

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 671**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2011 PCT/US2011/041830**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2011 WO11163594**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011 E 11798995 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2585066**

54 Título: **Profármacos de compuestos NH-acídicos: derivados de éster, carbonato, carbamato y fosfonato**

30 Prioridad:

24.06.2010 US 358348 P

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

28.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

ES 2 691 671 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 compuestos NH-acídicos: derivados de éster, carbonato, carbamato y fosfonato

5 **Antecedentes de la invención****(i) Campo de la invención**

La presente invención se refiere a profármacos de farmacóforos que contienen lactama.

10

(ii) Antecedentes de la invención

Los sistemas de suministro de fármacos son a menudo críticos para la administración segura y eficaz de un agente biológicamente activo. Posiblemente se aprecia mejor la importancia de estos sistemas cuando se toman en consideración el cumplimiento terapéutico y una dosificación consistente. Por ejemplo, una reducción de los requisitos de dosificación para un fármaco de cuatro veces al día a una sola dosis al día tendrá un valor significativo en lo relativo a asegurar el cumplimiento terapéutico y a la optimización de la terapia.

15

La optimización de la biodisponibilidad de un fármaco tiene muchos beneficios potenciales. Se reconoce generalmente que es deseable una dosificación menos frecuente para la comodidad del paciente y un cumplimiento terapéutico mejorado. Al prolongar el período durante el que se libera el fármaco, se espera una mayor duración de la acción por dosis. Por consiguiente, esto ocasionará una mejora general de los parámetros de dosificación, tales como tomar un fármaco una vez al día mientras que con anterioridad se necesitaban cuatro dosis al día o una dosificación una vez a la semana o incluso menos frecuente cuando con anterioridad se necesitaba una dosificación diaria. En la actualidad, muchos fármacos se dosifican una vez al día, pero no todos estos fármacos tienen propiedades farmacocinéticas que sean adecuadas para intervalos de dosificación de veinticuatro horas exactas. También sería beneficioso prolongar el período durante el que se liberan estos fármacos.

20

25

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

30

35

En un intento por abordar la necesidad de mejorar la biodisponibilidad, se han desarrollado varias tecnologías de modulación de la liberación de fármacos. Por ejemplo, se han derivatizado las 5,5-difenilimidazolidin-2,4-dionas escasamente solubles en profármacos de éster de fosfato para mejorar la solubilidad. (Stella et al., Patente de los Estados Unidos n.º 4.260.769, 1981). Se han usado recubrimientos entéricos como protector para agentes farmacéuticos en el estómago y han demostrado eficacia agentes activos microencapsulantes que usan microesferas proteínicas, liposomas o polisacáridos para suprimir la degradación enzimática del principio activo. También se han usado adyuvantes inhibidores de enzimas para impedir la degradación enzimática.

40

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

45

Si bien las tecnologías de microencapsulación y recubrimiento entérico confieren propiedades mejoradas de estabilidad y liberación temporal a las sustancias de agentes activos, estas tecnologías adolecen de varios inconvenientes. La incorporación del agente activo a menudo depende de la difusión en la matriz de microencapsulación, que puede no ser cuantitativa y puede complicar la reproducibilidad de la dosis. Además, los fármacos encapsulados dependen de la difusión fuera de la matriz o de la degradación de la matriz o de ambos, lo que depende en gran medida de las propiedades químicas y de la solubilidad en agua del agente activo. Por el contrario, las microesferas solubles en agua se hinchan en un grado infinito y, lamentablemente, pueden liberar el agente activo en descargas con poco agente activo disponible para la liberación sostenida. Además, en algunas tecnologías, el control del proceso de degradación necesario para la liberación del agente activo no es fiable. Por ejemplo, debido a que un agente activo con recubrimiento entérico depende del pH para liberar el agente activo y a que hay variaciones en el pH y el tiempo de residencia, es difícil controlar la velocidad de liberación.

50

55

60

Varios sistemas implantables de administración de fármacos han utilizado la unión de polipéptidos a fármacos. Además, se usan como implantes otros vehículos poliméricos grandes que incorporan fármacos en sus matrices para la liberación gradual del fármaco. Otra tecnología más combina las ventajas de la unión covalente de fármaco con la formación de liposomas, donde el principio activo se une a películas de lípidos altamente ordenadas.

65

Sin embargo, sigue habiendo necesidad de un sistema de administración de agente activo que sea capaz de

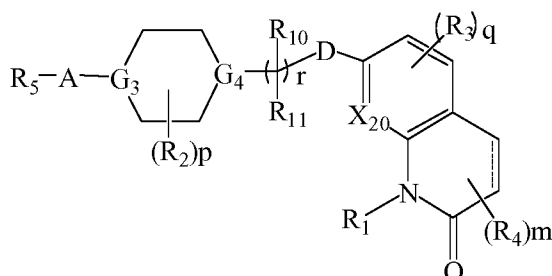
suministrar ciertos agentes activos que hasta ahora no se han formulado o son difíciles de formular en una formulación de liberación sostenida para la liberación durante un período de tiempo sostenido y que sea cómoda para la dosificación al paciente.

- 5 Existe una necesidad reconocida generalmente de liberación sostenida de fármacos que reduzca los requisitos de dosis diaria y que permita una liberación controlada y sostenida del fármaco parental y que también evite irregularidades en la liberación y formulaciones laboriosas encontradas con los métodos de liberación sostenida de disolución controlada típicos.

10 Sumario de la invención

La presente invención logra esto prolongando el periodo durante el que se libera y absorbe un fármaco parental que contiene lactama tras la administración al paciente y proporcionando una mayor duración de la acción por dosis que el fármaco parental en sí. En una realización, los compuestos adecuados para su uso en la invención son derivados de fármacos parentales que contienen lactama que están sustituidos en el átomo de nitrógeno con restos de profármaco. Preferentemente, los restos de profármaco son hidrófobos y reducen la polaridad y solubilidad del fármaco parental en condiciones fisiológicas.

En una realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



Fórmula XIA

o isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos; en donde

----- representa un enlace simple o doble;

m y q se seleccionan independientemente entre 0, 1 y 2;

p se selecciona entre 0, 1, 2 o 3;

R₁ es -C(O)OR₂₁;

R₂₁ es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido;

R₂ se selecciona entre ausente, hidrógeno, halógeno, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₁-, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

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

A se selecciona entre ausente, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, -S-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -S(O)[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -S(O)₂[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -O[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -N(R₃₀)-, -N(R₃₀)[C(R₃₁)(R₃₂)]_u-, -[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -C(O)[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, cada u es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

D se selecciona entre ausente, -O-, -NR₃₃-, -C(R₃₄)(R₃₅)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-;

cada R₃, R₄, R₅, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ y R₃₅ se selecciona independientemente entre ausente, hidrógeno, halógeno, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₁-, -C(O)R₁₀, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente ausente, hidrógeno, halógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido; como alternativa, dos R₁₀ y R₁₁ junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros adicional opcionalmente sustituido;

cada G₃ y G₄ se selecciona independientemente entre -N-; y,

X₂₀ es -C(R₁₀)- o -N-;

en donde el término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radiales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado 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, hidroxí, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático, en donde el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

La divulgación proporciona además un método para el suministro sostenido de un fármaco parental mediante la administración de un conjugado del fármaco parental con un resto lábil, en donde el conjugado está representado por el compuesto anterior.

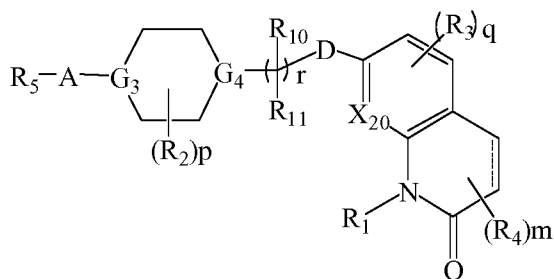
5 **Breve descripción del dibujo**

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la invención será evidente de la siguiente descripción más particular de las realizaciones preferidas de la invención, como se ilustra en el dibujo adjunto en el que los caracteres con la misma referencia se refieren a las mismas partes a lo largo de las diversas vistas. El dibujo no está representado necesariamente a escala, en su lugar se pone énfasis en ilustrar los principios de la invención.

La figura: Concentración plasmática de deshidroaripiprazol tras la administración PO de (10 mg/kg) de compuesto 323, 331 y deshidroaripiprazol a ratas.

15 **Descripción detallada de la invención**

En una realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



Fórmula XIA

o isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos; en donde

----- representa un enlace simple o doble;

m y q se seleccionan independientemente entre 0, 1 y 2;

p se selecciona entre 0, 1, 2 o 3;

R₁ es -C(O)OR₂₁;

R₂₁ es alquilo, alquilo sustituido, alquenoil o alquenoil sustituido;

R₂ se selecciona entre ausente, hidrógeno, halógeno, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₁-, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

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

A se selecciona entre ausente, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, -S-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -S(O)[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -S(O)₂[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -O[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -N(R₃₀)-, -N(R₃₀)[C(R₃₁)(R₃₂)]_u-, -[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -C(O)[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, cada u es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

D se selecciona entre ausente, -O-, -NR₃₃, -C(R₃₄)(R₃₅)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-;

cada R₃, R₄, R₅, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ y R₃₅ se selecciona independientemente entre ausente, hidrógeno, halógeno, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₁-, -C(O)R₁₀, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente ausente, hidrógeno, halógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido; como alternativa, dos R₁₀ y R₁₁ junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros adicional opcionalmente sustituido;

cada G₃ y G₄ se selecciona independientemente entre -N-; y,

X₂₀ es -C(R₁₀)- o -N-;

en donde el término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radiales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado seleccionado entre: halo, alquilo, alquenoil, alquinoil, 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, heterociclilo y alifático, en donde el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

En una realización, los compuestos de la invención son menos solubles y son preferentemente al menos un orden de

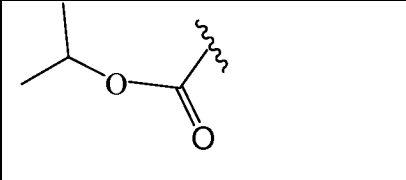
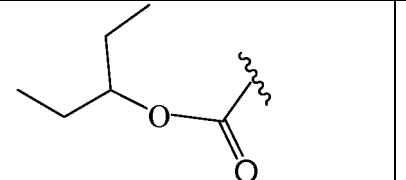
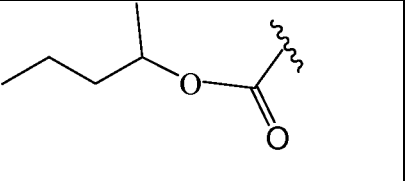
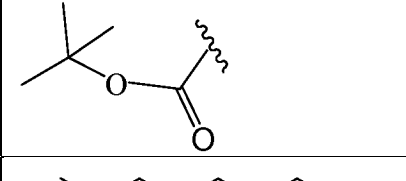
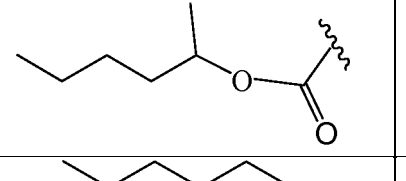
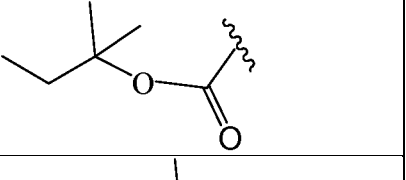
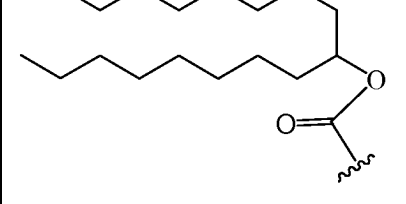
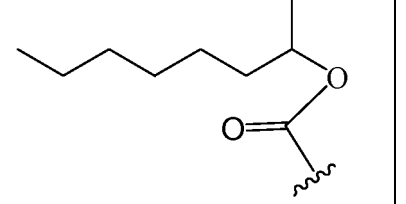
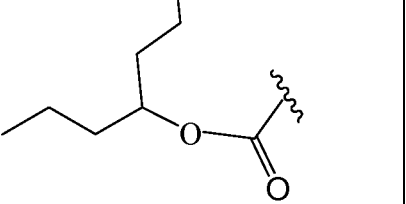
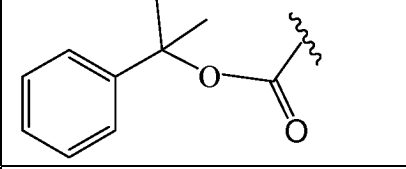
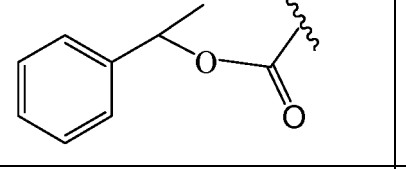
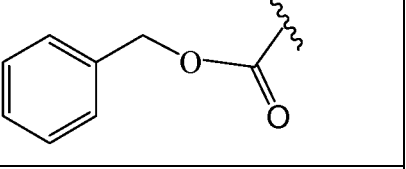
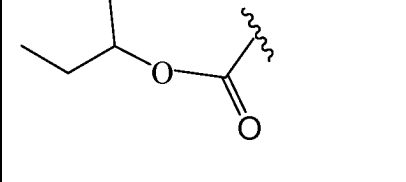
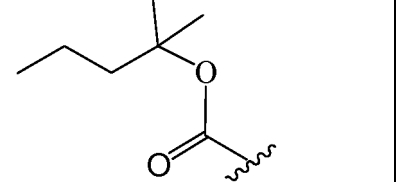
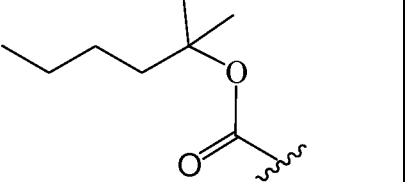
magnitud menos solubles, en comparación con el fármaco parental del que proceden. En una realización, los compuestos de la invención tienen una solubilidad en agua de menos de aproximadamente 0,5 mg/ml, preferentemente, menos de aproximadamente 0,1 mg/ml, preferentemente, menos de aproximadamente 0,01 mg/ml, preferentemente, menos de aproximadamente 0,001 mg/ml, preferentemente, menos de aproximadamente 0,0001 mg/ml y aún más preferentemente, menos de aproximadamente 0,00001 mg/ml cuando se mide la solubilidad en un tampón fosfato (pH 7,4) a temperatura ambiente.

