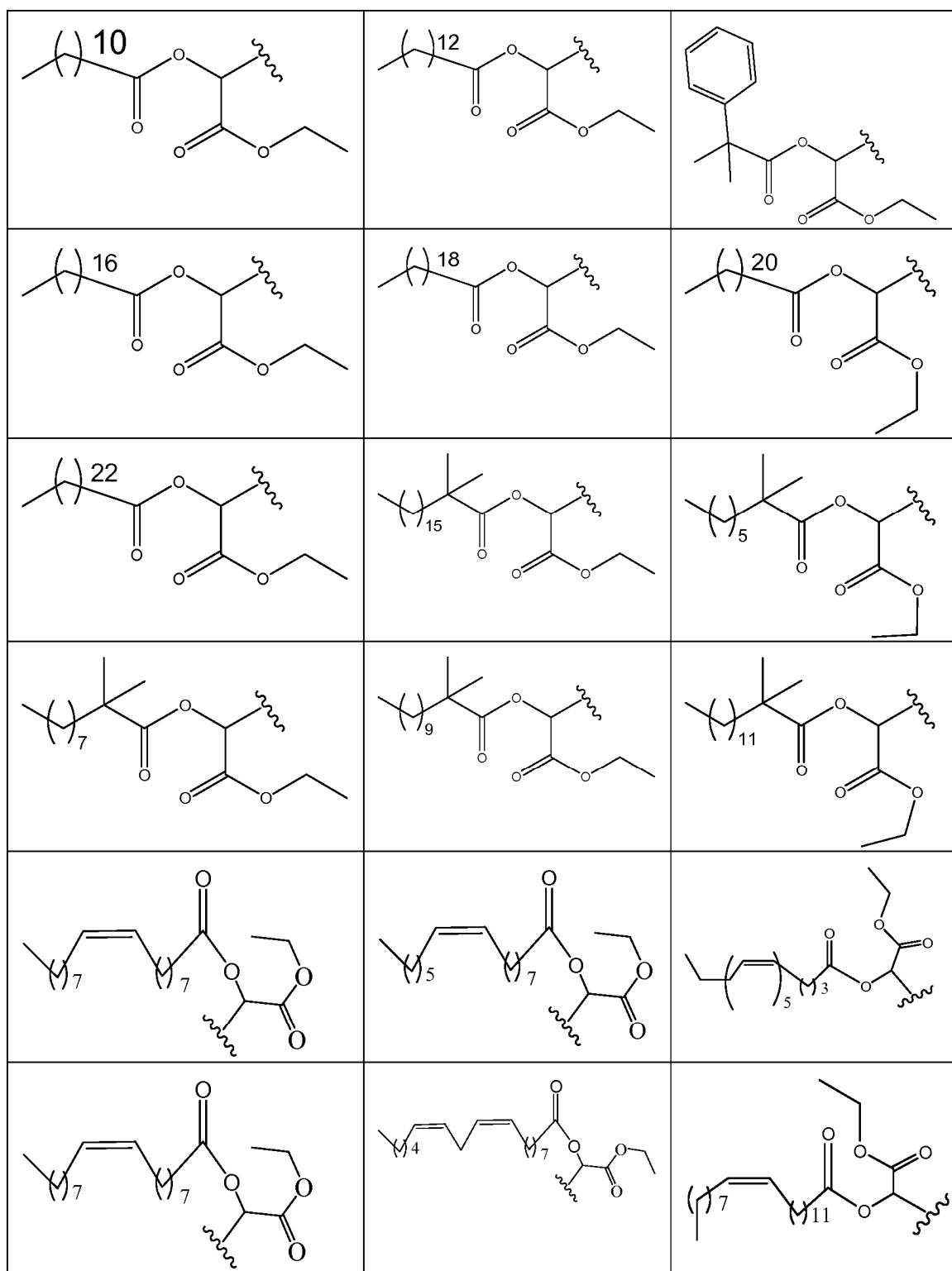
		
		
		
		
		
		
		
		

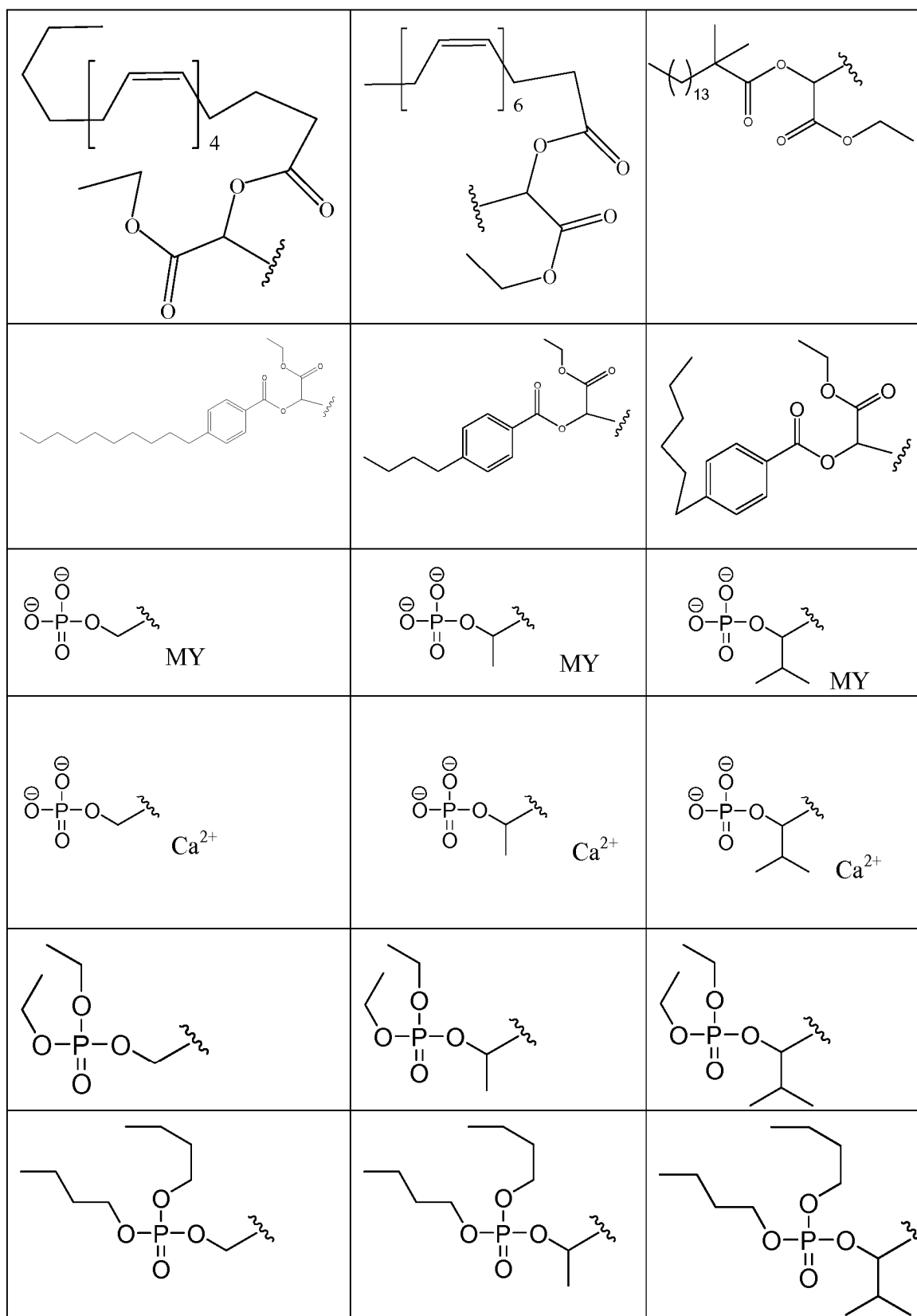




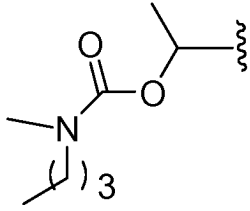
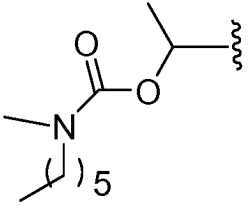
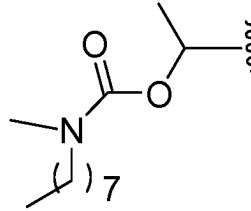
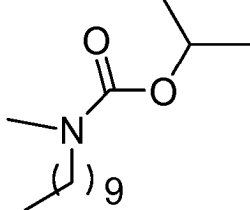
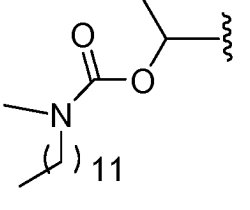
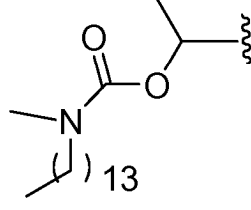
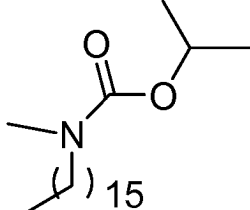
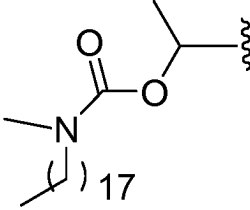
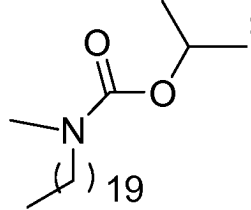
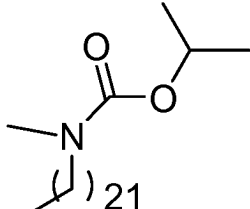
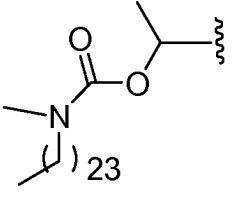
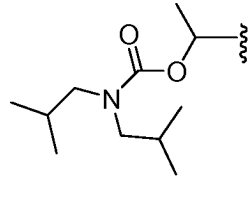
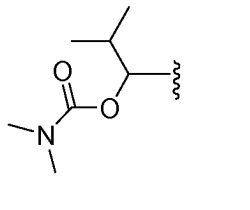
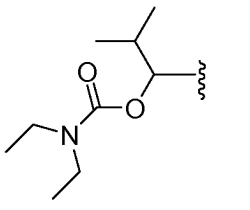
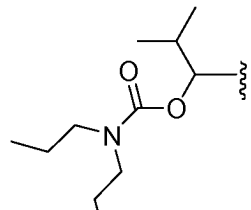
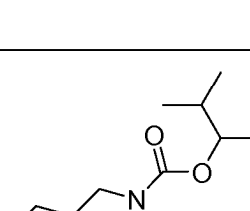
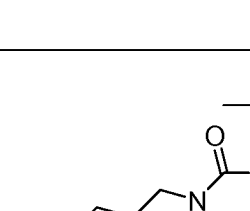
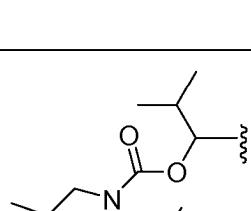




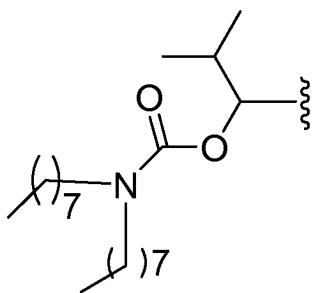
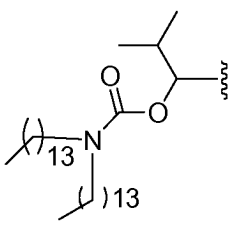
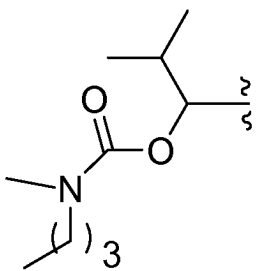
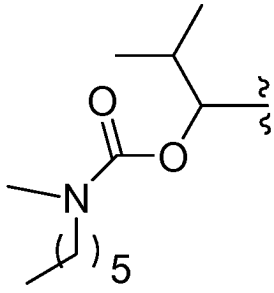
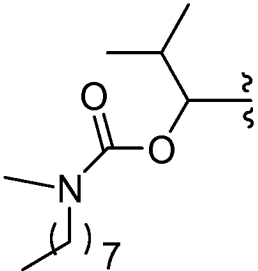
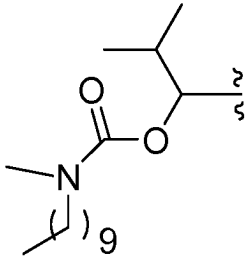
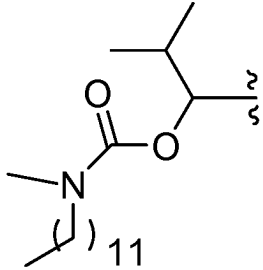
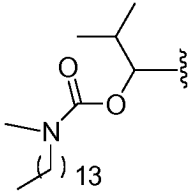
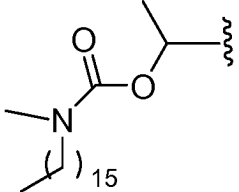
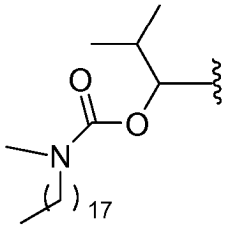
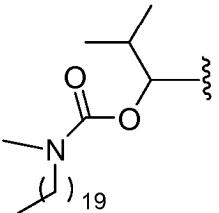
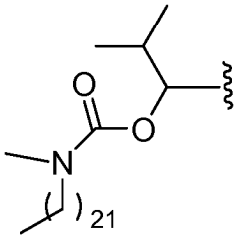
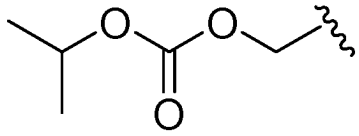
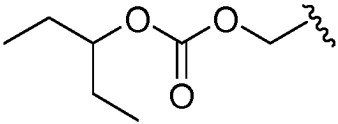
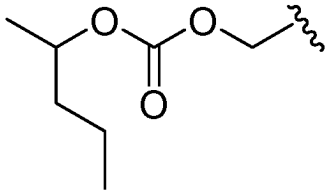
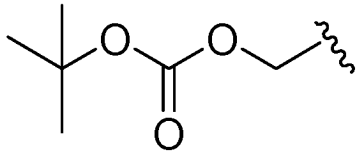
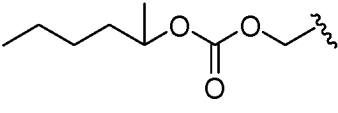
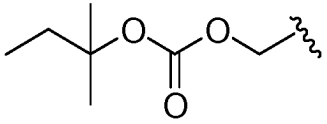


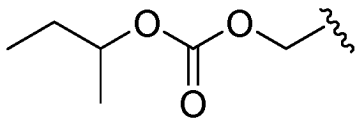
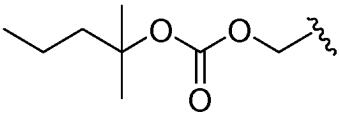
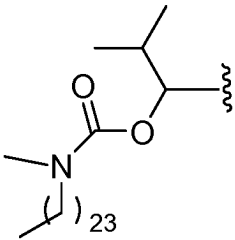
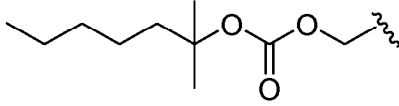
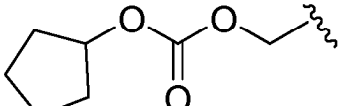
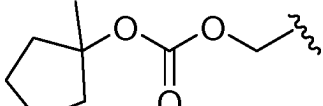
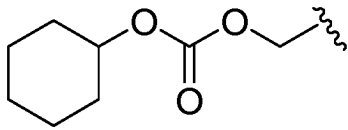
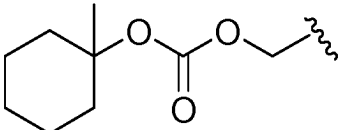
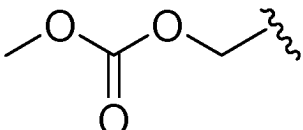
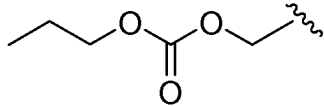
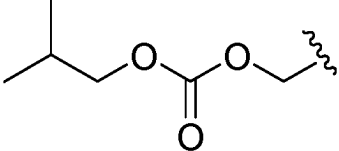
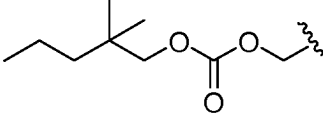
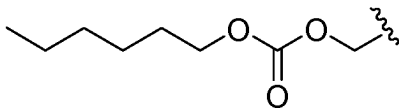
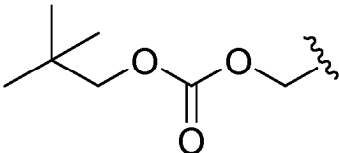
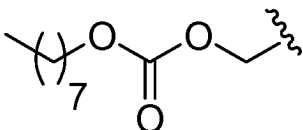
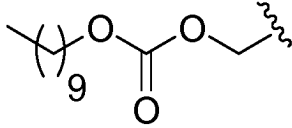
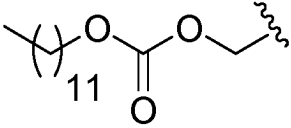
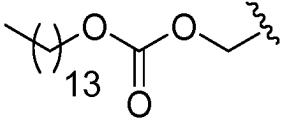
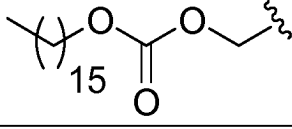
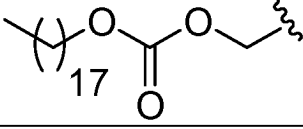
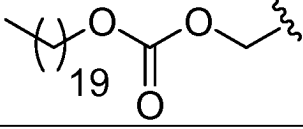
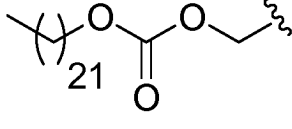
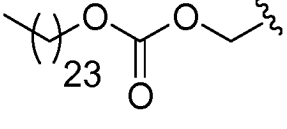
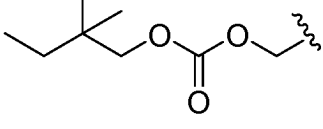


