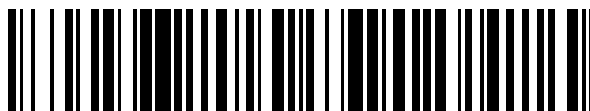


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 361**

51 Int. Cl.:

A61K 31/343	(2006.01)	C07D 221/18	(2006.01)
A61K 31/407	(2006.01)	C07D 491/044	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)	C07D 207/09	(2006.01)
A61K 31/452	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
A61K 31/473	(2006.01)	C07D 211/52	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 307/87	(2006.01)
A61K 31/551	(2006.01)		
C07F 9/6561	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2010 PCT/US2010/062078**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011 WO11084846**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2010 E 10842754 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2521711**

54 Título: **Profármacos de sales de amonio cuaternario**

30 Prioridad:

07.01.2010 US 293124 P
07.01.2010 US 293153 P
07.01.2010 US 293171 P
07.01.2010 US 293163 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ALMARRSON, ORN;
BLUMBERG, LAURA, COOK y
REMENAR, JULIUS, F.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 647 361 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

Profármacos de sales de amonio cuaternario

5 ANTECEDENTE DE LA INVENCION

(i) Campo de la Invención

10 La presente invención se refiere a sistemas de suministro de profármacos para fármacos que contienen aminas terciarias.

(ii) Antecedentes de la Invención

15 Los sistemas de suministro de fármacos frecuentemente son críticos para la seguridad, administración efectiva de un agente biológicamente activo. Quizás la importancia de estos sistemas se observa mejor cuando se tienen en cuenta la dosificación consistente y el cumplimiento del paciente. Por ejemplo, reducir el requerimiento de dosificación para un fármaco a partir de cuatro veces al día hasta una única dosis por día tendría valor significativo en términos de asegurar el cumplimiento del paciente y la optimización de la terapia.

20 La optimización de la biodisponibilidad de un fármaco tiene muchos beneficios potenciales. Para conveniencia del paciente y cumplimiento mejorado se reconoce en general que se desean dosificaciones menos frecuentes. Al extender el período a través del cual se libera el fármaco, se espera una mayor duración de acción por dosis. Esto conducirá luego a una mejora general de los parámetros de dosificación tal como tener un fármaco de una vez al día en el que anteriormente ha requerido una dosificación de cuatro veces al día o una vez a la semana o incluso menos
25 frecuentemente cuando la dosificación diaria se requería anteriormente. Actualmente muchos fármacos tienen 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 24 horas. Extender el periodo a través del cual se liberan estos fármacos podría ser beneficioso.

30 Una de las consideraciones fundamentales en la terapia de fármacos implica la relación entre los niveles sanguíneos y la actividad terapéutica. Para la mayoría de fármacos, es de vital importancia que los niveles en suero permanezcan entre una concentración mínimamente efectiva y un nivel potencialmente tóxico. En términos farmacocinéticos, los picos y valles de un nivel sanguíneo del fármaco se adaptan idealmente bien dentro de la ventana terapéutica de las concentraciones de suero. Para determinados agentes terapéuticos, esta ventana es
35 suficientemente estrecha de tal manera que la formulación de dosificación se hace crítica.

En un intento por superar la necesidad de perfiles de biodisponibilidad mejorados, se han desarrollado diversas tecnologías de modulación de liberación de fármacos. Se han utilizado recubrimientos entéricos como un protector de farmacéuticos en el estómago y agentes activos de microencapsulación que utilizan microesferas protenoides, liposomas o polisacáridos que han sido efectivos en abatir la degradación enzimática del agente activo. También se han utilizado adyuvantes que inhiben enzimas para evitar la degradación enzimática.

40 Un amplio rango de formulaciones farmacéuticas proporciona liberación sostenida a través de la microencapsulación del agente activo y Amidas en ácidos dicarboxílicos, aminoácidos modificados o aminoácidos térmicamente condensados. También se pueden entremezclar aditivos que presentan liberación lenta con una gran matriz de agentes activos en formulaciones de comprimidos.

Aunque las tecnologías de recubrimiento entérico y microencapsulación imparten estabilidad mejorada y propiedades de liberación en el tiempo para sustancias de agente activo estas tecnologías padecen de diversos inconvenientes. La incorporación del agente activo es frecuentemente dependiente de la difusión en la matriz de microencapsulación, que puede no ser cuantitativa y puede complicar la reproducibilidad de la dosificación.

Adicionalmente, los fármacos encapsulados se basan en la difusión externa de la matriz, degradación de la matriz, o ambos que es altamente dependiente 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, desafortunadamente, pueden liberar al agente activo en ráfagas con agente activo limitado disponible para liberación sostenida. Adicionalmente, en algunas tecnologías, no es confiable el control del proceso de degradación requerido para liberación del agente activo. Por ejemplo, un agente activo entéricamente recubierto depende del pH para liberar el agente activo y, debido a la variabilidad del pH y el tiempo de residencia, es difícil controlar el índice de liberación.

60 Diversos sistemas de suministro de fármacos implantables han utilizado polipéptidos de adhesión a fármacos. Adicionalmente, otros portadores poliméricos grandes que incorporan fármacos en sus matrices se utilizan como implantes para liberación gradual del fármaco. Sin embargo, otra tecnología combina las ventajas de la unión de fármaco covalente con la formación de liposomas en el que se une el ingrediente activo a películas de lípidos altamente ordenados.

65

Sin embargo, subsiste la necesidad de un sistema de suministro de agente activo que sea capaz de suministrar determinados agentes activos que no han sido formulados hasta ahora o son difíciles de formular en una formulación de liberación sostenida para liberación durante un período de tiempo sostenido y que es conveniente para dosificar pacientes.

5 Se sabe que las aminas terciarias son extremadamente importantes en diversas clases de compuestos de descubrimiento de fármacos. Muchos de estos fármacos son útiles en áreas terapéuticas tal como por sus efectos en el sistema nervioso central (SNC) de un paciente que se beneficiaría de las formulaciones de liberación sostenida.

10 Se han derivado fármacos que contienen aminas terciarias para formar compuestos que mejoran la solubilidad del fármaco que contiene aminas terciarias parientes y mejoran la orientación del fármaco en el cuerpo y liberan finalmente el fármaco pariente en su forma original para acción farmacológica. Estos compuestos derivados de fármacos parientes que contiene aminas terciarias se denominan en la técnica anterior como "sistemas de suministro", "sistemas de suministro transitorio", "profármacos" o moduladores y comprenden sales de amonio cuaternario de compuestos de fármacos parientes que son lábiles para división química y/o enzimática in vivo.

15 Sin embargo, los derivados, moduladores y profármacos de fármacos que contienen aminas terciarias parientes de la técnica anterior se relacionan con el aumento de solubilidad de estos fármacos, que protegen grupos funcionales lábiles de los fármacos parientes y alcanzan liberación rápida del fármaco pariente del grupo funcional del profármaco con mínima toxicidad. Hasta ahora no ha habido profármacos de fármacos que contienen aminas terciarias que proporcionan liberación sostenida o cinéticas de orden cero al, por ejemplo, reducir la solubilidad del fármaco pariente. Existe una reconocida necesidad de suministro sostenible de profármacos que contienen aminas terciarias que reducen el requerimiento de dosificación diaria y permiten la liberación controlada y sostenida del profármaco que contiene aminas terciarias parientes y también evita irregularidades de liberación y formulaciones complicadas encontradas con los procedimientos de liberación sostenida controlada de disolución normal.

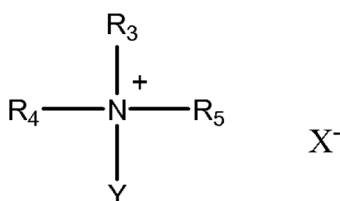
20 El documento U.S. 6608084 divulga aza-biciclos y sus profármacos, que incluyen su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y su uso farmacéutico en el tratamiento de Estados de enfermedad modulados por la inhibición de adhesión celular. El documento WO 2005/079807 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un antipsicótico atípico y profármacos de los mismos. Krise et al (J. Med. Chem., 42, 1999, 3094-3100) divulga profármacos N-fosfonooximetilo de fármacos que contienen aminas terciarias, que incluyen loxapina antipsicótica. El documento U.S. 2009/053329 divulga la coadministración de agonistas o antagonistas inversos del receptor 5-HT_{2A} con antipsicóticos.

35 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención logra esto al extender el período durante el cual un fármaco pariente que contiene aminas terciarias se libera y absorbe después de administración al paciente y proporciona una mayor duración de acción por dosis de lo que se espera actualmente. En una realización, los compuestos adecuados para uso en los métodos de la invención son sales de amonio cuaternario lábiles o fármacos parientes que contienen aminas terciarias que se derivan a través de grupos funcionales de moduladores ligados a aldehídos que reducen la solubilidad polaridad del compuesto de profármaco cuando se compara con el fármaco pariente no derivado.

45 Adicionalmente, se ha descubierto que la reducción o eliminación de la dependencia del pH de la solubilidad de los compuestos de profármaco de la invención en relación a sus fármacos parientes se puede explotar en formas novedosas. La solubilidad reducida del profármaco de la invención se mantiene incluso si el profármaco se administra en un ambiente de pH fluctuante tal como se encontraría en el estómago o en el sitio de inyección. La independencia del pH de la solubilidad acuosa para un profármaco de la invención también reduce o elimina el problema de "descarga de dosis" (es decir, la liberación rápida indeseable del agente activo luego de administración de una formulación de liberación sostenida) que puede ocurrir en una formulación de liberación sostenida que es susceptible a cambios en la solubilidad en respuesta a las fluctuaciones en el pH del entorno circundante. Las propiedades físicas, químicas y de solubilidad de los profármacos se pueden modular adicionalmente mediante la elección de un contraión X⁻.

55 En una realización, la invención proporciona un compuesto profármaco de un fármaco pariente que contiene aminas terciarias en el que dicho compuesto de profármaco del fármaco pariente tiene la fórmula III:



Fórmula III,

en el que

R₃, R₄ y R₅, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un profármaco que contiene aminas terciarias en el que el fármaco pariente es asenapina u olanzapina;

5

Y es:

C(R₇R₈)OC(O)R₉, en el que R₇ y R₈ cada uno son independientemente hidrógeno, metilo o etilo;

10 R₉ es:

- i) alquilo C₁-C₂₄ ramificado, sustituido o no sustituido;
- ii) alqueno C₂-C₂₄ ramificado, sustituido o no sustituido;
- 15 iii) alquino C₂-C₂₄ ramificado, sustituido o no sustituido; o
- iv) cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido;

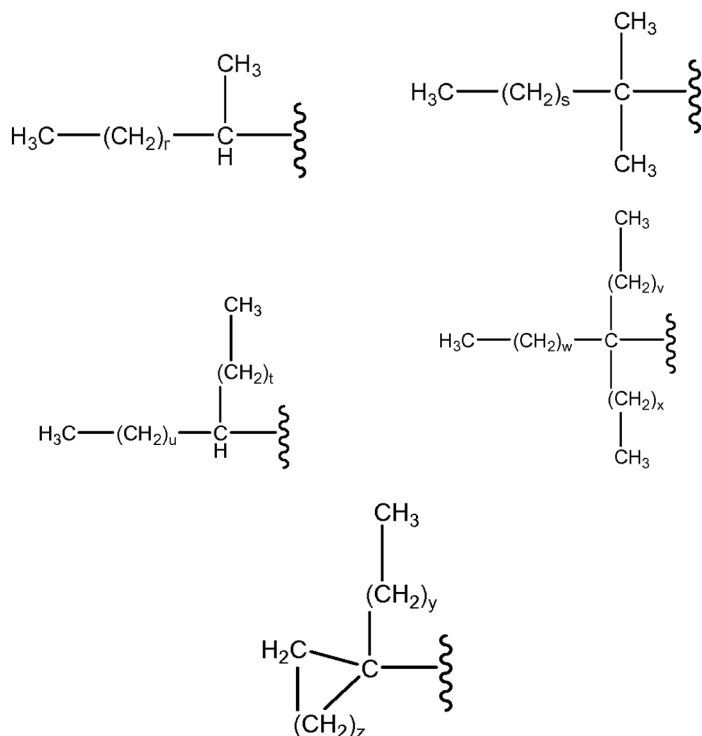
20 X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable;

en el que el término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico seleccionado de: halo, alquilo alquenos, alquino, arilo, heterociclilo, tior,
 25 alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, Nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxi alquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo acilamínico, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico arilo, heteroarilo, heterociclo y alifático; y

30 en el que el compuesto de profármaco tiene solubilidad acuosa inferior en un pH como se compara con la solubilidad acuosa del fármaco pariente en el mismo pH de referencia en el que el pH de referencia es un pH en el que el fármaco pariente se protona completamente.

En una realización, R₉ es un grupo alquilo ramificado que corresponde a una de las fórmulas de adelante.

35

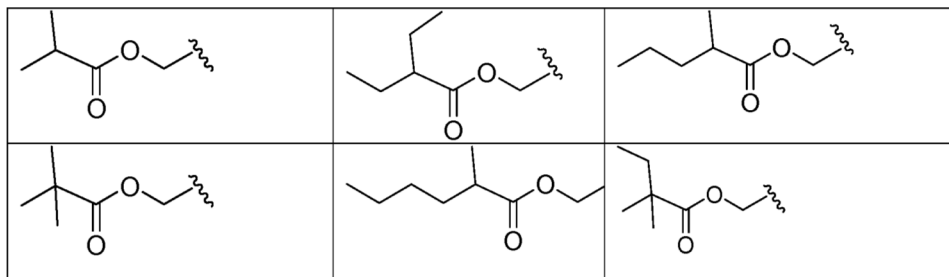


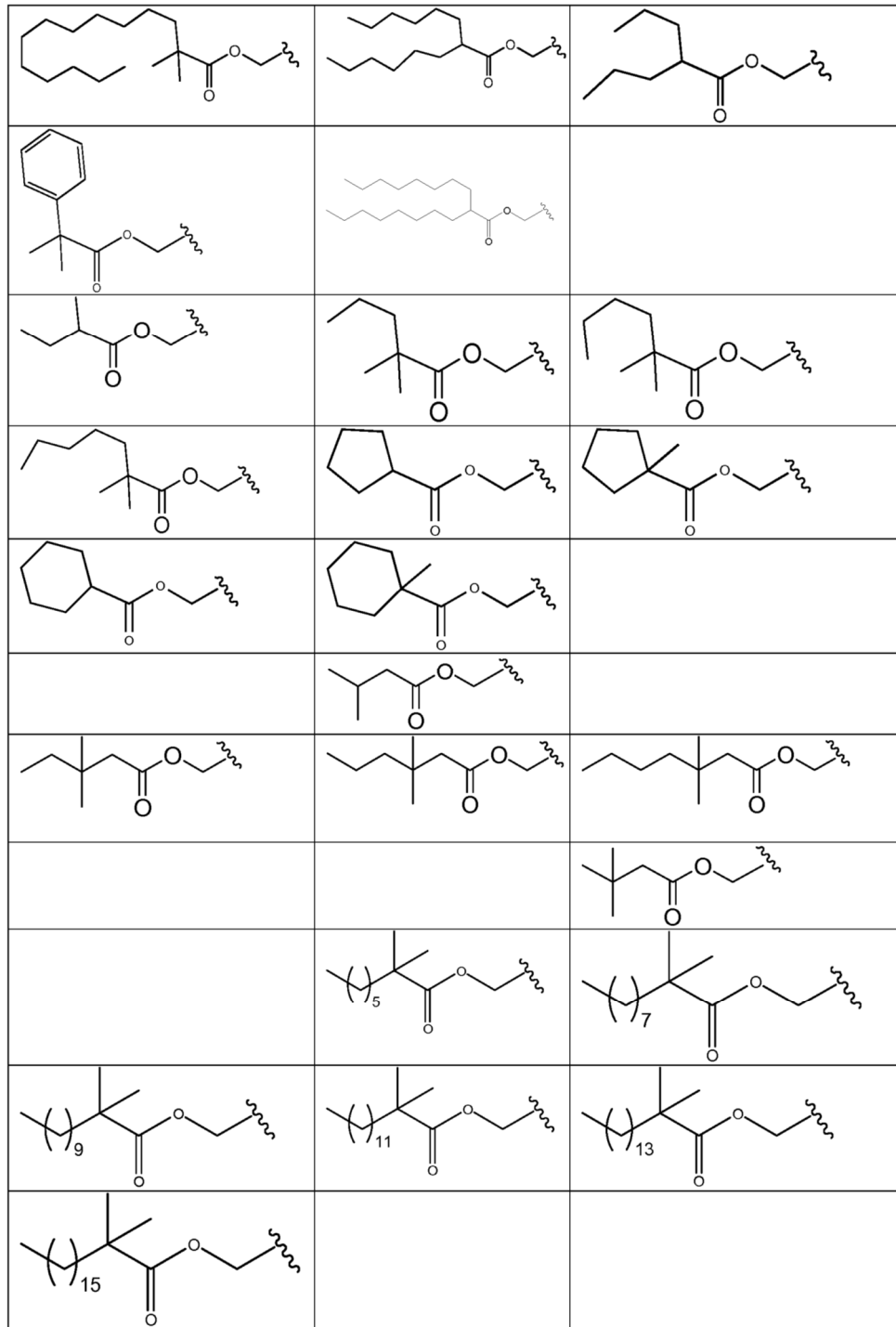
40

En estos grupos, r es 0 a 21 y s es 0 a 20. Cada uno de t y u es independientemente 0 a 21, siempre que la suma de t y u sea de 0 a 21. Cada uno de v, w y x es independientemente 0 a 20, siempre que la suma de v, w y x esté entre 0 a 20.

z es un entero de 1 a 10 y y es un entero de 0 a 20, siempre que la suma de z y y esté entre 1 y 21. Preferiblemente, r es un entero de 1 a 21; s es un entero de 1 a 20; la suma de t y u está entre 5 a 21; la suma de v, w y x es de 4 a 20; y la suma de y y z es de 4 a 21.

5 En determinadas realizaciones, Y se selecciona a partir de las siguientes estructuras:





5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de profármaco en la fórmula III para uso en un método para reducir el efecto secundario de la sedación o coma en un paciente cuando se compara con la sedación o coma provocada por la administración del fármaco pariente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de profármaco de la fórmula III para uso en un método de suministro sostenido independiente del pH.

10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de profármaco de la fórmula III, que comprende adicionalmente un sistema de suministro de matriz polimérica para suministrar el profármaco en el que el sistema es capaz de minimizar la dimensión hidrolítica acelerada del profármaco al minimizar la exposición del profármaco al agua.

El término "lábil" como se utiliza aquí se refiere a la capacidad de la forma de la sal de amonio cuaternario de un fármaco pariente que contiene aminos terciarios para experimentar división enzimática y/o química in vivo liberando por lo tanto el fármaco pariente que contiene la amina terciaria original. Como se utiliza aquí el término "profármaco" significa el compuesto derivado de sal de amonio cuaternario lábil de un fármaco pariente que contiene iminas terciarias o que contiene aminos terciarios que cuando se administran a un paciente in vivo se dividen mediante hidrólisis química y/o enzimática liberando por lo tanto el grupo funcional del fármaco pariente de tal manera que una cantidad suficiente del compuesto destinado a ser suministrado al paciente está disponible para su uso terapéutico pretendido en una forma de liberación sostenida. Como se utiliza aquí el término "fármaco pariente" significa cualquier compuesto químico que es útil en la prevención, diagnóstico, tratamiento, o cura de enfermedad para el alivio del dolor o para controlar o mejorar la causa subyacente o los síntomas asociados con cualquier trastorno fisiológico o patológico en humanos o animales. Aunque se puede preferir una forma isomérica específica de un fármaco pariente para uso en el tratamiento, el término "fármaco pariente" como se utiliza aquí está destinado a abarcar todos los isómeros del fármaco pariente. Un "fármaco pariente que contiene aminos terciarios" es un fármaco pariente que comprende un grupo funcional de aminos terciarios que comprende aminos terciarios alifáticos, aminos terciarios cíclicos y aminos terciarios aromáticos. Una "fármaco pariente que contiene iminas terciarias" es cualquier grupo pariente que comprende un grupo funcional imina, es decir, un doble enlace de nitrógeno carbono. Se utiliza un "fármaco pariente sustituido" aquí para significar un fármaco pariente que se "sustituye" ya que el término se define aquí. Fármacos parientes se pueden sustituir para los propósitos de estabilización del fármaco parientes durante la preparación del profármaco o para propósitos de estabilización del profármaco de la invención para cualquier propósito que incluye la administración a un paciente.

Los compuestos de profármacos de la invención se pueden utilizar para tratar cualquier afección para el que sea útil el fármaco pariente que contiene aminos terciarios.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

El anterior objetivo y otros objetivos, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de las realizaciones preferidas de la invención, como se ilustra en los dibujos acompañantes en los que similares caracteres de referencia se refieren a las mismas partes a través de diferentes vistas. Los dibujos no necesariamente están a escala, en cambio se hace énfasis en ilustrar los principios de la invención:

Figura 1: Estabilidad de solución de profármaco octanoato asenapina como una función del pH;

35 Figura 2: Estabilidad de solución de profármaco pivalato asenapina como una función del pH;

Figura 3: Análisis farmacocinético de asenapina: maleato, cloruro de palmitato asenapina y yoduro de asenapina (α,α -dimetil butirato); y

40 Figura 4: Solubilidad de base de olanzapina, profármaco y sal de pamoato a temperatura ambiente como una función del pH.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 Los compuestos del profármaco de la presente invención proporcionan liberación sostenida o extendida al compuesto pariente. Los términos "liberación sostenida", "suministros sostenidos" y "liberación extendida" se utilizan intercambiamente aquí para indicar que los profármacos de la invención proporcionan liberación del fármaco pariente mediante cualquier mecanismo que incluye cinéticas de absorción primer orden lentas o cinéticas de absorción de orden cero, de tal manera que el fármaco pariente que se libera del profármaco proporciona una mayor duración de acción que la duración de acción del profármaco pariente cuando se administra solo (es decir, no como un profármaco de la invención). De acuerdo con la invención, "liberación sostenida" de los profármacos de la invención pueden incluir otros índices farmacocinéticos tal como una menor concentración máxima (C_{max}) del profármaco pariente en la sangre y/o un período de tiempo extendido para que el fármaco pariente alcance la concentración máxima en la sangre (T_{max}) como se compara con el C_{max} y T_{max} cuando se administra solo el fármaco pariente. La liberación sostenida también puede reducir las fluctuaciones de concentración en el cuerpo, como se indica mediante los perfiles de tiempo y concentración de plasma.

60 Sin estar limitado a ninguna teoría, el mecanismo para liberación sostenida de los profármacos de la invención se puede deber a diversos factores que incluyen, pero no se limitan a, reducción de solubilidad del profármaco cuando se compara con el fármaco pariente en un pH de referencia tal como el pH en el que el fármaco pariente (no en forma de profármaco) estaría en general completamente protonado (por ejemplo, aproximadamente un pH de 5.0).

Dicha menor solubilidad del profármaco en el pH de referencia puede resultar en mayor disolución gradual y liberación más lenta del fármaco pariente mediante la acción de enzimas de suero o hidrólisis química.

Adicionalmente o alternativamente, el mecanismo de liberación sostenida puede ser el resultado de propiedades de solubilidad independientes del pH características de los profármacos de la invención que resultan en liberación controlada y sostenida del fármaco pariente a partir del profármaco.

5 En una realización, los profármacos de la presente invención proporcionan un período extendido durante el cual se absorbe un agente activo proporcionando por lo tanto una mayor duración de acción por dosis de lo que se espera actualmente. Esto conduce a una mejora general de los parámetros de dosificación y el potencial para menos dosificación frecuente o farmacocinéticas mejoradas para la duración de los intervalos de dosificación actualmente prescritos.

10 Las "cantidades efectivas" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un profármaco de la invención se basa en esa cantidad de fármaco pariente que se considera proporciona terapia clínicamente beneficiosa al paciente. En una realización, el profármaco de la invención proporciona una cantidad efectiva para un mayor periodo de tiempo por dosis que aquel del fármaco pariente según la misma dosis cuando se administra sola.

15 En una realización, profármacos de la invención proporcionan un Cmax inferior del fármaco pariente cuando se compara con el fármaco pariente cuando se administra solo. Un Cmax inferior significa que se minimizado la descarga o se evita y que también se pueden eliminar o reducir en general los efectos secundarios del fármaco (por ejemplo, sedación o coma).

20 El fármaco pariente que contiene aminos terciarias puede ser asenapina u olanzapina.

Los compuestos de la invención son sales de amonio cuaternario lábiles de fármacos parientes que contienen aminos terciarias que se derivan a través de grupos funcionales de profármacos ligados a aldehídos que reducen la solubilidad y polaridad del compuesto de profármaco cuando se compara con los fármacos parientes no derivado.

25 Las propiedades físicas y químicas (que incluyen solubilidad) de estos derivados se pueden modular adicionalmente mediante la elección de un contra-ión X'. En una realización, un compuesto profármaco de la invención es menos soluble en un pH de referencia que el fármaco pariente. Como se utiliza aquí el término "pH de referencia" se refiere al pH en el que la solubilidad acuosa de un profármaco de la invención se compara con la solubilidad acuosa del fármaco pariente (no en la forma de profármaco). En general el pH de referencia es el pH en el que el fármaco pariente está completamente protonado. Se entiende que el término "completamente protonado" como se utiliza aquí incluye un fármaco pariente que está esencialmente completamente protonado de tal manera que está por lo menos 95% protonado y preferiblemente por lo menos 99% protonado. Normalmente, el pH de referencia es de aproximadamente 5 y preferiblemente está en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 y está más preferiblemente en el rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 7. Preferiblemente la solubilidad acuosa se mide en un regulador de fosfato a temperatura ambiente. En una realización, la solubilidad acuosa de un compuesto de profármaco de la invención en el pH de referencia está por lo menos en un orden de magnitud menor que aquel de la solubilidad acuosa del fármaco pariente.

40 En una realización, un compuesto de la invención tiene una solubilidad acuosa en un regulador de fosfato a temperatura ambiente de menos de aproximadamente 0.1 mg/ml, preferiblemente menos de aproximadamente 0.01 mg/ml, preferiblemente menos de aproximadamente 0.0001 mg/ml y aún más preferiblemente menos de aproximadamente 0.00001 mg/ml en un pH de aproximadamente 6.

45 En una realización preferida, un compuesto de la invención proporciona liberación sostenida del fármaco pariente durante horas, días, semanas o meses cuando se administra parenteralmente a un sujeto. Por ejemplo, los compuestos pueden proporcionar suministro sostenido del fármaco pariente durante hasta 7, 15, 30, 60, 75 o 90 días o más. Sin estar limitado por la teoría, se considera que los compuestos de la invención forman un depósito insoluble luego de administración parenteral, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular o intraperitoneal.

50 En otra realización preferida, el profármaco de la invención proporciona suministro sostenido del fármaco pariente cuando se suministra oralmente. Los profármacos de la invención son generalmente estables a hidrólisis en pH bajo del estómago. Dado que la solubilidad de los profármacos de la invención es independiente del pH, el cruce del intestino que tiene un pH bajo al torrente sanguíneo que tiene un pH de aproximadamente 7 no provocará que los profármacos lleguen a ser solubles y descarguen la dosis. En una realización preferida, los profármacos suministrados oralmente comprenden adicionalmente un sistema de suministro capaz de mejorar la liberación sostenida y proporcionar protección a partir de división química y enzimática en el estómago e intestinos superiores.

60 Adicionalmente, dicho sistema de suministro de profármacos puede comprender características similares a lípidos que pueden facilitar la absorción a través de fluido linfático, mitigar la exposición al hígado en la vía hacia la circulación sistémica. Esta última propiedad puede ser ventajosa para fármacos que experimentan metabolismo en el hígado a metabolitos que son indeseables debido a inactividad y/o toxicidad.

65 Los fármacos parientes que contienen aminos terciarias, y el grupo de aminos terciarias funcionales que proporcionan el sitio de unión del grupo funcional de profármaco ligado a aldehídos se proporcionan en la sección

adelante. A menos que se indique otra cosa, la fórmula estructural de un compuesto aquí pretende representar todos los enantiómeros, racematos y diastereómeros de este compuesto.

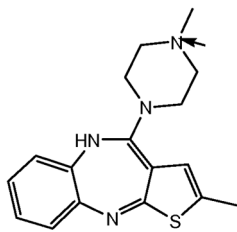
Química de profármacos a través de nitrógeno terciario de grupo funcional piperazina

5

Olanzapina

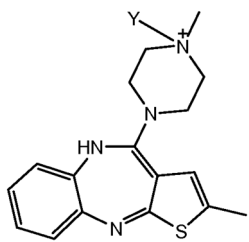
La olanzapina es un antipsicótico atípico conocido que se utiliza en el tratamiento del trastorno bipolar y esquizofrenia, así como también otros neurotrastornos. Su nombre químico es 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina. La olanzapina tiene la siguiente estructura:

10



15

En una realización preferida, la olanzapina se une covalentemente al grupo funcional del profármaco aldehído a través del nitrógeno terciario indicado de la piperazina. Sin embargo, cualquier otro nitrógeno terciario en la molécula es un sitio potencial para la unión covalente al grupo funcional del. En una realización, un profármaco olanzapina de la invención tiene la estructura:



20

en el que la variable Y se selecciona de las estructuras de las tablas 1-2, y preferiblemente de las estructuras de la tabla 2.

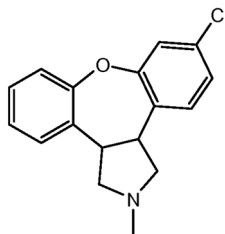
Química de profármacos a través de grupos funcionales pirrolidina

25

Asenapina

La asenapina es un agente farmacéutico antipsicótico conocido para tratar trastornos neurológicos y psicológicos. Su nombre químico es 5-Cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol. La estructura de asenapina es:

30



35

De acuerdo con la invención, la asenapina se une covalentemente al grupo funcional de profármaco ligado a aldehídos por vía del nitrógeno en el grupo funcional pirrolidina. En una realización, el profármaco asenapina de la invención tiene la estructura:

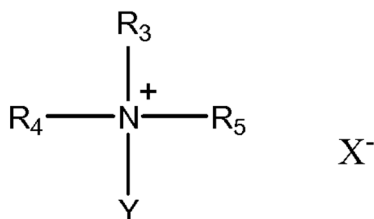
5 sintéticas en una secuencia alterna con el fin de proporcionar los compuestos deseados. Las metodologías de grupos protectores y transformaciones de química sintética (protección y desprotección) útiles en sintetizar los compuestos descritos aquí se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas como se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and 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 las mismas.

10 Los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y dar así lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como aminoácidos (R)-, o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención significa que incluye todos dichos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros ópticos de sus respectivos precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o al resolver las mezclas racémicas. La resolución se puede llevar a cabo en la presencia de un agente de resolución, mediante cromatografía o mediante cristalización repetida o mediante alguna combinación de estas técnicas que son conocidas por aquellos expertos en la técnica. Detalles adicionales con respecto a resoluciones se pueden encontrar en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos aquí contienen enlaces olefínicos dobles, otra insaturación, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra forma, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros E y Z geométricos y/o cis-trans isómeros cis- y trans-. Del mismo modo, también se pretenden que se incluyan todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier enlace doble carbono-carbono que aparece aquí se selecciona para conveniencia solamente comodidad y no pretende designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; de esta manera un doble enlace carbono-carbono o enlace doble carbono-heteroátomo descrito arbitrariamente aquí como trans puede ser cis, trans o una mezcla de dos en cualquier posición.

25 En determinados compuestos de la invención, el átomo de nitrógeno cuaternizado es un centro quiral y ambos estereoisómeros se convierten in vivo para producir el fármaco pariente. Dichos compuestos se pueden formular y utilizar como una mezcla de estereoisómeros o como una composición que tiene un único estereoisómero o una mezcla con exceso de un enantiómero. En determinados compuestos el fármaco pariente, tal como asenapina, es quiral y se puede utilizar como una mezcla racémica. Para dicha mezcla racémica, la cuaternización del átomo de nitrógeno produce un centro quiral adicional y hasta cuatro estereoisómeros. Dichos compuestos se pueden formular y utilizar como una mezcla de cuatro estereoisómeros. Alternativamente, los diastereómeros se separan para producir pares de enantiómeros, y se formula y utiliza una mezcla racémica de un par de enantiómeros. En otra realización, se formula y utiliza un único estereoisómero. Adicionalmente es posible separar los dos enantiómeros de asenapina.

35 La cuaternización de un único enantiómero de asenapina proporcionará dos productos de diastereómero que se pueden formular y utilizar como una mezcla o separar y formular y utilizar como un único estereoisómero. A menos que se indique de otra forma, la fórmula estructural de un compuesto aquí se pretende que represente todos los enantiómeros, racematos y diastereómeros de ese compuesto.

40 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de profármaco que tiene la fórmula III para uso en un método para suministro sostenido de un fármaco parientes que contiene aminas terciarias a un paciente:



Fórmula III,

45 en el que

R₃, R₄ y R₅, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un fármaco pariente que contiene aminas terciarias el fármaco pariente es asenapina u olanzapina;

50 Y es C(R₇R₈)OC(O)R₉, en el que R₇ y R₈ cada uno son independientemente hidrógeno, metilo o etilo;

R₉ se selecciona de:

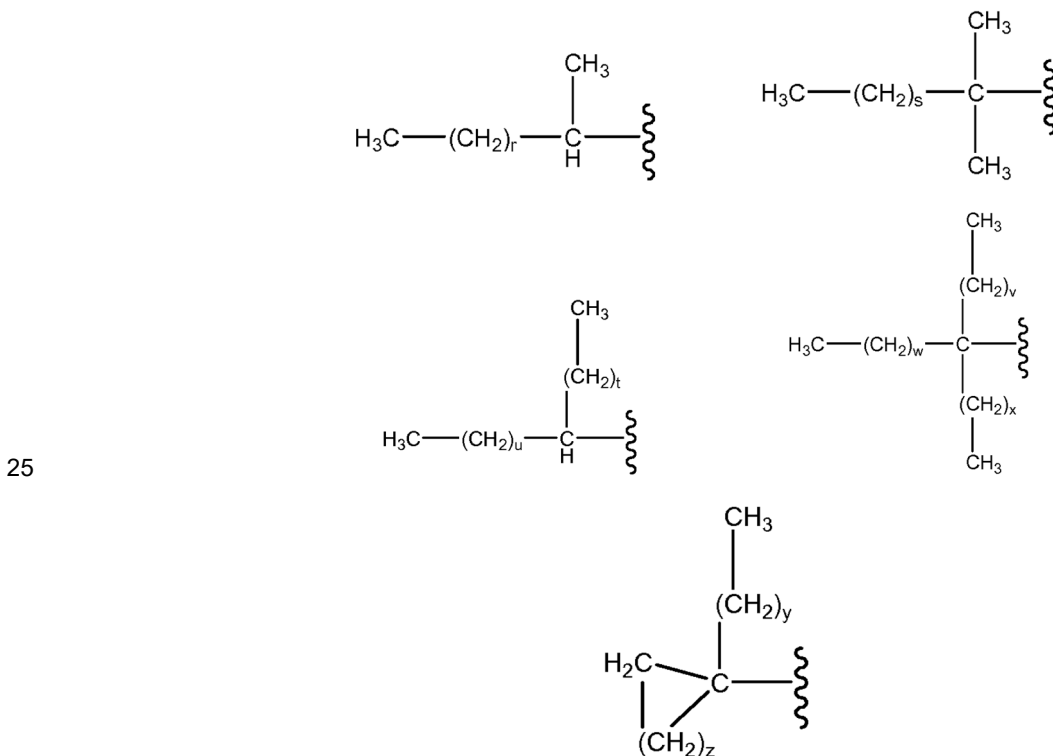
- 55 i) alquilo C₁-C₂₄ ramificado, sustituido o no sustituido;
 ii) alquenilo C₂-C₂₄ ramificado, sustituido o no sustituido;
 iii) alquinilo C₂-C₂₄ ramificado, sustituido o no sustituido; y
 iv) cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido;

X - es un anión farmacéuticamente aceptable;

5 en el que el compuesto profármaco tiene menor solubilidad acuosa en un pH de referencia (por ejemplo, pH 5) cuando se compara con la solubilidad acuosa del fármaco pariente, en el mismo pH de referencia en el que luego de administración al paciente, la liberación del fármaco pariente del profármaco es de liberación sostenida.

10 En una realización preferida, el compuesto de profármaco de la fórmula III comprende adicionalmente un sistema de suministro biocompatible para suministrar el profármaco en el que el sistema es capaz de minimizar la división hidrolítica acelerada del profármaco al minimizar la exposición del profármaco al agua. Los sistemas de suministro preferidos incluyen sistemas de suministro de matriz polimérica biocompatibles capaces de minimizar la difusión del agua en la matriz.

15 En una realización preferida, R₉ es un grupo alquilo secundario o un grupo alquilo terciario. Preferiblemente R₉ es un grupo alquilo secundario o un grupo alquilo terciario que comprende por lo menos 3 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₃-C₂₄") o por lo menos 4 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₄-C₂₄"), y preferiblemente por lo menos 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono y preferiblemente aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono e incluso más preferiblemente por lo menos 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo secundarios y terciarios incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilo C₃-C₁₂, 1-metil-C₃-C₁₂-cicloalquilo, isopropilo, sec-butilo, t-butilo, pent-2-ilo, hex-2-ilo, hept-2-ilo, ciclopentilo, neopentilglicol, 3-metilpent-3-ilo, 3 - etilpent-3-ilo; 2, 3-dimetilbut-2-ilo; 2-metilbut-2-ilo, 2metilhex-2-ilo, 1-metilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 1 metilciclohexilo, 1-etilciclohexilo o un grupo alquilo ramificado que corresponde a una de las fórmulas de adelante.