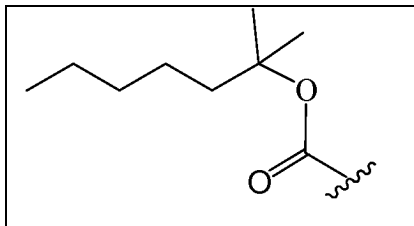
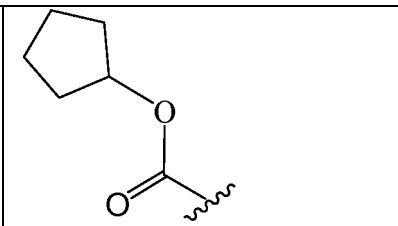
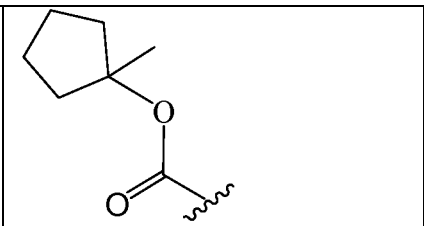
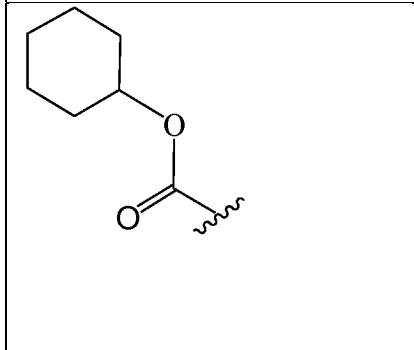
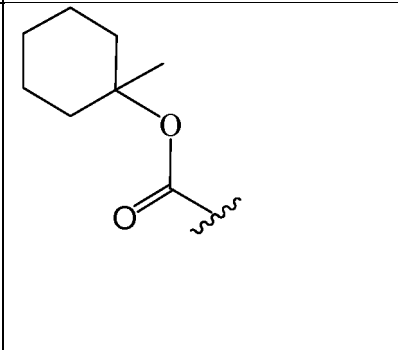
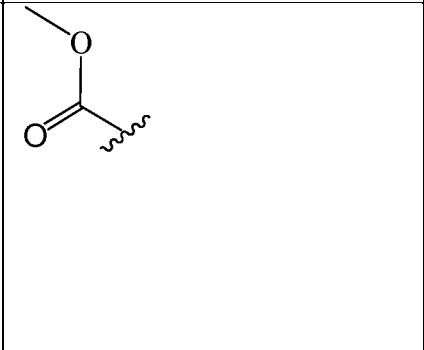
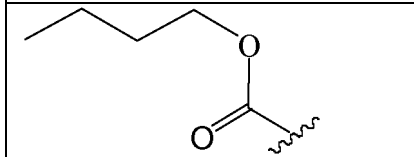
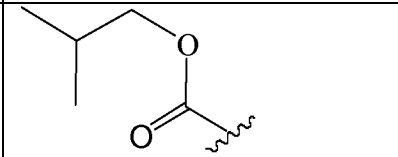
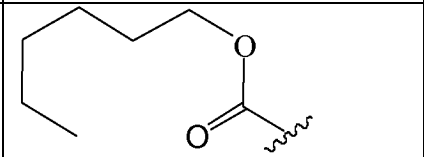
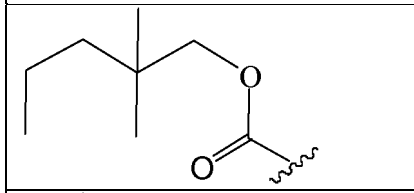
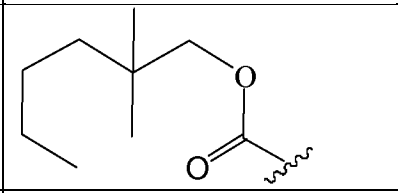
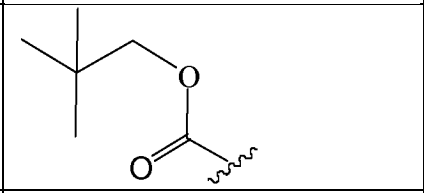
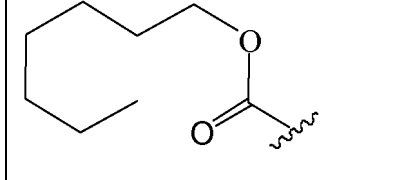
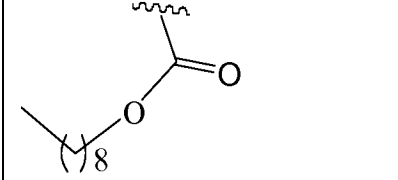
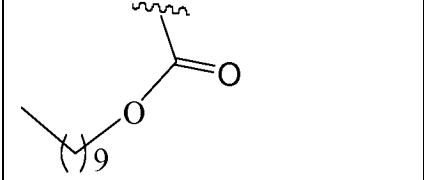
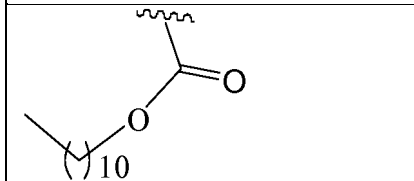
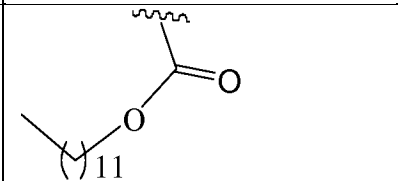
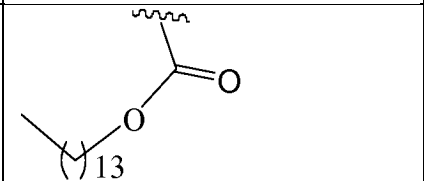
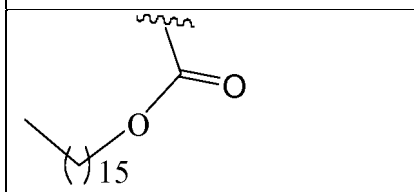
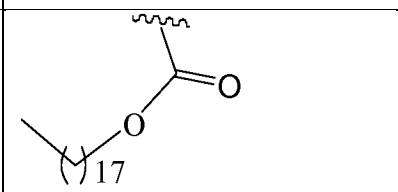
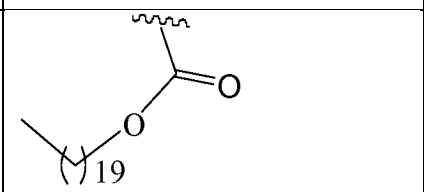
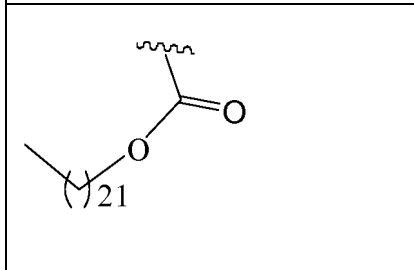
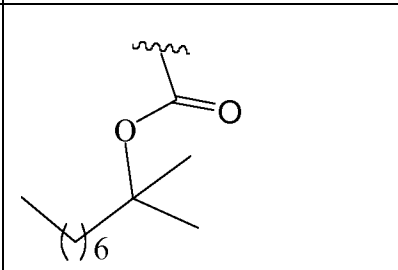
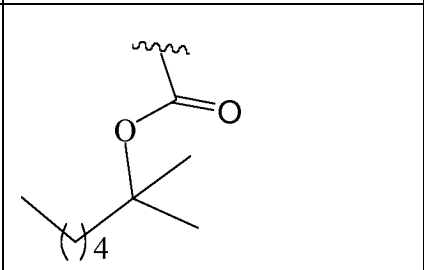
En una realización preferida, un compuesto de la invención proporciona la liberación sostenida del fármaco parental durante horas, días, semanas o meses cuando se administra, por ejemplo, por vía oral o parenteral, a un sujeto. Por ejemplo, los compuestos pueden proporcionar la liberación sostenida del 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 desear quedar ligados a una teoría, se cree que los compuestos de la invención forman un depósito insoluble su administración parenteral, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular o intraperitoneal. En una realización, un profármaco de la invención puede comprender además un sistema de suministro de liberación sostenida para proporcionar protección adicional al profármaco frente a la degradación enzimática o química.

La divulgación también proporciona un método para el suministro sostenido de un fármaco parental que contiene lactama a un sujeto que lo necesite. Cada uno de estos grupos contiene 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 en donde el profármaco tiene una solubilidad reducida en condiciones fisiológica en comparación con el fármaco parental y posibilita niveles terapéuticos sostenidos más prolongados del fármaco parental después de la administración que los niveles observados después de la administración del fármaco parental. En una realización preferida, el grupo N-H amídico tiene un pKa de aproximadamente 5 a aproximadamente 22, preferentemente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 21 y preferentemente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20.

En una realización preferida, R₁ se selecciona de la tabla 1, 4 o 5.

Tabla 1

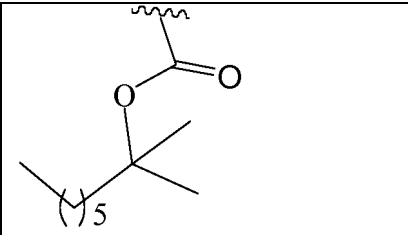
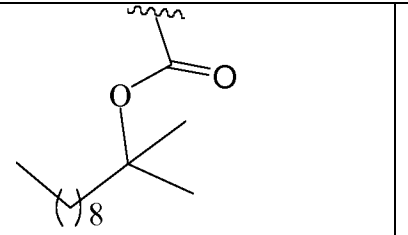
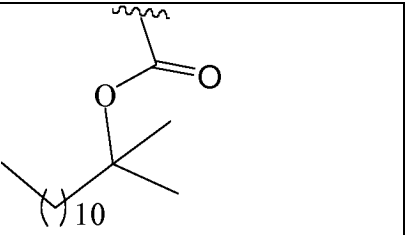
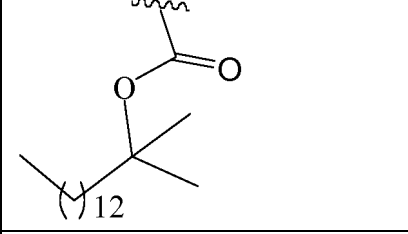
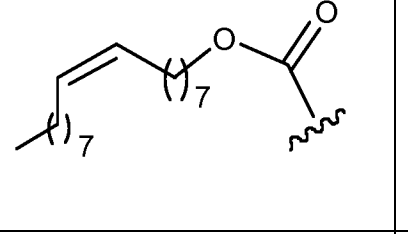
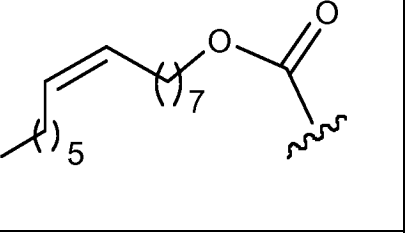
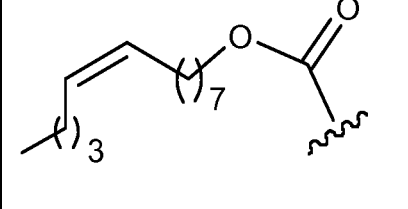
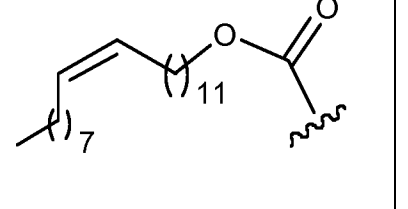
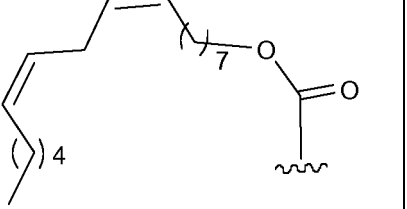
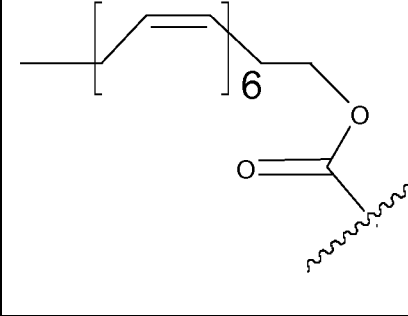
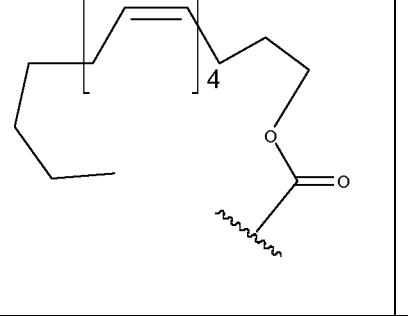
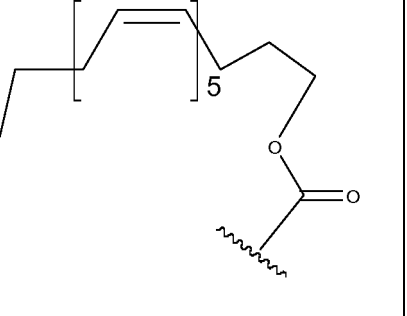
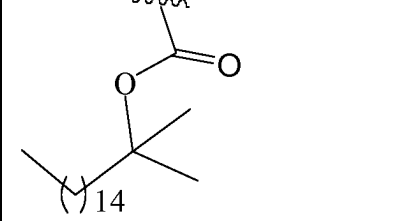
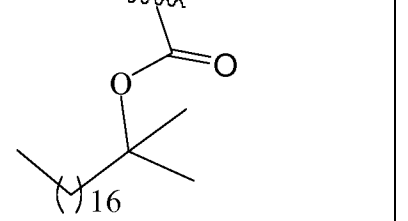
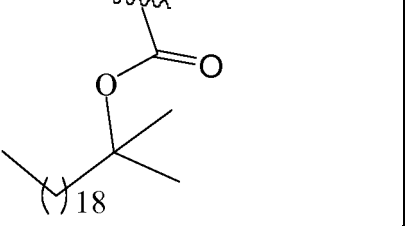
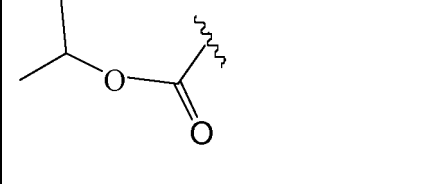
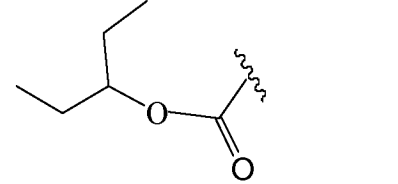
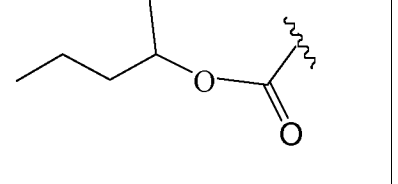
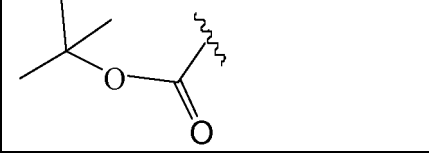
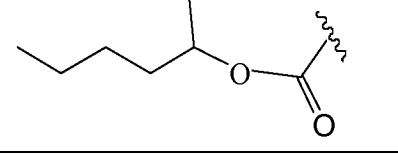
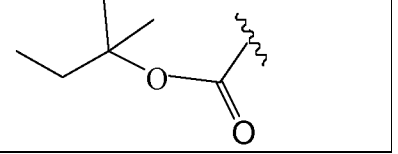
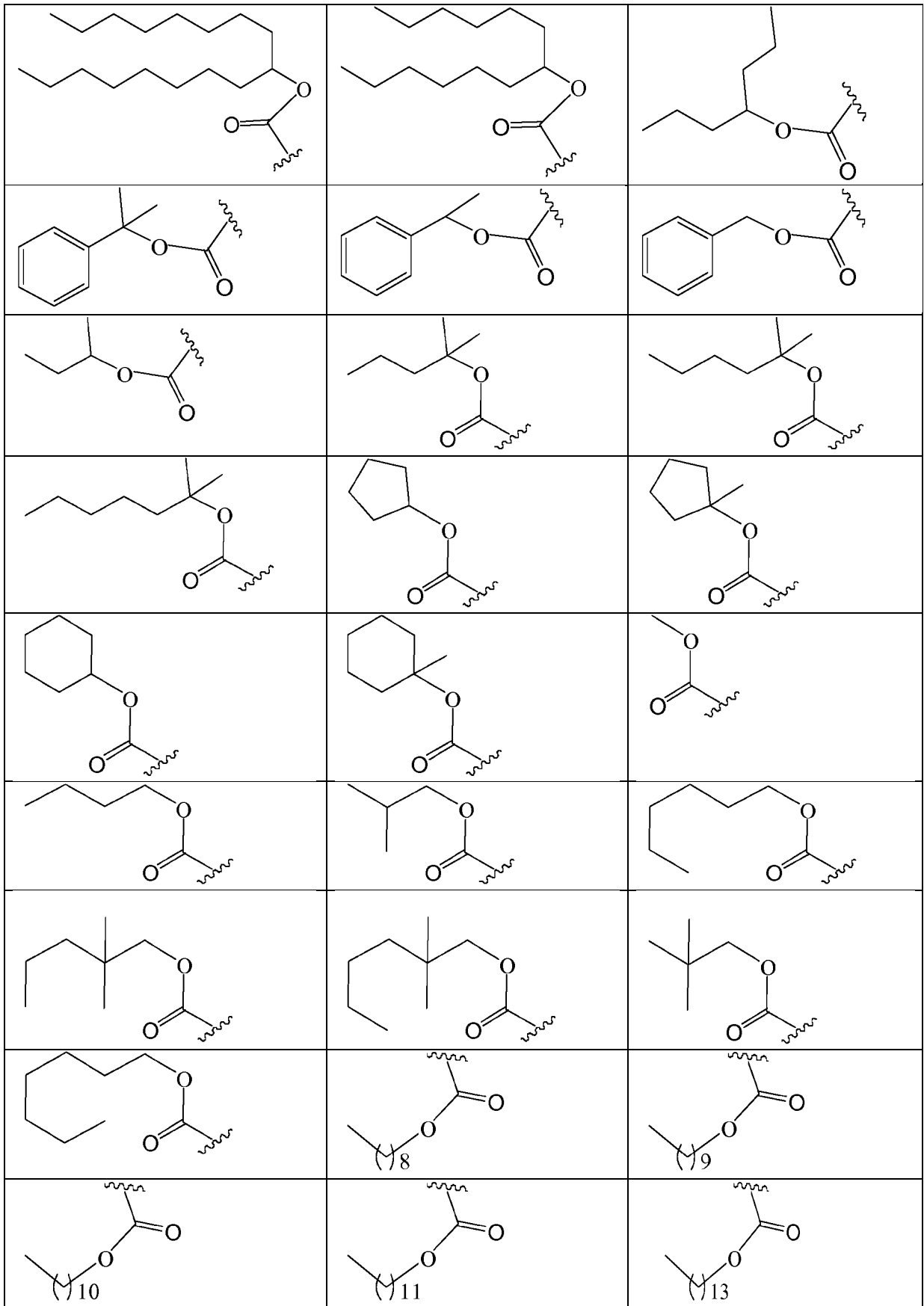
		
		
		
		
		