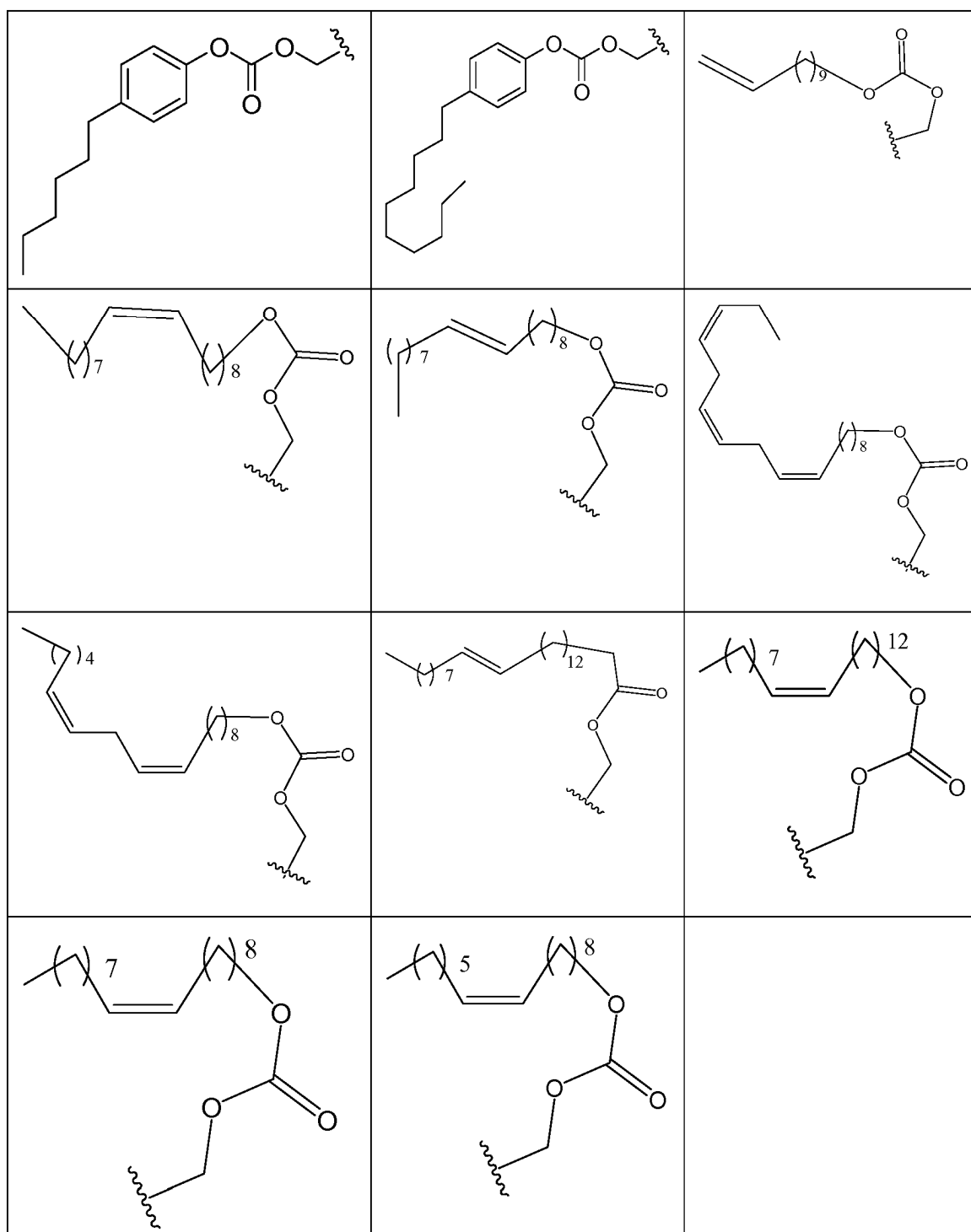


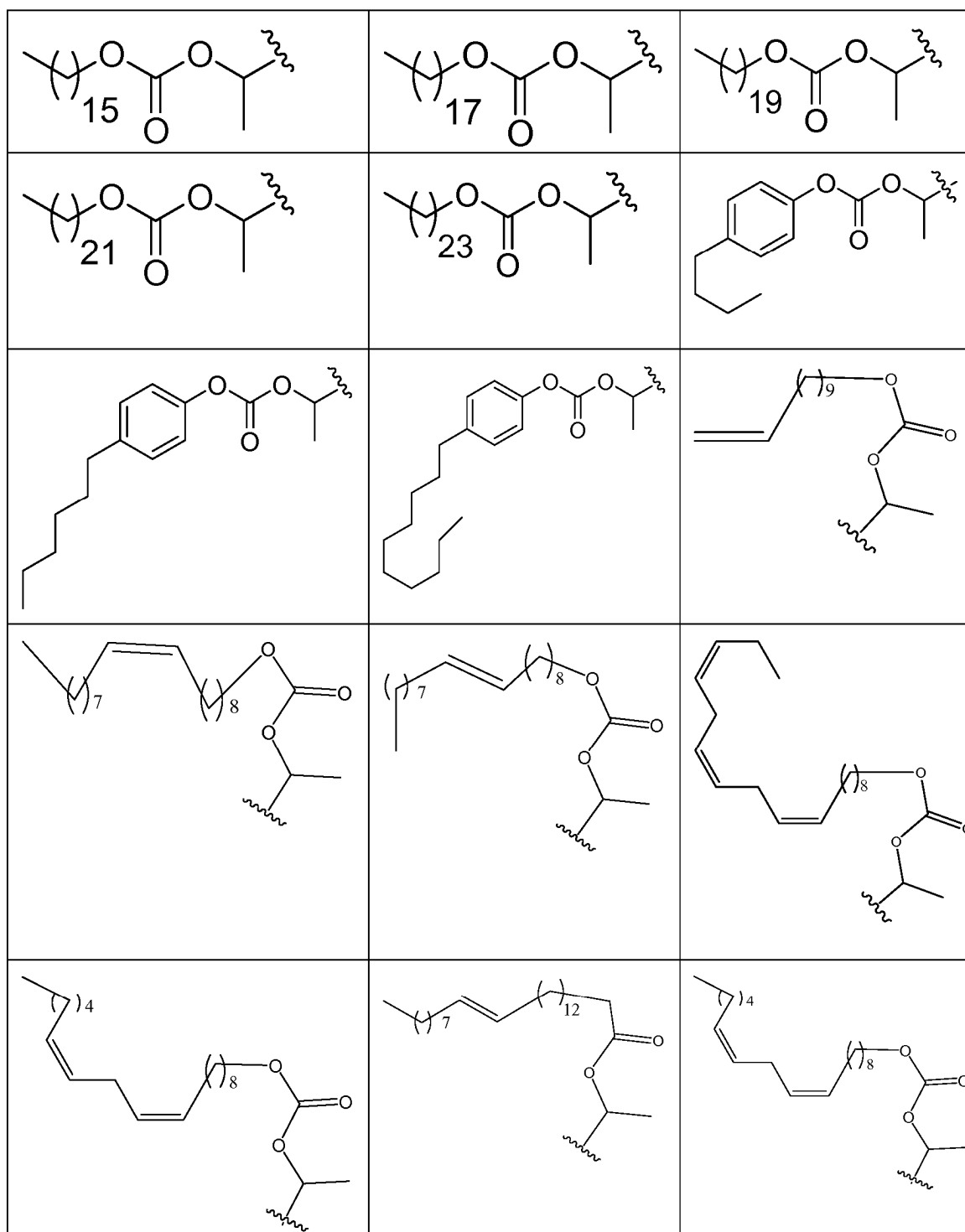
		
		
		
		
		
		

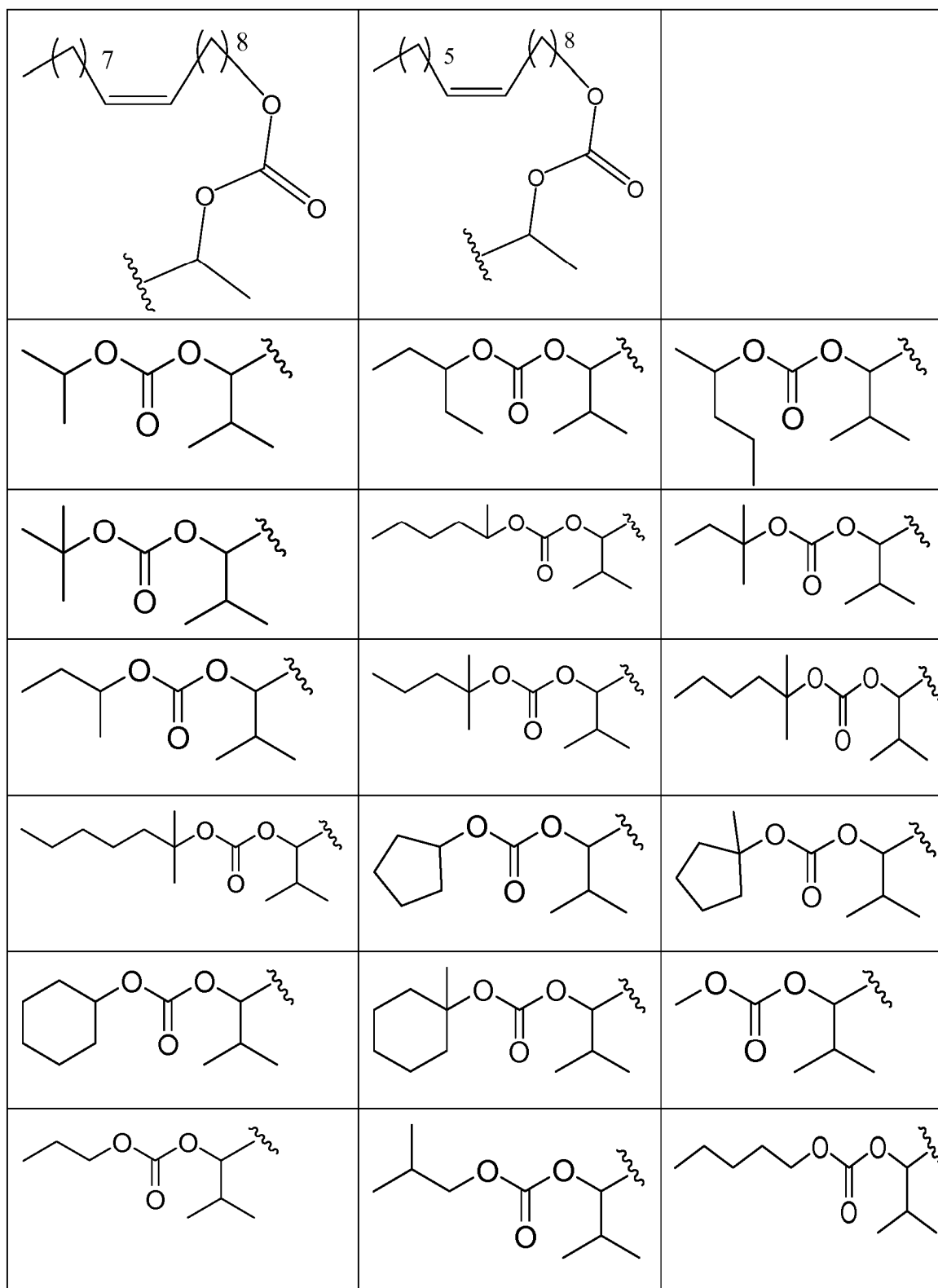


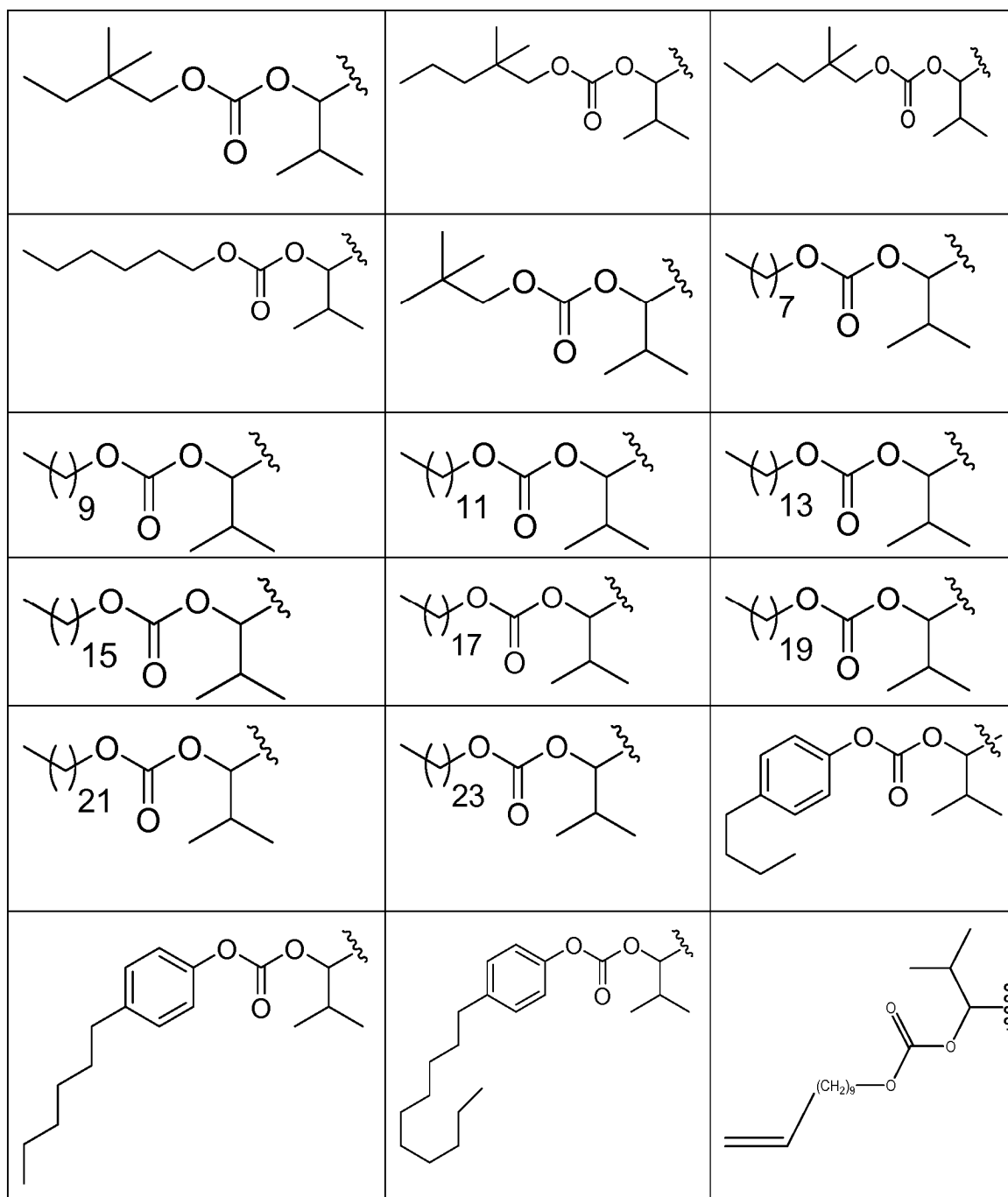
		
		
		
		
		
		

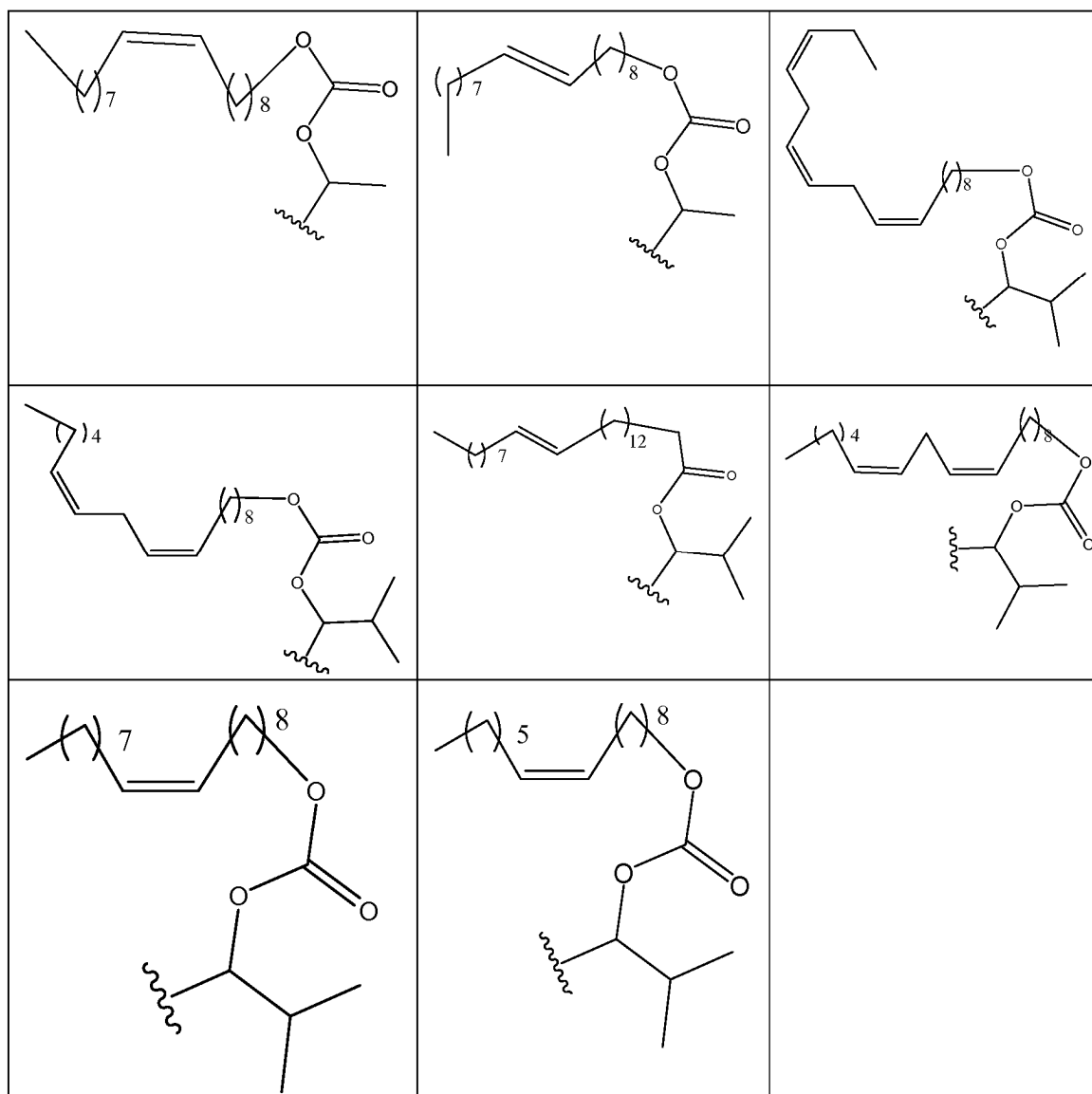
		
		
		
		
		
		
		
		





