

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 562**

51 Int. Cl.:

A61K 47/54 (2007.01)

A61P 25/24 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2012 PCT/IB2012/002992**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13088255**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012 E 12829183 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2790734**

54 Título: **Profármacos de compuestos de amina secundaria**

30 Prioridad:

15.12.2011 US 201161576244 P

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

04.06.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BLUMBERG, LAURA, COOK;
LOWE, JOHN, ADAM;
ALMARSSON, ORN;
ALVAREZ, JUAN y
ZEIDAN, TAREK, A.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 715 562 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 de amina secundaria

5 Antecedentes de la invención

(i) Campo de la invención

La presente invención se refiere a profármacos de compuestos de amina secundaria.

10

(ii) Antecedentes de la invención

15 Los sistemas de suministro de fármacos son a menudo cruciales para la administración segura y eficaz de un agente biológicamente activo. Quizás se aprecia mejor la importancia de estos sistemas cuando se tiene en consideración el cumplimiento terapéutico y una dosificación consecuente. Por ejemplo, la reducción en los requisitos de dosificación para un fármaco de cuatro veces al día a una única dosis al día tendría un valor significativo en términos de asegurar el cumplimiento terapéutico y a la optimización del tratamiento.

20 La optimización de la biodisponibilidad de un fármaco tiene muchos beneficios potenciales. Por conveniencia del paciente y un cumplimiento terapéutico potenciado en general se reconoce que es deseable una dosificación menos frecuente. Prolongando el período a través del que se libera el fármaco, se espera una duración más larga de la acción por dosis. Entonces esto daría lugar a una mejora global de los parámetros de dosificación tales como tomar un fármaco una vez al día cuando antes se requería una dosis de cuatro veces al día o una vez a la semana o incluso menos frecuentemente cuando antes se requería una dosis diaria. Muchos fármacos se están administrando
25 actualmente a una frecuencia de dosificación de una vez al día. Además, no todos estos fármacos tienen propiedades farmacocinéticas que son adecuadas para intervalos de dosificación de exactamente veinticuatro horas. Prolongar el período a través del que se liberan estos fármacos también sería beneficioso.

30 Una de las consideraciones fundamentales en el tratamiento con fármacos implica la relación entre los niveles sanguíneos y la actividad terapéutica. Para la mayoría de los fármacos, es de importancia primordial que los niveles en suero permanezcan entre una concentración mínimamente eficaz y un nivel potencialmente tóxico. En términos farmacocinéticos, los picos y valles de los niveles en sangre de un fármaco se ajustan bien de forma ideal dentro de la ventana terapéutica de concentraciones en suero. Para determinados agentes terapéuticos, esta ventana es tan estrecha que la formulación galénica se vuelve crítica.

35 En un intento por abordar la necesidad de biodisponibilidad mejorada, se han desarrollado varias tecnologías de modulación de liberación de fármaco. Se han usado recubrimientos entéricos como protectores de los agentes farmacéuticos en el estómago y los agentes activos de microencapsulación que usan microesferas proteínicas, liposomas o polisacáridos han sido eficaces en anular la degradación enzimática del agente activo. Los adyuvantes
40 inhibidores de enzimas también se han usado para evitar la degradación enzimática.

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

Aunque la microencapsulación y las tecnologías de recubrimiento entérico confieren estabilidad potenciada y propiedades de liberación en el tiempo a las sustancias de agente activo, estas tecnologías tienen 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 dosificación. Además, los fármacos encapsulados dependen de la difusión desde la matriz o de la degradación de la matriz, ambas, que es muy dependiente de las propiedades químicas y de la solubilidad en agua del agente activo. A la inversa, las microesferas solubles en agua se hinchan en un grado infinito y, desafortunadamente, pueden liberar el agente activo en ráfagas con agente activo limitado disponible para la liberación mantenida. Además, en algunas tecnologías, el control del proceso de degradación necesario para la liberación del agente activo es poco fiable. Por ejemplo, un agente activo con recubrimiento entérico depende del pH para liberar el agente activo y, debido a la variabilidad del pH y el tiempo de residencia, es difícil controlar la tasa de liberación.

60 Varios sistemas de suministro de fármacos implantables han utilizado la adhesión de polipéptidos a fármacos. Adicionalmente, otros vehículos poliméricos grandes que incorporan fármacos en sus matrices se usan como implantes para la liberación gradual de fármaco. Otra tecnología más combina las ventajas de la adhesión covalente de fármacos con la formación de liposomas donde el ingrediente activo se adhiere a películas lipídicas altamente ordenadas.

65 Por tanto, hay una necesidad de un sistema de suministro de agentes activos que posea un riesgo potencial reducido para el paciente, pueda suministrar determinados agentes activos que no se han formulado hasta la fecha (o son

difíciles de formular en una formulación de liberación mantenida) para su liberación durante un periodo mantenido de tiempo, y que sea conveniente para la dosificación a pacientes.