Tabla 4



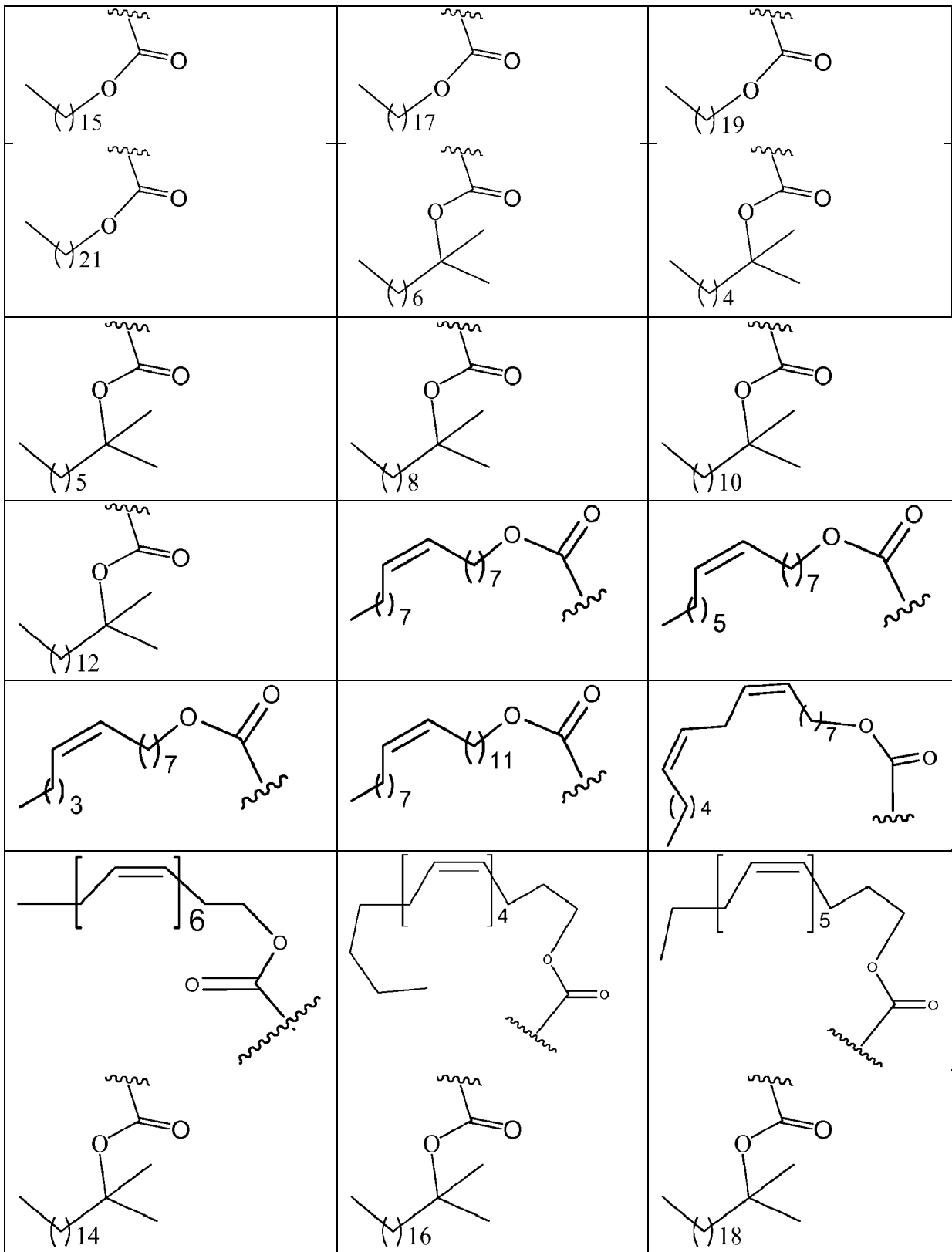
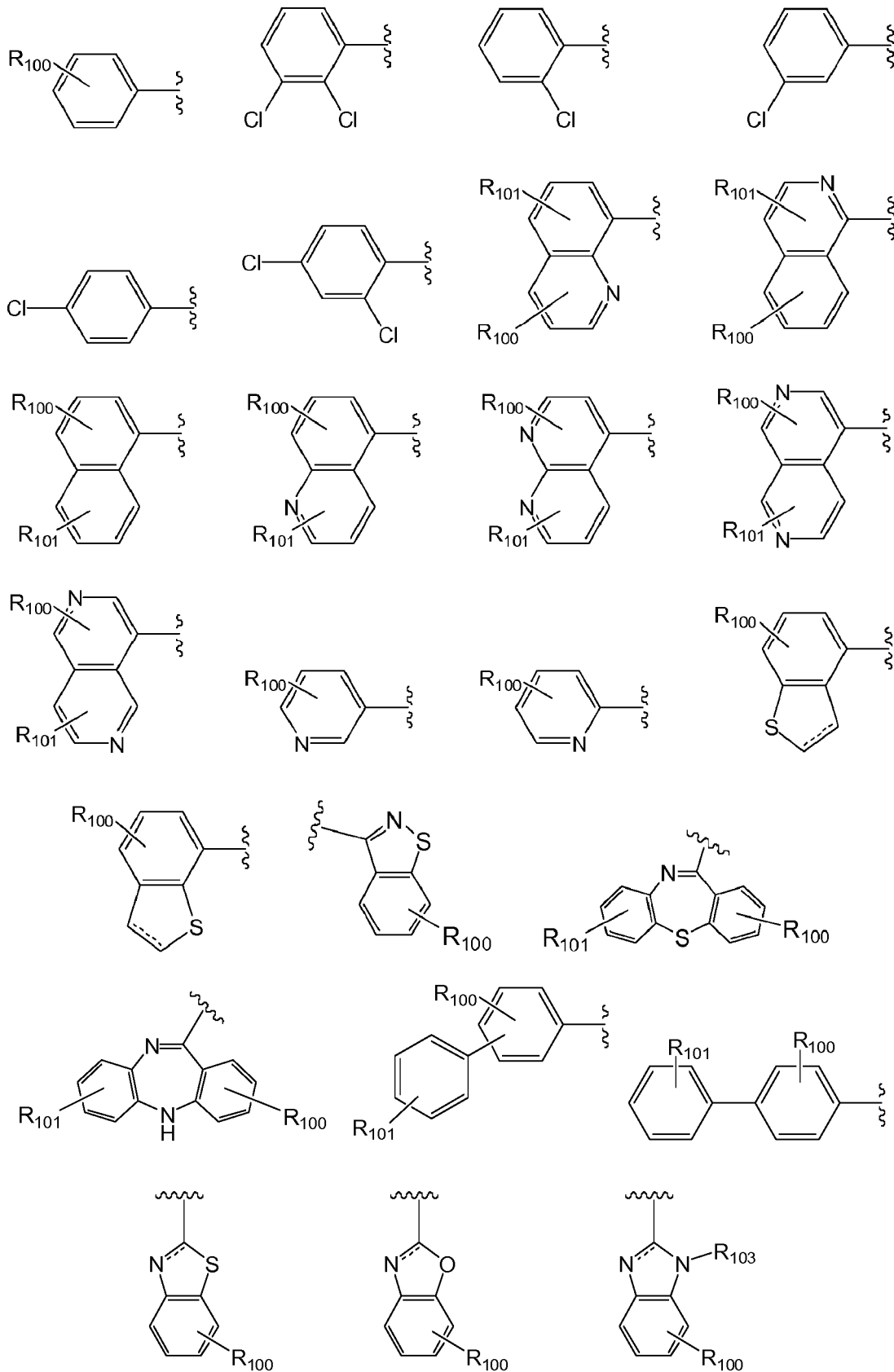


Tabla 5

en donde cada j es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27.

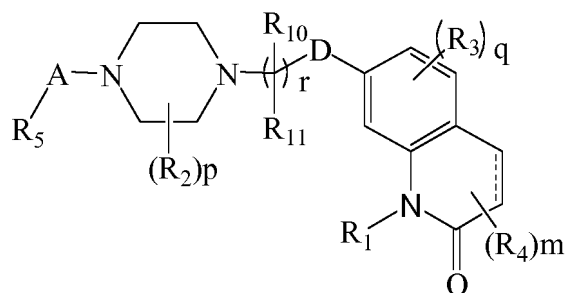
5

En una realización preferida, el resto R_5 es un grupo arilo o heteroarilo seleccionado entre:



5 en donde R₁₀₀, R₁₀₁, y R₁₀₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido y arilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido.

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

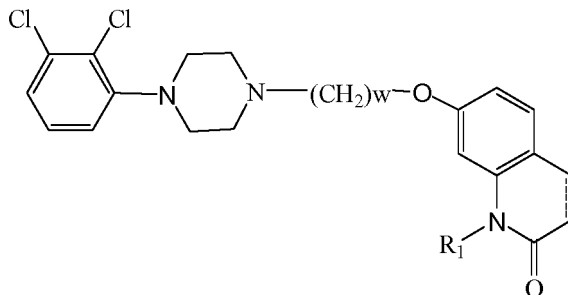


5

Fórmula XIB

en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₀, R₁₁, A, D, m, p y q son como se han definido anteriormente.

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

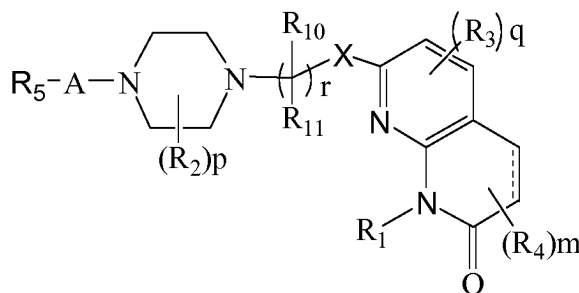


15

Fórmula XIC

en donde R₁, es como se ha definido anteriormente; y w es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11.

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

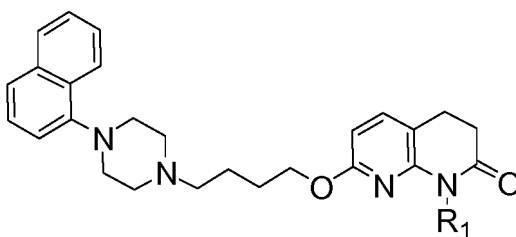


25

Fórmula XIJ

en donde, X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A, D, p, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido anteriormente.

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



Fórmula XIX

en donde R₁, es como se ha definido anteriormente.

- 5 En una realización preferida, un compuesto se selecciona de la tabla XI-XII. Una realización más preferida es un compuesto de la tabla XI-XII, en donde R₁ se selecciona de la tabla 1 o 4.

Tabla XI-XII

XI-1		XI-5	
XI-2		XI-6	

- 10 En una realización más preferida, se divulgan profármacos de aripiprazol. (Fórmula 1 de la tabla XI-XII). En una realización más preferida, se divulga un compuesto de fórmula 1, en donde R₁ se selecciona de la tabla 1. En una realización más preferida, se divulga un compuesto de fórmula 1, en donde R₁ se selecciona de la tabla 4.
- 15 En una realización más preferida, se divulgan profármacos de deshidroaripiprazol. (Fórmula 2 de la tabla XI-XII). En una realización más preferida, se divulga un compuesto de fórmula 2, en donde R₁ se selecciona de la tabla 1. En una realización más preferida, se divulga un compuesto de fórmula 2, en donde R₁ se selecciona de la tabla 4.

- 20 Los compuestos representativos de acuerdo con la invención son los seleccionados de las tablas A, B y F a continuación y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:

Tabla A

29		57	
44		58	

45		59	
46		60	
47		61	
48		62	
75			
87.		89.	
88.		90.	

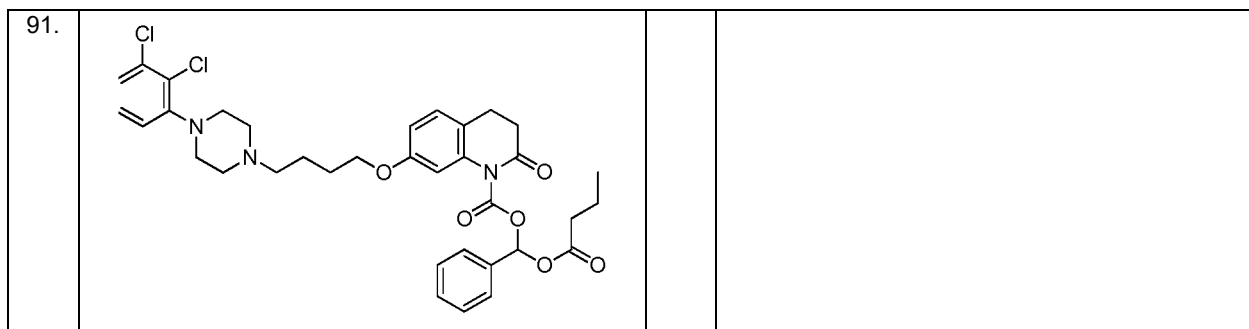
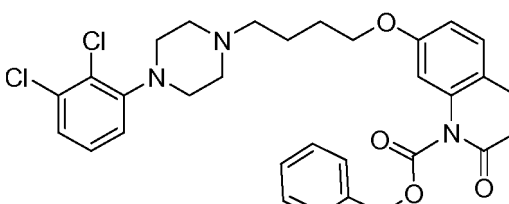
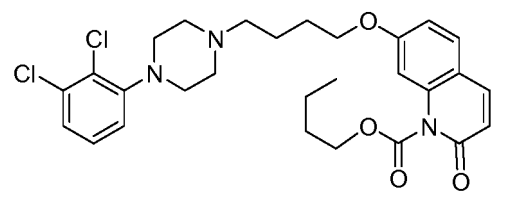
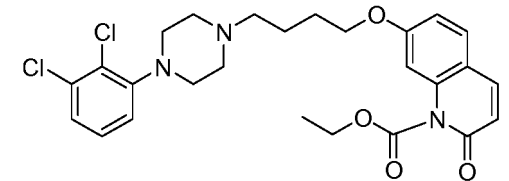
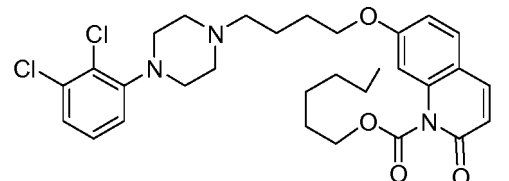
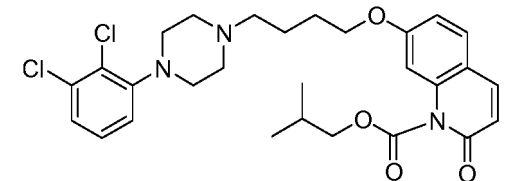
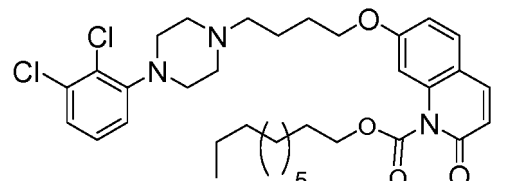
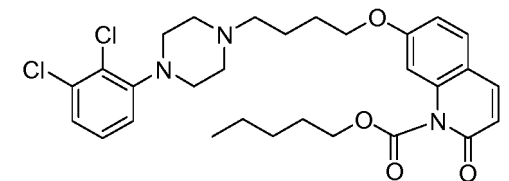
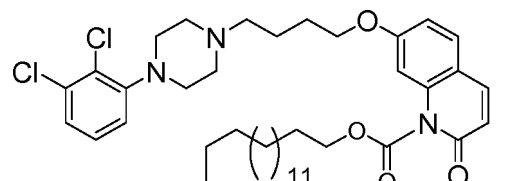
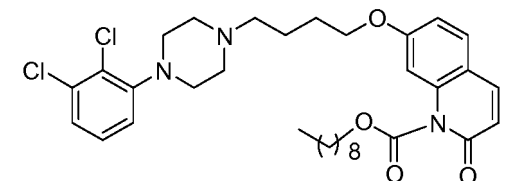
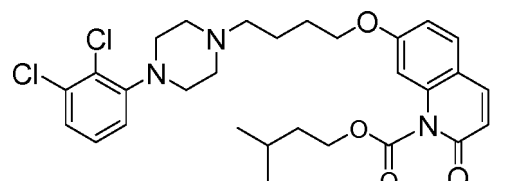
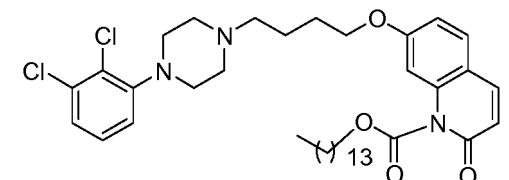
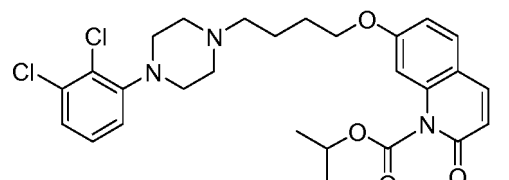