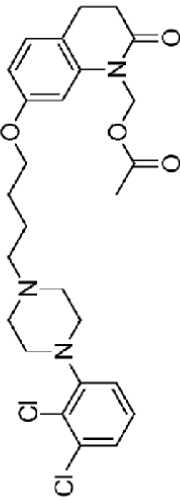
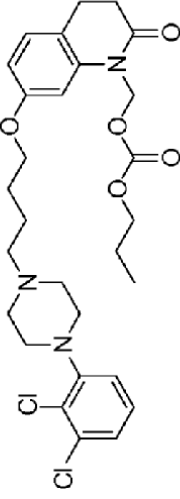
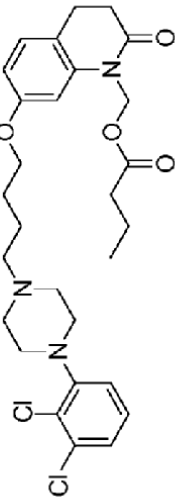
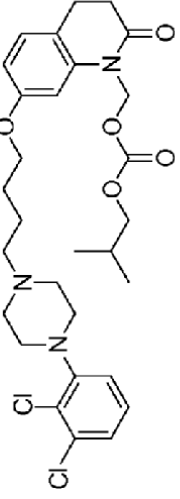
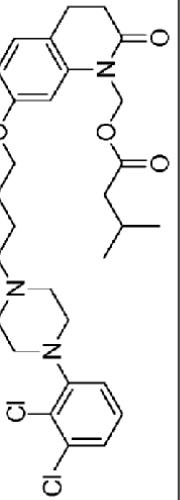
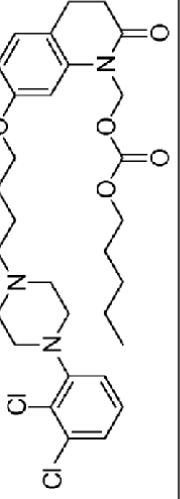
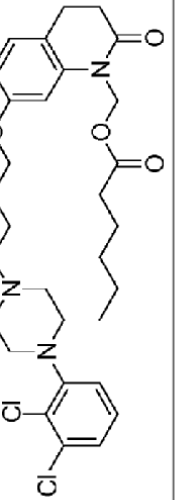
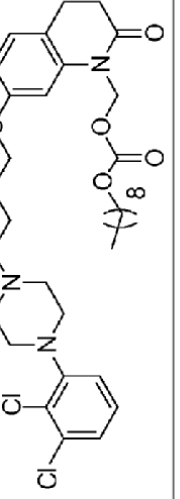
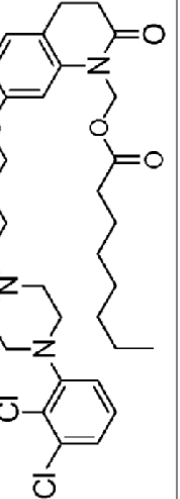
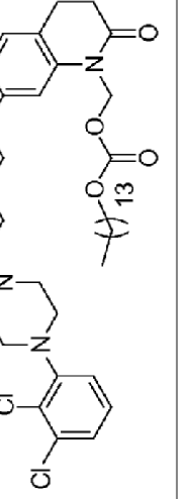




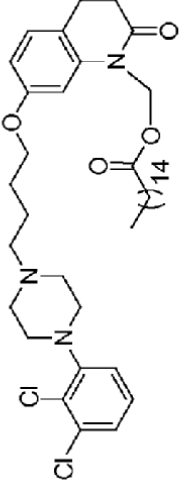
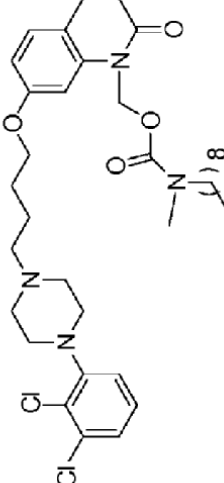
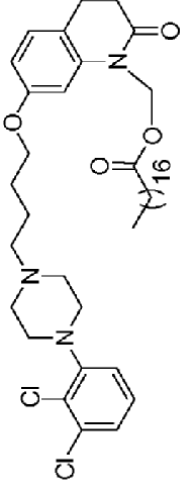
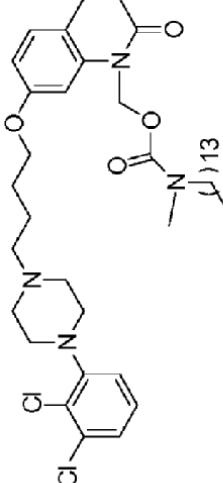
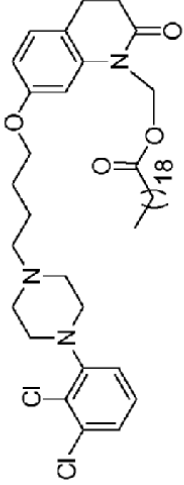
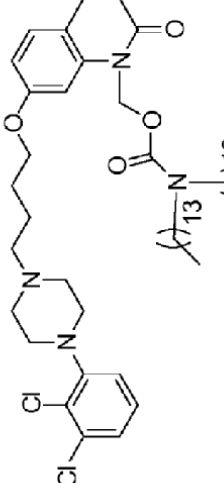
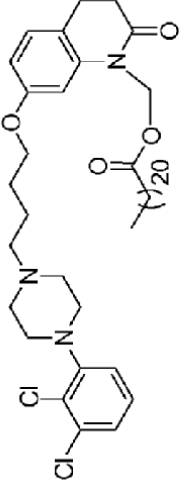
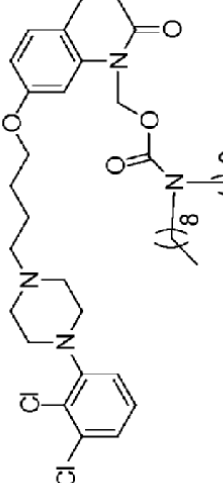
10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de la Tabla A, B, C, D o E y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:

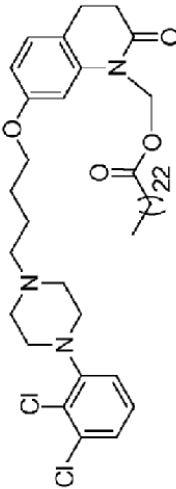
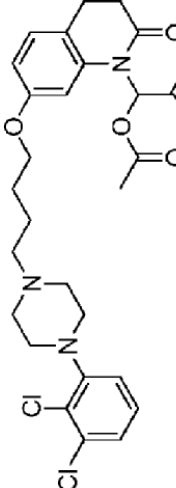
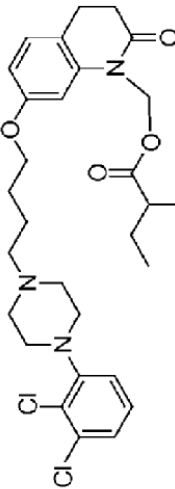
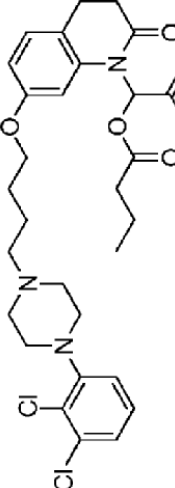
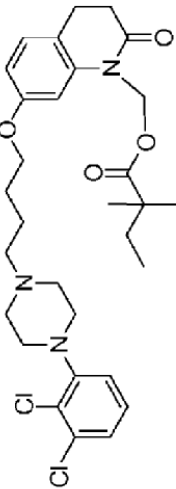
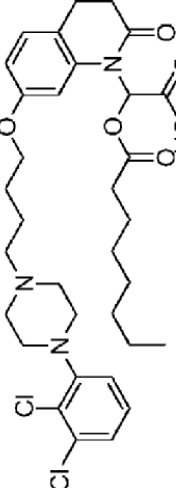
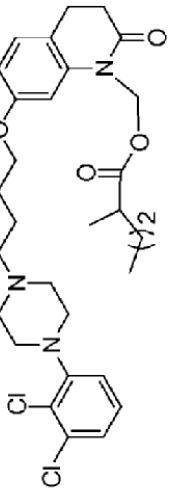

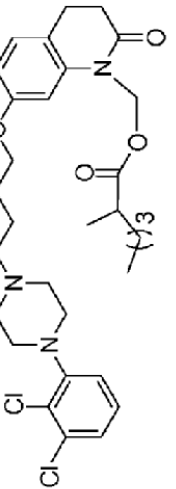
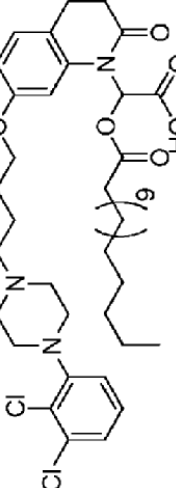


Tabla A

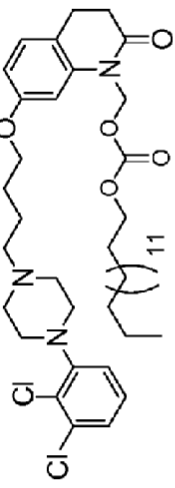

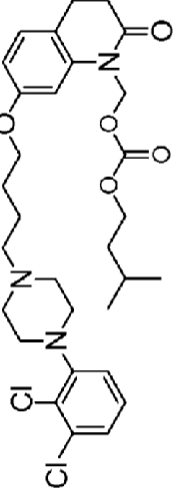
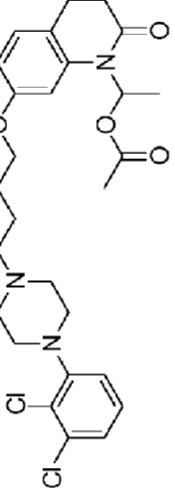
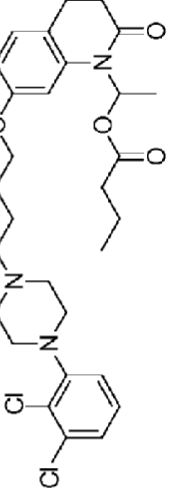
Estructura		N.º	Estructura		N.º
1		1	60		60
2		2	61		61
3		3	62		62
4		4	63		63
5		5	64		64

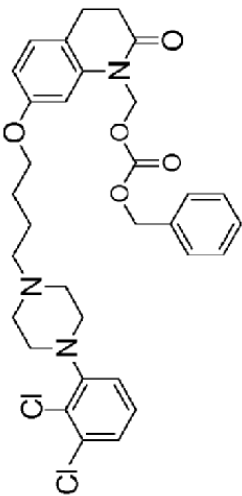
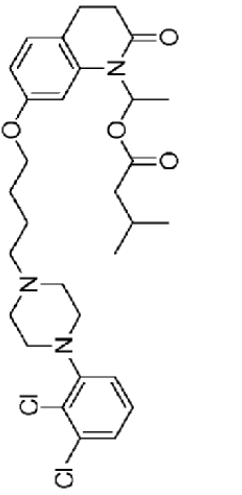
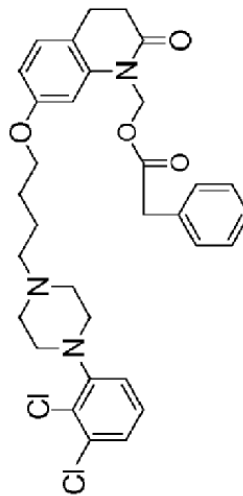
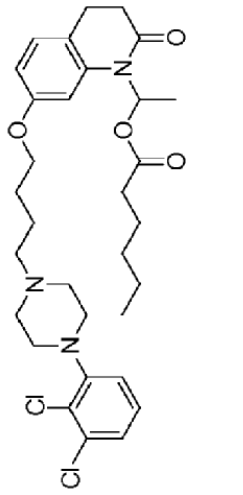
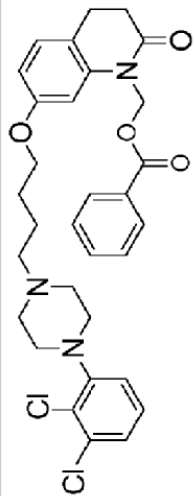
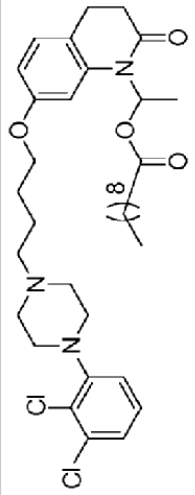
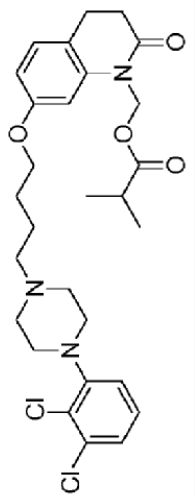
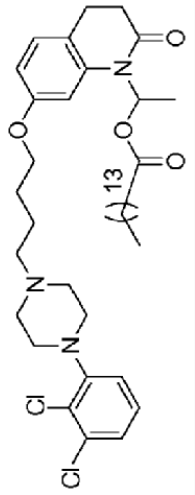
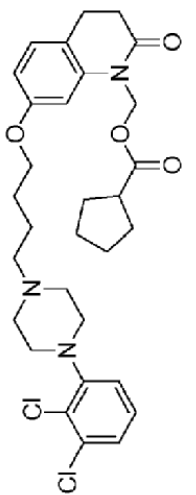
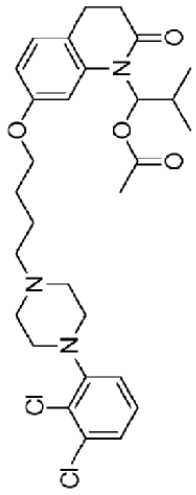
N.º	Estructura	N.º	Estructura
6		65	
7		66	
8		67	
9		68	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
10		69	
11		70	
12		71	
13		72	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
14		73	
15		74	
16		75	
17		76	
18		77	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
19		78	
20		79	
21		80	
		81	
		82	

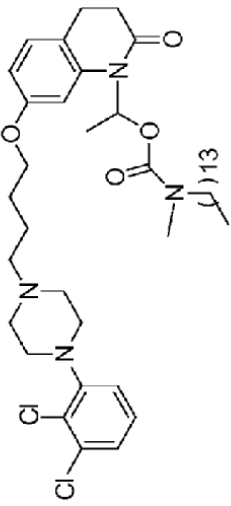
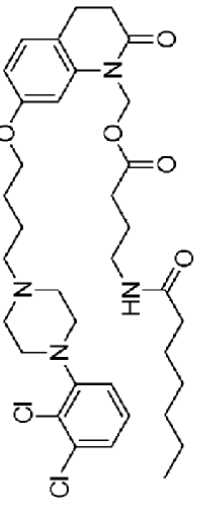
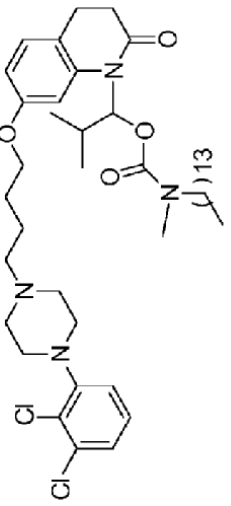
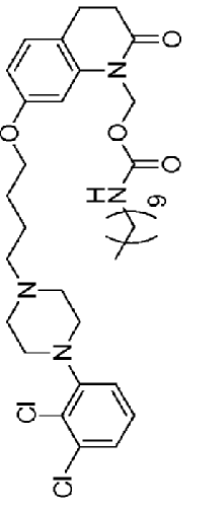
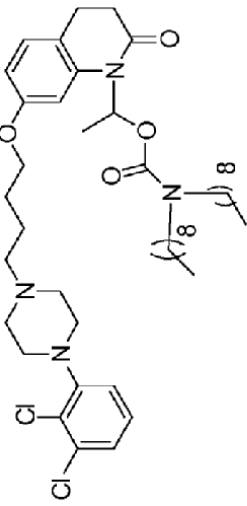
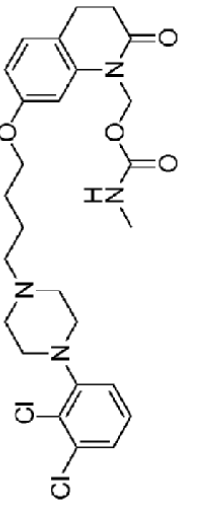
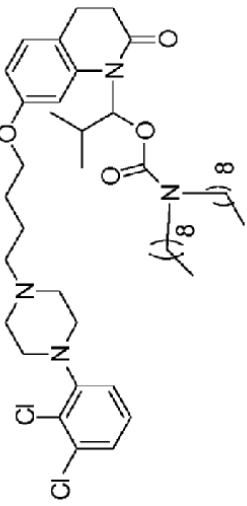
N.º	Estructura	N.º	Estructura
		83	
		84	
		85	
		86	
		87	

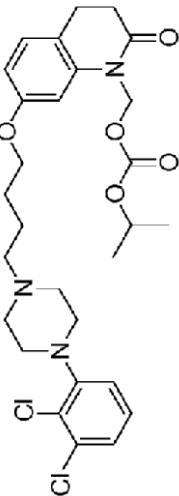
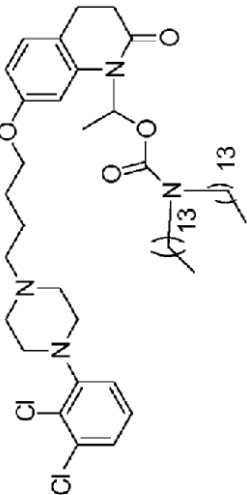
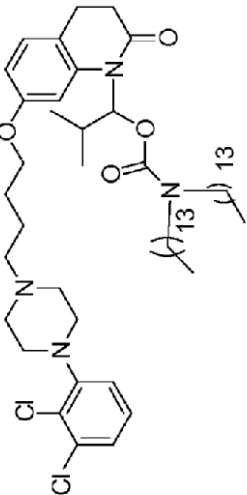
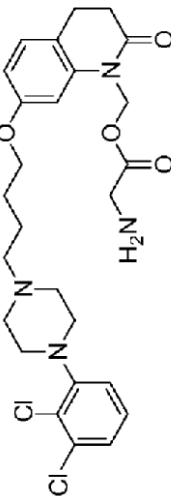
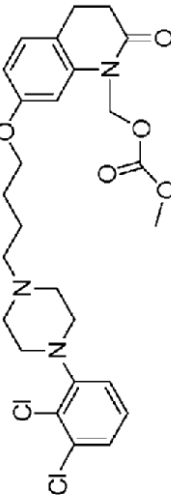
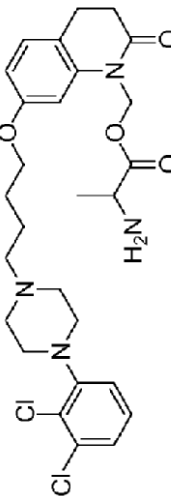
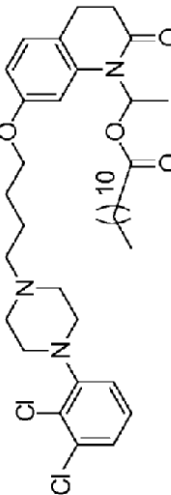
N.º	Estructura	N.º	Estructura
29		88	
30		89	
31		90	
32		91	
33		92	