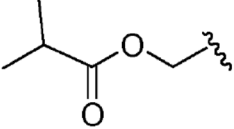
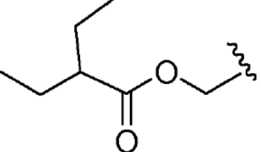
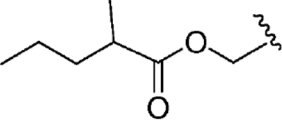
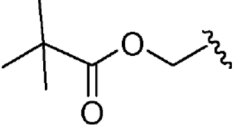
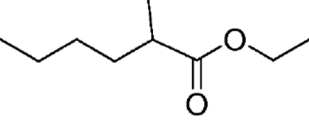
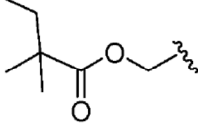
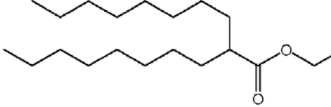
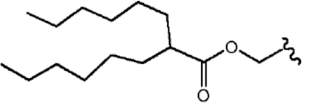
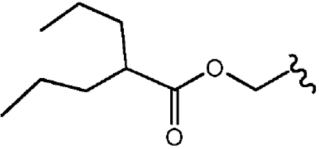


30 En estos grupos, r es 0 a 21 y s es 0 a 20. Cada uno de t y u es independientemente 0 a 21, siempre que la suma de t y u sea de 0 a 21. Cada uno de v, w y x es independientemente 0 a 20, siempre que la suma de v, w y x sea de 0 a 20. z es un entero de 1 a 10 y es un entero de 0 a 20, siempre que la suma de z y y sea de 1 a 21. Preferiblemente, r es un entero de 1 a 21; s es un entero de 1 a 20; la suma de t y u es de 5 a 21; la suma de v, w y x es de 4 a 20; y la suma de y y z es de 4 a 21.

35 En otra realización preferida, R₉ se selecciona de alquilo C₇-C₂₄ ramificado, sustituido o no sustituido; alquilo C₈-C₂₄ ramificado, sustituido o no sustituido; o alquilo C₉-C₂₄ ramificado, sustituido o no sustituido.

40 Los grupos Y preferidos de las tablas 1-2, y más preferiblemente, los grupos Y preferidos de la tabla 2, comprenden por lo menos 5 átomos de carbono, preferiblemente por lo menos 7 átomos de carbono, preferiblemente por lo menos 8 átomos de carbono, preferiblemente por lo menos 9 átomos de carbono, y preferiblemente más de 9 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, la fórmula estructural de cualquier compuesto descrito aquí pretende representar todos los enantiómeros, racematos y diastereómeros de ese compuesto.

Tabla 1

 <chem>CC(C)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCC(CC)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCCC(C)C(=O)OCC</chem>
 <chem>CC(C)(C)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCCCCC(C)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCC(C)C(=O)OCC</chem>
 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(CCCCCCCCCCCCC)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(CCCCCCCCCCCCC)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(CCCCCCCCCCCCC)C(=O)OCC</chem>

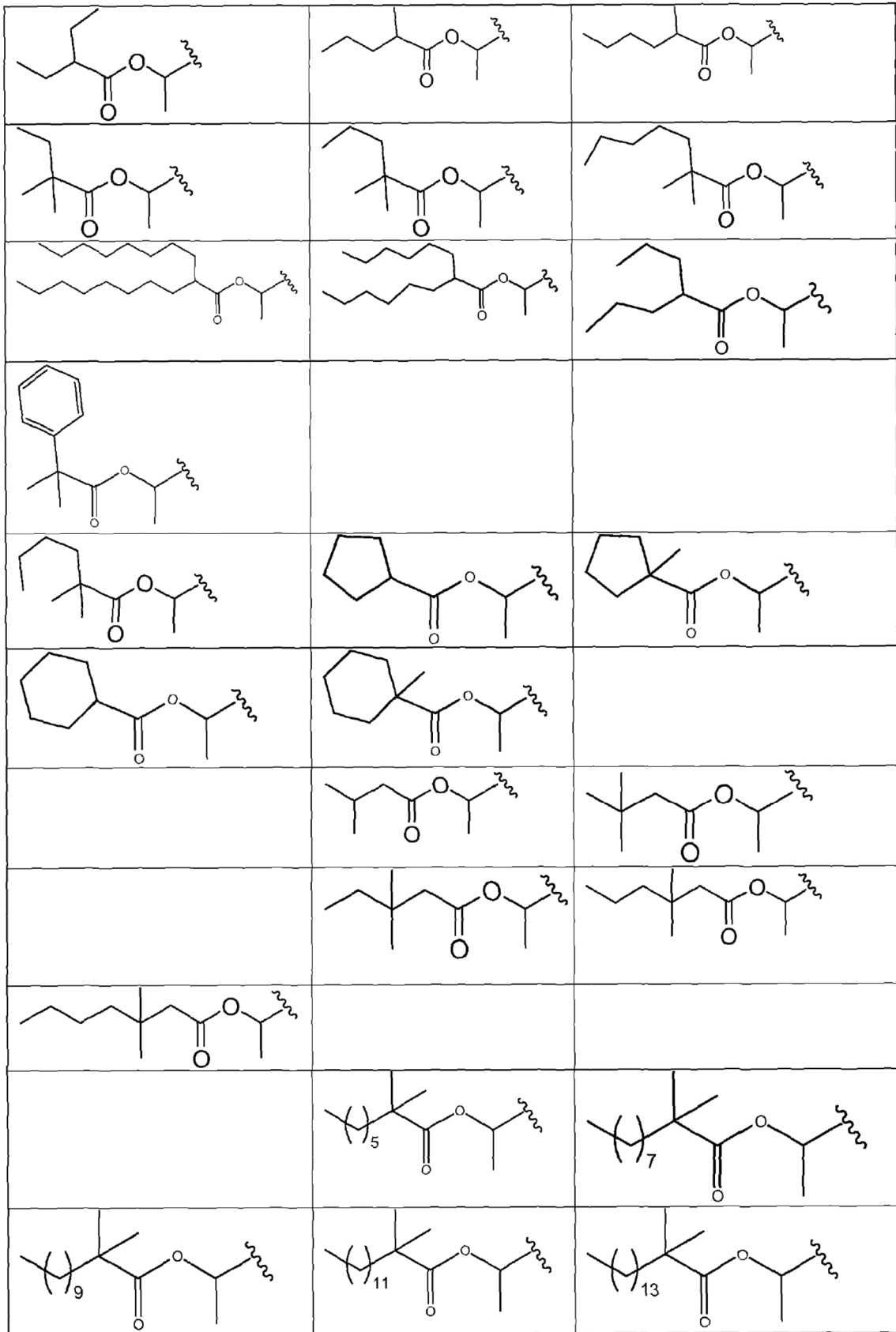
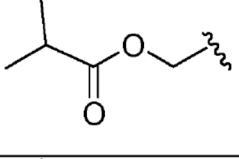
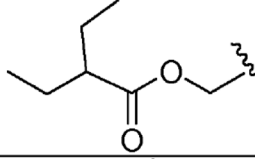
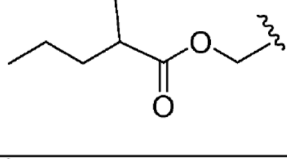
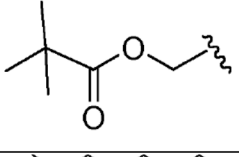
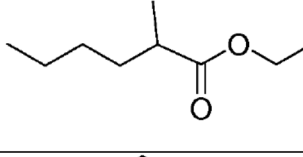
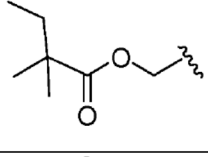
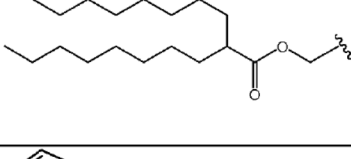
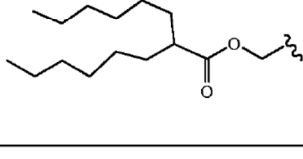
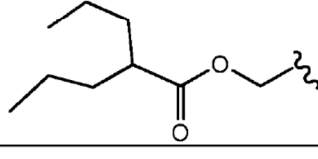
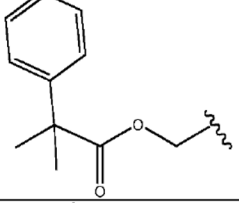
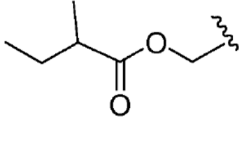
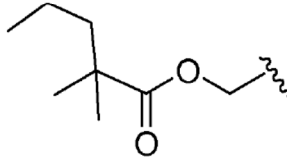
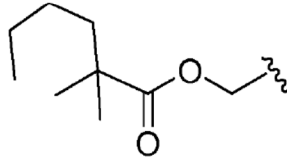
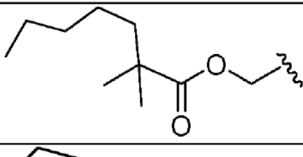
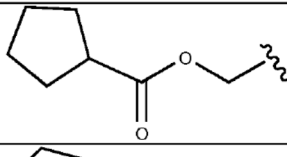
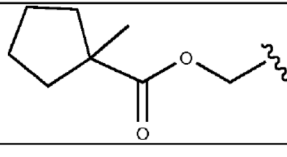
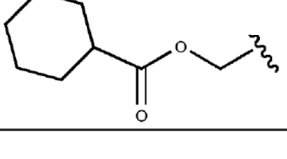
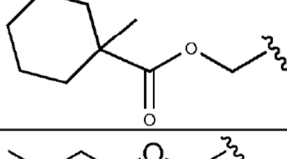
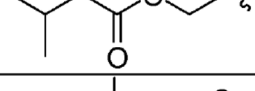
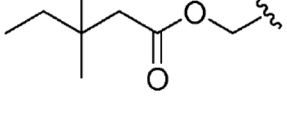
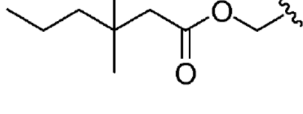
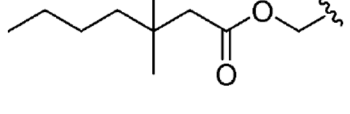
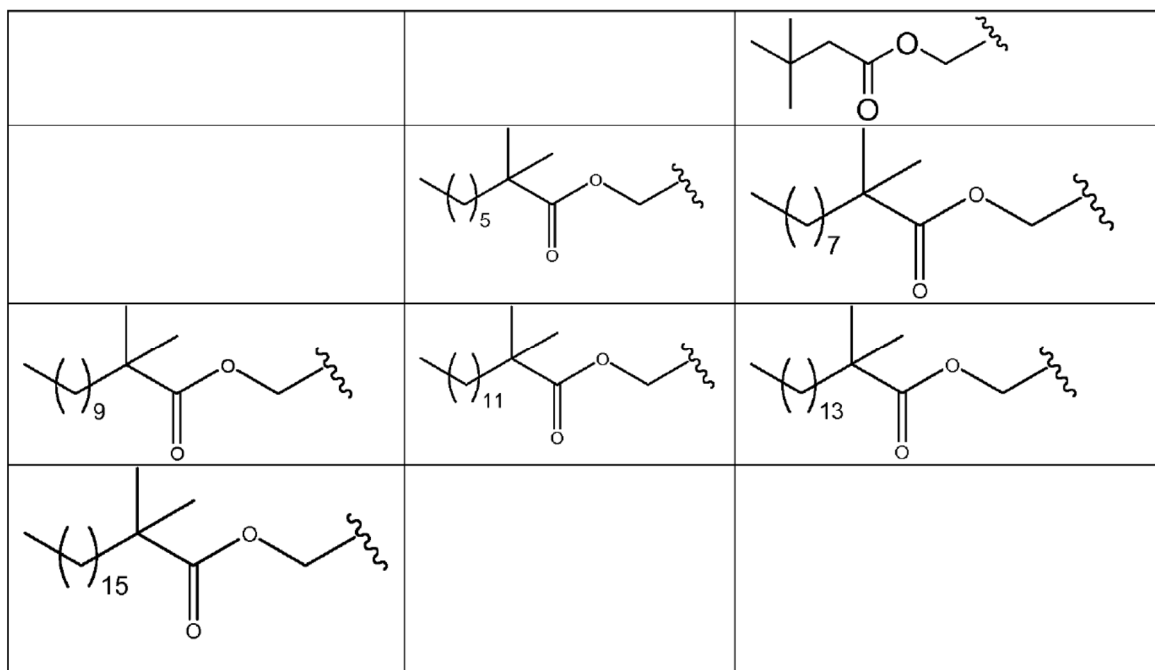




Tabla 2



Otras realizaciones de la invención explotan la solubilidad acuosa independiente del pH de los profármacos de la invención. Una ventaja clave de los profármacos sobre sus parientes, fármacos que contienen aminas terciarias, es que la solubilidad del profármaco no cambia esencialmente entre pH 3 y 8, aunque la solubilidad de los fármacos parientes de aminas terciarias aumenta comúnmente en más de 100 veces sobre este rango de pH. El grado de solubilización que acompaña la reducción de pH a través de este rango depende de la solubilidad de la base de fármaco, pKa del ácido conjugado y contraiones en el medio que forma la sal de amonio. Se sabe en la técnica que los tejidos biológicos se pueden inflamar en respuesta a inyecciones, y que el pH del tejido inflamado se reduce normalmente de 7.1-7.4 hasta pH 6.4 (véase: A Dominant Role of Acid pH in Inflammatory Excitation and Sensitization of Nociceptors in Rat Skin, in vitro. Steen, K.H.; Steen, A.E.; Reeh, P.W. The Journal of Neuroscience, (1995), 15: pp. 3982-3989). El pH Transitorio en tejidos inflamados puede en ocasiones ser tan bajo como pH 4.7. El ejercicio solo puede llevar aproximadamente a una caída de pH de aproximadamente 0.5 unidades durante hasta 30 minutos (véase: Continuous intramuscular pH measurement during the recovery from brief, maximal exercise in man. Allsop P; Cheetham M; Brooks S; Hall G M; Williams C. European journal of applied physiology and occupational physiology (1990), 59(6), pp. 465-70). También se ha demostrado que la liberación de fármaco de formulaciones de liberación sostenida puede llegar a ser rápidas con pH reducido del espacio subcutáneo (véase: Effect and interaction of pH and lidocaine on epinephrine absorption. Ueda, Wasa; Hirakawa, Masahisa; Mori, Koreaki, Anesthesiology, (1988), 68(3), pp. 459-62), que conduce a un efecto de "ráfaga" o "descarga" si el pH local cae en el sitio de inyección. Se hace la hipótesis de que esta falla evidente de las formulaciones es provocada por la alta solubilidad del fármaco en el pH más bajo. Por lo tanto, incluso si la solubilidad de los profármacos es similar a aquella de la amina terciaria pariente correspondiente en pH 7, los perfiles de solubilidad independientes de pH de los profármacos significan que la solubilidad se controla mediante la formulación sin preocupación sobre la descarga de dosis en respuesta a irritación en el sitio de inyección o, más generalmente, mediante fluctuaciones de pH provocadas por las actividades del paciente, intervenciones terapéuticas o enfermedad.

Las formulaciones de fármacos de liberación sostenida frecuentemente contienen grandes cantidades de fármacos que liberan inmediatamente las formulaciones. La funcionalidad y seguridad de una formulación de liberación sostenida se basa en un índice confiable y controlado de liberación de fármaco de la formulación sobre un período de tiempo extendido después de administración. El perfil de liberación de fármaco de una formulación frecuentemente depende del entorno químico de la formulación de liberación sostenida, por ejemplo, en pH, resistencia iónica, presión osmótica y presencia de disolventes tales como etanol.

La relativamente alta cantidad de fármaco que está presente en una formulación de liberación sostenida puede, en algunos casos, perjudicar a un paciente si la formulación libera el fármaco en un índice que es mucho más rápido que el índice de liberación controlada pretendido. Si la formulación libera el fármaco en un índice que es menor que el índice de liberación controlado pretendido, se puede reducir la eficacia terapéutica del fármaco.

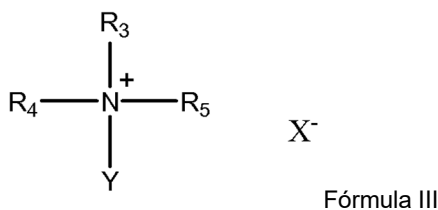
En la mayoría de casos, la falla total o parcial de una formulación de liberación sostenida resulta en una liberación rápida del fármaco en el torrente sanguíneo. Esta liberación rápida es generalmente más rápida que la liberación sostenida pretendida del fármaco de la formulación, y se denomina en ocasiones como "descarga de dosis".

La descarga de dosis puede crear consecuencias severas para un paciente, que incluyen lesión permanente e incluso la muerte. Ejemplos de fármacos que pueden ser letales si se excede la dosis terapéuticamente beneficiosa, por ejemplo, mediante descarga de dosis, incluyen medicamentos para el dolor tal como opioides, así como otros agentes activos en el sistema nervioso central. En aquellas situaciones en que la descarga de dosis puede no ser fatal, la descarga de dosis puede por lo menos ser responsable de efectos secundarios de sedación o coma en el paciente.

La presente invención resuelve el problema de la descarga de dosis y sus efectos secundarios asociados que incluyen, pero no limitan a, sedación o coma, en una formulación de liberación sostenida al proporcionar profármacos que mantienen su solubilidad reducida y acción de liberación sostenida en una forma que es independiente del pH del entorno en que se administra el profármaco. La solubilidad independiente del pH de los profármacos de la invención es una característica importante para fármacos que se administran tanto oralmente como inyección. Durante la administración oral, los profármacos de la invención se exponen a una variedad de condiciones de pH que incluyen entre pHs muy bajos en el estómago (por ejemplo, pH 1-2) y luego un aumento de pH cuando cruza las paredes intestinales en el torrente sanguíneo. Durante la inyección se ha observado que el pH en el sitio de inyección también se puede reducir (por ejemplo, por debajo de pH 6.0) (Poster #242 Controlled Release Society (CRS) Annual Meeting, Copenhagen, Denmark (July 2009); Steen KH, Steen AE, Reeh PW; A dominant role of acid pH in inflammatory excitation and sensitization of nociceptors in rat skin, in vitro. The Journal of Neuroscience (1995) 15: 3982-3989]). El pH de un sitio de inyección se puede reducir durante un corto periodo de tiempo (1-2 horas), pero la perturbación puede ser suficiente para disolver substancialmente un fármaco básico que tiene solubilidad dependiente del pH. De acuerdo con la invención, la solubilidad reducida de los profármacos de la invención permanece independiente de cualquier cambio en el pH. En una realización preferida la solubilidad reducida de los profármacos de la invención permanece independiente sobre un rango de pH de aproximadamente pH 4 a hasta aproximadamente pH 8. Más preferiblemente la solubilidad reducida de los profármacos de la invención permanece independiente sobre un rango de pH de aproximadamente pH 3 hasta aproximadamente pH 9. Más preferiblemente, la solubilidad reducida de los profármacos de la invención permanece esencialmente constante sobre un rango de pH de aproximadamente pH 1.0 hasta aproximadamente pH 10.

Adicionalmente, se sabe que la estabilidad de los enlaces éster carboxilo, tal como aquellos contemplados en los profármacos de la invención, es dependiente del pH con estabilidad óptima que ocurre en aproximadamente pH 4-5. Si el pH del sitio de inyección fluctúa hasta un valor menor del pH natural de 7.4, entonces, la estabilidad del profármaco se incrementa con relación con su estabilidad en pH neutro. Este aumento de estabilidad reduce adicionalmente el riesgo de liberación temprana del fármaco activo del compuesto y de esta manera evita la descarga de dosis por vía de separación química acelerada del profármaco.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de profármaco del fármaco pariente que tiene la fórmula III para uso en un método para suministro sostenido independiente del pH de un fármaco pariente que contiene aminas terciarias a un paciente:



en el que

R_3 , R_4 y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un fármaco pariente que contiene aminas terciarias, en que el fármaco pariente es asenapina u olanzapina;

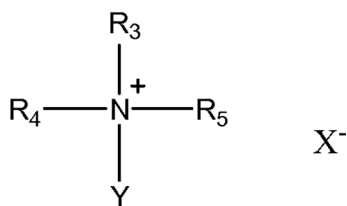
Y es $C(R_7 R_8)OC(O)R_9$, en el que R_7 y R_8 cada uno son independientemente hidrógeno, metilo o etilo;

R_9 se selecciona de:

- i) alquilo C_1 - C_{24} ramificados, sustituidos o no sustituidos;
- ii) alquenos C_2 - C_{24} ramificados, sustituidos o no sustituidos;
- iii) alquinos C_2 - C_{24} ramificados, sustituidos o no sustituidos;
- iv) cicloalquilo C_3 - C_{12} sustituidos o no sustituidos;

y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable; en el que el profármaco proporciona suministro sostenido e independiente del pH del fármaco pariente que contiene aminas terciarias. En una realización preferida, el compuesto de profármaco de fórmula III comprende adicionalmente una matriz biocompatible para suministrar el profármaco en el que la matriz es capaz de minimizar la difusión de agua en la matriz.

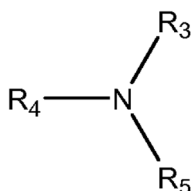
En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de profármaco del fármaco pariente que tiene la fórmula III para uso en un método para suministro sostenido independiente del pH de un fármaco pariente que contiene aminas terciarias a un paciente:



Fórmula III,

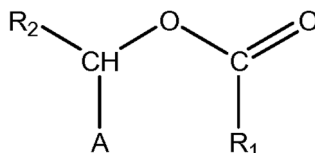
en el que Y se selecciona de las estructuras de las tablas 1-2 y más preferiblemente seleccionados de las estructuras de la tabla 2. En una realización preferida, el compuesto profármaco de la fórmula III comprende adicionalmente un sistema de suministro biocompatible para suministrar el profármaco en el que el sistema es capaz de minimizar la división hidrolítica acelerada del profármaco al minimizar la exposición del profármaco al agua.

También se divulga un método para producir un compuesto de profármaco de un fármaco pariente que contiene aminas terciarias que comprende la etapa de hacer reaccionar la amina terciaria del fármaco pariente de la fórmula IV:



Fórmula IV,

en el que R₃, R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman el compuesto de fármaco pariente que contiene aminas terciarias, con un compuesto de la fórmula II:

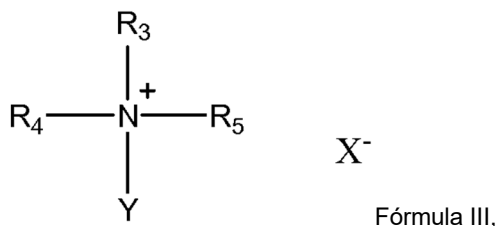


Fórmula II,

en el que A es un grupo saliente, R₁ es i) un grupo alifático que comprende por lo menos 1 átomo de carbono, preferiblemente por lo menos 5 átomos de carbono, preferiblemente por lo menos 7 átomos de carbono y preferiblemente por lo menos 9 átomos de carbono; ii) un grupo alquilo C₅-C₂₄ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido, un grupo alquenilo C₅-C₂₄ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido o un grupo alquinilo C₅-C₂₄ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido; iii) un grupo alquilo C₇-C₂₄ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido, un grupo alquenilo C₇-C₂₄ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido o un grupo alquinilo C₇-C₂₄ de cadena recta o ramificado, sustituido o no sustituido; iv) un grupo alquilo C₉-C₂₄ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido, un grupo alquenilo C₉-C₂₄ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido o un grupo alquinilo C₉-C₂₄ de cadena recta o ramificada, sustituido o no sustituido; v) un grupo alquilo que comprende por al menos 1 átomo de carbono en el que dicho grupo alquilo comprende un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituidos o no sustituidos vi) un grupo alquilo secundario o terciario, tal como cicloalquilo C₃-C₁₂, 1-metil-C₃-C₁₂-cicloalquilo, isopropilo, sec-butilo, t-butilo, pent-2-ilo, hex-2-ilo, hept-2-ilo, ciclopentilo, neopentilo, 3-metilpent-3-ilo, 3-etilpent-3-ilo; 2,3-dimetilbut-2-ilo; 2-metilbut-2-ilo, 2-metil hex-2-ilo, 1-metilciclopropilo, 1-metilciclohexilo, 1-etilciclohexilo o un grupo alquilo ramificado vii) arilo o un arilo sustituido o viii) heteroarilo o heteroarilo sustituido y R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos, o cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituidos y preferiblemente R₂ es hidrógeno o metilo y más preferiblemente, R₂ es hidrógeno, formando por lo tanto un profármaco que tiene solubilidad acuosa inferior en un pH de referencia (por ejemplo un pH en el que el fármaco pariente está completamente protonado tal como pH 5) como se compara a la solubilidad acuosa del fármaco pariente, en el mismo pH de referencia y en el que la solubilidad del profármaco es independiente del pH. En una realización, la solubilidad es independiente sobre el rango de aproximadamente pH 1.0 hasta aproximadamente pH 10.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de profármaco del fármaco pariente que tiene la fórmula III para uso en métodos para reducir el efecto secundario de la sedación o coma en pacientes como se compara con

los efectos secundarios de la sedación o coma provocados por el fármaco pariente de la fórmula IV (es decir, no como un profármaco de la invención):



5 en el que Y se selecciona de las estructuras de las tablas 1-2 y se selecciona más preferiblemente de las estructuras de la tabla 2.

10 Composiciones farmacéuticas

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

15 Como se utiliza aquí, el término "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un sólido, semisólido, gel o relleno líquido, diluyente, inerte, que encapsula material o formulación auxiliar de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; ciclodextrinas tal como ciclodextrina alfa-(α), beta-(β) y gamma-(γ); almidones tal como almidón de papa y maíz; celulosa y sus derivados tal como la carboximetilcelulosa de sodio, metil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites tales como el aceite de maní, 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 etil oleato y etil laurato; agar; agentes de regulación tal como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; Solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de regulación de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimientos, endulzantes, saborizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

30 Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se pueden administrar por vía oral, parenteralmente, mediante inhalación de pulverización, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o por vía de un depósito implantado. En una realización preferida, la administración es administración parenteral por inyección.

35 Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación pueden contener cualquier portador farmacéuticamente aceptable no tóxicos convencionales, adyuvantes o vehículos. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos farmacéuticamente aceptables, bases o reguladores para regular la estabilidad de los compuestos formulados o su forma de suministro. El término parenteral como se utiliza aquí incluye inyecciones subcutáneas, intracutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intrarteriales, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intralesionales e inyección intracraneales o técnicas de infusión.

40 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, etilcarbonato, etilacetato, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, dimetilacetamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, nuez molida, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. A pesar de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

55 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes humectantes o dispersantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una emulsión, suspensión inyectable estéril tal como INTRALIPID[®], LIPOSYN[®] OR OMEGAVEN[®] o una solución o en un solvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. INTRALIPID[®] es una emulsión de grasa intravenosa que contiene 10-30% de aceite de soja, 1-10% de fosfolípidos de yema de huevo, 1-10% de glicerina y agua. LIPOSYN[®] también es una emulsión de grasa intravenosa que contiene 2-15% de aceite de cártamo, 2-15% de aceite de soja, 0.5-5% de fosfátidas de huevo, 1-10% glicerina y agua. Omegaven[®] es una emulsión para infusión

que contiene aproximadamente 5-25% de aceite de pescado, 0.5-10%, de fosfatidas de huevo, 1-10% de glicerina y agua. Entre los vehículos aceptables y disolventes que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica y USP. Adicionalmente, aceites fijos estériles, se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, ácidos grasos tales como ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriano, o mediante incorporación de agentes de esterilización en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersas en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de uso.

La liberación sostenida adicional de acuerdo con la invención se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material amorfo o cristalino con pobre solubilidad en agua. El índice de absorción del fármaco depende luego de su índice de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y la forma cristalina.

Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra al disolver o suspender el fármaco en un vehículo aceitoso. Las formas de depósito inyectables se hacen al formar matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliacturos-poliglicólicos. Dependiendo de la relación de fármaco y polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, el índice de liberación de fármaco se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables en depósitos también se preparan al atrapar el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

En una realización preferida, la formulación proporciona un sistema de suministro de liberación sostenido que es capaz de minimizar la exposición del profármaco al agua. Esto se puede lograr al formular el profármaco con un sistema de suministro de liberación sostenido que es una matriz polimérica capaz de minimizar la difusión del agua en la matriz. Polímeros adecuados que comprenden la matriz incluyen polímeros de poliacturos (PLA) y los copolímeros de lacturo-co-glicóluro (PLGA) como se describió anteriormente. Otros polímeros adecuados incluyen polímeros de tirosinamida (TyRx), así como otros polímeros biocompatibles.

Alternativamente, el sistema de suministro de liberación sostenida puede comprender moléculas poli aniónicas o resinas que son adecuadas para inyección o suministro oral. Las moléculas polianiónicas adecuadas incluyen ciclodextrinas y polisulfonatos formulados para formar una masa poco soluble que minimiza la exposición del profármaco al agua y del cual se libera el profármaco lentamente.

Las composiciones para administración vaginal o rectal son preferiblemente son preferiblemente supositorios que pueden preparar al mezclar los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritante adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que sea sólida a temperatura ambiente pero líquido a temperatura corporal y por lo tanto, se funde en el recto o la cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, se mezcla el compuesto activo con por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o:

a) rellenos o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, povidona, sacarosa y acacia, c) humectantes como glicerina, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa y tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de soluciones tal como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, el alcohol cetílico y el monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, láurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también comprende agentes de regulación.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina cargada blanda y dura que utiliza dichos excipientes tal como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similar.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden opcionalmente contener agentes o pacificantes y también pueden tener una composición que libere solamente los ingredientes activos, o preferiblemente, en una determinada parte del tubo intestinal, opcionalmente, en una forma retardada. Ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden utilizar incluyen ceras y sustancias poliméricas.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante necesario o regulador según se pueda requerir. La formulación oftálmica, gotas para oídos, ungüentos para ojos polvos y soluciones también se contemplan por estar dentro del alcance de esta invención.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden fabricar al disolver o suministrar el compuesto en un medio adecuado. También se pueden utilizar mejoradores de absorción para aumentar el flujo de un compuesto a través de la piel. El índice se puede controlar ya sea al proporcionar una membrana que controla el índice o al dispersar el compuesto en un gel o matriz polimérica.

Para suministro pulmonar, se formula una composición terapéutica de la invención y se administra al paciente en forma de partículas sólida o líquida mediante administración directa, por ejemplo, inhalación en el sistema respiratorio. Las formas particuladas sólidas o líquidas del compuesto activo, preparadas para practicar de la presente invención incluyen partículas de tamaño respirable: es decir, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe luego inhalación y dentro de los bronquios y alvéolos de los pulmones. El suministro de terapéuticos aerosolizados, particularmente antibióticos aerosolizados, se conoce la técnica (véase, por ejemplo, Patente Estadounidense. No. 5.767.068 otorgada a VanDevanter et al., Patente Estadounidense. No. 5.508.269 otorgada a Smith et al. y WO 98/43650 por Montgomery). Una discusión de suministro pulmonar de antibióticos también se encuentra en la Patente Estadounidense. No. 6.014.969.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un profármaco de compuestos de la invención significa una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico en el sujeto tratado, en una relación riesgo/beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de o se sensación de un efecto).

De acuerdo con la invención, la cantidad terapéuticamente efectiva de un profármaco de la invención se basa normalmente en la cantidad terapéutica objetivo del fármaco pariente que contiene la amina terciaria. La información con respecto a la dosificación y frecuencia de dosificación está fácilmente disponible para muchos fármacos parientes que contienen aminas terciarias y la cantidad terapéutica objetivo se puede calcular para cada profármaco de la invención. De acuerdo con la invención, la misma dosis de un profármaco de la invención proporciona una mayor duración del efecto terapéutico en comparación con el fármaco pariente. De esta manera si una única dosis del fármaco pariente proporciona 12 horas de efectividad terapéutica, un profármaco de ese mismo fármaco pariente de acuerdo con la invención que proporciona la efectividad terapéutica durante más de 12 horas se considerará que alcanza una "liberación sostenida".

La dosis precisa de un profármaco de la invención depende de diversos factores que incluyen la naturaleza y dosis del fármaco pariente y las características químicas del grupo funcional del profármaco vinculadas al fármaco pariente. La dosis efectiva y frecuencia de dosis de un profármaco de la invención se decidirán mediante ensayos clínicos y, finalmente, el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis terapéutica efectivo específico y la frecuencia de la dosis para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen el trastorno que se trata y la severidad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; el compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, ruta de administración e índice de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

Definiciones

Adelante se enumeran definiciones de diversos términos utilizados para describir esta invención. Estas definiciones aplican a los términos que se utilizan a lo largo de esta especificación y reivindicaciones, a menos que se limite de otra forma en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "grupo alifático" o "alifáticos" se refiere a un grupo funcional no aromático que puede ser saturado (por ejemplo, un enlace) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, doble o triple enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena recta, ramificada o cíclica, contiene carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más

heteroátomos que se pueden sustituir o no sustituir. Además de grupos de hidrocarburos alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilos, tal como polialquilenglicoles, poliaminas y poliminas, por ejemplo.

5 Dichos grupos alifáticos se pueden sustituir adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido y grupos cicloalquilos sustituidos o no sustituidos como se describe aquí.

10 El término "acilo" se refiere a un carbonilo sustituido con hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o completamente saturado, heterociclo parcialmente saturados o completamente saturado, arilo o heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanilo (C_1-C_6) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etcétera), cicloalquilcarbonilo (C_3-C_6) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etcétera), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-ona-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, etcétera), arilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroarilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1 H-pirrol-2-carbonilo, 1 H-pirrol-3-carbonilo, benzo [b] tiofenil-2-carbonilo, etcétera.). Adicionalmente, 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 "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede ser no sustituido o sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes (normalmente, uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes enumerados adelante en la definición para "sustituido" o el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y parte de heteroarilo del grupo acilo se puede sustituir como se describió anteriormente en la lista preferida y más preferida de sustituyentes, respectivamente.

25 El término "alquilo" pretende incluir radicales/grupos de hidrocarburos alifáticos saturados sustituido o no sustituido, de cadena ramificada y recta, que tienen el número especificado de carbonos. Los grupos alquilo preferidos comprenden aproximadamente 1 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_1-C_{24} "), preferiblemente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_5-C_{24} ") preferiblemente aproximadamente 7 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_7-C_{24} "), preferiblemente aproximadamente 8 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_8-C_{24} "), preferiblemente aproximadamente 9 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_9-C_{24} "). Otros grupos alquilo preferidos comprenden aproximadamente 1 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono (" C_1-C_8 ") tal como aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono (" C_1-C_6 "), o tal como aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 átomos de carbono (" C_1-C_3 "). Ejemplos de radicales alquilo C_1-C_6 incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo y radicales de n-hexilo.

35 El término "alqueno" se refiere a radicales lineales o ramificados, que tienen por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Dichos radicales contienen preferiblemente de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_2-C_{24} ") preferiblemente aproximadamente 7 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_7-C_{24} "), preferiblemente aproximadamente 8 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_8-C_{24} ") y preferiblemente aproximadamente 9 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_9-C_{24} "). Otros radicales alquenos preferidos son radicales "alqueno inferior" que tienen 2 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono (" C_2-C_{10} ") tales como etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenil. Radicales alquenos inferior preferidos incluyen 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono (" C_2-C_6 "). Los términos "alquenos" y "alqueno inferior", abarcan radicales que tienen orientación "cis" y "trans" o alternativamente orientaciones "E" y "Z".

45 El término "alquino" se refiere a radicales lineales o ramificados, que tienen por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Dichos radicales preferiblemente de 2 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_2-C_{24} ") preferiblemente aproximadamente 7 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_7-C_{24} "), preferiblemente aproximadamente 8 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_8-C_{24} ") y preferiblemente aproximadamente 9 hasta aproximadamente 24 átomos de carbono (" C_9-C_{24} "). Otros radicales alquinos son radicales "alquino inferior" que tienen 2 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono tal como propargilo, 1-propinilo 2-propinilo, 1-butino, 2-butinilo y 1-pentinilo. Radicales alquino inferior preferidos incluyen de 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono (" C_2-C_6 ").

55 El término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono (" C_3-C_{12} "). El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. Ejemplos de dichos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

60 El término "cicloalqueno" se refiere a radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. Radicales cicloalqueno que son radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que contienen dos enlaces dobles (que pueden o no pueden ser conjugados) se pueden llamar "cicloalquilodienilo". Radicales cicloalquenos más preferidos son radicales "cicloalqueno inferiores", que tienen cuatro a aproximadamente 8 átomos de carbono. Ejemplos de dichos radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

65

El término “alquileo,” como se utiliza aquí, se refiere a un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que el número específico de átomos de carbonos. Ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, butileno, 3-metil-pentileno y 5-etil-hexileno.

5 El término “alquencileno” como se utiliza aquí, designa un grupo divalente derivado de un grupo funcional de hidrocarburos de cadena recta o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tienen por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquencilenos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenileno, 2 -propenileno, 2 -butenileno, 1-metil-2-buten-1-ileno y similares.

10 El término “alquinieleno,” como se utiliza aquí, designa un grupo divalente derivado del grupo funcional de hidrocarburos de cadena recta o ramificada que contiene el número específico de átomos de carbono que tienen por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Representante alquinieleno grupos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, propinileno, 1-butinileno, 2-metil-3-hexinileno y similares.