Tabla B

128		157	
143		158	
144		159	
145		160	
146		161	
147		174	

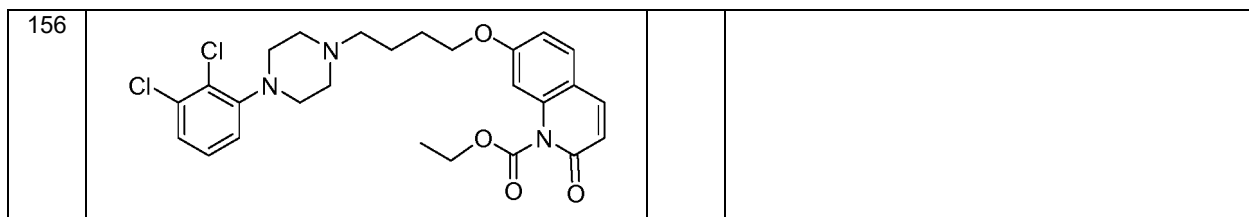
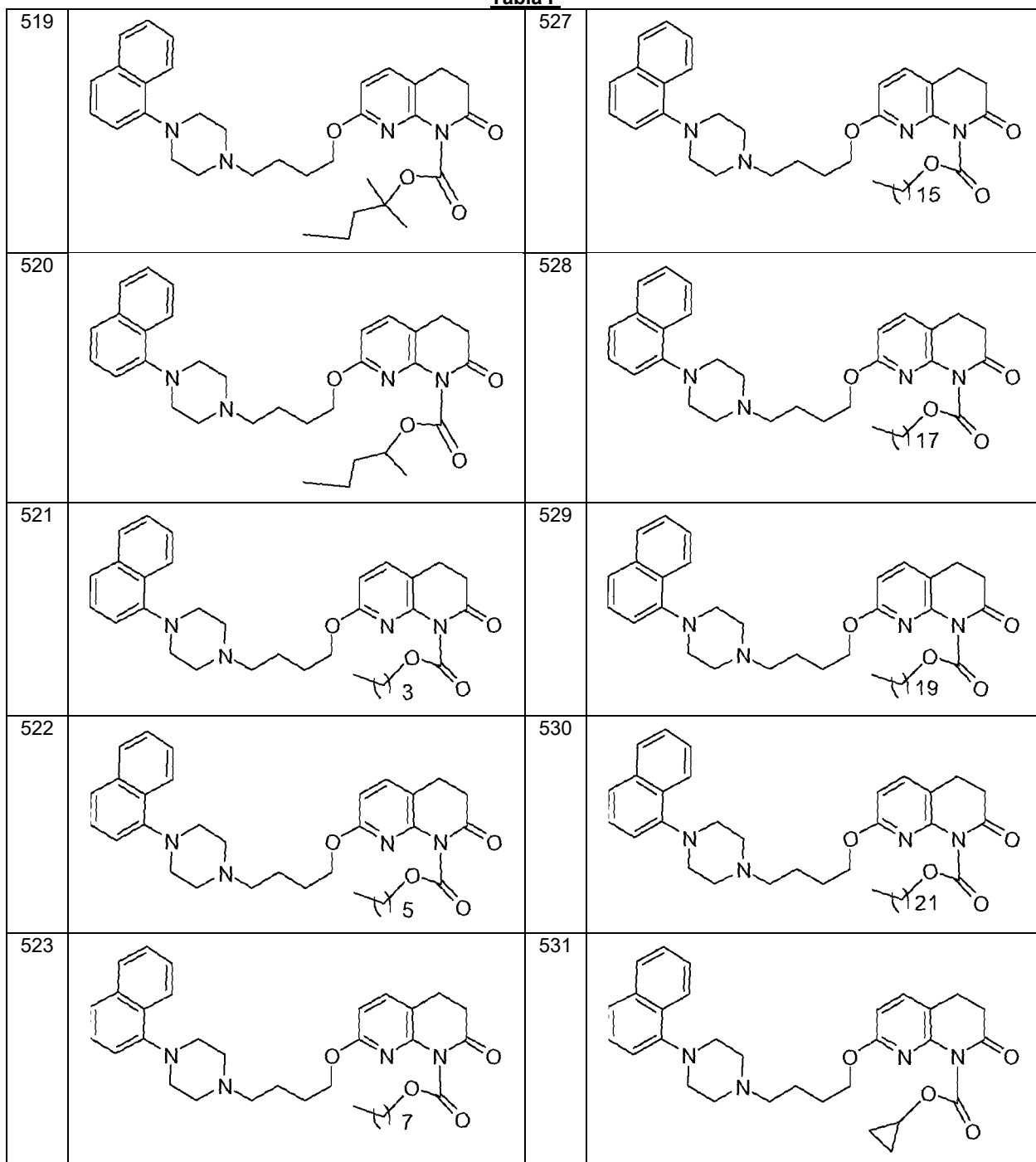
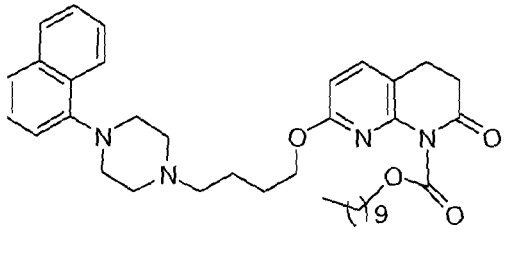
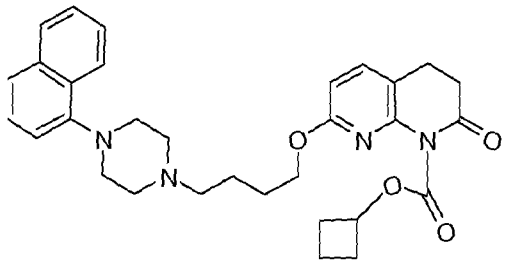
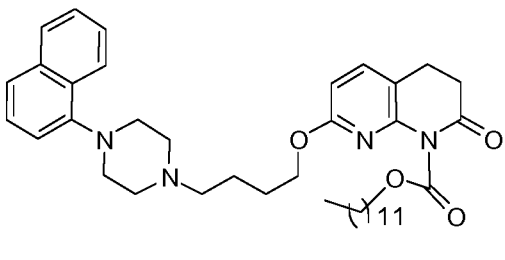
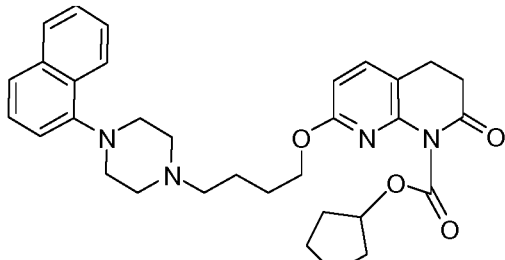
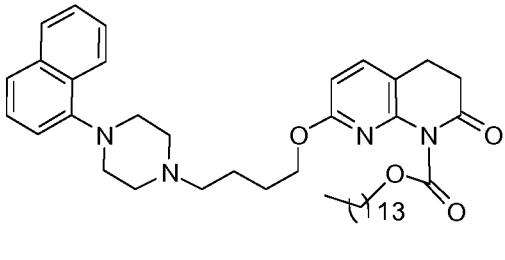
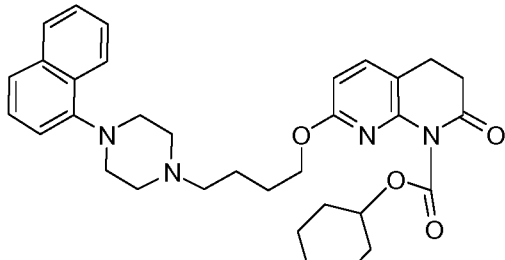


Tabla F

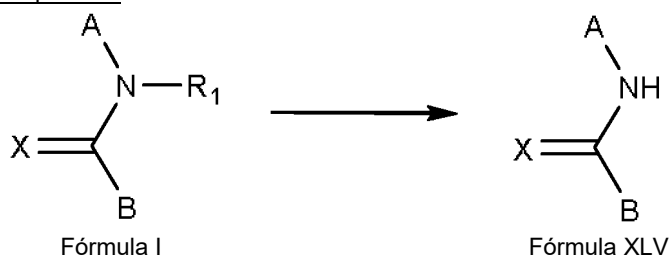


524		532	
525		533	
526		534	

Los compuestos de fórmula XI y en particular los compuestos de las tablas A y B son útiles para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo esquizofrenia, manía, ansiedad y enfermedad bipolar. Estos compuestos proporcionan liberación sostenida de los farmacóforos parentales mediante la escisión del resto lábil, R₁.

5

Esquema 1



en donde A y B, junto con el -HNC(X)- al que están unidos forman un fármaco parental; X es O; y R¹ es como se ha definido anteriormente.

10

La divulgación se refiere además al suministro controlado de un compuesto de fórmula XLV mediante la administración de un compuesto de fórmula I como se muestra en el esquema I. Tras la administración de un compuesto de fórmula I, el resto lábil R₁ puede escindirse enzimáticamente, químicamente o a través de un metabolismo de primera fase, dando un compuesto de fórmula XLV. Sin quedar ligados a teoría alguna, se postula que para algunos de los compuestos de fórmula I, la liberación de un compuesto de fórmula XLV tras la escisión del resto R₁ da como resultado un agente terapéicamente activo. Por ejemplo dicho principio activo puede ser aripiprazol, ziprasidona o bifeprunox. En una realización, la liberación sostenida comprende una cantidad terapéicamente eficaz de un compuesto de fórmula XLV en el torrente sanguíneo del paciente durante un periodo de al menos aproximadamente 8, preferentemente de al menos aproximadamente 12, más preferentemente de al menos aproximadamente 24 y aún más preferentemente de al menos aproximadamente 36 horas tras la administración de un compuesto de fórmula I. En una realización, el compuesto de fórmula XLV está presente en el torrente sanguíneo del paciente durante un periodo seleccionado entre: al menos 48 horas, al menos 4 días, al menos una semana y al menos un mes. En una realización, un compuesto de fórmula I se administra mediante inyección.

15

20

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

20 Definiciones

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

La expresión "grupo alifático" o "alifático" se refiere a un resto no aromático que puede estar saturado (por ejemplo, enlace simple) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico, contener carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o no sustituido. Además de grupos de hidrocarburo alifático, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Dichos grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido y cicloalquilo sustituido o sin sustituir como se describen en el presente documento.

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 incluye grupos tales como alcanonoilo (C₁-C₆) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-ona-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranonoilcarbonilo, etc.), aronoilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroaronoilo (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 de alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser uno cualquiera de los grupos descritos en las respectivas definiciones. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes enumerados más adelante en la definición de "sustituido" o la porción de alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituida como se ha descrito anteriormente en la lista de sustituyentes preferidos y más preferidos, respectivamente.

Se pretende que el término "alquilo" incluya radicales/grupos hidrocarburo tanto ramificados como de cadena lineal, sustituidos o sin sustituir que tienen el número de carbonos especificado. Los grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₁-C₂₄"), preferentemente, de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferentemente, de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄"), preferentemente, de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₉-C₂₄"). Otros grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono ("C₁-C₈") tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₁-C₆") o tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono ("C₁-C₃"). Algunos ejemplos de radicales alquilo C₁-C₆ incluyen, pero sin limitación, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo y *n*-hexilo.

El término "alquenilo" 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 ("C₂-C₂₄"), preferentemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferentemente, de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄") y preferentemente, de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₉-C₂₄"). Otros radicales alquenilo preferidos son radicales "alquenilo inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono

("C₂-C₁₀") tales como etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los radicales alqueno inferior preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₂-C₆"). Las expresiones "alqueno" y "alqueno inferior", abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z".

- 5 El término "alquino" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Dichos radicales contienen preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C₂-C₂₄"), preferentemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferentemente, de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄") y preferentemente, de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₉-C₂₄"). Otros radicales alquino preferidos son
- 10 radicales "alquino inferior" que tienen de aproximadamente 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 ("C₂-C₆").

- 15 El término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono ("C₃-C₁₂"). 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.

- 20 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 estar conjugados o no) pueden llamarse "cicloalquendieno". Son radicales cicloalqueno más preferidos los radicales "cicloalqueno inferior" que tienen de cuatro a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

- 25 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, etileno, propileno, butileno, 3-metil-pentileno y 5-etil-hexileno.

- 30 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, indica un grupo divalente derivado de un resto hidrocarburo de cadena línea o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etenileno, 2-propenileno, 2-butenileno, 1-metil-2-buten-1-eno y similares.

- 35 El término "alquino", como se usa en el presente documento, indica un grupo divalente derivado de un resto hidrocarburo de cadena línea o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquino representativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, propinileno, 1-butenileno, 2-metil-3-hexinileno y similares.

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

- 45 El término "alcoxilquilo" se refiere a radicales alquilo que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, es decir, forman radicales monoalcoxilquilo y dialcoxilquilo.

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

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

El término "heteroarilo" se refiere a radicales heterocíclicos 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, tiazolilo (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 heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) etc.; un grupo heterocíclico monocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.) etc.; un grupo heterocíclico monocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares.

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

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

Por simplicidad, los restos químicos que se definen y a los que se hace referencia a todo lo largo del documento pueden ser restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o restos multivalentes en las circunstancias estructurales adecuadas claras para los expertos en la materia. Por ejemplo, un resto "alquilo" puede referirse a un

radical monovalente (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$) o en otros casos, un resto enlazador bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la materia comprenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquileo". De forma similar, en circunstancias en las que se requieren restos divalentes y se indican como que son "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alqueno", "alquino", "alifático" o "cicloalquilo", los expertos en la materia comprenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alqueno", "alquino", "alifático" o "cicloalquilo" se refieren al resto divalente correspondiente.

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

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

Los sustituyentes indicados como 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 terapéuticamente eficaz de los compuestos objeto", con respecto al método de tratamiento objeto, se refiere a una cantidad del compuesto objeto que, cuando se suministra como parte de una pauta posológica deseada, posibilita la gestión de la enfermedad o trastorno hasta estándares clínicamente aceptables.

"Tratamiento" o "tratar" se refiere a una estrategia para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados en un paciente. A efectos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: alivio de los síntomas, disminución del alcance de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) de una enfermedad, prevención de la diseminación (es decir, metástasis) de la enfermedad, prevención de la aparición o recidiva de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora de la enfermedad y remisión (ya sea total o parcial).

El término "lábil", como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad del profármaco de la invención a someterse a escisión enzimática y/o química *in vivo*, formando de este modo el fármaco parental. Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa un compuesto como se divulga en el presente documento que es un compuesto derivado lábil de un fármaco parental que contiene NH heteroaromático que, cuando se administra a un paciente *in vivo*, se escinde mediante hidrólisis química y/o enzimática, formando de este modo el fármaco parental, de tal forma que se encuentra disponible una cantidad suficiente del compuesto que se pretende administrar al paciente para su uso terapéutico previsto de un modo de liberación sostenida.

Composiciones farmacéuticas

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa una carga, diluyente, material encapsulante o adyuvante de formulación no tóxico, sólido, semisólido, en gel o líquido inerte de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; ciclodextrinas, tales como alfa- (α), beta- (β) y gamma- (γ) ciclodextrinas; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, según el criterio del experto en formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante aerosol 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 administración parenteral mediante inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o vehículo convencional no tóxico farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, puede ajustarse el pH de la formulación con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea,

intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

5 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente 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, aceite de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

15 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse 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 inyectable estéril, tal como INTRALIPID®, LIPOSYN® u OMEGAVEN® o una solución, en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. INTRALIPID® es una emulsión 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 una emulsión grasa intravenosa que contiene un 2-15% de aceite de cártamo, un 2-15% de aceite de soja, un 0,5-5% de fosfatidas de huevo y 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 fosfatidas 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 sódico isotónica. Además, se usan convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de los inyectables.

30 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando 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.

35 Puede lograrse una liberación sostenida adicional de acuerdo con la invención mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende por tanto de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, puede lograrse la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectable se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables, tales como poliláctida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que con compatibles con los tejidos corporales.

45 En una realización preferida, la formulación proporciona un sistema de suministro de liberación sostenida que es capaz de minimizar la exposición del profármaco al agua. Esto puede lograrse formulando el profármaco con un sistema de suministro de liberación sostenida que es una matriz polimérica capaz de minimizar la difusión del agua en la matriz. Los polímeros adecuados que forman la matriz incluyen polímeros de polilactida (PLA) y los copolímeros de lactida/glicólido (PLGA).

50 Como alternativa, el sistema de suministro de liberación sostenida puede comprender moléculas o resinas polianiónicas que son adecuadas para inyección o suministro oral. Las moléculas polianiónicas adecuadas incluyen ciclodextrinas y polisulfonatos para formar una masa poco soluble que minimiza la exposición del profármaco al agua y de la que sale lentamente el profármaco.