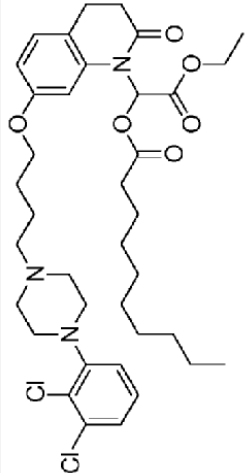
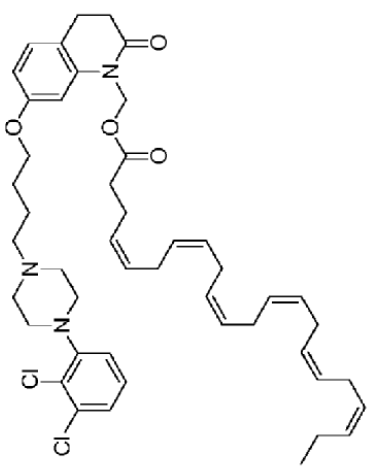
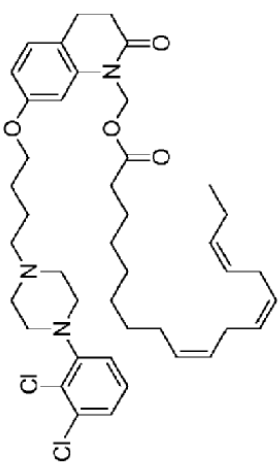
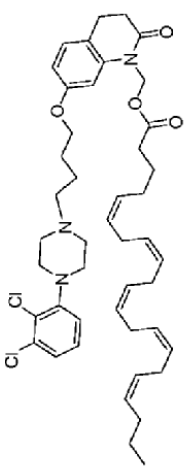
N.º	Estructura	N.º	Estructura
34		93	
35		94	
		95	
		96	
		97	

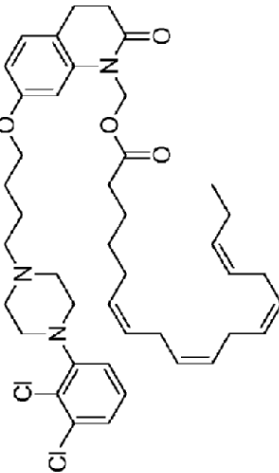
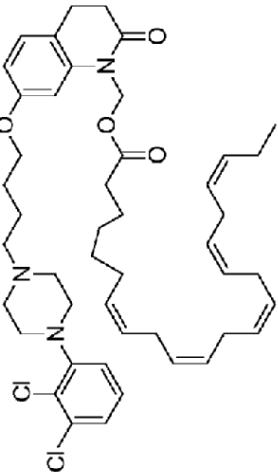
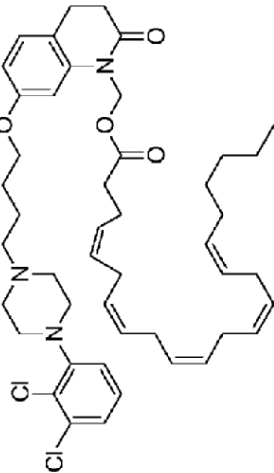


N.º	Estructura	N.º	Estructura
		98	
		99	
		100	
42		101	
		102	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
		103	
45		104	
46		105	
47		106	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
48		107	
		108	
50		109	
51		110	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
		111	
		112	
		113	
		114	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
		115	
		116	
		117	

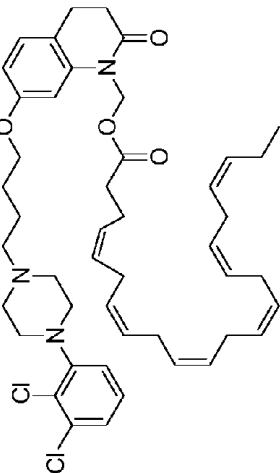
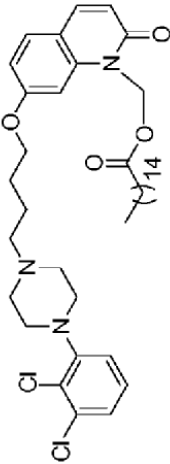
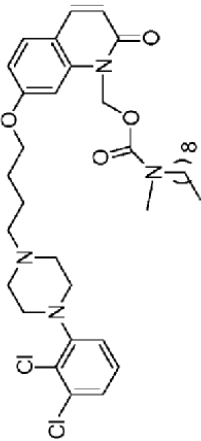
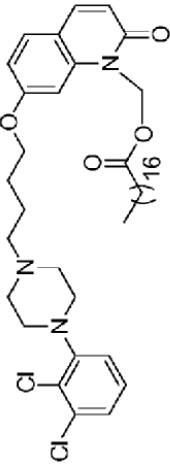
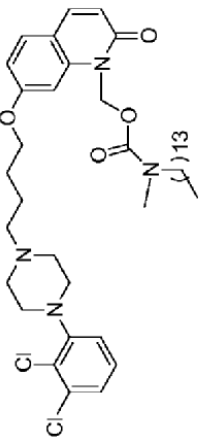
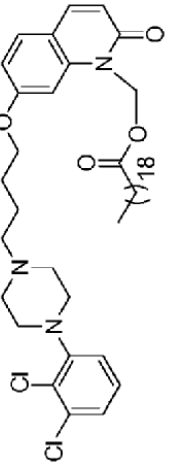
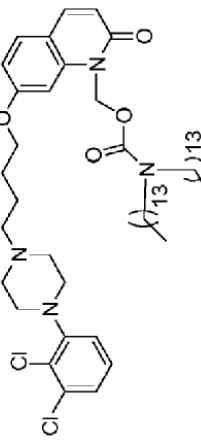
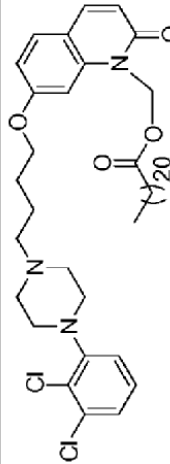
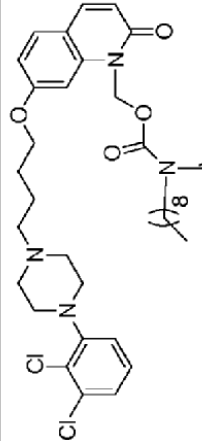
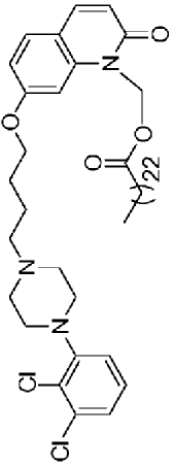
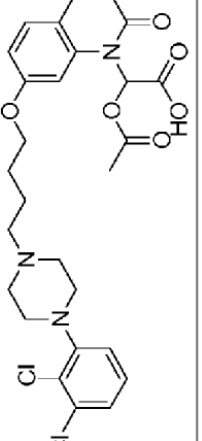
N.º	Estructura	N.º	Estructura
		118	 <p>The chemical structure of compound 118 is a complex molecule. It features a central 1,4-bis(piperidin-2-yl)benzene core. One piperidine ring is substituted with a 2,6-dichlorophenyl group. The other piperidine ring is substituted with a 4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)phenyl group. This phenyl group is further substituted with a long, branched alkyl chain containing multiple double bonds, including a terminal ethyl group.</p>

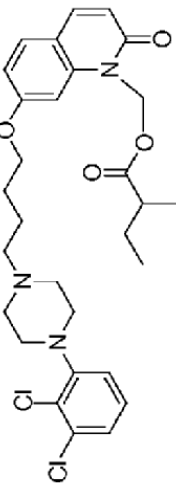
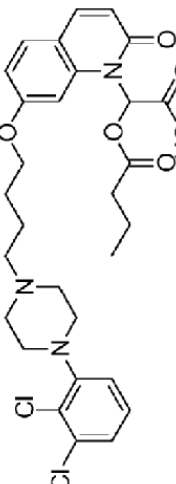
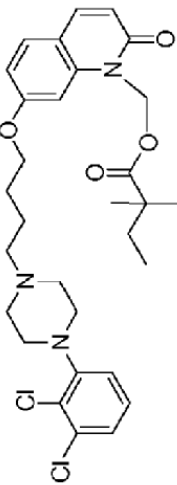
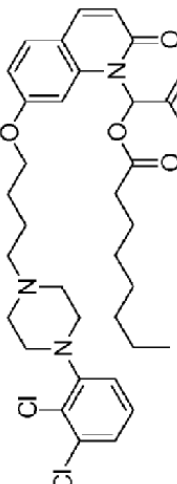
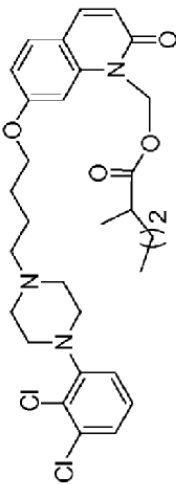
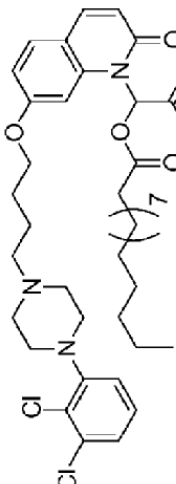
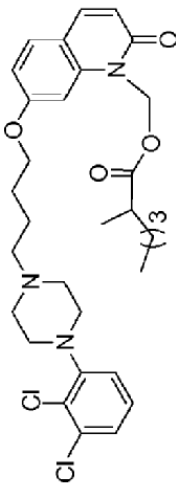
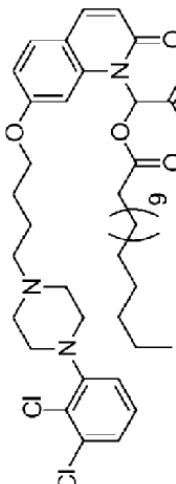
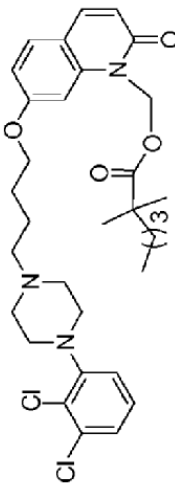
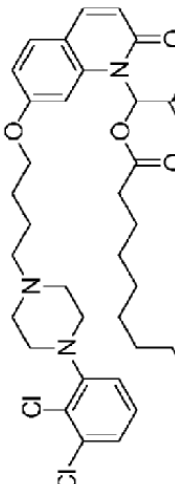
Tabla B

N.º	Estructura	N.º	Estructura
150		209	
151		210	
152		211	
153		212	
154		213	

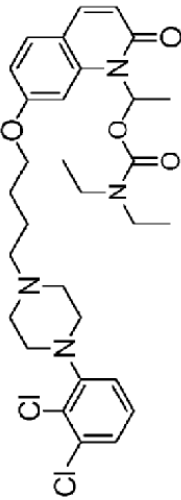
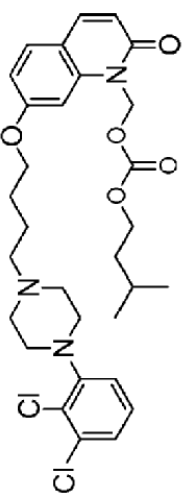
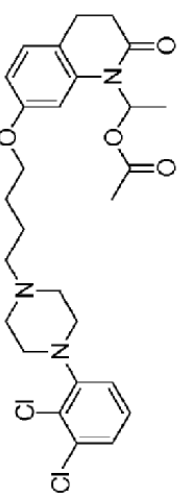
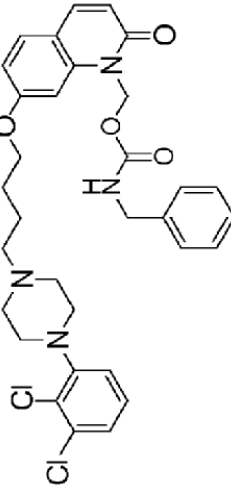
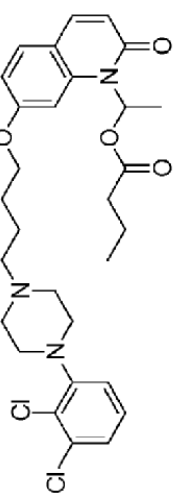
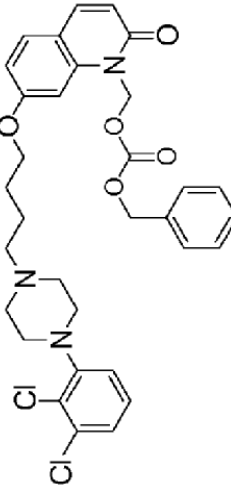
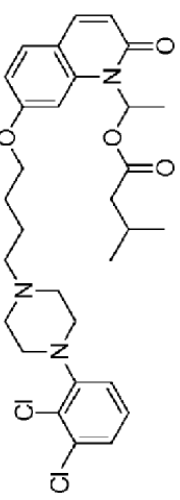
N.º	Estructura	N.º	Estructura
155		214	
156		215	
157		216	
158		217	



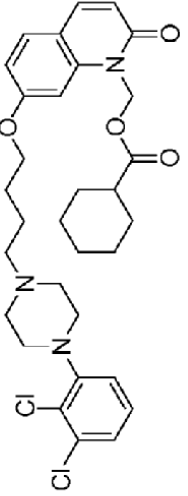
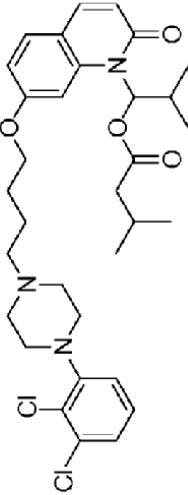
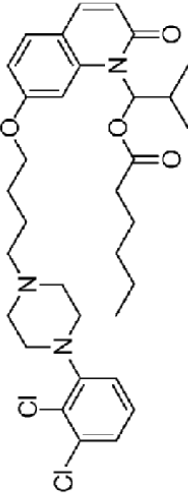
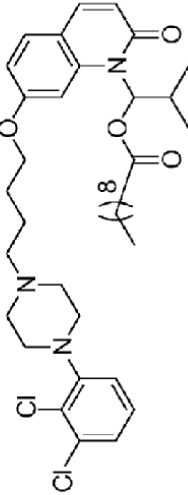
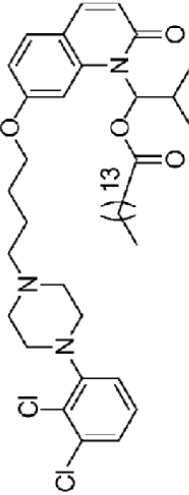
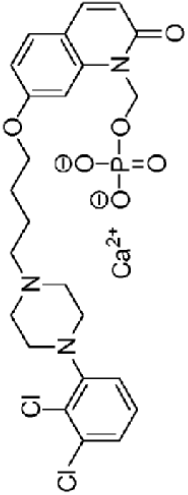
N.º	Estructura	N.º	Estructura
159		218	
160		219	
161		220	
162		221	
163		222	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
164		223	
165		224	
166		225	
167		226	
168		227	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
169		228	
170		229	
		230	
		231	
		232	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
		233	
		234	
		235	
177		236	
178		237	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
179		238	
180		239	
181		240	
182		241	
183		242	

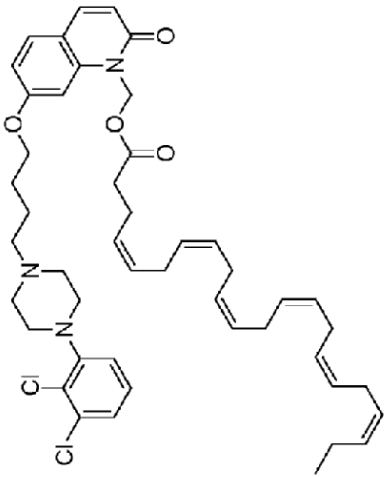
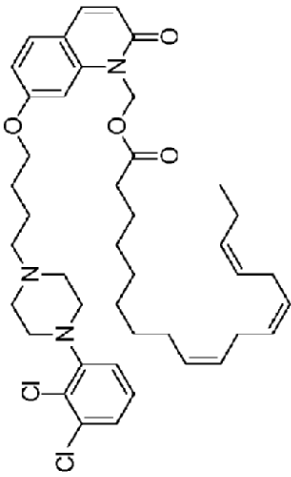
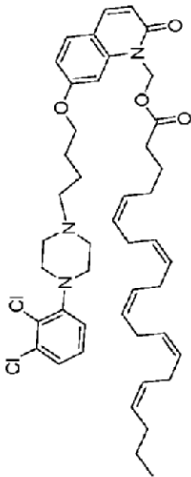
N.º	Estructura	N.º	Estructura
184		243	
		244	
		245	
		246	
		247	

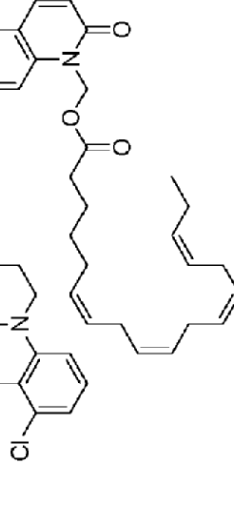


N.º	Estructura	N.º	Estructura
		248	
		249	
191		250	
		251	
		252	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
194		253	
195		254	
196		255	
197		256	



