

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 574**

51 Int. Cl.:

**C07C 69/96** (2006.01)

**C07D 215/227** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 263/58** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/US2011/066900**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12088441**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11850238 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2018 EP 2655314**

54 Título: **Profármacos de carga de múltiples PAF**

30 Prioridad:

**23.12.2010 US 201061427026 P**

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

**02.04.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZEIDAN, TAREK A. y  
BLUMBERG, LAURA COOK**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 661 574 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 carga de múltiples PAF

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a profármacos que pueden unirse a múltiples moléculas de fármaco.

## 10 Antecedentes de la invención

10 Los sistemas de entrega de fármacos con frecuencia son clave para la administración segura y eficaz de un agente biológicamente activo. Quizás la importancia de estos sistemas se advierte mejor cuando se tienen en cuenta el cumplimiento del paciente y la dosificación uniforme. Por ejemplo, la reducción del requisito de dosificación para un fármaco de cuatro veces al día a una sola dosis por día tendría un valor significativo en términos de asegurar el cumplimiento del paciente y optimizar la terapia. Muchos de los profármacos y las formulaciones administrados actualmente requieren grandes cantidades de mezclas de fármaco/excipiente/profármaco para la administración.

20 La optimización de la biodisponibilidad de un fármaco tiene muchos beneficios potenciales. Para la comodidad del paciente y el cumplimiento potenciado en general se reconoce que es deseable una dosificación menos frecuente. Al prolongar el período a través del cual se libera el fármaco, se espera una mayor duración de acción por dosis. Esto conducirá a una mejora global de los parámetros de dosificación tal como tomar un fármaco una vez al día cuando anteriormente se requerían cuatro dosis por día o dosificar una vez a la semana o incluso con menor frecuencia cuando anteriormente se requería la dosificación diaria. Muchos fármacos actualmente se dosifican una vez al día, pero no todos estos fármacos tienen propiedades farmacocinéticas que sean adecuadas para intervalos de dosificación de veinticuatro horas exactamente. También sería beneficiosa la prolongación del período a lo largo del cual se liberan estos fármacos.

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

35 En un intento de abordar la necesidad de mejorar la biodisponibilidad, se han desarrollado varias tecnologías de modulación de la liberación del fármaco. Por ejemplo, se han derivatizado 5,5-difenilimidazolidina-2,4-dionas poco solubles en profármacos de éster de fosfato para mejorar la solubilidad (Stella et al., Patente de los EE.UU. N.º 4.260.769, 1981). Se han utilizado recubrimientos entéricos como protectores de los productos farmacéuticos en el estómago y la microencapsulación de agentes activos usando microesferas proteicas, liposomas o polisacáridos han sido eficaces para disminuir la degradación enzimática del agente activo. También se han usado adyuvantes inhibidores de enzimas para evitar la degradación enzimática.

45 Una amplia gama de formulaciones farmacéuticas proporciona una liberación sostenida a través de la microencapsulación del agente activo en amidas de ácidos dicarboxílicos, aminoácidos modificados o aminoácidos condensados térmicamente. También pueden entremezclarse aditivos para la liberación lenta con una gran variedad de agentes activos en formulaciones en comprimidos. Muchas de estas formulaciones, sin embargo, entregan cantidades relativamente bajas de fármacos parentales en comparación con el peso total de las formulaciones.

50 Aunque las tecnologías de microencapsulación y recubrimiento entérico transmiten propiedades potenciadas de estabilidad y de liberación temporalizada a sustancias de agente activo, estas tecnologías tienen varias deficiencias. La incorporación del agente activo con frecuencia depende de la difusión en la matriz de microencapsulación, que puede no ser cuantitativa y puede complicar la reproducibilidad de la dosificación. Además, los fármacos encapsulados se basan en la difusión fuera de la matriz o en la degradación de la matriz, o ambas, lo que depende en gran medida de las propiedades químicas y de la hidrosolubilidad del agente activo. Por el contrario, las microesferas hidrosolubles se hinchan en un grado infinito y, desafortunadamente, pueden liberar el agente activo en estallidos con limitado agente activo disponible para la liberación sostenida. Además, en algunas tecnologías, el control del proceso de degradación necesario para la liberación de agente activo es poco fiable. Por ejemplo, debido a que un agente activo recubierto entéricamente depende del pH para liberar el agente activo y el pH y el tiempo de residencia varían, la velocidad de liberación es difícil de controlar.

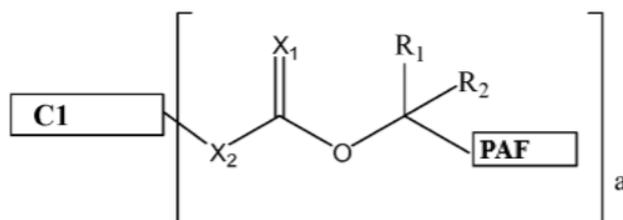
60 Varios sistemas de entrega de fármacos implantables han utilizado la unión de polipéptidos a los fármacos. Adicionalmente, se usan otros vehículos poliméricos grandes que incorporan fármacos en sus matrices como implantes para la liberación gradual de los fármacos. Sin embargo, otra tecnología combina las ventajas de la unión covalente de fármacos con la formación de liposomas donde el principio activo está unido a películas lipídicas altamente ordenadas.

65

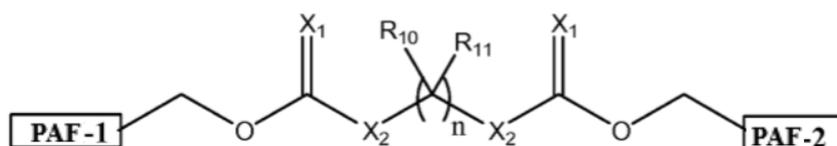
Existe una necesidad generalmente reconocida de una entrega sostenida de fármacos que reduzca el requisito de dosificación diaria y permita la liberación controlada y sostenida del fármaco parental y también evite irregularidades de liberación y formulaciones engorrosas que se encuentran en los métodos típicos de liberación sostenida controlada por disolución. Además, existe una necesidad de lograr los objetivos enumerados anteriormente con proporciones relativas altas de fármacos parentales con respecto al peso seco de la formulación.

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un conjugado de profármaco de Fórmula I o la:



Fórmula I



Fórmula Ia

en la que a es 2 o 3;

cada R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno;

X<sub>1</sub> se selecciona entre O o S;

X<sub>2</sub> se selecciona entre enlace directo, O o NR<sub>20</sub> en el que R<sub>20</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alifático o arilo;

C1 se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> opcionalmente sustituido y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> opcionalmente sustituido;

n es un número entero entre 4 y 26;

cada R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OR<sub>20</sub>, -SR<sub>20</sub>, -NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -C(O)OR<sub>20</sub>, -C(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -N(R<sub>20</sub>)C(O)R<sub>21</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, acilo, alcoxi, alquilamino opcionalmente sustituido, dialquilamino opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en los que cada R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido;

como alternativa dos R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

el término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente seleccionado entre halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, tiol, 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, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático; y

cada PAF, PAF-1 y PAF-2 es independientemente un resto biológicamente activo seleccionado entre las Tablas 1, 5, 12 y 14:

Tabla 1

|   |  |    |  |
|---|--|----|--|
| 1 |  | 7  |  |
| 2 |  | 8  |  |
| 3 |  | 9  |  |
| 4 |  | 10 |  |
| 5 |  | 11 |  |
| 6 |  | 12 |  |

Tabla 5

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 1  |  | 2  |  |
| 3  |  | 4  |  |
| 5  |  | 6  |  |
| 7  |  | 8  |  |
| 9  |  | 10 |  |
| 11 |  | 12 |  |
| 13 |  | 14 |  |

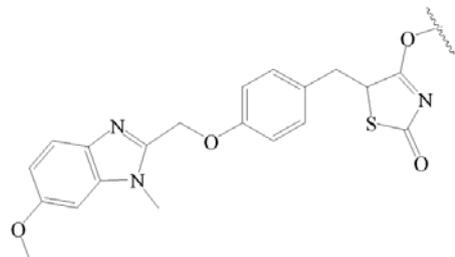
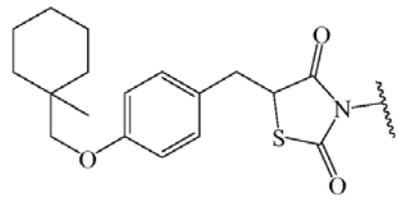
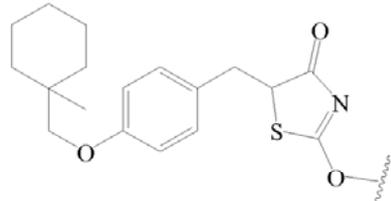
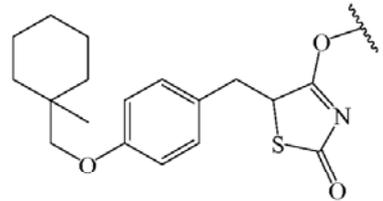
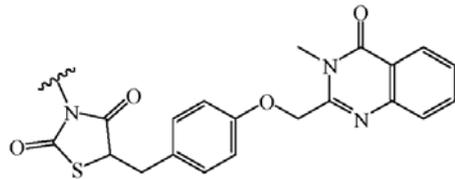
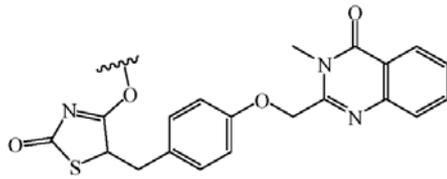
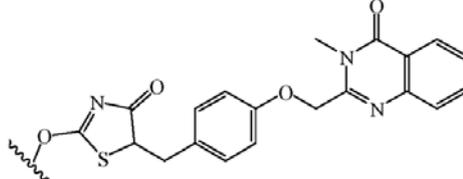
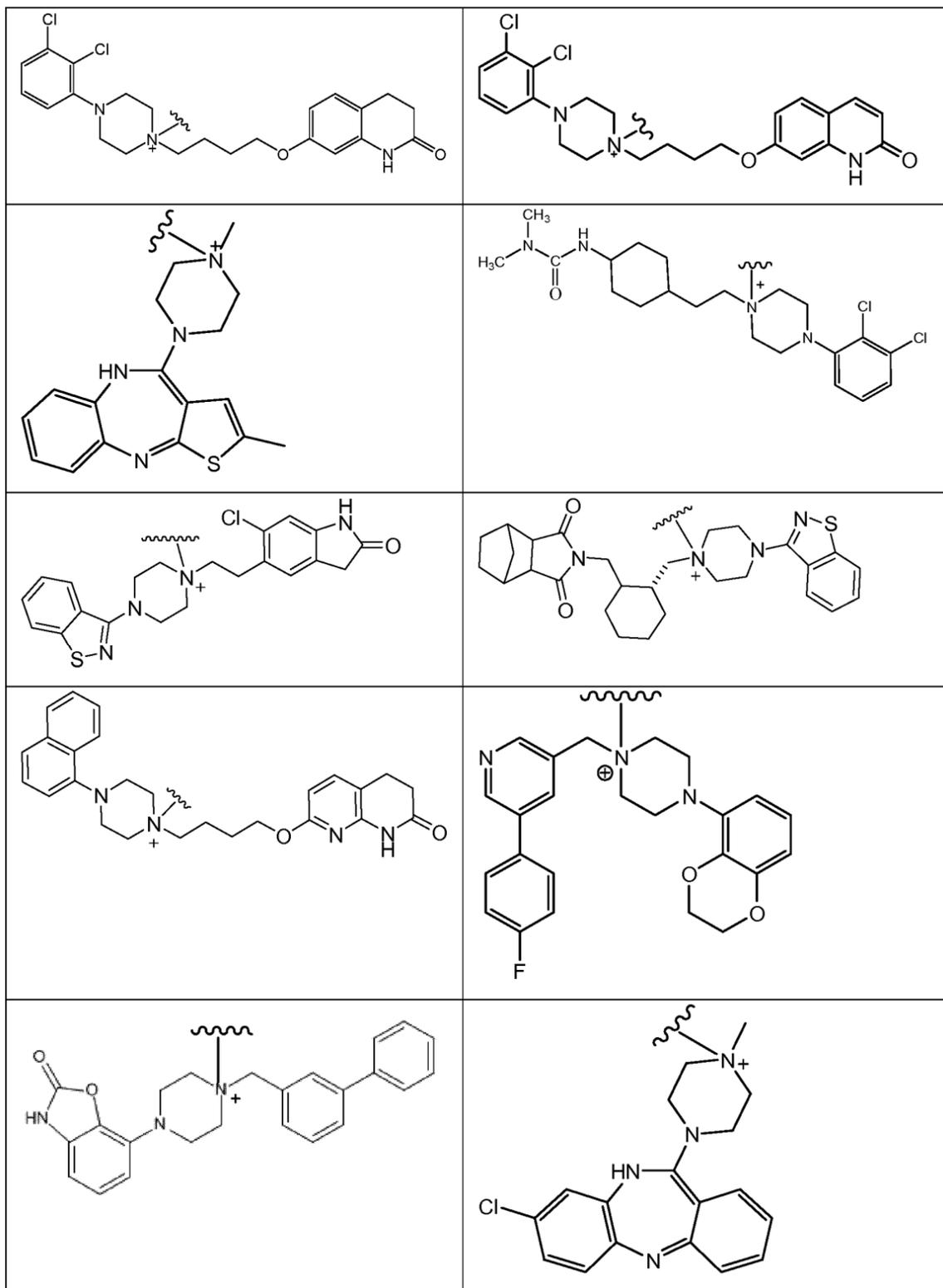
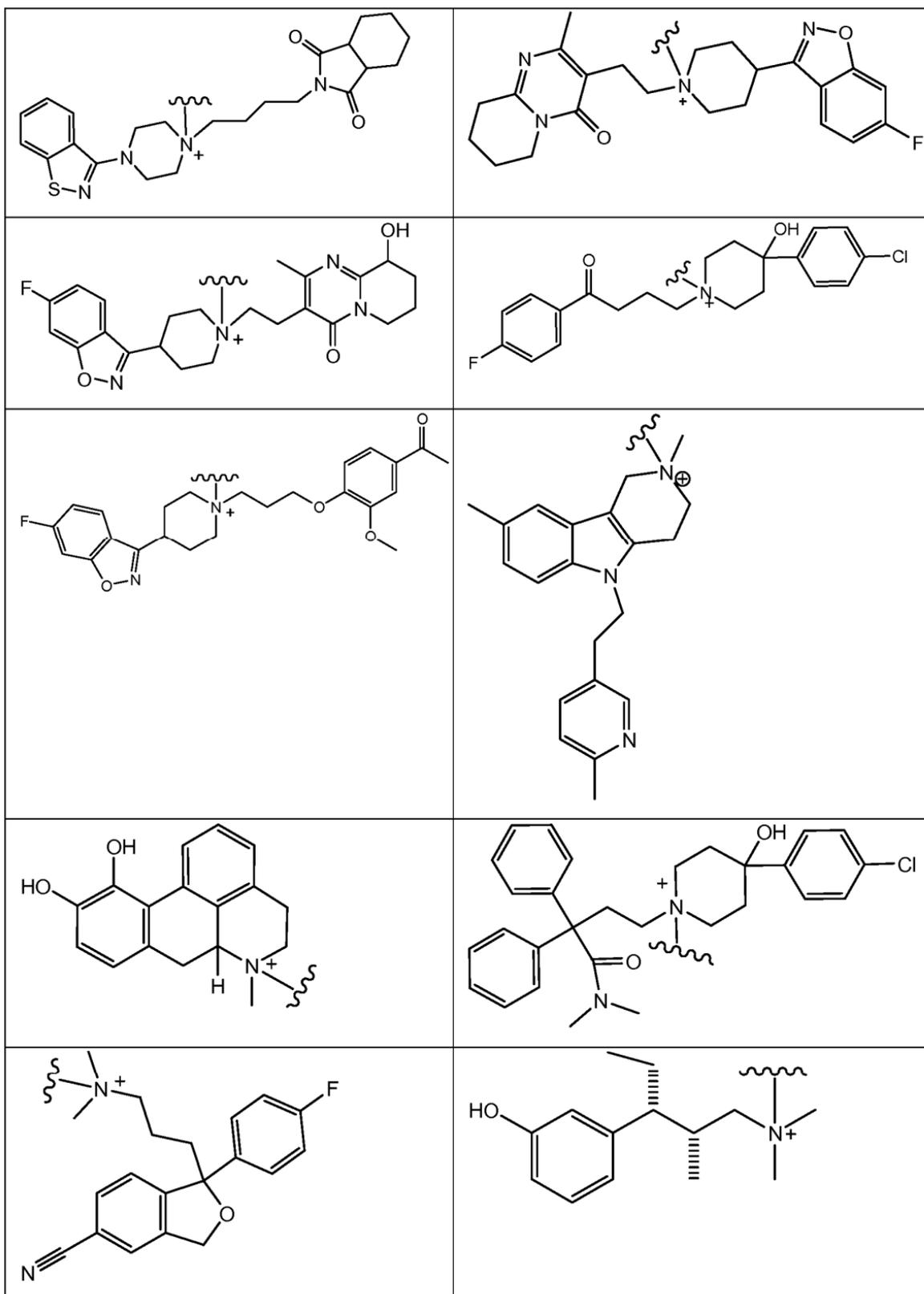
|           |   |           |  |
|-----------|---|-----------|--|
| <p>15</p> |    | <p>16</p> |  |
| <p>17</p> |    | <p>18</p> |  |
| <p>19</p> |    | <p>20</p> |  |
| <p>21</p> |  |           |  |

Tabla 12





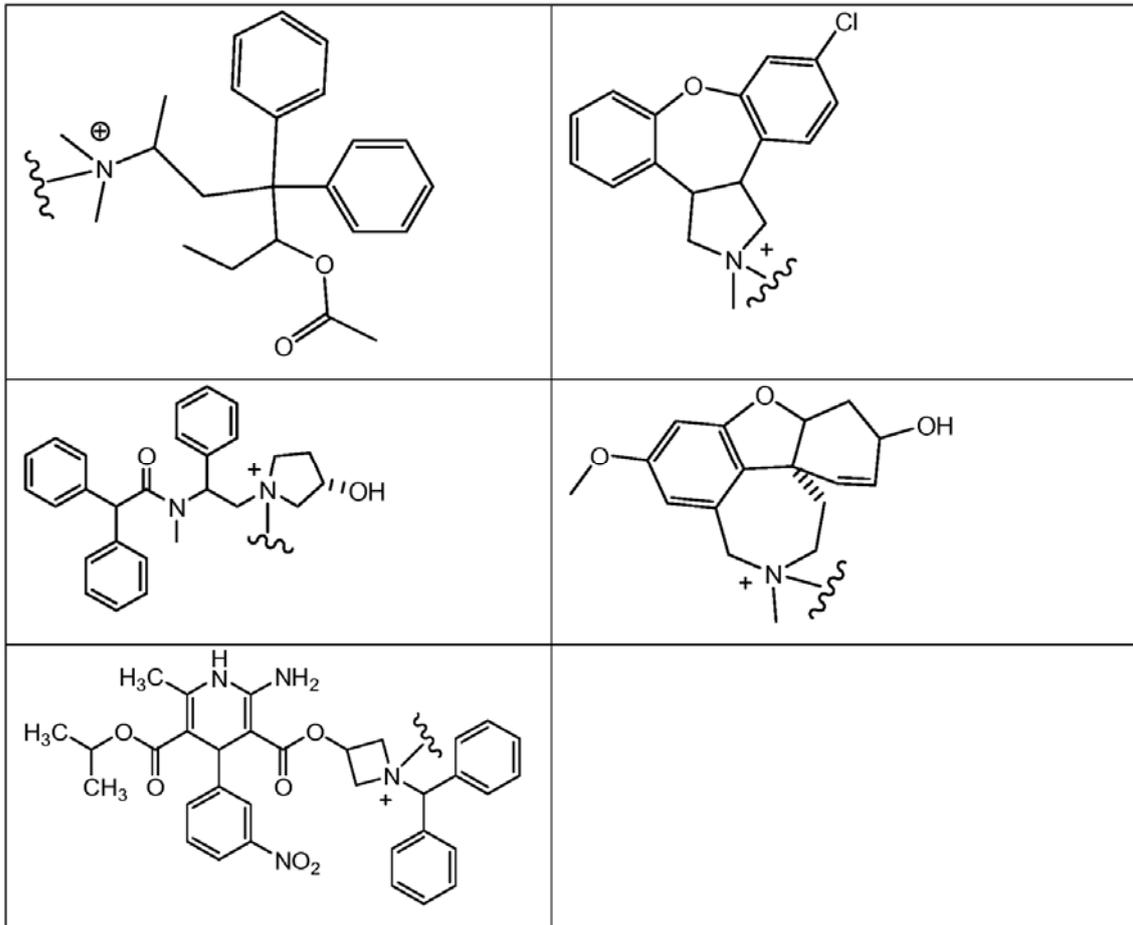
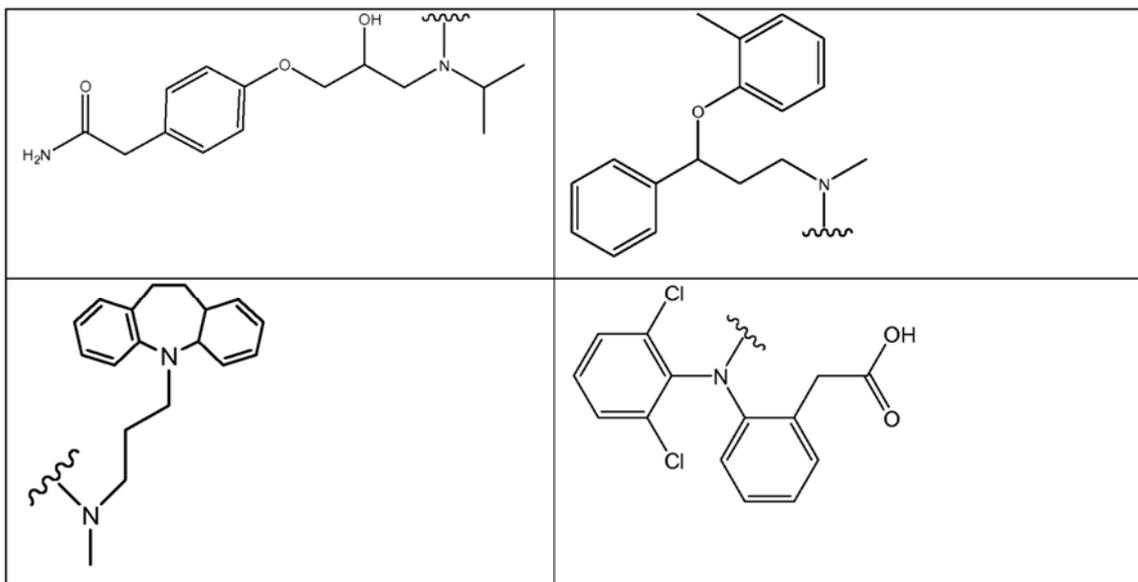
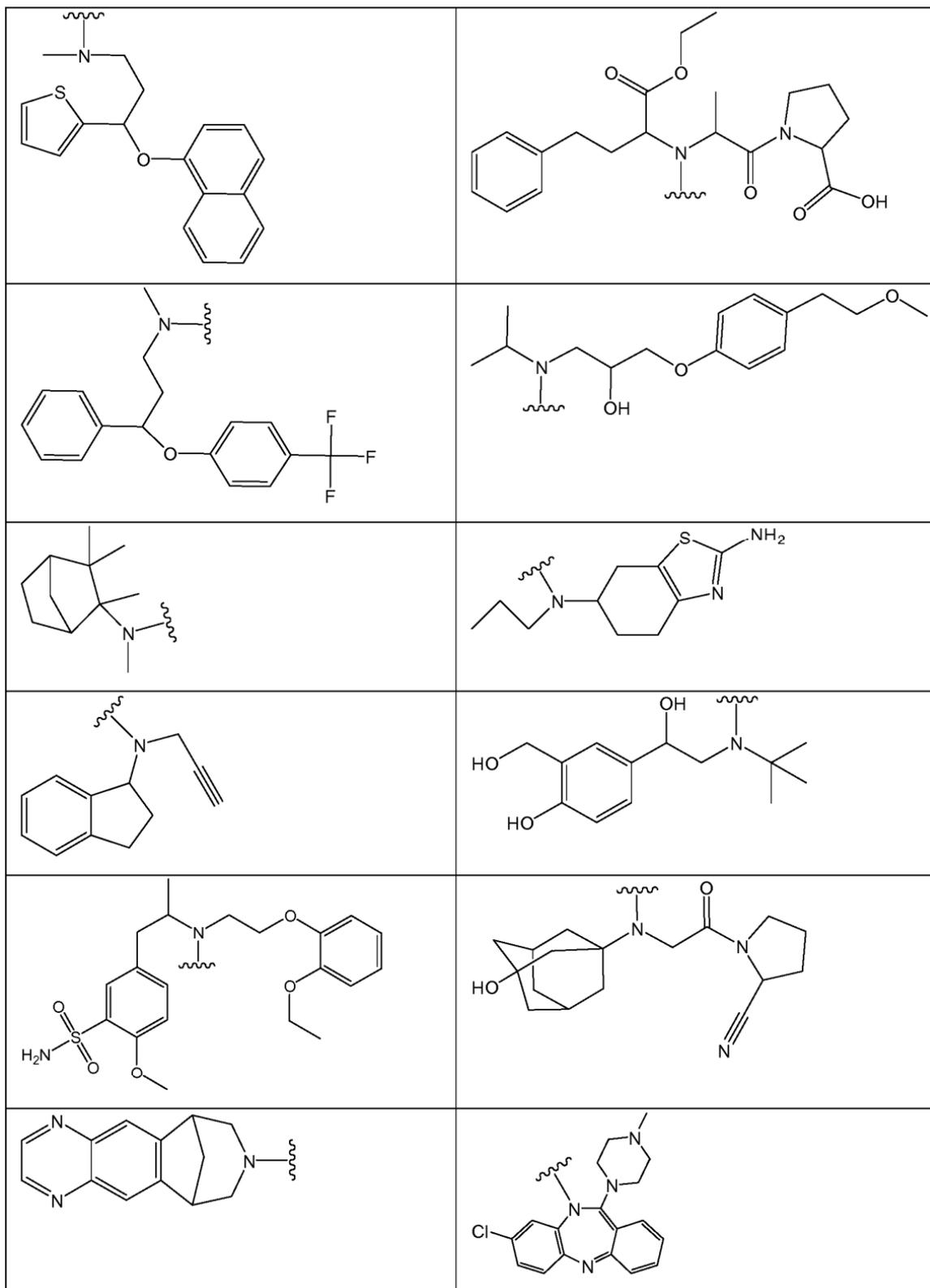
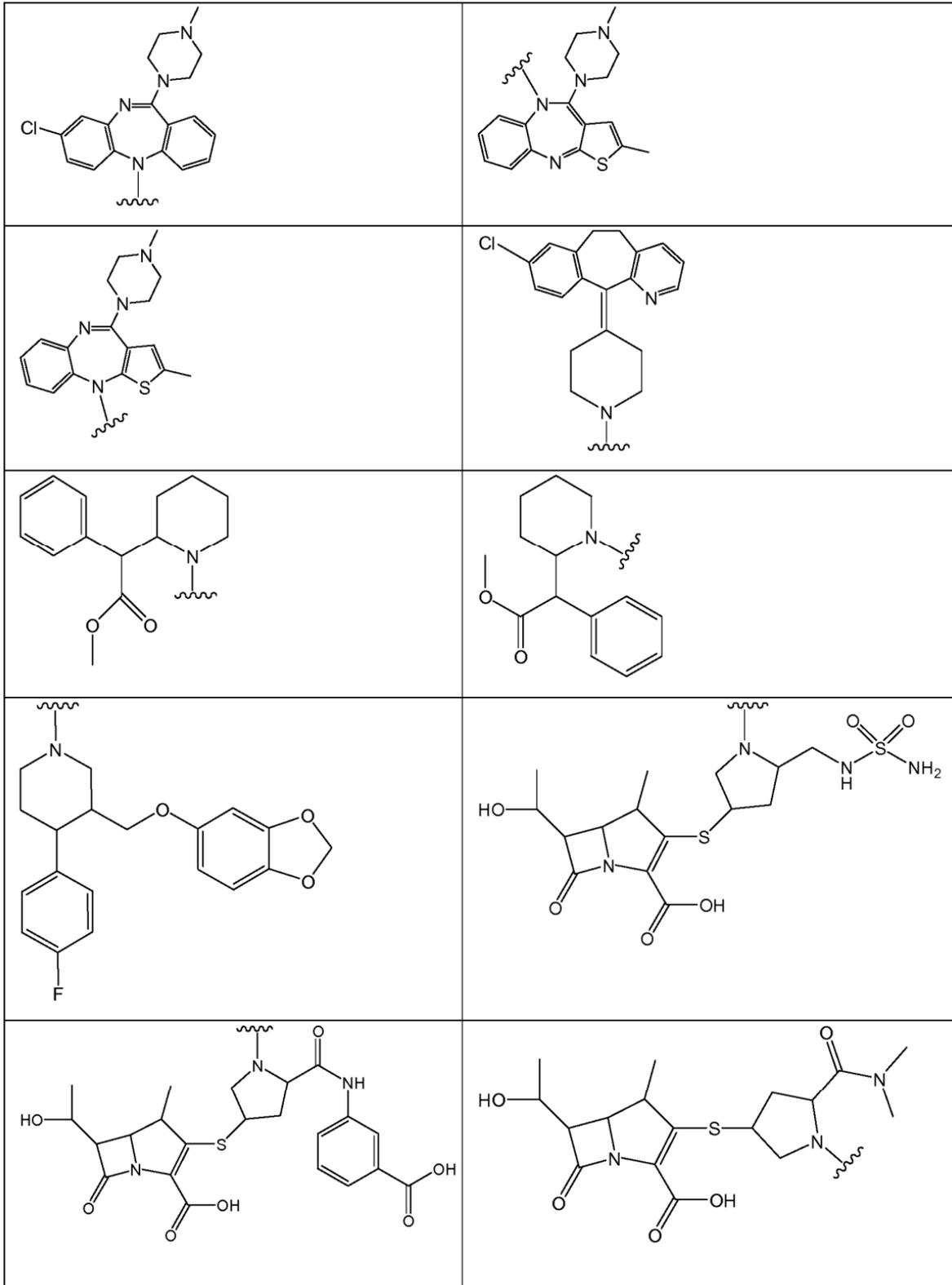