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

60 Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución, tales como parafina, f)

aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando excipientes, tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se premezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

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

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 además propulsores convencionales, tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de posibilitar el suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Para suministro pulmonar, se formula una composición terapéutica de la invención y se administra al paciente en forma sólida o en partículas mediante administración directa, por ejemplo, inhalación en el sistema respiratorio. Las formas en partículas sólidas o líquidas del compuesto activo preparadas para poner en práctica la presente invención incluyen partículas de un tamaño respirable: es decir, partículas de un tamaño lo suficientemente pequeño como para pasar a través de la boca y la laringe tras su inhalación y hasta los bronquios y alvéolos de los pulmones. El suministro de agentes terapéuticos en aerosol, en particular de antibióticos en aerosol, se conoce en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 5.767.068 de VanDevanter et al., la Patente de los Estados Unidos n.º 5.508.269 de Smith et al. y el documento WO 98/43650 de Montgomery. También puede encontrarse una descripción del suministro pulmonar de antibióticos en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.014.969.

Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de profármaco de la invención se entiende una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico al sujeto tratado, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicada a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéuticamente eficaz puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto proporciona una indicación de o percibe un efecto).

De acuerdo con la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco de la invención está normalmente basada en la cantidad terapéutica diana del fármaco parental. Hay disponible información referente a la dosificación y la frecuencia de dosificación para muchos fármacos parentales de los que proceden los profármacos de la invención y puede calcularse la cantidad terapéutica diana para cada profármaco de la invención. De acuerdo con la invención, la misma dosis de un profármaco de la invención proporciona una mayor duración del efecto terapéutico en comparación con el fármaco parental. Por lo tanto, en caso de que una sola dosis del fármaco parental proporcione 12 horas de eficacia terapéutica, se considerará que un profármaco del mismo fármaco parental de acuerdo con la invención que proporcione eficacia terapéutica durante más de 12 horas logrará una "liberación sostenida".

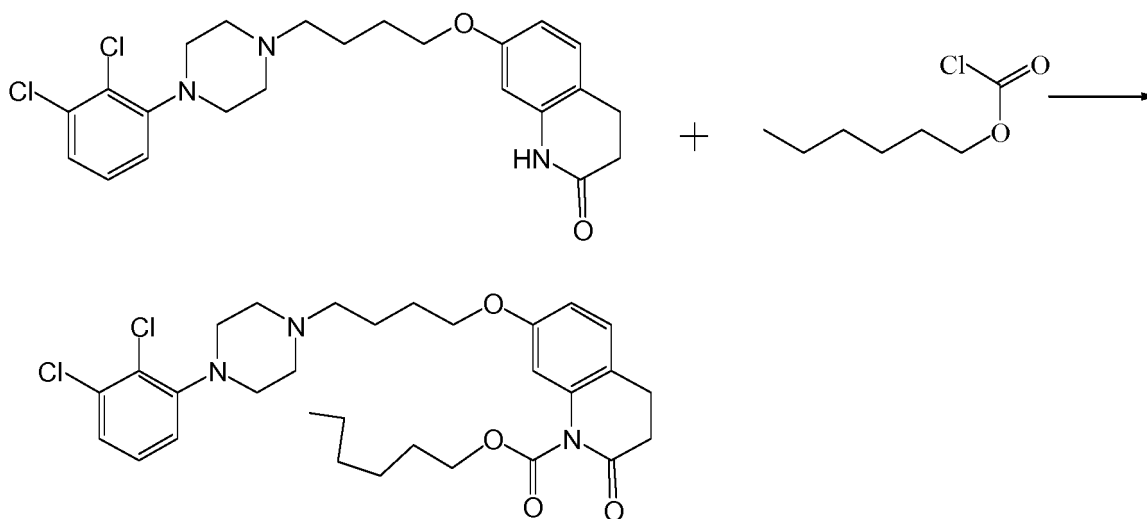
La dosis precisa de un profármaco de la invención depende de varios factores, incluyendo la naturaleza y la dosis del fármaco parental y de las características químicas del resto de profármaco unido al fármaco parental. En última instancia, la dosis eficaz y la frecuencia de la dosis de un profármaco de la invención se decidirá por el médico a cargo del tratamiento, dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico y la

frecuencia de la dosis para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y de la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, género y dieta del paciente; del tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o a la vez con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la práctica médica.

Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en conexión con los siguientes ejemplos, que pretenden ser solo una ilustración y no una limitación del alcance de la invención. Serán evidentes para los expertos en la materia diversos cambios y modificaciones de las realizaciones divulgadas y pueden realizarse dichos cambios y modificaciones, incluyendo, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas. En las siguientes publicaciones puede encontrarse metodología general para la preparación de compuestos de lactama: Patente de los Estados Unidos n.º 7.160.888; Patente de los Estados Unidos n.º 5.462.934; Patente de los Estados Unidos n.º 4.914.094; Patente de los Estados Unidos n.º 4.234.584; Patente de los Estados Unidos n.º 4.514.401; Patente de los Estados Unidos n.º 5.462.934; Patente de los Estados Unidos n.º 4.468.402; documento WO 2006/090273 A2; documento WO 2008/150848 A1; documento WO 2006/112464 A1; documento WO 2008/132600 A1.

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de hexilo (Ejemplo 1, Compuesto 59)



A una solución de diisopropilamida (1,11 ml, 7,87 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (37 ml) a -5 °C se le añadió n-BuLi (3,0 ml, 2,5 M en hexanos, 7,49 mmol) lentamente. Tras 20 minutos, la reacción se enfrió a -78 °C y se añadió aripiprazol (1,68 g, 3,74 mmol). Tras 10 minutos adicionales, se añadió cloroformato de hexilo (1,53 ml, 9,37 mmol). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 2 horas antes de dejar que se calentase hasta temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice con tetrahidrofurano del 0 al 3% en acetato de etilo. El producto se trituró en heptano para retirar las impurezas alifáticas y después se filtró y secó para dar el compuesto 59 (0,487 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (2H, m), 7,07 (1H, d), 6,95 (1H, m), 6,62 (1H, dd), 6,54 (1H, d), 4,38 (2H, t), 3,95 (2H, t), 3,06 (4H, m), 2,89 (2H, t), 2,66 (6H, m), 2,47 (2H, t), 1,90 - 1,65 (6H, m), 1,49 - 1,30 (6H, m), 0,88 (3H, t). [M+H]⁺ = 576,2.

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de isopropilo (Ejemplo 2, Compuesto 75)

A una solución de diisopropilamina (1,11 ml, 7,87 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (37 ml) a -5 °C se le añadió n-BuLi (3,0 ml, 2,5 M en hexanos, 7,49 mmol) lentamente. Tras 20 minutos, la reacción se enfrió a -78 °C y se añadió aripiprazol (1,68 g, 3,74 mmol). Tras 10 minutos adicionales, se añadió cloroformato de isopropilo (9,37 ml, 1,0 mol en tolueno, 9,37 mmol). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 2 horas antes de dejar que se calentase hasta temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio

(30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 1:1 de acetato de etilo a diclorometano hasta metanol al 2% en 1:1 de acetato de etilo a diclorometano para dar el producto. El producto se
 5 recristalizó a partir de isopropanol para retirar las impurezas alifáticas. El producto no era lo suficientemente puro, por lo que se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con tetrahidrofurano del 0 al 10% en acetato de etilo. El producto se trituró en heptano y se filtró para dar el compuesto 75 (0,593 g) en forma de un sólido incoloro.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (2H, m), 7,05 (1H, d), 6,95 (1H, m), 6,60 (1H, dd), 6,52 (1H, d), 5,22 (1H, quintuplete),
 10 3,95 (2H, t), 3,07 (4H, m), 2,89 (2H, t), 2,66 (6H, m), 2,47 (2H, t), 1,81 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,42 (3H, s), 1,40 (3H, s).
 [M+H]⁺ = 534,2.

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-N-etil-3,4-dihidro-2-oxoquinolina-1(2H)-carboxamida (Ejemplo de referencia 3, Compuesto 72)

15 A una solución de aripiprazol (1,5 g, 3,35 mmol) en diclorometano (33 ml) se le añadió trietilamina (0,56 ml, 4,01 mmol) e isocianato de etilo (0,53 ml, 6,69 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con
 20 solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con metanol al 0 - 3% en 1: 1 de acetato de etilo a diclorometano. El producto se trituró en heptano para retirar las impurezas alifáticas y después se filtró y secó. El material se disolvió en acetato de etilo y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (6 x 15 ml) para dar el compuesto 72 (0,482 g) en forma de un sólido de color rosa.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (1H, t), 7,14 (2H, m), 7,05 (1H, d), 6,94 (2H, m), 6,65 (1H, dd), 3,96 (2H, t), 3,43 (2H,
 25 quintuplete), 3,07 (4H, m), 2,79 (2H, m), 2,67 (6H, m), 2,47 (2H, t), 1,80 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,26 (3H, t). [M+H]⁺ = 519,2.

N-bencil-7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida (Ejemplo de referencia 4, Compuesto 79)

30 A una solución de aripiprazol (1,5 g, 3,35 mmol) en diclorometano (33 ml) se le añadió trietilamina (0,56 ml, 4,01 mmol) e isocianato de bencilo (0,82 ml, 6,69 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante
 35 cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con tetrahidrofurano al 0 - 10% en acetato de etilo. El producto se trituró en heptano para retirar las impurezas alifáticas y después se filtró y secó para dar el compuesto 79 (0,575 g) en forma de un sólido incoloro.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (1H, t), 7,44-7,28 (5H, m), 7,15 (2H, m), 7,05 (1H, d), 6,97 (2H, m), 6,66 (1H, dd),
 40 4,60 (2H, d), 3,96 (2H, t), 3,07 (4H, m), 2,81 (2H, m), 2,67 (6H, m), 2,48 (2H, t), 1,81 (2H, m), 1,69 (2H, m). [M+H]⁺ = 581,2.

Dibencilcarbamato de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-3,4-dihidroquinolin-2-ilo (Ejemplo de referencia 5, Compuesto 242)

45 Se calentó a reflujo una mezcla de aripiprazol (1,5 g, 3,3 mmol), cloruro de dibencilcarbamoilo (1,74 g, 6,7 mmol), carbonato de plata (3,75 g, 13,4 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (30 ml) durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y agua y después, se filtró a través de celite. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo obtenido se purificó adicionalmente sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/tetrahidrofurano para dar, tras la evaporación de las fracciones principales que contenían producto, el compuesto
 50 80 (1,02 g) en forma de un aceite de color amarillo.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,21 (m, 8H), 7,20-7,10 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 4H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,84-2,63 (m, 4H). [M+H]⁺ = 671,3.

Dietilcarbamato de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-3,4-dihidroquinolin-2-ilo (Ejemplo de referencia 6, Compuesto 234)

5 El compuesto 51 se sintetizó de una manera similar al compuesto 80, (0,80 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,17-7,12 (2H, m), 7,07 (d, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,76-3,62 (m, 2H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 4H), 2,92 (t, 2H), 2,76-2,56 (m, 6H), 2,47 (t, 2H), 1,84-1,60 (m, 4H), 1,31 (t, 3H), 1,10 (t, 3H). [M+H]⁺ = 547,2.

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de etilo (Ejemplo de referencia 7, Compuesto 74)

10 A una solución de diisopropilamina (0,99 ml, 7,02 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (33 ml) a -5 °C se le añadió n-BuLi (2,67 ml, 2,5 M en hexanos, 6,69 mmol) lentamente. Tras 20 minutos, la reacción se enfrió a -78 °C y se añadió aripiprazol (1,50 g, 3,34 mmol). Tras 10 minutos adicionales, se añadió clorofornato de metilo (0,65 ml, 8,36 mmol).
15 La reacción se mantuvo a -78 °C durante 2 horas antes de dejar que se calentase hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 1:1 de acetato de etilo a diclorometano hasta metanol al 10% en 1:1 de acetato de etilo a diclorometano para dar el producto. El producto se trituró en heptano para retirar las impurezas alifáticas y después se filtró para dar el compuesto 74 (0,824 g) en forma de un sólido incoloro.
20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (2H, m), 7,06 (1H, d), 6,95 (1H, m), 6,63 (1H, dd), 6,56 (1H, d), 3,99 (3H, s), 3,95 (2H, t), 3,07 (4H, m), 2,89 (2H, t), 2,67 (6H, m), 2,48 (2H, t), 1,81 (2H, m), 1,72 (2H, m). [M+H]⁺ = 506,1.

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-1-isobutiril-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo de referencia 8, Compuesto 16)

30 A una solución de diisopropilamina (1,3 ml, 8,9 mmol) en tetrahidrofurano (25ml) a 78°C se le añadió n-BuLi (2,2M en hexanos, 4,1 ml, 8,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0°C y después de 10min, se volvió a enfriar a -78°C y se añadió aripiprazol (2,0 g, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30min y después se añadió cloruro de isobutirilo (0,7 ml, 6,7 mmol). Tras 2 h, se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se llevó a cabo una segunda reacción exactamente en las mismas condiciones y se combinaron las dos reacciones. Esta mezcla se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en éter dietílico y se añadió HCl 4M en éter dietílico para formar un precipitado. Se decantó el licor madre y la goma resultante se lavó con éter dietílico. Después, se repartió la goma entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado y se separó la capa orgánica. Tras secar sobre MgSO₄ y evaporar, el residuo se purificó adicionalmente sobre sílice, eluyendo con diclorometano/acetato de etilo/metanol 1:1:0,1 para dar el compuesto 16 (1,3 g) en forma de un sólido de color amarillo.
35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,16-7,13 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,48 (dt, 1H), 3,12-3,01 (m, 4H), 2,86 (dd, 1H), 2,72-2,59 (m, 6H), 2,47 (t, 2H), 1,84-1,64 (m, 4H), 1,25 (d, 6H). [M+H]⁺ = 518,2.

Pivalato de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-3,4-dihidroquinolin-2-ilo (Ejemplo de referencia 9, Compuesto 216)

45 A una solución en agitación de aripiprazol (0,1g, 0,223 mmol) en piridina (1ml) a 0°C se le añadió cloruro de pivaloilo (0,055 ml, 0,446 mmol). Tras agitar a 0°C durante 5 minutos se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Tras 5 minutos adicionales, se aumentó la temperatura hasta 50°C durante aproximadamente 19 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. La reacción se repitió de un modo similar usando aripiprazol (1,75g, 3,90 mmol).
50 Las dos mezclas de reacción se combinaron y se inactivaron con metanol (5ml). Se retiró la mayor parte de la piridina al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (30ml) y solución saturada de NaHCO₃ (30ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x30ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20ml) y se secaron sobre MgSO₄. Tras la filtración, se retiraron los volátiles (azeótropo de tolueno y metanol/diclorometano) y el residuo se purificó por cromatografía en sílice eluyendo en primer lugar con diclorometano seguido de acetato de etilo/diclorometano/metanol (1:1:0,04) para dar el compuesto del título (1,19g, 54%).
55 RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ 7,13-7,17 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,2-3,0 (m, 4H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,78-2,4 (m, 8H), 1,85-1,45 (m, 4H), 1,3 (s, 9H); m/z (M+H) 532,26.

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-1-hexanoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo de referencia 10, Compuesto 4)

60 A una solución en agitación de diisopropilamina (1,26 ml, 8,92 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (40 ml) a -7°C se le añadió butil litio 1,47 M en hexanos (6,07 ml, 8,92 mmol) gota a gota, manteniendo la temperatura entre 0°C y 5°C. Tras agitar a -7°C durante 20 minutos, la reacción se enfrió a -78°C. Se añadió una suspensión de aripiprazol (2 g, 4,46 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (40 ml) a la solución de diisopropilamina de litio (LDA), manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. Después de 10 minutos, se añadió gota a gota anhídrido hexanoico (2,58 ml, 11,15

mmol) y se agitó la reacción a -78°C en atmósfera de argón gaseoso. Tras 2,5 horas, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente (retirada del baño). Después de 40 minutos adicionales, se inactivó la reacción con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Tras la filtración, se retiraron los volátiles. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de sílice, eluyendo con metanol al 1% (acetato de etilo/diclorometano 1:1). Este material se purificó adicionalmente repartiendo entre acetato de etilo (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. Tras la filtración, se retiraron los volátiles para dar el compuesto 4, 0,95 g.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,12 (2H, m), 7,12-7,05 (1H, m), 6,99-6,92 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,66 (1H, dd), 3,95 (2H, t), 3,13-3,01 (4H, s a), 2,97 (2H, t), 2,87-2,78 (2H, m), 2,74-2,57 (6H, m), 2,48 (2H, t), 1,87-1,64 (6H, m), 1,43-1,29 (4H, m), 0,90 (3H, m). m/z [M+H] 546,1.

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-1-dodecanoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo de referencia 11, Compuesto 7)

El compuesto 7 se sintetizó de un modo similar al compuesto 4 en el ejemplo 10.