15 El término “alcoxi” se refiere a radicales que contiene oxígeno lineal o ramificado cada uno tiene porciones de alquilo de uno a aproximadamente veinte y cuatro átomos de carbono o, preferiblemente, uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alcoxi más preferidos son radicales “alcoxi inferior” que tienen uno aproximadamente diez átomos de carbono y más preferiblemente tienen uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de dichos radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y tert-butoxi.

20 El término “alcoxialquilo” se refiere radicales alquilo que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, es decir, para formar radicales monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo.

25 El término “arilo”, solo o en combinación, significa un sistema aromático carboxílico que contiene uno, dos o tres anillos en el que dichos anillos se pueden unir en una forma pendiente o se pueden fusionar. El término “arilo” abarca radicales aromáticos como fenilo y naftilo, tetrahidronaftilo, indano, bifenilo.

Los términos “heterociclilo”, “heterocíclos”, “heterocíclico” o “heterociclo” se refieren a radicales con forma de anillo que tienen heteroátomos saturados, parcialmente insaturados e insaturados, que también se pueden denominar
 30 “heterociclilo”, “heterocicloalquencilo” y “heteroarilo”, correspondientemente en donde los heteroátomos se pueden seleccionar de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de radicales heterociclilo saturados incluyen el grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturados que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etcétera); el grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etcétera.); el grupo
 35 heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturados que contiene 1 y 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etcétera). Ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente insaturado incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, y dihidrotiazol. Radicales heterociclilos pueden incluir nitrógeno tetravalente, tal como en radicales tetrazolio y del piridinio. El término “heterociclo” también abarca radicales en donde los radicales heterociclilo se fusionan con radicales arilo o cicloalquilo. Ejemplo de dichos radicales bicíclicos
 40 fusionados incluyen benzofurano, benzotiofeno y similares.

El término “heteroarilo” se refiere a radicales heterociclilo aromáticos insaturados. Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen el grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturados que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por
 45 ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo etcétera) tetrazolilo (por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etcétera), etcétera; el grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolilo[1,5-b]piridazinilo, etcétera); el grupo heteromonocíclico de 3 a 6
 50 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etcétera; el grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado 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, etcétera) etcétera; el grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, etcétera.); el grupo heteromonocíclico de 3 a
 55 6 miembros insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etcétera) etcétera; el grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 y 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etcétera) y similares.

60 El término “heterocicloalquilo” se refiere a radicales alquilo heterociclo sustituidos. Radicales heterocicloalquilo más preferidos son radicales “heterocicloalquilo inferior” que tienen uno a seis átomos de carbono en el radical heterociclo.

65 El término “alquiltio” se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono unidos a un átomo de azufre divalente. Radicales alquiltio preferidos tienen radicales alquilo de uno a aproximadamente veinte y cuatro átomos de carbono o, preferiblemente, uno a

aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquiltio más preferidos tienen radicales alquilo que son radicales “alquiltio inferior” que tienen uno hasta aproximadamente diez átomos de carbono. Radicales alquiltio más preferidos que tienen radicales alquilo inferiores que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono.

5 Ejemplos de dichos radicales alquiltio inferiores incluyen metiltio, etiltioetc, propiltio, butiltio y hexiltio.

Los términos “aralquilo” o “arilalquilo” se refieren a radicales alquilo arilo sustituido tales como bencilo, difenilmetilo trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

10 El término “ariloxi” se refiere a radicales arilo unidos a través de un átomo de oxígeno de otros radicales.

Los términos “aralcoxi” o “arilalcoxi” se refieren a radicales aralquilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

15 El término “aminoalquilo” se refiere a radicales alquilo sustituidos con radicales aminos. Radicales aminoalquilo preferidos tienen radicales alquilo que tienen aproximadamente unos a aproximadamente veinte y cuatro átomos de carbono o, preferiblemente, uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales aminoalquilo más preferidos son “aminoalquilo inferior” que tienen radicales alquilo que tienen uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Radicales aminoalquilo más preferidos que tienen radicales alquilo inferior tienen uno a ocho átomos de carbono. Ejemplos de dichos radicales incluyen aminometilo, aminoetilo y similares.

20 El término “alquiloamino” denota grupos amino que se sustituyen con uno o dos radicales alquilo. Radicales alquiloamino preferidos tienen radicales alquilo que tienen aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquiloamino más preferidos son “alquiloamino inferior” que tienen radicales alquilo que tienen uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Radicales alquiloamino más preferidos que tienen radicales alquilo inferior que tienen uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Alquiloamino inferior adecuado puede ser N-alquiloamino monosustituido o N,N-alquiloamino disustituidos, tal como N-metilamino, etilamino N,N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o similares.

25 El término “sustituido” se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico que incluye, pero no se limita a: halo, alquilo, alquilenos, alquinilo, arilo, heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilosulfonilo, alquilosulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquiloaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquiloamino, arilamino, alquiloaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquiloamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarboniloalquilo, aminocarboniloalquilo, acilamino, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede por sí mismo ser sustituido adicionalmente. Por motivos de simplicidad, los grupos funcionales químicos que se definen y mencionan a lo largo de la divulgación pueden ser grupos funcionales químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etcétera) o grupos funcionales multivalentes bajo las circunstancias estructurales apropiadas claras para aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, un grupo funcional “alquilo” se puede referir a un radical monovalente (por ejemplo $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), o en otros casos, un grupo funcional de enlace bivalente puede ser “alquilo”, en cuyo caso aquellos expertos en la técnica entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término “alquilenos.”

45 Del mismo modo, en circunstancias en los grupos funcionales divalentes se requieren y se indican que son “alcoxi”, “alquiloamino”, “ariloxi”, “alquiltio”, “arilo”, “heteroarilo”, “heterocíclicos”, “alquilo”, “alquilenos”, “alquinilo”, “alifático” o “cicloalquilo”, aquellos expertos en la técnica entenderán que los términos alcoxi”, “alquilamino”, “ariloxi”, “alquiltio”, “arilo”, “heteroarilo”, “heterocíclicos”, “alquilo”, “alquilenos”, “alquinilo”, “alifático” o “cicloalquilo” se refieren al grupo funcional bivalente correspondiente.

50 Los términos “halógenos” o “halo” como se utiliza aquí, se refiere a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

55 Los términos “compuestos” “fármacos” y “profármaco” como se utiliza aquí todos incluyen sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, cocrystalos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, regioisómeros, racematos y similares de los compuestos, fármacos y profármacos que tienen las fórmulas como se establece aquí.

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

60 Como se utiliza, el término “cantidad efectiva de los compuestos objeto” con respecto al método objeto de tratamiento, se refiere a una cantidad del objeto compuesto que, cuando se suministra como una parte del régimen de dosis deseado, logra el manejo de la enfermedad o trastorno a estándares clínicamente aceptables.

65 “Tratamiento” o “tratar” se refieren a un método para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados en un paciente. Para propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se

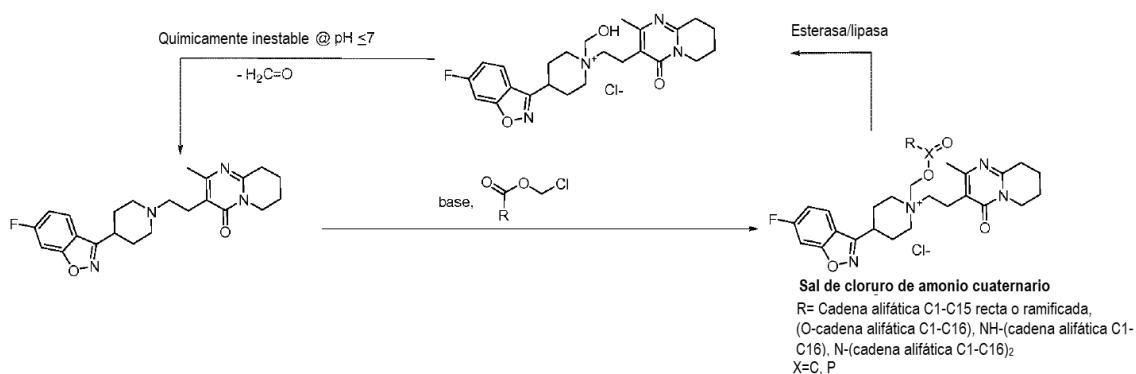
limitan a uno o más de los siguientes: alivio de los síntomas, disminución del grado de una enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) de un estado de enfermedad, evitar la dispersión (es decir, metástasis) de la enfermedad, evitar la ocurrencia o recurrencia de la enfermedad, retardo o reducción de progresión de la enfermedad, alivio del estado de la enfermedad y remisión (ya sea total o parcial).

5 Los siguientes ejemplos no limitantes son ilustrativos de la invención. El mecanismo como se muestra en el esquema 1 para la síntesis de profármaco se basa en fármacos parientes que contienen aminas terciarias que se ejemplifican adelante.

10 **Ejemplos**

Ejemplo de referencia 1-Risperidona (RSP)

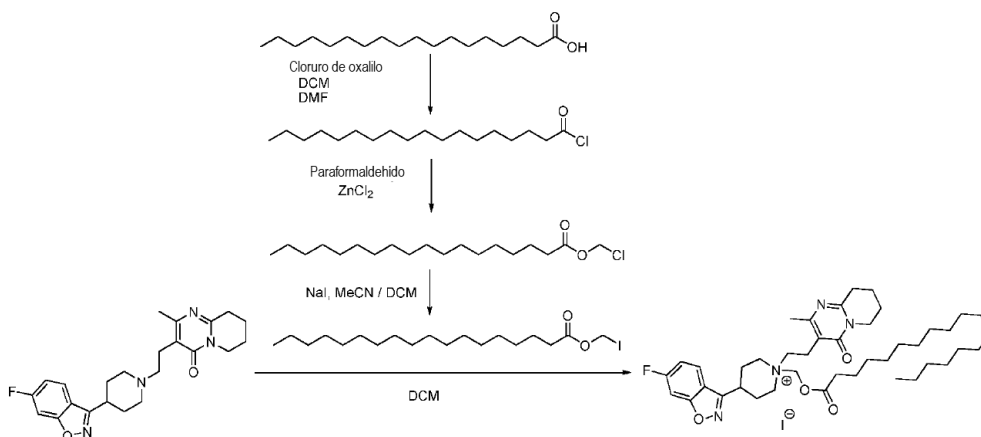
15 Existen diversas rutas de conversión posibles para convertir el profármaco en el fármaco original. Una de esas rutas de conversión se describe a continuación como referencia. En esta ruta, la Risperidona se liberaría de un compuesto de profármaco de la invención en dos etapas: 1. división de esterasa del enlace lábil; 2. Liberación espontánea de formaldehído bajo pH neutro y básico. El esquema siguiente muestra la síntesis de dichos profármacos con flechas que apuntan hacia la derecha y la división esperada con flechas que apuntan hacia la izquierda:

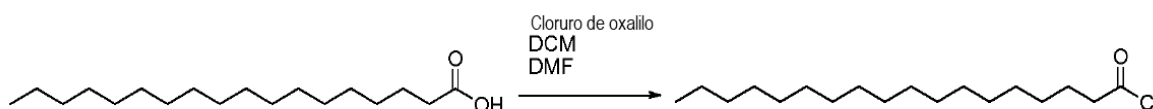


20 La metodología general para la preparación de compuestos relacionados con paliperidona, risperidona, iloperidona, perospirona y ziprasidona se puede encontrar en las siguientes publicaciones: US 5158952, US 4804663, US RE39198, US 2007/0254887 A1, US 5312925.

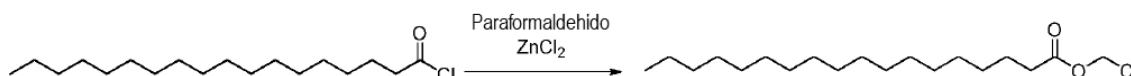
25 Procedimientos de reacción general para la síntesis de profármacos (referenciados en ejemplos posteriores):

30 Compuesto RSP-44 (Risperidona derivada por el grupo funcional de profármaco de yoduro de formaldehído de amina cuaternaria)

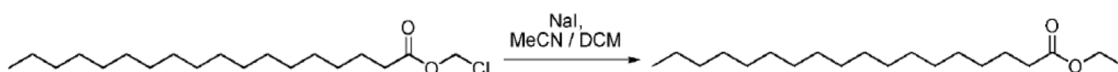


Etapa A - Formación de cloruro ácido RSP-44

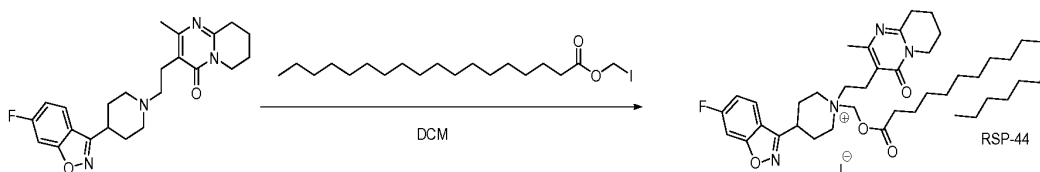
- 5 A una suspensión de ácido esteárico (20 g, 70.3 mmol) en diclorometano (100 mL) se agregó cloruro de oxalilo (8.92 mL, 105.5 mmol). Se agregó 1 gota de dimetilformamida y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró in vacuo y el producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0.87 (3H, t), 1.20-1.40 (28H, m), 1.65-1.70 (2H, m), 2.87 (2H, t).

10 Etapa B - Formación de alquil éster de clorometilo

- 15 Se agrega paraformaldehído (2.11 g, 70.3 mmol) y cloruro de zinc (258 mg) al cloruro ácido preparado anteriormente y la mezcla de reacción se calienta a 65°C durante 16 horas y luego se le permite enfriarse a temperatura ambiente. Se agrega diclorometano (200 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (70 mL). La emulsión acuosa se extrae con diclorometano (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavan con NaHCO_3 acuoso saturado (70 mL), solución salina (70 mL), y se seca sobre MgSO_4 . Después de filtración, se eliminan los volátiles y el residuo se purifica mediante cromatografía de sílice que eluye con heptano hasta hetano/DCM al 12% para dar un sólido amarillo (12.64 g, 54% de rendimiento durante dos etapas). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0.86 (3H, t), 1.20-1.40 (28H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 2.37 (2H, t), 5.70 (2H, s).

Etapa C - Formación de alquil éster de yodometilo

- 25 A una solución de alquil éster de yodometilo (12.64 g, 37.96 mmol) en acetonitrilo (150 mL) y diclorometano (75 mL) se agregó yoduro de sodio (17.07 g, 113.9 mmol). El matraz se cubrió con una lámina de estaño para excluir la luz y se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas y luego a 25°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se particionó entre diclorometano (200 mL) y agua (150 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (200 mL), solución de sulfito de sodio acuoso al 5% (200 mL) y solución salina (2 x 100 mL), luego se seca (MgSO_4) y se concentra para dar el producto como un sólido amarillo (14.53g, rendimiento de 90%) que no se purificó adicionalmente. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0.87 (3H, t), 1.20-1.35 (28H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 2.32 (2H, t), 5.90 (2H, s).

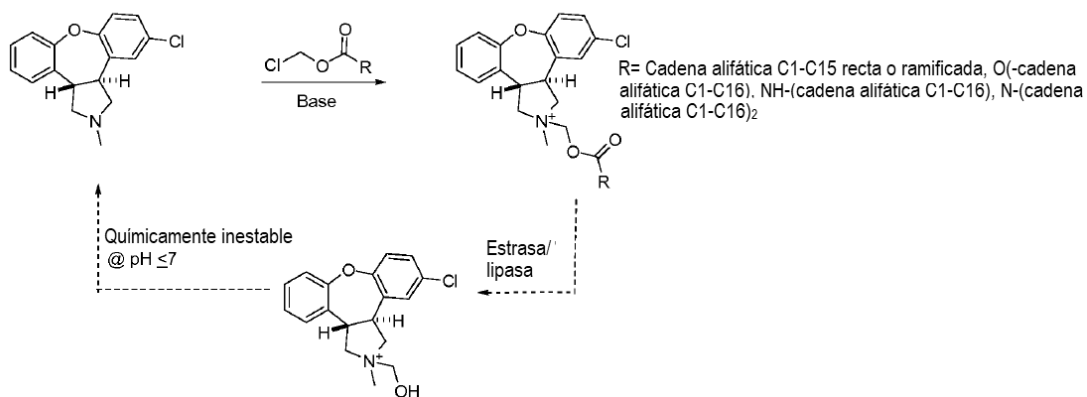
35 Etapa D - Reacción de cuaternización

- 40 Risperidona (1.50 g, 3.65 mmol) y el alquil éster de yodometilo (2.33 g, 5.48 mmol, 1.5 equiv) se agitaron juntos en diclorometano (30 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se tritura con dietiléter para dar RSP-44 (2.50 g) como una mezcla 1:1 aproximada de dos conformadores. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.95 (1H, dd), 7.84 (1H, dd), 7.22 (2H, 2 x dd), 7.11 (2H, 2 x t), 5.90 (2H, s), 5.61 (2H, s), 4.80-4.60 (4H, m), 4.35-4.20 (2H, m), 4.05-3.95 (2H, m), 3.95-3.70 (8H, m), 3.65-3.55 (2H, m), 3.05-2.85 (8H, m), 2.65-2.40 (13H, m), 2.40-2.25 (5H, m), 2.00-1.85 (8H, m), 1.70-1.60 (4H, m), 1.40-1.15 (56H, m), 0.87 (6H, 2 x t).

45

Ejemplo 2-Asenapina

5 Existen diversas rutas de conversión posibles para convertir un profármaco de la invención de nuevo en el fármaco original. Una de estas rutas de conversión para asenapina se describe a continuación. En esta ruta, la asenapina se liberaría de un compuesto de profármaco de la invención en dos etapas: 1. división de esterasa del enlace lábil; 2. Liberación espontánea de formaldehído bajo pH neutro y básico. El esquema a continuación muestra la síntesis de dichos profármacos con flechas que apuntan hacia la derecha y la división deseada con flechas que apuntan hacia la izquierda:



10

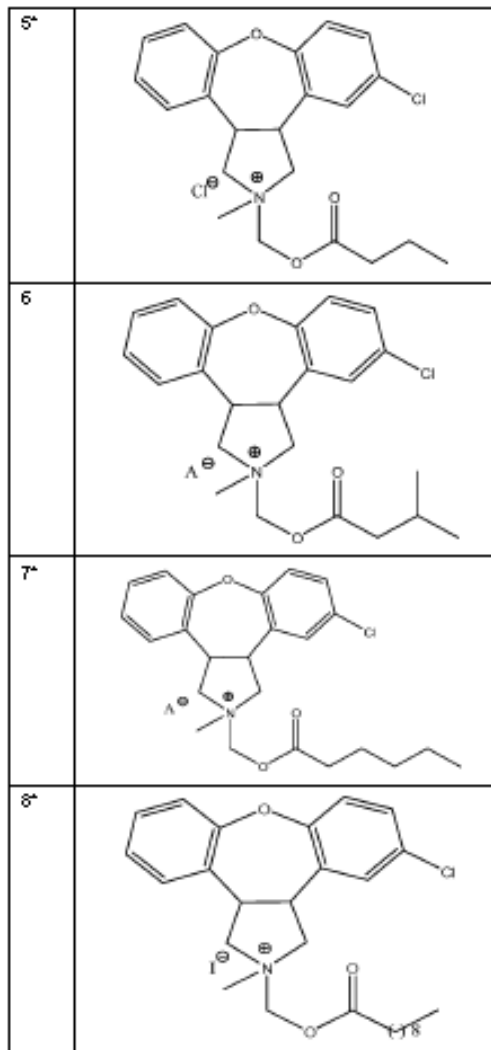
Procedimientos generales de reacción para la síntesis de profármacos Asenavina:

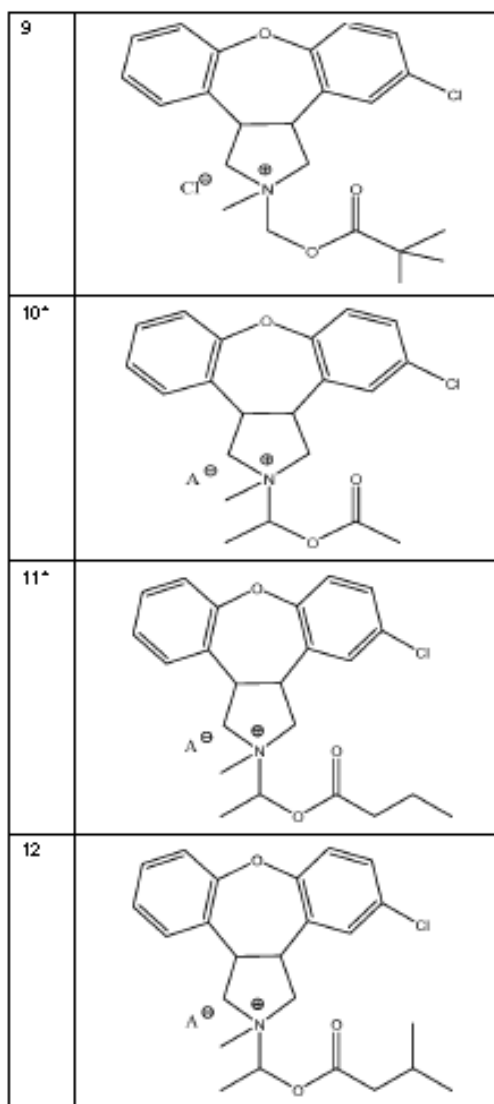
15 Es posible separar los dos enantiómeros de Asenapina. La cuaternización de un solo enantiómero de Asenapina proporcionará dos productos diastereómeros que pueden formularse y utilizarse como una mezcla o separarse y formularse y utilizarse como un solo estereoisómero. A menos que se indique lo contrario, la fórmula estructural de un compuesto de la Tabla A en este documento pretende representar todos los enantiómeros, racematos y diastereómeros de ese compuesto.

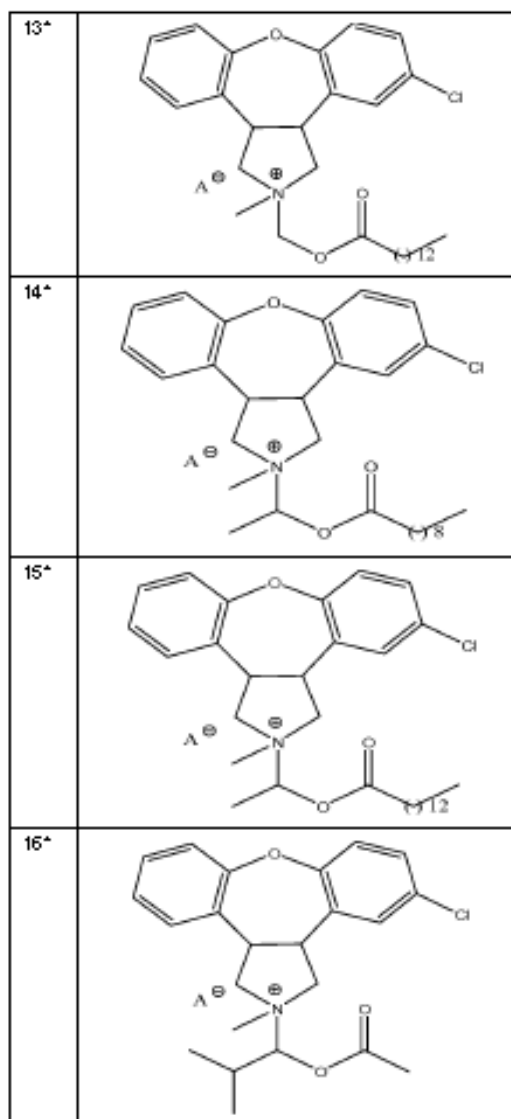
20 Los compuestos a continuación marcados con un asterisco se proporcionan como ejemplos de referencia.