N.º	Estructura	N.º	Estructura
198		257	
199		258	
200		259	
201		260	

Estructura		N.º	Estructura	N.º
		261		
		262		
		263		

N.º	Estructura	N.º	Estructura
264		265	
266			

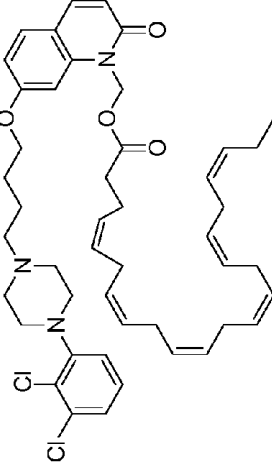
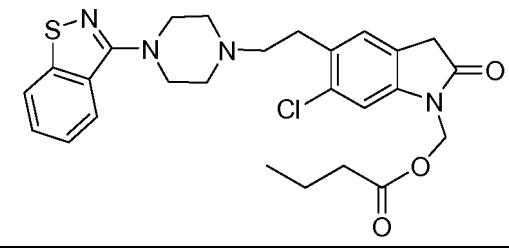
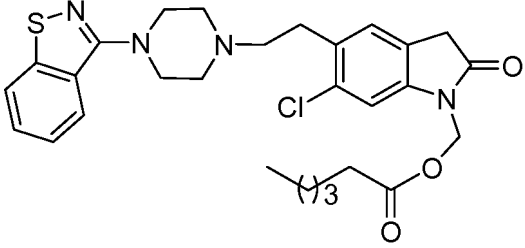
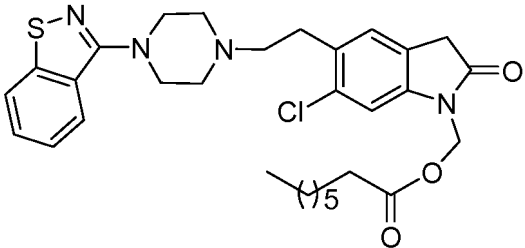
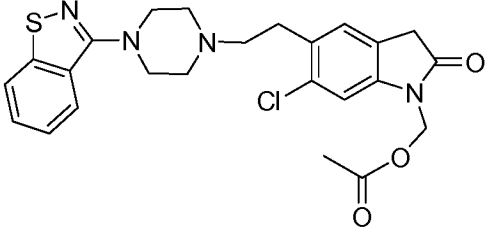
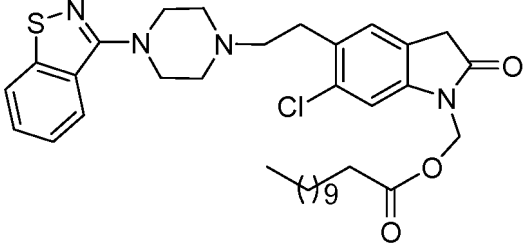
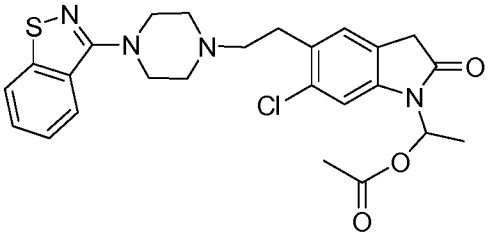
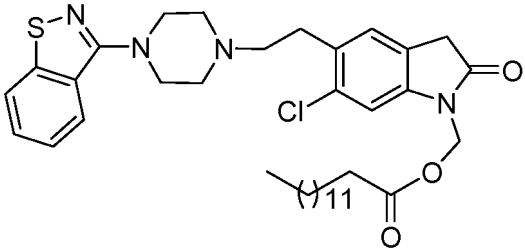
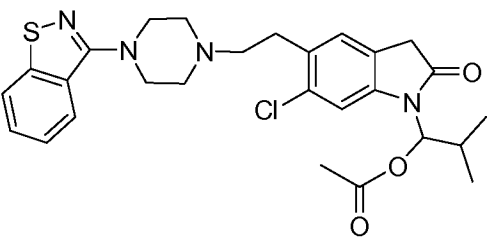
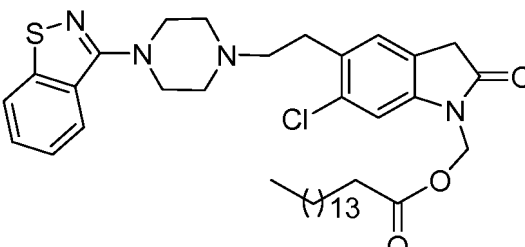
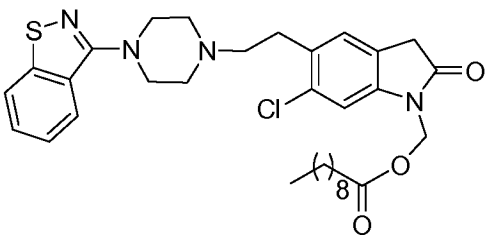
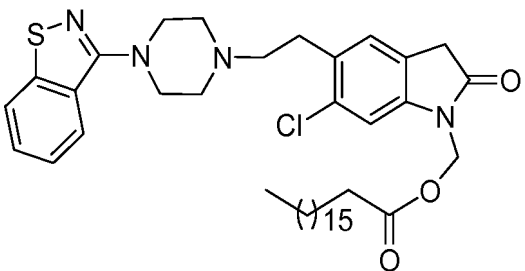
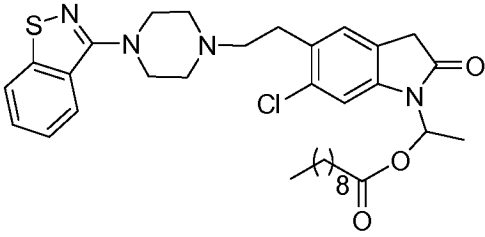
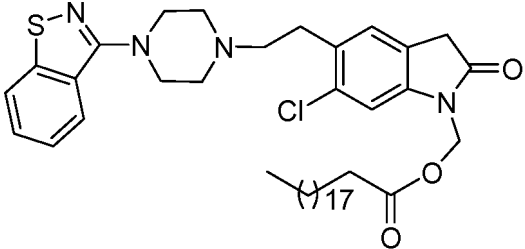
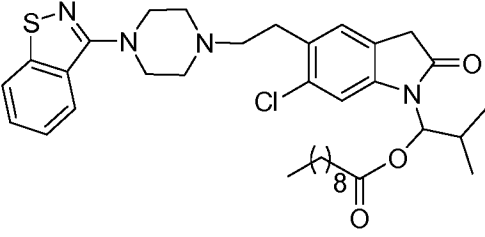
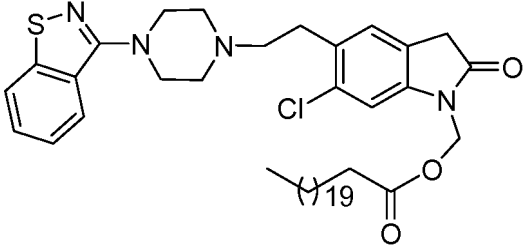
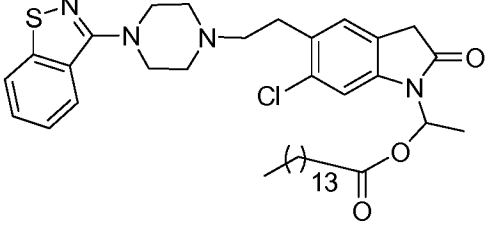
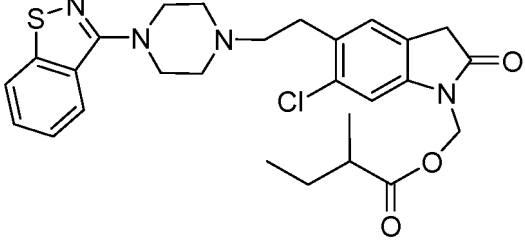
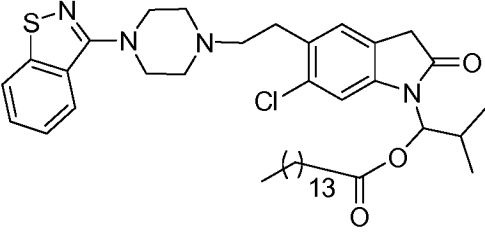
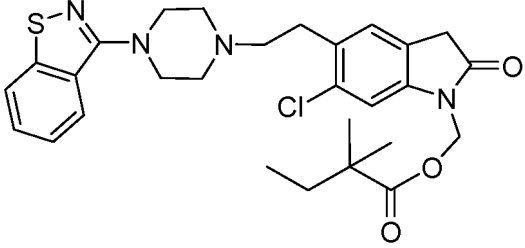
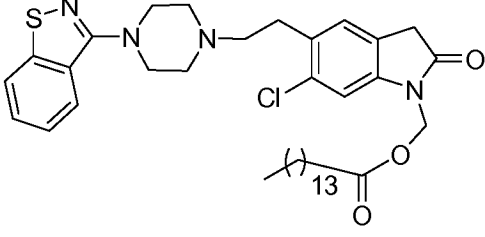
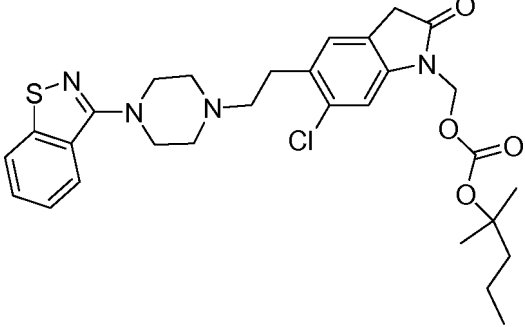
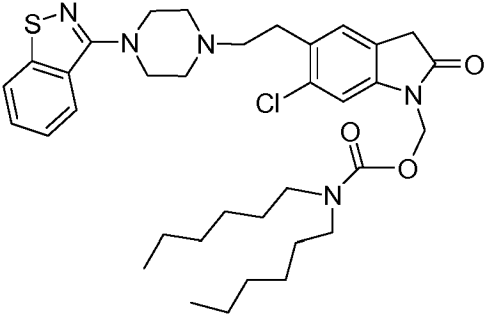
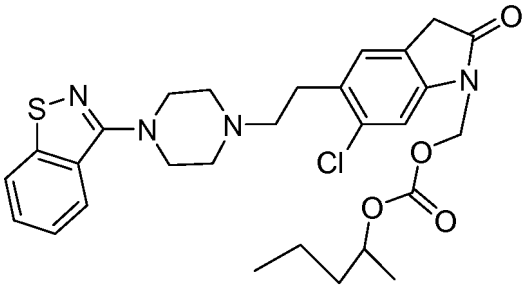
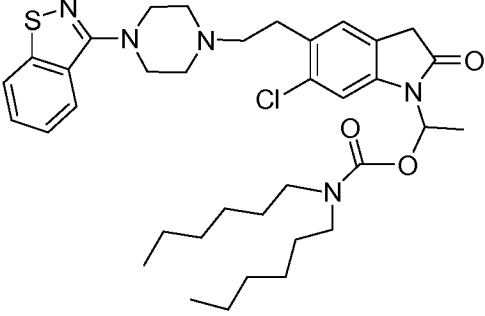
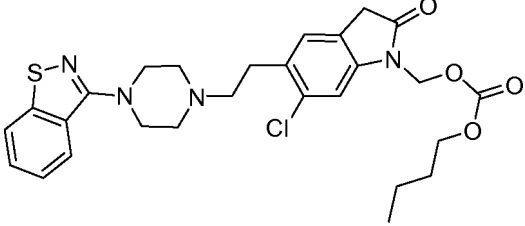
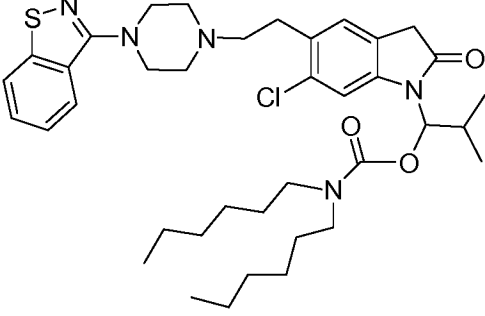
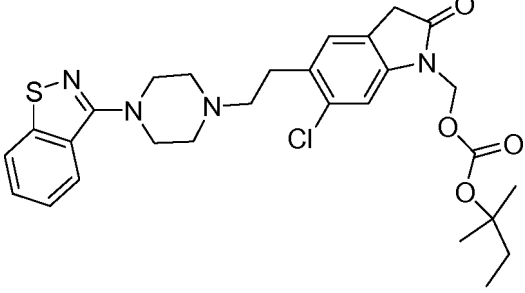
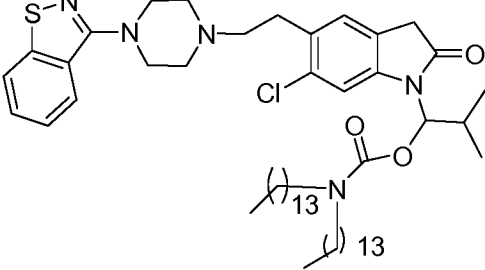
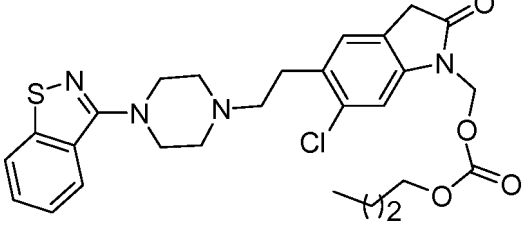
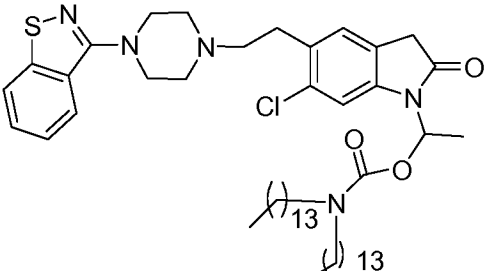
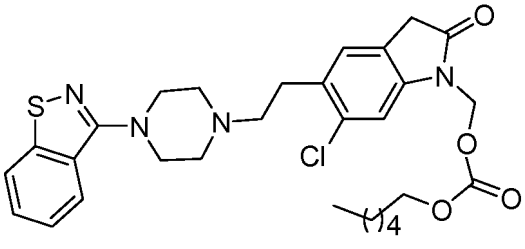
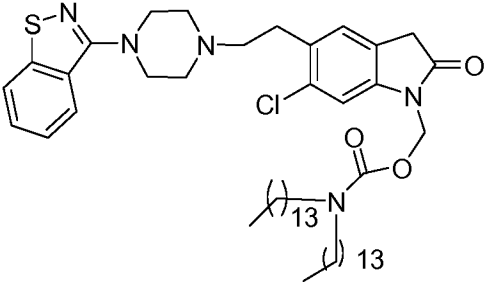
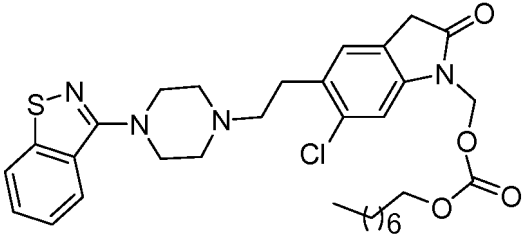
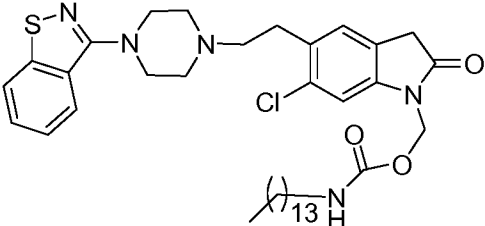
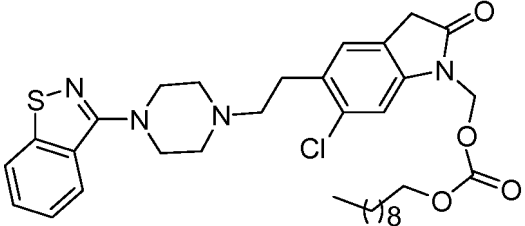
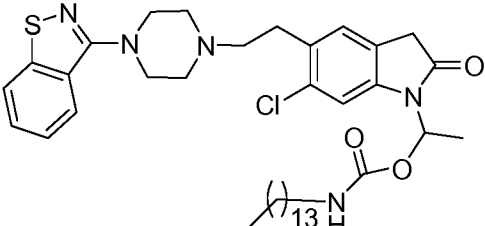
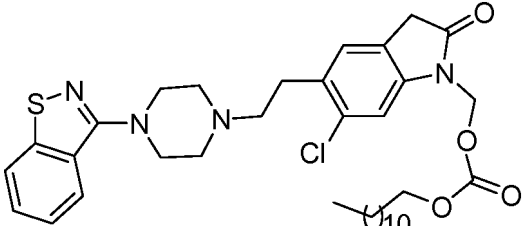
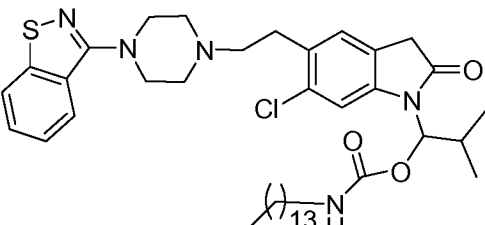
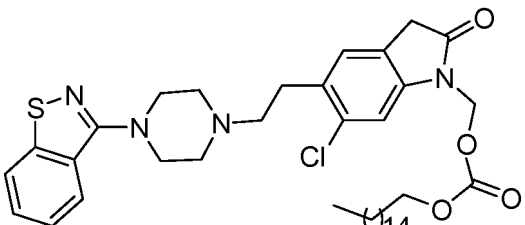
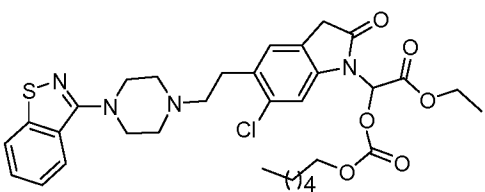
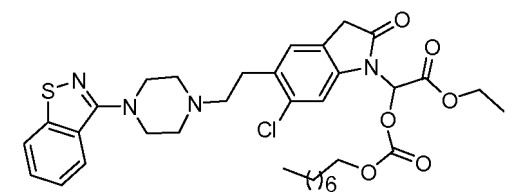
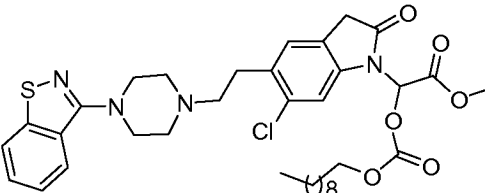
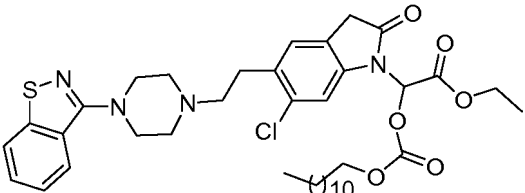
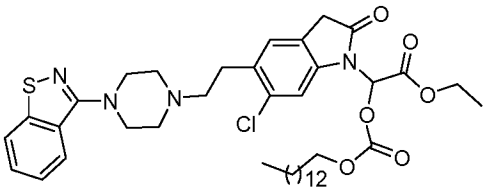
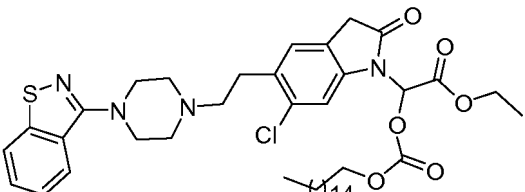
N.º	Estructura	N.º	Estructura
		267	

Tabla C

N.º	Estructura	N.º	Estructura
		321	
		322	
		323	
303		324	
304		325	
305		326	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
306		327	
307		328	
308		329	
309		330	
310		331	
311		332	