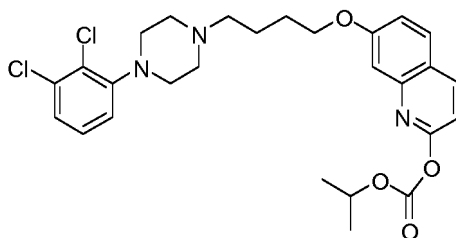
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,12 (2H, m), 7,12-7,05 (1H, m), 6,99-6,92 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,65 (1H, dd), 3,95 (2H, t), 3,17-3,01 (4H, s a), 2,97 (2H, t), 2,88-2,78 (2H, m), 2,75-2,56 (6H, m), 2,49 (2H, t a), 1,87-1,56 (6H, m), 1,45-1,17 (16H, m), 0,87 (3H, t) m/z [M+H] 629,9.

Hexil carbonato de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo (Ejemplo de referencia 12, Compuesto 328)

A una mezcla de deshidro-aripiprazol (1,5 g, 3,4 mmol), *tert*-butóxido de potasio (0,75 g, 6,7 mmol) y 2-metil-tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C se le añadió clorofornato de hexilo (1,32 ml, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2h, se dejó calentar por sí sola hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4h adicionales. Después, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/tetrahidrofurano y se evaporaron las fracciones principales que contenían producto para dar un sólido de color amarillo. Este se trituró en heptano (30ml) durante 2,5h, se filtró y se secó para dar el compuesto 328 (1,55g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 4,29 (t, 1H), 4,13 (t, 1H), 3,12-3,01 (m, 4H), 2,73-2,55 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 4H), 1,50-1,28 (m, 6H), 0,94-0,86 (m, 3H). [M+H]⁺ = 574,2.

Isopropil carbonato de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo (Ejemplo de referencia 13, Compuesto 323)



El compuesto 323 se sintetizó de un modo similar al compuesto 328 en el ejemplo 12.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,20-7,12 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 5,16-4,98 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,11-3,02 (m, 4H), 2,72-2,59 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,40 (d, 6H). [M+H]⁺ = 532,1.

Dietilcarbamato de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo (Ejemplo de referencia 14, Compuesto 334)

Se combinó una mezcla de deshidro-aripiprazol (1,50 g, 3,36 mmol), trietilamina (1,03 ml, 7,39 mmol) y cloruro de dietil carbamoilo (1,02 ml) en tetrahidrofurano (30 ml). Después, esto se calentó a 100°C durante 6 horas mediante microondas. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo a tetrahidrofurano al 20%/acetato de etilo para dar el producto. Después, se trituró el producto con heptano para retirar las impurezas alifáticas y después se secó para dar el compuesto 334 (1,54 g) en forma de un aceite de color pardo claro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,16-7,07 (4H, m), 6,99-6,92 (1H, m), 4,12 (2H, t), 3,54-3,39 (4H, 2 x q), 3,12-2,96 (4H, s a), 2,78-2,54 (4H, s a), 2,50 (2H, t), 1,97-1,62 (4H, m), 1,32-1,16 (6H, 2 x t).

[M+H]⁺ = 545,2.

N,N-dietil-7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolina-1(2H)-carboxamida (Ejemplo de referencia 15, Compuesto 150)

El compuesto 334 se sintetizó como se ha descrito anteriormente. El compuesto 334 (2,17 g, 3,99 mmol) se disolvió en piridina (10 ml) y se calentó en el microondas a 175°C durante 5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se concentró, coevaporando con tolueno (3 x 5 ml). El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con tetrahidrofurano del 10 a 30% en acetato de etilo para dar el compuesto 150 (0,81 g) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,16 (2H, m), 6,96 (1H, m), 6,89 (1H, dd), 6,54 (1H, d), 6,47 (1H, d), 4,04 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,28-3,00 (6H, m), 2,66 (4H, m), 2,49 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,39 (3H, t), 1,08 (3H, t). [M+H]⁺ = 545,2.

Dibencilcarbamato de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo (Ejemplo de referencia 16, Compuesto 342)

A una solución de cloruro de dibencilcarbamato (1,7 g, 6,7 mmol) en piridina (15 ml) se le añadió deshidro-aripiprazol (1,5 g, 3,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se coevaporó con tolueno (x3). El residuo se disolvió en acetato de etilo (acetato de etilo), se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. Tras la evaporación, el residuo se purificó adicionalmente sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo y después de secarlo, se obtuvo el compuesto 342 (0,71g) en forma de un sólido de color blanco.

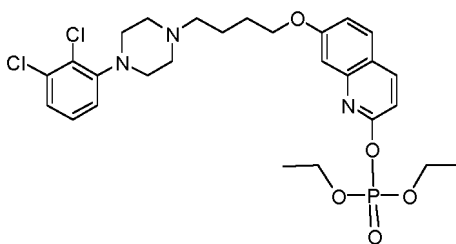
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42-7,29 (m, 11H), 7,20-7,08 (m, 4H), 7,00-6,92 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,15-3,02 (m, 4H), 2,74-2,60 (m, 4H), 2,58-2,48 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H). [M+H]⁺ = 669,1.

N,N-dibencil-7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolina-1(2H)-carboxamida (Ejemplo de referencia 17, Compuesto 179)

Se calentó una solución del compuesto 342 (0,94 g, 1,4 mmol) en piridina (10 ml) en un microondas a 175°C durante 10h. La mezcla de reacción se evaporó y después se coevaporó con tolueno. El residuo se purificó adicionalmente sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar, tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, el compuesto 179 (0,36 g) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (1H, d), 7,51 (2H, d), 7,39 (5H, m), 7,23 (2H, m), 7,16 (4H, m), 6,96 (1H, m), 6,77 (1H, dd), 6,50 (1H, d), 6,39 (1H, s), 4,89 (1H, d), 4,64 (1H, d), 4,27 (2H, d), 3,85 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,10 (4H, m), 2,68 (4H, m), 2,52 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,72 (2H, m). [M+H]⁺ = 669,1.

Dietilfosfato de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo (Ejemplo de referencia 18, Compuesto 331)



A una solución de fosfato de dibencilo (2,48 g, 8,91 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió N,N-dimetil formamida (1 gota) seguido de cloruro de oxalilo (0,75 ml, 8,91 mmol). Tras 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (5 ml) y se añadió a una suspensión de deshidro-aripiprazol (1,66 g, 3,71 mmol) y *t*butóxido de potasio (0,92 g, 8,17 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (35 ml) a 0°C en atmósfera de argón gaseoso, y después se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Tras agitar durante una noche, se inactivó la reacción con agua (25 ml) y NH₃ acuoso al 28% (15 ml) y se agitó durante 10 minutos. Después, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con metanol al 5% (acetato de etilo/diclorometano 1:1) para dar el producto. La RMN ¹H mostró que seguía habiendo impurezas menores (impurezas no observadas mediante CLEM). Se intentaron varias purificaciones adicionales, pero no lograron retirar estas impurezas.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ 8,04 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,44 - 7,10 (14H, m), 6,95 (2H, m), 5,33 (4H, m), 4,09 (2H, t), 3,06 (4H, m), 2,65 (4H, m), 2,50 (2H, t), 1,90 (2H, m), 1,74 (2H, m). [M+H]⁺ 707,8.

Dibencilfosfato de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo (Ejemplo de referencia 19, Compuesto 322)

A una solución de fosfato de dibencilo (2,48 g, 8,91 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió dimetil formamida (1 gota) seguido de cloruro de oxalilo (0,75 ml, 8,91 mmol). Tras 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (5 ml) y se añadió a una suspensión de deshidro-aripiprazol (1,66 g, 3,71 mmol) y *t*-butóxido de potasio (0,92 g, 8,17 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (35 ml) a 0°C en atmósfera de Ar (g) y después se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante una noche, se inactivó la reacción con agua (25 ml) y NH₃ acuoso al 28% (15 ml) y se agitó durante 10 minutos. Después, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con metanol al 5% (acetato de etilo/diclorometano 1:1) para dar el producto. La RMN 1H mostró que seguía habiendo impurezas menores (impurezas no observadas mediante CLEM). Se intentaron varias purificaciones adicionales, pero no lograron retirar estas impurezas.

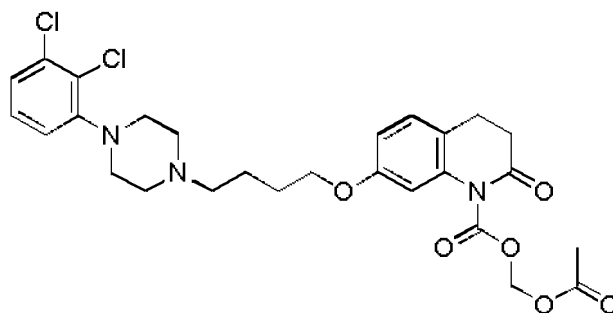
RMN 1H (300MHz, CDCl₃) δ 8,04 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,44 - 7,10 (14H, m), 6,95 (2H, m), 5,33 (4H, m), 4,09 (2H, t), 3,06 (4H, m), 2,65 (4H, m), 2,50 (2H, t), 1,90 (2H, m), 1,74 (2H, m). [M+H]⁺ 707,8.

Pivalato de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo (Ejemplo de referencia 20, Compuesto 316)

A una solución de deshidro-aripiprazol (1,2 g, 2,7mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió piridina (1 ml), seguido de cloruro de pivaloilo (0,66 ml, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas, después se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. Tras la evaporación, el residuo se coevaporó con tolueno y después se purificó adicionalmente sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo. Tras la evaporación de la fracción que contenía producto, se obtuvo el compuesto 316 (0,53g) en forma de un aceite incoloro.

RMN 1H (300MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20-7,11 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,18-3,02 (m, 4H), 2,77-2,45 (m, 6H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). [M+H]⁺ 530,1.

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de acetoximetilo (Ejemplo de referencia 21, Compuesto 87)



Las reacciones se llevaron a cabo en 2 lotes de 1g de lado a lado.

A una suspensión de aripiprazol (2 g, 4,46 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (40 ml) se le añadió NaH (357 mg, 8,92 mmol). Tras 20 minutos, se añadió 2-metiltetrahidrofurano adicional (20 ml) para ayudar en la agitación. Después, se añadió cloroformato de clorometilo (1,19 ml, 13,38 mmol) y la reacción se agitó durante 2 días. Las reacciones se combinaron para su elaboración. La reacción se enfrió a 0°C, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), después se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de clorometilo (rendimiento en bruto de 2,59g) en forma de una mezcla 3:2 de producto/aripiprazol. El producto no se purificó debido a la inestabilidad durante la cromatografía de sílice y por lo tanto, se llevó en bruto a la etapa siguiente.

Síntesis del compuesto 87

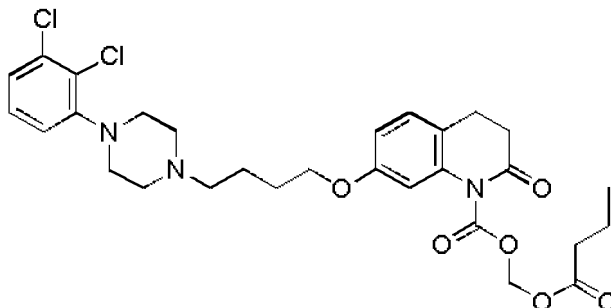
A una solución de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de clorometilo (1,20 g, 2,22 mmol) en dimetil formamida (20 ml) se le añadió acetato de cesio (639 mg, 3,33 mmol). Después, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se inactivó con agua/salmuera (1:1, 50 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) después salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO₄) y concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con tetrahidrofurano al 0-10%/diclorometano con Et₃N al 1% para dar el producto, que requirió purificación adicional. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con Et₃N al 0,5%/acetato de etilo para dar 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de acetoximetilo, Compuesto 87 (243 mg, 19% a lo largo de 2 etapas).

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,17-7,08 (3H, m), 6,99-6,89 (1H, m), 6,66-6,58 (2H, m), 5,95 (2H, s), 3,96 (2H, t), 3,12-

3,01 (4H, m), 2,89-2,85 (2H, m), 2,69-2,65 (6H, m), 2,50-2,45 (2H, m), 2,17 (3H, s), 1,86-1,59 (4H, m). $[M+H]^+ = 564,17$.

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de butiriloximetilo
(Ejemplo de referencia 22, Compuesto 88)

5



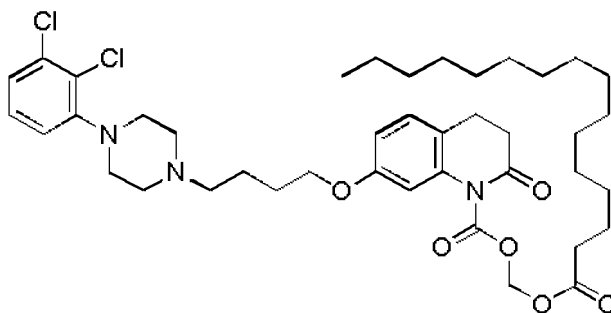
A una solución de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de clorometilo (1,20 g, 2,22 mmol) en dimetil formamida (20 ml) se le añadió ácido butírico (0,30 ml, 3,33 mmol) seguido de carbonato de cesio (542 mg, 1,67 mmol). Después, se agitó la reacción a temperatura ambiental durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se inactivó con agua/salmuera (1:1, 50 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) después salmuera (50 ml) y se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con tetrahidrofurano al 0-10%/diclorometano con Et_3N al 1% para dar el producto, que requirió purificación adicional. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con Et_3N al 0,5-1,5%/acetato de etilo para dar 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de butiriloximetilo, Compuesto 88 (348 mg, 26% a lo largo de 2 etapas).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17-7,07 (3H, m), 7,01-6,89 (1H, m), 6,66-6,58 (2H, m), 5,97-5,92 (2H, m), 3,96 (2H, t), 3,07-2,99 (4H, m), 2,89-2,84 (2H, m), 2,70-2,58 (6H, m), 2,51-2,37 (4H, m), 1,86-1,61 (6H, m), 0,96 (3H, m). $[M+H]^+ = 592,28$.

20

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de palmitoiloximetilo
(Ejemplo de referencia 23, Compuesto 89)

25



Síntesis de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de clorometilo

A una suspensión de aripiprazol (1 g, 2,23 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml) se le añadió NaH (178 mg, 4,46 mmol). Tras 1 hora, se añadió NaH adicional (178 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió cloroformato de clorometilo (0,60 ml, 6,69 mmol) y se agitó la reacción durante 2 horas. La reacción se enfrió a $0^\circ C$, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), después se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de clorometilo (rendimiento en bruto de 1,54g) en forma de una mezcla 2:1 de producto/aripiprazol. El producto se llevó a la etapa siguiente en bruto.

35

Síntesis del compuesto 89

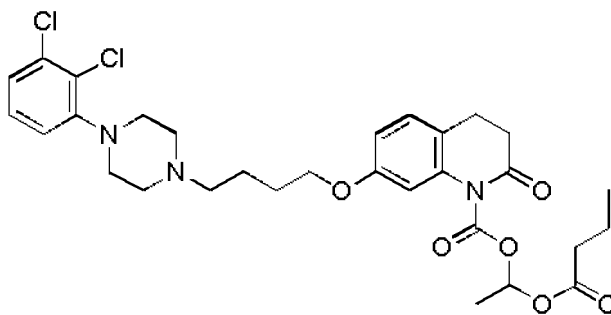
5 A una solución de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de clorometilo (1,16 g, 2,14 mmol) en dimetil formamida (20 ml) se le añadió ácido palmítico (825 mg, 3,22 mmol) y carbonato de cesio (524 mg, 1,61 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua/salmuera 1:1 (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se filtraron para retirar un precipitado de color blanco y después se secaron (MgSO₄) y concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con Et₃N al 0,5%/acetato de etilo para dar 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de palmitoiloximetilo,

Compuesto 89 (548 mg, 32% a lo largo de 2 etapas). Se determinó mediante CLEM que el material tenía una pureza del 83%.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,17-7,07 (3H, m), 6,99-6,93 (1H, m), 6,67-6,59 (2H, m), 5,96-5,91 (2H, m), 3,96 (2H, t), 3,11-3,03 (4H, m), 2,92-2,83 (2H, m), 2,70-2,65 (6H, m), 2,52-2,38 (4H, m), 1,83-1,57 (6H, m), 1,35-1,15 (24H, m), 0,87 (3H, t). [M+H]⁺ = 760,48.