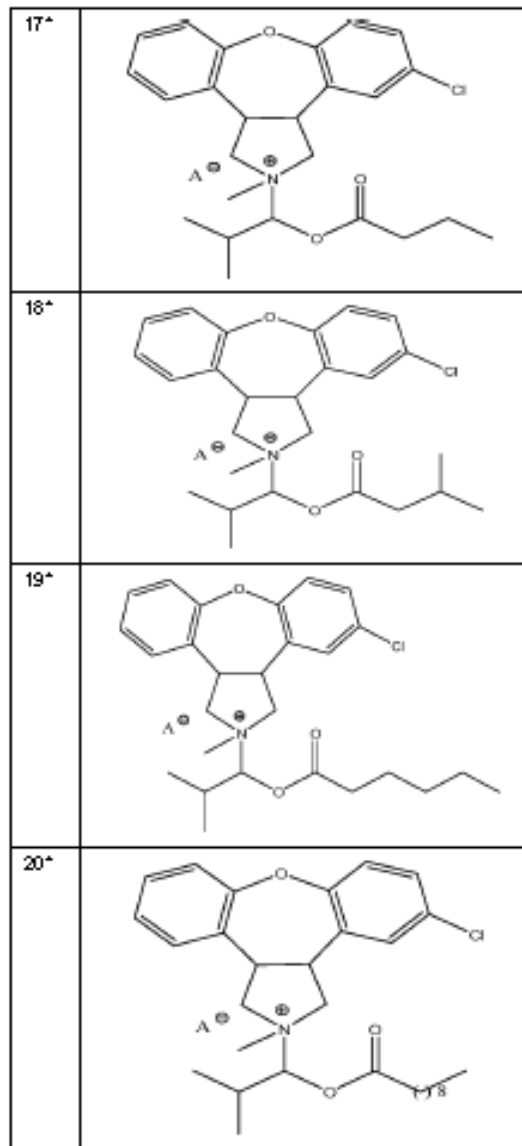
Tabla A

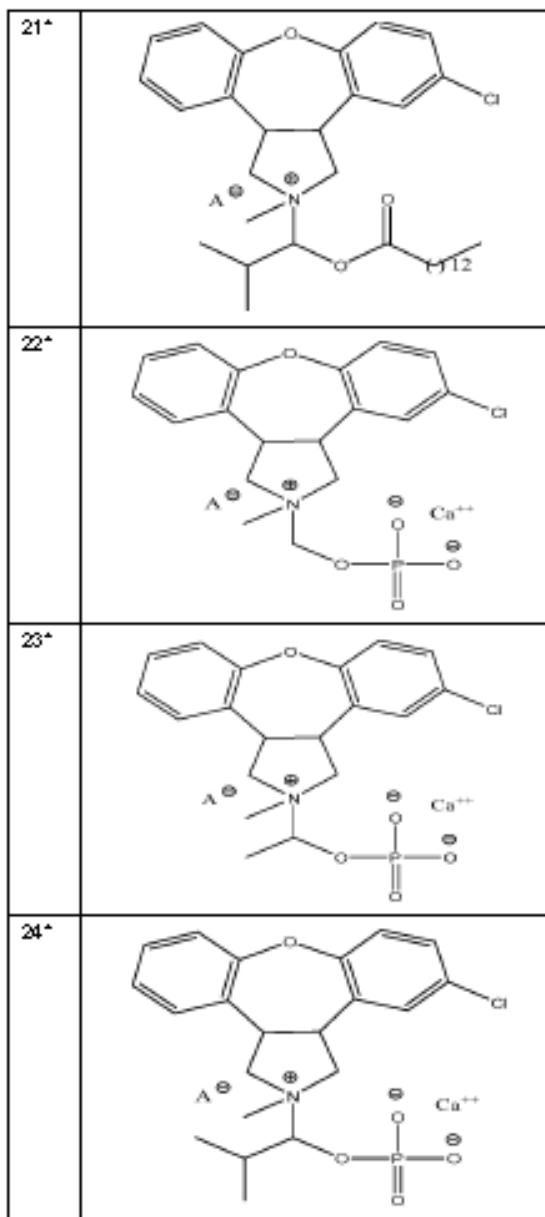
1	
2	
3	
4*	

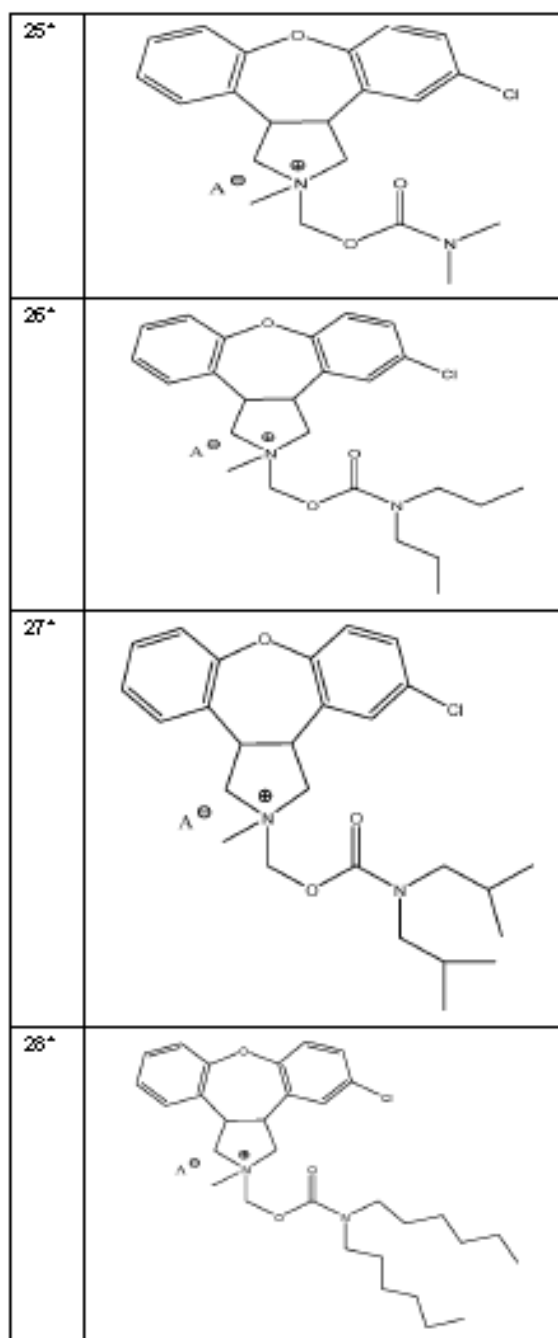


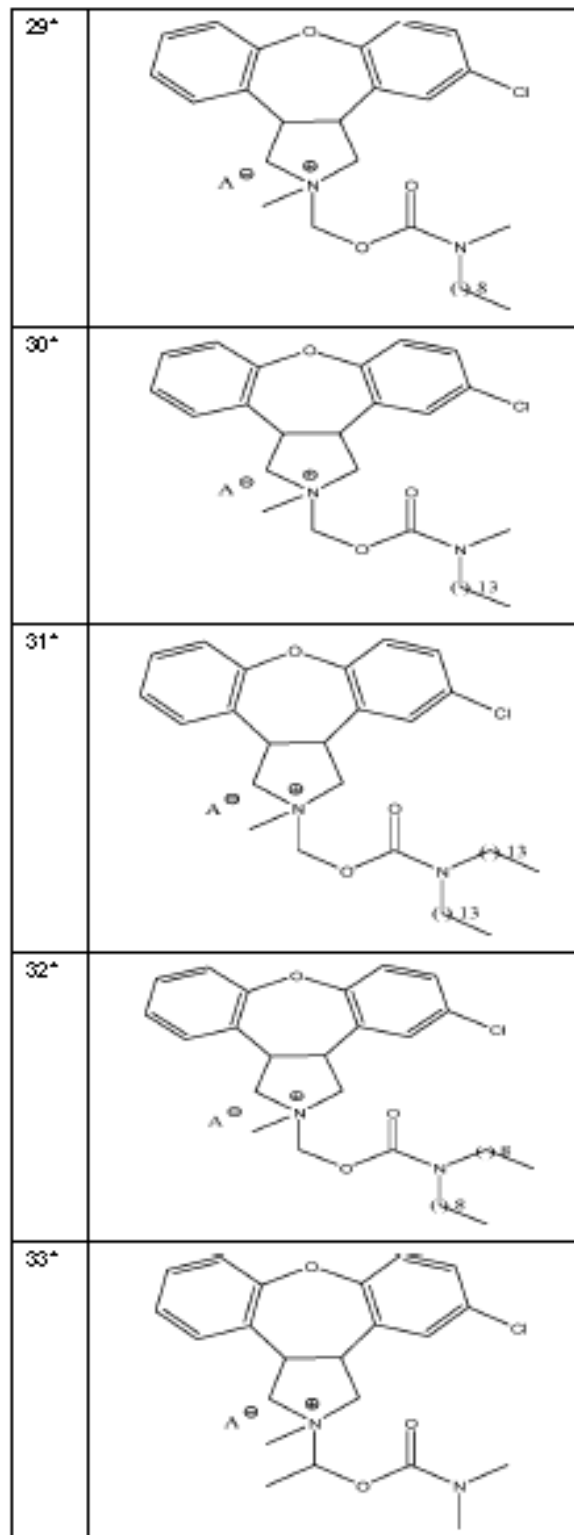


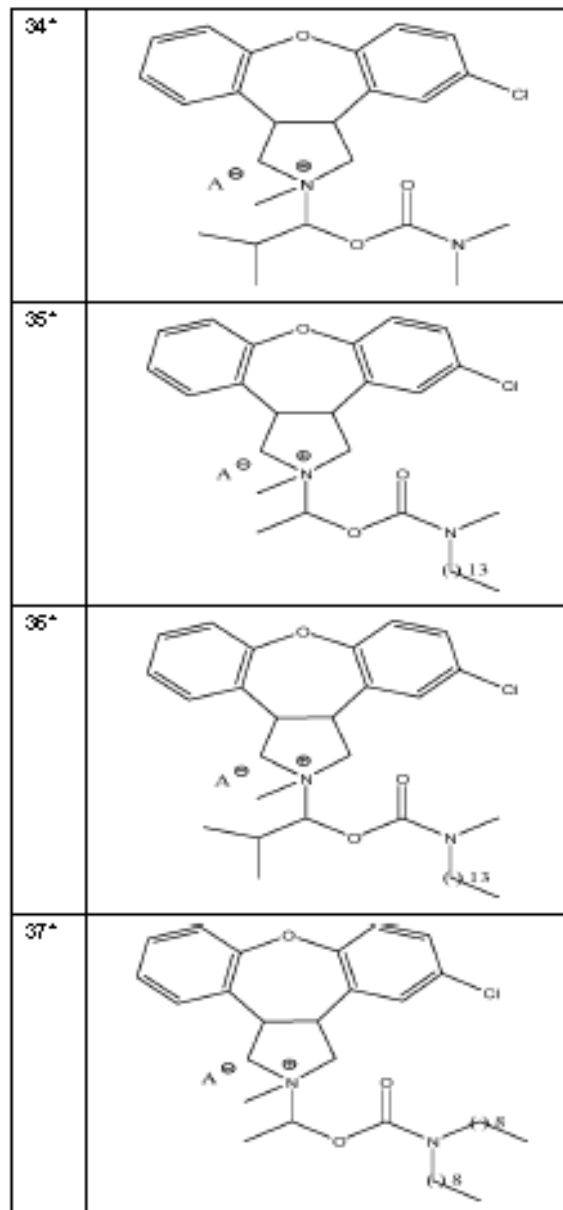


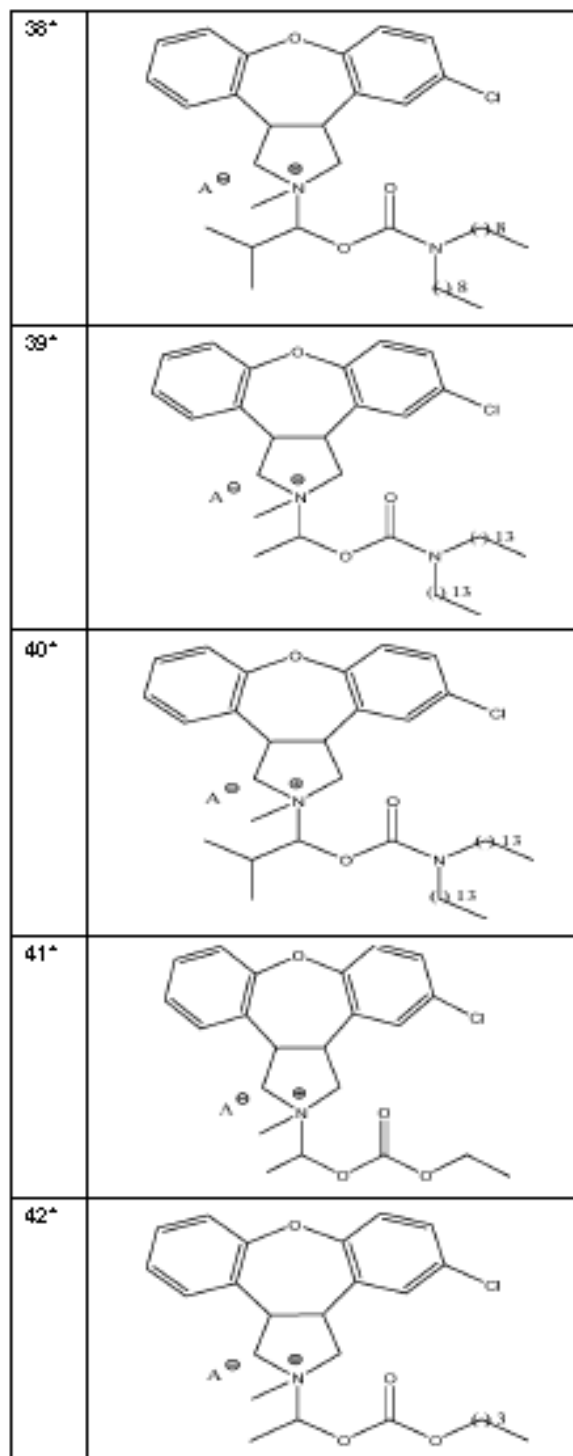


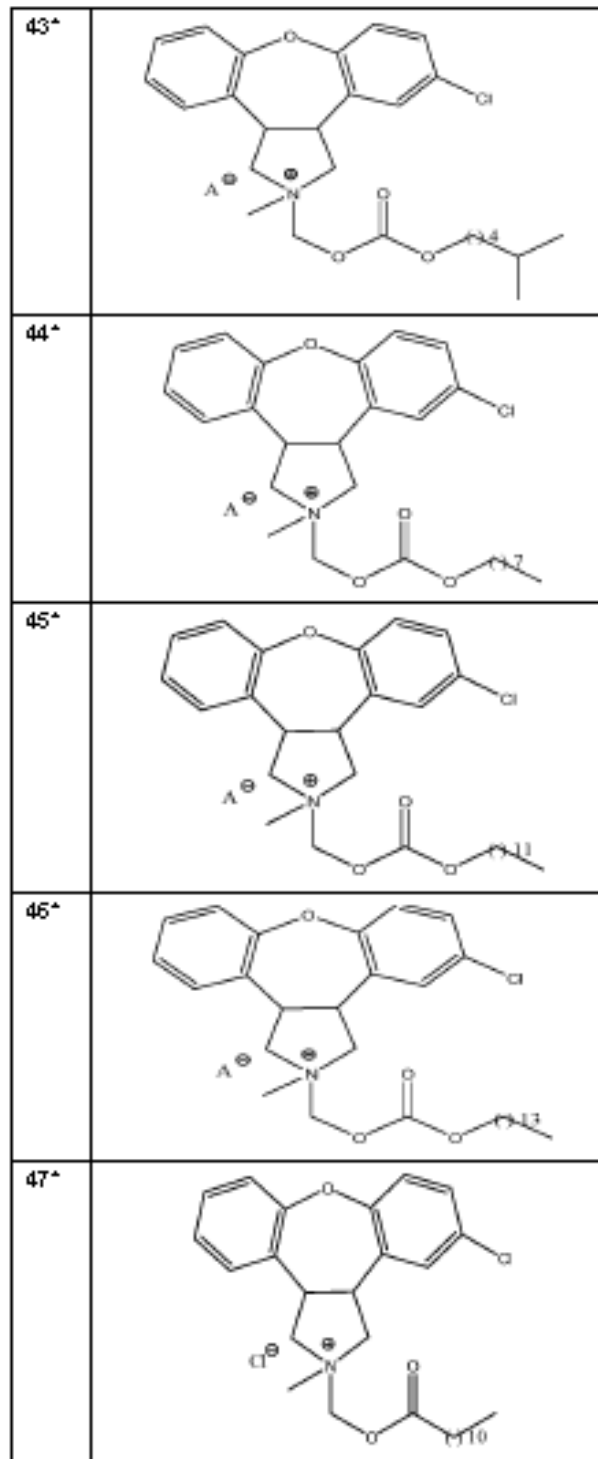


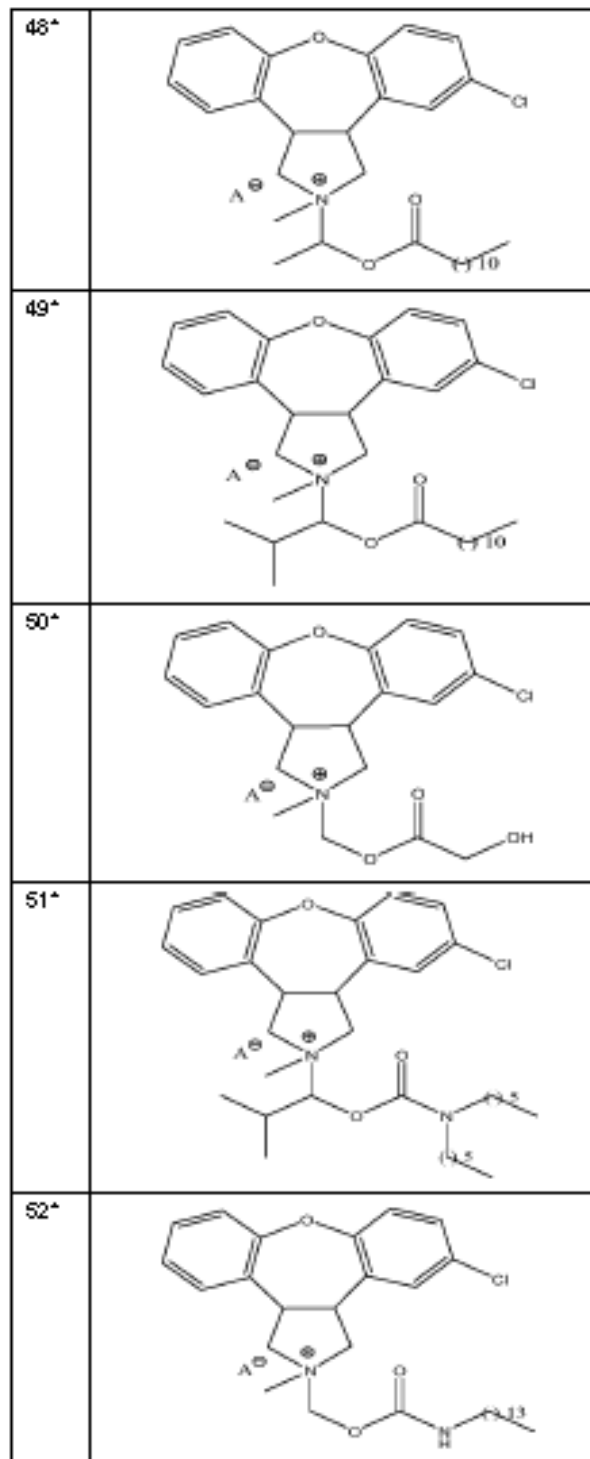


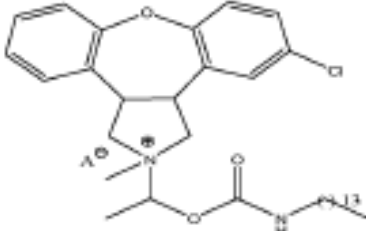
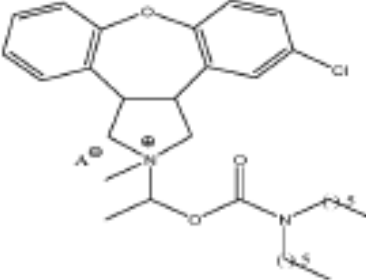
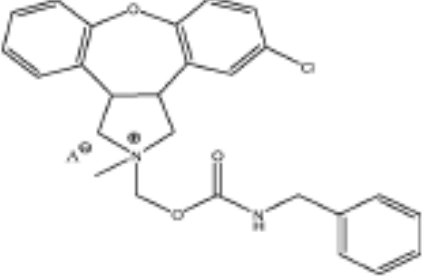
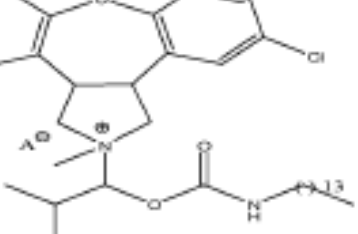
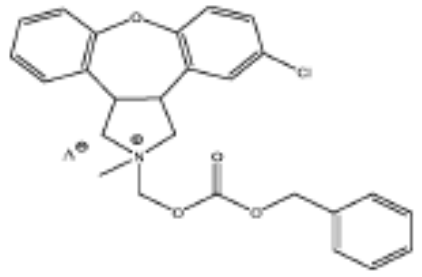


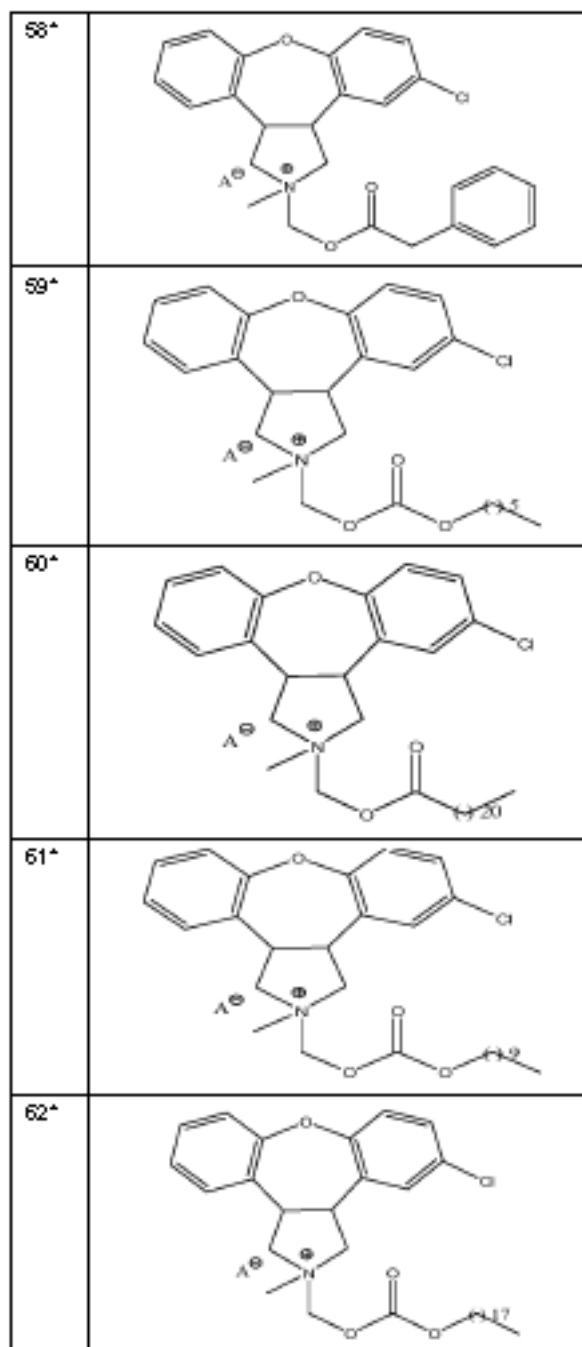


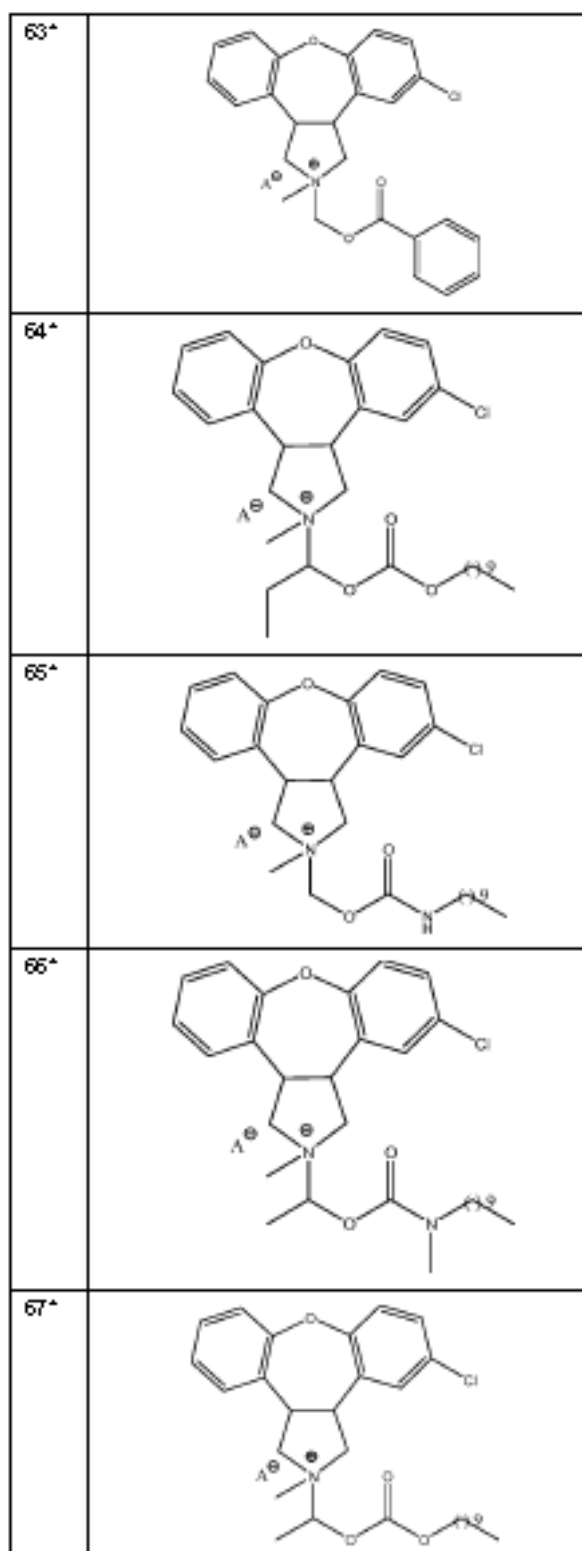


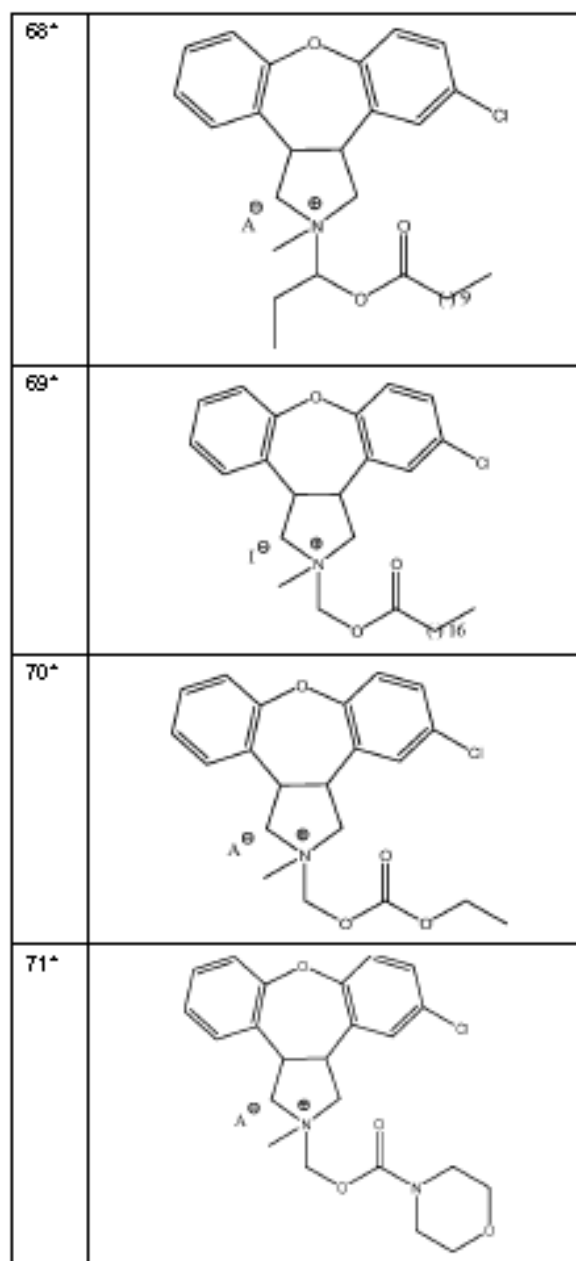


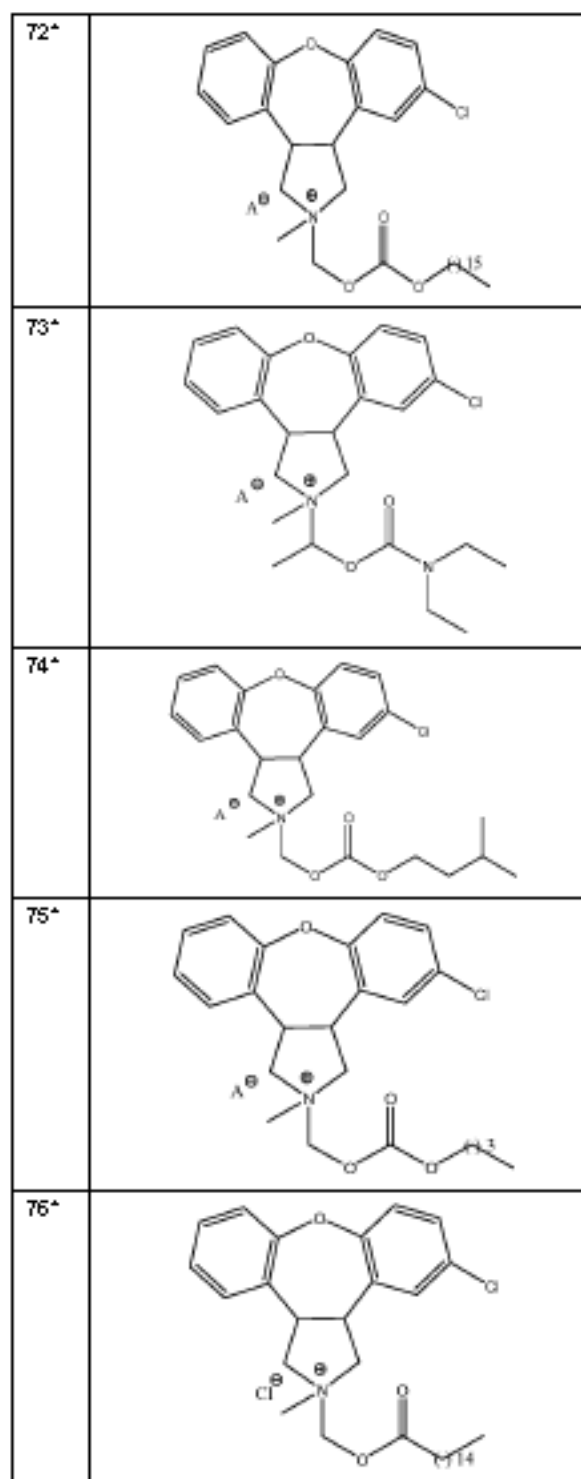


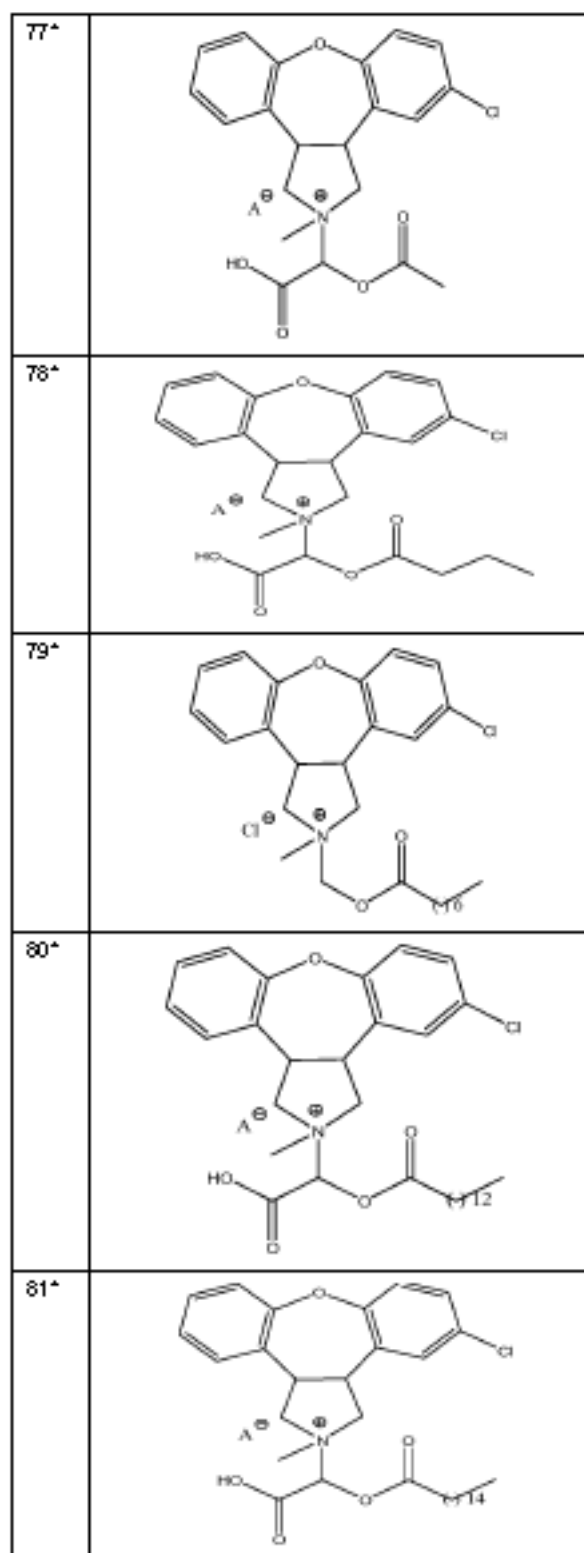
53 ⁺	
54 ⁺	
55 ⁺	
56 ⁺	
57 ⁺	

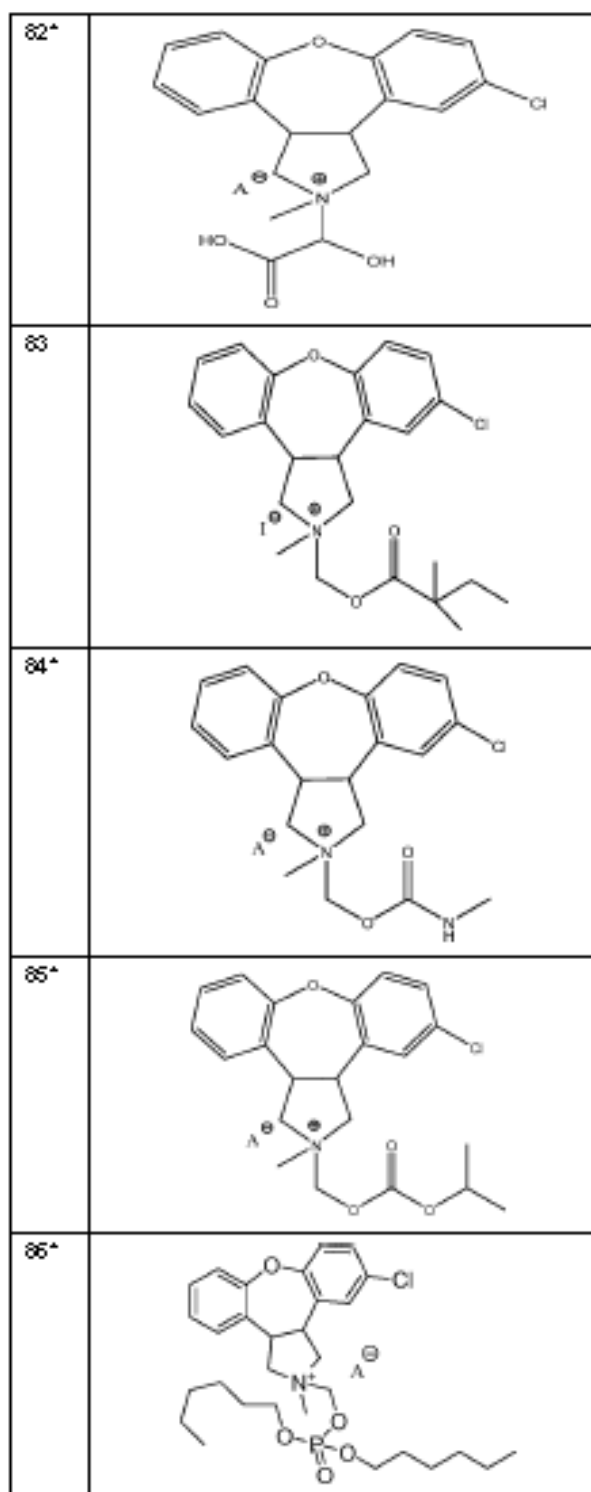


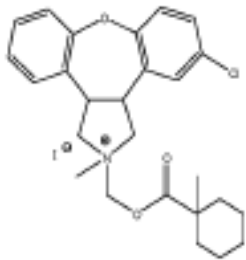
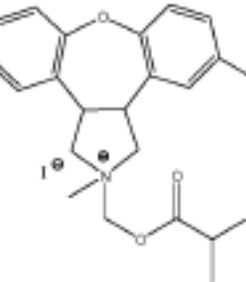
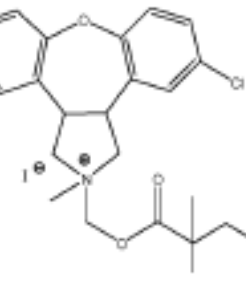
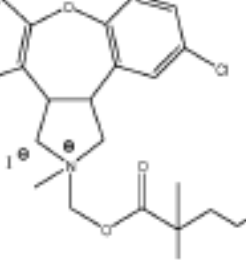
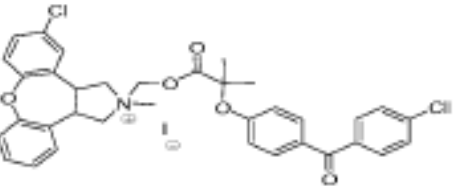


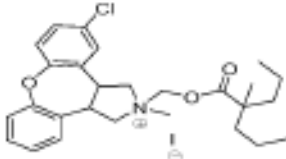
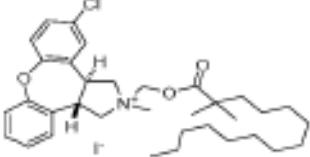
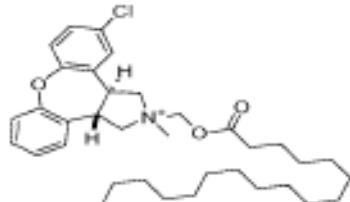
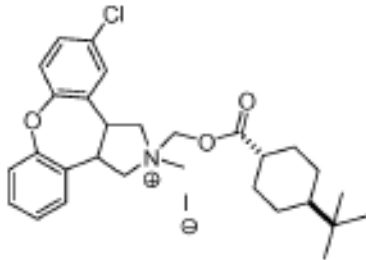
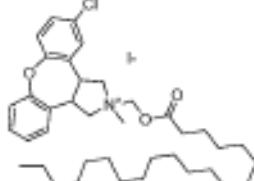
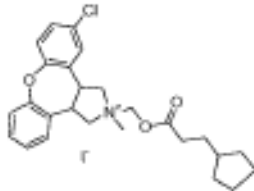




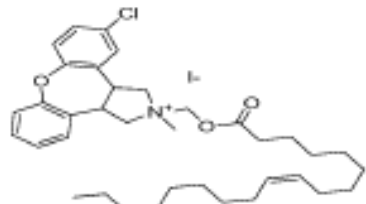
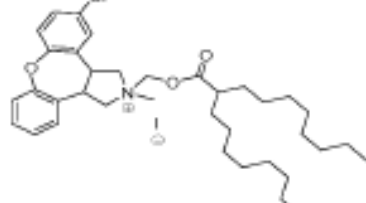
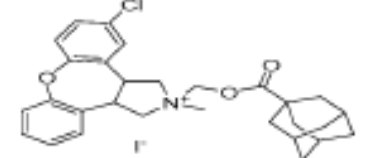
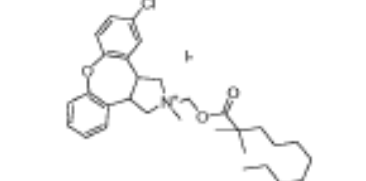
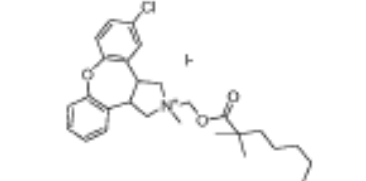
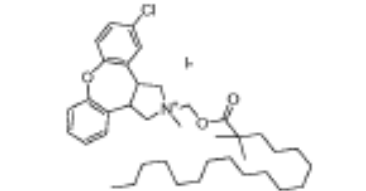


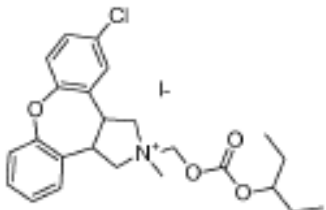
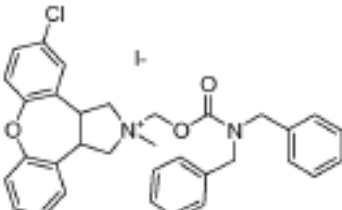
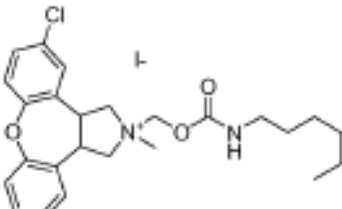
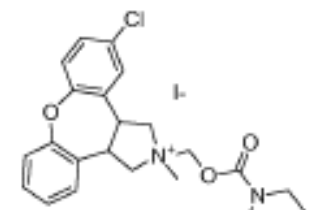
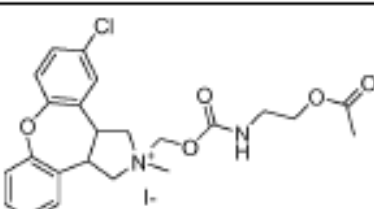
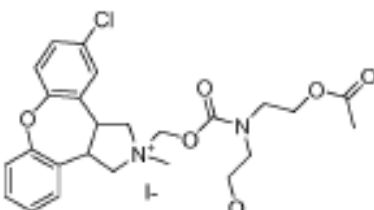


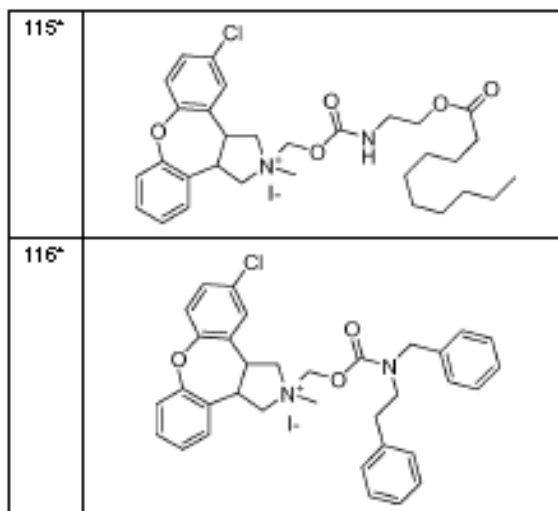
87	
88	
89	
90	
91+	

92	
93	
94*	
95	
96*	
97*	

98 ⁺	<p>Chemical structure 98⁺: A complex molecule featuring a tricyclic core with a chlorine atom on one of the rings. A nitrogen atom is bonded to a cyclopentane ring via a carbonyl group. An iodide ion (I⁻) is shown as a counterion.</p>
99 ⁺	<p>Chemical structure 99⁺: A complex molecule featuring a tricyclic core with a chlorine atom on one of the rings. A nitrogen atom is bonded to a cyclohexane ring via a carbonyl group. An iodide ion (I⁻) is shown as a counterion.</p>
100	<p>Chemical structure 100: A complex molecule featuring a tricyclic core with a chlorine atom on one of the rings. A nitrogen atom is bonded to a cyclohexane ring via a carbonyl group.</p>
101 ⁺	<p>Chemical structure 101⁺: A complex molecule featuring a tricyclic core with a chlorine atom on one of the rings. A nitrogen atom is bonded to a cyclohexane ring via a carbonyl group. An iodide ion (I⁻) is shown as a counterion.</p>
102 ⁺	<p>Chemical structure 102⁺: A complex molecule featuring a tricyclic core with a chlorine atom on one of the rings. A nitrogen atom is bonded to a cyclohexane ring via a carbonyl group. An iodide ion (I⁻) is shown as a counterion.</p>

103*	
104	
105	
106	
107	
108	

109 ^a	
110 ^a	
111 ^a	
112 ^a	
113 ^a	
114 ^a	



- 5 Síntesis del Compuesto de Referencia 69 (yoduro de estearato ASP) yoduro de 5-cloro-2-metil-2-((estearoiloxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

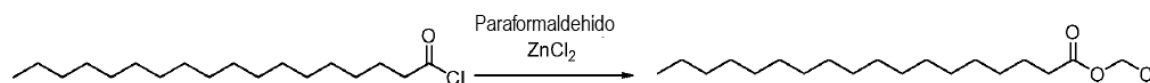
Procedimiento de Reacción General I

- 10 Etapa A - Formación de cloruro ácido



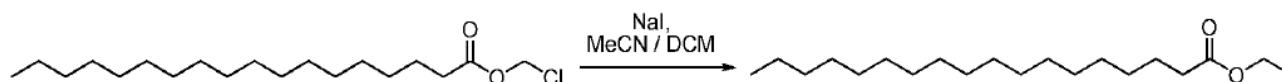
- 15 A una suspensión de ácido esteárico (20 g, 70.3 mmol) en diclorometano (100 mL) se agregó cloruro de oxalilo (8.92 mL, 105.5 mmol). Se agregó 1 gota de dimetilformamida y la reacción se agita a 25°C durante 3 horas. El disolvente se retiró in vacuo y el producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0.87 (3H, t), 1.20-1.40 (28H, m), 1.65-1.70 (2H, m), 2.87 (2H, t)

Etapa B - Formación de alquil éster de clorometilo



- 20 Paraformaldehido (2.11 g, 70.3 mmol) y cloruro de zinc (258 mg) se agregan al cloruro ácido preparado anteriormente y la mezcla de reacción se calienta a 65°C durante 16 horas y luego se deja enfriar a 25°C. Se agrega diclorometano (200 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (70 mL). La emulsión acuosa se extrae con diclorometano (2 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado (70 mL), solución salina (70 mL), y se seca sobre MgSO₄. Después de filtración, se eliminan los volátiles y el residuo se purifica mediante cromatografía de sílice que eluye con heptano hasta 12% diclorometano (DCM) en heptano para dar un sólido amarillo (12.64 g, 54% de rendimiento surante dos etapas). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0.86 (3H, t), 1.20-1.40 (28H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 2.37 (2H, t), 5.70 (2H, s).

- 30 Etapa C - Formación de éster estearato de yodometilo



A una solución de alquil éster de yodometilo (12.64 g, 37.96 mmol) en acetonitrilo (150 mL) y diclorometano (75 mL) se agregó yoduro de sodio (17.07 g, 113.9 mmol). El matraz se recubrió con una lámina de estaño para excluir la luz y agitarse a 25°C durante 70 horas y luego a 25°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se particionó entre diclorometano (200 mL) y agua (150 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 mL). Los orgánicos combinados se lavan con NaHCO₃ (200 mL) acuoso (ac) saturado, solución de sulfito de sodio acuoso al 5% (200 mL) y solución salina (2 x 100 mL), luego se seca (MgSO₄) y se concentra para dar el producto como un sólido amarillo (14.53g, rendimiento de 90%) que no se purificó adicionalmente. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0.87(3H, t), 1.20-1.35 (28H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 2.32 (2H, t), 5.90 (2H, s).

10 Etapa D - Reacción de cuaternización

Asenapina (2 g, 4.85 mmol) y el éster estearato de yodometilo (3.55 g, 14.55 mmol) se agitaron juntos en acetonitrilo (50 mL) a 25°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se tritura con dietiléter para dar el compuesto 69 (2.80 g, 81% yield).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.30-7.10 (14H, m), 6.05-5.95 (4H, m), 4.90-4.55 (4H, m), 4.40-3.90 (8H, m), 3.85-3.80 (6H, m), 2.60-2.50 (4H, m), 1.65-1.55 (4H, m), 1.35-1.15 (56H, m), 0.85 (6H, 2 x t).

Síntesis del compuesto de referencia 5 (cloruro de butirato ASP) cloruro de 2-((butiriloxi)metil)-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

El procedimiento general I descrito anteriormente se utiliza para la síntesis del compuesto 5, partiendo desde la Etapa B utilizando cloruro de butiroilo. En la Etapa D, se utiliza 3 equiv de butirato de yodometilo. la sal de yoduro se convierte al cloruro correspondiente al pasar a través de resina de intercambio iónico, malla 50-100, Dowex 1x8, eluyendo con metanol seguido por una trituración de éter de dietilo luego una trituración de acetato de etilo para dar el compuesto 5 (1.44 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.30-7.00 (14H, m), 6.17-6.11 (4H, m), 4.83-4.72 (2H, m), 4.63-4.53 (2H, m), 4.28-3.97 (7H, m), 3.95-3.83 (7H, m), 2.48 (4H, 2 x t), 1.66 (4H, 2 x sexteto), 0.95 (6H, 2 x t).

Síntesis del compuesto de referencia 47 (cloruro de ASP) cloruro de 5-cloro-2-((dodecanoiloxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

El procedimiento general I descrito anteriormente se utiliza para la síntesis del compuesto 47, partiendo desde la Etapa B utilizando cloruro de lauroilo. En la Etapa D, se utiliza 3 equiv de laurato de yodometilo. La sal de yoduro se convierte al cloruro correspondiente al pasar a través de resina de intercambio iónico, malla 50-100, Dowex 1x8, eluyendo con diclorometano. El intercambio se repite luego por una trituración de dietiléter para dar el compuesto 47 (1.89 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.29-7.09 (14H, m), 6.15-6.10 (4H, m), 4.81-4.73 (2H, m), 4.63-4.57 (2H, m), 4.31-3.83 (14H, m), 2.48 (4H, 2 x t), 1.68-1.51 (4H, m), 1.29-1.18 (32H, m), 0.86 (6H, 2 x t).