Tabla 14







De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de profármaco del primer aspecto, para su uso en un método para la entrega sostenida de un fármaco parental a un paciente que comprende administrar el compuesto de profármaco, en el que, tras la administración al paciente, la liberación del fármaco parental del producto es sostenida.

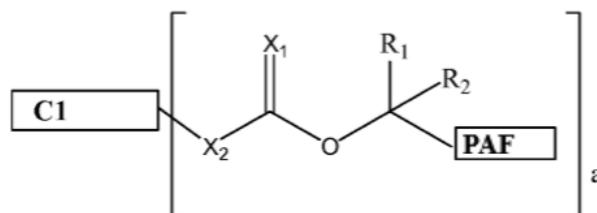
5

Descripción detallada de la invención

La presente se refiere a un método para unir múltiples fármacos parentales (restos biológicamente activos) a un resto de vehículo que da como resultado un conjugado que puede experimentar escisión espontánea o asistida por enzimas en condiciones fisiológicas para liberar el fármaco parental. En una realización, la liberación del fármaco parental es liberación sostenida. La liberación sostenida se logra prolongando el período durante el cual el fármaco parental se libera y se absorbe después de la administración al paciente y proporcionando una mayor duración de acción por dosis que el propio fármaco parental. En una realización, los restos de profármaco son hidrófobos y reducen la polaridad y la solubilidad del fármaco parental en condiciones fisiológicas.

Uno de los desafíos para la entrega de un profármaco es la alta cantidad de profármaco necesaria que se ha de dosificar en comparación con el fármaco parental debido al peso molecular más alto del profármaco en comparación con el fármaco parental. Tener un resto de vehículo multivalente que pueda unir dos o más restos de fármaco parental puede disminuir la carga de dosis. Además, un vehículo multivalente de este tipo puede unir dos PAF diferentes. Por ejemplo, pueden unirse moléculas de aripiprazol y deshidroaripiprazol al mismo resto de vehículo. En otra realización, pueden unirse dos moléculas al mismo vehículo de manera que se liberarán a través de diferentes mecanismos. Por ejemplo, un profármaco de amonio cuaternario puede hidrolizarse fácilmente en condiciones fisiológicas. Por otro lado, un fármaco parental unido a través de otro grupo funcional que se basa en la acción enzimática podría liberarse más lentamente. Por tanto, pueden unirse dos fármacos parentales a un único resto de vehículo, el primero a través de un grupo de amonio cuaternario en un extremo y el segundo a través de un grupo funcional lábil. Esto permite adaptar la liberación de los dos fármacos parentales, con una entrega más rápida de un fármaco parental en comparación con el otro basándose en la reactividad química y/o actividad enzimática.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de profármaco de Fórmula I:



Fórmula I

- en la que a es 2 o 3;
- cada R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno;
- X<sub>1</sub> se selecciona entre O o S;
- X<sub>2</sub> se selecciona entre enlace directo, O, S o NR<sub>20</sub>, en el que R<sub>20</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alifático o arilo;
- C1 es un vehículo; y
- cada PAF es independientemente un resto biológicamente activo.

La invención proporciona adicionalmente un compuesto para su uso en un método para la entrega sostenida de un fármaco parental mediante la administración de un conjugado multivalente del fármaco parental con un resto lábil, en el que el conjugado está representado por la Fórmula II.



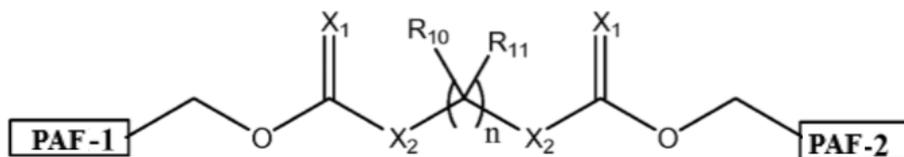
Fórmula II

- en la que, cada X<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre S o O;
- cada X<sub>2</sub> se selecciona entre ausente, O o NR<sub>20</sub> en el que R<sub>20</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido;

PAF-1 es un resto biológicamente activo; y

PAF-2 es un resto biológicamente activo y es igual o diferente a PAF-1, en la que PAF-1 y PAF-2 se seleccionan entre las Tablas 1, 5, 12 y 14 como se define en el presente documento.

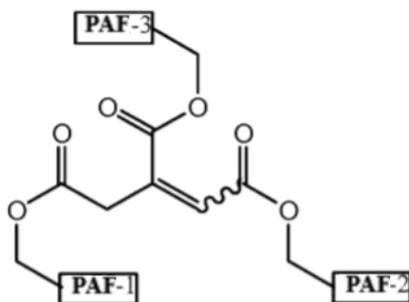
5 En algunas realizaciones, la invención se refiere a un conjugado de profármaco que tiene la fórmula:



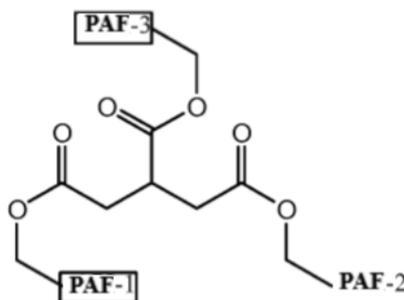
en la que n es un número entero entre 4 y 26;

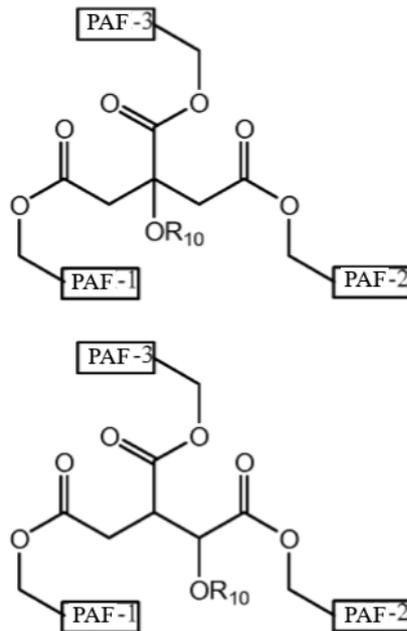
10 cada  $R_{10}$  y  $R_{11}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno ausente, halógeno,  $-OR_{20}$ ,  $-SR_{20}$ ,  $-NR_{20}R_{21}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-C(O)OR_{20}$ ,  $-C(O)NR_{20}R_{21}$ ,  $-N(R_{20})C(O)R_{21}$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ , acilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilamino opcionalmente sustituido, dialquilamino opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; en los que cada  $R_{20}$  y  $R_{21}$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno,  
 15 alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido;  
 como alternativa dos  $R_{10}$  y  $R_{11}$  junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido.

20 En algunas realizaciones, la invención se refiere a un conjugado de profármaco con tres restos de fármaco unidos a un grupo de vehículo. Por ejemplo, pueden unirse tres restos de fármaco parental a un vehículo a base de ácido aconítico:



25 Pueden usarse como vehículos otros compuestos de ácidos tricarbóxicos tales como ácido cítrico, ácido isocítrico y ácido trimésico. En una realización, la invención se refiere a profármacos que tienen la fórmula:





PAF-1 y PAF-2 son como se han definido anteriormente y PAF-3 es un resto biológicamente activo y es igual o diferente a PAF-1 y PAF-2.

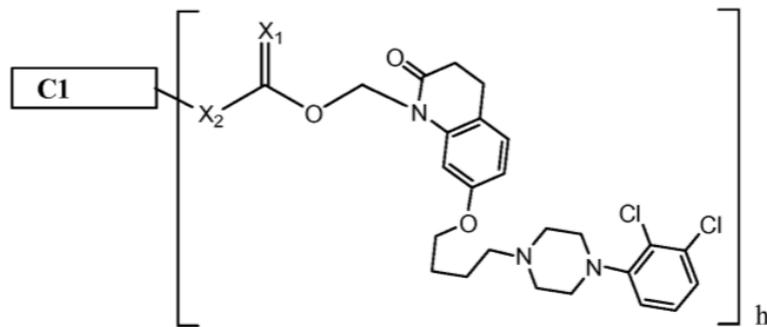
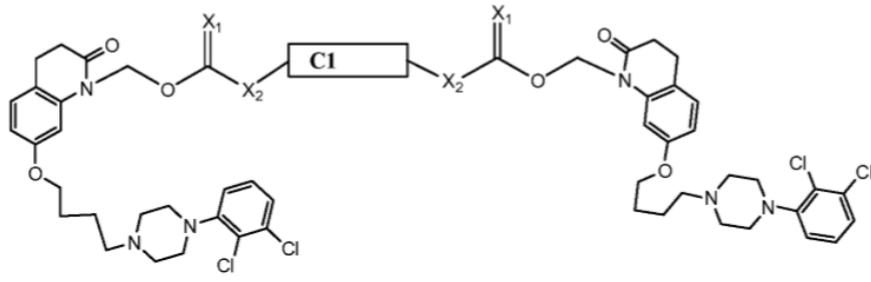
5

PROFÁRMACOS DE FARMACÓFOROS QUE CONTIENEN LACTAMA, UREA CÍCLICA, IMIDA Y CARBAMATO

En una realización, los compuestos de la invención son derivados de fármacos parentales que contienen lactama, imida, carbamato y urea cíclica, que están sustituidos en el nitrógeno de la amida o el átomo de oxígeno con restos de profármaco unidos a aldehído lábiles.

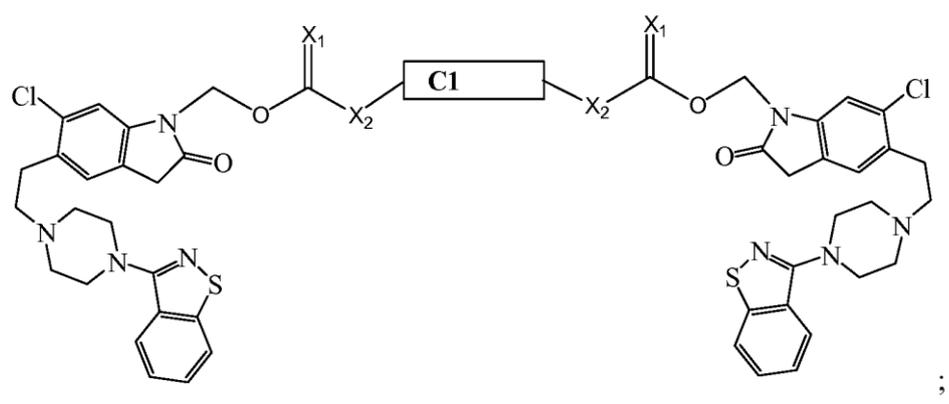
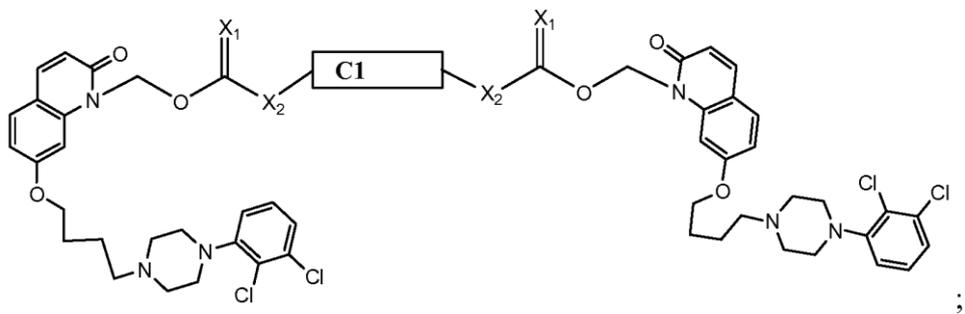
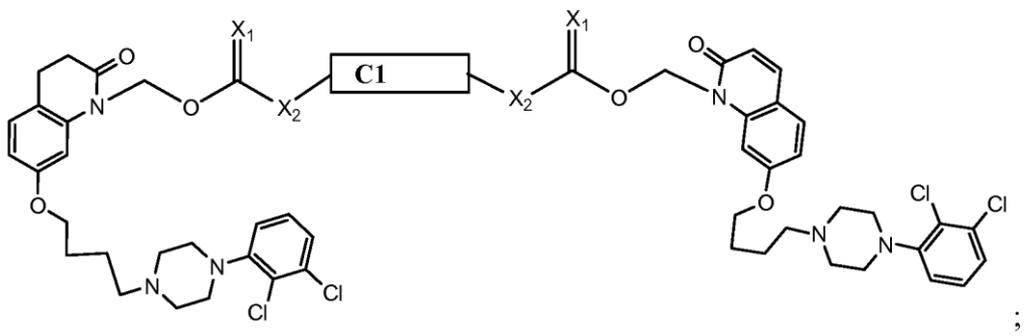
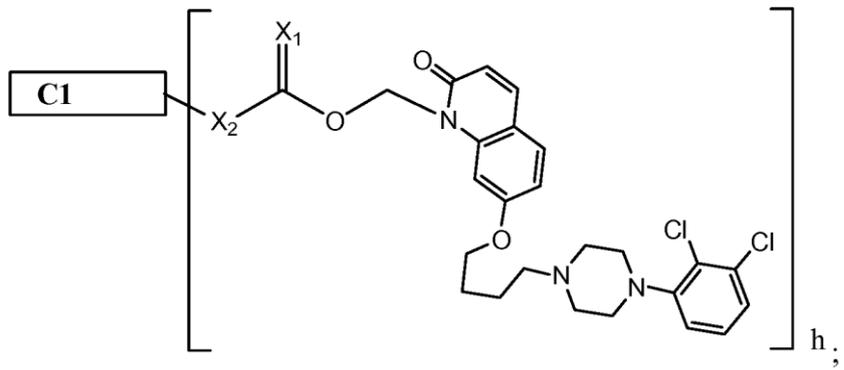
10

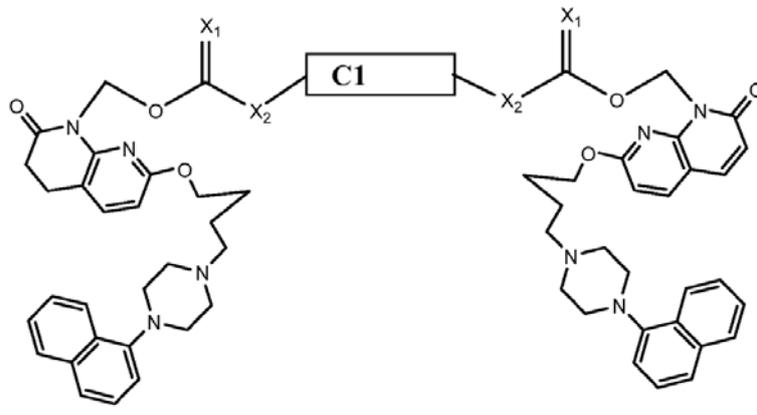
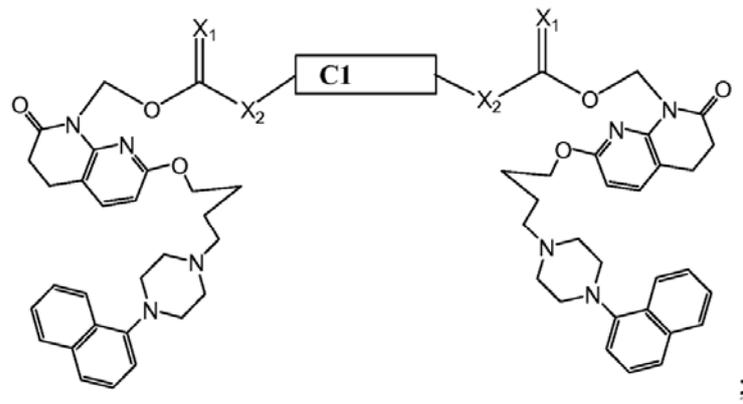
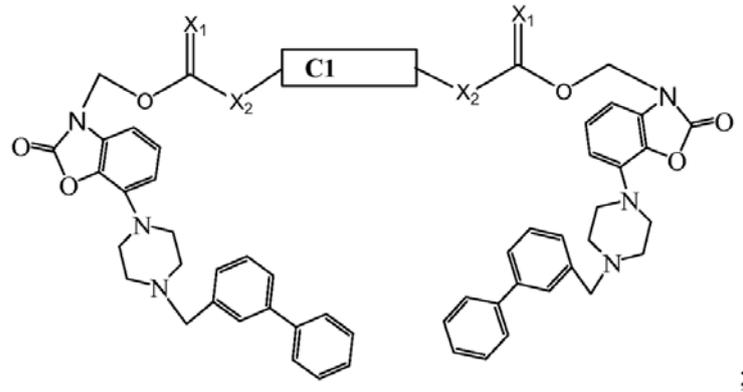
En algunas realizaciones, la invención se refiere a un conjugado de profármaco que tiene la fórmula:

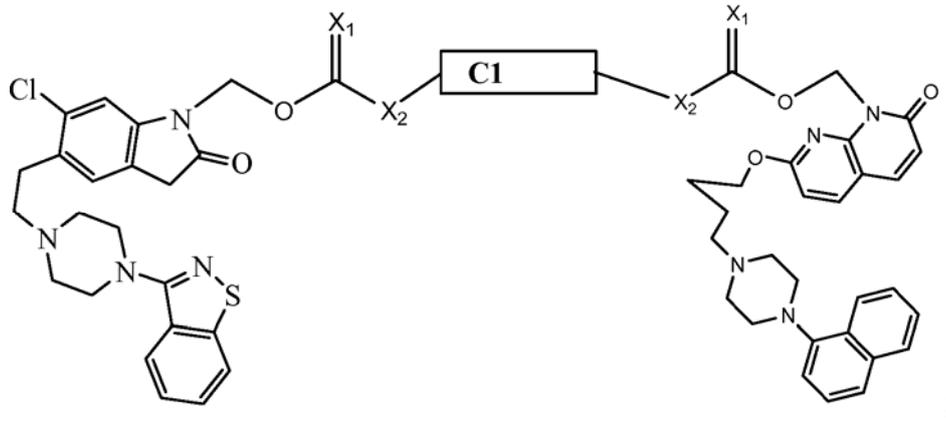


15

en la que h es 3;

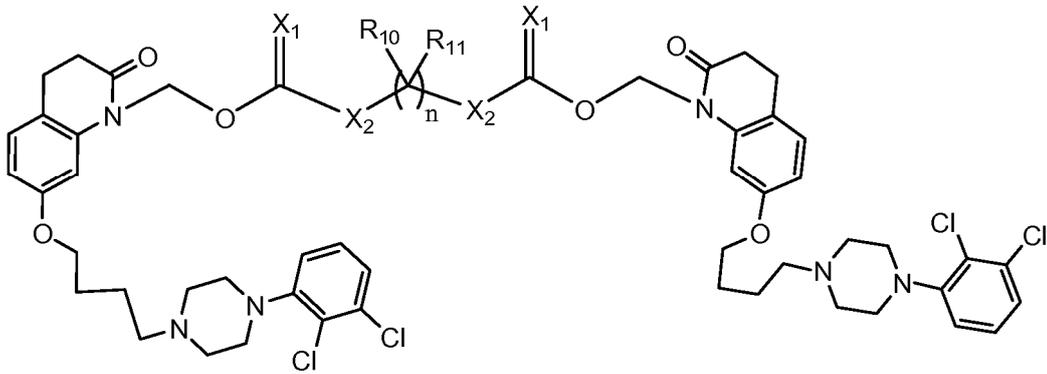






o

5 En algunas realizaciones, la invención se refiere a un conjugado de profármaco que tiene la fórmula:



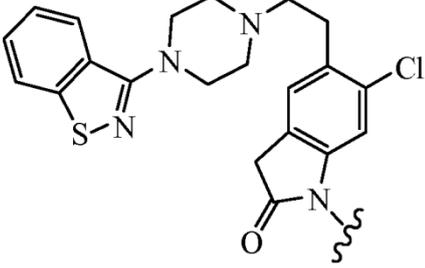
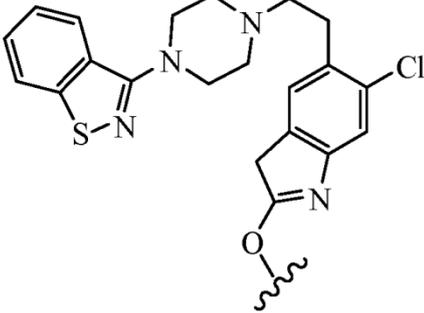
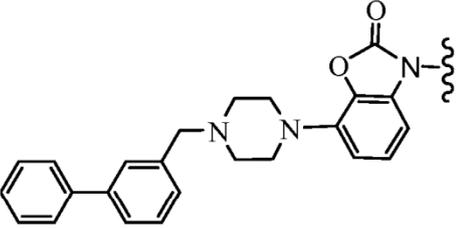
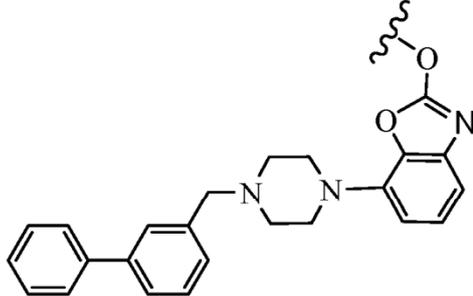
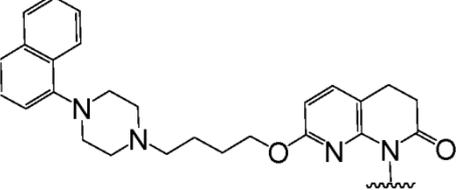
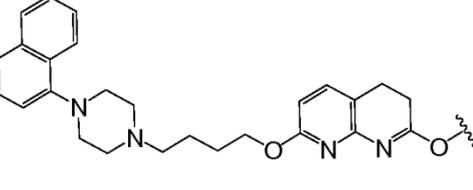
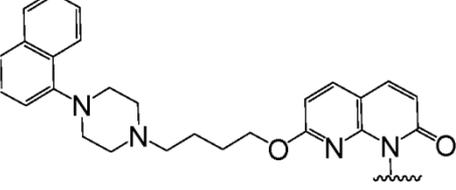
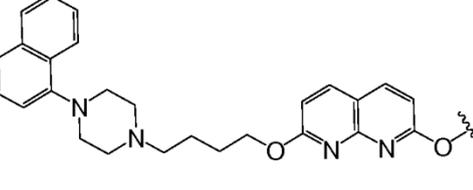
en la que n se selecciona entre 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26.