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de 1-(butiriloxi)etilo (Ejemplo de referencia 24, Compuesto 90)

20

Síntesis de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de 1-cloroetilo

25 A una suspensión de aripiprazol (2,0 g, 4,46 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (50 ml) se le añadió NaH (357 mg, 8,92 mmol). La reacción durante la noche a temperatura ambiente y después se añadió cloroformato de cloroetilo (1,46 ml, 13,38 mmol). Se añadió 2-metiltetrahidrofurano adicional (10 ml) para ayudar en la agitación. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de 1-cloroetilo (rendimiento en bruto de 2,22 g) en forma de una mezcla 3:2 de aripiprazol/producto. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Síntesis del compuesto 90

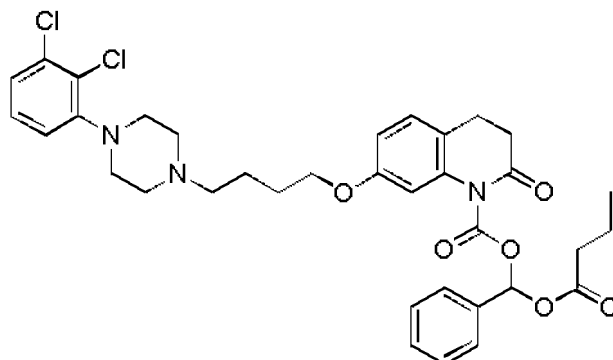
35

Se agitó 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de 1-cloroetilo (2,0 g, 3,60 mmol) con ácido butírico (1,0 ml, 10,81 mmol) y etildisopropilamina (0,94 ml, 5,41 mmol) a 50°C durante 48 horas. La reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml) y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (40 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml) y después se secaron (MgSO₄). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con Et₃N al 0,5%/acetato de etilo para dar 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de 1-(butiriloxi)etilo, Compuesto 90 (628 mg, 23% a lo largo de 2 etapas).

40

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,18-6,89 (5H, m), 6,67-6,58 (2H, m), 4,01-3,93 (2H, m), 3,11-2,99 (4H, m), 2,94-2,83 (2H, m), 2,69-2,57 (6H, m), 2,53-2,47 (2H, m), 2,38-2,27 (3H, m), 1,91-1,60 (9H, m). [M+H]⁺ = 606,5.

45

7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de 1-(butiriloxi)etilo (Ejemplo de referencia 25, Compuesto 91)

5

Síntesis de carbonocloridato de cloro(fenil)metilo

10 A una solución de benzaldehído (2,67 ml, 26,29 mmol) en éter dietílico (40 ml) a -20°C en atmósfera de argón se le añadió trifosgeno (8,61 g, 28,92 mmol) seguido de piridina (90,21 ml, 2,63 mmol). La reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se coevaporó con éter dietílico (3 x 20 ml) para dar carbonocloridato de cloro(fenil)metilo (5,44 g). Este se usó sin purificación adicional (contiene ~11% de benzaldehído).

Síntesis de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de cloro(fenil)metilo

20 A una suspensión de aripiprazol (1 g, 2,23 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml) se le añadió NaH (178 mg, 4,46 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Después, se añadió carbonocloridato de cloro(fenil)metilo (1,37 g, 6,69 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0°C, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), después se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de cloro(fenil)metilo (rendimiento en bruto de 2,10 g) en forma de una mezcla 1:3 de producto/aripiprazol. El producto se llevó a la etapa siguiente en bruto.

Síntesis del compuesto 91

30 A una solución de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de cloro(fenil)metilo (4,11 g, 6,66 mmol) en dimetil formamida (40 ml) se le añadió ácido butírico (0,91 ml, 9,99 mmol) y carbonato de cesio (1,63 g, 4,99 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua/salmuera 1:1 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con Et₃N al 0,5%/acetato de etilo para dar 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de butiriloxi(fenil)metilo, Compuesto 91 (1,12 g). Se determinó mediante CLEM que el material tenía una pureza del 67%.

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,57 (2H, m), 7,49-7,38 (3H, m), 7,18-7,13 (2H, m), 7,07-7,04 (1H, m), 6,98-6,92 (1H, m), 6,73-6,61 (2H, m), 3,96-3,83 (2H, m), 3,11-3,00 (4H, m), 2,89-2,85 (2H, m), 2,74-2,63 (6H, m), 2,57-2,51 (2H, m), 2,48-2,41 (2H, m), 1,81-1,60 (6H, m), 0,96 (3H, dt).
[M+H]⁺ = 668,48.

Evaluación farmacocinética en ratas**Evaluación farmacocinética de los profármacos en ratas después de administración oral (PO)**

45 Animales: Se obtuvieron ratas macho Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Wilmington, MA). En cada estudio se usaron aproximadamente 24 ratas. Las ratas tenían un peso de aproximadamente 350-375 g en el momento de la llegada. Las ratas se alojaron 2 por jaula con comida y agua a voluntad. Condiciones ambientales en la sala de alojamiento: 64-67°F (18-20°C), humedad relativa del 30% al 70% y un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 h. Todos los experimentos fueron aprobados por el comité institucional de atención y uso de animales.

50 **Estudio farmacocinético:** Se dosificó a las ratas 10mg/kg (3,3ml de suspensión) del compuesto de ensayo (véase la tabla E). Se recogieron muestras de sangre de la vena yugular tras una breve anestesia con isoflurano. Se usaron una aguja del calibre 27½ y una jeringuilla de 1cc sin anticoagulante para la extracción de sangre. Se extrajeron aproximadamente 250µl de sangre completa en cada punto de tiempo de muestreo de 15 y 30 minutos y 1, 2, 4, 7 y

24 horas después de la administración. Una vez recogida, la sangre completa se transfirió inmediatamente a tubos previamente enfriados que contenían EDTA, se invirtieron 10-15 veces e inmediatamente se colocaron en hielo. Los tubos se centrifugaron durante 2 minutos a $> 14.000\text{ g}$ (11.500 RPM usando centrífuga Eppendorf) a temperatura ambiente para separar el plasma. Las muestras de plasma se transfirieron a tubos simples etiquetados (MICROTAINER®) y se almacenaron congeladas a $< -70^{\circ}\text{C}$.

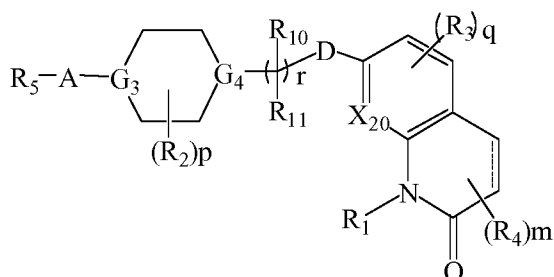
Análisis de datos: Las concentraciones de fármaco en las muestras de plasma se analizaron mediante cromatografía de líquidos-espectroscopia de masas utilizando parámetros apropiados para cada compuesto. La semivida, el volumen de distribución, el aclaramiento, la concentración máxima y el ABC se calcularon utilizando el software WinNonlin versión 5.2 (Pharsight, St. Louis, MO). Los resultados se muestran en la figura.

La bibliografía de patente y científica citada en el presente documento establece los conocimientos disponibles para los expertos en la materia.

Aunque la presente invención se ha mostrado y se ha descrito haciendo particular referencia a realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la materia entenderán que pueden efectuarse en la misma diversos cambios en cuanto a su forma y detalles, en tanto que se encuentren cubiertos por las reivindicaciones, sin apartarse del alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



Fórmula XIA

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

en donde

----- representa un enlace simple o doble;

m y q se seleccionan independientemente entre 0, 1 y 2;

p se selecciona entre 0, 1, 2 o 3;

R₁ es -C(O)OR₂₁;

R₂₁ es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido;

R₂ se selecciona entre ausente, hidrógeno, halógeno, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₁-, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

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

A se selecciona entre ausente, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, -S-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -S(O)[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -S(O)₂[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -O[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -N(R₃₀)-, -N(R₃₀)[C(R₃₁)(R₃₂)]_u-, -[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, -C(O)[C(R₃₀)(R₃₁)]_u-, cada u es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

D se selecciona entre ausente, -O-, -NR₃₃, -C(R₃₄)(R₃₅)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-;

cada R₃, R₄, R₅, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, y R₃₅ se selecciona independientemente entre ausente, hidrógeno, halógeno, -OR₁₀, -SR₁₀, -NR₁₀R₁₁-, -C(O)R₁₀, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

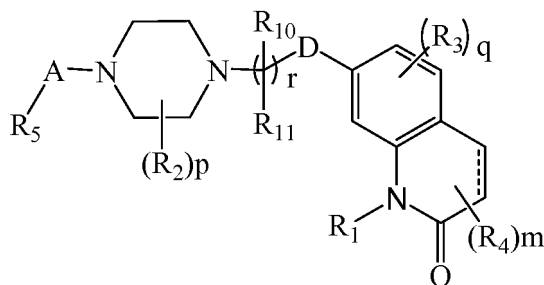
en donde cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente ausente, hidrógeno, halógeno, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido; como alternativa, dos R₁₀ y R₁₁ junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros adicional opcionalmente sustituido;

cada G₃ y G₄ se selecciona independientemente entre -N-; y

X₂₀ es -C(R₁₀)- o -N-;

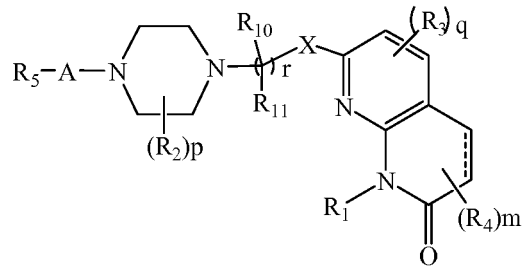
en donde el término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radiales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado seleccionado entre: halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, 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, en donde el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



Fórmula XIB

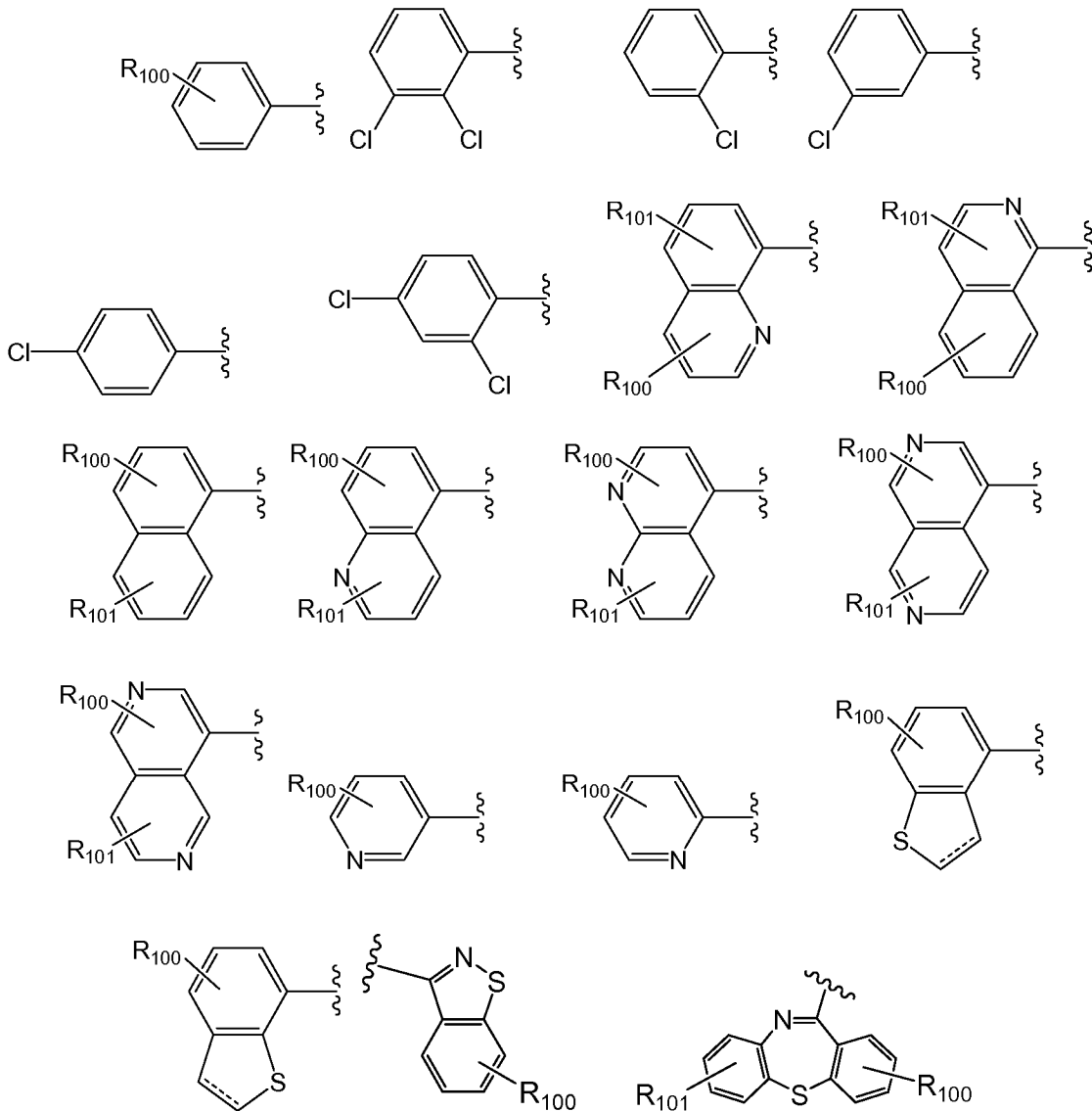
en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₀, R₁₁, A, D, m, p, r, y q son como se han definido en la reivindicación 1; o



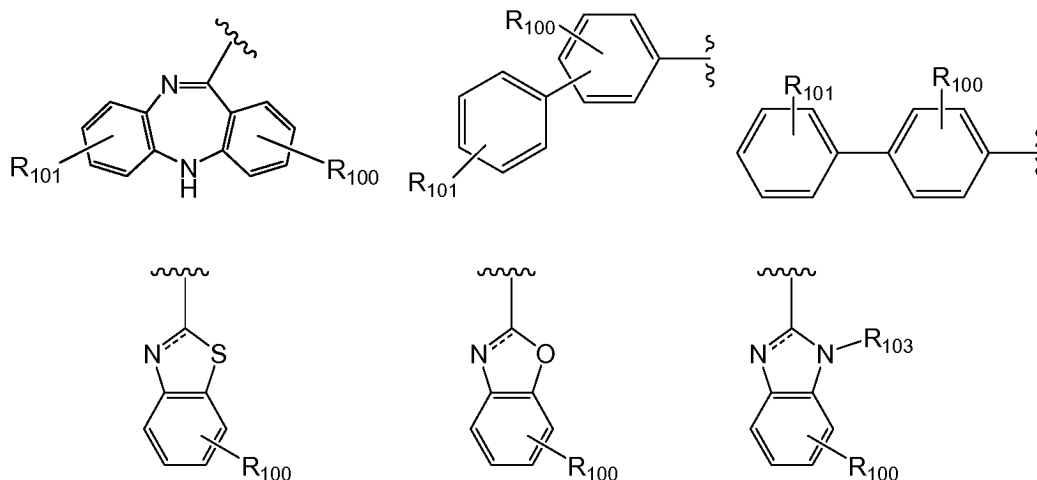
Fórmula XIJ

5 en donde, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A, D, m, p, q, r, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido en la reivindicación 1 y X es -S- u -O-.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R₅ se selecciona entre:

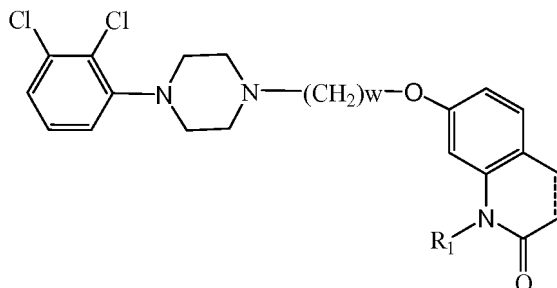


10



5 en donde R₁₀₀, R₁₀₁, y R₁₀₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido y arilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto de la reivindicación 2 que tiene la fórmula:



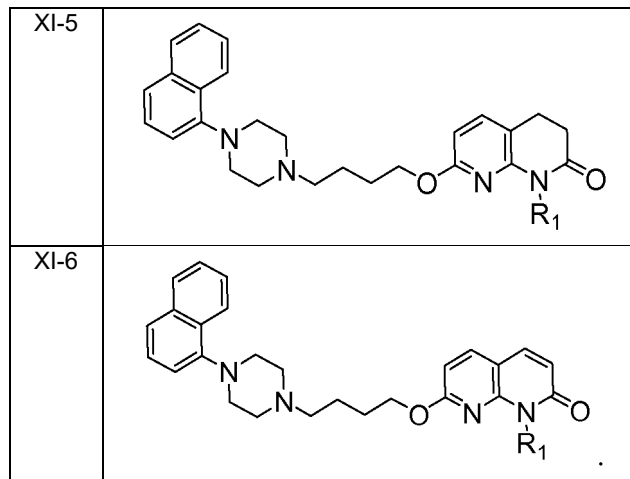
10

Fórmula XIX

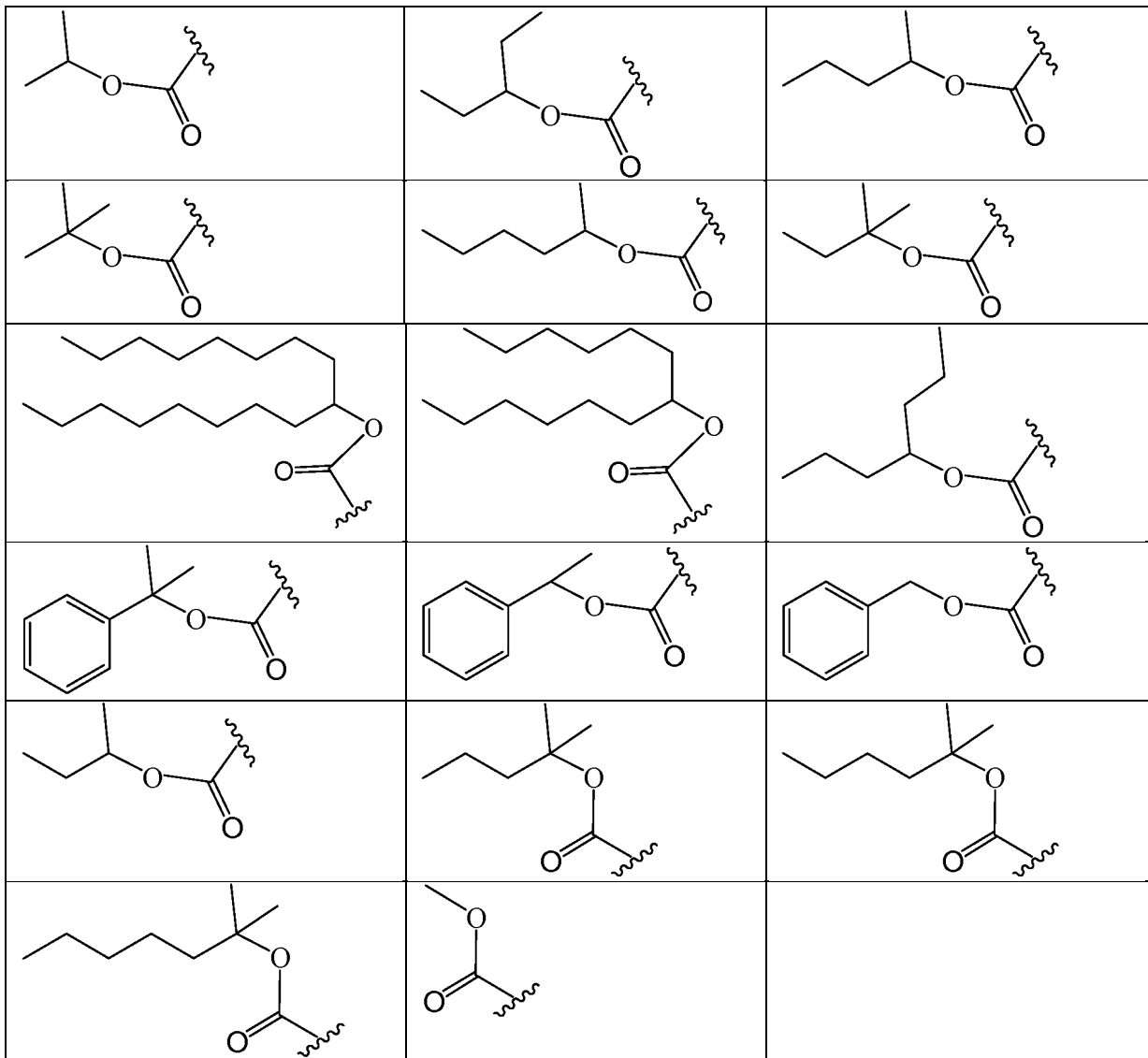
en donde R₁ es como se ha definido en la reivindicación 1; y w es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11.

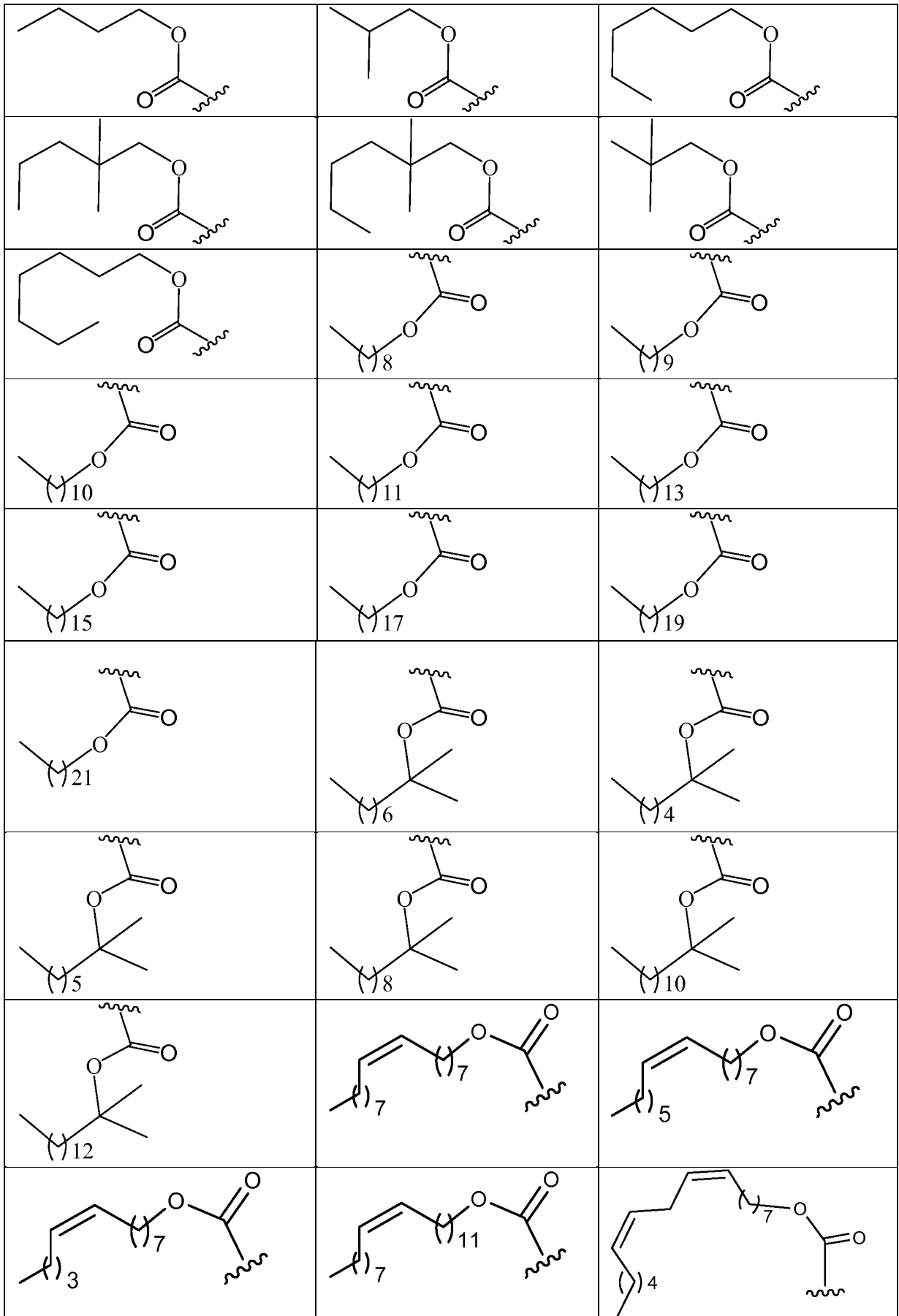
15 5. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de la tabla XI-XII, en donde R₁ es como se ha definido en la reivindicación 1;

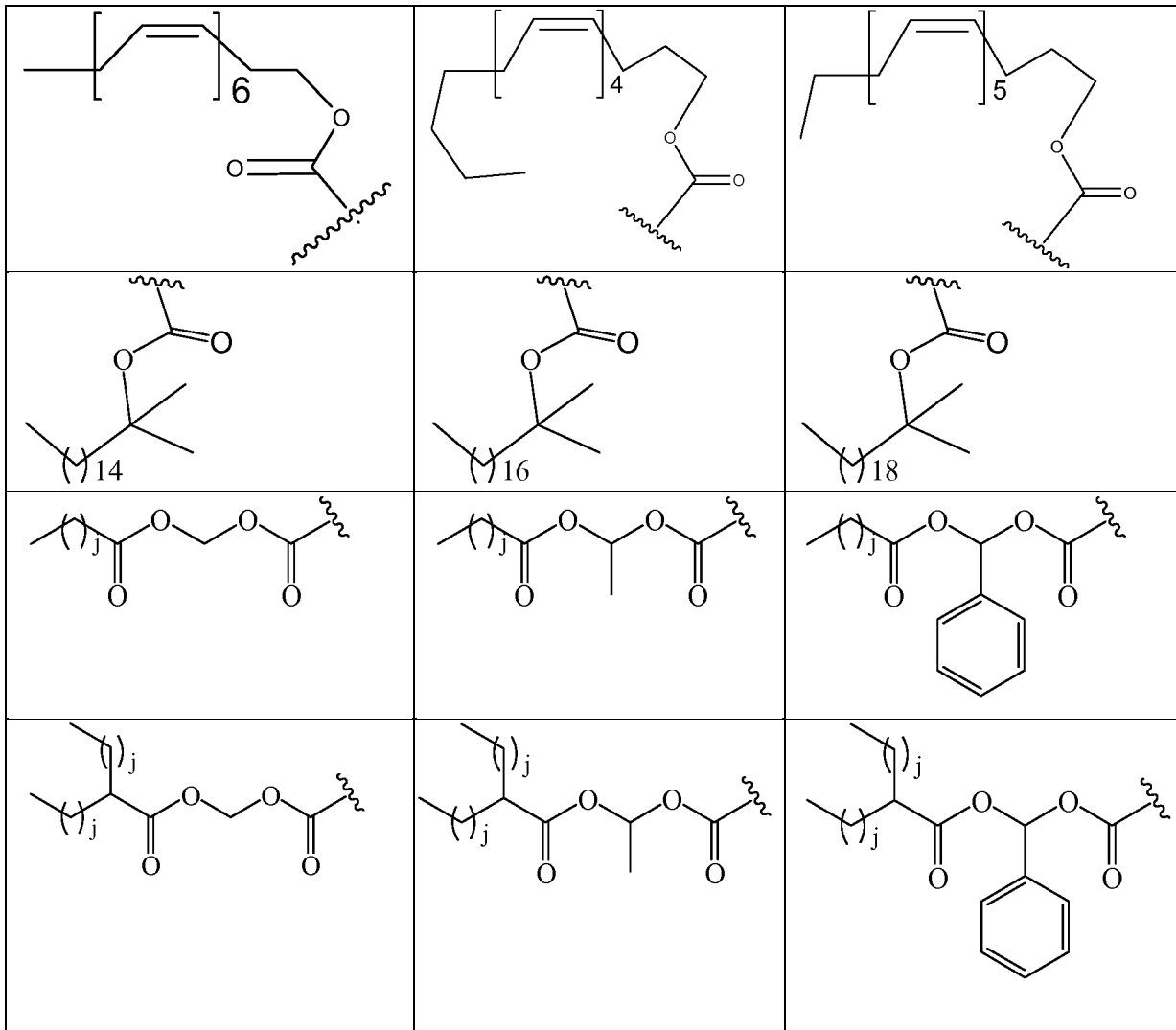
Tabla XI-XII	
XI-1	
XI-2	



6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R₁ se selecciona entre:



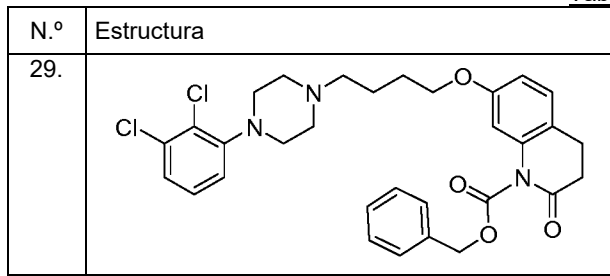
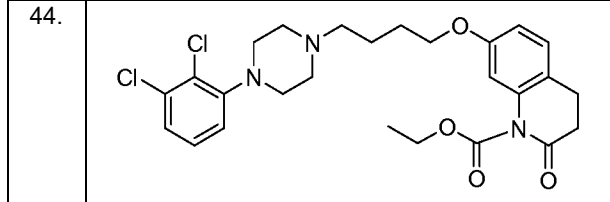
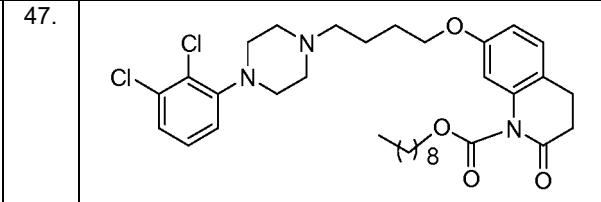




en donde cada j es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27.

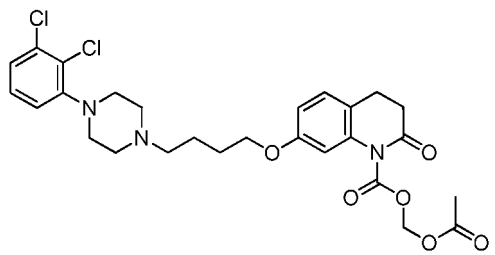
5 7. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de la tabla A:

Tabla A

N.º	Estructura	N.º	Estructura
29.			
44.		47.	

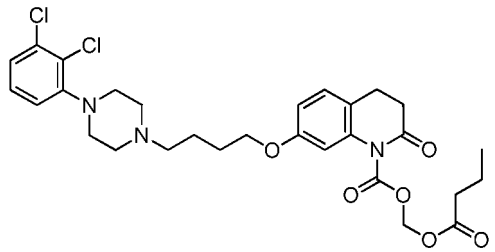
45.		48.	
46.		57.	
60.		58.	
61.		59.	
62.		75.	

8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



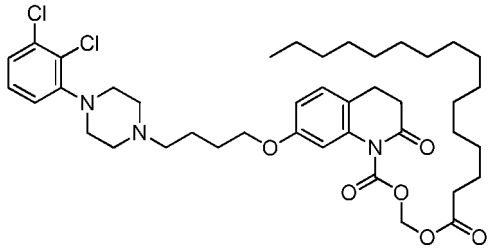
5

9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

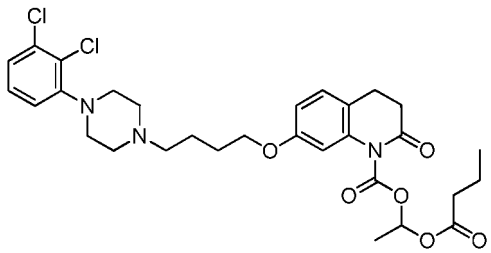


10

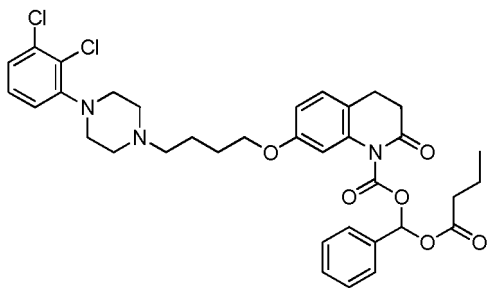
10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

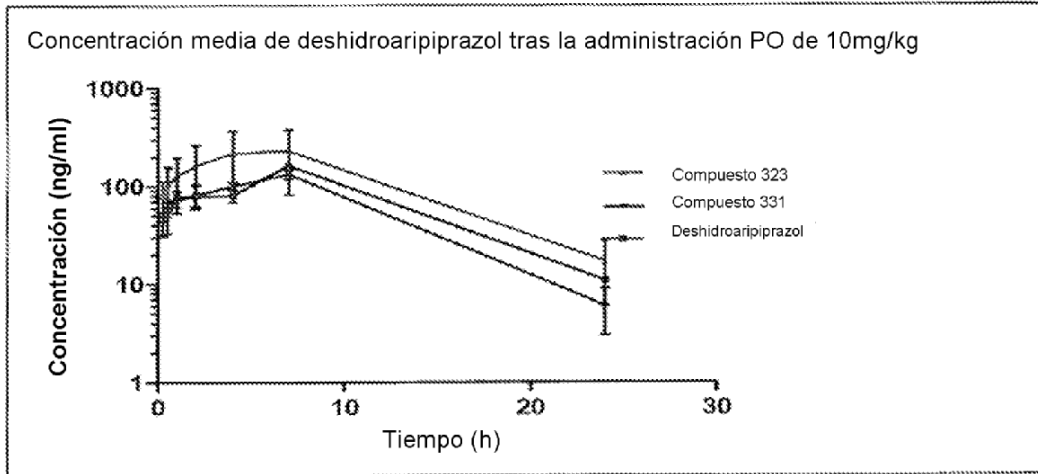


5 11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



10 12. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:





La figura