Síntesis del compuesto de referencia 76 (Cloruro de palmitato ASP) cloruro de 5-cloro-2-metil-2-((palmitoiloxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

El procedimiento general I descrito anteriormente se utiliza para la síntesis del compuesto 76, partiendo desde la Etapa B utilizando cloruro de palmitoil. En la Etapa D, se utilizó 3 equiv de palmitato de yodometilo. la sal de yoduro se convierte al cloruro correspondiente al pasar a través de resina de intercambio iónico, malla 50-100, Dowex 1x8, eluyendo con diclorometano. El intercambio se repite luego por una trituración de dietiléter para dar el compuesto 76 (2.05 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.26-7.07 (14H, m), 6.17-6.12 (4H, m), 4.83-4.71 (2H, m), 4.64-4.52 (2H, m), 4.27-3.84 (14H, m), 2.49 (4H, 2 x t), 1.64-1.58 (4H, m), 1.32-1.16 (48H, m), 0.87 (6H, 2 x t).

Síntesis del compuesto 9 (Cloruro de pivalato ASP) cloruro de 5-cloro-2-metil-2-((pivaloiloxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

El procedimiento general I descrito anteriormente se utiliza para la síntesis del compuesto 9 partiendo desde la etapa C utilizando pivalato de clorometilo. En la Etapa D, se utiliza 3 equiv de pivalato de yodometilo. la sal de yoduro se convierte al cloruro correspondiente al pasar a través de resina de intercambio iónico, malla 50-100, Dowex 1x8, eluyendo con metanol seguido por una trituración de dietil éter para proporcionar el compuesto 9 (1.96 g) ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.30-7.05 (14H, m), 6.12-6.10 (4H, m), 4.75-4.55 (4H, m), 4.30-3.90 (8H, m), 3.87-3.85 (6H, m), 1.27 (18H, 2 x s).

Síntesis del compuesto de referencia 79 (cloruro de ASP octanoato) cloruro de 5-cloro-2-metil-2-((octanoiloxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

El procedimiento general I descrito anteriormente se utiliza para la síntesis del compuesto 79 partiendo desde la Etapa B utilizando cloruro de octanilo. En la Etapa D, se utiliza 3 equiv de octanoato de yodometilo. la sal de yoduro se convierte al cloruro correspondiente al pasar a través de resina de intercambio iónico, malla 50-100, Dowex 1x8, eluyendo con metanol seguido por una trituración de dietil éter, para proporcionar el compuesto 79 (1.58 g). ¹H-RMN

(CDCl₃) δ 7.30-7.00 (14H, m), 6.20-6.10 (4H, m), 4.85-4.55 (4H, m), 4.40-3.90 (8H, m), 3.90-3.80 (6H, m), 2.55-2.40 (4H, m), 1.70-1.50 (4H, m), 1.35-1.10 (16H, m) 0.85 (6H, 2 x t).

Síntesis del compuesto de referencia 8 (yoduro de decanoato ASP) yoduro de 5-cloro-2-((decanoiloxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

El procedimiento general I descrito anteriormente se utiliza para la síntesis del compuesto 8 partiendo desde la Etapa B utilizando cloruro de decanoilo. En la Etapa D, se utilizan 3 equiv de decanoato de yodometilo. Después de trituración de dietil éter se obtuvo el compuesto 8 (3.04 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.31-7.10 (14H, m), 6.06-6.00 (4H, m), 4.89-4.76 (2H, m), 4.71-4.58 (2H, m), 4.37-3.83 (14H, m), 2.53 (4H, 2 x t), 1.67-1.54 (4H, m), 1.34-1.14 (24H, m), 0.85 (6H, 2 x t).

Síntesis del compuesto 83 (yoduro de dimetil butirato ASP) yoduro de 5-cloro-2-(((2,2-dimetilbutanoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

El procedimiento general I descrito anteriormente se utiliza para la síntesis del compuesto 83 partiendo desde la Etapa B utilizando cloruro de 2,2-dimetilbutirilo. En la Etapa D, se utilizan 3 equiv de yodometil 2,2-dimetilbutirato. Después de trituración de dietiléter se obtiene el compuesto 83(2.61 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.30-7.10 (14H, m), 6.05-5.95 (4H, m), 4.80-4.60 (4H, m), 4.45-3.95 (8H, m), 3.90-3.80 (6H, m), 1.70-1.60 (4H, m), 1.23 (12H, 2 x s), 0.85 (6H, 2 x t).

Síntesis del compuesto 87 (yoduro de 2-metil ciclohexil carboxilato ASP) yoduro de 5-cloro-2-metil-2-(((1-metilciclohexanocarbonil)oxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

Sintetizado utilizando el procedimiento general I partiendo desde ácido 1-metil ciclohexano carboxílico. Después de trituración de dietiléter se obtiene el compuesto 87 (2.75 g).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.05 (14H, m), 6.00 (2H, s), 5.95 (2H, s), 4.76-4.52 (4H, m), 4.39-3.82 (12H, m), 2.04-2.00 (4H, m), 1.56-1.28 (23H, m).

Síntesis del compuesto 88 (yoduro de ASP isobutirato) yoduro de 5-cloro-2-((isobutiriloxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

Sintetizado utilizando el procedimiento general I partiendo desde cloruro de isobutilo. Después de disolver en una cantidad mínima de tetrahidrofurano seguido por precipitación con dietil éter se obtuvo el compuesto 88 (2.23 g). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.09 (14H, m), 6.03 (2H, s), 5.99 (2H, s), 4.85-4.54 (4H, m), 4.37-3.89 (8H, m), 3.48-3.82 (6H, 2 x s), 2.83-2.72 (2H, m), 1.25 (12H, 2 x d).

Síntesis del compuesto 1 (yoduro de Dimetil miristato ASP) yoduro de 5-cloro-2-(((2,2-dimetiltetradecanoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

Síntesis de metil 2,2-dimetiltetradecanoato

A una solución agitada de diisopropilamina (6.90mL, 49.0 mmol) en tetrahidrofurano (50mL) bajo Ar (g) a -7°C se agregó ⁿBuLi (2.3M en hexanos, 21.3mL, 49.0 mmol) en forma de gotas a través de un embudo de goteo conservando la temperatura entre 0°C y 5°C. La reacción se agitó a -7°C durante 30min y luego se enfrió a -78°C. Se agregó metil isobutirato (5.61mL, 49.0 mmol) y la reacción se agita a -78°C durante 1.5 horas. 1-Yododecano (13.05g, 44.1mmol) en tetrahidrofurano (10mL) se agregó en forma de gotas a través de un embudo de goteo manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Adicionalmente se agregó tetrahidrofurano (40mL) durante 5 min para ayudar a agitar. Después de adición completa la reacción se agitó a -78° C durante aproximadamente 2 horas y luego se dejó calentar lentamente hasta 25°C durante la noche.

La reacción se apagó con NH₄Cl acuoso saturado (100mL) y se diluyó con acetato de etilo (100m). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50mL) y los orgánicos combinados se lavan con solución salina (50mL) y se seca sobre MgSO₄. Después de filtración, se retiran los volátiles. La reacción se repite en una forma similar utilizando metil isobutirato (15.05mL, 131.27mmol). Las dos tandas crudas se combinan y purifican mediante cromatografía de sílice eluyendo heptano a 50% de diclorometano/heptano para dar metil 2,2-dimetil miristato (31.7g).

Síntesis de ácido 2,2-dimetiltetradecanoico

A una solución agitada de metil 2,2-dimetiltetradecanoato (31.7g, 117.2mmol) en etanol (234mL) se agregó 2M NaOH (117mL, 234.4mmol). La reacción se agitó a 25°C durante la noche. Se agregó NaOH (4.69 g, 117mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 24 horas. NaOH (4.69 g, 117mmol) se agregó y la reacción se calentó a 100°C durante 4 horas y luego se enfrió a 25°C. Se agregó 4M HCl (140mL) para acidificar. Se agregó acetato de etilo (200mL) y se separaron las capas. Se extrajo el acuoso con acetato de etilo (2 x 100mL) y los orgánicos combinados concentrados in vacuo. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (200mL) y solución salina (100mL). La

capa orgánica se lavó con brine (50mL) y se seca sobre MgSO₄. Después de filtración, se eliminan los volátiles para dar ácido 2,2-dimetiltetradecanoico (26.9g).

5 El Compuesto 1 se preparó utilizando el procedimiento general I partiendo desde el ácido 2,2-dimetiltetradecanoico (dintetizado como se describió anteriormente). Después de trituración de dietiléter se obtiene el compuesto 1 (1.07 g).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.05 (14H, m), 6.02-5.91 (4H, m), 4.78-4.59 (4H, m), 4.44-3.98 (8H, m), 3.92-3.84 (6H, m), 1.62-1.50 (4H, m), 1.34-1.11 (52H, m), 0.88 (6H, 2 x t).

10 Síntesis del compuesto 3 (yoduro de 2-propil pentanoato ASP) yoduro de 5-cloro-2-metil-2-(((2-propilpentanoil)oxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

15 Sintetizado utilizando el procedimiento general I partiendo desde ácido 2,2-di-n-propilacético. Después de trituración de dietiléter se obtiene el compuesto 3 (2.46 g).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.05 (14H, m), 6.04-5.94 (4H, m), 4.78-4.54 (4H, m), 4.43-3.96 (8H, m), 3.93-3.84 (6H, m), 2.62-2.50 (2H, m), 1.72-1.43 (8H, m), 1.38-1.18 (8H, m), 0.93-0.83 (12H, m).

20 Síntesis del compuesto 89 (yoduro de dimetil pentanoato ASP) yoduro de 5-cloro-2-(((2,2-dimetilpentanoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

25 Sintetizado utilizando el procedimiento general I partiendo desde ácido 2,2-dimetilvalérico. Después de trituración de dietiléter se obtiene el compuesto 89 (2.58 g). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.06 (14H, m), 6.02-5.94 (4H, m), 4.77-4.58 (4H, m), 4.41-4.30 (2H, m), 4.25-3.97 (6H, m), 3.90-3.84 (6H, m) 1.59-1.52 (4H, m), 1.29-1.18 (16H, m), 0.87 (6H, 2 x t).

30 Síntesis del compuesto 90 (yoduro de dimetil hexanoato ASP) yoduro de 5-cloro-2-(((2,2-dimetilhexanoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo [2,3:6,7]oxepino [4,5-c]pirrol-2-io

Sintetizado en una forma similar al compuesto 1 a partir de metil isobutirato y 1-yodobutano. Después de trituración de dietiléter se obtiene el compuesto 90 (2.50 g).

35 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.06 (14H, m), 6.03-5.92 (4H, m), 4.78-4.57 (4H, m), 4.44-3.97 (8H, m), 3.94-3.83 (6H, m) 1.62-1.51 (4H, m), 1.34-1.10 (20H, m), 0.84 (6H, 2 x t).

Síntesis del Compuesto de Referencia 94 - (yoduro de stearato(+)-ASP) 5-cloro-2-metil-2-((estearoiloxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-ium.

40 Etapa D - Reacción de cuaternización

45 Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general I partiendo desde la (+)-Asenapina (835 gm, 2.92 mmol) y ácido esteárico para dar el Compuesto 94 (1.98 g, 95%), que se obtiene como una mezcla aproximada 1:1 de 2 conformadores. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.08 (14H, m), 6.04-5.99 (4H, m), 4.84-3.88 (12H, m), 3.83-3.80 (6H, 2 x s), 2.56-2.52 (4H, m), 1.71-1.56 (4H, m), 1.37-1.16 (56H, m), 0.88 (6H, 2 x t).

Síntesis del Compuesto de Referencia 101 - (yoduro de stearate (-)-ASP) yoduro de 5-cloro-2-metil-2-((estearoiloxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

50 Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general I partiendo desde ácido esteárico y (-)-Asenapina. Se obtuvo el Compuesto 101 (1.92 g, 91%) como una mezcla aproximada 1:1 de 2 conformadores. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.08 (14H, m), 6.05-6.00 (4H, m), 4.86-4.53 (4H, m), 4.39-3.85 (8H, m), 3.84-3.82 (6H, m), 2.57-2.49 (4H, m), 1.64-1.58 (4H, m), 1.31-1.15 (56H, m), 0.87 (6H, 2 x t).

55 Síntesis del Compuesto de Referencia 99 - (yoduro de octanoato - (+)-ASP) yoduro de 5-cloro-2-metil-2-((octanoiloxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

60 Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general I partiendo desde cloruro de octanoilo y (+)-Asenapina para dar el Compuesto 99 (1.55 g, 78%) como una mezcla aproximada 1:1 de 2 conformadores. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.09 (14H, m), 6.04-6.01 (4H, m), 4.87-4.56 (4H, m), 4.38-3.82 (14H, m), 2.55-2.52 (4H, m), 1.76-1.59 (4H, m), 1.36-1.11 (16H, m), 0.85 (6H, 2 x t).

Síntesis del Compuesto de Referencia 102- (yoduro de octanoato - (-)-ASP) yoduro de 5-cloro-2-metil-2-((octanoiloxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

65

Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general I partiendo desde cloruro de octanoilo y (-)-Asenapina. Se obtuvo el Compuesto 102 (1.34 g, 67%) como una mezcla aproximada 1:1 de 2 conformadores. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.08 (14H, m), 6.05-5.98 (4H, m), 4.89-4.59 (4H, m), 4.40-3.82 (14H, m), 2.55-2.49 (4H, m), 1.64-1.60 (4H, m), 1.31-1.10 (16H, m), 0.85 (6H, 2 x t).

Síntesis del Compuesto 95 - (yoduro de trans 4-tBu-ciclobutilcarboxilato ASP) yoduro de 2-(((1,4-trans)-4-(tert-butil)ciclohexanocarbonil)oxi)metil)-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io

Procedimiento de reacción general II

Clorometil éster de ácido 4-trans-t-butil ciclohexano carboxílico

A una suspensión de ácido 4-trans-t-butil ciclohexano carboxílico (5 g, 27.1 mmol) en agua (50 mL) se agregó carbonato de sodio (11.5 g, 108.5 mmol). Después de 20 minutos la mezcla de reacción se enfrió a 0°C el diclorometano (100 mL) y clorosulfato de clorometilo (3.6 mL, 35.3 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora luego se deja calentar a 25°C y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se separa y el acuoso se lava con diclorometano (100 mL). Los orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran para dar el producto crudo que se purifica al filtrar a través de sílice que eluye con 40% de diclorometano/heptano para dar el producto (4.91 g, 78%).

El producto de esto se convirtió luego al yoduro correspondiente utilizando el Procedimiento de reacción general I Etapa C y la Reacción de cuaternización se llevó a cabo utilizando el Procedimiento de reacción general I Etapa D para dar el Compuesto 95 (2.71 g, 98%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.04 (14H, m), 6.01-5.97 (4H, m), 4.83-4.47 (2H, m), 4.31-4.04 (6H, m), 3.81-3.77 (6H, m), 2.49-2.35 (2H, m), 2.10-2.05 (4H, m), 1.88-1.85 (4H, m), 1.56 (8H, s), 1.51-1.41 (4H, m), 1.11-0.98 (6H, m), 0.84(18H,s).

Síntesis del Compuesto de Referencia 91 - (yoduro de fenofibrato ASP) yoduro de 5-cloro-2-(((2-(4-(4-clorobenzoil)fenoxi)-2-metilpropanoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general II partiendo desde el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropiónico. El disolvente se retira de la reacción de cuaternización y el sólido se tritura con dietil éter, se filtra y seca bajo vacío para dar el Compuesto 91 (2.03 g, 97%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.61 (8H, m), 7.48-7.38 (4H, m), 7.28-7.10 (8H, m), 7.08-6.78 (10H, m), 6.61-6.36 (4H, m), 4.75-4.59 (2H, m), 4.43-4.29 (2H, m), 4.14-3.94 (8H, m), 3.83-3.67 (6H, m), 1.79-1.72 (12H, m).

Síntesis del Compuesto de Referencia 60 - (yoduro C22 ASP) 5-cloro-2-((docosanoiloxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12btetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general II partiendo desde el ácido behénico para dar el Compuesto 60 (3.9g 94%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.10 (7H, m), 6.02 (2H, d), 4.88-4.55 (2H, m), 4.39-3.88 (4H, m), 3.83 (3H, m), 2.57-2.48 (2H, m), 1.66-1.60 (2H, m), 1.32-1.20 (36H, m), 0.87 (3H, t).

Síntesis del Compuesto de Referencia 97 - (yoduro de cipionato ASP) yoduro de 5-cloro-2-(((3-ciclopentilpropanoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general II partiendo desde el ácido 3-ciclopentilpropanoico para dar el Compuesto 97 (0.83g 84%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.07 (7H, m), 6.05-5.99 (2H, m), 4.88-4.73 (1H, m), 4.70-4.55 (1H, m), 4.40-3.86 (4H, m), 3.83 (3H, m), 2.60-2.59 (2H, m), 1.78-1.42 (9H, m), 1.10-1.00 (2H, m).

Síntesis del Compuesto de Referencia 98 - (yoduro de ciclopentil acetato ASP) yoduro de 5-cloro-2-((2-ciclopentilacetoxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general II partiendo desde el ácido 2-ciclopentilacético para dar el Compuesto 98 (0.84g 87%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.08 (7H, m), 6.03-5.99 (2H, m), 4.86-4.54 (2H, m), 4.38-3.88 (4H, m), 3.83 (2H, m), 2.57-2.50 (2H, m), 2.28-2.16 (1H, m), 1.86-1.76 (2H, m), 1.67-1.44 (4H, m), 1.20-1.05 (2H, m).

Síntesis del Compuesto de Referencia 103 - (yoduro de Oleato ASP) yoduro de (Z)-5-cloro-2-metil-2-((oleoiloxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general II partiendo desde el ácido oleico para dar el Compuesto 103 (1.69g 49%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.07 (7H, m), 6.02-5.99 (2H, m), 5.38-5.25 (2H, m), 4.85-4.55 (2H, m), 4.37-4.25 (1H, m), 4.22-3.90 (3H, m), 3.83 (3H, m), 2.55-2.49 (2H, m), 2.03-1.95 (4H, m), 1.77-1.67 (2H, m), 1.33-1.20 (20H, m), 0.86 (3H, t).

Síntesis del Compuesto 105 - (yoduro de Adamantato ASP) yoduro de 2-(((1s,3s)-adamantano-1-carbonil)oxi)metil)-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

5 Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general II partiendo desde el ácido adamantano carboxílico para dar el Compuesto 105 (2.70g, 85%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.22 (5H, m), 7.22-7.17 (2H, m), 5.44-5.37 (2H, m), 4.50-4.45 (1H, m), 4.33-4.25 (1H, m), 4.25-3.86 (4H, m), 2.02-1.95 (3H, m), 1.95-1.88 (6H, m), 1.73-1.66 (6H, m).

10 Síntesis del Compuesto 6 - (yoduro de Isovalerato ASP) yoduro de 5-cloro-2-metil-2-(((3-metilbutanoil)oxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

15 Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general I partiendo desde el cloruro de isovalerilo para dar el Compuesto 6 se obtiene (0.83 g, 92%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.09 (14H, m), 6.04-6.01 (4H, m), 4.87-4.56 (4H, m), 4.36-3.91 (8H, m), 3.85-3.83 (6H, 2 x s), 2.44-2.42 (4H, m), 2.15-2.04 (2H, m), 0.97 (12H, 2 x d).

Síntesis del Compuesto 104 - (yoduro de Octildecanoato ASP) yoduro de 5-cloro-2-metil-2-(((2-octildecanoil)oxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo [2,3:6,7]oxepino [4,5-c]pirrol-2-io.

20 Procedimiento de reacción general III

Etapas A - Síntesis de Dietil 2,2-dioctilmalonato

25 A una solución de dietilmalonato (20g, 0.125mol) en tetrahidrofurano (500mL) se agregó octil bromuro (47mL, 0.275mol), seguido por hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 11g, 0.275mol) durante 1h. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 3 días. Una segunda porción de hidruro de sodio (5g, 0.125mol) y octil bromuro (15mL, 0.086) se agregan y la mezcla se calienta en reflujo durante 5 horas. La reacción se enfría, se apaga cuidadosamente con agua y luego se diluye con HCl 2M. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo se purifica adicionalmente mediante cromatografía que eluye con 1:1 heptano/tolueno a tolueno da dietil 2,2-dioctilmalonato (41.4g, 86%) como un aceite amarillo pálido. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 3.98 (4H, q), 1.70-1.60 (4H, m), 1.15-0.88 (30H, m), 0.69 (6H, t).

Etapas B - Síntesis de ácido 2-Octildecanoico

35 A dietil 2,2-dioctilmalonato (41.4g, 0.108mol) se agregó alcohol metilado industrial (50mL), seguido por una solución de KOH (40g, 0.714mol) en agua (500mL). La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante 20 horas, se vierte en hielo/agua y se vuelve ácido con HCl 2M. La mezcla se extrae luego con acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ antes de evaporación de los volátiles. El residuo se calienta puro a 170°C hasta que ha cesado la evolución del gas (~5h) y se obtiene ácido 2-octildecanoico (26.4g, 86%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) □ 2.40-2.26 (1H, m), 1.66-1.52 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m), 1.35-1.18 (24H, m), 0.87 (3H, t).

40 Etapas C - Síntesis de Clorometil 2-octildecanoato

45 A una mezcla de ácido 2-octildecanoico (12.2g, 42.9mmol) y agua (90mL) se agregó Na₂CO₃ (17.7g, 108mmol), hidrosulfato de tetrabutilamonio (2.8g, 8.2mmol), diclorometano (180mL) y yodoclorosulfato de clorometilo (5.5mL, 54.3mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18h y luego se diluye con agua (300mL) y diclorometano (300mL). La fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo se purifica en sílice que eluye con heptano/diclorometano (8:1) para dar clorometil 2-octildecanoato (12.0g, 84%) como un aceite incoloro. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 5.72 (2H, s), 2.43-2.33 (1H, m), 1.67-1.52 (2H, m), 1.51-1.40 (2H, m), 1.33-1.18 (24H, m), 0.86 (3H, t).

50 El producto de esto se convirtió luego al yoduro correspondiente utilizando Procedimiento de reacción general I Etapa C y la Reacción de cuaternización se llevó a cabo utilizando el Procedimiento de reacción general I Etapa D para dar el Compuesto 104 (3.09 g, 100%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.03 (14H, m), 6.02-5.93 (4H, m), 4.74-4.57 (4H, m), 4.34-4.28 (2H, m), 4.21-3.94 (4H, m), 3.90-3.87 (6H, 2 x s), 2.54-2.48 (2H, m), 1.76-1.47 (8H, m), 1.31-1.12 (48H, m), 0.88-0.84 (12H, 2 x t).

Síntesis del Compuesto 93 - (yoduro de dimetil miristato (+)-ASP) yoduro de 5-cloro-2-(((2,2-dimetiltetradecanoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

60 A una solución de ácido 2,2-dimetiltetradecanoico, sintetizado anteriormente, (3.5 g, 13.6 mmol) en agua (35 mL) se agregó Na₂CO₃ (5.8 g, 54 mmol). Después de 20 minutos, La reacción se enfrió a 0°C y nBu₄NHSO₄ (0.93 g, 3 mmol), diclorometano (75 mL) y se agrega clorosulfato de clorometilo (1.8 mL, 17.7 mmol). La solución se deja calentar a 25°C y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se separa y el acuoso se extrae con diclorometano (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran in vacuo. El producto se purifica mediante cromatografía de columna que eluye con heptano hasta 10% diclorometano /heptano para dar el producto (5.0 g, 71%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.01-6.89 (3H, m), 6.71-6.66 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.77 (2H, s), 5.40 (1H,

s), 4.04-3.90 (2H, m), 3.84-3.67 (6H, m), 3.57 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.59-1.49 (2H, m), 1.31-1.10 (26H, m), 0.87 (3H, t).

5 El producto de esto se convirtió luego al yoduro correspondiente utilizando procedimiento de reacción general I Etapa C y la reacción de cuaternización se llevó a cabo utilizando el procedimiento de reacción general I Etapa D con (+)-Asenapina para dar el Compuesto 93 (1.93 g, 81%) como una mezcla aproximada 1:1 de 2 conformadores. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.05 (14H, m), 6.01-5.94 (4H, m), 4.78-4.59 (4H, m), 4.44-3.98 (8H, m), 3.89-3.87 (6H, m), 1.59-1.50 (4H, m), 1.34-1.11 (52H, m), 0.87 (6H, 2 x t).

10 Compuesto 100 - (yoduro de dimetil miristato - (-)-ASP) yoduro de 5-cloro-2-(((2,2-dimetiltetradecanoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

15 Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general II partiendo desde el ácido 2,2-dimetiltetradecanoico y (-)-Asenapina para dar el Compuesto 100 (1.97 g, 85%) se obtuvo como una mezcla aproximada 1:1 de 2 conformadores. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.07 (14H, m), 6.01-5.94 (4H, m), 4.73-4.58 (4H, m), 4.41-3.96 (8H, m), 3.89-3.86 (6H, m), 1.59-1.56 (4H, m), 1.31-1.11 (52H, m), 0.87 (6H, 2 x t).

20 Compuesto 92 - (yoduro de 2-Metil-2propil pentanoato) yoduro de 5-cloro-2-metil-2-(((2-metil-2-propilpentanoil)oxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

25 Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general II partiendo desde la metil 2-metilpentanoato para dar el Compuesto 92 (1.97 g, 85%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.04 (8H, m), 6.00-5.88 (2H, m), 4.78-4.55 (2H, m), 4.43-4.30 (1H, m), 4.22-4.08 (2H, m), 4.07-3.95 (1H, m), 3.90 (3H, m), 1.68-1.54 (2H, m), 1.53-1.40 (2H, m), 1.38-1.05 (7H, m), 0.90-0.80 (6H, m).

25 Compuesto de Referencia 59 - (yoduro de Hexil carbonato) yoduro de 5-cloro-2-(((hexiloxi)carbonil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

30 Procedimiento de Reacción General IV

35 A una solución de clorofornato de clorometilo (9.6 mL, 107.7 mmol) en diclorometano (100 mL) a 0°C se agregó una solución de 1-hexanol (10 g, 97.9 mmol) y piridino (8.7 mL, 107.7 mmol) en diclorometano (25 mL) en forma de gotas durante 3 horas (conservar la temperatura a aproximadamente 0°C). La reacción se deja calentar gradualmente a 25°C durante la noche. 1 M HCl (50 ml) se agregó a la mezcla de reacción y se dispersa. Los orgánicos se lavan con HCl 1M (50 mL), agua (100 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 mL), solución salina (100 mL) y se seca (MgSO₄) para dar carbonato de hexil clorometilo (18.53 g, 97%).

40 El producto de esto se convirtió luego al yoduro correspondiente utilizando procedimiento de reacción general I Etapa C y la reacción de cuaternización se llevó a cabo utilizando el procedimiento de reacción general I Etapa D. La mezcla de reacción de cuaternización se concentra y el residuo resultante se disuelve en una cantidad mínima de cloroformo y se agrega dietil éter. Se forma un precipitado que se filtra y se seca para dar el Compuesto 59 (2.09 g, 80%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.04 (14H, m), 6.13-6.04 (4H, m), 4.92-4.54 (4H, m), 4.39-4.03 (8H, m), 3.87-3.84 (6H, 2 x s), 1.77-1.59 (8H, m), 1.41-1.18 (12H, m), 0.90-0.86 (6H, 2 x t).

45 Compuesto de Referencia 109 - (3-pentanol carbonato) yoduro de 5-cloro-2-metil-2-(pentan-3-iloxi)carbonil)oxi)metil)-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

50 Este se sintetizó empleando el procedimiento de reacción general IV partiendo desde la yodometil pentan-3-il carbonato para dar el Compuesto 109 (3.20 g, 91%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.08 (14H, m), 6.06-6.02 (4H, 2 x s), 4.87-4.53 (6H, m), 4.41-3.92 (8H, m), 3.88-3.85 (6H, 2 x s), 1.72-1.59 (8H, m), 0.92-0.88 (12H, m).

55 Compuesto de Referencia 112 - (Dietil carbamato) yoduro de 5-cloro-2-(((dietilcarbamoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

60 Esto se sintetiza a través de yodometil dietil carbamato que emplea el procedimiento general IV. La mezcla final de reacción se concentra y el residuo resultante se disuelve en una cantidad mínima de diclorometano y se agrega dietil éter. Un precipitado formado que se filtra se disuelve luego en diclorometano y se lava con agua. La capa de diclorometano se seca y se concentra luego se tritura con dietiléter para dar un sólido que se filtra y seca para dar el Compuesto 112 (3.10g, 91%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.03 (14H, m), 5.93-5.90 (4H, m), 4.82-4.49 (4H, m), 4.38-3.99 (7H, m), 3.97-3.78 (7H, m), 3.40-3.31 (8H, m), 1.24-1.13 (12H, m).

65 Compuesto de Referencia 110 - (Dibenzil carbamato) yoduro de 5-cloro-2-(((dibenzilcarbamoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12btetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

Esto se sintetiza a través de yodometil dibenzil carbamato que emplea el procedimiento general IV. La mezcla final de reacción se concentra y el residuo resultante se disuelve en una cantidad mínima de cloroformo y se agrega dietil

éter. Se forma un precipitado que se filtra y se seca para dar el Compuesto 110 (3.21 g, >100%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.64-6.83 (34H, m), 5.98-5.89 (4H, m), 4.66-3.65 (20H, m), 3.45-3.40 (6H, 2 x s).

5 Compuesto de Referencia 111 - (hexil carbamato) yoduro de 5-cloro-2-(((hexilcarbamoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

10 Esto se sintetiza a través de yodometil hexil carbamato que emplea el procedimiento general IV. Al final de la reacción de cuaternización RDC4560 se filtra y el licor madre se concentra. El residuo se tritura con dietil éter, se filtra y los sólidos resultantes se combinan luego para dar el Compuesto 111 (2.58g, 86%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.05 (7H, m), 6.54 (NH), 5.81 (2H, m), 4.78-4.65 (1H, m), 4.64-4.49 (1H, m), 4.33-4.21 (1H, m), 4.21-4.05 (2H, m), 4.01-3.78 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.18 (2H, q), 1.60-1.49 (2H, m), 1.33-1.19 (6H, m), 0.84 (3H, t).

15 Compuesto de Referencia 113 - (acetato de etanolamina) yoduro de 2-(((2-acetoxietil)carbamoil)oxi)metil)-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

Esto se sintetiza empleando 2-((yodometoxi)carbonilamino)etil acetato (hecho utilizando el procedimiento general IV) luego del procedimiento general I Etapa D, para dar el Compuesto 113 (1.37g, 91%). ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.40-7.25 (5H, m), 5.45-5.35 (2H, m), 4.40-3.85 (8H, m), 3.35-3.25 (2H, m), 1.94 (3H, s).

20 Compuesto de Referencia 114 - (Bis-acetato de etanolamina) yoduro de 2-(((bis(2-acetoxietil)carbamoil)oxi)metil)-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

25 Esto se sintetiza empleando 2,2'-((yodometoxi)carbonilazanediil)bis(etano-2,1-diil) diacetato (hecho utilizando el procedimiento general IV) luego del procedimiento general I Etapa D, para dar el Compuesto 114 (1.63g, 94%). ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.40-7.25 (5H, m), 7.20-7.16 (2H, m), 5.50-5.38 (2H, m), 4.52-4.45 (1H, m), 4.28-3.85 (10H, m), 3.59-3.66 (2H, m), 3.56-3.50 (2H, m), 1.99 (3H, s), 1.96 (3H, s).

30 Compuesto de Referencia 116 - (Benzil-fenetil carbamato) yoduro de 2-(((benzil(fenetil)carbamoil)oxi)metil)-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

35 Esto se sintetiza a través de yodometil benzil(fenetil)carbamato que emplea el procedimiento general IV. La mezcla de reacción se concentra y el residuo resultante se disuelve en una cantidad mínima de cloroformo y se agrega dietil éter. Se forma un precipitado que se filtra y se seca para dar el Compuesto 116 (1.79 g, 94%). ¹H-RMN (300MHz, CMCl₃) δ 7.34-6.79 (34H, m), 5.92-5.68 (4H, m), 4.62-3.39 (26H, m), 2.96-2.79 (4H, m).

Compuesto de Referencia 115 - (O-decil etanolamina carbamato) yoduro de 5-cloro-2-(((2-(decanoiloxi)etil)carbamoil)oxi)metil)-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol-2-io.

40 Esto se sintetiza a través de 2-((yodometoxi)carbonilamino)etil decanoato que emplea el procedimiento general IV. Al final de la reacción de cuaternización dietil éter se agregó para ayudar a la precipitación. La filtración y el secado da el Compuesto 115 (0.78g, 64%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.10 (7H, m), 7.00-6.92 (1H, m), 5.85 (2H, s), 4.80-4.69 (1H, m), 4.65-4.49 (1H, m), 4.32-4.07 (5H, m), 3.97-3.82 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.50-3.42 (3H, m), 2.31 (2H, t), 1.65-1.49 (2H, m), 1.33-1.16 (12H, m), 0.87 (3H, t).

45 Ejemplo 5-Olanzapina

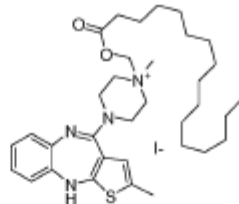
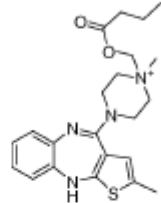
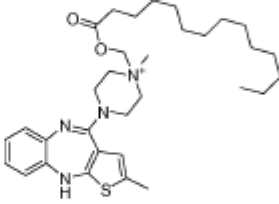
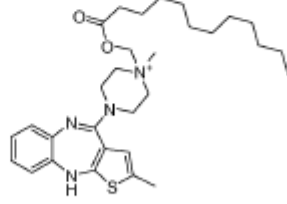
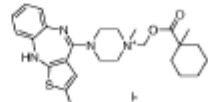
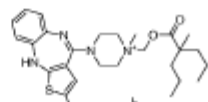
50 El siguiente ejemplo describe la síntesis los compuestos de profármacos de olanzapina que tienen las siguientes fórmulas como se muestra en la Tabla 6. A menos que se establezca lo contrario, la fórmula estructural de un compuesto de la presente invención pretende representar todos los enantiómeros, racematos y diastereómeros de ese compuesto

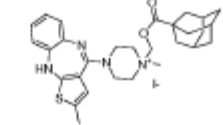
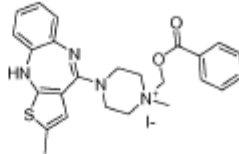
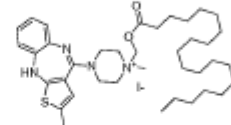
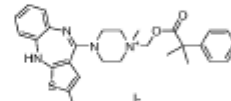
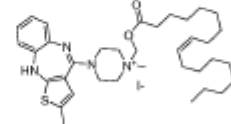
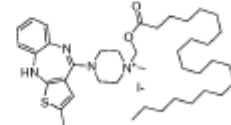
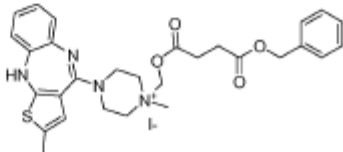
55 Aunque los compuestos se representan en la tabla como sales con un contraión particular, estos compuestos no están limitados a estas sales particulares. Aunque determinados compuestos de la invención se pueden preparar convenientemente como la sal de yoduro, el anión yoduro se puede intercambiar por otro anión, como se conoce en la técnica. Los compuestos enumerados en la tabla pueden, por lo tanto, prepararse como sales con cualquier anión o combinación de aniones adecuados, tal como un anión farmacéuticamente aceptable, que incluye cloruro, bromuro, acetato, citrato y fosfato. Del mismo modo, el compuesto 56 se muestra con un catión de amonio, pero se puede preparar con cualquier catión adecuado, preferiblemente un catión farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, la descripción de los compuestos en la tabla pretende incluir sales con cualquier contraión adecuado.

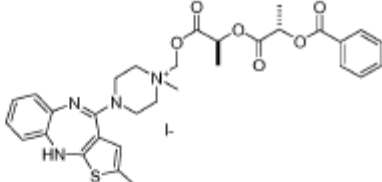
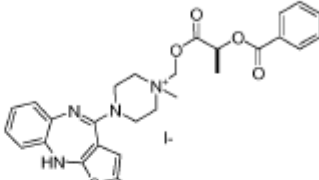
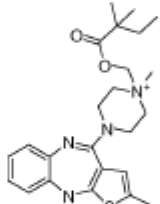
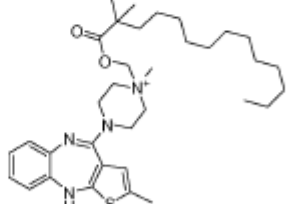
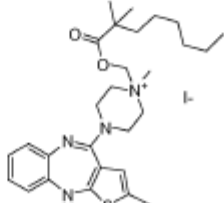
60 Los compuestos a continuación marcados con un asterisco se proporcionan como ejemplos de referencia.