10 En una realización, los restos de fármaco parental (PAF) se seleccionan de la Tabla 1. En una realización, el profármaco es un compuesto de Fórmula II en la que PAF-1 y PAF-2 se seleccionan de la Tabla 1. En una realización tanto PAF-1 como PAF-2 representan el mismo fármaco parental.

15

Tabla 1

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| 1 |  | 7 |  |
| 2 |  | 8 |  |

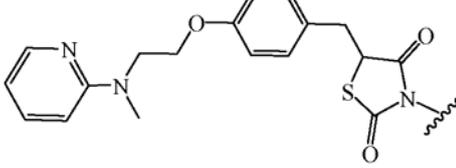
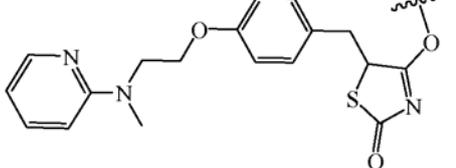
|   |   |    |  |
|---|---|----|--|
| 3 |    | 9  |    |
| 4 |    | 10 |    |
| 5 |   | 11 |   |
| 6 |  | 12 |  |

Tiazolidinonas

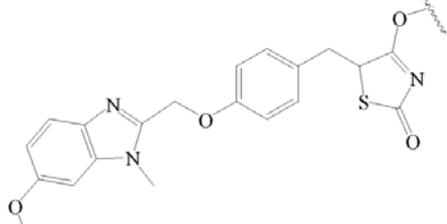
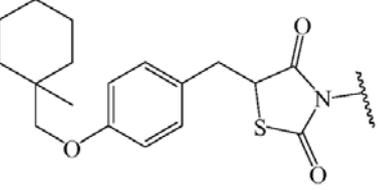
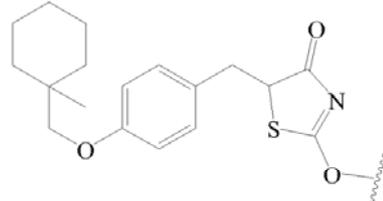
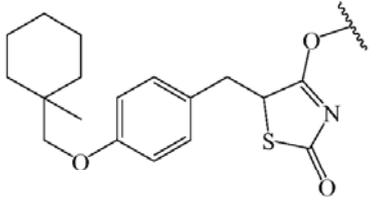
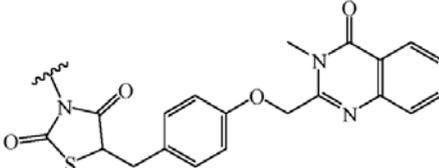
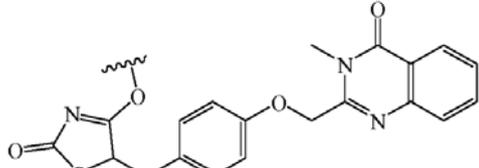
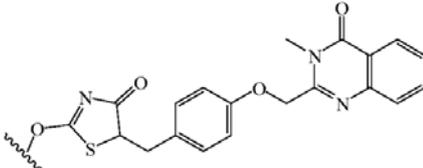
5 En una realización, los compuestos adecuados para su uso de acuerdo con la invención son derivados de fármacos parentales que contienen tiazolidina que están sustituidos en un nitrógeno de amida o un átomo de oxígeno con restos de profármaco unidos a aldehído lábiles.

10 En una realización, los restos de fármaco parental (PAF), se seleccionan independientemente de la Tabla 5. En una realización, el profármaco es un compuesto de Fórmula II en la que PAF-1 y PAF-2 se seleccionan de la Tabla 5. En una realización tanto PAF-1 como PAF-2 representan el mismo fármaco parental.

Tabla 5

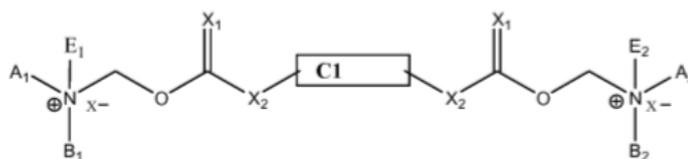
|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| 1 |  | 2 |  |
|---|---|---|--|

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 3  |  | 4  |  |
| 5  |  | 6  |  |
| 7  |  | 8  |  |
| 9  |  | 10 |  |
| 11 |  | 12 |  |
| 13 |  | 14 |  |

|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 15 |    | 16 |  |
| 17 |    | 18 |  |
| 19 |    | 20 |  |
| 21 |  |    |  |

PROFÁRMACOS DE FÁRMACOS PARENTALES QUE CONTIENEN AMINA TERCIARIA

5 También se desvelan conjugados que tienen la Fórmula V:



Fórmula V

en la que A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub> y E<sub>1</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman una primera molécula biológicamente activa que contiene amina terciaria;

10 A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub> y E<sub>2</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman una segunda molécula biológicamente activa que contiene amina terciaria;

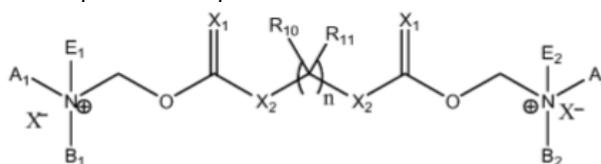
X<sub>1</sub> se selecciona entre O o S;

X<sub>2</sub> se selecciona entre enlace directo, O o NR<sub>20</sub> en el que R<sub>20</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido;

15 X<sup>-</sup> es un contraión farmacéuticamente aceptable; y,

C1 representa un resto de vehículo.

También se desvelan conjugados de profármaco que tienen la Fórmula VI:



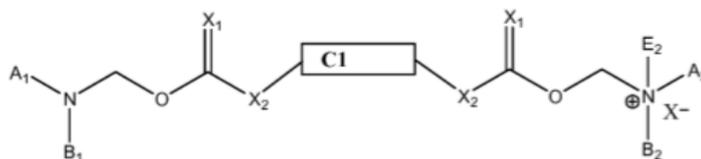
Fórmula VI

en la que n es un número entero entre 4 y 26;

n, A<sub>1</sub>, E<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y X- son como se han definido anteriormente.

5 En algunas realizaciones, n se selecciona entre 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26.

También se desvelan conjugados de profármaco que tienen la Fórmula VII:



Fórmula VII

10

n, A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X- son como se definieron anteriormente.

15 El fármaco parental que contiene amina terciaria puede ser cualquier fármaco que contenga amina terciaria que induzca un efecto local o sistémico deseado. Dichos fármacos incluyen amplias clases de compuestos. En general, esto incluye: agentes analgésicos; agentes anestésicos; agentes antiartríticos; fármacos respiratorios, incluyendo agentes antiasmáticos; agentes contra el cáncer, incluyendo agentes antineoplásicos; anticolinérgicos; anticonvulsionantes; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihelmínticos; antihistamínicos; agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensivos; agentes antiinfecciosos tales como agentes antibióticos y antivíricos; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigrañosas; antieméticos; fármacos antiparkinsonianos; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; agentes antivíricos; ansiolíticos; supresores del apetito; fármacos para el trastorno de déficit de atención (TDA) y el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH); preparaciones cardiovasculares incluyendo bloqueantes de canales de calcio, agentes del SNC; agentes beta-bloqueantes y antiarrítmicos; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluyendo descongestionantes; diuréticos; materiales genéticos; agentes para la motilidad gastrointestinal (GI); remedios a base de hierbas; hormonas; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglucémicos; agentes inmunosupresores; inhibidores de leucotrienos; inhibidores de la mitosis; relajantes musculares; antagonistas de narcóticos; nicotina; agentes nutricionales, tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y ácidos grasos; fármacos oftálmicos tales como agentes antiglaucoma; parasimpaticolíticos; fármacos peptídicos; psicoestimulantes; sedantes; esteroides; simpaticomiméticos; tranquilizantes; y vasodilatadores incluyendo coronarios, periféricos y cerebrales generales.

20 Los ejemplos de fármacos parentales antibióticos que contienen amina terciaria de los que pueden derivar los profármacos de la invención incluyen: clindamicina, ofloxacino/levofloxacino, pefloxacino, quinupristina, rolitetraciclina y cefotiam.

35 Los ejemplos de fármacos parentales antifúngicos que contienen amina terciaria de los que pueden derivar los profármacos de la invención incluyen: butenafina, naftifina y terbinafina.

40 Los ejemplos de fármacos parentales antimaláricos y antiprotozoarios que contienen amina terciaria de los que pueden derivar los profármacos de la invención incluyen: amodiaquina, quinacrina, sitamaquina, quinina.

45 Los ejemplos de fármacos parentales inhibidores de la proteasa del VIH que contienen amina terciaria de los que pueden derivar los profármacos de la invención incluyen: saquinavir, indinavir, atazanavir y nelfinavir. Los fármacos contra el VIH también incluyen maraviroc y aplaviroc para la inhibición de la entrada del VIH.

Los ejemplos de fármacos parentales anticonvulsionantes/antiespasmódicos que contienen amina terciaria de los que pueden derivar los profármacos de la invención incluyen: atropina, darifenancina; diciclomina; hiosciamina, tiagabina, flavoxato; y alverina.

50 Los ejemplos de fármacos parentales antidepresivos que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: amitriptilina, adinazolam, citalopram, cotinina, clomipramina, doxepina, escitalopram, femoxetina, imipramina, minaprina, moclobemida, mianserina, mirtazapina, nefazodona, nefopam, pipofenazina, promazina, ritanserina, trazodona, trimipramina y venlafaxina.

55 Los ejemplos de fármacos parentales antieméticos que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: aprepitant, buclizina, cilansetrón, ciclizina, dolasetrón, granisetron, meclizina, ondansetrón, palonosetrón, ramosetrón, tietilperazina, trimetobenzamida, escopolamina y proclorperazina.

- 5 Los ejemplos de fármacos parentales antihistamínicos que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: acetprometazina, azatadina, azelastina, bromfeniramina, carbinoxamina, clorfeniramina, clemastina, dexobromfeniramina, difenhidramina, difenilpiralina, doxepina, emadastina, loratadina, mequitazina, olopatadina, fenindamina, feniramina, prometazina, tripelenamina, triprolidina, astemizol, cetirizina, fexofenadina, terfenadina, latrepirdina, ketotifeno, ciproheptadina, hidroxizina, clobenzepam doxilamina, cinarizina, orfenadrina.
- 10 Los ejemplos de fármacos parentales antiparkinsonianos que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: cabergolina, etopropazina, pergolida, selegilina, metixeno, biperideno, cicrimina, procicladina y apomorfina.
- 15 Los ejemplos de fármacos parentales antipsicóticos que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: acetofenazina, amisulprida, aripiprazol, bifeprunox, blonanserina, cariprazina, carfenazina, clopentixol, clozapina, deshidroaripiprazol, someperidona, droperidol, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, iloperidona, lurasidona, mesoridazina, molindol, nemanoprida, olanzapina, perospirona, perfenazina, PF-00217830 (Pfizer), pipotiazina, propericiazina, quetiapina, remoxiprida, risperidona, sertindol, SLV-313 (Solvay/Wyeth), sulpirida, tioproperacina, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, ziprasidona, zotepina, pimozida, benzquinamida, triflupromazina, tetrabenazina, melperón, asenapina, clorprotixeno, espiperona y clorpromazina.
- 20 Los ejemplos de fármacos parentales ansiolíticos que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: buspirona y loxapina.
- 25 Los ejemplos de fármacos parentales nootrópicos (potenciadores cognitivos y de la memoria) que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: donepezilo, galantamina, latrepirdina, nicotina, TC-5616 (Targacept, Inc.) que tiene el nombre IUPAC: *N-[(2S,3S)-2-(piridin-3-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofuran-2-carboxamida*.
- 30 Los ejemplos de fármacos parentales para la disfunción eréctil que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: apomorfina y sildenafil.
- 35 Los ejemplos de fármacos parentales que contienen amina terciaria para las migrañas de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: almotriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, dihidroergotamina, ergotamina, eletripano y lisurida.
- 40 Los ejemplos de fármacos parentales que contienen amina terciaria para el tratamiento del alcoholismo de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: naloxona y naltrexona. Otros fármacos parentales que contienen amina antagonistas de estupefacientes para el tratamiento del abuso de sustancias del que derivan los profármacos de la invención incluyen: levalorfano, nalbufina, nalorfina y nalmefeno.
- 45 Los ejemplos de un fármaco parental que contiene amina terciaria para el tratamiento de la adicción de los que deriva un profármaco de la invención incluyen: buprenorfina, isometadona, acetato de levometadilo, acetato metadilo, nor-acetil levometadol y normetadona.
- 50 Los ejemplos de fármacos parentales que contienen amina terciaria relajantes musculares de los que derivan los profármacos incluyen: ciclobenzaprina, nefopam, tolperisona, orfenadrina y quinina.
- 55 Los ejemplos de fármacos parentales antiinflamatorios no esteroideos que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: etodolaco, meloxicam, ketorolaco, lornoxicam y tenoxicam. Los ejemplos de fármacos parentales opioides que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen alfentanilo, anileridina, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, dihidrocodeína, dihidromorfina, fentanilo, hidromorfona, meperidina, metazocina, metadona, morfina, oxicodona, hidrocodona, oximorfona, pentazocina, remifentanilo y sulfentanilo.
- 60 Los ejemplos de otros fármacos parentales analgésicos que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: metotrimeprazina, tramadol, nefopam, fenazocina, propiram, quinupramina, tebaína y propoxifeno.
- 65 Los ejemplos de sedantes/hipnóticos que contienen amina terciaria de los que pueden derivar los profármacos de la invención incluyen: eszopiclona, flurazepam, propiomazina y zopiclona.
- Los ejemplos de fármacos parentales analgésicos locales que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: bupivacaína, dexmedetomidina, dibucaína, diclonina, lodicaína, mepivacaína, procaína y tapentadol y ropivacaína.
- Los ejemplos de antianginosos que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: ranozalina, bepridilo.

Los ejemplos de antiarrítmicos que contienen amina terciaria de los que pueden derivar los profármacos de la invención incluyen: amiodarona, aprindina, encainida, moricizina, procainamida, diltiazem, verapamilo, bepridilo.

5 Los ejemplos de antihipertensivos que contienen amina terciaria de los que pueden derivar los profármacos de la invención incluyen: azelnidipina, deserpidina, ketanserina, reserpina y sildenafilo.

Los ejemplos de antitrombóticos que contienen amina terciaria de los que pueden derivar los profármacos de la invención incluyen: clopidogrel y ticlopidina.

10 Los ejemplos de fármacos parentales antineoplásicos que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: dasatinib, flavopiridol, gefitinib, imatinib, sunitinib, topotecán, vinblastina, vincristina, fincesina, vinorelbina, vinorelbina, tamoxifeno, tremifeno y tesmilifeno.

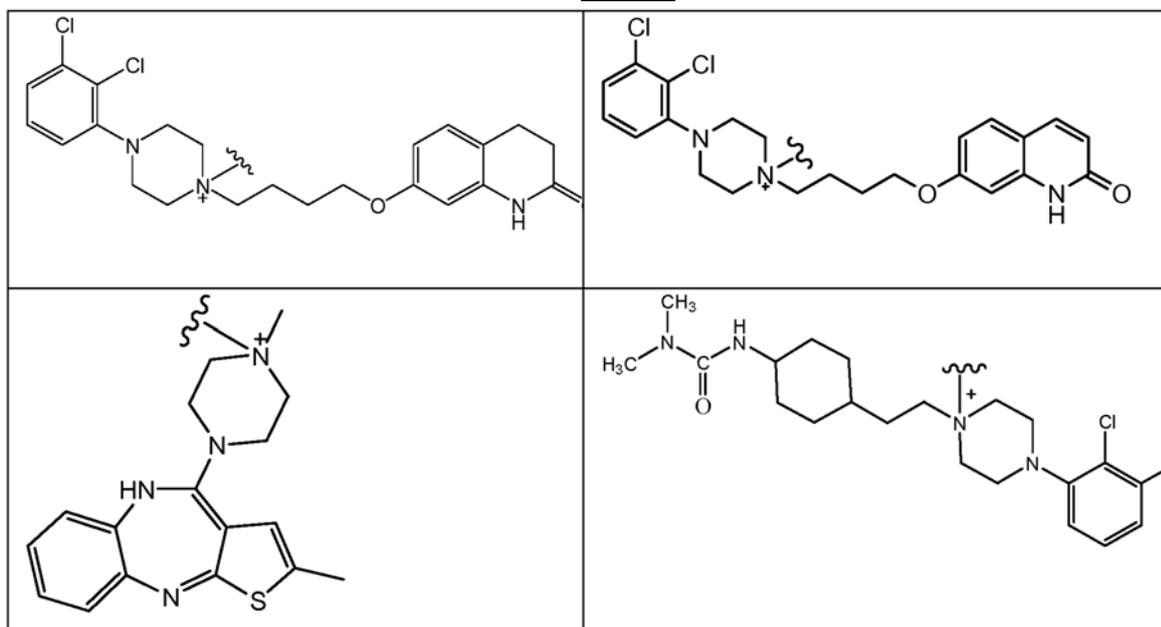
15 Los ejemplos de fármacos parentales que contienen amina terciaria para su uso en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII) de los que derivan los profármacos de la invención incluyen asimadolina.

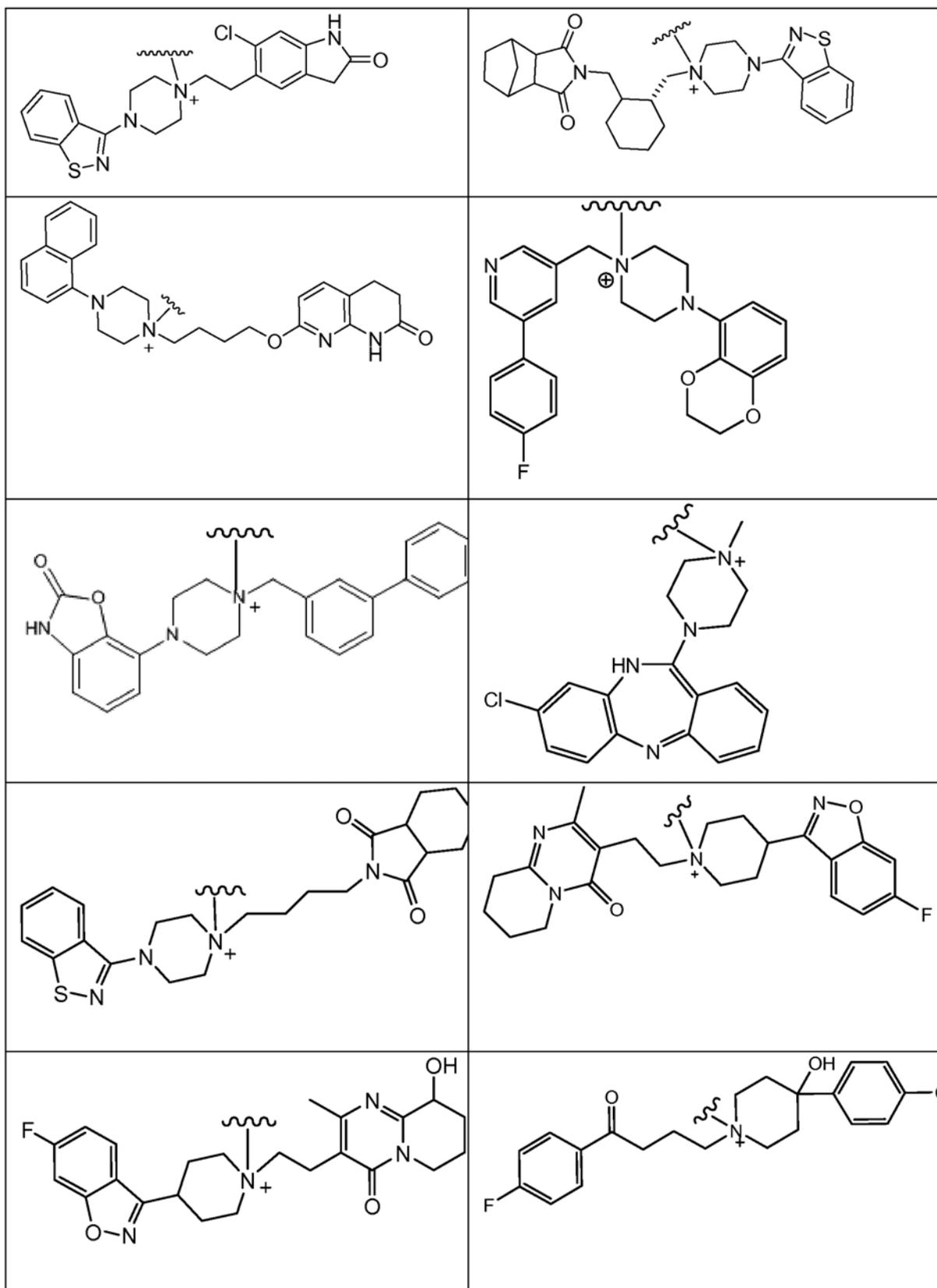
20 Los ejemplos de otros fármacos parentales que contienen amina terciaria de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: antimuscarínicos y anticolinérgicos tales como benzatropina, prociclidina y trihexilfanidilo; bloqueantes alfa adrenérgicos tales como dapiprazol, dexmedetomidina y nicergolina; anorexígenos tales como dietilpropiano, benzafentamina, fendimetrazina y sibutramina; antidiarreicos tales como difenoxilato y loperamida, anticinéticos y antihipertensivos tales como clonidina; antiosteoporóticos tales como raloxifeno; antipruriginosos tales como metildilazina; antitusivos tales como dextrometorfano; antiulcerosos tales como pirenzepina; inhibidores de la colinesterasa tales como galantamina; gastroprocinéticos tales como alvimopán, cisaprida y piboserod; miglustat para el tratamiento del trastorno de almacenamiento lisosómico de glicoesfingolípidos; clomifeno como principio  
25 estimulante de las gónadas; bloqueantes neuromusculares tales como dihidro-beta-eritrodoidina, niotrópicos tales como rivastigmina, oxitócicos tales como metilergonovina; antieméticos tales como cloroquina; estimulantes respiratorios tales como doxapram; antagonistas de los receptores muscarínicos para el tratamiento de la incontinencia urinaria tales como oxibutinina y solifenacina; bloqueantes de los canales de calcio tales como flunarizina; antihelmínticos tales como dietilcarbamazina y quinacrina; mióticos tales como fisostigmina; neuroprotectores tales como lubeluzol; inmunosupresores tales como micofenolato de mofetilo; y estimulantes tales como nicotina.