N.º	Estructura	N.º	Estructura
312		333	
313		334	
314		335	
315		336	
316		337	

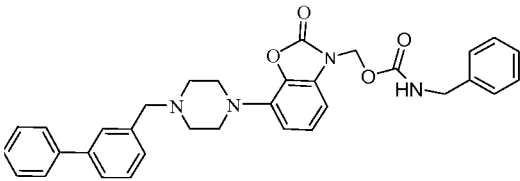
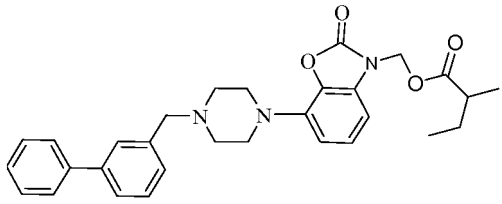
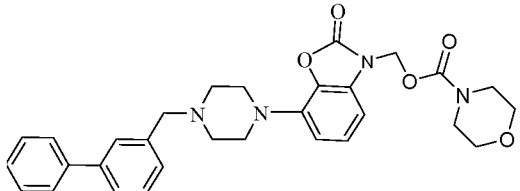
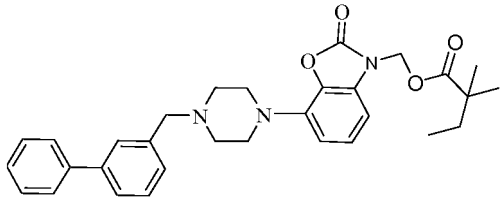
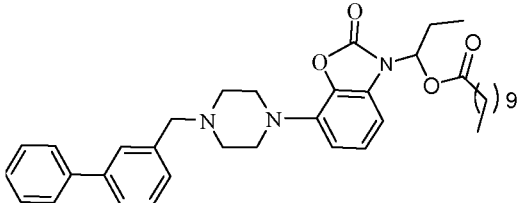
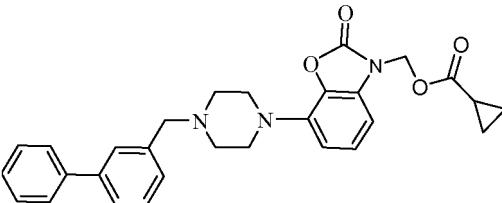
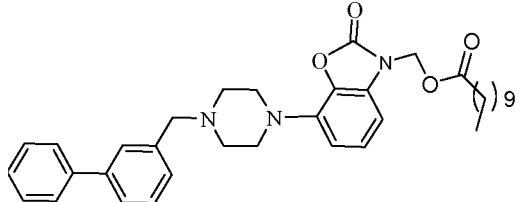
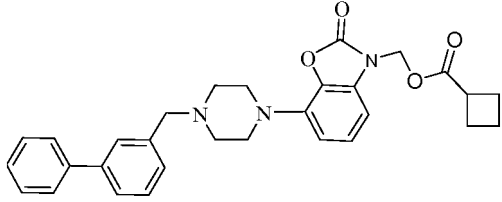
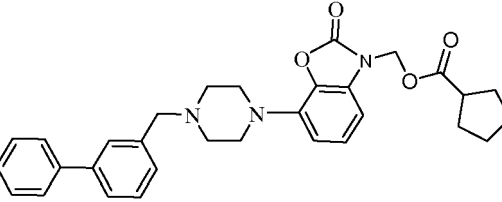
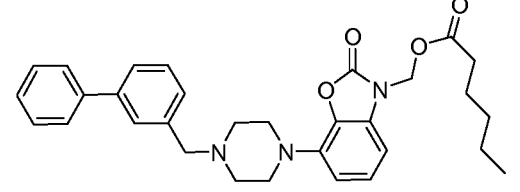
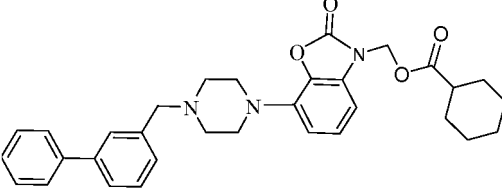
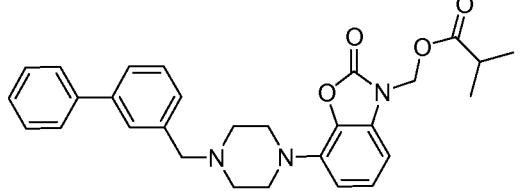
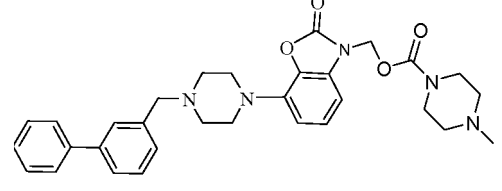
N.º	Estructura	N.º	Estructura
317		338	
318		339	
319		340	
320		341	
342		343	
344		345	
346		347	



N.º	Estructura	N.º	Estructura
348		349	
350		351	
352		353	
354		355	
356		357	

Tabla D

N.º	Estructura		
400		415	
401		416	
402		417	
403		418	
404		419	
405		420	
406		421	
407		422	

N.º	Estructura		
408		423	
409		424	
410		425	
411		426	
		427	
413		428	
414		429	

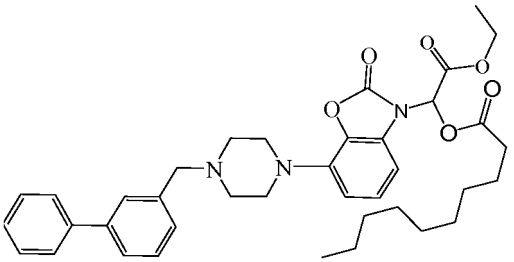
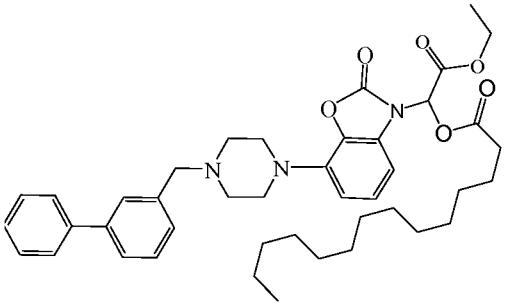
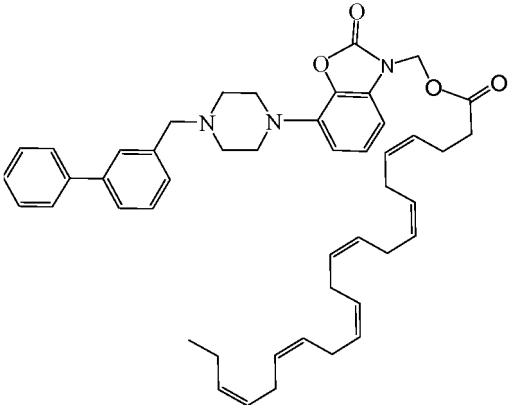
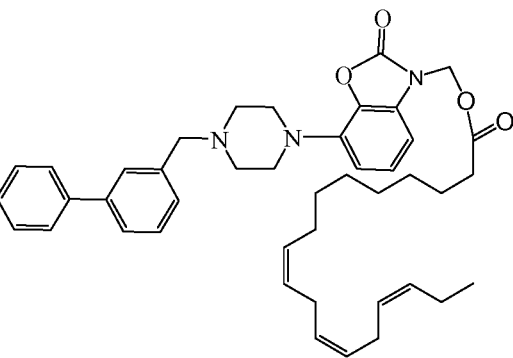
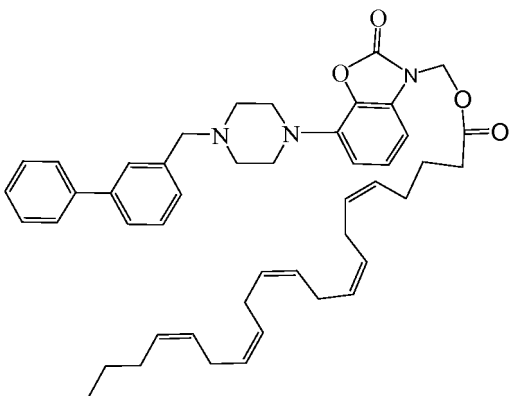
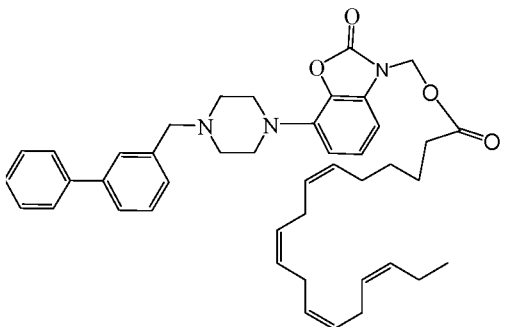
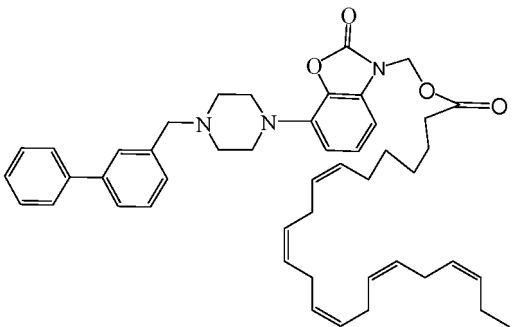
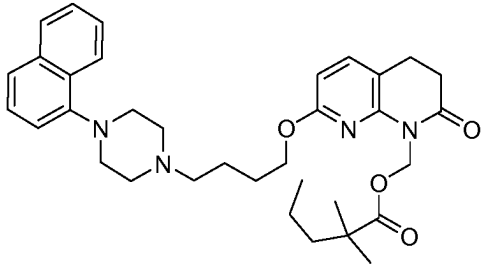
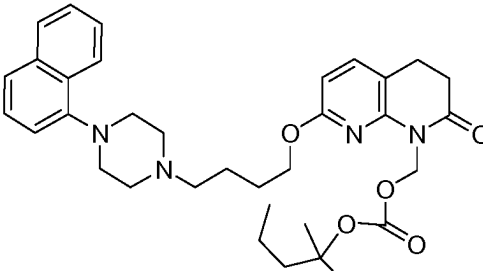
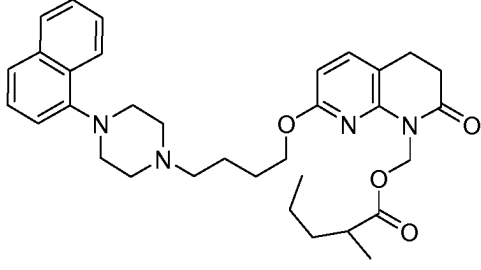
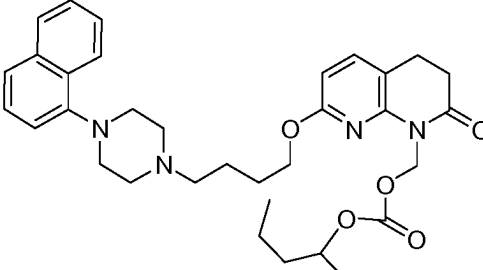
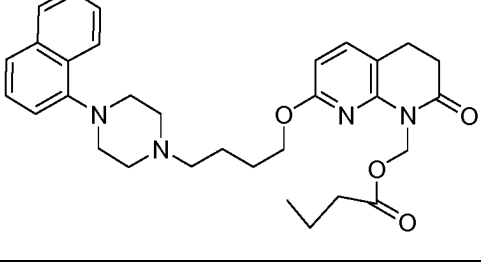
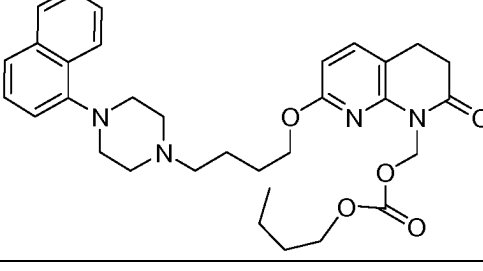
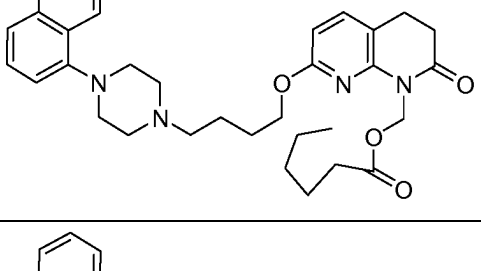
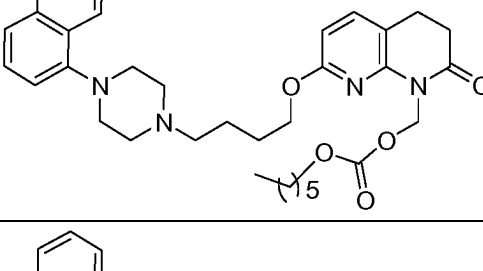
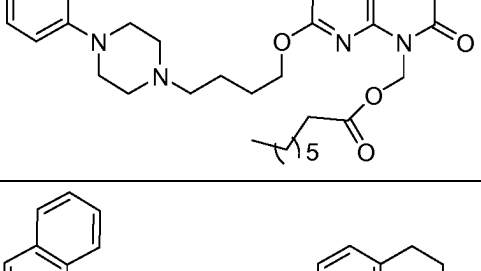
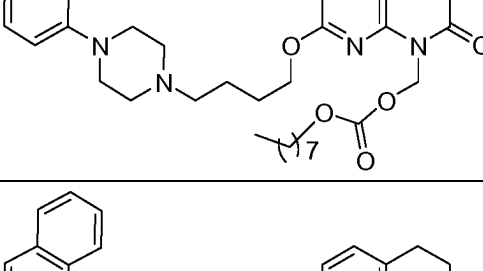
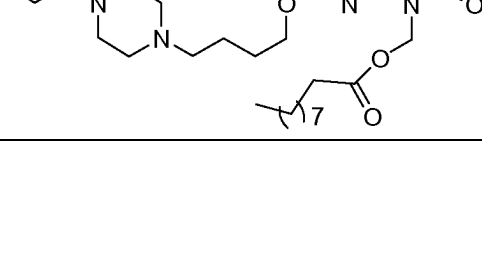
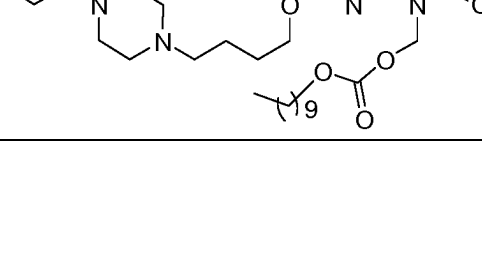
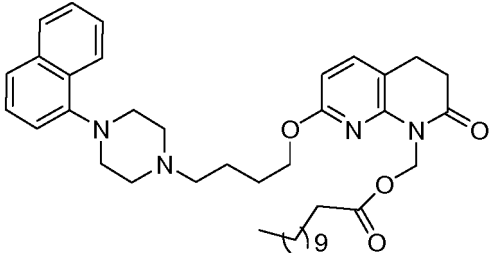
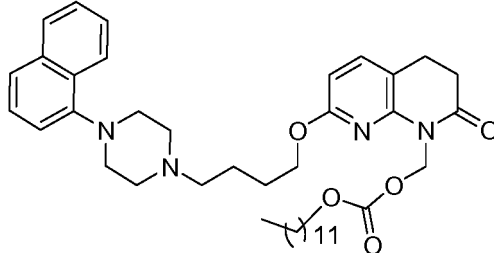
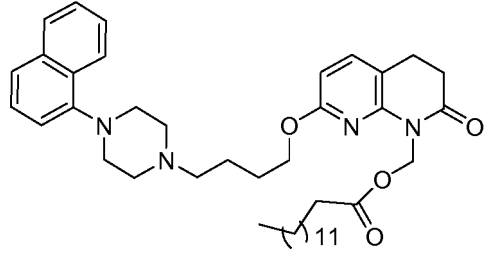
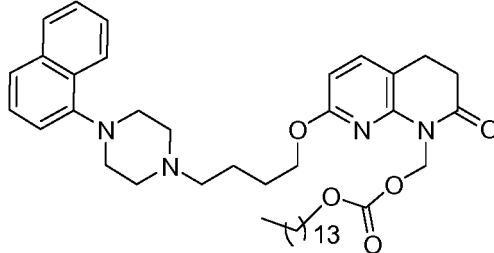
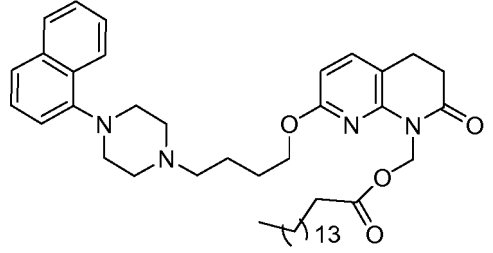
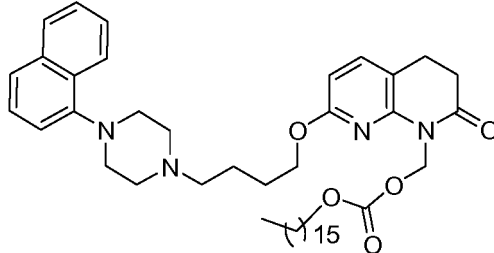
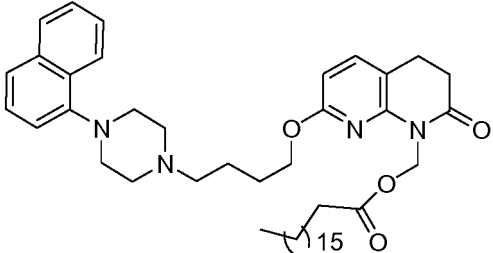
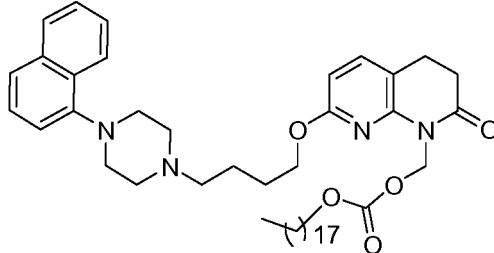
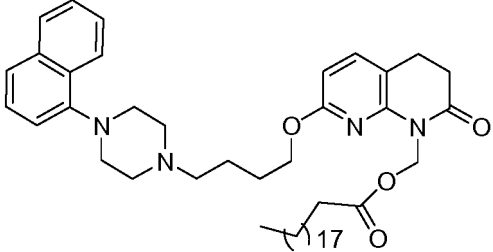
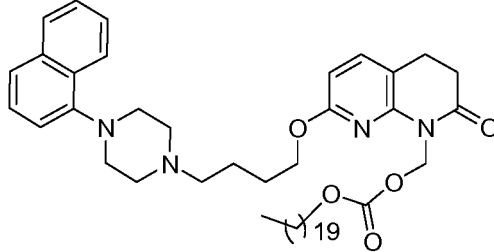
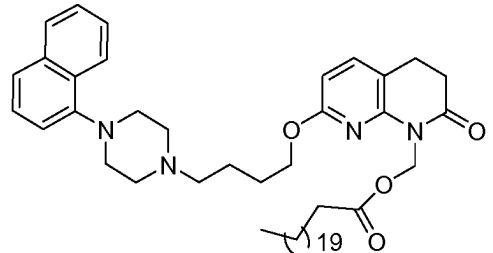
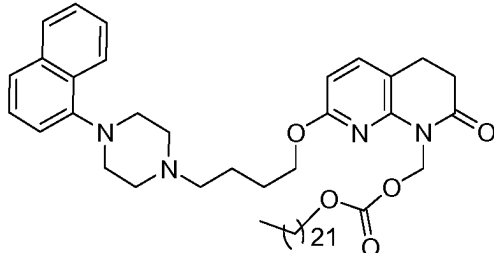
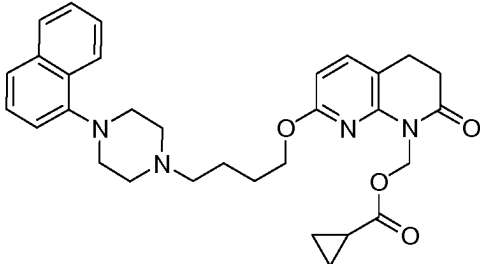
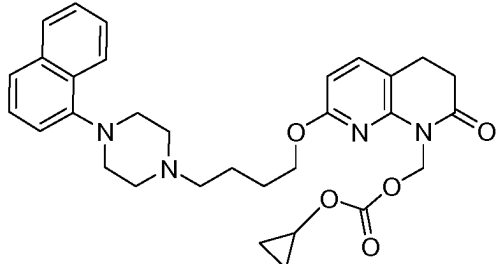
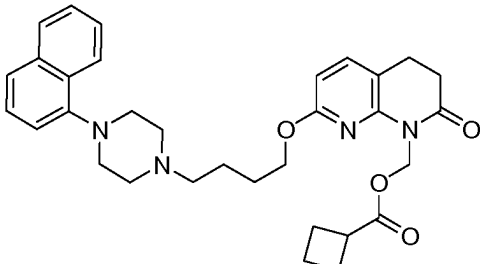
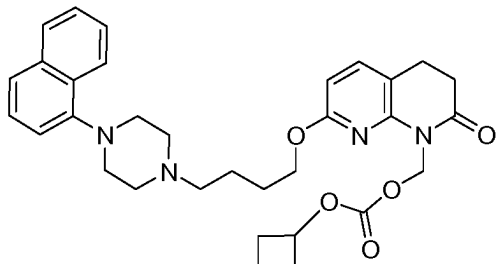
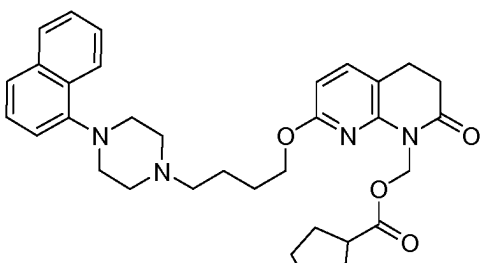
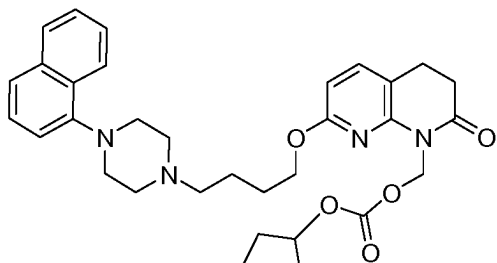
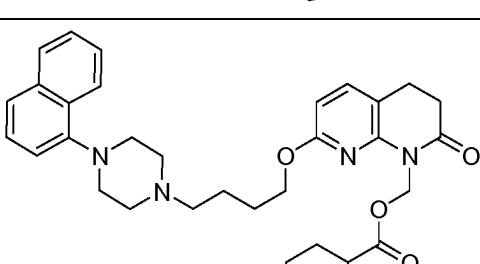
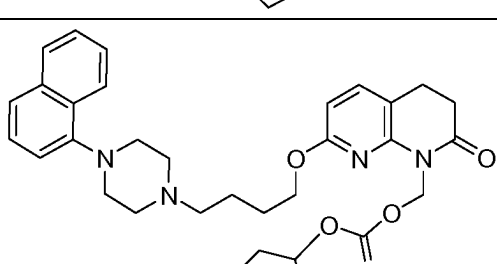
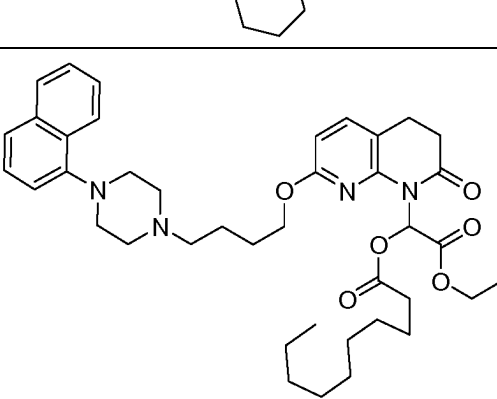
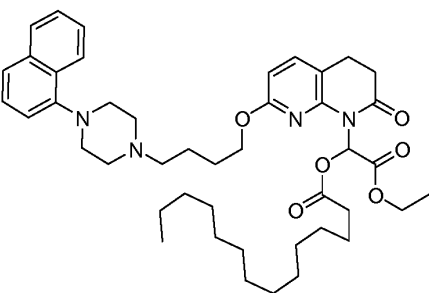
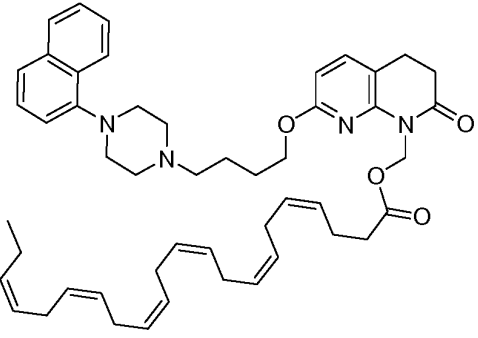
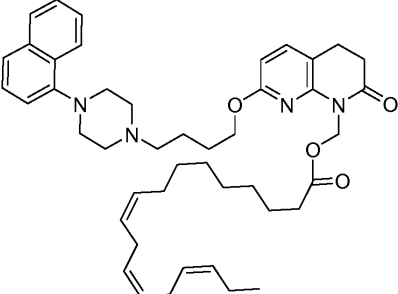
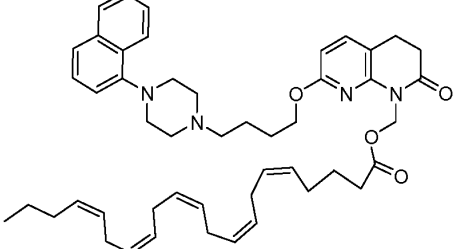
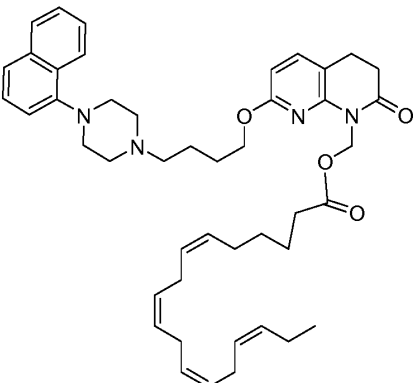
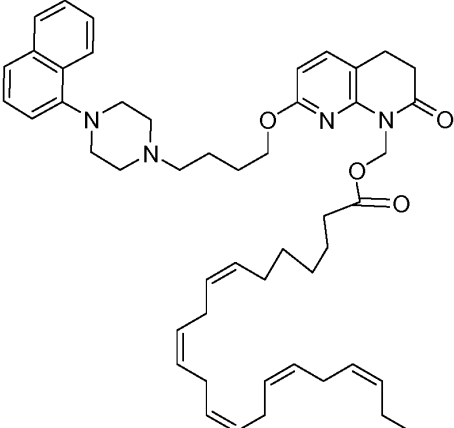
N.º	Estructura		
		431	
432		433	
434		435	
436		437	