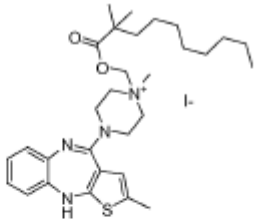
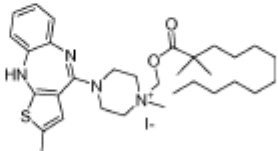
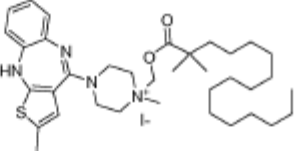
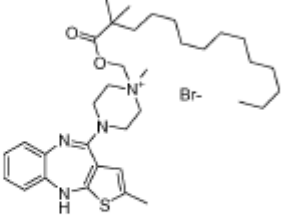
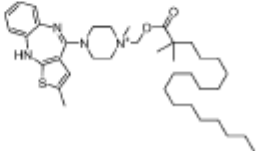
Tabla 6

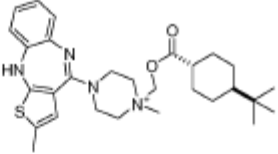
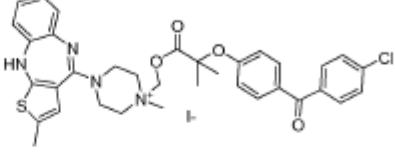
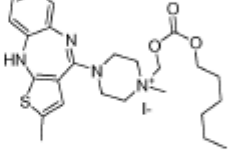
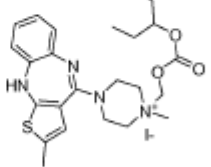
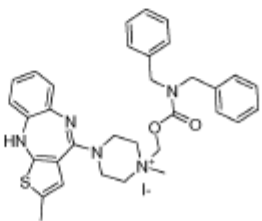
Compuesto de Olanzapina #	Estructura
1*	<p>The chemical structure of compound 1* is a derivative of olanzapine. It features a central benzothiazine core. The benzothiazine ring is substituted with a phenyl group at the 2-position and a methyl group at the 5-position. The nitrogen at the 4-position of the benzothiazine ring is linked to a piperazine ring. The nitrogen at the 1-position of the piperazine ring is quaternary and carries a positive charge, with a methyl group and a long-chain alkyl ester group attached. The long-chain alkyl ester group is a dodecyl chain (12 carbons) terminated with a methyl ester group. The counterion is an iodide ion (I⁻).</p>

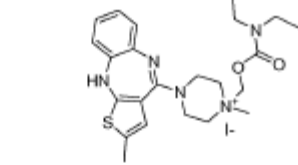
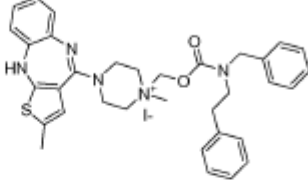
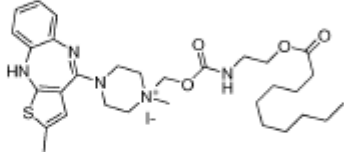
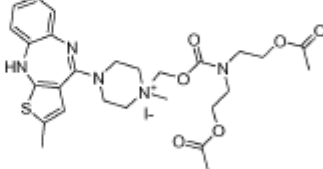
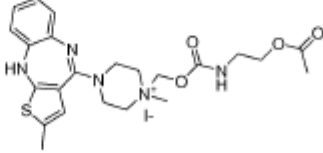
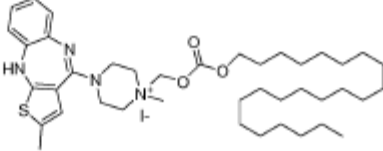
2 ⁺	
3 ⁺	
4 ⁺	
5 ⁺	
6	
7	

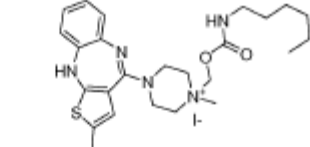
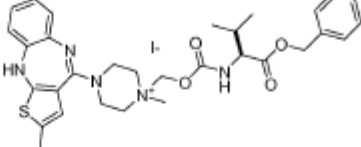
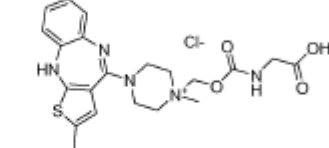
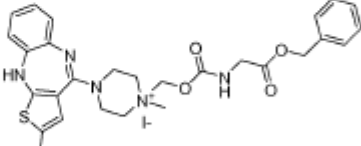
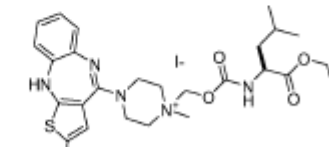
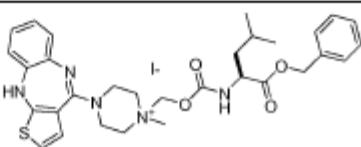
8	
9*	
10*	
11	
12*	
13*	
14*	

<p>15*</p>	
<p>16*</p>	
<p>17</p>	
<p>18</p>	
<p>19</p>	

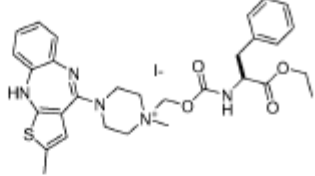
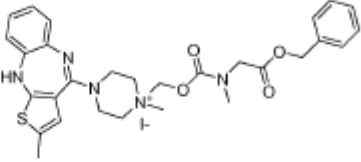
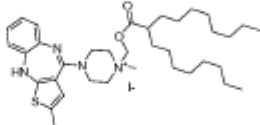
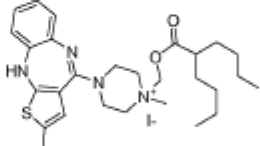
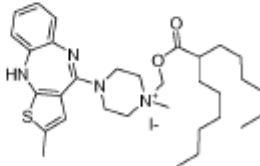
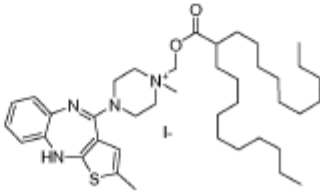
20	
21	
22	
23	
24	

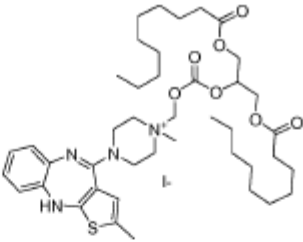
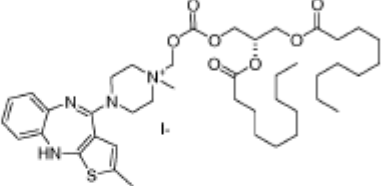
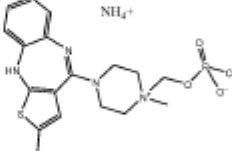
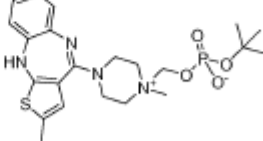
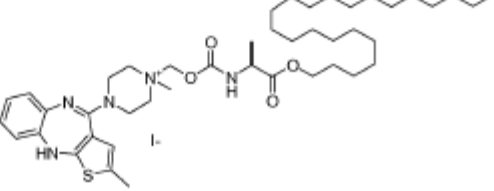
25	
26*	
27*	
28*	
29*	

30*	
31*	
32*	
33*	
34*	
35*	

36*	
37*	
38*	
39*	
40*	
41*	

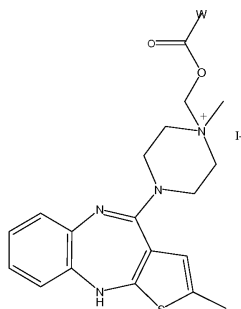
42*	
43*	
44*	
45*	
46*	
47*	

48*	
49*	
50	
51	
52	
53	

54*	
55*	
56*	
57*	
58*	

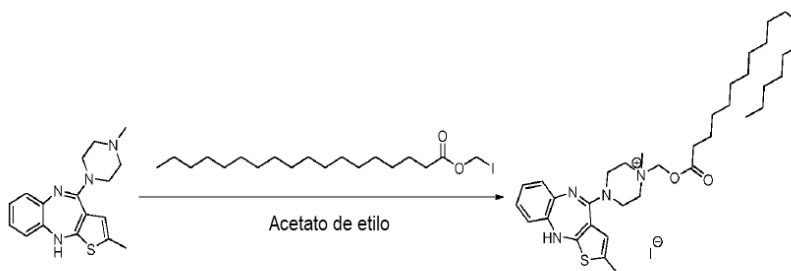
Síntesis de Compuestos del fármaco olanzapina

El siguiente ejemplo describe la síntesis de compuestos de fármacos de olanzapina que tienen la Fórmula A:



(A).

5
Compuesto de Referencia 1 yoduro de 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-((estearoiloxi)metil)piperazin-1-ilo (Compuesto 1)

10 Reacción de cuaternización

15 A una solución agitada de olanzapina (1 g, 3.20 mmol) en acetato de etilo (70 mL) se agregó una suspensión de estearato de yodometilo (1.426 g, 3.361 mmol) en acetato de etilo (30 mL) como se sintetiza en el Ejemplo 1. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recolecta mediante filtración, se lava con acetato de etilo (3 x 10 mL), hexano (2 x 10 mL) y se seca bajo vacío para dar el Compuesto 1 (1.76 g) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.02-6.89 (3H, m), 6.72 (1H, d), 6.37 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.54 (1H, s), 4.02-3.90 (2H, m), 3.83-3.63 (6H, m), 3.53 (3H, s), 2.51 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.69-1.56 (2H, m), 1.31-1.22 (28H, m), 0.87 (3H, t).

20 Los compuestos 2-9 se sintetizan de acuerdo con el método general para el Compuesto 1 utilizando el ácido adecuado (partiendo desde la Etapa A del Ejemplo 1) o cloruro ácido (partiendo desde la Etapa B del Ejemplo 1) en lugar de ácido esteárico o cloruro de estearilo

25 Compuesto de Referencia 2 yoduro de 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-((palmitoiloxi)metil) piperazin-1-ilo iodide (Compuesto 2)

30 Este compuesto se sintetiza empleando cloruro de palmitoilo. El producto se precipita de la mezcla de reacción da el Compuesto 2 (1.23 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.02-6.89 (3H, m), 6.67 (1H, dd), 6.35 (1H, s), 5.83 (2H, s), 5.32 (1H, s), 4.03-3.96 (2H, m), 3.79-3.71 (6H, m), 3.56 (3H, s), 2.52 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.64 (2H, t), 1.39-1.21 (24H, m), 0.87 (3H, t).

35 Compuesto de Referencia 3 yoduro de 1-((butiriloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-ilo (Compuesto 3)

40 Este compuesto se sintetiza empleando cloruro de butirilo en lugar de cloruro de estearilo. El precipitado final de la mezcla de reacción da el Compuesto 3 (1.8 g). ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 6.77-6.88 (m, 3H), 6.65-6.69 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 6H), 3.16 (s, 3H), 2.51 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.57 (st, 2H), 0.89 (t, 3H).

Compuesto de Referencia 4 yoduro de 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-((tetradecanoiloxi)metil)piperazin-1-ilo (Compuesto 4)

Este compuesto se sintetiza empleando cloruro de miristoilo. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 4 (2.83g, 93%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.00-6.92 (3H, m), 6.73 (1H, d), 6.37 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.62 (NH), 4.01-3.93 (2H, m), 3.82-3.69 (6H, m), 3.53 (3H, s), 2.51 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.75-1.58 (2H, m), 1.32-1.20 (22H, m), 0.87 (3H, t).

5 Compuesto de Referencia 5 yoduro de 1-((dodecanoiloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 5)

10 Este compuesto se sintetiza empleando cloruro de lauroilo. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 5 (1.12 g, 67%). ¹H-RMN (300MHz, d6-DMSO) δ 7.73 (1H, s), 6.86-6.77 (3H, m), 6.69-6.65 (9H, m), 6.37 (1H, s), 5.41 (2H, s), 3.85-3.76 (2H, m), 3.56-3.45 (6H, m), 3.16 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.25 (3H, s), 1.58-1.52 (2H, m), 1.29-1.18 (10H, m), 0.82 (3H, t).

15 Compuesto 6 yoduro de 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-(((1-metilciclohexanocarbonil)oxi)metil)piperazin-1-io (Compuesto 6)

20 Este compuesto se sintetiza empleando cloruro de 1-metilciclohexanocarbonil. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 6 (2.56g, 96%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.00-6.90 (3H, m), 6.69 (1H, d), 6.37 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.47 (NH), 4.07-3.96 (2H, m), 3.83-3.72 (6H, m), 3.57 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.01-1.92 (2H, m), 1.78-1.50 (6H, m), 1.50-1.20 (9H, m).

Compuesto 7 yoduro de 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-(((2-metil-2-propilpentanoil)oxi)metil)piperazin-1-io (Compuesto 7)

25 Este compuesto se sintetiza empleando ácido 2-metil-2-propilpentanoico. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 7 (2.12g, 78%). ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 6.88-6.69 (3H, m), 6.70-6.65 (1H, m), 6.34 (1H, s), 5.43 (2H, s), 3.90-3.80 (2H, m), 3.60-3.49 (6H, m), 3.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.59 (2H, dt), 1.43 (2H, dt), 1.30-1.05 (7H, m), 0.83 (6H, t).

30 Compuesto 8 yoduro de 1-(((3r,5r,7r)-Adamantano-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 8)

35 Este compuesto se sintetiza empleando ácido 1-adamantano carboxílico. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 8 (2.12g, 78%). ¹H-RMN (300MHz, d6-DMSO) δ 7.75 (NH), 6.88-6.78 (3H, m), 6.68-6.65 (1H, m), 6.35 (2H, s), 3.90-3.78 (2H, m), 3.60-3.42 (6H, m), 3.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.97-1.90 (3H, m), 1.90-1.85 (6H, m), 1.68-1.58 (6H, m).

Compuesto de Referencia 9 yoduro de 1-((Benzoiloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 9)

40 Este compuesto se sintetiza empleando cloruro de benzoilo. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 9 (2.97 g, 85%). ¹H-RMN (300MHz, d6-DMSO) δ 8.12 (2H, d), 7.75 (2H, t), 7.57 (2H, t), 6.87-6.76 (3H, m), 6.71-6.64 (1H, m), 6.40 (1H, s), 5.66 (2H, s), 3.92-3.83 (2H, m), 3.76-3.51 (6H, m), 3.30 (3H, s), 2.26 (3H, s).

45 Compuesto de Referencia 10 yoduro de 1-((eicosanoiloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 10)

50 A una suspensión de ácido araquídico (8 g, 25.6 mmol) en agua (80 mL) se agregó Na₂CO₃ (10.9 g, 102.4 mmol). Después de 20 minutos, la reacción se enfrió a 0°C y se agrega nBu₄NHSO₄ (1.74 g, 5.12 mmol), diclorometano (160 mL) y clorosulfato de clorometilo (3.4 mL, 33.3 mmol). La solución se deja calentar a 25°C y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se separa y el acuoso se extrae con diclorometano (2 x 200 mL). Los orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran in vacuo. El producto se purifica mediante cromatografía de columna que eluye con heptano hasta 10% diclorometano/heptano para dar el producto (6.54 g, 71%).

55 La formación de ésteres de yodometilo y las reacciones de cuaternización se llevaron a cabo como se describe en las etapas C y D de la síntesis del Compuesto 1 utilizando cloruro de araquidoilo en lugar de cloruro de estearoilo. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 10 (2.77 g, 87%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.01-6.89 (3H, m), 6.70 (1H, d), 6.37 (1H, s), 5.81 (2H, s), 5.48 (1H, s), 4.03-3.91 (2H, m), 3.79-3.70 (6H, m), 3.54 (3H, s), 2.51 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.69-1.61 (2H, m), 1.35-1.19 (35H, m), 0.87 (3H, t).

60 Los Compuestos 11-18 se prepararon utilizando el método general descrito para la preparación del Compuesto 10 empleando el cloruro ácido o ácido apropiado.

65 Compuesto 11 yoduro de 1-Metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-(((2-metil-2-fenilpropanoil)oxi)metil)piperazin-1-io (Compuesto 11)

Este compuesto se sintetiza empleando ácido 2-metil-2-fenilpropanoico. El producto se precipita de la reacción para dar el Compuesto 11 (2.29 g, 66%). ¹H-RMN (300MHz, d6-DMSO) δ 7.74 (NH), 7.42-7.31 (4H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.88-7.78 (3H, m), 6.70-6.65 (1H, m), 6.31 (1H, s), 5.42 (2H, s), 3.80-3.72 (2H, m), 3.54 -3.30 (6H, m), 3.01 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.60 (6H, s).

5 Compuesto de Referencia 12 yoduro de (Z)-1-Metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-((oleoiloxi)metil)piperazin-1-io (Compuesto 12)

10 Este compuesto se sintetiza empleando ácido oleico. El producto final se precipita de la reacción para dar el Compuesto 12 (2.28 g, 65%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.00-6.90 (3H, m), 6.71-6.66 (1H, m), 6.36 (1H, s), 5.82 (2H, s), 5.45 -5.30 (3H, m), 4.04-3.93 (2H, m), 3.80-3.68 (6H, m), 3.54 (3H, s), 2.52 (2H, t), 2.31 (3H, s), 2.05-1.95 (4H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.35-1.20 (12H, m), 0.87 (3H, t).

15 Compuesto de Referencia 13 yoduro de 1-((docosanoiloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 13)

20 Este compuesto se sintetiza empleando ácido docosanoico. El producto se precipita de la reacción para dar el Compuesto 13 (4.21 g, 84%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.00-6.92 (3H, m), 6.71-6.66 (1H, m), 6.36 (1H, s), 5.82 (2H, s), 5.43 (NH), 4.01-3.93 (2H, m), 3.82-3.68 (6H, m), 3.54 (3H, s), 2.51 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.67-1.60 (2H, m), 1.32-1.22 (36H, m), 0.87 (3H, t).

25 Compuesto de Referencia 14 yoduro de ácido 1-(((4-(benziloxi)-4-oxobutanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 14)

25 Síntesis de 4-(benziloxi)-4-oxobutanoico

30 Anhídrido succínico (7 g, 70.0 mmol) y alcohol bencílico (8.7 mL, 83.9 mmol) se combinan en diclorometano (350 mL) a 0°C y DMAP (0.85 g, 7.0 mmol) se agregó en forma de poersinas. La reacción se deja calentar gradualmente a 25°C y se agita durante 4 días. La mezcla de reacción se lava con HCl 1M (3 x 200 mL) luego agua (300 mL). Las fases orgánicas se extraen luego con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 300 mL). Esto se acidifica entonces con HCl concentrado hasta pH 1 resultando en un sólido de precipitación que se filtra y luego se disuelve en diclorometano. El diclorometano se seca (MgSO₄) y se concentra in vacuo para dar ácido 4-(benziloxi)-4-oxobutanoico (10.36 g, 71%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.29 (5H, m), 5.15 (2H, s), 2.74-2.63 (4H, m).

35 El compuesto 14 se sintetiza empleando ácido 4-(benziloxi)-4-oxobutanoico. El producto se precipita de la reacción para dar el Compuesto 14 (1.80 g, 85%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (5H, m), 7.02-6.95 (3H, m), 6.72 (1H, d), 6.38 (1H, s), 5.89 (2H, s), 5.12 (2H, s), 4.02-3.64 (8H, m), 3.40 (3H, s), 2.79 (4H, s), 2.32 (3H, s).

40 Compuesto de Referencia 15 yoduro de 1-(((S)-2-(((S)-2-(benzoiloxi)propanoil)oxi)propanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 15).

45 Este compuesto se sintetiza empleando ácido (S)-1-(S)-1-(1-oxopropan-2-iloxi)-1-oxopropan-2-il benzoico acid. El producto final se precipita de la reacción para dar el Compuesto 15 (0.28g, 15%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8.04 (2H, d), 8.60 (1H, t), 7.45 (2H, t), 6.93-7.08 (3H, m), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.43 (1H, s), 6.01 (1H, d), 5.90 (1H, d), 5.28 (1H, q), 5.06 (1H, q), 3.95-4.15 (4H, m), 3.70-3.95 (4H, m), 3.47 (3H, s), 3.08 (NH), 2.26 (3H, s), 1.69 (3H, d), 1.61 (3H, d).

50 Compuesto de Referencia 16 yoduro de (S)-1-(((2-(benzoiloxi)propanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 16)

55 Este compuesto se sintetiza empleando ácido (S)-1-(1-oxopropan-2-il) benzoico. El producto final se precipita de la reacción para dar el Compuesto 16 (0.9g, 36%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8.03 (2H, d), 7.62 (1H, t), 7.47 (2H, t), 6.91-7.05 (3H, m), 6.79 (1H, d), 6.40 (1H, s), 6.01 (2H, dd), 5.15 (1H, q), 3.72-4.05 (8H, m), 3.46 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.72 (3H, d).

60 Compuesto 17 yoduro de 1-(((2,2-Dimetilbutanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 17)

60 Este compuesto se sintetiza empleando cloruro de 2,2-dimetilbutirilo. El producto se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 17 (2.27 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.02-6.93 (3H, m), 6.67 (1H, d), 6.35 (1H, s), 5.81 (2H, s), 5.27 (1H, s), 4.03-3.95 (2H, m), 3.83-3.72 (6H, m), 3.58 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.65-1.61 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.83 (3H, t).

65 Compuesto 18 yoduro de 1-(((2,2-dimetiltetradecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 18)

A. Síntesis de metil 2,2-dimetiltetradecanoato

5 A una solución agitada de diisopropilamina (6.90 mL, 49.0 mmol) en THF (50 mL) bajo Ar (g) at -7°C se agregó n-BuLi (2.3M en hexanos, 21.3 mL, 49.0 mmol) en forma de gotas a través de un embudo de goteo manteniendo la temperatura entre 0°C y 5°C. La reacción se agitó a -7°C durante 30 mins. y luego se enfrió a -78°C. Se agregó Metil isobutirato (5.61 mL, 49.0 mmol) y la reacción se agita a -78°C for 1.5 horas. 1-yodododecano (13.05g, 44.1 mmol) en THF (10 mL) se agregó en forma de gotas a través de un embudo de goteo manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Un adicional de 40 mL THF se agregó durante 5 mins, para ayudar a agitar. Después de adición completa La reacción se agitó a -78°C durante aproximadamente 2 horas y luego se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con NH₄Cl acuoso saturado (100 mL) y se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y los orgánicos combinados se lavan con solución salina (50 mL) y se seca sobre MgSO₄. Después de filtración, se retiran los volátiles. La reacción se repite en una forma similar utilizando 15.05 mL (131.27 mmol) de metil isobutirato. Las dos tandas crudas se combinan y purifican mediante cromatografía de sílice eluyendo heptano a 50% DCM/heptano para dar metil 2,2-dimetil miristato (31.7 g).

B. Síntesis de ácido 2,2-dimetiltetradecanoico

20 A una solución agitada de metil 2,2-dimetiltetradecanoato (31.7 g, 117.2 mmol) en etanol (234 mL) se agregó NaOH 2M (117 mL, 234.4 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. NaOH (4.69 g, 117 mmol) se agregó y la reacción se calentó a 50°C durante 24 horas. NaOH (4.69 g, 117 mmol) se agregó y la reacción se calentó a 100°C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. 140 mL de HCl 4M se agregó para acidificar. acetato de etilo (200 mL) se agregó y se separaron las capas. Se extrajo el acuoso con acetato de etilo (2 x 100 mL) y los orgánicos combinados concentrados in vacuo. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (200 mL) y solución salina (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución salina (50 mL) y se seca sobre MgSO₄. Después de filtración, se eliminan los volátiles para dar ácido 2,2-dimetiltetradecanoico (26.9 g).

C. Síntesis del Compuesto 18

30 Este compuesto se sintetiza empleando el procedimiento general de Compuesto 10 empleando ácido 2,2-dimetiltetradecanoico. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 18 (1.84 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.01-6.89 (3H, m), 6.71-6.66 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.77 (2H, s), 5.40 (1H, s), 4.04-3.90 (2H, m), 3.84-3.67 (6H, m), 3.57 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.59-1.49 (2H, m), 1.31-1.10 (26H, m), 0.87 (3H, t).

35 Compuesto de Olanzapina 19-24 se prepararon utilizando el método general del Compuesto 18, utilizando el yodoalcano apropiado en lugar de 1-yodododecano.

Compuesto 19 yoduro de 1-(((2,2-dimetiloctanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 19)

40 Este compuesto se sintetiza a través de x 2,2-dimetiloctanoico. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 19 (2.5g, 83%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7.74 (NH), 6.88-6.76 (3H, m), 6.70-6.63 (1H, m), 6.35 (1H, s), 5.42 (2H, s), 3.90-3.75 (2H, m), 3.60-3.44 (6H, m), 3.17 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.54-1.46 (2H, m), 1.28-1.10 (14H, m), 0.81 (3H, t).

45 Compuesto 20 yoduro de 1-(((2,2-dimetildecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 20)

50 Este compuesto se sintetiza a través de ácido 2,2-dimetildecanoico. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 20 (2.8g, 90%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7.74 (NH), 6.88-6.75 (3H, m), 6.70-6.63 (1H, m), 6.35 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.89-3.78 (2H, m), 3.60-3.45 (6H, m), 3.18 (3H, s), 2.25 (s, 3H), 1.56-1.48 (2H, m), 1.29-1.11 (16H, m), 0.81 (3H, t).

55 Compuesto 21 yoduro de 1-(((2,2-dimetildodecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin- 4-il)piperazin-1-io (Compuesto 21)

60 Este compuesto se sintetiza a través de ácido 2,2-dimetildodecanoico. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 21 (1.5g, 69%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.00-6.90 (3H, m), 6.71-6.66 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.77 (2H, s), 5.40 (1H, s), 4.05-3.90 (2H, m), 3.80-3.67 (6H, m), 3.57 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.58-1.50 (2H, m), 1.30-1.10 (16H, m), 0.87 (3H, t).

Compuesto 22 yoduro de 1-(((2,2-dimetilhexadecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin- 4-il)piperazin-1-io (Compuesto 22)

65

Este compuesto se sintetiza a través de ácido 2,2-dimetilhexadecanoico. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 22 (1.92g, 82%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.00-6.90 (3H, m), 6.67-6.62 (1H, m), 6.34 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.22 (NH), 4.02-3.95 (2H, m), 3.81-3.70 (6H, m), 3.57 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.52-1.60 (2H, m), 1.30-1.13 (30H, m), 0.87 (3H, t).

5 Compuesto 23 bromuro de 1-(((2,2-dimetiltetradecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 23)

10 Este compuesto se sintetiza a través de ácido 2,2-dimetiloctadecanoico. NaI se reemplaza con NaBr. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 23 (1.28g, 59%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.02-6.90 (3H, m), 6.63 (1H, d), 6.30 (1H, s), 5.89 (2H, s), 5.21 (NH), 4.03-3.95 (2H, m), 3.85-3.68 (6H, m), 3.58 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.60-1.52 (2H, m), 1.32-1.14 (26H, m), 0.87 (3H, t).

15 Compuesto 24 yoduro de 1-(((2,2-dimetiloctadecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 24)

20 Este compuesto se sintetiza a través de ácido 2,2-dimetiloctadecanoico. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 24 (2.91g, 92%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.00-6.92 (3H, m), 6.71-6.66 (1H, m), 6.36 (1H, s), 5.78 (2H, s), 5.44 (NH), 4.06-3.95 (2H, m), 3.81-3.70 (6H, m), 3.55 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.58-1.50 (2H, m), 1.30-1.12 (34H, m), 0.87 (3H, t).

Compuesto 25 yoduro de 1-(((1r,4r)-4-(tert-butil)ciclohexanocarbonil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno [2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 25)

25 Este compuesto se sintetiza a través del método general del Compuesto 10 utilizando ácido 4-tert-butilciclohexanocarboxílico. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 25 (2.81 g, 84%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.01-6.89 (3H, m), 6.94 (1H, d), 6.32 (1H, s), 5.84 (2H, s), 5.12 (1H, s), 4.05-3.99 (2H, m), 3.75-3.66 (6H, m), 3.58 (3H, s), 02.41-2.33 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.07-2.01 (2H, m), 1.78-1.72 (2H, m), 1.43-1.33 (2H, m), 1.03-0.92 (3H, m), 0.81 (9H, s).

30 Compuesto de Referencia 26 yoduro de 1-(((2-(4-(4-clorobenzoil)fenoxi)-2-metilpropanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 26)

35 Este compuesto se prepara utilizando el método general del Compuesto 10 empleando ácido 2-[4-(4-Clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropiónico. La reacción de cuaternización se realizó en ciclopropil metil éter. El producto final se precipitó de la reacción y se purificó mediante disolución en una cantidad mínima de diclorometano seguido por precipitación con acetato de etilo para dar el Compuesto 26 (2.08g, 57%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.78 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.01-6.89 (5H, m), 6.81-6.62 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.04 (2H, s), 5.39 (1H, br s), 4.06-3.92 (2H, m), 3.79-3.59 (6H, m), 3.44 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.74 (6H, s).

40 Compuesto de Referencia 27 yoduro de 1-(((Hexiloxi)carbonil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 27)

45 A una solución de clorofornato de clorometilo (9.6 mL, 107.7 mmol) en diclorometano (100 mL) a 0°C se agregó una solución de 1-hexanol (10 g, 97.9 mmol) y piridino (8.7 mL, 107.7 mmol) en diclorometano (25 mL) en forma de gotas durante 3 horas (conservar la temperatura a aproximadamente 0°C). La reacción se deja calentar gradualmente a 25°C durante la noche. Se agregó HCl 1M (50 ml) a la mezcla de reacción y se dispersa. Los orgánicos se lavan con HCl 1M (50 mL), agua (100 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 mL), solución salina (100 mL) y se seca (MgSO₄) para dar carbonato de hexil clorometilo (18.53 g, 97%).

50 El Compuesto 27 se preparó a través de las etapas C y D (Procedimientos Generales, Ejemplo 1) del método general del Compuesto 1 utilizando carbonato de hexil clorometilo. El producto se precipita de la reacción y se vuelve a triturar al disolver en una cantidad mínima de diclorometano y se precipita con dietiléter para dar el Compuesto 28 (2.13 g, 86%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.04-6.92 (3H, m), 6.66 (1H, d), 6.37 (1H, s), 5.92 (2H, s), 5.29 (1H, s), 4.25 (2H, t), 4.08-3.94 (2H, m), 3.88-3.69 (6H, m), 3.56 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.77-1.51 (4H, m), 1.43-1.26 (4H, m), 0.90 (3H, t).

60 Compuestos Olanzapina 28-49 se prepararon utilizando el método general del Compuesto 27 utilizando el carbonato apropiado o carbamato en lugar de carbonato de hexil clorometilo.

Compuesto de Referencia 28 yoduro de 1-Metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-(((pentan-3-iloil)carbonil)oxi)metil)piperazin-1-io (Compuesto 28)

65 Este compuesto se sintetiza a través de yodometil pentan-3-il carbonato. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 28 (2.93 g, 87%). ¹H-RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.73 (1H, s), 6.85-6.78 (3H,

m), 6.69-6.64 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.45 (2H, s), 4.64-4.56 (1H, m), 3.88-3.79 (2H, m), 3.56-3.48 (6H, m), 3.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.69-1.53 (4H, m), 0.85 (6H, t).

5 Compuesto de Referencia 29 yoduro de 1-(((dibenzilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 29)

10 Este compuesto se sintetiza a través de yodometil dibenzil carbamato. El producto se precipita de la reacción y se purifica mediante trituración con dietil éter/diclorometano, 1:2 para dar el Compuesto 29 (2.29 g, 79%). ¹H-RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.73 (1H, s), 7.38-7.22 (8H, m), 6.87-6.78 (4H, m), 6.68-6.64 (1H, m), 6.34 (1H, s), 5.44 (2H, s), 4.53 (4H, s), 3.81-3.75 (2H, m), 3.53-3.31 (6H, m), 2.99 (3H, s), 2.26 (3H, s).

15 Compuesto de Referencia 30 yoduro de 1-(((Dietilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 30)

Este compuesto se sintetiza a través de yodometil dietil carbamato. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 30 (3.10 g, 95%). ¹H-RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.73 (1H, s), 6.86-6.79 (2H, m), 6.69-6.61 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.39 (2H, s), 3.61-3.46 (6H, m), 3.29-3.21 (4H, m), 3.14 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.14-1.01 (6H, m).

20 Compuesto de Referencia 31 yoduro de 1-(((Benzil(fenetil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 31)

25 Este compuesto se sintetiza a través de yodometil benzil(fenetil)carbamato. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 31 (2.04 g, 93%) como una mezcla 1:1 de diastereómeros. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.11 (20H, m), 7.04-6.88 (6H, m), 6.69 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.30 (2H, d), 5.77 (2H, s), 5.69 (2H, s), 5.37 (1H, s), 5.16 (1H, s), 4.53 (2H, s), 4.43 (2H, s), 3.97-3.33 (20H, m), 3.13 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.90 (2H, t), 2.79 (2H, t), 2.31 (6H, s).

30 Compuesto de Referencia 32 yoduro de 1-(((2-(Decanoiloxi)etil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 32)

35 Este compuesto se sintetiza a través de 2-((yodometoxi)carbonilamino)etil decanoato. El producto final se precipita de la mezcla de reacción y se vuelve a triturar a partir de dietiléter para dar el Compuesto 32 (0.79 g, 63%). ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.01-6.90 (3H, m), 6.71 (1H, d), 6.33 (1H, s), 5.64 (2H, s), 5.52 (NH), 4.18 (2H, dd), 4.00-3.92 (2H, m), 3.71-3.62 (6H, m), 3.51 (3H, s), 3.42 (2H, dd), 2.36-2.29 (5H, m), 1.62-1.52 (2H, m), 1.31-1.18 (m, 12H), 0.86 (3H, t).

40 Compuesto de Referencia 33 yoduro de 1-(((bis(2-acetoxietil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 33)

45 Este compuesto se sintetiza a través de 2,2'-((yodometoxi)carbonilazanedil)bis(etano-2,1-diil) diacetato. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 33 (1.46 g, 89%). ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (NH), 6.86-6.77 (3H, m), 6.70-6.65 (1H, m), 6.38 (1H, s), 5.41 (2H, s), 4.08-4.01 (4H, m), 4.87-4.79 (2H, m), 4.61-4.46 (10H, m), 3.17 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.96 (3H, s).

50 Compuesto de Referencia 34 yoduro de 1-(((2-Acetoxietil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 34)

Este compuesto se sintetiza a través de 2-((yodometoxi)carbonilamino)etil acetato. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 34 (1.40 g, 97%). ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (NH, t), 7.73 (NH, s), 6.88-6.78 (3H, m), 6.70-6.64 (1H, m), 6.38 (1H, s), 5.38 (2H, s), 4.05 (2H, t), 3.85-3.78 (2H, m), 3.58-3.40 (6H, m), 3.29 (2H, t), 3.12 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.98 (3H, s).

55 Compuesto de Referencia 35 yoduro de 1-(((Docosiloxi)carbonil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 35)

60 Este compuesto se sintetiza a través de yoduro de 1-(((docosiloxi)carbonil)oxi)metil. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 35 (2.56 g, 65%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 6.91-7.01 (3H, m), 6.65 (1H, d), 6.37 (1H, s), 5.91 (2H, s), 5.29 (NH), 4.25 (2H, t), 3.95-4.03 (2H, m), 3.81-3.89 (4H, m), 3.68-3.71 (2H, m), 3.56 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.65-1.71 (2H, m), 1.20-1.38 (36H, m), 0.87 (3H, t).

65 Compuesto de Referencia 36 yoduro de 1-(((Hexilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 36)

Este compuesto se sintetiza a través de yodometil hexilcarbamato con CHCl₃/dietil éter como disolvente para la reacción de cuaternización. El producto final se precipita de la mezcla de reacción para dar el Compuesto 36 (1.85 g,

65%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.02-6.90 (3H, m), 6.72-6.60 (2H, m), 6.33 (1H, s), 5.63 (2H, s), 5.41 (NH), 4.02-3.90 (2H, m), 6.78-6.63 (6H, m), 3.52 (3H, s), 3.16 (2H, q), 2.32 (3H, s), 1.57-1.50 (2H, m), 1.32-1.20 (6H, m), 0.87 (3H, t).

5 Compuesto de Referencia 37 yoduro de (S)-1-(((1-(benziloxi)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 37)

10 Este compuesto se sintetiza a través de (S)-benzil 2-((yodometoxi)carbonilamino)-3-metilbutanoato. La Reacción de Cuaternización se lleva a cabo en acetato de etilo utilizando (S)-benzil 2-((yodometoxi)carbonilamino)-3-metilbutanoato y después de 4 horas el disolvente se decanta de la reacción. El sólido gomoso restante se purifica al disolver en una cantidad mínima de diclorometano and adding to 10% acetato de etilo/dietiléter para dar el Compuesto 37 (1.47 g, 45%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (5H, m), 6.98-6.91 (4H, m), 6.70 (2H, dd), 6.38 (1H, s), 5.72 (2H, s), 5.16 (2H, dd), 4.24-4.19 (1H, m), 4.01-3.84 (2H, m), 3.76-3.53 (6H, m), 3.51 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.27-1.21 (1H, m), 0.96 (6H, t).

15 Compuesto de Referencia 38 Cloruro de 1-(((carboxymetil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 38)

20 Este compuesto se sintetiza a través de tert-butil 2-((yodometoxi)carbonilamino)acetato. La Reacción de Cuaternización se lleva a cabo en acetato de etilo, y después de 4 horas la mezcla de reacción se filtra y seca para dar el Compuesto 38 como la sal de yoduro (300 mg, 60%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.30 (NH), 7.01-6.93 (3H, m), 6.82-6.76 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.68 (2H, s), 4.03-3.90 (2H, m), 3.88-3.62 (8H, m), 3.48 (3H, s), 2.31 (3H,s), 1.45 (9H, s).

25 A una solución de yoduro de 1-((2-tert-butoxi-2-oxoetilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (250 mg, 0.40 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó HCl 2M/dietil éter (20 mL), un sólido empezó a precipitarse instantáneamente. La reacción se agita durante 30 minutos luego la mezcla de reacción se deja decantar. El solvente se decanta luego y se agrega 10 mL adicional de diclorometano y el sólido restante se tritura. El disolvente se decanta y el sólido restante se seca bajo una corriente de gas de argón. Luego el sólido se purifica al disolver en una cantidad mínima de DMF (~2 mL) y luego se agrega diclorometano (~30 mL). Un sólido precipitado y el disolvente se decantan. El sólido restante se tritura luego unas 3 veces más con diclorometano. El sólido restante se suspende luego en diclorometano y se seca utilizando un Genevac (después de cada periodo de 24 horas el sólido se resuspende en diclorometano) durante 3 días para retirar el último de los DMF para dar el Compuesto 38 como la sal de cloruro. (208 mg, 23%, contiene olanzapina al 5% DMF al 1.5%). ¹H-RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 8.38 (1H, t), 7.92 (2H, s), 7.31-6.88 (4H, m), 6.59 (1H, br s), 5.45 (2H, s), 4.29-2.96 (13H, m), 2.29 (3H, s).