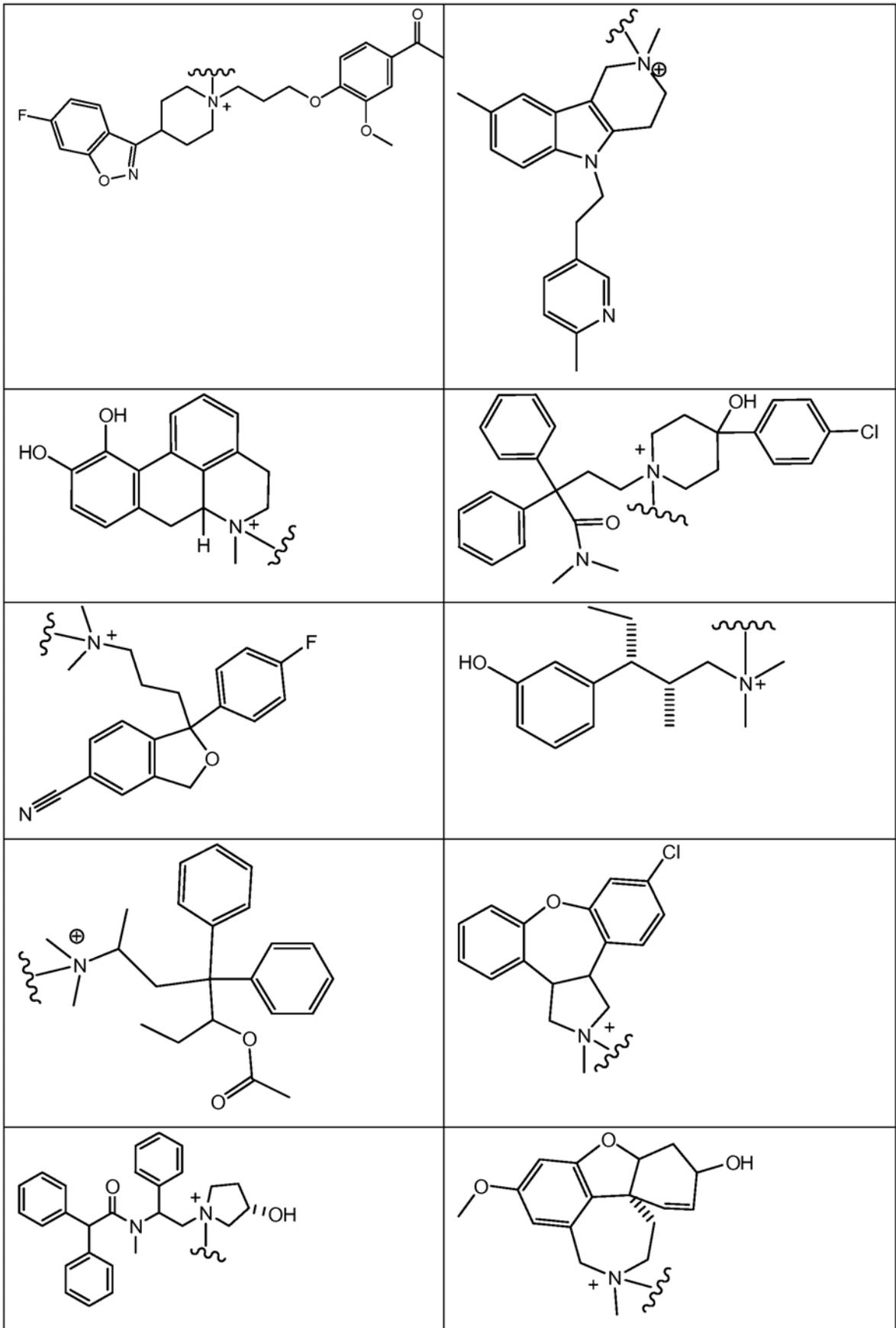
35 Los fármacos parentales que contienen amina terciaria preferidos de los que derivan los profármacos de la invención incluyen: amisulprida, aripirazol, asenapina, cariprazina, citalopram, deshidroaripirazol, escitalopram, galantamina, iloperidona, latrepirdina, olanzapina, paliperidona, perospirona, risperidona y ziprasidona.

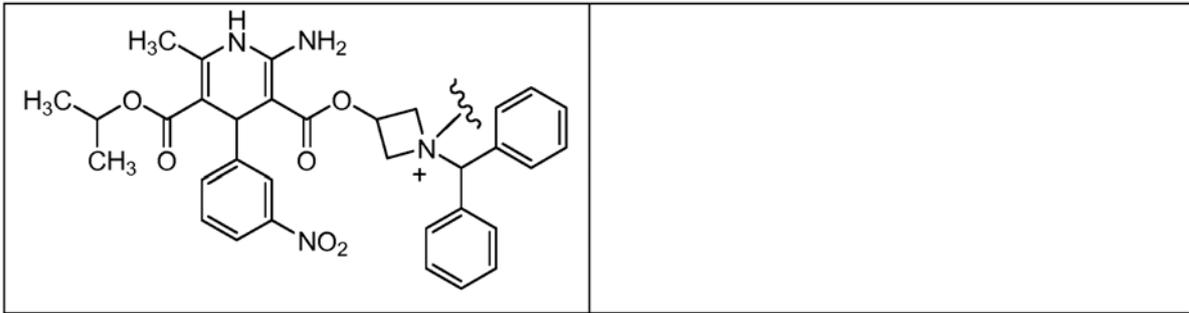
40 En una realización, los restos de fármaco parental (PAF) se seleccionan independientemente de la Tabla 12. En una realización, el profármaco es un compuesto de Fórmula II en la que PAF-1 y PAF-2 se seleccionan de la Tabla 12. En una realización tanto PAF-1 como PAF-2 representan el mismo fármaco parental.

Tabla 12

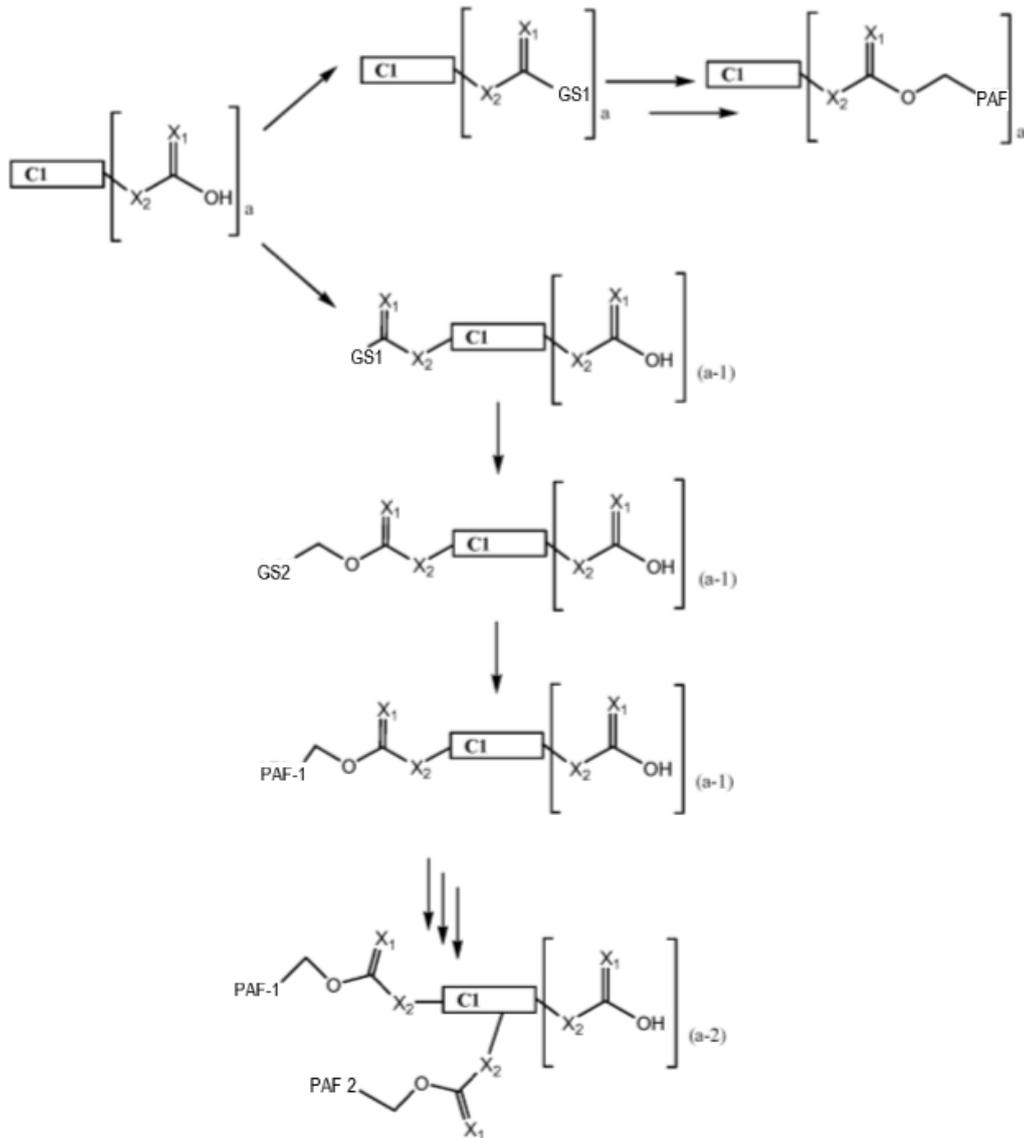








Esquema 1

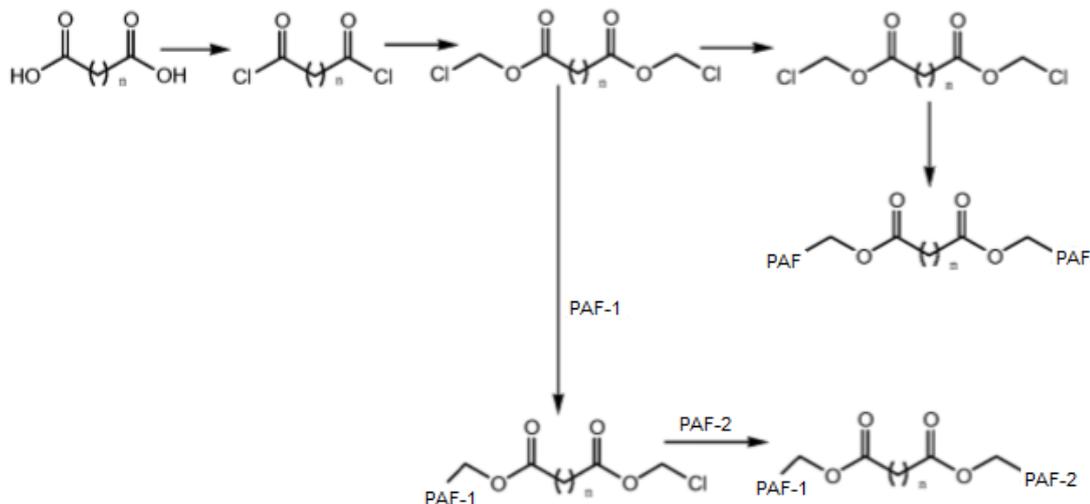


5

en el que cada GS-1 y GS-2 es independientemente un grupo saliente, preferentemente un cloruro, bromuro o yoduro.

10 También se desvela un método general de síntesis de profármacos que pueden unirse a dos moléculas de fármaco parental a través de un grupo alquilo (Esquema 2). La misma metodología puede usarse para sintetizar profármacos con grupos alquilo ramificados y sustituidos.

Esquema 2



5 en el que n es un número entero entre 4 y 26.

El ácido dicarboxílico del Esquema 2 puede seleccionarse entre ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido undecanodioico, ácido dodecanodioico, ácido orto, para o meta-ftálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutacónico, ácido traumático o ácido mucónico. El ácido dicarboxílico puede hacerse reaccionar con un equivalente molar o menos de cloruro de tionilo para proporcionar una mezcla de cloruro de ácido mono y disustituido. El ácido dicarboxílico puede hacerse reaccionar con dos o más equivalentes molares de cloruro de tionilo. Los cloruros de ácido pueden convertirse en ésteres de clorometilo por reacción con trioxano o paraformaldehído usando tetracloruro de circonio como el ácido de Lewis. (Mudryk, B. et al., *Tetrahedron Letters* 43 (36), 2002, 6317-6318). Los ésteres de clorometilo pueden hacerse reaccionar con PAF reactivos, tales como farmacóforos que contienen amina para proporcionar los conjugados finales. Se desvelan métodos para unir agentes biológicamente activos que contienen grupos amina a través de grupos lábiles en la Solicitud de los EE.UU. N.º 12/823.102. Los métodos descritos en la misma pueden adaptarse para convertir grupos de vehículo que contienen ácido dicarboxílico del presente documento.

20 También se desvela un método general de síntesis de profármacos de aripiprazol que puede unirse a dos moléculas de aripiprazol a través de un grupo alquilo (Esquema 3). La divulgación proporciona, adicionalmente, un profármaco de aripiprazol seleccionado de la Tabla 14.

Esquema 3

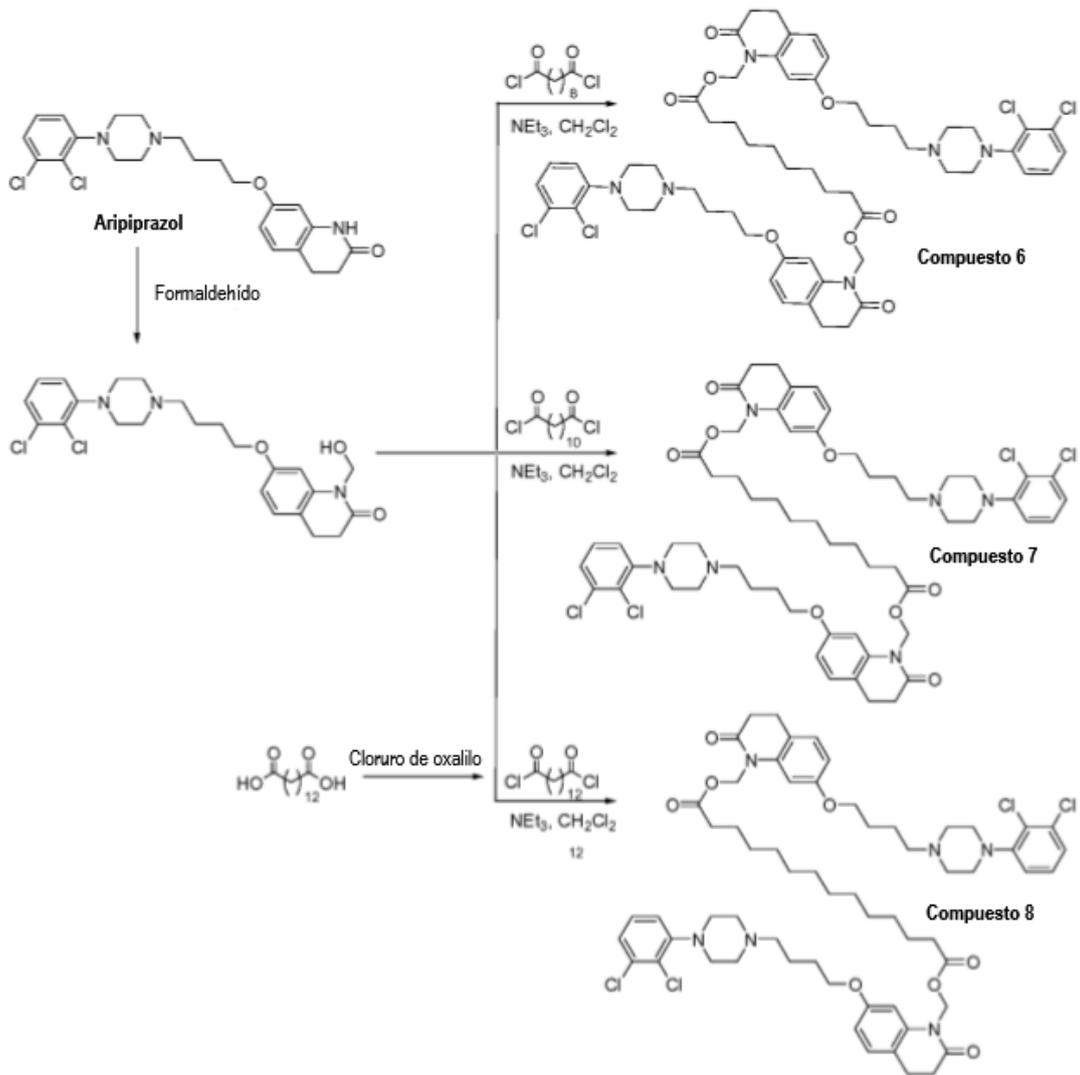
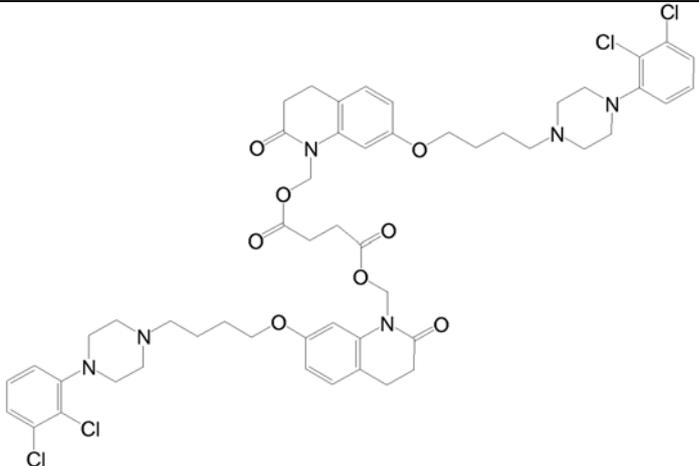
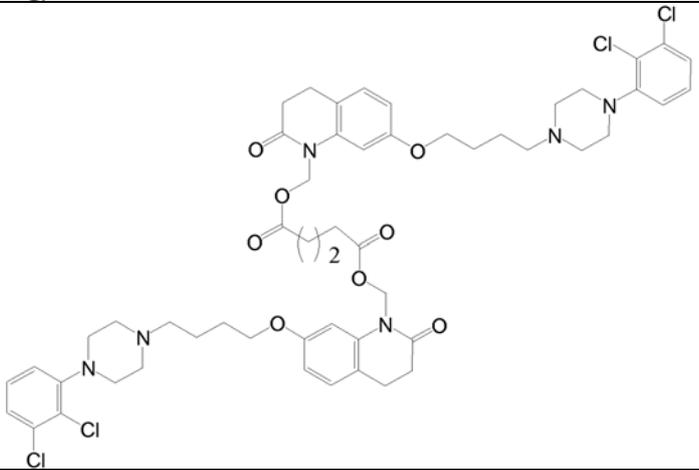
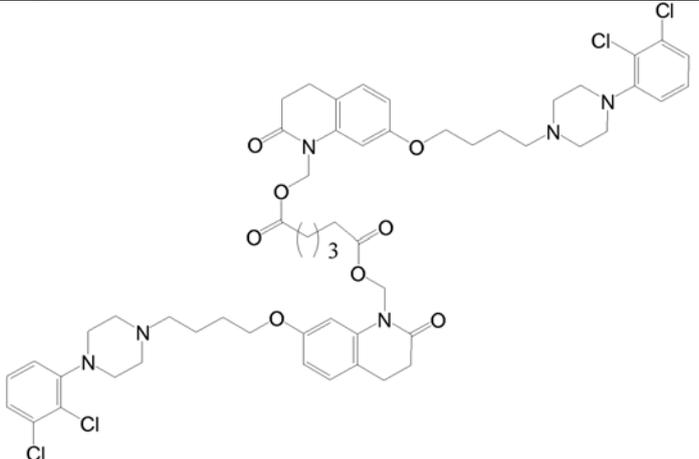
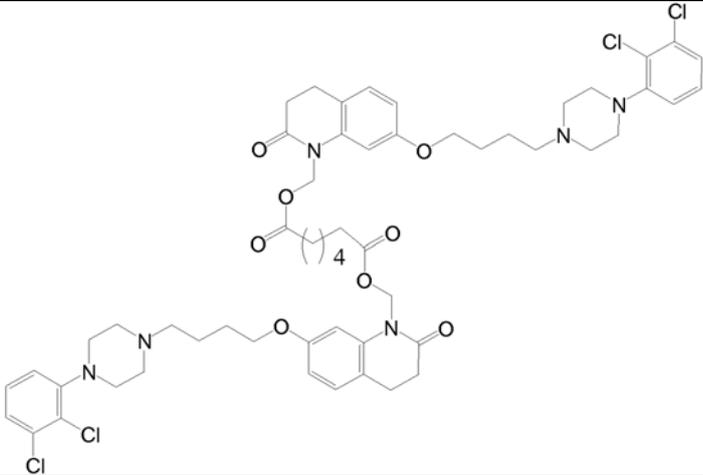
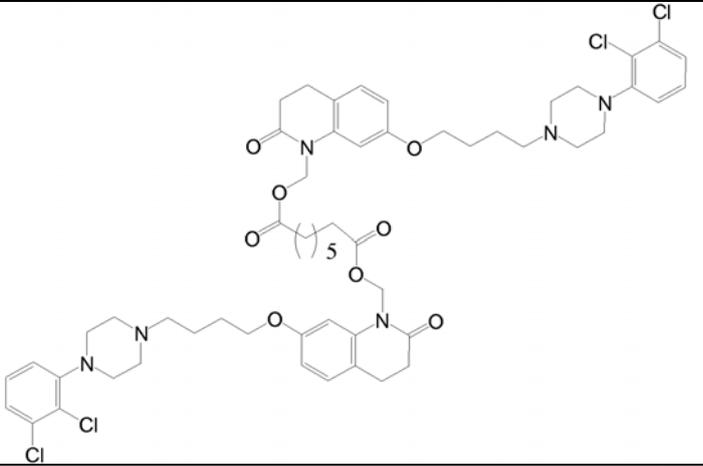
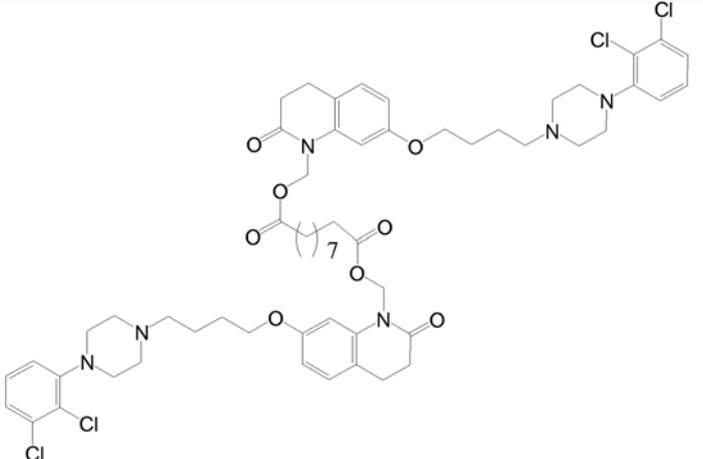
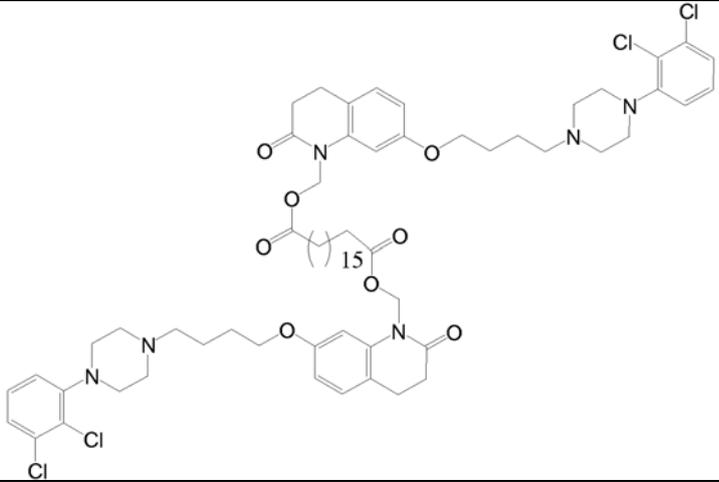
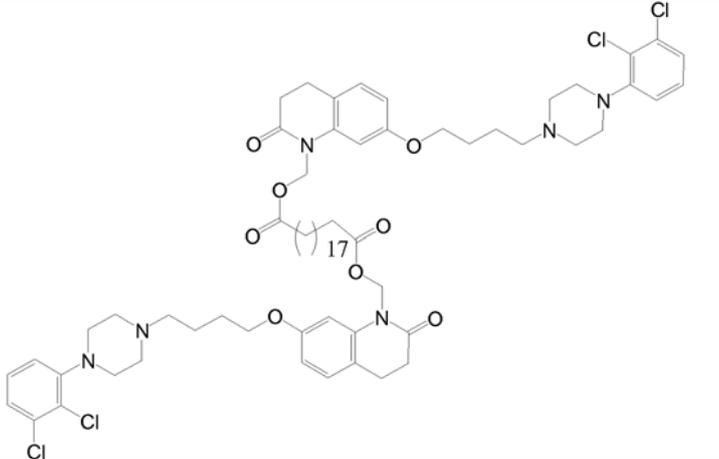
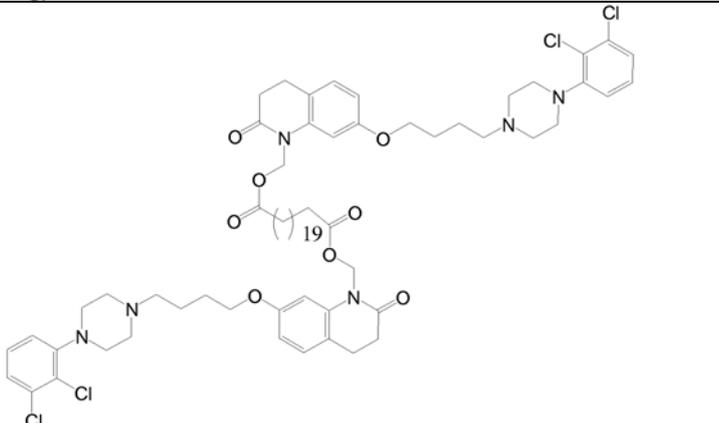


Tabla A

| Compuesto N.º | Estructura   |
|---------------|--|
| 1             |  <p>Chemical structure of compound 1: A complex molecule featuring two 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2(1H)-one units. The left unit is substituted at the 6-position with a 4-chlorophenylpiperazine group. The right unit is substituted at the 6-position with a 4-(4-chlorophenyl)piperazine-1-ylbutyl group. The two units are linked via a central chain consisting of a methylene group, a carbonyl group, a methylene group, a carbonyl group, and another methylene group.</p> |
| 2             |  <p>Chemical structure of compound 2: Similar to compound 1, but the central chain between the two tetrahydroquinoline units is a dimethylene chain (two methylene groups) instead of a trimethylene chain.</p>   |
| 3             |  <p>Chemical structure of compound 3: Similar to compound 1, but the central chain between the two tetrahydroquinoline units is a trimethylene chain (three methylene groups) instead of a dimethylene chain.</p>  |

| Compuesto N.º | Estructura  |
|---------------|---|
| 4             |  <p>Chemical structure of compound 4. It features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2(1H)-one core. The 6-position of the quinoline ring is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 8-position is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 3-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is part of a chain containing a methylene group and a carbonyl group, with a '4' in parentheses indicating a repeating unit. The 4-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is part of a chain containing a methylene group and a carbonyl group, with a '4' in parentheses indicating a repeating unit.</p>   |
| 5             |  <p>Chemical structure of compound 5. It features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2(1H)-one core. The 6-position of the quinoline ring is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 8-position is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 3-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is part of a chain containing a methylene group and a carbonyl group, with a '5' in parentheses indicating a repeating unit. The 4-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is part of a chain containing a methylene group and a carbonyl group, with a '5' in parentheses indicating a repeating unit.</p>  |
| 6             |  <p>Chemical structure of compound 6. It features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2(1H)-one core. The 6-position of the quinoline ring is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 8-position is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 3-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is part of a chain containing a methylene group and a carbonyl group, with a '7' in parentheses indicating a repeating unit. The 4-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is part of a chain containing a methylene group and a carbonyl group, with a '7' in parentheses indicating a repeating unit.</p> |



| Compuesto N.º | Estructura   |
|---------------|--|
| 10            |    |
| 11            |   |
| 12            |  |

Los compuestos de Fórmula I pueden ser menos solubles y son preferentemente al menos un orden de magnitud menos solubles, en comparación con el fármaco parental del que derivaron. Los profármacos de Fórmula I pueden tener una solubilidad en agua de menos de aproximadamente 0,5 mg/ml, preferentemente menos de aproximadamente 0,1 mg/ml, preferentemente menos de aproximadamente 0,01 mg/ml, preferentemente menos de aproximadamente 0,001 mg/ml, preferentemente menos de aproximadamente 0,0001 mg/ml e incluso más preferentemente menos de aproximadamente 0,00001 mg/ml cuando la solubilidad se mide en un tampón de fosfato (pH 7,4) a temperatura ambiente.