Tabla E

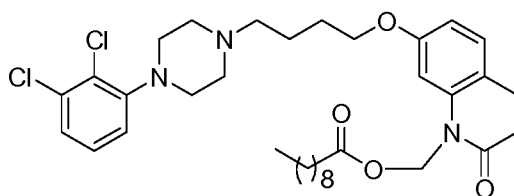
N.º	Estructura		
501		517	
502		518	
503		519	
504		520	
505		521	
506		522	

N.º	Estructura		
507		523	
508		524	
509		525	
510		526	
511		527	
512		528	

N.º	Estructura		
513		529	
514		530	
515		531	
516		532	
		534	

N.º	Estructura		
535		536	
537		538	
539		540	

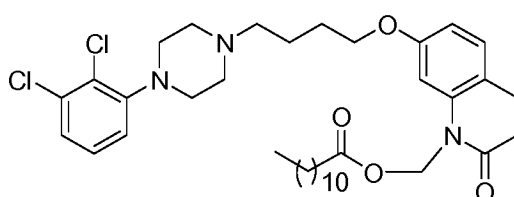
11. Un compuesto de la reivindicación 1, de fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, de fórmula:

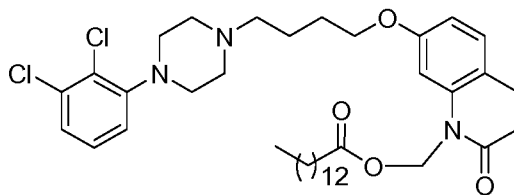


10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

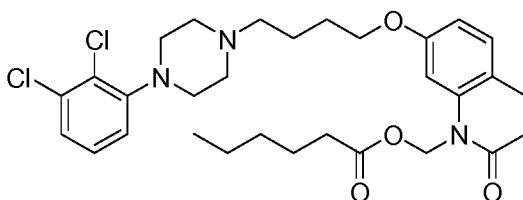


13. Un compuesto de la reivindicación 1, de fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, de fórmula:

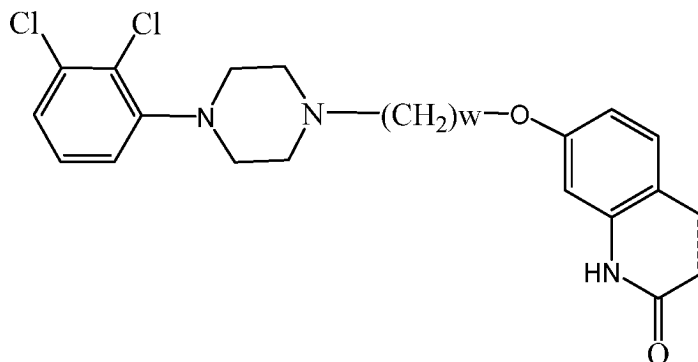


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

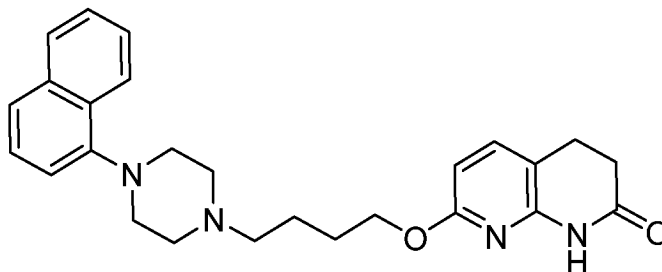
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico.

16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho trastorno es esquizofrenia.

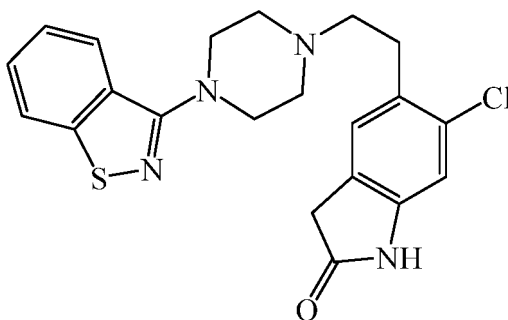
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en un método de liberación sostenida de un compuesto de Fórmula XXIII-V, XXIII-XVIII, XXIII-X o XXIII-XIII:



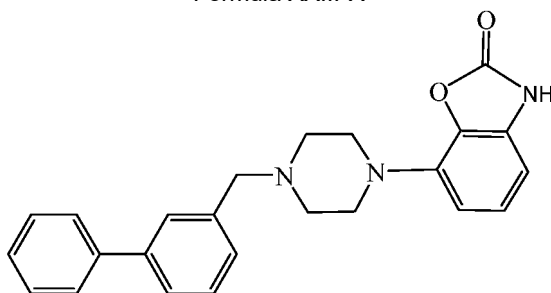
Fórmula XXIII-V



Fórmula XXIII-XVIII

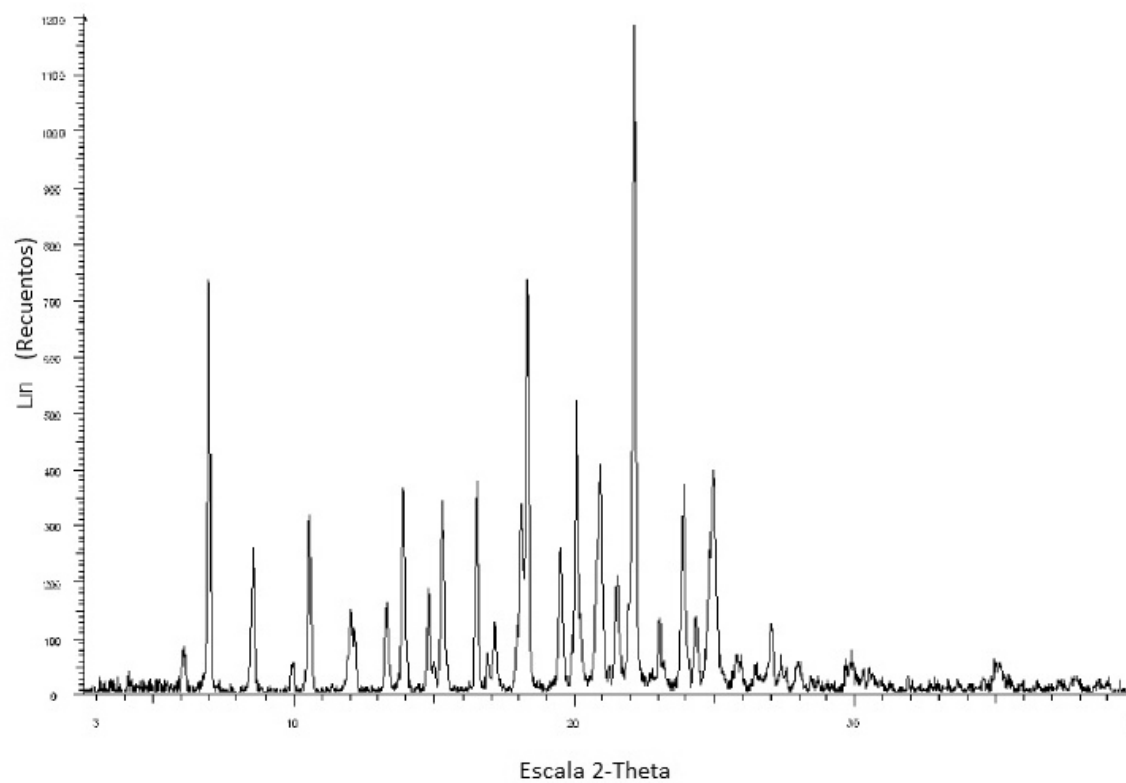


Fórmula XXIII-X



Fórmula XXIII-XIII

- 5 en las que w es como se ha definido en la reivindicación 1; en el que tras su administración al paciente, la liberación del compuesto de Fórmula XXIII-V, XXIII-XVIII, XXIII-X o XXIII-XIII es liberación sostenida.
- 10 18. El compuesto para el uso de la reivindicación 17, en el que la liberación sostenida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de Fórmula XXIII-V, XXIII-XVIII, XXIII-X o XXIII-XIII en el torrente sanguíneo del paciente durante un periodo de al menos aproximadamente 36 horas después de la administración del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- 15 19. El compuesto para el uso de la reivindicación 17, en el que dicho compuesto de Fórmula XXIII-V, XXIII-XVIII, XXIII-X o XXIII-XIII está presente en el torrente sanguíneo del paciente durante un periodo seleccionado entre: al menos 7, 15, 30, 60, 75 o 90 días.
20. El compuesto para el uso de la reivindicación 19, en el que el compuesto se administra mediante inyección.
- 20 21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.