40 Compuesto de Referencia 39 yoduro de 1-(((2-(Benziloxi)-2-oxoetil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 39)

45 Este compuesto se sintetiza a través de benzil 2-((yodometoxi)carbonilamino)acetato. El producto se precipita de la reacción y se purifica adicionalmente al disolverse en alcohol metilado industrial y diclorometano (3:1) yy se precipita con dietiléter para dar el Compuesto 39 (2.15 g, 69%). ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.46 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.33 (5H, m), 6.81 (2H, m), 6.67 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.41 (2H, s), 5.13 (2H, s), 3.94 (2H, d), 3.78 (2H, m), 3.30-3.53 (6H, m), 3.11 (3H, s), 2.46 (1H, s), 2.25 (3H, s).

Compuesto de Referencia 40 yoduro de (S)-1-(((1-(ethoxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 40)

50 Este compuesto se sintetiza a través de (S)-etil 2-((yodometoxi)carbonilamino)-4-metilpentanoato. El producto se precipita de la reacción y se purifica adicionalmente al disolver en el volumen mínimo de diclorometano seguido por precipitación con dietiléter para dar el Compuesto 40 (1.89 g, 60%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 6.98 (3H, m), 6.84 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.35 (1H, s), 5.75 (2H, s), 5.41 (1H, s), 4.15-4.31 (3H, m), 3.96 (2H, m), 3.72 (6H, m), 3.55 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.60-1.81 (3H, m), 1.27 (3H, t), 0.94 (6H, t).

55 Compuesto de Referencia 41 yoduro de (S)-1-(((1-(benziloxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 41)

60 Este compuesto se sintetiza a través de (S)-benzil 2-((yodometoxi)carbonilamino)-4-metilpentanoato. El producto se precipita de la mezcla de reacción luego de terminación por la adición de dietil éter y se purifica adicionalmente al disolver en el volumen mínimo de diclorometano y se precipita con dietil éter/acetato de etilo (1:1) para dar el Compuesto 41 (0.81 g, 61%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.38 (5H, m), 6.91-7.05 (4H, m), 6.69 (1H, d), 6.36 (1H, s), 5.70 (2H, m), 5.46 (1H, br s), 5.14 (2H, s), 4.32 (1H, m), 3.89 (2H, m), 3.56-3.78 (6H, m), 3.47 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.63-1.87 (3H, m), 0.91 (6H, m).

65

Compuesto de Referencia 42 yoduro de (S)-1-(((1-ethoxy-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 42)

5 Este compuesto se sintetiza a través de (S)-etil 2-((yodometoxi)carbonilamino)-3-metilbutanoato. El producto se precipita de la mezcla de reacción y se purifica adicionalmente al disolver en el volumen mínimo de diclorometano y se precipita con dietiléter/acetato de etilo (8:2) para dar el Compuesto 42 (1.56 g, 50%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 6.98 (3H, m), 6.73 (1H, d), 6.47 (1H, d), 6.38 (1H, s), 5.75 (2H, m), 5.61 (1H, br s), 4.21 (3H, m), 3.98 (2H, m), 3.64-3.85 (6H, m), 3.55 (3H, s), 2.23-2.18 (4H, m), 1.28 (3H, t), 0.98 (6H, t).

10 Compuesto de Referencia 43 yoduro de (S)-1-(((2-((benziloxi)carbonil)pirrolidino-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 43).

15 Este compuesto se sintetiza a través de (S)-2-benzil 1-yodometil pirrolidino-1,2-dicarboxylato el producto se precipita de la reacción y se purifica adicionalmente al disolver en el volumen mínimo de diclorometano/acetato de etilo (1:1) y se precipita con acetato de etilo para dar el Compuesto 43 (0.78 g, 59%). El producto existe como una mezcla de conformadores (3:1) por ¹H-RMN. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.39 (5H, m), 6.97 (3H, m), 6.65 (1H, t), 6.31 (1H, s), 5.96 (1H, d), 5.67 (1H, d), 5.19 (3H, m), 4.58 (0.75H, dd), 4.44 (0.25 H, dd), 3.27-4.04 (10.75H, m), 2.98 (2.25H, s), 2.31-2.38 (4H, m), 1.80-2.23 (3H, m).

20 Compuesto de Referencia 44 yoduro de (S)-1-(((1-(benziloxi)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 44)

25 Este compuesto se sintetiza a través de (S)-benzil 2-((yodometoxi)carbonilamino)-3-fenilpropanoato que emplea el procedimiento general IV y el producto se precipita de la reacción. Este se purifica adicionalmente al disolver en el volumen mínimo de diclorometano/acetato de etilo (1:1) y se precipita con acetato de etilo/dietiléter para dar el Compuesto 44 (0.43 g, 20%). ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (NH, d), 7.75 (NH, bs), 7.15-7.38 (10H, m), 6.80-6.93 (3H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 5.28-5.39 (2H, m), 5.13 (2H, s), 4.40-4.50 (1H, m), 3.40-3.80 (6H, m), 3.16 (1H, dd), 3.01 (3H, s), 2.83-2.93 (1H, m), 2.27 (3H, s).

30 Compuesto de Referencia 45 yoduro de (S)-1-(((1-(benziloxi)-1-oxopropan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 45)

35 Este compuesto se sintetiza a través de (S)-benzil 2-((yodometoxi)carbonilamino)propanoato. El producto se precipita de la reacción y se purifica adicionalmente al disolver en el volumen mínimo de diclorometano y se precipita con acetato de etilo/dietiléter para dar el Compuesto 45 (1.75 g, 59%). ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (NH, d), 7.74 (NH, s), 7.30-7.36 (5H, m), 6.79-6.89 (3H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.35-5.43 (2H, m), 5.13 (2H, s), 4.16-4.23 (1H, m), 3.72-3.83 (2H, m), 3.35-3.55 (6H, m), 3.10 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.34 (3H, d).

40 Compuesto de Referencia 46 yoduro de (S)-1-(((1-(ethoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 46)

45 Este compuesto se sintetiza a través de (S)-etil 2-((yodometoxi)carbonilamino)propanoato. El producto se precipita de la reacción y se purifica adicionalmente al disolver en el volumen mínimo de diclorometano y se precipita con acetato de etilod/dietiléter para dar el Compuesto 46 (1.33 g, 48%). ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (NH, d), 7.74 (1H, s), 6.79-6.86 (3H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.39-5.42 (2H, m), 4.10 (2H, q), 3.75-3.90 (2H, m), 3.40-3.60 (6H, m), 3.13 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.31 (3H, d), 1.16 (3H, t).

50 Compuesto de Referencia 47 yoduro de 1-(((2-ethoxy-2-oxoetil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 47)

55 Este compuesto se sintetiza a través de etil 2-((yodometoxi)carbonilamino)acetato. El producto se precipita de la reacción y se purifica adicionalmente al disolver en el volumen mínimo de acetonitrilo y se precipita con dietiléter para dar el Compuesto 47 (1.62 g, 56%). ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (NH, t), 7.74 (NH, s), 6.79-6.89 (3H, m), 6.65-6.71 (1H, m), 6.38 (2H, s), 4.10 (2H, q), 7.78-7.89 (4H, m), 3.42-3.60 (6H, m), 3.13 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.17 (3H, t).

Compuesto de Referencia 48 yoduro de (S)-1-(((1-ethoxy-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 48)

60 Este compuesto se sintetiza a través de (S)-etil 2-((yodometoxi)carbonilamino)-3-fenilpropanoato. El producto se precipita de la reacción y se purifica adicionalmente al disolver en el volumen mínimo de acetonitrilo y se precipita con acetato de etilo para dar el Compuesto 48 (1.73 g, 52%). ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (NH, d), 7.75 (NH, 1H), 7.20-7.28 (4H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.80-7.88 (3H, m), 6.65-7.00 (1H, m), 6.36 (1H, s), 5.28-5.38 (2H, m), 4.31-4.40 (1H, m), 4.09 (2H, q), 3.65-3.83 (2H, m), 3.25-3.55 (6H, m), 3.12 (1H, dd), 3.02 (3H, s), 2.88 (1H, dd), 2.27 (3H, s), 1.13 (3H, t).

65

Compuesto de Referencia 49 yoduro de 1-(((2-(benziloxi)-2-oxoetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10Hbenzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 49)

5 Este compuesto se sintetiza a través de benzil 2-(((yodometoxi)carbonil)(metil)amino)acetato. El producto se precipita de la reacción para dar el Compuesto 49 (0.28 g, 50%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.31 (5H, m), 7.03-6.90 (3H, m), 6.72-6.66 (1H, m), 6.33 (1H, s), 5.86 (2H, s), 5.17 (2H, s), 4.09 (2H, s), 4.00-3.85 (2H, m), 3.78-3.45 (6H, m), 3.05 (3H, s), 2.31 (3H, s).

10 Compuesto 50 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-(((2-octildecanoil)oxi)metil)piperazin-1-io iodide (Compuesto 50)

Etapa A - Síntesis de Dietil 2,2-dioctilmalonato

15 A una solución de dietilmalonato (20g, 0.125mol) en tetrahidrofurano (500mL) se agregó octil bromuro (47mL, 0.275mol), seguido por hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 11g, 0.275mol) durante 1h. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 3 días. Una segunda porción de hidruro de sodio (5g, 0.125mol) y octil bromuro (15mL, 0.086) se agregan y la mezcla se calienta en reflujo durante 5h. La reacción se enfría, se apaga cuidadosamente con agua y luego se diluye con HCl 2M. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo se purifica adicionalmente mediante cromatografía que eluye con 1:1 heptano/tolueno a 20 tolueno para dar dietil 2,2-dioctilmalonato (41.4g, 86%) como un aceite amarillo pálido. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 3.98 (4H, q), 1.70-1.60 (4H, m), 1.15-0.88 (30H, m), 0.69 (6H, t).

Etapa B - Síntesis de ácido 2-octildecanoico

25 A dietil 2,2-dioctilmalonato (41.4g, 0.108mol) se agregó alcohol metilado industrial (50mL), seguido por una solución of KOH (40g, 0.714mol) en agua (500mL). La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante 20h, se vierte en hielo/agua y se vuelve ácido con HCl 2M. La mezcla se extrae luego con acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ antes de evaporación de los volátiles. El residuo se calienta puro a 170°C hasta que ha cesado la evolución del gas (~5h) y se obtiene ácido 2-octildecanoico (26.4g, 86%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN 30 (300MHz, CDCl₃) δ 2.40-2.26 (1H, m), 1.66-1.52 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m), 1.35-1.18 (24H, m), 0.87 (3H, t).

Etapa C - Síntesis de Clorometil 2-octildecanoato

35 A una mezcla de ácido 2-octildecanoico (12.2g, 42.9mmol) y agua (90mL) se agregó Na₂CO₃ (17.7g, 108mmol), hidrogensulfato de tetrabutilamonio (2.8g, 8.2mmol), diclorometano (180mL) y luegoclorosulfato de clorometilo (5.5mL, 54.3mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18h y luego se diluye con agua (300mL) y diclorometano (300mL). La fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo se purifica en sílice que eluye con heptano/diclorometano (8:1) para dar clorometil 2-octildecanoato (12.0g, 84%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN 40 (300MHz, CDCl₃) δ 5.72 (2H, s), 2.43-2.33 (1H, m), 1.67-1.52 (2H, m), 1.51-1.40 (2H, m), 1.33-1.18 (24H, m), 0.86 (3H, t).

Etapa D - Síntesis de Yodometil 2-octildecanoato

45 Una mezcla de clorometil 2-octildecanoato (12.0g, 0.036mol), yoduro de sodio (27g, 0.18mol) y acetonitrilo (300mL) se agita durante 48h. La reacción se concentra, se diluye con agua (250mL) y se extrae con acetato de etilo (250mL). La fase orgánica se lava con agua (200mL), se seca sobre MgSO₄ y se evapora para dar yodometil 2-octildecanoato (13.5g, 88%) como un aceite marrón ligero. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 5.91 (2H, s), 2.35-2.29 (1H, m), 1.64-1.52 (2H, m), 1.50-1.38 (2H, m), 1.30-1.18 (24H, m), 0.87 (3H, t).

Etapa E - Síntesis del Compuesto 50

50 A una solución de olanzapina (5.0g, 0.016mol) en acetato de etilo (150mL) se agregó yodometil 2-octildecanoato (7.13g, 0.016mol) y la mezcla se agita durante 20h. La mezcla de reacción se filtra luego, se lava con acetato de etilo y se seca bajo vacío a 40°C para dar el Compuesto 50 (10.2g, 87%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN 55 (300MHz, CDCl₃) δ 6.99-6.89 (3H, m), 6.82-6.78 (1H, m), 6.38 (1H, s), 5.78 (2H, s), 5.47 (NH), 3.99-3.87 (2H, m), 3.82-3.70 (6H, m), 3.55 (3H, s), 2.50 (1H, q), 2.30 (3H, s), 1.68-1.42 (4H, m), 1.31-1.18 (24H, m), 0.87 (3H, t).

60 Compuesto 51 yoduro de 1-(((2-butilhexanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 51)

Este compuesto se sintetiza de acuerdo con el método general del Compuesto 50 a través de yodometil 2-butilhexanoato. El producto se precipita de la reacción para dar el Compuesto 51 (1.44 g, 72%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 6.96 (3H, m), 6.66 (1H, d), 6.36 (1H, s), 5.81 (2H, s), 5.30 (1H, s), 3.98 (2H, m), 3.78 (6H, m), 3.56 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.49-1.72 (4H, m), 1.27-1.35 (8H, m), 0.87 (6H, t).

65

Compuesto 52 yoduro de 1-(((2-hexiloctanoilo)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 52)

5 Este compuesto se sintetiza de acuerdo con el método general del Compuesto 50 a través de yodometil 2-hexiloctanoato. El producto se precipita de la reacción para dar el Compuesto 52 (1.31 g, 75%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 6.97 (3H, m), 6.63 (1H, d), 6.35 (1H, s), 5.84 (2H, s), 5.18 (1H, s), 3.97 (2H, m), 3.79 (6H, m), 3.56 (3H, s), 2.52 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.60 (4H, m), 1.25 (16H, m), 0.88 (6H, t).

10 Compuesto 53 yoduro de 1-(((2-decildodecanoilo)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 53)

15 Este compuesto se sintetiza de acuerdo con el método general del Compuesto 51 a través de yodometil 2-decildodecanoato. El producto se precipita de la reacción para dar el Compuesto 53 (2.33 g, 61%). ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (NH, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 5.44 (2H, s), 3.79-3.88 (2H, m), 3.48-3.60 (6H, m), 3.18 (3H, s), 2.49-2.55 (1H, m), 2.25 (3H, s), 1.40-1.61 (4H, m), 1.12-1.28 (32H, m), 0.81 (6H, t).

Compuesto de Referencia 54 yoduro de 1-((((1,3-bis(decanoilo)oxi)propano-2-il)oxi)carbonilo)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 54)

20 Síntesis de 2-Hidroxipropano-1,3-diil bis(decanoato)

25 A una solución de glicerol (2.5 g, 27.14 mmol) en piridino (50 mL) se agregó cloruro de decanoilo (10.6 mL, 51.57 mmol) a 0°C. La solución se deja calentar a 25°C durante la noche. La reacción se apagó con MeOH (3 mL) antes de diluir con HCl 2M (50 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (150 mL). Los orgánicos se lavan con HCl 2M (2 x 30 mL), solución salina (30 mL), se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Una parte del material crudo (2.2 g) se purifica mediante cromatografía de columna que eluye con heptano hasta 40% acetato de etilo en heptano para dar 2-Hidroxipropano-1,3-diil bis(decanoato) (1.19 g, 10%). ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 4.14 (5H, m), 2.43 (1H, s), 2.34 (4H, t), 1.52-1.68 (4H, m), 1.27 (24H, m), 0.87 (6H, t).

30 Síntesis de 2-((Clorometoxi)carbonilo)oxi)propano-1,3-diil bis(decanoato)

35 A una solución de 2-hidroxipropano-1,3-diil bis(decanoato) (1.19 g, 2.97 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó piridino (0.72 mL, 8.91 mmol). La reacción se enfrió a 0°C y clorometilo de clorometilo (0.29 mL, 3.26 mmol) se agregó lentamente. La solución se deja calentar a 25°C después de 30 minutos y se deja durante la noche. La reacción fue incompleta por lo que se agregó una cantidad catalítica de dimetilaminopiridino con un equivalente adicional de clorometilo de clorometilo (0.26 mL, 2.97 mmol) y la reacción se deja durante 24 horas. La reacción se apagó con solución de hidrogen carbonato de sodio (20 mL) y se extrae con diclorometano (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se lavaron con solución de hidrogen carbonato de sodio (20 mL), HCl 2M (20 mL), solución salina, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El material se purifica mediante cromatografía de columna y se eluye con heptano a acetato al 20% de etilo/heptano para dar 2-((clorometoxi)carbonilo)oxi)propano-1,3-diil bis(decanoato) (0.543 g, 37%).

45 El producto contiene 15% de isómero 3-((clorometoxi)carbonilo)oxi)propano-1,2-diil bis(decanoato). Este no se puede eliminar mediante cromatografía y se lleva al producto final. Este se convierte luego a 2-((yodometoxi)carbonilo)oxi)propano-1,3-diil bis(decanoato) utilizando el método general del Compuesto 1, Etapa C. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 5.73 (2H, s), 5.18 (1H, m), 4.36 (2H, dd), 4.18 (2H, dd), 2.32 (4H, t), 1.56-1.62 (4H, m), 1.25 (24H, m), 0.87 (6H, t).

50 A una solución de olanzapina (0.22 g, 0.70 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (5 mL) y dietil éter (2 mL) se agregó 2-((yodometoxi)carbonilo)oxi)propano-1,3-diil bis(decanoato) (0.45 g, 0.77 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 2 días antes de la adición de 0.1 rquivalentes adicionales de 2-((yodometoxi)carbonilo)oxi)propano-1,3-diil bis(decanoato) (0.033g) a la reacción. La reacción se deja durante 6 días más antes que el producto se aísle por filtración. El producto se lava con dietil éter y se seca bajo vacío para dar el Compuesto 54 (0.179 g, 30%). Contiene 5% del Compuesto 55 por ¹H NMR. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 6.97 (3H, m), 6.65 (1H, d), 6.36 (1H, s), 6.01 (2H, s), 5.24 (1H, s), 5.01 (1H, m), 4.57 (2H, dd), 4.10 (2H, dd), 3.71 - 4.07 (8H, m), 3.53 (3H, s), 2.34 (7H, m), 1.59 (4H, m), 1.25 (24H, m), 0.86 (6H, t).

Compuesto de Referencia 55 yoduro de (S)-1-(((2,3-bis(decanoilo)oxi)propoxi)carbonilo)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 55)

60 Síntesis de (S)-4-(benziloximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

65 A una suspensión de hidruro de sodio (4.54 g, 113.5 mmol) en THF (100 mL) y DMF (20 mL) a 0°C se agregó una solución de (S)-(+)-2,3-O-isopropilidenediglicerol (10 g, 75.7 mmol) en THF (10 mL) y DMF (10 mL) en forma de gotas durante 30 minutos. La agitación termina después de la adición por lo tanto se agrega 50 mL más de THF y 10 mL de DMF. Después de 1 hora, se agregó benzil bromuro (10 mL, 83.2 mmol) en forma de gotas durante 10 minutos.

La reacción se calienta luego a 25°C. Después de 4 horas la reacción se apagó con NH₄Cl (100 mL) acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (5 x 100 mL) luego con solución salina (100 mL) luego se seca (MgSO₄) y se concentran para dar (S)-4-(benziloximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (23.6 g) que se utiliza sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.26 (5H, m), 4.57 (2H, dd), 4.35-4.27 (1H, m), 4.09-4.01 (1H, m), 3.76-3.69 (1H, m), 3.55 (1H, dd), 3.45 (1H, dd), 1.42 (3H, s), 1.36 (3H, s).

Síntesis de l-3-(benziloxi)propano-1,2-diol

(S)-4-(benziloximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (23.6 g, 106.2 mmol) se agita en MeOH (100 mL) y HCl 2M (50 mL) y se calienta hasta un reflujo gentil. Después de 4 horas la reacción se enfrió a 25°C luego se agregó NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH 7. Este se extrae luego con diclorometano (3 x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO₄) y concentran. El producto crudo se purifica utilizando cromatografía de columna de sílice que eluye con diclorometano a 10% de MeOH/diclorometano para dar l-3-(benziloxi)propano-1,2-diol (7.81 g, 57%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26 (5H, m), 4.53 (2H, s), 3.93-3.86 (1H, m), 3.73-3.51 (4H, m), 2.04 (2H, br s).

Síntesis de (S)-3-(benziloxi)propano-1,2-diil bis(decanoato)

A una solución de (S)-1-(benziloxi)etano-1,2-diol (2.6 g, 14.3 mmol) en diclorometano (50 mL) at 0°C se agregó piridino (2.9 mL, 35.7 mmol) y cloruro de decanoilo (6.8 mL, 32.8 mmol). La reacción se calentó gradualmente a 25°C y se agitó durante 5 días. La reacción se apagó con agua (50 mL) luego se separó. Se extrajo el acuoso con diclorometano (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (100 mL), 1 M HCl (2 x 75 mL) y agua (100 mL) luego se seca (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de sílice que eluye con heptano hasta 5% de acetato de etilo/heptano para dar (S)-3-(benziloxi)propano-1,2-diil bis(decanoato) (6.81 g, 97%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (5H, m), 5.31-5.21 (1H, m), 4.53 (2H, dd), 4.34 (1H, dd), 4.18 (1H, dd), 3.58 (2H, d), 2.37-2.25 (4H, m), 1.64-1.56 (4H, m), 1.37-1.16 (24H, m), 0.87 (6H, t).

Síntesis de (S)-3-Hidroxiopropano-1,2-diil bis(decanoato)

A una solución de (S)-3-(benziloxi)propano-1,2-diil bis(decanoato) (5.75 g, 11.7 mmol) en acetato de etilo (10 mL) y MeOH (10 mL) se agregó 20% Pd(OH)₂ (0.5 g). La reacción se agitó luego a 25°C bajo 1 atmósfera de gas de H₂ durante la noche luego se filtra a través de celita que eluye con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de sílice que eluye con heptano hasta 20% de acetato de etilo/heptano para dar (S)-3-hidroxiopropano-1,2-diil bis(decanoato) (5.25 g) contenía impurezas pero se colocó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 5.11-5.05 (1H, m), 4.27 (2H, ddd), 3.73 (2H, d), 2.39-2.29 (4H, m), 1.69-1.51 (4H, m), 1.38-1.14 (24H, m), 0.87 (6H, t).

Síntesis de l-3-((clorometoxi)carboniloxi)propano-1,2-diil bis(decanoato)

A una solución de (S)-3-hidroxiopropano-1,2-diil bis(decanoato) (5.1 g, 12.7 mmol) en diclorometano (100 mL) se agregó piridino (3.09 mL, 38.2 mmol). La reacción se enfrió a 0°C and clorometoxi de clorometilo (1.24 mL, 14.0 mmol) se agregó lentamente. La solución se deja calentar a 25°C después de 30 minutos. Después de dos horas la reacción es incompleta por lo que se agregó un equivalente adicional de clorometoxi de clorometilo (1.13 mL, 12.7 mmol) y la reacción se dejó por tres horas más. La reacción se apagó con solución de hidrogen carbonato de sodio (50 mL) y se extrae con diclorometano (100 mL). Las fases orgánicas se lavaron con solución de hidrogen carbonato de sodio (2 x 30 mL), solución salina (30 mL), se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto se purifica mediante cromatografía de columna, que eluye con heptano hasta 20% acetato de etilo/heptano para dar l-3-((clorometoxi)carboniloxi)propano-1,2-diil bis(decanoato) (5.35 g, 85%). Este se convierte luego a l-3-((yodometoxi)carboniloxi)propano-1,2-diil bis(decanoato) utilizando el método del Compuesto 1, Etapa C. ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 5.71 (2H, m), 5.27 (1H, m), 4.43 (1H, dd), 4.30 (2H, m), 4.14 (1H, dd), 2.30 (4H, m), 1.60 (4H, m), 1.27 (24H, m), 0.86 (6H, t).

A una solución de olanzapina (0.49 g, 1.57 mmol) en Una mezcla de acetato de etilo (10 mL) y dietil éter (5 mL) se agregó l-3-((yodometoxi)carboniloxi)propano-1,2-diil bis(decanoato) (0.12 g, 2.03 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 6 días antes que el producto se aisle por filtración. El producto se lava con dietil éter y se seca bajo vacío para dar el Compuesto 55 (0.673 g, 51%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 6.97 (3H, m), 6.67 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.03 (1H, d), 5.93 (1H, d), 5.33 (2H, m), 4.51 (1H, dd), 4.13-4.31 (3H, m), 3.68-4.11 (8H, m), 3.55 (3H, s), 2.33 (7H, m), 1.57 (4H, m), 1.25 (24H, m), 0.87 (6H, t).

Compuesto de Referencia 57 (a través del Compuesto de Referencia 56)

(1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-ium-1-il)metil fosfato de amonio (Compuesto 56) y tert-butil ((1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-ilo-1-il)metil) fosfato (Compuesto 57)

65

A una solución enfriada en hielo de di-tert-butil fosfato (7.84 g, 40.37 mmol) y KHCO_3 (2.42 g, 24.17 mmol) en H_2O (35 mL), se agregó KmnO_4 (4.46 g, 28.22 mmol) en tres porciones. La solución se deja calentar a 25°C y se agita durante 30 minutos. A la reacción se agregó carbón (0.6 g) y la reacción se calentó a 60°C durante 15 minutos. La reacción se dejó enfriar antes de filtrar a través de una almohadilla de celita. La celita se lava con H_2O (x3) antes que los filtrados se combinen, agitados con carbón (1 g) y se calientan a 60°C por 20 minutos más. La reacción se dejó enfriar y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl conc. (7 mL).

El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con H_2O enfriada con hielo y se disolvió en acetona (100 mL). A este se agregó 10% de solución de NMe_4OH (4.38 g in 43 mL de H_2O) a 0°C . La solución resultante se concentra bajo vacío para dar tetrametilammonium di-tert-butil fosfato como un aceite marrón (6 g).

A una solución de di-tert-butil fosfato de tetrametilammonio (3.6 g, 12.74 mmol) en dimetoxietano (70 mL) en reflujo se agregó cloroyodometano (10.2 mL, 140.09 mmol). La reacción se calienta por 1.5 horas antes de dejar enfriar a 25°C . La reacción se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío. El producto se purifica mediante cromatografía de columna, se eluye de 0 a 30% de acetato de etilo en heptano para dar di-tert-butil clorometil fosfato (1.24 g, 38%). $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 5.63 (2H, d), 1.48 (18H, s).

A una solución de olanzapina (0.710 g, 2.27 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se agregó yoduro de sodio (0.613 g, 4.09 mmol) seguido por di-tert-butil clorometil fosfato (0.823 g, 3.18 mmol). El matraz se envuelve en lámina de estaño para eliminar la luz y la reacción se agita a 25°C durante 3 días. La reacción se concentra para retirar los volátiles antes de dilución con diclorometano (30 mL) y se lava con H_2O (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se pasan a través de un cartucho de separación de fase y se concentran bajo vacío. El aceite resultante se agita en dietil éter durante la noche para dar yoduro de 1-((di-tert-butoxifosforiloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io como un polvo amarillo fino (1.105 g). Luego del intento de purificación por trituración, la desprotección ocurrió llevando al aislamiento del Compuesto 56 (0.60 g) como un sólido amarillo. m/z 479 [M-1].

Al Compuesto 56 (0.383 g, 0.71 mmol) se agregó ácido trifluoroacético (6 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 1.5 horas. A la reacción se agregó un exceso de dietil éter que resulta en la precipitación del producto. Esto se filtra y basifica a través de adición lenta de solución de NaHCO_3 antes de purificación bajo condiciones HPLC preparativas básicas para dar el Compuesto 57 (0.227 g, 72%) como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 6.86-6.91 (3H, m), 6.64 (1H, m), 6.42 (1H, s), 4.93 (2H, d), 3.92 (2H, m), 3.64 (4H, m), 3.42 (2H, m), 3.15 (3H, s), 2.30 (3H, s).

Compuesto de Referencia 58 yoduro de (S)-1-(((1-(docosiloxi)-1-oxopropan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10Hbenzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 58)

Síntesis de (S)-docosil 2-(tert-butoxicarbonilamino)propanoato

A una solución de N-Boc-L-alanina (2.5 g, 13.21 mmol) en THF (130 mL) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (2.14 g, 13.21 mmol) en forma de porciones. La reacción se calienta a 40°C durante 4 horas. A la reacción se agregó docosanol (4.3 g, 13.21 mmol) y N,N'-dimetilaminopiridino (0.80 g, 6.60 mmol). The reaction se calienta a 40°C durante la noche antes de calentar hasta reflujo durante 20 horas. La reacción se dejó enfriar antes de apagar con solución de NaHCO_3 saturado (100 mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 80 mL). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con solución salina (50 mL), se seca sobre MgSO_4 y se concentra. El residuo se pone en acetato de etilo y luego sobre docosanol se precipita de la solución. Este se filtra y el filtrado se concentra. El material se purifica mediante cromatografía de columna que eluye con 0 a 10% acetato de etilo en tolueno para dar (S)-docosil 2-(tert-butoxicarbonilamino)propanoato (5.64 g, 86%). $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 5.05 (1H, br s), 4.31 (1H, m), 4.11 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.37 (3H, d), 1.24 (38H, m), 0.87 (3H, t).

Síntesis de (S)-docosil 2-((clorometoxi)carbonilamino)propanoato

A (S)-docosil 2-(tert-butoxicarbonilamino)propanoato (5.60 g, 11.25 mmol) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche antes de retirar los volátiles bajo vacío para dar (S)-1-(docosiloxi)-1-oxopropan-2-aminio 2,2,2-trifluoroacetato (4.55g, 79%).

A una suspensión de (S)-1-(docosiloxi)-1-oxopropan-2-aminio 2,2,2-trifluoroacetato (4.35 g, 8.50 mmol) en diclorometano (70 mL) a 0°C se agregó clorometilcloroformiato (1.51 mL, 17.00 mmol) en forma de gotas, seguido por la adición de piridino (2.06 mL, 25.5 mmol) en forma de gotas. La solución se deja calentar a temperatura ambiente durante 2 horas antes de agitación a 25°C durante la noche. La reacción se apagó con solución de NaHCO_3 saturada (60 mL) y se extrae con diclorometano (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con HCl 2M (50 mL), agua (50 mL), solución salina (50 mL) y se seca sobre MgSO_4 antes de concentrar bajo vacío. Una parte se purifica mediante cromatografía de columna que eluye con 40 a 60 % diclorometano en heptano para dar (S)-docosil 2-((clorometoxi)carbonilamino) propanoato (0.269 g,) como un sólido incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.76 (1H, d), 5.71 (1H, d), 5.51 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.13 (2H, t), 1.64 (2H, t), 1.44 (3H, d), 1.24 (38H, m), 0.86 (3H, t). Síntesis de (S)-docosil 2-((yodometoxi)carbonilamino)propanoato

A una suspensión de (S)-docosil 2-((clorometoxi)carbonilamino)propanoato (0.269 g, 0.55 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (10 mL) y diclorometano (10 mL) se agregó yoduro de sodio (0.247 g, 1.65 mmol). La reacción se envolvió en lámina de estaño para excluir la luz y la reacción se agita a 25°C durante 7 días. La reacción se concentra para retirar los volátiles. Al residuo se agregó H₂O (30 mL) y el producto se extrae con diclorometano (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se lavaron con solución de sulfito de sodio acuoso al 5% (20 mL), agua (20 mL), se seca sobre MgSO₄ y se concentran para dar (S)-docosil 2-((yodometoxi)carbonilamino)propanoato (0.320 g, 100%) como un sólido blanco. El producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 5.98 (1H, d), 5.94 (1H, d), 5.46 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.14 (2H, t), 1.60 (2H, m), 1.43 (3H, d), 1.24 (38H, m), 0.87 (3H, t).

A una solución de Olanzapina (0.14g, 0.45 mmol) en acetato de etilo (50 mL) se agregó una solución de (S)-docosil 2-((yodometoxi)carbonilamino)propanoato (0.319 g, 0.54 mmol) en diclorometano (10 mL). La reacción se agita durante la noche a 25°C. El producto se precipita de la solución y se lava y aísla al decantar los licores. El residuo se tritura con dietiléter para dar el Compuesto 58 como un sólido amarillo (0.270 g, 67%). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 6.96 - 7.12 (3H, m), 6.83 (1H, m), 6.46 (1H, s), 5.69 (2H, s), 4.27 (1H, m), 3.71 - 4.19 (10H, m), 3.51 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.62 (2H, m), 1.51 (3H, d), 1.24 (38H, m), 0.87 (3H, t).

Sal de cloruro del Compuesto del Compuesto 18

Cloruro de 1-(((2,2-dimetiltetradecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io

Procedimiento general para conversión de la sal de yoduro al cloruro

Las sales de cloruro del profármaco de olanzapina se preparan a partir del yoduro correspondiente mediante intercambio iónico en una resina macroreticular polimérica que contienen grupos amonio cuaternario. Como un ejemplo, se obtuvo cloruro de 1-(((2,2-dimetiltetradecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io mediante el siguiente procedimiento: 8g de Amberlyst A-26 (forma de hidróxido) se cargan como una suspensión en metanol en una columna de vidrio y 1% de CHI en metanol (50 mL) se pasa para obtener la forma de cloruro de la resina. La columna se lava con metanol (50 mL), y luego una solución de metanol de yoduro de 1-(((2,2-dimetiltetradecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 18, 181.9 mg en 10 mL de metanol) se pasa a través de la columna y se eluye con más metanol (50 mL). Las fracciones amarillas (~50 mL) se combinan y secan bajo flujo de nitrógeno a temperatura ambiente. El sólido se suspende en 2-PrOH (10% de carga de sólidos) con centrifugación y sonicación. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 48 horas y se filtra. El sólido recolectado se deja secar bajo vacío a temperatura ambiente para proporcionar sal de cloruro de 1-(((2,2-dimetiltetradecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io caracterizado por el pico de endoterma en el DSC a 195°C.

Sal de cloruro del Compuesto 19.

Cloruro de 1-(((2,2-dimetiloctanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io

Este compuesto se prepara de acuerdo con el método general de conversión de la sal de yoduro a cloruro como se describe para el Compuesto 18 a través del yoduro de 1-(((2,2-dimetiloctanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 19) para dar Cloruro de 1-(((2,2-dimetiloctanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (pico de endoterma en el DSC a 201°C).

Sal de Cloruro del Compuesto 20

Cloruro de 1-(((2,2-dimetildecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io

Este compuesto se prepara de acuerdo con el método general de conversión de la sal de yoduro a cloruro como se describe para el Compuesto 18 a través del yoduro de 1-(((2,2-dimetildecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 20) para dar Cloruro de 1-(((2,2-dimetildecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (pico de endoterma en el DSC a 198°C).

Sal de Cloruro del Compuesto 21

Cloruro de 1-(((2,2-dimetildodecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io

Este compuesto se prepara de acuerdo con el método general de conversión de la sal de yoduro a cloruro como se describe para el Compuesto 18 yoduro de via (((2,2-dimetilododecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 21) para dar cloruro de 1-(((2,2-dimetilododecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (pico de endoterma en el DSC a 199°C).

Sal de Cloruro del Compuesto 22

Cloruro de 1-(((2,2-dimetilhexadecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io

Este compuesto se prepara de acuerdo con el método general de conversión de la sal de yoduro a cloruro como se describe para el Compuesto 18 a través del yoduro de 1-(((2,2-dimetilhexadecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 22) para dar cloruro de 1-(((2,2-dimetilhexadecanoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (pico de endoterma en el DSC a 192°C).

Sal de cloruro del Compuesto de Referencia 2

Cloruro de 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-((palmitoiloxi)metil)piperazin-1-io

Este compuesto se prepara de acuerdo con el método general de conversión de la sal de yoduro a cloruro como se describe para el Compuesto 18 a través del yoduro de 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-((palmitoiloxi)metil)piperazin-1-io (Compuesto 2) para dar cloruro de 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-((palmitoiloxi)metil)piperazin-1-io (pico de endoterma en el DSC a 185°C).

Sal de cloruro del Compuesto de Referencia 1

Cloruro de 1-(((estearoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io

Este compuesto se prepara de acuerdo con el método general de conversión de la sal de yoduro a cloruro como se describe para el Compuesto 18 a través del yoduro de 1-(((estearoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 1) para dar cloruro de 1-(((estearoil)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (pico de endoterma en el DSC a 185°C).

Sal de cloruro de Compuesto de Referencia 3

Cloruro de 1-((butiriloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io

Este compuesto se prepara de acuerdo con el método general de conversión de la sal de yoduro a cloruro como se describe para el Compuesto 18 a través del yoduro de 1-((butiriloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 3) para dar cloruro de 1-((butiriloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (pico de endoterma en el DSC a 222°C).