- 5
- 10 En una realización preferida, un compuesto de la invención proporciona la entrega sostenida del fármaco parental durante horas, días, semanas o meses cuando se administra, por ejemplo, por vía oral o por vía parenteral, a un sujeto. Por ejemplo, los compuestos pueden proporcionar la entrega sostenida del fármaco parental durante al menos 8, 12, 24, 36 o 48 horas o, al menos, 4, 7, 15, 30, 60, 75 o 90 días o más. Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que los compuestos de la invención forman un depósito insoluble tras la administración parenteral, por
- 15 ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular o intraperitoneal. En una realización, un profármaco de la invención

puede comprender adicionalmente un sistema de entrega de liberación sostenida para proporcionar la protección adicional del profármaco de la degradación enzimática o química.

5 En otra realización, la invención se refiere a un método de entrega sostenida de un fármaco parental que contiene lactama, amida, imida, sulfonamida, carbamato, urea, benzamida o acilanilina a un sujeto que lo necesite. Cada uno de estos grupos comprende un grupo N-H amídico. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un profármaco formado sustituyendo en el grupo NH un resto de profármaco lábil, hidrófobo, unido a aldehído en el que el profármaco tiene una solubilidad reducida en condiciones fisiológicas en comparación con el fármaco parental y proporciona niveles terapéuticos sostenidos más largos del fármaco parental después de la administración que los niveles observados después de la administración del fármaco parental. El grupo N-H amídico puede tener un pKa de aproximadamente 5 a aproximadamente 22, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 21 y preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 20.

#### 15 Profármacos de fármacos de amina secundaria

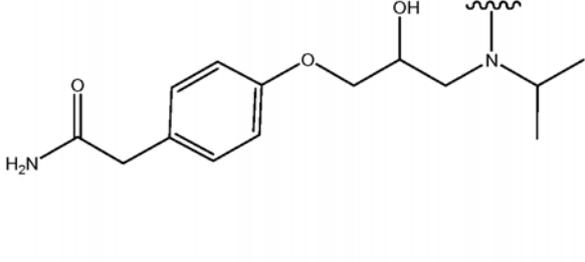
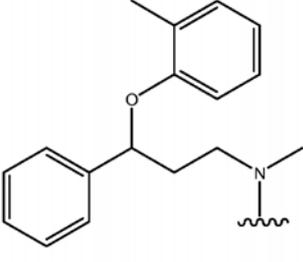
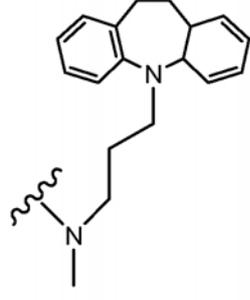
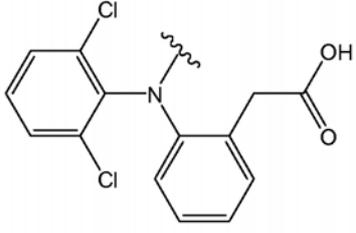
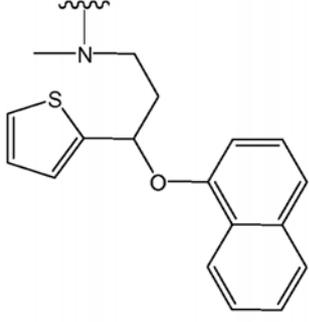
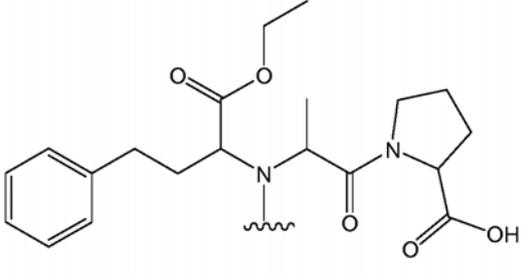
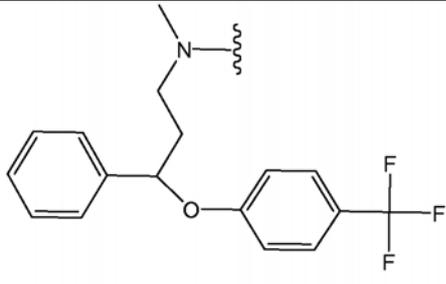
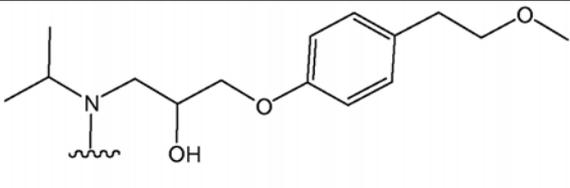
Los fármacos parentales que contienen amina secundaria puede ser cualquier fármaco parental que contenga amina secundaria que induzca un efecto local o sistémico deseado. Dichos fármacos parentales incluyen amplias clases de compuestos. Varios ejemplos incluyen: fármacos respiratorios, incluyendo agentes antiastmáticos; agentes analgésicos; antidepressivos; agentes antianginosos; agentes antiarrítmicos; agentes antihipertensivos; agentes antidiabéticos; antihistamínicos; agentes antiinfecciosos tales como antibióticos; agentes antiinflamatorios; fármacos antiparkinsonianos; antipsicóticos; agentes antipiréticos; agentes antiulcerosos; fármacos para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD); estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluyendo descongestionantes; y psicoestimulantes.

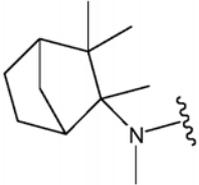
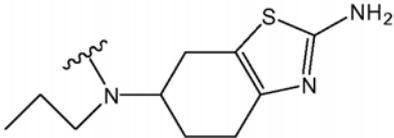
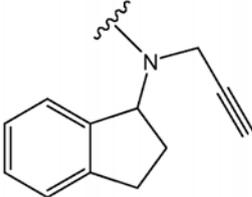
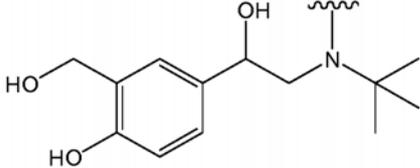
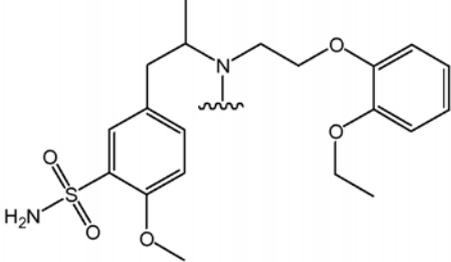
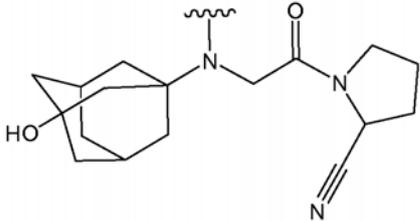
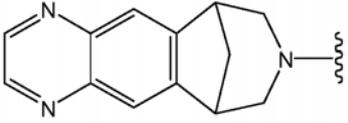
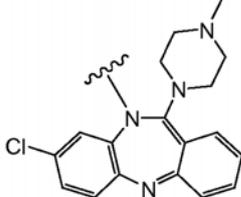
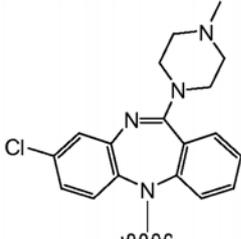
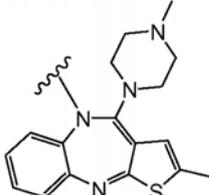
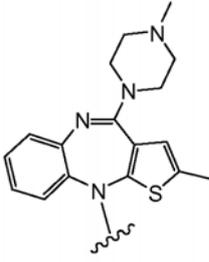
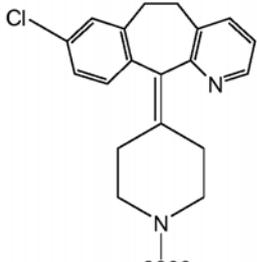
25 Los ejemplos de fármacos parentales que contienen amina secundaria de los que pueden derivar profármacos de la invención incluyen: alprenolol, acebutolol, amidefrina, amineptina, amosulalol, amoxapina, anfetaminilo, atenolol, atomoxetina, balofloxacino, bametán, befunolol, benazepril, benfluorex, benzoctamina, betahistina, betaxolol, bevantolol, bifemelano, bisoprolol, brinzolamida, bufenioda, butetamina, camilofina, carazolol, carticaína, carvedilol, cefaelina, ciprofloxacino, clozapina, clobenzorex, clorprenalina, ciclopentamina, delapirilo, demexiptilina, denopamina, desipramina, desloratadina (Clarínex), diclofenaco, dimetofrina, dioxadrol, dobutamina, dopexamina, doripenem, dorzolamida, droprenilamina, duloxetina, eltoprazina, enalapril, enoxacino, epinefrina, ertapenem, esaprazol, esmolol, etoxadrol, fasudil, fendilina, fenetilina, fenfluramina, fenoldopam, fenoterol, fenproporex, flecainida, fluoxetina, formoterol, frovatriptán, gaboxadol, garenoxacino, gatifloxacino, grepafloxacino, hexoprenalina, imidapirilo, indalpina, indecainida, clorhidrato de indeloxazina, isoxsuprina, ispronidina, labetalol, landiolol, lapatinib, levofacetoperano, lisinopril, lomefloxacino, lotrafibán, maprotilina, mecamilamina, mefloquina, mepindolol, meropenem, metapramina, metaproterenol, metoxifenamina, dtmp (metilfenidato dextrógiro), metilfenidato, metipranolol, metoprolol, mitoxantrona, mivazerol, moexipril, moprolool, moxifloxacino, nebivolol, nifenalol, nipradilol, norfloxacino, nortriptilina, nilidrina, olanzapina, oxamniquina, oxprenolol, oxifedrina, paroxetina, perhexilina, fenmetrazina, fenilefrina, fenilpropilmetilamina, foledrina, picilorex, pimefilina, pindolol, ácido pipemídico, piridocaína, practolol, pradofloxacino, pramipexol, pramiverin, prenalterol, prenilamina, prilocaína, procatenol, pronetalol, propafenona, propranolol, propilhexedrina, protoquilol, protriptilina, pseudoefedrina, reboxetina, rasagilina, (r)-rasagilina, repinotano, reproterol, rimiterol, ritodrina, safinamida, salbutamol/albuterol, salmeterol, sarizotano, sertralina, silodosina, sotalol, soterenol, esparfloxacino, espirapirilo, sulfinalol, sinefrina, tamsulosina, tebaniciclina, tianeptina, tirofibán, tretuquinol, trimetazidina, troxipida, vareniclina (Champix), vildagliptina, viloxazina, viquidilo y xamoterol.

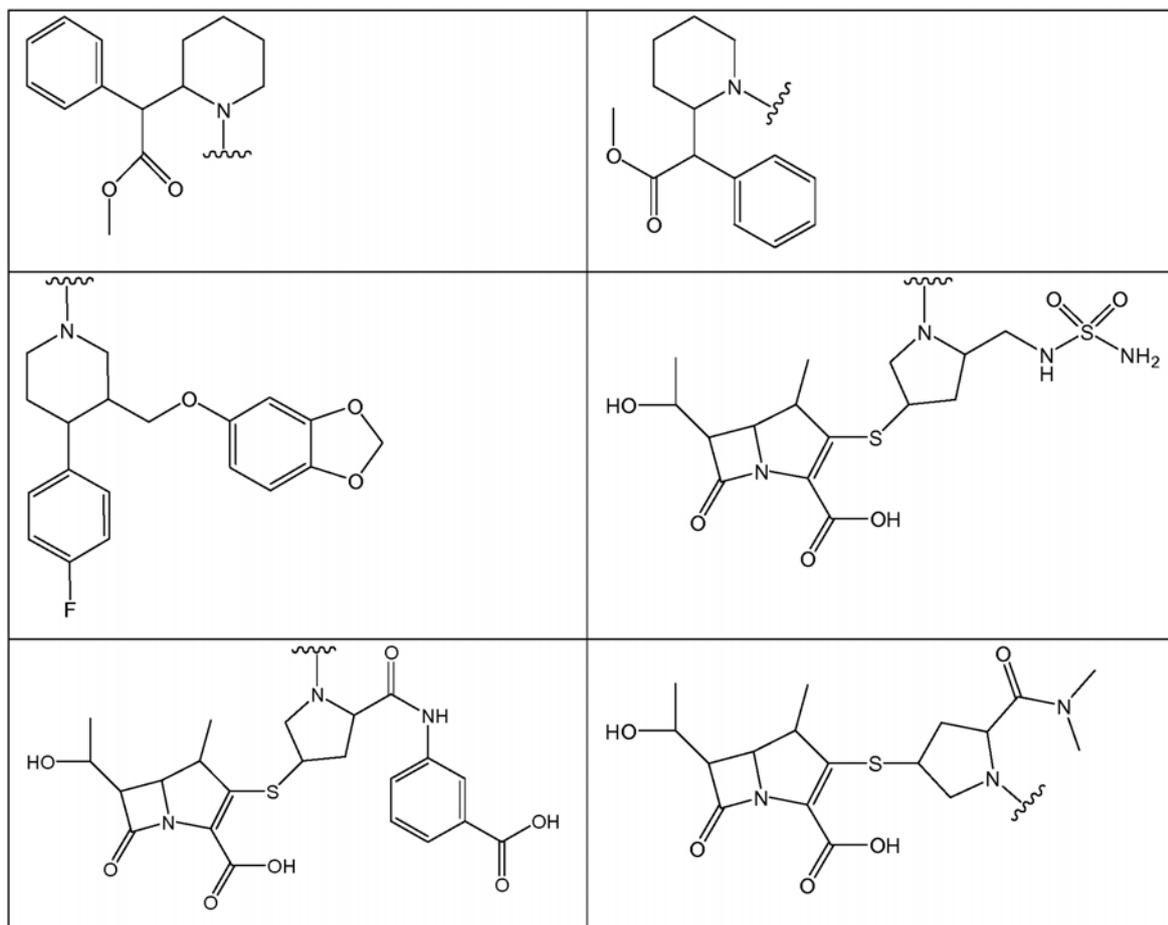
Los fármacos parentales que contienen amina secundaria preferidos de los que derivan profármacos de la invención incluyen atenolol, atomoxetina, clozapina, desipramina, desloratadina (Clarínex), diclofenaco, doripenem, duloxetina, enalapril, ertapenem, fluoxetina, metoprolol, mecamilamina, meropenem, metilfenidato, dtmp (metilfenidato dextrógiro), olanzapina, paroxetina, pramipexol, rasagilina, ®-rasagilina, salbutamol/albuterol, tamsulosina, vareniclina (Champix) y vildagliptina. En una realización más preferida, el fármaco parental que contiene amina secundaria se selecciona entre clozapina, duloxetina, mecamilamina, pramipexol, rasagilina, ®-rasagilina y olanzapina.

55 En una realización, los restos de fármaco parental (PAF) se seleccionan de la Tabla 14. En una realización, tanto PAF-1 como PAF-2 representan el mismo fármaco parental.

Tabla 14

|   |  |
|---|--|
|    |    |
|    |    |
|   |   |
|  |  |

|   |  |
|---|--|
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|   |   |
|  |  |
|  |  |



### Definiciones

- 5 A continuación, se enumeran definiciones de diversos términos utilizados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan en toda la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se limite de otra forma en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.
- 10 Las expresiones "PAF", "resto biológicamente activo", "resto de fármaco" y "resto de fármaco parental" se usan indistintamente para referirse a la estructura de una molécula de fármaco parental que está presente en un conjugado de profármaco de la invención. Como comprenderá un experto en la materia, en ciertas realizaciones, la unión de la molécula de fármaco a un resto de vehículo transcurre a través de la sustitución en un átomo de oxígeno o de nitrógeno de la molécula de fármaco parental con pérdida de un átomo de hidrógeno. En estas realizaciones, el
- 15 resto de fármaco parental es el radical resultado de la retirada del átomo de hidrógeno O-H o N-H de la molécula de fármaco parental. En ciertas realizaciones, el resto de vehículo se une a la molécula de fármaco parental sin ninguna pérdida de átomos de la molécula de fármaco parental. En estas realizaciones, el resto de fármaco parental incluye toda la estructura del compuesto de fármaco parental. Por ejemplo, en el caso de un fármaco parental de amina terciaria que se convierte en un conjugado de profármaco cuaternario no se produce ninguna pérdida de hidrógeno
- 20 del fármaco parental.

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

25 o más heteroátomos y puede estar sustituido o sin sustituir. Además de los grupos hidrocarbonados alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Dichos grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido y grupos cicloalquilo sustituidos o sin sustituir como se describe en el presente documento.

30 El término "acilo" se refiere a un carbonilo sustituido con hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado, arilo o heteroarilo. Por ejemplo, acilo

5 incluye grupos tales como alcanolio ( $C_1-C_6$ ) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo ( $C_3-C_6$ ) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-onal-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, etc.), aroilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroaróilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1H-pirrolil-2-carbonilo, 1H-pirrolil-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser uno cualquiera de los grupos descritos en las respectivas definiciones. Cuando se indica como que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar sin sustituir u  
10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (normalmente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes que se enumeran a continuación en la definición de "sustituido" o la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituido como se ha descrito anteriormente en la lista preferida y más preferida de sustituyentes, respectivamente.

15 El término "alquilo" tiene por objeto incluir radicales/grupos hidrocarbonados alifáticos saturados, sustituidos o sin sustituir, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Los grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono (" $C_1-C_{24}$ ") preferentemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono (" $C_7-C_{24}$ "), preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono (" $C_8-C_{24}$ "), preferentemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono (" $C_9-C_{24}$ "). Otros grupos alquilo preferidos comprenden de  
20 aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono (" $C_1-C_8$ ") tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono (" $C_1-C_6$ ") o tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono (" $C_1-C_3$ "). Los ejemplos de radicales alquilo  $C_1-C_6$  incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo y *n*-hexilo.

25 El término "alqueno" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Dichos radicales contienen preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono (" $C_2-C_{24}$ "), preferentemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono (" $C_7-C_{24}$ "), preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono (" $C_8-C_{24}$ ") y preferentemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono (" $C_9-C_{24}$ "). Otros radicales  
30 alqueno preferidos son radicales "alqueno inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono (" $C_2-C_{10}$ "), tales como etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los radicales alqueno inferior preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono (" $C_2-C_6$ "). Los términos "alqueno" y "alqueno inferior", abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, como alternativa, orientaciones "E" y "Z".

35 El término "alquino" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace un carbono-carbono. Dichos radicales contienen preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono (" $C_2-C_{24}$ "), preferentemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono (" $C_7-C_{24}$ "), preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono (" $C_8-C_{24}$ ") y preferentemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono (" $C_9-C_{24}$ "). Otros radicales  
40 alquino preferidos son radicales "alquino inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, tales como propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butenilo y 1-pentinilo. Los radicales alquino inferior preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono (" $C_2-C_6$ ").

45 El término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono (" $C_3-C_{12}$ "). El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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

55 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada saturada de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, butileno, 3-metilpentileno y 5-etil-hexileno.

60 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, indica un grupo divalente derivado de un resto hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenileno, 2-propenileno, 2-butenileno, 1-metil-2-buten-1-ilo y similares.

65

El término "alquinileno", como se usa en el presente documento, indica un grupo divalente derivado de un resto hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinileno representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, propinileno, 1-butinileno, 2-metil-3-hexinileno y similares.

El término "alcoxi" se refiere a radicales que contienen oxi lineales o ramificados, teniendo cada uno porciones alquilo que tienen de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales alcoxi más preferidos radicales "alcoxi inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferentemente tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y terc-butoxi.

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

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

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

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

El término "heterocicloalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituido con heterociclo. Son radicales heterocicloalquilo más preferidos los radicales "heterocicloalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono en el radical heterociclo.

El término "alquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio preferidos tienen radicales alquilo de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferidos tienen radicales alquilo que son radicales "alquiltio inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Se prefieren más los radicales alquiltio que tienen radicales alquilo inferior de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales alquiltio inferior incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a radicales alquilo sustituidos con arilo tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

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

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

El término "aminoalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Los radicales aminoalquilo preferidos tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales aminoalquilo más preferidos los "aminoalquilo inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Se prefiere más los radicales aminoalquilo que tienen radicales alquilo inferior que tienen de uno a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen aminometilo, aminoetilo y similares.

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

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado, incluyendo, pero no limitado a: halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico, tiol, 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, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar adicionalmente sustituido.

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

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

Los términos "compuesto" "fármaco" y "profármaco", como se usan en el presente documento incluyen todos sales farmacéuticamente aceptables, cocrystalos, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y similares de los compuestos, fármacos y profármacos que tienen las fórmulas que se exponen en el presente documento.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz de los compuestos objeto", con respecto al método objeto del tratamiento, se refiere a una cantidad del compuesto objeto que, cuando se entrega como parte de la pauta de dosis deseada, lleva el tratamiento de la enfermedad o trastorno a criterios clínicamente aceptables.

"Tratamiento" o "tratar" se refiere a un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados en un paciente. Para los propósitos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: alivio de los síntomas, disminución de la extensión de una enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) de una patología, prevención de la propagación (es decir, metástasis) de la enfermedad, prevención de la aparición o la reaparición de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora de la patología y remisión (ya sea parcial o total).

El término "lábil", como se usa en el presente documento se refiere a la capacidad del profármaco de la invención para experimentar escisión enzimática y/o química *in vivo* formando de este modo el fármaco parental. Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa un compuesto como se desvela en el presente documento que es un compuesto derivado lábil de un fármaco parental que cuando se administra a un paciente *in vivo* se escinde por hidrólisis enzimática y/o química formando de este modo el fármaco parental de manera que una

cantidad suficiente del compuesto que tiene por objeto ser entregado al paciente esté disponible para su uso terapéutico previsto de una manera de liberación sostenida.

5 El término "dendrímico" se refiere a una clase de polímeros macromoleculares altamente ramificados, con frecuencia esféricos, que presentan mayor monodispersidad (es decir, un intervalo menor de pesos moleculares, tamaños y formas) que los polímeros lineales de tamaño similar. Estas estructuras oligoméricas tridimensionales se preparan por secuencias de reacción reiterativas partiendo de una molécula núcleo (tal como diaminobutano o etilendiamina) que tiene múltiples grupos reactivos. Cuando se hacen reaccionar unidades monoméricas, que también tienen múltiples grupos reactivos, con el núcleo, el número de grupos reactivos que comprende los límites  
10 exteriores de los dendrímeros aumenta. Las capas sucesivas de moléculas de monómero pueden añadirse a la superficie del dendrímico, aumentando geoméricamente el número de ramas y grupos reactivos en la superficie cada vez que se añade una capa. El número de capas de moléculas de monómero en un dendrímico puede denominarse la "generación" del dendrímico. El número total de grupos funcionales reactivos sobre la superficie exterior de un dendrímico depende en última instancia del número de grupos reactivos que posee el núcleo, el número  
15 de grupos reactivos que posee los monómeros que se usan para hacer crecer el dendrímico y la generación del dendrímico.