**FIG. 1**

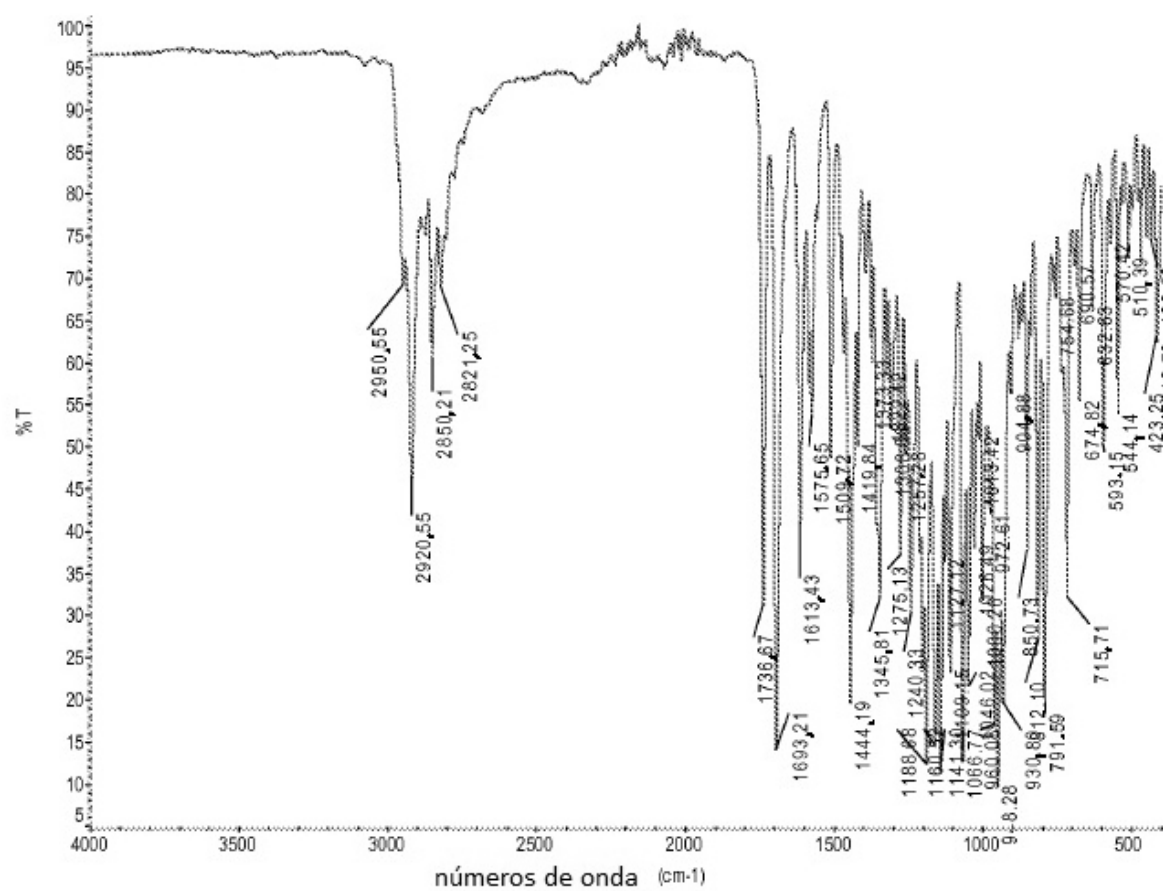


FIG. 2

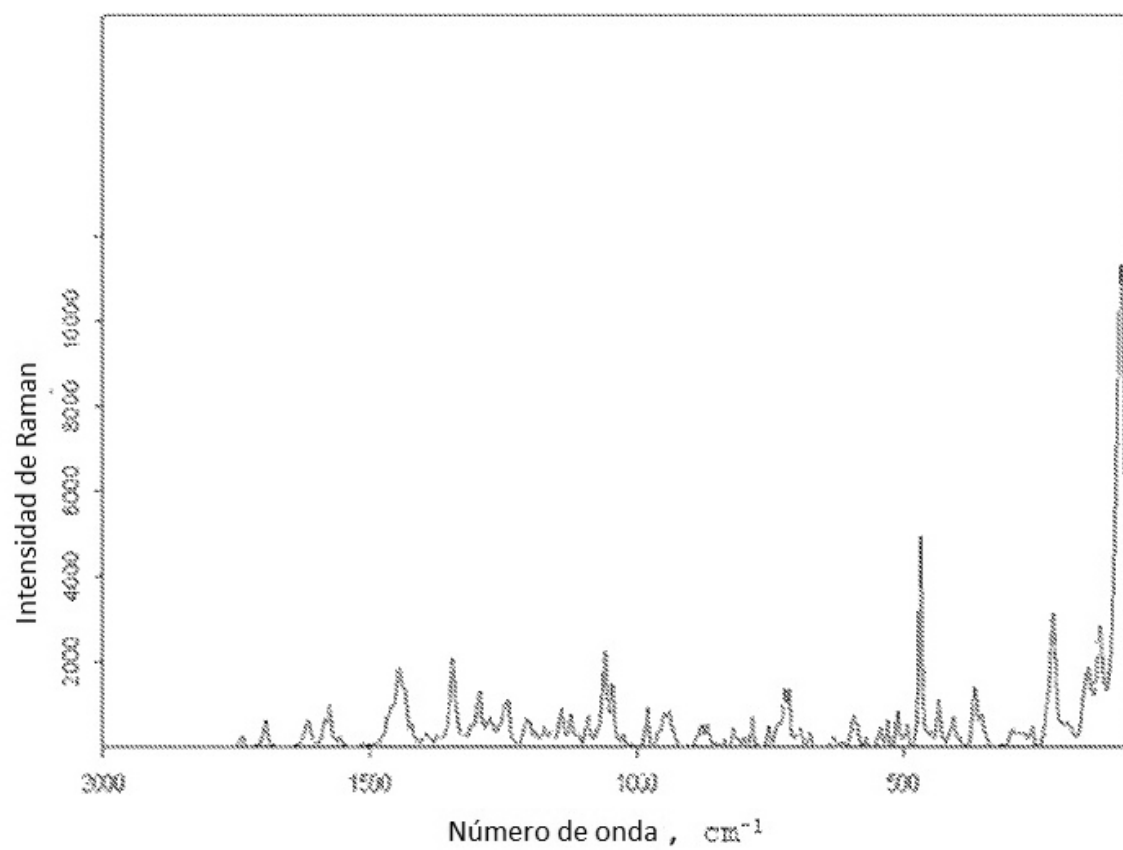


FIG. 3

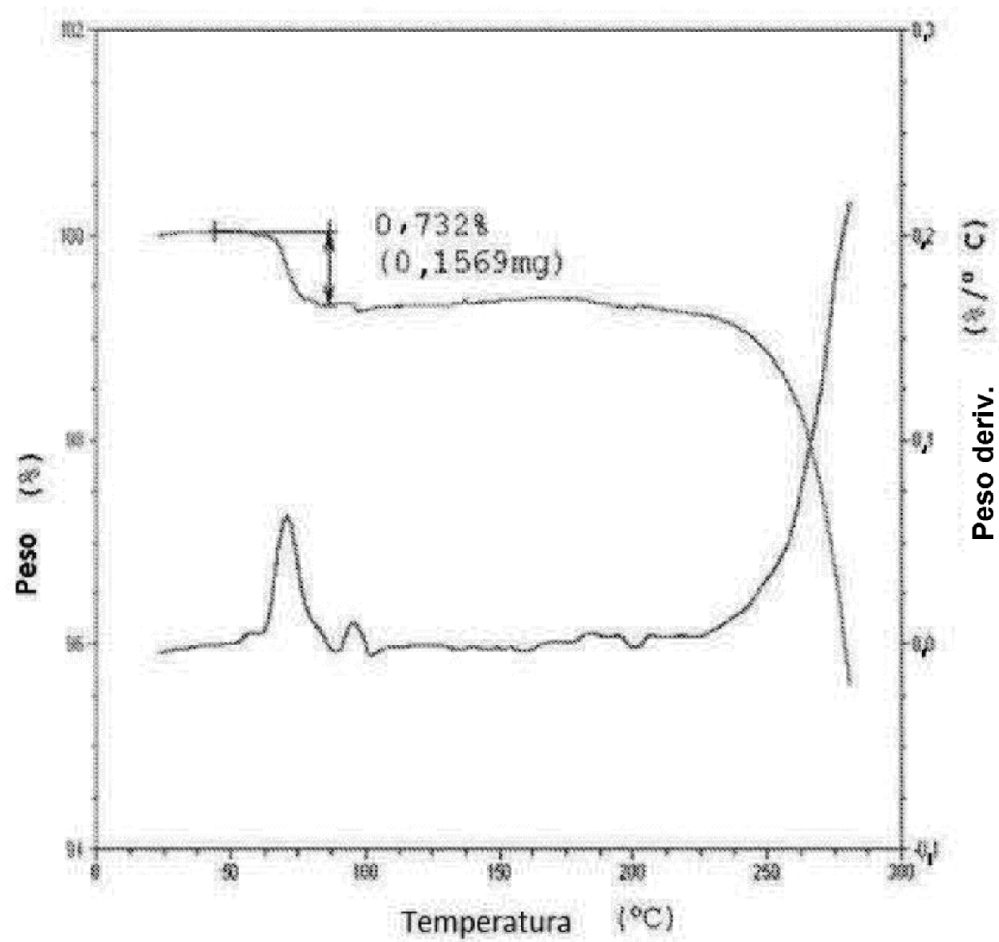


FIG. 4

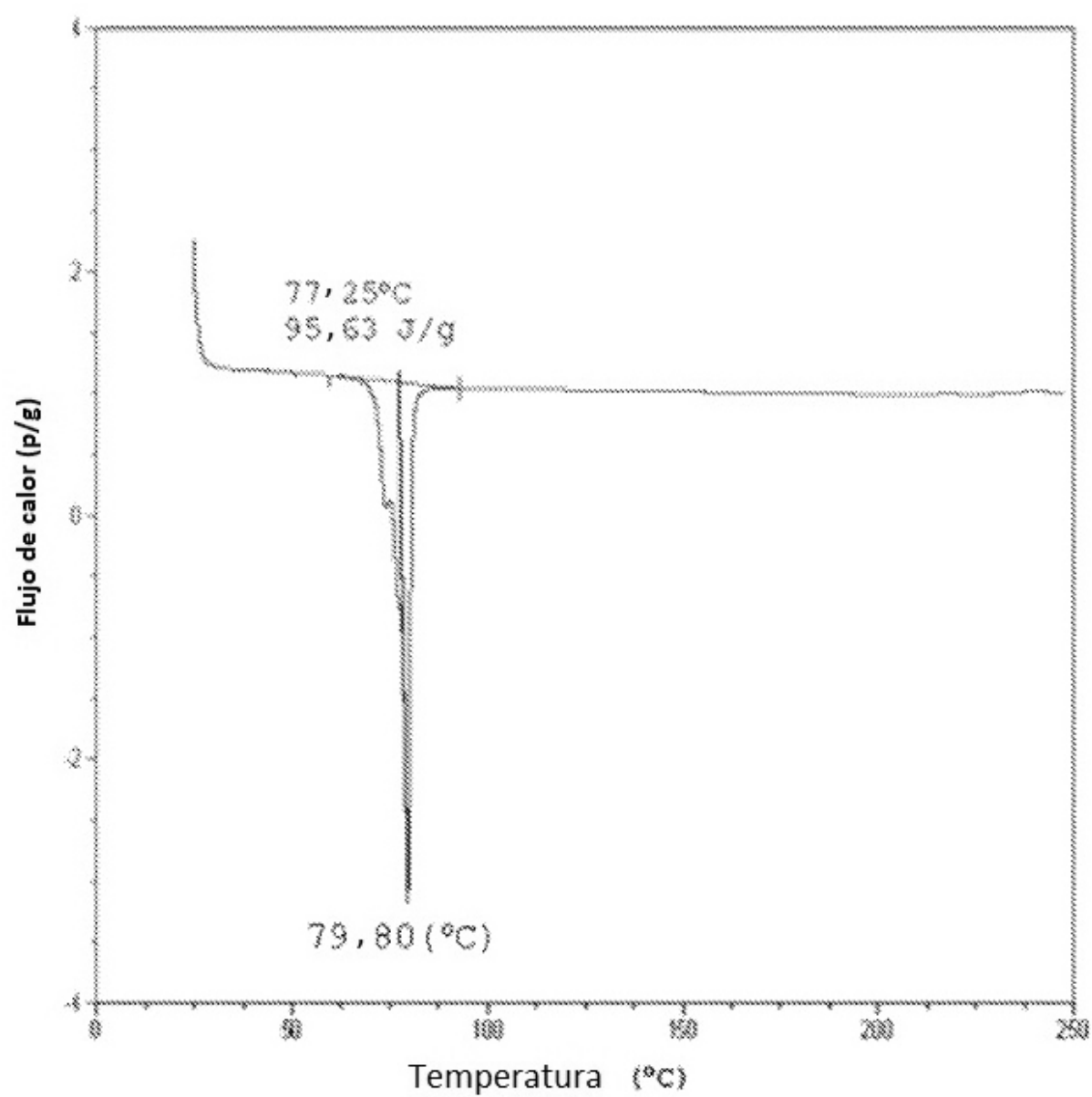


FIG. 5

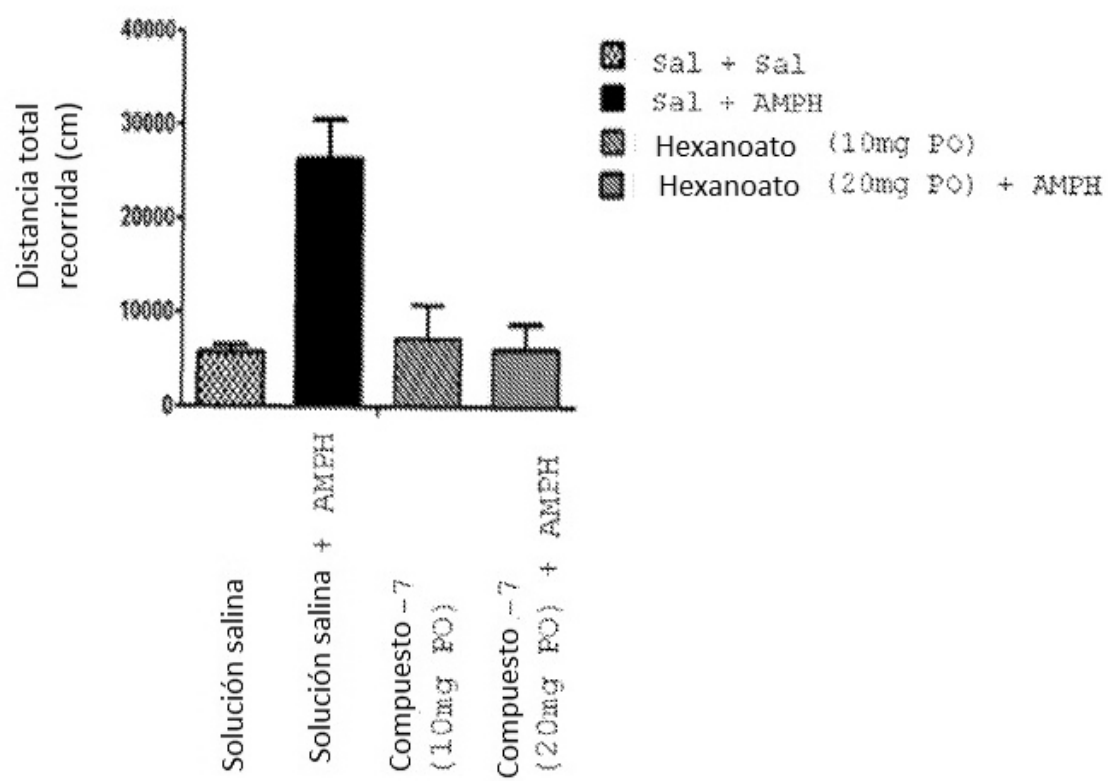


FIG. 6



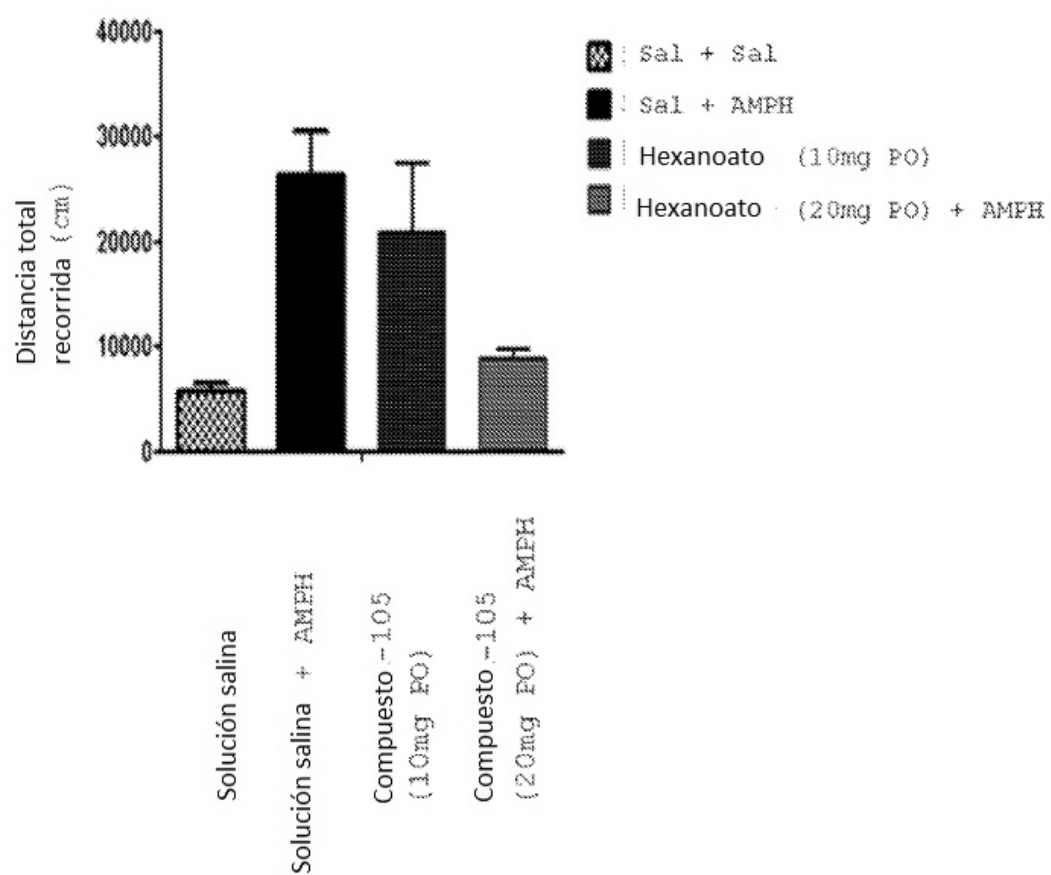


FIG. 7

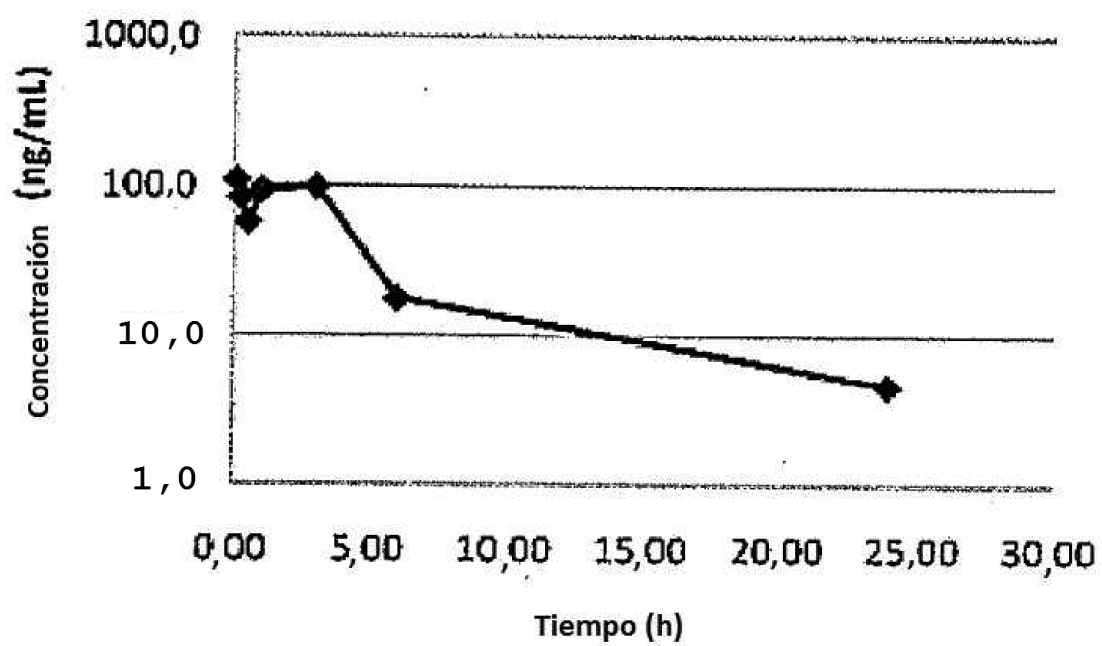


FIG. 8

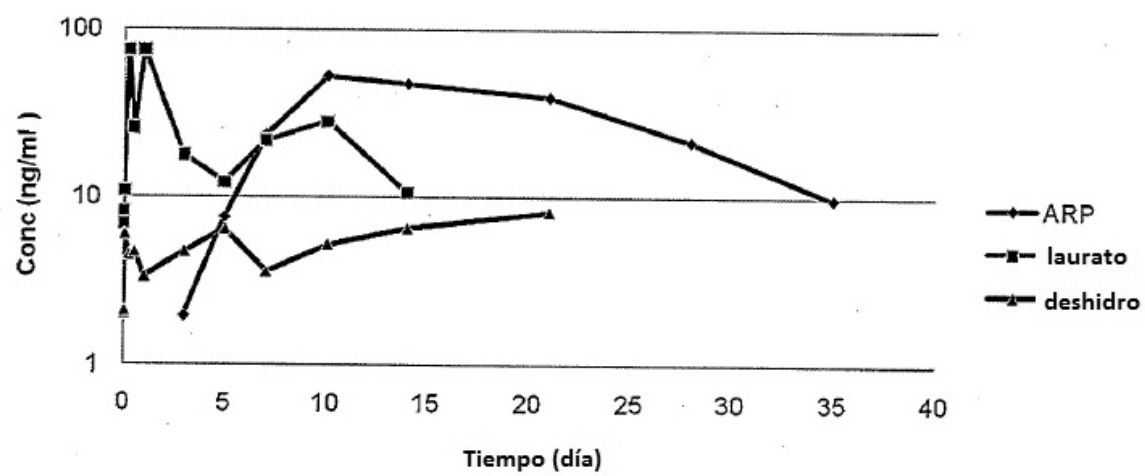


FIG. 9