Sal de cloruro de Compuesto de Referencia 4

Cloruro de 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-((tetradecanoiloxi)metil)piperazin-1-io

Este compuesto se prepara de acuerdo con el método general de conversión de la sal de yoduro a cloruro como se describe para el Compuesto 18 a través del yoduro de 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-((tetradecanoiloxi)metil)piperazin-1-io (Compuesto 4) para dar cloruro de 1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)-1-((tetradecanoiloxi)metil)piperazin-1-io (pico de endoterma en el DSC a 191°C).

Sal de cloruro de Compuesto de Referencia 5

Cloruro de 1-((dodecanoiloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io

Este compuesto se prepara de acuerdo con el método general de conversión de la sal de yoduro a cloruro como se describe para el Compuesto 18 a través del yoduro de 1-((dodecanoiloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (Compuesto 5) para dar cloruro de 1-((dodecanoiloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (pico de endoterma en el DSC a 180°C).

Ejemplo 6 -Estabilidad de Solución de Profármacos de Asenapina como una Función del pH.

Los profármacos derivados de asenapina se prepararon a aproximadamente 300 ug/ml en reguladores con acetonitrilo (véase la tabla de reguladores a continuación). La relación inicial de profármaco/paciente se midió utilizando una solución recién preparada en agua no regulada. El acetonitrilo se tituló en todas las muestras según

fue necesario para garantizar la disolución completa de los compuestos. La cantidad de acetonitrilo varió dependiendo de la solubilidad de cada compuesto (véase Nota 1). Se transfirieron 1,5 ml de cada muestra de estabilidad a un frasco de HPLC y los frascos se mantuvieron a 25°C en el compartimiento de muestra de temperatura controlada de la HPLC. Cada muestra se ensayó mediante HPLC después de 1, 4, 10 y 24 horas para el profármaco y el contenido de asenapina (véase Nota 2).

La fracción del profármaco restante en cada punto de tiempo se calcula como

$$\text{Fracción de profármaco} = (\text{Área de HPLC de Profármaco}) / (\text{Área de HPLC de profármaco} + \text{asenapina})$$

(véase Nota 3).

La pérdida de profármaco se ajustó luego a la ecuación para descomposición de primer orden:

$$\text{Profármaco de Fracción} = (\text{Profármaco de Fracción Inicial}) \cdot e^{-kt}$$

En el que t = tiempo (en horas) y k es la constante de índice para descomposición. Finalmente, se calculan las vidas medias como:

$$t_{1/2} = 0.693/k$$

Tabla de Reguladores:

Todos los reguladores fueron 0.01M.

Agentes de regulación	H ₃ PO ₄ /NaH ₂ PO ₄	Ácido Cítrico/Citrato de Sodio	NaH ₂ PO ₄ /Na ₂ HPO ₄	NaH ₂ PO ₄ /Na ₂ HPO ₄	Glicina/NaOH
pH (medido)	2.11	5.08	5.95	6.95	9.01

Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2. Como se muestra en las figuras, el pivalato de asenapina (figura 2) es más estable que el octanoato de asenapina (figura 1).

Nota 1: No se espera que la concentración de acetonitrilo tenga un gran impacto sobre la velocidad de degradación ya que la velocidad sigue a la descomposición de primer orden con respecto al compuesto (es decir, la constante de velocidad es independiente de la concentración). No es necesario conocer la concentración absoluta del profármaco, ya que los datos se ajustan como una fracción del profármaco en relación con el profármaco total + asenapina.

Nota 2: Se inyectó una muestra duplicada del profármaco de pivalato de asenapina a pH 7 en puntos de tiempo más frecuentes (inicial + 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas) para asegurar que la curva de 5 puntos (incluye el punto de tiempo inicial + 1, 4, 10 y 24 horas) representa adecuadamente la velocidad de degradación; las dos curvas eran virtualmente idénticas.

Nota 3: Como los porcentajes de área de HPLC sin factores de conversión se utilizan en el cálculo en lugar de valores de concentración reales, el "Profármaco de fracciones" es una estimación, y las vidas medias informadas también se estiman basándose en el área bajo la curva. Sin embargo, las tendencias/conclusiones para la degradación frente al pH son indiscutibles. El orden de rangos de estabilidad para dos profármacos diferentes también será correcto, aunque las velocidades relativas de degradación entre dos compuestos pueden diferir de las predichas aquí.

Ejemplo 7- Evaluación Farmacocinética de Asenapina y Profármacos de Asenapina en Ratas

Animales: se usaron 18 ratas macho Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) en el estudio. Se utilizaron tres grupos de 6 ratas y se los menciona en este estudio como Grupos A, B y C. Las ratas tenían aproximadamente 350-375 g en el momento de la llegada. Las ratas se alojan 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 h de luz: ciclo oscuro. Todos los experimentos fueron aprobados por el comité institucional de cuidado y uso de animales.

Compuestos de prueba: Las siguientes formulaciones de los compuestos de profármacos y fármacos parientes de Asenapina de la invención se utilizaron en el estudio.

Grupo de estudio	Formulación	Lote #	Dosis mg/rata	Volumen dosis (mL)/ruta	Vehículo de Dosificación
A	Asenapina: Ácido Maleico (relación molar 1:1)	200-00381-201B	10	0.3/IM	1% HPMC en solución salina PBS con 0.2%

B	Cloruro dePalmitato de Asenapina (Cpd ASN-76)	200-00381-200A	10	0.3/IM	Tween pH 6.0 1% HPMC in solución salina PBS con 0.2%
C	Yoduro de Dimetil butirato de Asenapina (Cpd ASN-83)	200-00381-200B	10	0.3/IM	Tween pH 6.0 1% HPMC in solución salina PBS con 0.2%

5 Estudio de farmacocinética: se dosificaron ratas IM por medio de una aguja de calibre 23, 1 pulgada con jeringa de 1 cc Se retiraron 0,3 ml de suspensión del frasco que contenía el compuesto de prueba. La rata se inyectó en los músculos de la extremidad posterior después de anestesia con isoflurano. Se tomaron muestras de sangre a través de una vena lateral de la cola después de una breve anestesia con Isoflurano. Se utilizó una aguja 27½G y una jeringa de 1 cc sin un anticoagulante para la extracción de sangre. Se recogieron aproximadamente 350 µl de sangre completa 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 administración. Una vez recolectado, la sangre completa se transfirió inmediatamente a tubos que contenían K2 EDTA, se invirtió 10-15 veces y se colocó inmediatamente en hielo. Los tubos se centrifugaron durante 2 minutos a >14,000 g (11500 RPM utilizando Eppendorf Centrifuge 5417C, rotor F45-30-11) a temperatura ambiente para separar el plasma. Las muestras de plasma se transfirieron a tubos planos marcados (MICROTAINER®; MFG # BD5962) y se almacenaron congelados a <-70°C.

10 Análisis de datos: las concentraciones de fármaco en muestras de plasma se analizaron mediante cromatografía líquida-espectroscopía de masas utilizando parámetros apropiados para cada compuesto. Se calcularon la vida media, el volumen de distribución, el aclaramiento, la concentración máxima y el AUC mediante el software WinNonlin versión 5.2 (Pharsight, St. Louis, MO).

15 Resultados: Los resultados se muestran en la Figura 3. Como se ve en la figura 3, la Cmax de, la Asenapina liberada a partir de una inyección del profármaco de butirato de dimetil Asenapina (Compuesto 83 en la figura 3, también denominada en este documento ASN-83), fue menor que la Cmax de la formulación original de Asenapina, así como más bajo que el del profármaco de palmitato de Asenapina (Compuesto 76 en la figura 3, también denominado aquí como ASN-76). Cabe señalar que el primer punto de tiempo muestreado en el gráfico es de 6 horas y, por lo tanto, es probable que la Cmax para Asenapina y Asenapina palmitato sea anterior a 6 horas. El profármaco de butirato de dimetilo de Asenapina proporciona la farmacocinética de Asenapina con una duración más prolongada en los animales y una disminución más gradual de la concentración plasmática en todos los puntos de tiempo muestreados en comparación con Asenapina o el profármaco de palmitato de Asenapina.

30 Ejemplo 8 – Estudios Farmacodinámicos que utilizan un modelo de locomoción inducido por Anfetaminas

35 Introducción: Se espera que los profármacos de la invención útiles en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar muestren validez predictiva en modelos de hiperlocomoción en roedores. La locomoción inducida por D-Anfetamina se postula para imitar la hiperactividad dopaminérgica que forma la base de la “hipótesis de la dopamina” de la esquizofrenia. El modelo de hiperactividad inducida por AMPH proporciona una detección inicial simple de la eficacia del compuesto antipsicótico. Véase, Fell y col., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (2008) 326: 209-217. La hiperactividad inducida por anfetamina se utiliza para seleccionar diversas dosis de formulaciones de profármaco administradas por vía oral o por inyección. Para los fines de este ejemplo, los profármacos de antipsicóticos se analizarán para medir la eficacia farmacodinámica en un paradigma de hiperlocomoción aguda. La hipótesis del estudio es que la administración de formulaciones de profármaco con aripiprazol, que da como resultado concentraciones plasmáticas de ~100-200 ng/ml, producirá una atenuación significativa de la locomoción inducida por AMPH.

40 El comportamiento general y la actividad se pueden medir en animales de experimentación (típicamente ratas y ratones) con el fin de evaluar las propiedades estimulantes psicomotrices, las propiedades ansiogénicas/ansiolíticas o sedantes de un fármaco. Como tal, los estudios de campo abierto pueden proporcionar una idea de los efectos sobre el comportamiento de los compuestos de prueba. Los profármacos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Dichos profármacos de la invención muestran validez predictiva en modelos de hiperlocomoción de roedores. La locomoción inducida por D-Anfetamina se postula para imitar la hiperactividad dopaminérgica que forma la base de la “hipótesis de la dopamina” de la esquizofrenia. Asimismo, se postula la locomoción inducida por glutamato NMDA (MK-801, PCP, etc.) para imitar la hipótesis de hipoactividad NMDA de la esquizofrenia (Fell et al., Supra). Estas pruebas de hiperactividad inducida por fármacos proporcionan pantallas iniciales simples de la eficacia del compuesto antipsicótico. La hiperactividad inducida por la anfetamina se utilizará para seleccionar diversos profármacos administrados por vía oral o mediante inyección en soluciones oleosas, para medir la eficacia farmacodinámica. Los resultados de la locomoción inducida por D-AMPH realizada en este estudio se compararán con los resultados históricos de la administración parenteral subcutánea (S.C.) en D-

AMPH. La hipótesis del estudio es que la administración de profármacos de fármacos parentales (inyección PO), que da como resultado concentraciones eficaces en pruebas locomotoras, mostrará eficacia en medidas in vivo de eficacia antipsicótica.

5 **Materiales:** Animales experimentales: 12, ratas Sprague Dawley se compran en Charles River Laboratory. Las ratas tienen aproximadamente 90 días de edad, y pesan en el rango de 350-275 gramos una vez se reciben del proveedor. Se coloca una rata en cada jaula y se deja aclimatar durante aproximadamente 1 semana. A las ratas se les proporciona alimento y agua ad libitum.

10 Solución de dosificación de D-Anfetamina (D-AMPH): D-AMPH se compra de Sigma Aldrich. Se prepara D-anfetamina HCl (obtenida de Sigma Aldrich) en solución salina al 0,9% a una concentración de 1,5 mg/ml. La corrección de la forma de sal no se utiliza de acuerdo con la literatura histórica. D-Anfetamina (DAMPH) se le dio I.P. por peso corporal a una dosis de 1 ml/kg (= 1,5 mg / kg). DAMPH se prepara fresco de forma sólida 30 min., antes de cada período de prueba.

15 Soluciones de dosificación de derivados de profármacos de fármacos parentales antipsicóticos: las soluciones de dosificación comprenden cualquier cantidad de excipientes adecuados para inyección de PO que incluyen, pero no se limitan a, i) emulsión de aceite en agua con cualquier combinación de difosfotidilcolina (DPPC), glicerol y NaOH, ii) suspensiones acuosas que incluyen suspensiones cristalinas en cualquier combinación de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) glicerol, fosfato tamponado solución salina (PBS) y polisorbato (por ejemplo, Tween 20).

20 Caja de comportamiento: Las cámaras de comportamiento se compran a Med Associates, Inc. de St. Albans, VT, modelo ENV-515. El proveedor proporciona software para medir el movimiento de los animales con la cámara de comportamiento.

25 **Métodos:** los animales se aclimatan durante una semana antes de comenzar la experimentación. Los animales se aclimatan inicialmente a la caja de comportamiento durante aproximadamente 15 minutos antes de que se retiren de la caja y se administren un compuesto de profármaco de la invención, a concentraciones que producen niveles terapéuticos diana para el fármaco aproximadamente 1 hora después de la administración. Después de 15 minutos adicionales, los animales se vuelven a colocar en la caja de comportamiento para una sesión de prueba de línea de base de fármaco adicional de 30 minutos. A continuación, los ratones se administran mediante inyección de IP, D-AMPH (1,5 mg/kg) seguido de un período de medición del comportamiento experimental de 60 minutos. Los parámetros que se miden incluyen a) la distancia total medida (medida primaria), b) el número total de movimientos ambulatorios (segunda medida), c) el número total de movimientos verticales (medida secundaria) y d) el tiempo que se pasa inmóvil (medida secundaria).

30 **Muestreo de sangre:** Se toma sangre de la vena de la cola en días experimentales inmediatamente después de las mediciones de la actividad locomotora (2 horas después de la administración del profármaco) y nuevamente al día siguiente en puntos de tiempo correspondientes a 22 horas después de la administración del profármaco. Las muestras de sangre se recogen a través de una vena lateral de la cola después de anestesia con Isoflurano. Se utiliza una jeringa 27½G sin un anticoagulante para la extracción de sangre, y toda la sangre se transfiere a tubos previamente enfriados (hielo húmedo) que contienen K2 EDTA. Se recogen 0,5 ml de sangre por animal por punto de tiempo. Los tubos se invierten 15-20 veces y se devuelven inmediatamente al hielo húmedo hasta que se centrifugan durante 2 minutos $\geq 14,000g$ para separar el plasma. Las muestras de plasma que se preparan de esta manera se transfieren a tubos lisos etiquetados (MICROTAINER®; MFG # BD5962) y se almacenan congelados a $< -70^{\circ}C$.

40 **Adquisición de datos de comportamiento:** los datos de comportamiento se capturan electrónicamente mediante el paquete de software asociado con las cámaras de comportamiento. Los datos se transforman y se analizan a través del software GraphPad PRISM® 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Los datos se analizan usando un ANOVA de medidas repetidas de 2 vías.

50 La literatura científica y de patente a las que se hace referencia en este documento establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la materia.

55 **Ejemplo 12- Solubilidad de la base de Olanzapina, sal de pamoato y profármaco a temperatura ambiente en función del pH.**

60 Equilibrio de solubilidad de base libre de olanzapina, pamoato de olanzapina (el ingrediente activo en ZYPREXA® RELPREVV® y ZYPADHERA®) y la sal de yoduro de profármaco dimetilmiristato (Compuesto 18; OLZ-DMM-I) se midió en reguladores acuosos a temperatura ambiente en el que los tres materiales cristalinos se suspendieron y se equilibraron hasta saturación, como se evidencia por el exceso de sólido en suspensión. A pH 4 y 5, se utilizaron reguladores de citrato 0,1 M, mientras que para pH 6, 7 y 8 se utilizaron un conjunto de reguladores de fosfato 0.1 M. Cada regulador también contenía NaCl 0.2M. No se incluyeron codisolventes u otros componentes potencialmente solubilizantes. Las preparaciones de regulador se subdividieron para ensayar individualmente la solubilidad de solo

un material en una muestra de regulador dada. La figura 4 muestra la dependencia del pH de la solubilidad de la base de olanzapina (triángulos) que ilustran una variación mayor que 1000 veces en solubilidad (baja solubilidad a pH 9 a alta solubilidad acuosa a pH 4), consistente con el carácter básico de los fármacos. La solubilidad de la sal de pamoato de olanzapina (Pamoato de OLZ, símbolos de diamante) depende del pH con una variación de solubilidad de más de 10 veces en el intervalo de pH estudiado. El compuesto 18 de la invención (OLZ DMM-I, símbolos cuadrados) muestra una dependencia insignificante del pH de la solubilidad (menos de 2 veces) en el intervalo de pH de 4 a 9. La solubilidad en temperatura ambiente del compuesto es uniformemente baja en agua entre 0.0001 y 0.0002 ug/mL. La figura 4 también muestra la concentración de olanzapina formada por la descomposición del Compuesto 18 como una función del pH (OLZ a partir de DMM-I, símbolos cuadrados, línea discontinua).

Ejemplo 13 Evaluación Farmacocinética de profármacos de Olanzapina en Ratas

Animales: se obtuvieron ratas machos Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Wilmington, MA). Aproximadamente 24 ratas se utilizaron en cada estudio. Las ratas tenían 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 h de luz: ciclo oscuro. Todos los experimentos fueron aprobados por el comité institucional de cuidado y uso de animales.

Compuestos de prueba: Se suspendió una cantidad de cada compuesto de prueba en el vehículo indicado en la Tabla 6 para producir una suspensión que comprende el equivalente de 3 mg de olanzapina en 0.3 ml.

Estudio de farmacocinética: Las ratas se dosificaron IM por medio de una aguja de calibre 23, 1 pulgada con una jeringa de 1 cc. Se retiraron 0,3 ml de suspensión del frasco que contenía el compuesto de prueba. La rata se inyectó en los músculos de la extremidad posterior después de la anestesia con isoflourano. Se tomaron muestras de sangre a través de una vena lateral de la cola después de una breve anestesia con Isoflurano. Para la extracción de sangre se utilizaron una aguja 27½G y una jeringa de 1 cc sin anticoagulante. Se recogieron aproximadamente 250 µl de sangre completa en cada punto de tiempo de muestreo de 6 horas, 24 horas y 2, 5, 7, 9, 12, 14 días después de la administración. Se recogieron aproximadamente 450 µl de sangre completa en momentos de muestreo de 21, 28 y 35 días. Una vez recogido, la sangre completa se transfirió inmediatamente a tubos que contenían K2 EDTA, se invirtió 10-15 veces y se colocó inmediatamente en hielo. Los tubos se centrifugaron durante 2 minutos a >14,000 x g (11500 RPM utilizando Eppendorf Centrifuge 5417C, rotor F45-30-11) a 4-8°C para separar el plasma. Las muestras de plasma se transfirieron a tubos planos marcados (MICROTAINER®; MFG # BD5962) y se almacenaron congelados a <-70°C.

Análisis de datos: las concentraciones de fármaco en muestras de plasma se analizaron mediante cromatografía líquida-espectroscopía de masas usando parámetros apropiados para cada compuesto. Se calcularon la vida media, el volumen de distribución, el aclaramiento, la concentración máxima y el AUC mediante el software WinNonlin, versión 5.2 (Pharsight, St. Louis, MO).

Resultados: Los resultados se resumen en la Tabla.

Tabla 7

Compuesto Olanzapina #	AUC _{0-t} (ng*día/mL)	T _{max} (día)	T _{1/2} (día)	Vehículo
control de solución de Olanzapina	193	0.03	0.15	100:1 Captisol:1 M HCl
13	77.3	0.3	0.9	2% CMC en PBS con 0.2% Tween 20. pH 6.6
10	151.0	0.3	1.6	2% CMC en PBS con 0.2% Tween 20. pH 6.7
18	143.0	2.0	1.3	2% CMC en PBS con 0.2% Tween 20. pH 6.8
2	135	0.3	0.2	2% CMC en PBS con 0.2% Tween 20. pH 6.10
24	147.8	0.3	1.3	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
11	126.0	0.3	0.6	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
50	99.0	2.0	1.7	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
7	60.2	1.0	4.4	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
20	55.0	1.0	1.6	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
17	37.4	0.3	0.3	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
28	192.0	0.3	2.4	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
36	151.0	0.04	1.9	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
51	66.5	0.63	2.66	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
52	52.8	4.00	5.14	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
22	63.1	1.83	1.11	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73

ES 2 647 361 T3

53	127	2.00	NA	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
30	7.06	0.20	ND	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.73
43	0.4	0.20	ND	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.8
49	14.2	0.25	ND	2% CMC, 0.2% Tween20 Regulador PBS en pH6.8

Los resultados muestran que los compuestos del profármaco de olanzapina tienen un T_{max} y/o $T_{1/2}$ más largos que la olanzapina. Esto indica que estos compuestos proporcionan liberación retardada de olanzapina a la circulación sistémica en comparación con la propia olanzapina.

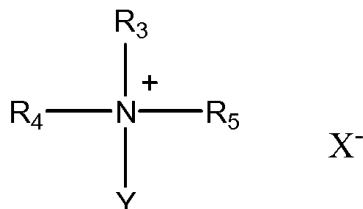
5 Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a las realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse diversos cambios en la forma y en los detalles sin apartarse de las reivindicaciones adjuntas. También debe entenderse que las realizaciones descritas en este documento no son mutuamente excluyentes y que las características de las diversas realizaciones se pueden

10 combinar en su totalidad o en parte de acuerdo con la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto profármaco de un fármaco pariente que contiene amina terciaria en el que dicho compuesto profármaco del fármaco pariente tiene la fórmula:

5



en el que

10 R_3 , R_4 y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un profármaco que contiene aminas terciarias en el que el fármaco pariente es asenapina u olanzapina;

Y es:

15 $\text{C}(\text{R}_7\text{R}_8)\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$, en el que R_7 y R_8 cada uno son independientemente hidrógeno, metilo o etilo;

R_9 es:

- 20 i) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ ramificado, sustituido o no sustituido;
- ii) alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ ramificado, sustituido o no sustituido;
- iii) alquino $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ ramificado, sustituido o no sustituido; o
- 25 iv) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido;

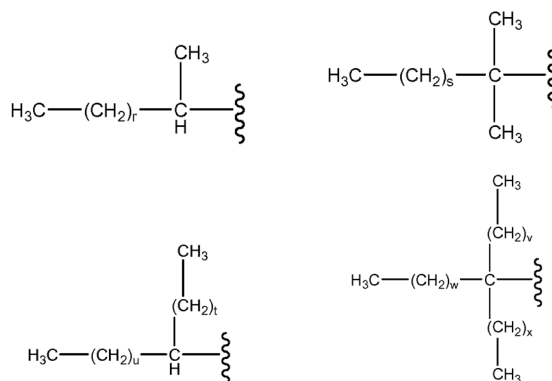
X^- es un anión farmacéuticamente aceptable;

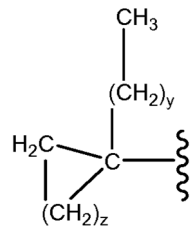
30 en el que el término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico seleccionado de: halo, alquilo alquenos, alquino, arilo, heterociclilo, tior, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, Nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxil, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo acilamínico, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico arilo, heteroarilo, heterociclo y alifático; y

40 en el que el compuesto de profármaco tiene solubilidad acuosa inferior en un pH como se compara con la solubilidad acuosa del fármaco pariente en el mismo pH de referencia en el que el pH de referencia es un pH en el que el fármaco pariente se protona completamente.

2. Un compuesto de profármaco de la reivindicación 1, en el que R_9 es un grupo representado por una de las fórmulas de adelante.

45





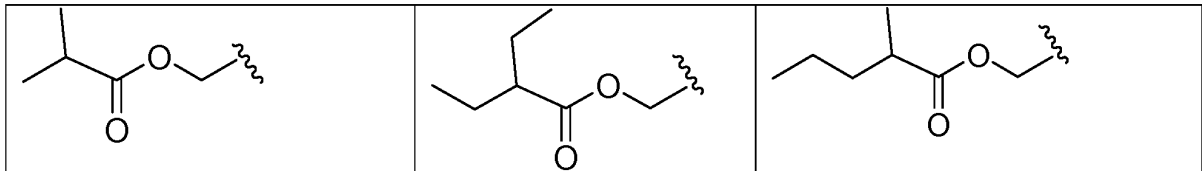
en el que

5 r es 0 a 21 y s es 0 a 20

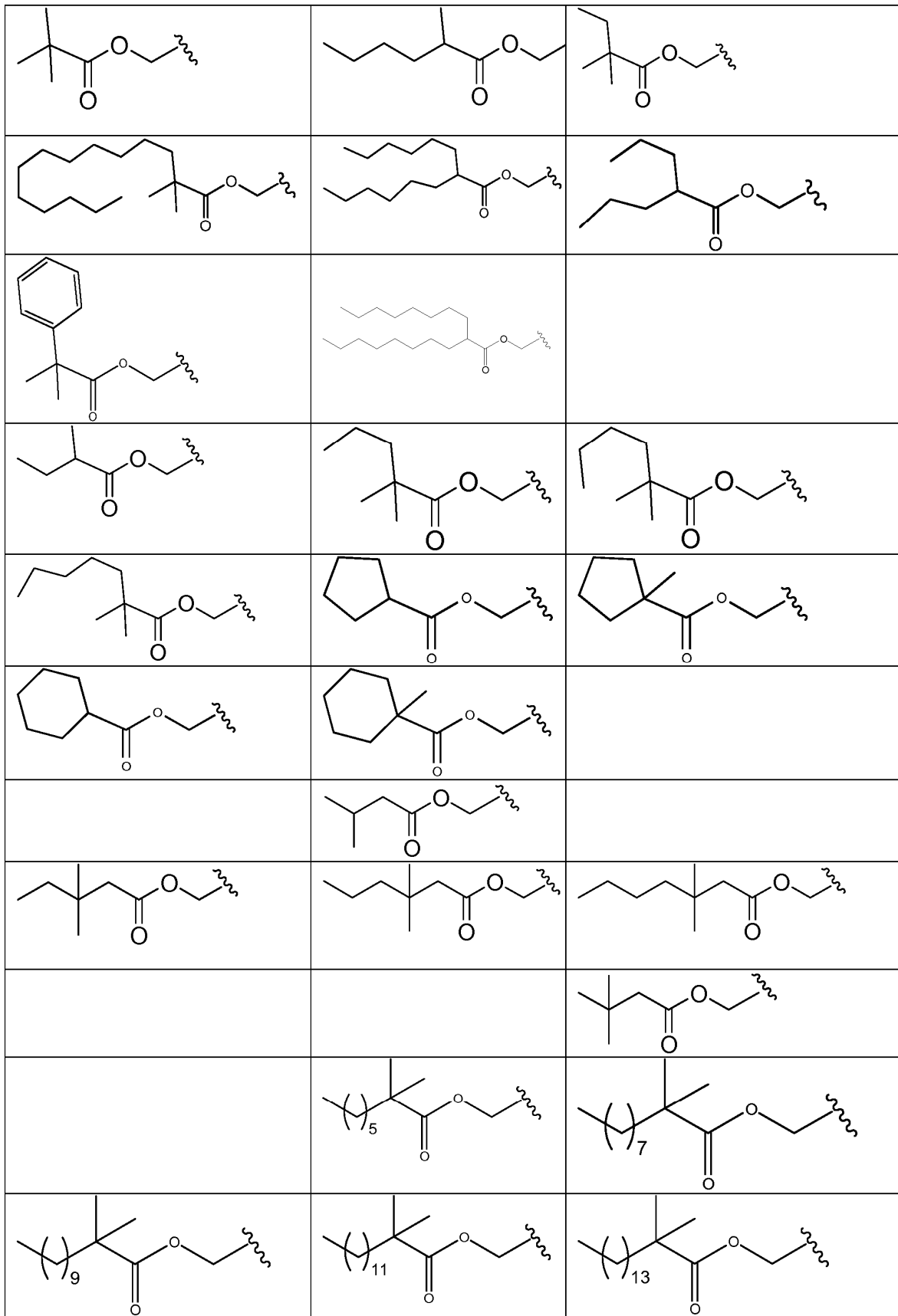
cada uno de t y u es independientemente 0 a 21, siempre que la suma de t y u sea de 0 a 21. Cada uno de v, w y x es independientemente 0 a 20, siempre que la suma de v, w y x esté entre 0 a 20, y

10 z es un entero de 1 a 10 y y es un entero de 0 a 20, siempre que la suma de z y y esté entre 1 y 21.

3. Un compuesto de profármaco de la reivindicación 1 en el que, Y se selecciona de las siguientes estructuras:



15





5 4. Un compuesto de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso en un método para reducir el efecto secundario de la sedación o coma en un paciente cuando se compara con la sedación o coma provodaco por la administración del fármaco pariente.

10 5. Un compuesto de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso en un método de pH suministro sostenido independiente del pH.

15 6. Un compuesto de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende adicionalmente un sistema de suministro de matriz polimérica para suministrar el profármaco en el que el sistema es capaz de minimizar la división hidrolítica acelerada del profármaco al minimizar la exposición del profármaco al agua.

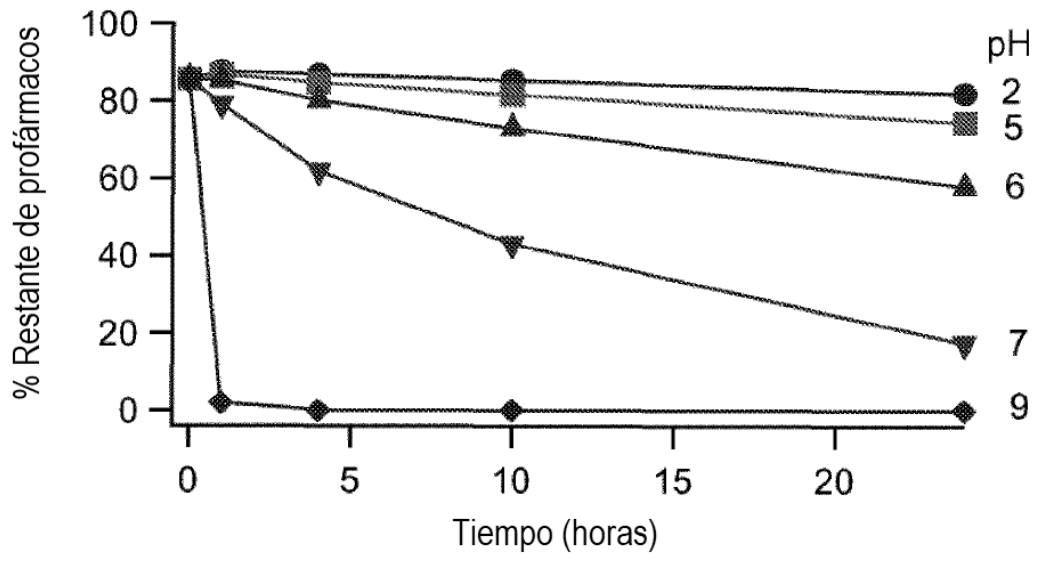


FIG. 1

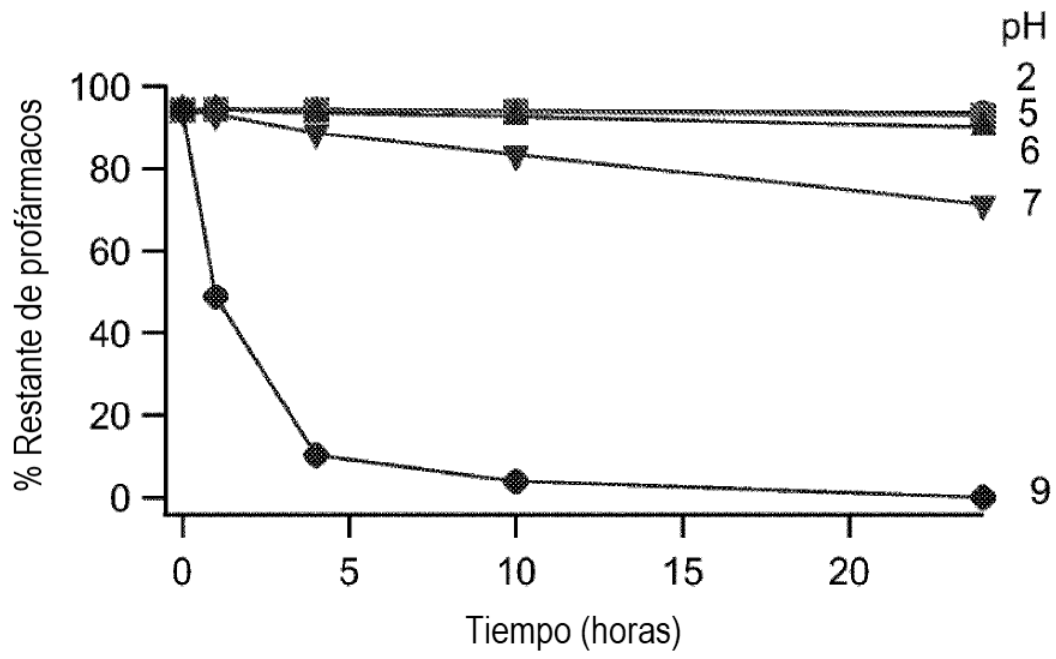


FIG. 2

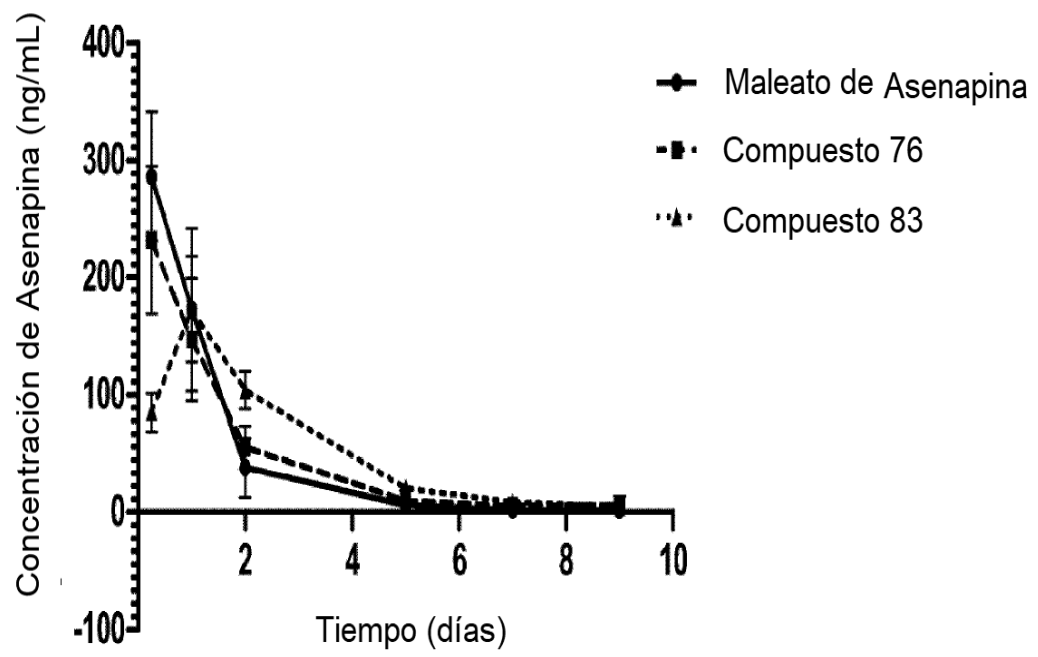


FIG.3

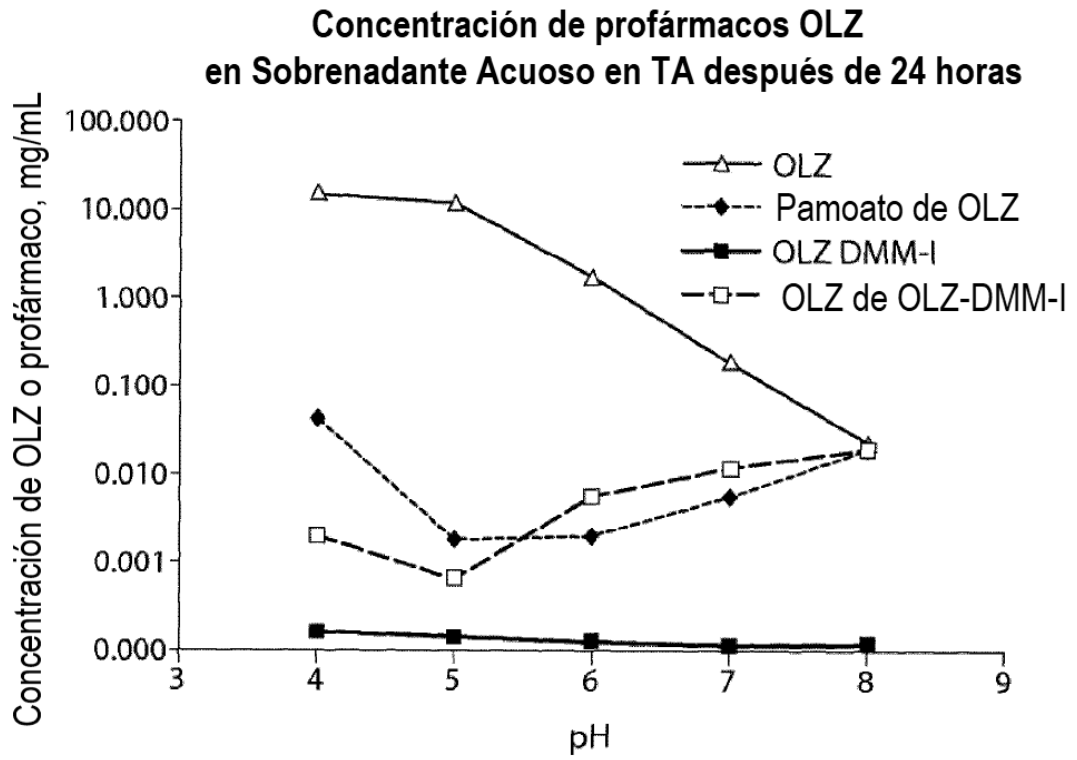


FIG. 4