#### Composiciones farmacéuticas

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

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa una carga, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo no tóxicos, inertes sólidos, semisólidos, en gel o líquidos. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; ciclodextrinas tales como alfa- $(\alpha)$ , beta- $(\beta)$  y gamma- $(\gamma)$  ciclodextrinas; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; 30 gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua apirógena; solución salina isotónica; Solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, 35 agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. En una realización preferida, la administración es la administración parenteral por inyección.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualesquier excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de entrega. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

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

60 Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o emulsión estéril inyectable, tal como INTRALIPID®, LIPOSYN® U OMEGAVEN®, o solución, en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. INTRALIPID® es una emulsión de 65 grasa intravenosa que contiene un 10-30 % de aceite de soja, un 1-10 % de fosfolípidos de yema de huevo, un 1-

- 10 % de glicerina y agua. LIPOSYN® es también una emulsión de grasa intravenosa que contiene un 2-15 % de aceite de cártamo, un 2-15 % de aceite de soja, un 0,5-5 % de fosfátidos de huevo, un 1-10 % de glicerina y agua. OMEGAVEN® es una emulsión para infusión que contiene aproximadamente un 5-25 % de aceite de pescado, un 0,5-10 % de fosfátidos de huevo, un 1-10 % de glicerina y agua. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, USP y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.
- Puede conseguirse liberación sostenida adicional de acuerdo con la invención mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. La velocidad de liberación del fármaco puede controlarse dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.
- En una realización preferida, la formulación proporciona un sistema de entrega de liberación sostenida que es capaz de minimizar la exposición del profármaco al agua. Esto puede conseguirse mediante la formulación del profármaco con un sistema de entrega de liberación sostenida que es una matriz polimérica capaz de minimizar la difusión de agua en la matriz. Los polímeros adecuados que comprenden la matriz incluyen polímeros de polilactida (PLA) y los copolímeros de lactida/glicolida (PLGA).
- Como alternativa, el sistema de entrega de liberación sostenida puede comprender resinas o moléculas polianiónicas que son adecuadas para la inyección o la entrega 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 de la cual el profármaco se va lentamente.
- Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.
- Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.
- También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición de manera que liberen el principio o principios activos solamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El

componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. También se contemplan la formulación oftálmica, gotas para los oídos, pomadas oculares, polvos y soluciones dentro del alcance de la presente invención.

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

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

15 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una entrega controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden fabricarse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana controladora de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

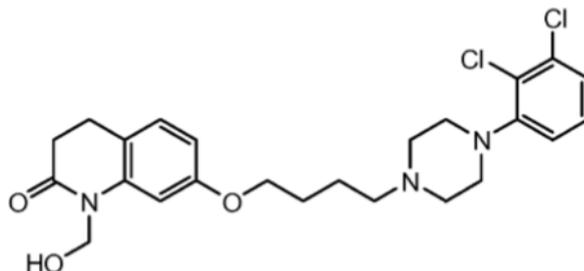
20 Para la administración pulmonar, una composición terapéutica de la invención se formula y se administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas mediante administración directa, por ejemplo, inhalación en el sistema respiratorio. Las formas de partículas sólidas o líquidas del compuesto activo preparadas para la práctica 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 tras la inhalación y a los bronquios y alvéolos de los pulmones.  
25 La entrega de productos terapéuticos en forma de aerosol, en particular, antibióticos en aerosol, se conoce en la técnica (véase, por ejemplo, la Pat. de los EE.UU. N.º 5.767.068 de VanDevanter et al., la Pat. de los EE.UU. N.º 5.508.269 de Smith et al. y el documento WO 98/43650 de Montgomery). Un análisis de la administración pulmonar de antibióticos también se encuentra en la Pat. de los EE.UU. N.º 6.014.969.

30 Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de profármaco de la invención se quiere decir una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto siente o da una indicación de un efecto).

35 De acuerdo con la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco de la invención se basa normalmente en la cantidad terapéutica objetivo del fármaco parental. Existe información con respecto a la dosificación y la frecuencia de dosificación fácilmente disponible para muchos fármacos parentales de los que derivan los profármacos de la invención y la cantidad terapéutica objetivo puede calcularse para cada profármaco de la invención. De acuerdo con la invención, la misma dosis de un profármaco de la invención proporciona una mayor  
40 duración del efecto terapéutico en comparación con el fármaco parental. De este modo, si una única dosis del fármaco parental proporciona 12 horas de eficacia terapéutica, se considerará que un profármaco del mismo fármaco parental de acuerdo con la invención que proporciona una eficacia terapéutica durante más de 12 horas consigue una "liberación sostenida".

45 La dosis precisa de un profármaco de la invención depende de varios factores incluyendo la naturaleza y la dosis del fármaco parental y las características químicas del resto de profármaco unido al fármaco parental. En última instancia, la dosis eficaz y la frecuencia de dosis de un profármaco de la invención se decidirá por el médico especialista dentro del alcance del criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz y la frecuencia de la dosis específicos para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo el trastorno  
50 que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

55

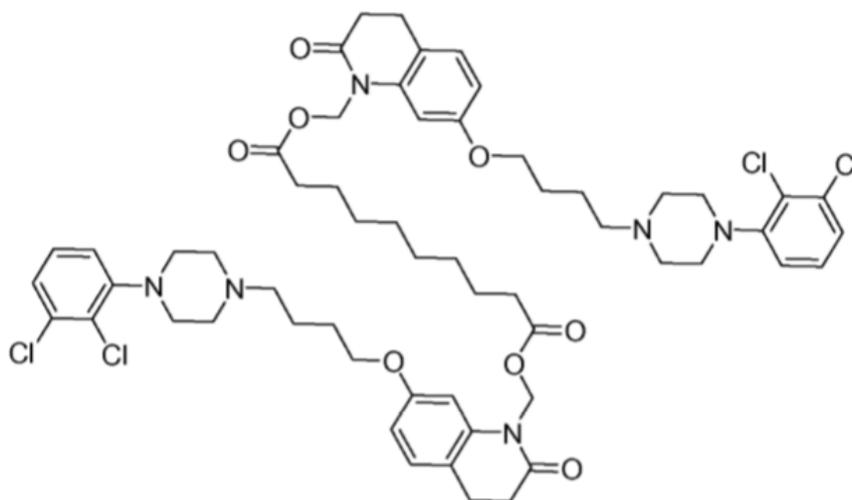
**Ejemplos:**ETAPA 1: Síntesis de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-1-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5

**Procedimiento:**

Una mezcla de Aripiprazol (5,2 g, 0,012 mol), trietilamina (0,25 ml, 0,0018 mol), solución acuosa al 37 % de formaldehído (18,5 ml) y dimetilformamida (50 ml) se calentó a 80 °C durante 48 horas. Después de 48 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (200 ml, 2 veces) y salmuera (200 ml, 2 veces). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar hemi-aminal en forma de un sólido de color blanco [5,6 g, que contiene un 43 % de Aripiprazol y un 56 % de hemi-aminal (según análisis por CLEM)].

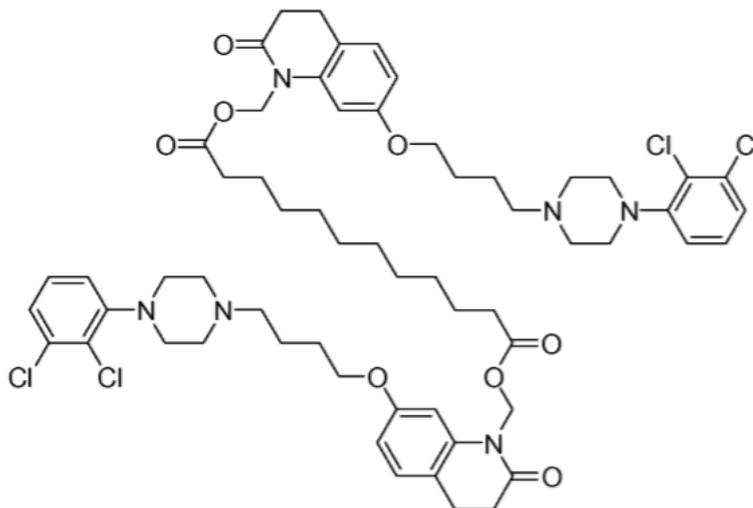
15

Síntesis de Bis((7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)decanedioato:**Procedimiento:**

Una disolución de la mezcla de reacción de la Etapa-1 (1,0 g, 0,0021 mol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (1,45 ml, 0,0105 mol) gota a gota a la solución anterior a 25 °C y se dejó que la mezcla de reacción resultante se agitara a la misma temperatura durante los 10 minutos siguientes. Después de 10 minutos una solución de cloruro de sebacoílo en diclorometano (0,223 ml, 0,00105 mol de cloruro de sebacoílo en 2,2 ml de diclorometano) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior a 25 °C. La mezcla de reacción transparente resultante se calentó a 45 °C después de lo cual se dejó en agitación durante las 2 horas siguientes. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml, 2 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando diclorometano:metanol como fase móvil y el producto deseado se eluyó con metanol aproximadamente al 1,5 % en diclorometano para proporcionar el Compuesto 6 [0,3 g, rendimiento del 22 %].

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 1,171 (s, 8H), 1,44-1,49 (m, 4H), 1,56-1,61 (m, 4H), 1,69-1,76 (m, 4H), 2,29 (t, 4H), 2,37 (t, 4H), 2,57 (t, 4H), 2,80 (t, 4H), 2,95 (s ancho, 8H), 3,35 (s ancho, 8H), 3,97 (t, 4H), 5,86 (s ancho, 4H), 6,63-6,65 (m, 4H), 7,09-7,14 (m, 4H), 7,27-7,31 (m, 4H); m/z (M<sup>+</sup>H) 1123.

35

Síntesis del Compuesto 7:Bis((7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)dodecanedioato

5

## Procedimiento

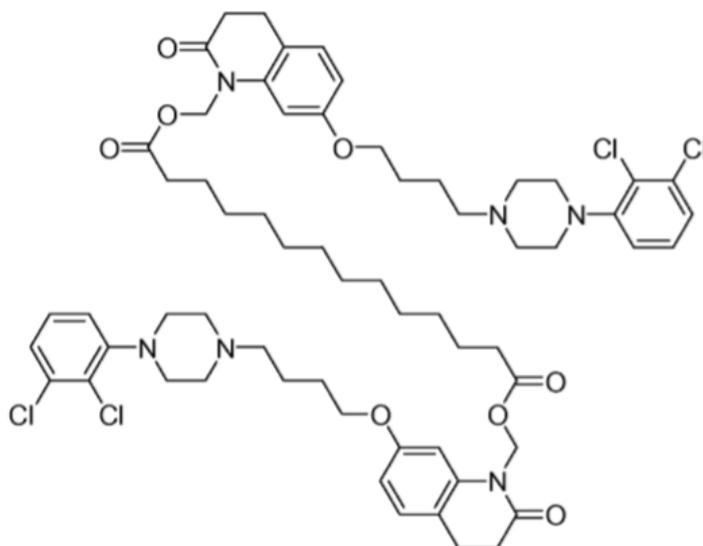
Una solución de la Etapa 1 (1,0 g, 0,0021 mol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (1,45 ml, 0,0105 mol) gota a gota a la solución anterior a 25 °C y se dejó que la mezcla de reacción resultante se agitara a la misma temperatura durante los 10 minutos siguientes. Después de 10 minutos una solución de dicloruro de dodecanodioílo en diclorometano (0,280 g, 0,00105 mol de dicloruro de dodecanodioílo en 2,5 ml de diclorometano) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior a 25 °C. La mezcla de reacción transparente resultante se calentó a 45 °C después de lo cual se dejó en agitación durante las 2 horas siguientes. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando diclorometano:metanol como fase móvil y el producto deseado se eluyó con metanol aproximadamente al 1,5 % en diclorometano. La destilación de las fracciones de producto proporcionó el Compuesto 7 [0,160 g, rendimiento del 11 %].

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 1,16-1,18 (s, 12H), 1,47-1,50 (m, 4H), 1,57-1,62 (m, 4H), 1,71-1,75 (m, 4H), 2,28-2,32 (t, 4H), 2,38 (t, 4H), 2,57 (t, 4H), 2,80 (t, 4H), 2,95 (s ancho, 8H), 3,34 (s ancho, 8H), 3,97 (t, 4H), 5,86 (s ancho, 4H), 6,63-6,65 (m, 4H), 7,10-7,15 (m, 4H), 7,28-7,31 (m, 4H); m/z (M<sup>+</sup>H) 1149,7

25 Síntesis del Compuesto 8:Síntesis de dicloruro de tetradecanodioílo

Se añadió cloruro de oxalilo (1,35 ml, 0,015 mol) gota a gota a una solución de dicloruro de tetradecanodioílo (1,0 g, 0,0039 mol) en diclorometano a 25 °C. Después de que se completase la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (200 ml), la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (0,9 g, rendimiento del 90 %) en forma de un líquido incoloro que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Síntesis deBis ((7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)tetradecanodioato

5

Una solución de la Etapa 1 (1,0 g, 0,0021 mol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (1,45 ml g, 0,0105 mol) gota a gota a la solución anterior a 25 °C y se dejó que la mezcla de reacción resultante se agitara a la misma temperatura durante los 10 minutos siguientes. Después de 10 minutos una solución de dicloruro de tetradecanodioilo en diclorometano (0,308 g, 0,00105 mol de dicloruro de tetradecanodioilo en 3,0 ml de diclorometano) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior a 25 °C. La mezcla de reacción transparente resultante se calentó a 45 °C después de lo cual se dejó en agitación durante las 2 horas siguientes. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando diclorometano:metanol como fase móvil y el producto deseado se eluyó con metanol aproximadamente al 1,8 % en diclorometano para proporcionar el Compuesto 8 [0,170 g, rendimiento del 12 %].

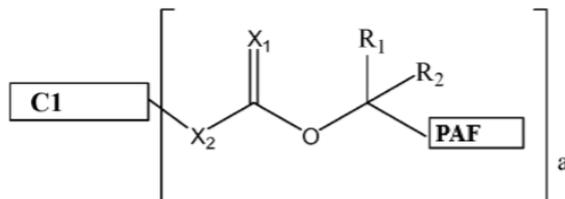
RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 1,16-1,24 (m 18H), 1,47-1,51 (m, 4H), 1,57-1,62 (m, 4H), 1,70-1,75 (m, 4H), 2,30 (t, 4H), 2,38 (t, 4H), 2,57 (t, 4H), 2,80 (t, 4H), 2,96 (s ancho, 8H), 3,34 (s ancho, 8H), 3,97 (t, 4H), 5,86 (s ancho, 4H), 6,654 (m, 4H), 7,10-7,15 (m, 4H), 7,27-7,31 (m, 4H); m/z (M<sup>+</sup>H) 1177,9.

Aunque la presente invención se ha mostrado y se ha descrito particularmente con referencias a realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la materia entenderán que pueden hacerse diversos cambios en la forma y los detalles en la misma sin apartarse del alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones adjuntas.

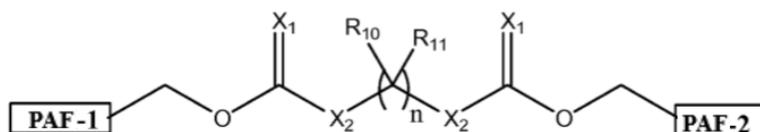
25

## REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de profármaco de Fórmula I o la:



Fórmula I



Fórmula Ia

5

en la que a es 2 o 3;

cada  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona independientemente entre hidrógeno;

$X_1$  se selecciona entre O o S;

10  $X_2$  se selecciona entre enlace directo, O o  $NR_{20}$  en el que  $R_{20}$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alifático o arilo;

C1 se selecciona entre alquilo  $C_1$ - $C_{30}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_2$ - $C_{30}$  opcionalmente sustituido y alquino  $C_2$ - $C_{30}$  opcionalmente sustituido;

15 n es un número entero entre 4 y 26;

20 cada  $R_{10}$  y  $R_{11}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno,  $-OR_{20}$ ,  $-SR_{20}$ ,  $-NR_{20}R_{21}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-C(O)OR_{20}$ ,  $-C(O)NR_{20}R_{21}$ ,  $-N(R_{20})C(O)R_{21}$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ , acilo, alcoxi, alquilamino opcionalmente sustituido, dialquilamino opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

25 en los que cada  $R_{20}$  y  $R_{21}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido;

25

como alternativa dos  $R_{10}$  y  $R_{11}$  junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido;

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

35

cada PAF, PAF-1 y PAF-2 es independientemente un resto biológicamente activo seleccionado entre las Tablas 1, 5, 12 y 14:

Tabla 1

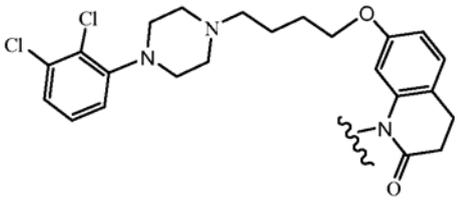
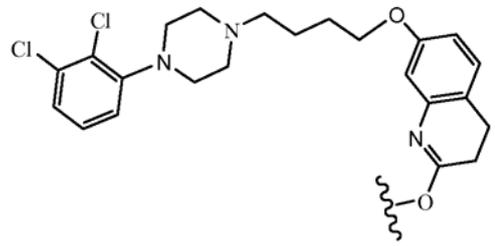
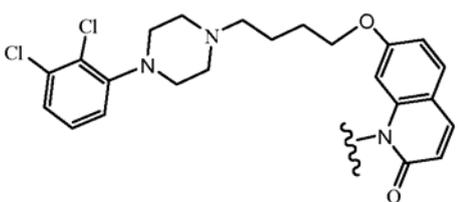
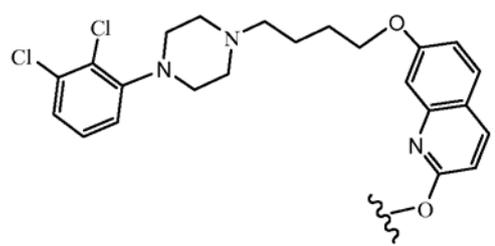
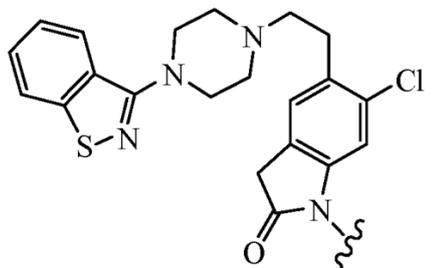
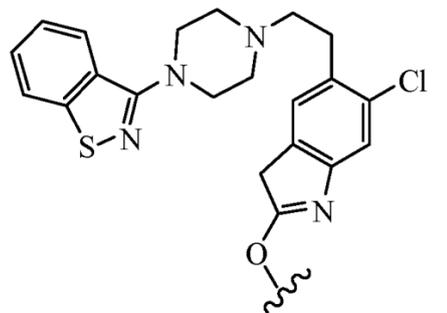
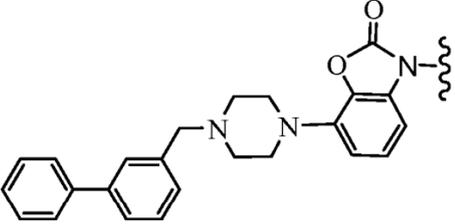
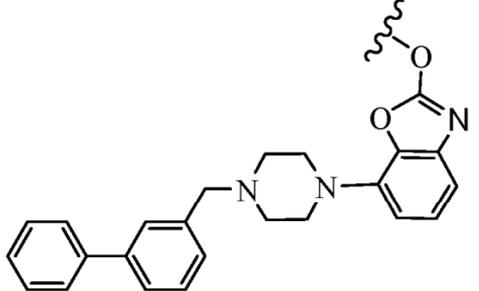
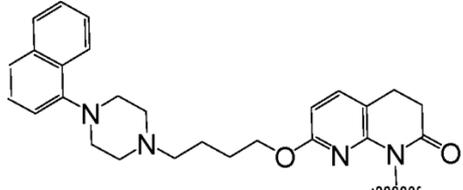
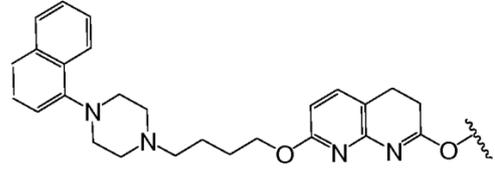
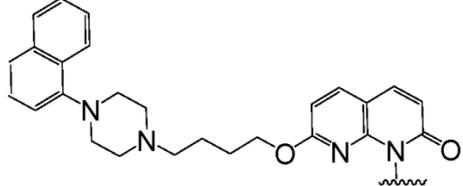
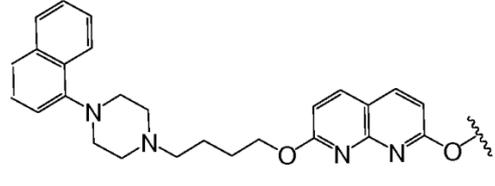
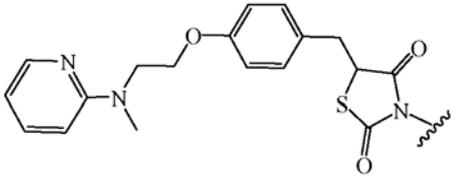
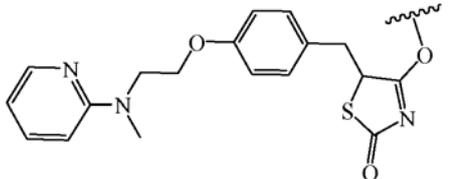
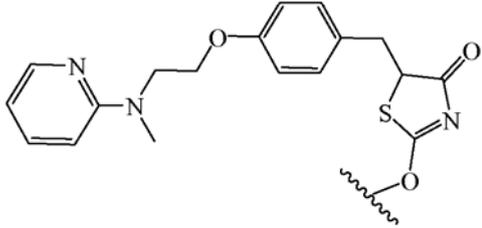
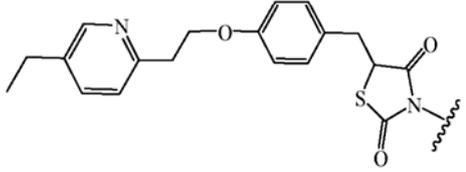
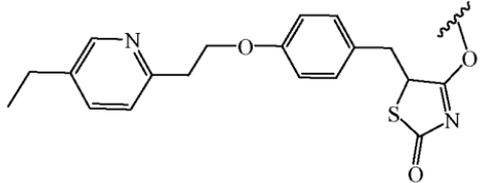
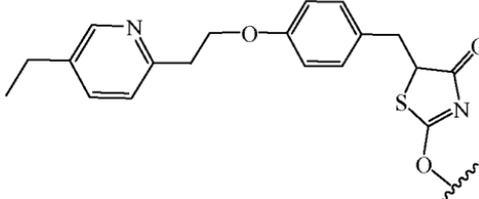
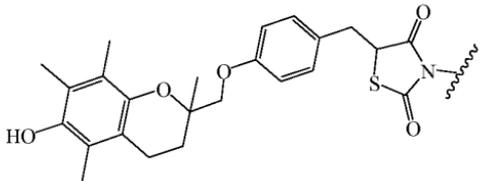
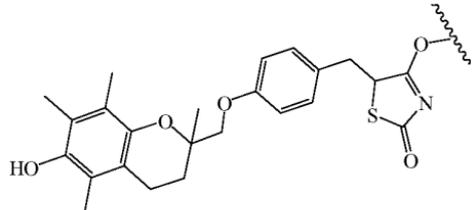
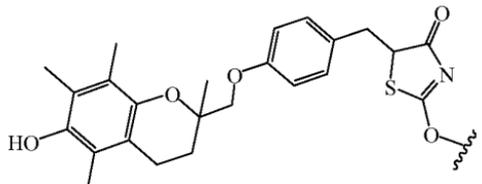
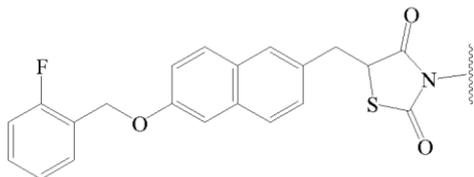
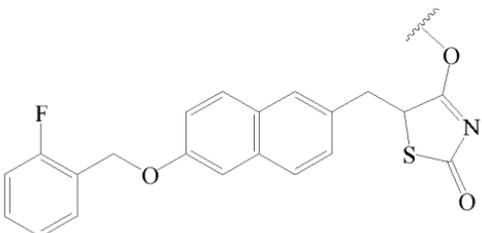
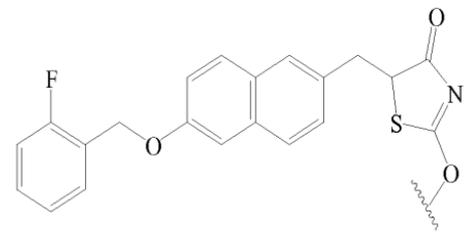
|   |   |    |  |
|---|---|----|--|
| 1 |    | 7  |    |
| 2 |    | 8  |    |
| 3 |   | 9  |   |
| 4 |  | 10 |  |
| 5 |  | 11 |  |
| 6 |  | 12 |  |

Tabla 5

|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 1  |    | 2  |    |
| 3  |    | 4  |    |
| 5  |    | 6  |    |
| 7  |  | 8  |  |
| 9  |  | 10 |  |
| 11 |  | 12 |  |

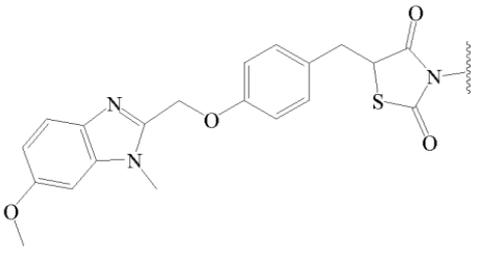
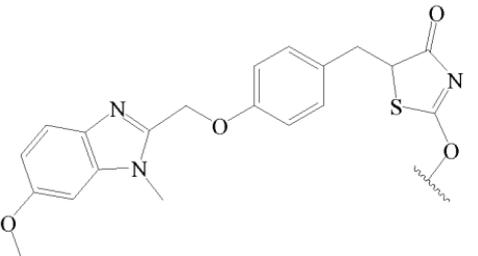
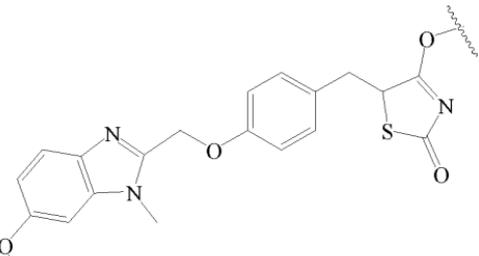
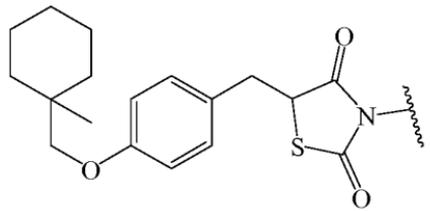
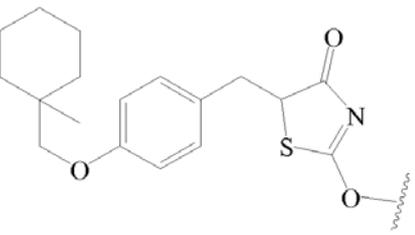
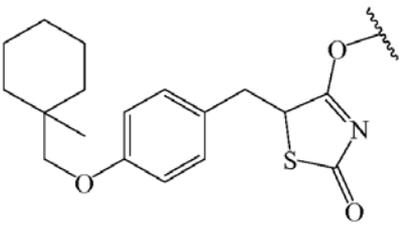
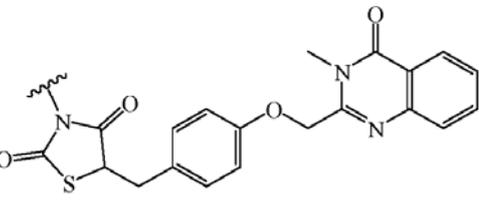
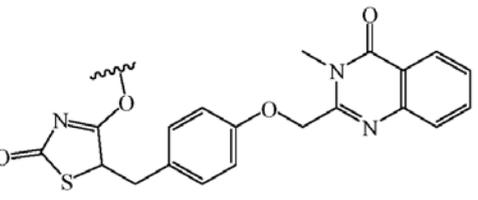
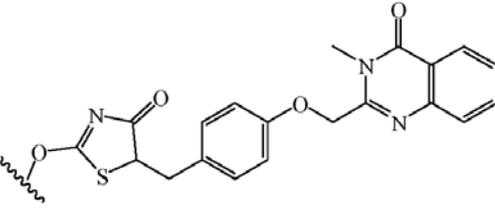
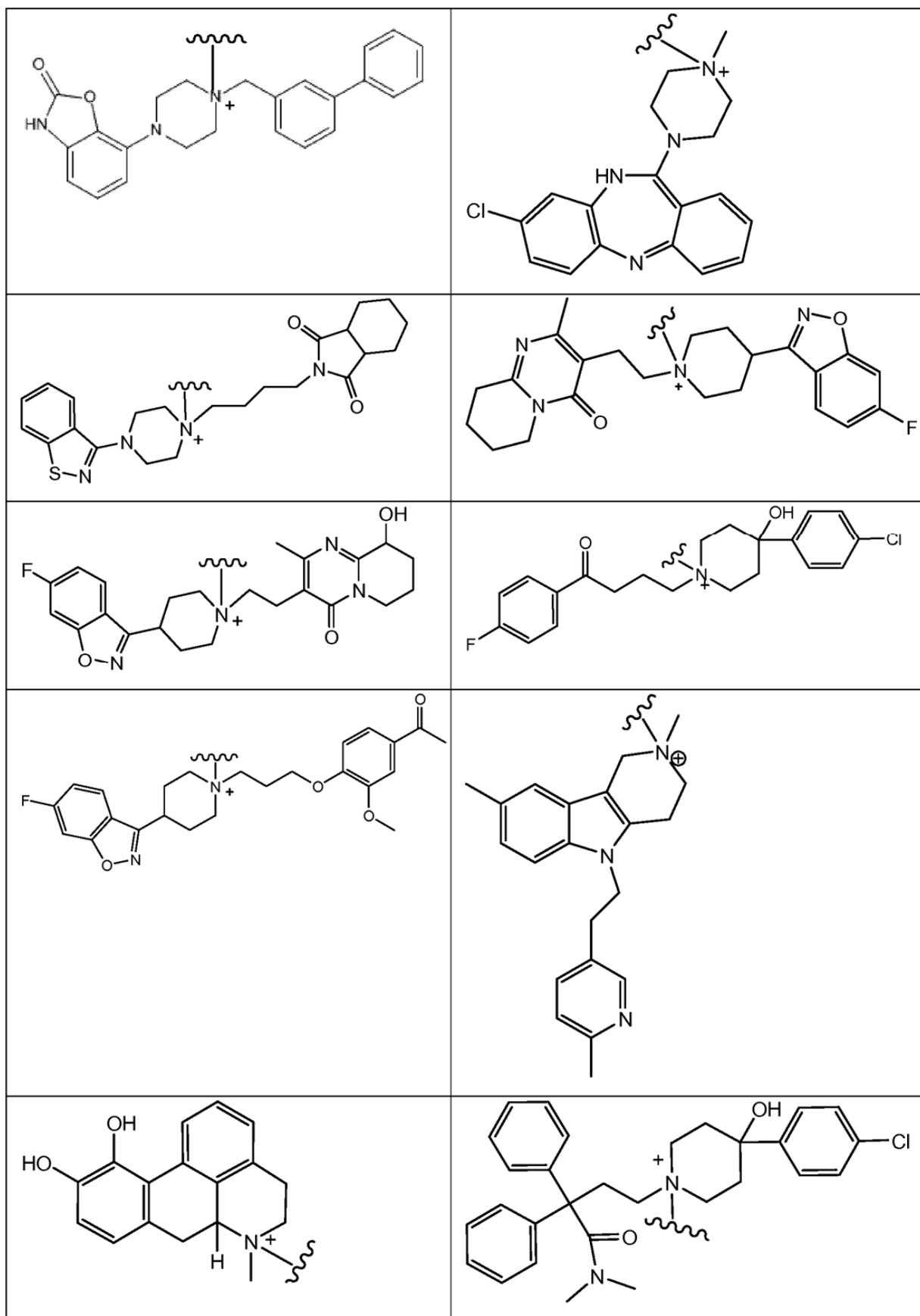
|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 13 |    | 14 |    |
| 15 |    | 16 |    |
| 17 |   | 18 |   |
| 19 |  | 20 |  |
| 21 |  |    |  |

Tabla 12

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |



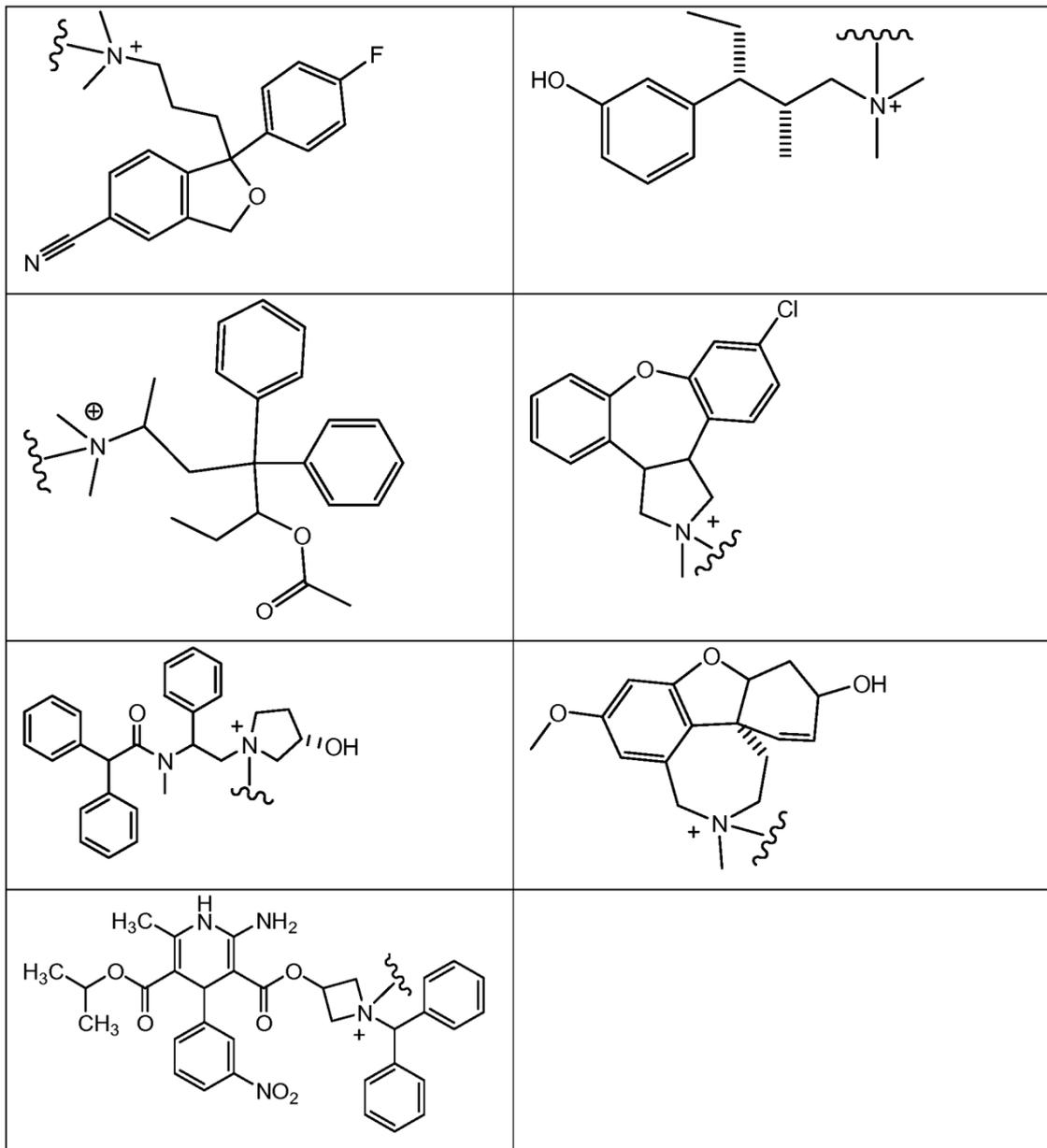
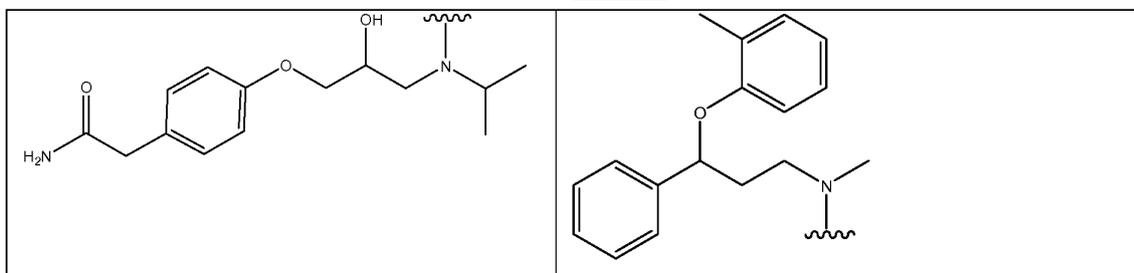
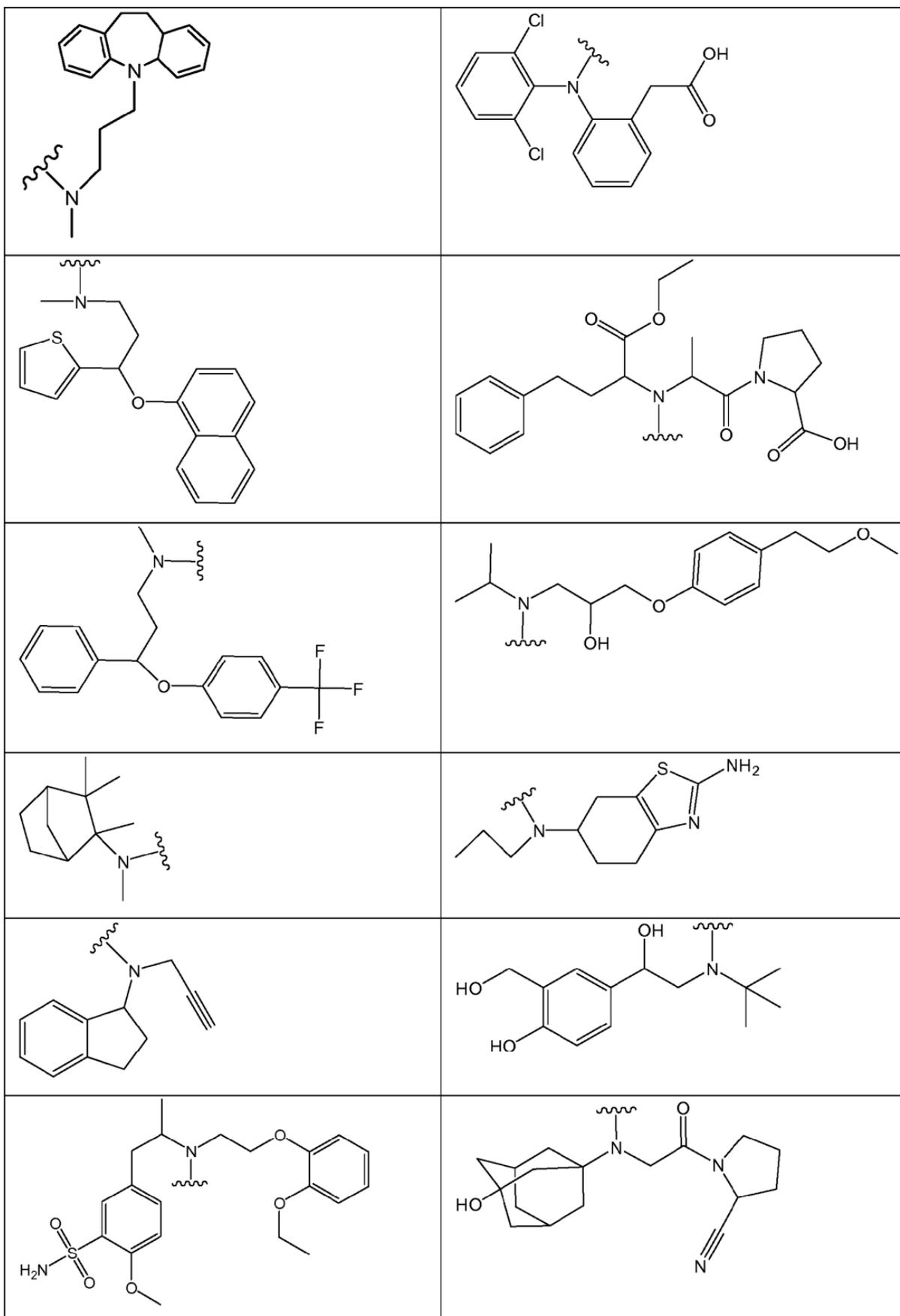
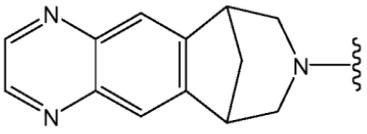
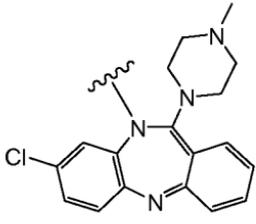
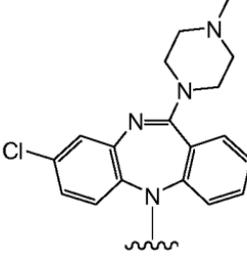
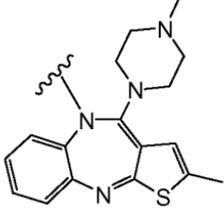
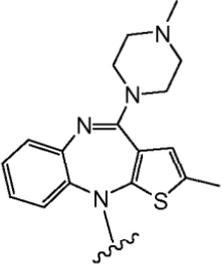
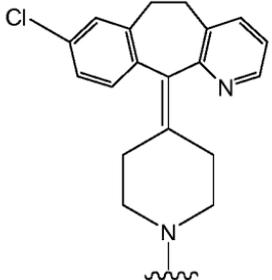
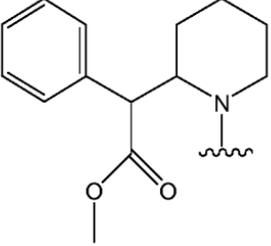
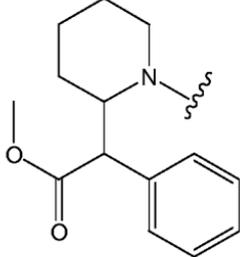
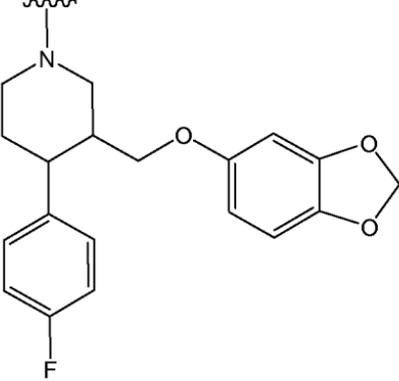
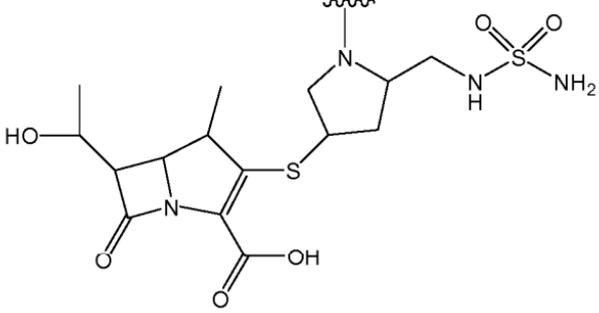
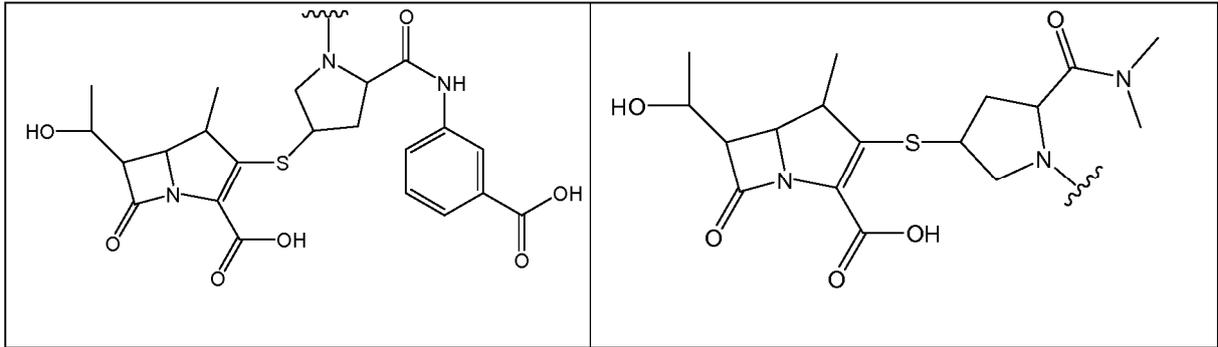


Tabla 14

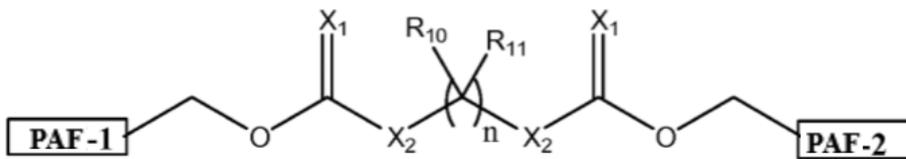




|   |  |
|---|--|
|    |    |
|    |    |
|   |   |
|  |  |
|  |  |



2. El conjugado de profármaco de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

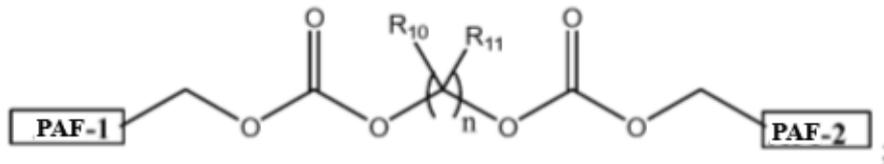


5

en la que PAF-1 y PAF-2 son cada uno, independientemente, un resto biológicamente activo seleccionado de las Tablas 1, 5, 12 y 14 como se definen en la reivindicación 1.

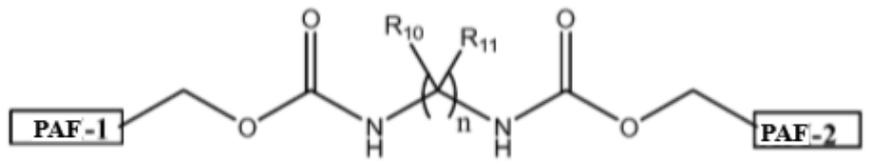
3. Un candidato de profármaco de la reivindicación 2, en el que PAF-1 y PAF-2 son cada uno un resto biológicamente activo seleccionado de la Tabla 1 como se define en la reivindicación 1.

4. Un conjugado de profármaco de la reivindicación 2 que tiene la fórmula:



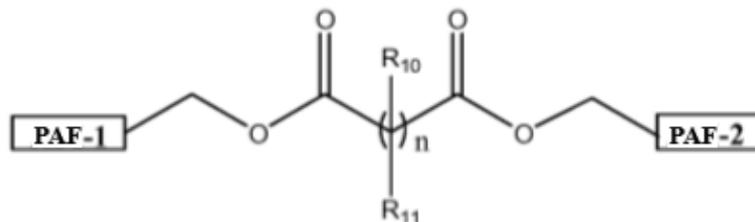
15

o tiene la fórmula:



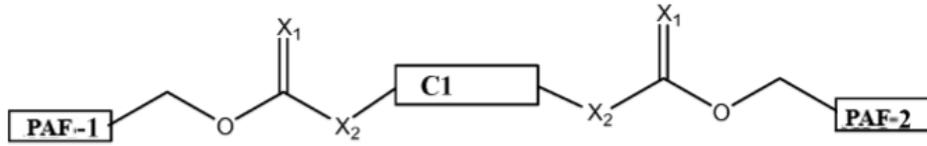
20

o que tiene la fórmula:



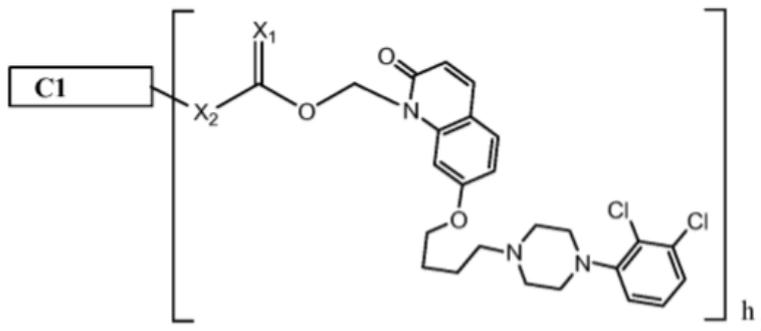
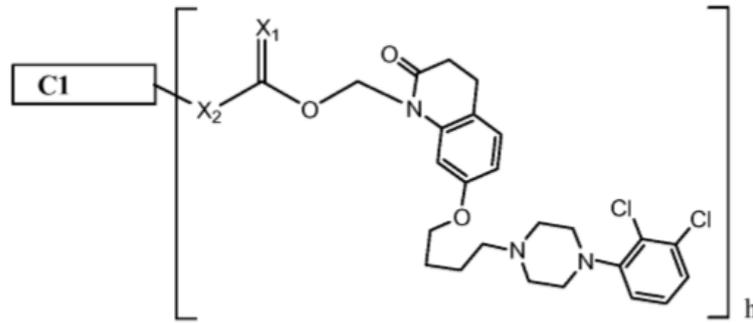
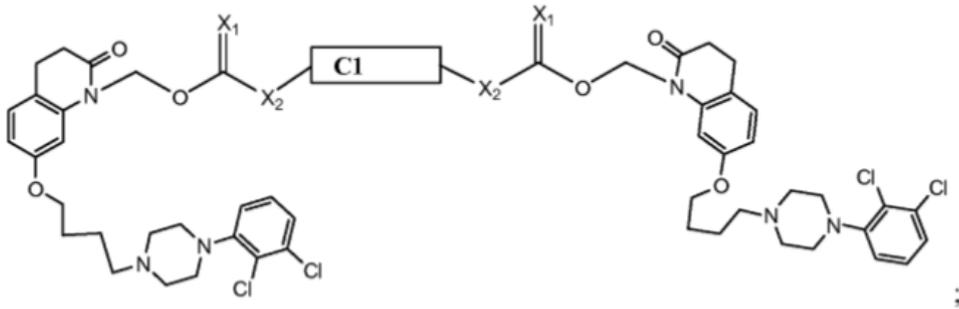
en las que PAF-1 y PAF-2 son cada uno, independientemente, un resto biológicamente activo seleccionado de la Tabla 1, la Tabla 5 o la Tabla 14, en las que las Tablas 1, 5 y 14 son como se definen en la reivindicación 1.

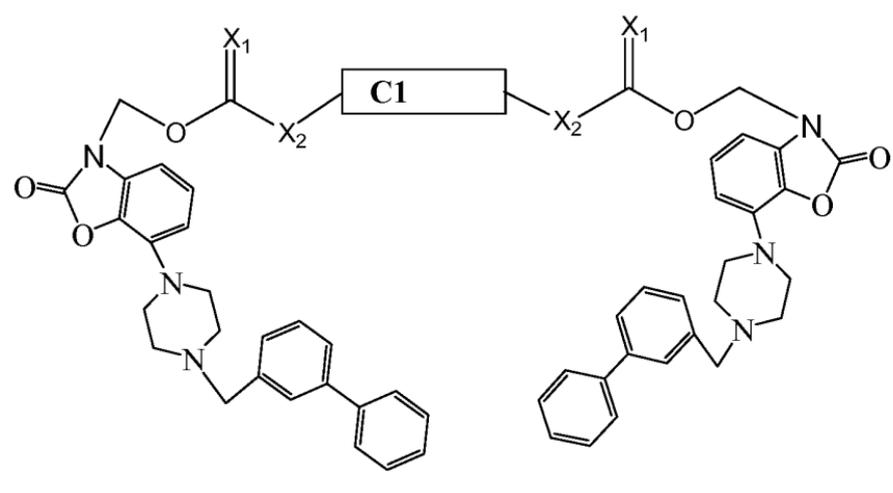
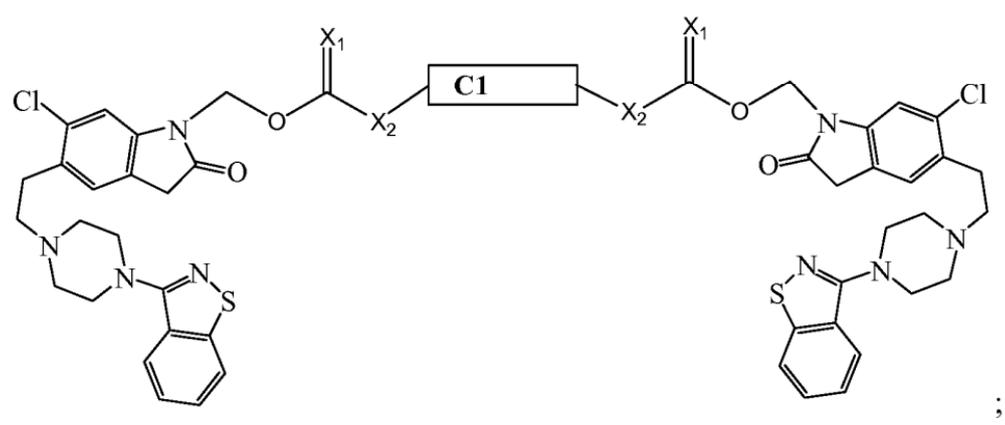
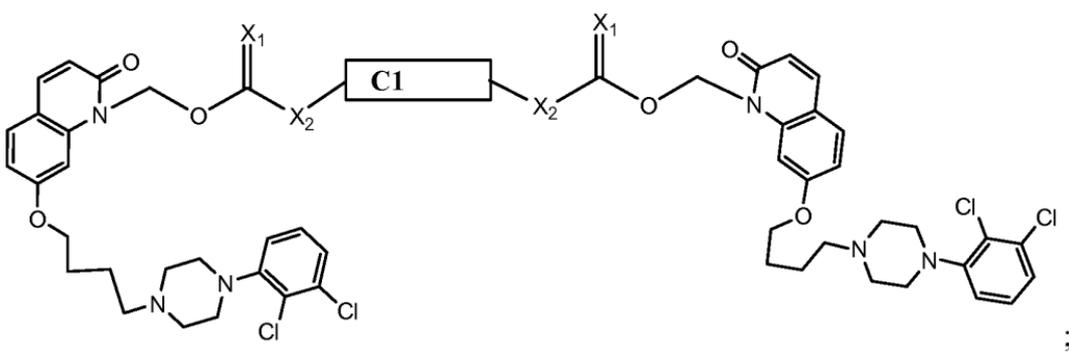
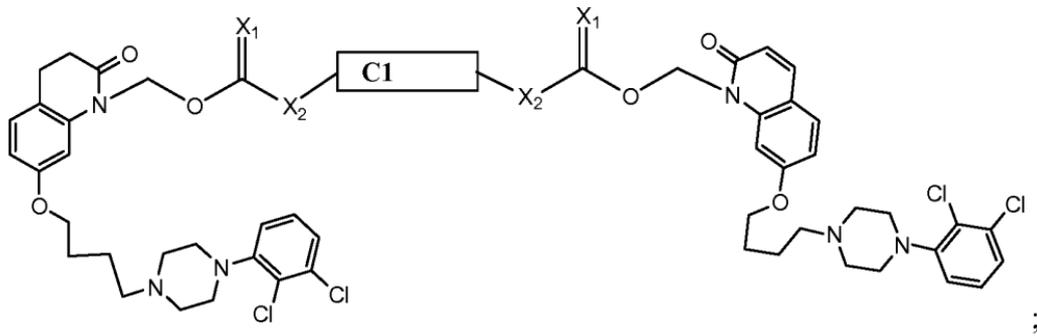
5. Un conjugado de profármaco de la reivindicación 1 que tiene la fórmula

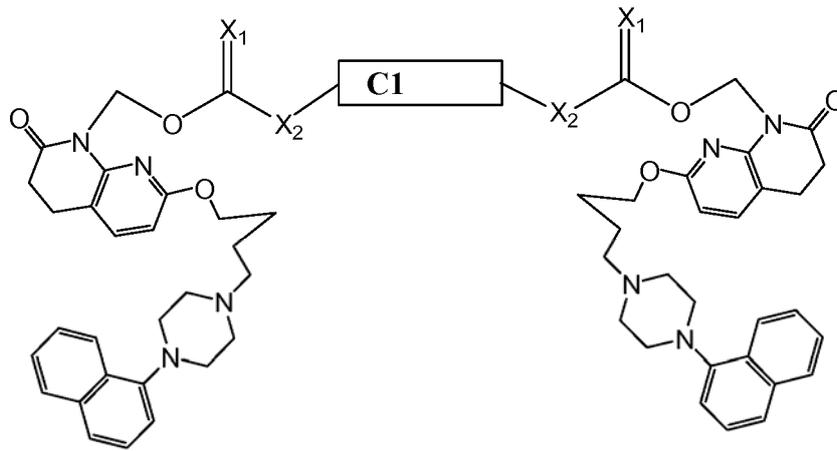


5 en la que PAF-1 y PAF-2 son cada uno, independientemente, un resto biológicamente activo seleccionado de las Tablas 1, 5, 12 y 14 como se definen en la reivindicación 1.

6. Un conjugado de profármaco de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



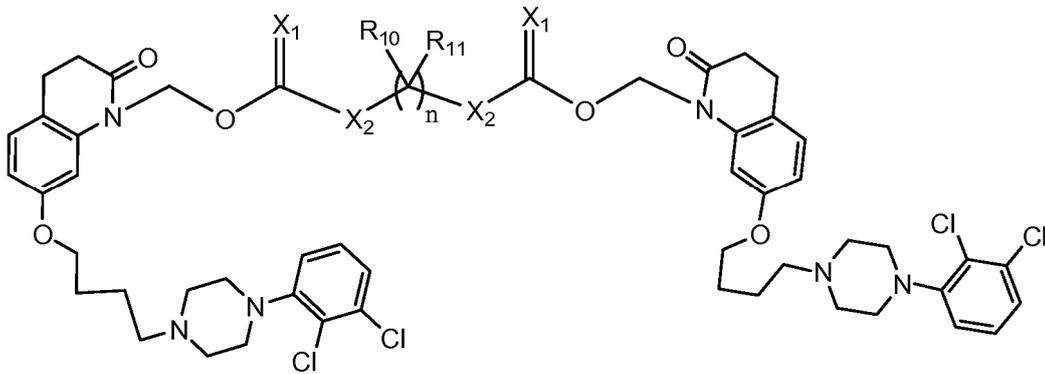




en las que h es 3.

7. Un conjugado de profármaco de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

5

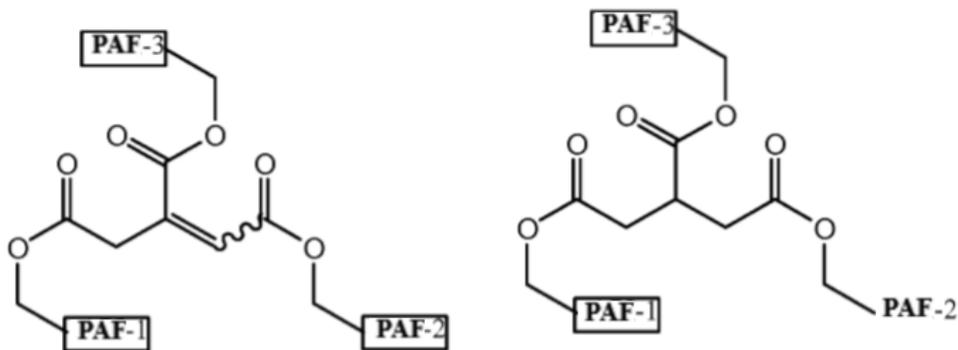


en la que n se selecciona entre 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 y 26.

8. El conjugado de profármaco de la reivindicación 1, en el que al menos uno de dichos PAF de la Fórmula I se selecciona de la Tabla 5, en el que la Tabla 5 es como se define en la reivindicación 1.

10

9. El conjugado de profármaco de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



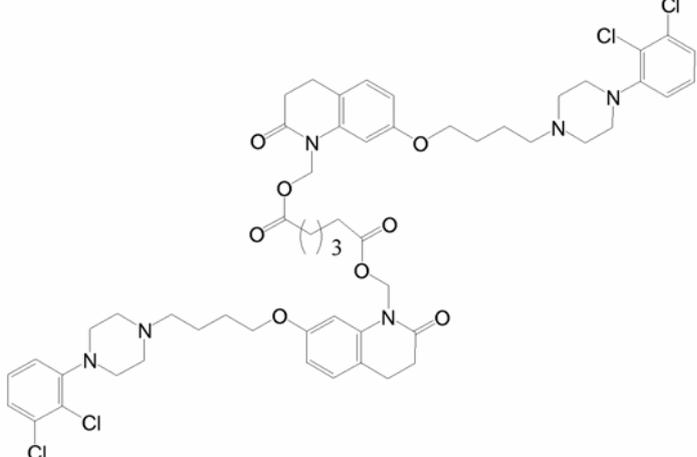
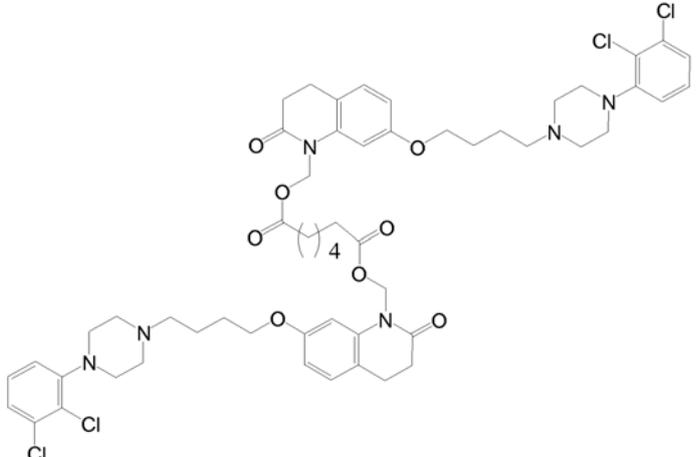
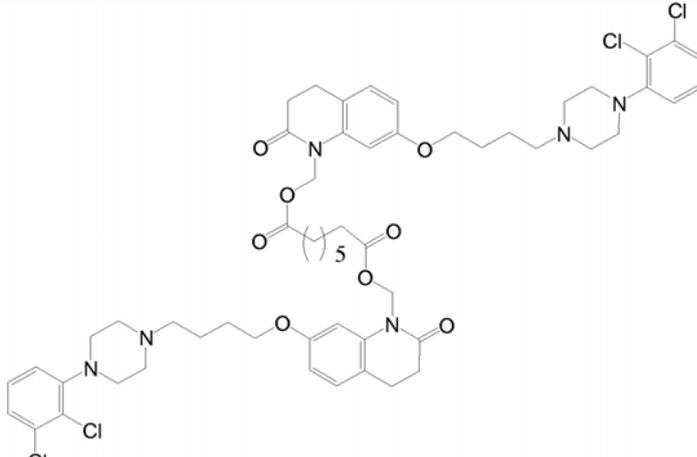
15

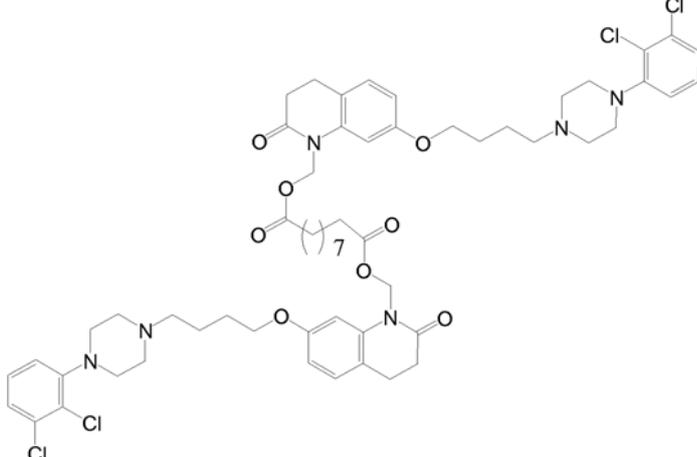
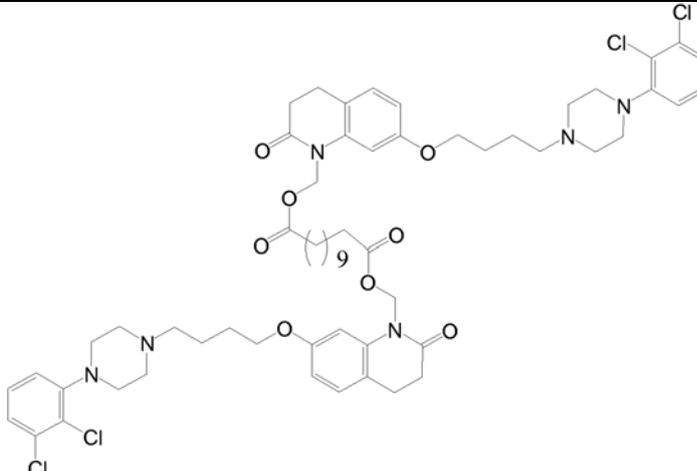
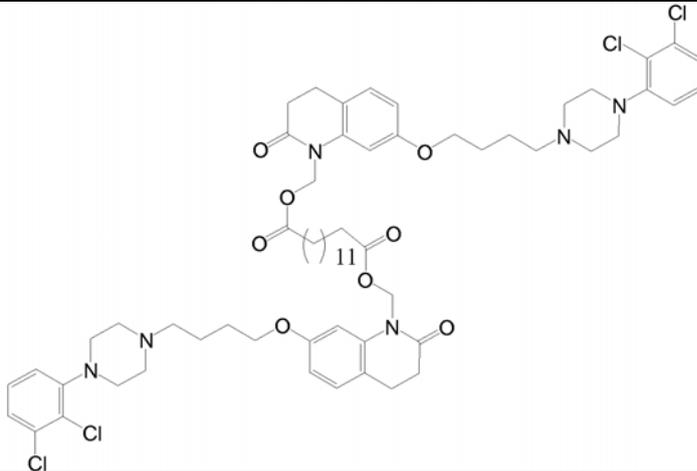
en las que PAF-1 es un resto biológicamente activo seleccionado de la Tabla 1; PAF-2 es un resto biológicamente activo seleccionado de la Tabla 1; y PAF-3 es un resto biológicamente activo seleccionado de la Tabla 1 y es igual o diferente a PAF-1 y PAF-2, en el que la Tabla 1 es como se define en la reivindicación 1.

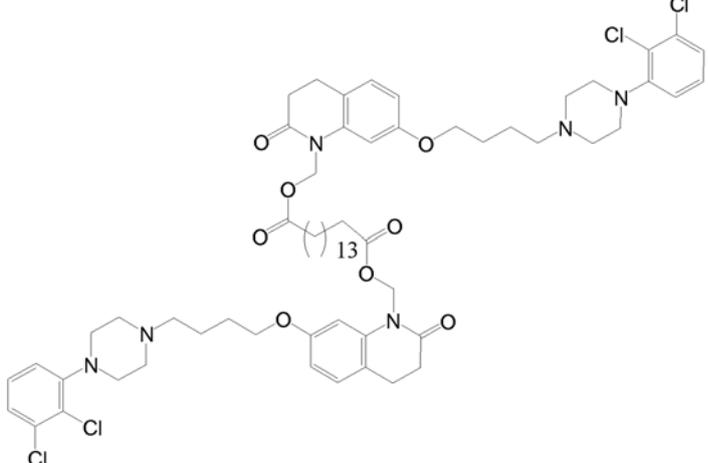
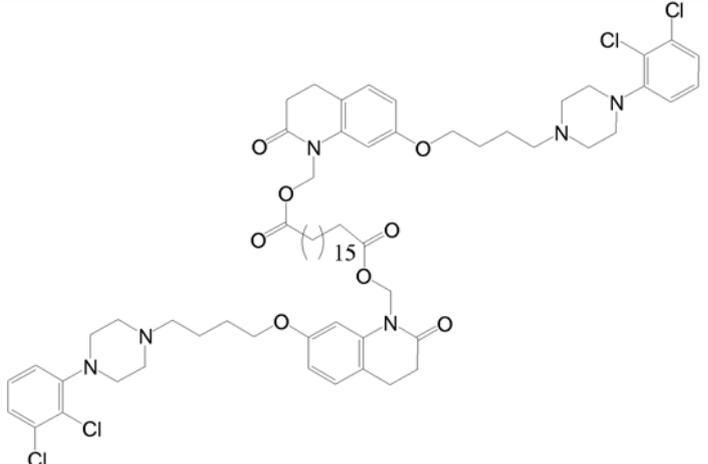
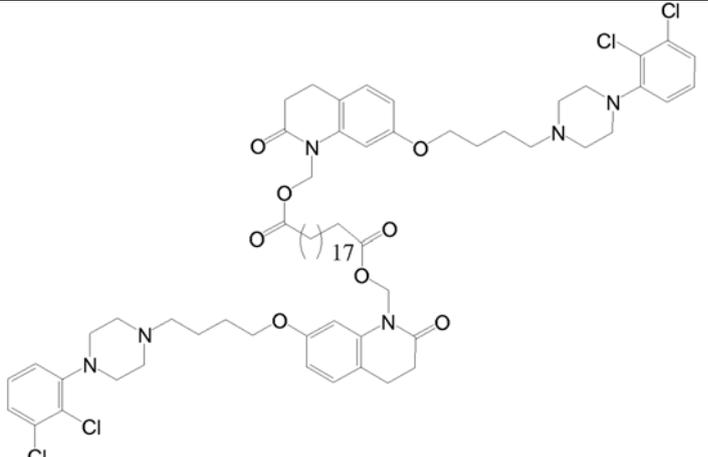
20

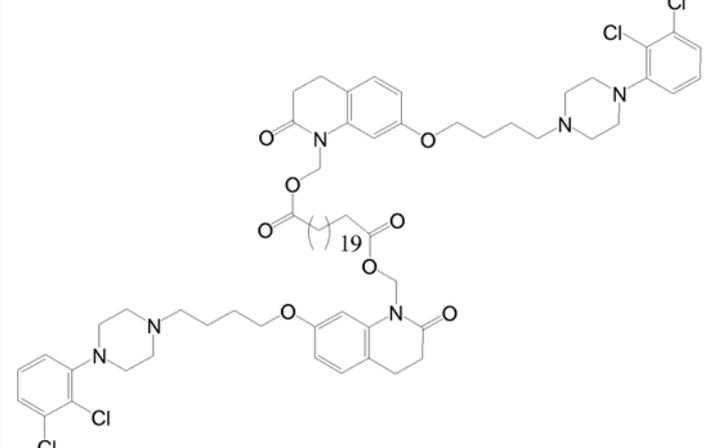
10. Un compuesto de profármaco de cualquier reivindicación anterior, para su uso en un método para la entrega sostenida de un fármaco parental a un paciente que comprende administrar el compuesto de profármaco, en el que tras la administración al paciente, la liberación del fármaco parental desde el profármaco es sostenida.
- 5 11. Un compuesto de profármaco para el uso de la reivindicación 10, en el que el fármaco parental está presente en el torrente sanguíneo del paciente durante un período seleccionado entre: al menos 12 horas, al menos 24 horas, al menos 36 horas, al menos 48 horas, al menos 4 días, al menos una semana y al menos un mes.
- 10 12. Un compuesto de profármaco para el uso de la reivindicación 10 en el que el profármaco tiene una solubilidad en agua inferior a un pH de referencia en comparación con la solubilidad en agua del fármaco parental en el mismo pH de referencia en el que el pH de referencia es un pH al cual el fármaco parental está esencialmente completamente protonado.
- 15 13. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el PAF se selecciona de la Tabla 14 y en la que la Tabla 14 es como se define en la reivindicación 1.
- 20 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 o 13 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico mediante la administración de dicho compuesto a un paciente que lo necesite.
15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, en el que dicho trastorno es esquizofrenia.
16. Un compuesto seleccionado de la tabla a continuación:

| Compuesto N.º | Estructura |
|---------------|------------|
| 1             |            |
| 2             |            |

| Compuesto N.º | Estructura  |
|---------------|---|
| 3             |  <p>Chemical structure of compound 3: A central molecule consisting of two 2,6-dichlorophenylpiperazine rings connected by a 1,4-bis(4-oxopiperidin-2-yl)benzene moiety. A central chain of three methylene groups is flanked by two carbonyl groups, with the central methylene group enclosed in parentheses and a subscript 3.</p> |
| 4             |  <p>Chemical structure of compound 4: Similar to compound 3, but the central chain consists of four methylene groups, with the central methylene group enclosed in parentheses and a subscript 4.</p>  |
| 5             |  <p>Chemical structure of compound 5: Similar to compound 3, but the central chain consists of five methylene groups, with the central methylene group enclosed in parentheses and a subscript 5.</p>   |

| Compuesto N.º | Estructura  |
|---------------|---|
| 6             |  <p>Chemical structure of compound 6. It features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system. At the 2-position, there is a carbonyl group (C=O) and a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) connected to an ester linkage (-O-C(=O)-). This ester is part of a chain containing a heptamethylene spacer, indicated by a circled '7' between two carbonyl groups. The chain continues to another ester linkage (-O-C(=O)-) which is connected to a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) and then to a nitrogen atom of a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a 2,3-dichlorophenyl group. At the 8-position of the tetrahydroquinoline ring, there is an ether linkage (-O-) connected to a butyl chain, which is also attached to a nitrogen atom of a second piperazine ring. This second piperazine ring is substituted with a 2,3-dichlorophenyl group.</p> |
| 7             |  <p>Chemical structure of compound 7. It is identical to compound 6, but the heptamethylene spacer in the ester chain is replaced by a nonamethylene spacer, indicated by a circled '9' between the two carbonyl groups.</p>   |
| 8             |  <p>Chemical structure of compound 8. It is identical to compound 6, but the heptamethylene spacer in the ester chain is replaced by an undecamethylene spacer, indicated by a circled '11' between the two carbonyl groups.</p>  |

| Compuesto N.º | Estructura  |
|---------------|---|
| 9             |  <p>Chemical structure of compound 9. It features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2(1H)-one core. The 6-position of the quinoline ring is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 8-position is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 2-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is part of a chain containing a 13-membered ring system. The 4-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to another carbonyl group, which is part of a chain containing a 13-membered ring system. The 13-membered ring system is a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2(1H)-one derivative.</p>    |
| 10            |  <p>Chemical structure of compound 10. It features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2(1H)-one core. The 6-position of the quinoline ring is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 8-position is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 2-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is part of a chain containing a 15-membered ring system. The 4-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to another carbonyl group, which is part of a chain containing a 15-membered ring system. The 15-membered ring system is a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2(1H)-one derivative.</p>  |
| 11            |  <p>Chemical structure of compound 11. It features a central 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2(1H)-one core. The 6-position of the quinoline ring is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 8-position is linked via an ether oxygen to a 4-(2,4-dichlorophenyl)piperazine group. The 2-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is part of a chain containing a 17-membered ring system. The 4-position of the quinoline ring is linked via a methylene group to another carbonyl group, which is part of a chain containing a 17-membered ring system. The 17-membered ring system is a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2(1H)-one derivative.</p> |

| Compuesto N.º | Estructura  |
|---------------|---|
| 12            |  <p>The chemical structure of compound 12 is a complex molecule featuring several interconnected rings and functional groups. It includes a central benzene ring substituted with a piperazine ring (bearing a 2,3-dichlorophenyl group) and a piperidine ring (bearing a 2,3-dichlorophenyl group). A long aliphatic chain connects these two rings. Additionally, there is a central chain containing a carbonyl group and a methylene group, with a '19' label indicating a specific carbon atom. The structure also features a quinoline-like system with a carbonyl group and a piperazine ring, and another quinoline-like system with a carbonyl group and a piperazine ring. The overall structure is highly symmetrical and complex.</p> |