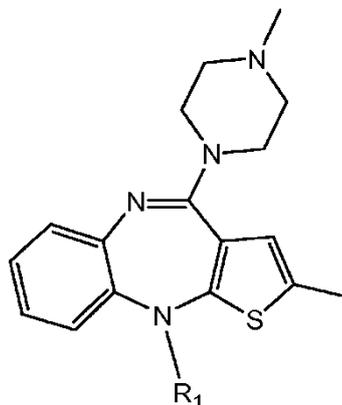
5 Hay una necesidad generalmente reconocida de suministro mantenido de fármacos que pueda reducir los requisitos de dosificación y permita la liberación controlada y mantenida del fármaco precursor, y también evite las irregularidades de liberación y las formulaciones problemáticas encontradas con los métodos típicos de liberación mantenida controlada por disolución.

10 El documento WO9618605 se refiere a carbamatos de aciloxiisopropilo como restos de profármaco biorreversibles para fármacos amino y a métodos de síntesis de estos compuestos. El documento US6169084B1 proporciona una composición con un suministro mejorado de olanzapina. Se refiere a una sal de pamoato de olanzapina (reivindicación 1) que tiene una mejor solubilidad en comparación con la olanzapina en solitario (columna 12, párrafo. 3).

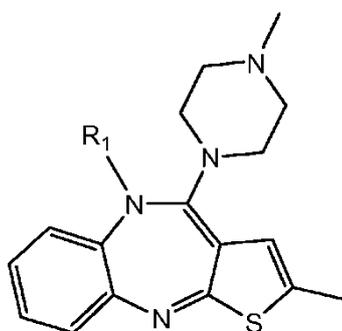
15 Sumario de la invención

La presente invención proporciona una estrategia alternativa para profármacos para amina secundaria y compuestos relacionados que produzcan riesgos reducidos para el paciente. La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier contenido que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona con motivos de información únicamente. La presente invención proporciona profármacos de olanzapina como se define en las reivindicaciones. 20 La invención también amplía el periodo durante el cual se libera un fármaco precursor de amina secundaria, o compuesto relacionado, y se absorbe después de la administración al paciente y proporciona una duración más larga de acción por dosis de lo que se espera actualmente. Los compuestos adecuados para su uso en la invención son profármacos lábiles de fármacos precursores de amina secundaria que se derivatizan mediante restos de profármaco unidos a carbamato que reducen la solubilidad y polaridad del compuesto de profármaco en comparación con el fármaco precursor. Se espera que los ésteres unidos a carbamato se escindan por esterazas *in vivo*, liberando el intermedio químicamente inestable que después libera el conector de aldehído y dióxido de carbono. 25

La invención proporciona un compuesto seleccionado entre:



y



en la que:

40 R₁ es -C(O)OC(R₄)(R₅)-OC(O)(G₁₂)_mR⁶;
 en donde cada R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃, arilo o arilo sustituido; preferentemente, hidrógeno o metilo;
 G₁₂ se selecciona entre ausente, NH, CH₂, -S- u -O-;

m es 0 o 1; y

R⁶ se selecciona entre alquilo C₁₃-C₂₆, alquilo C₁₃-C₂₆ sustituido, alquenilo C₁₃-C₂₆, alquenilo C₁₃-C₂₆ sustituido, alquinilo C₁₃-C₂₆, alquinilo C₁₃-C₂₆ sustituido, cicloalquilo C₁₃-C₂₆ y cicloalquilo C₁₃-C₂₆ sustituido, aril-alquilo C₁₃-C₂₆, aril-alquilo C₁₃-C₂₆ sustituido, heteroaril-alquilo C₁₃-C₂₆, heteroaril-alquilo C₁₃-C₂₆ sustituido; alquilarilo C₁₃-C₂₆ opcionalmente sustituido, alquenilarilo C₁₃-C₂₆ opcionalmente sustituido y alquinilarilo C₁₃-C₂₆ opcionalmente sustituido; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Dichos compuestos se denominan en el presente documento "compuestos de la invención".

La invención también se refiere a una formulación de depósito inyectable que comprende un compuesto de la invención.

La invención también se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un método para suministro mantenido de un fármaco precursor que contiene amina secundaria.

La invención también se refiere a un compuesto de la invención, para su uso en el tratamiento de asma, dolor, depresión, angina, arritmias, fiebre, hipertensión, diabetes, alergia, infección, inflamación, parkinsonismo, enfermedad de Parkinson, psicosis, úlceras, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos del sistema nervioso central y congestión.

La invención se refiere a un compuesto que es un profármaco en el que, tras la administración al paciente, la liberación del fármaco precursor desde el profármaco es liberación mantenida.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describen en este documento métodos para usar los compuestos de la invención en tratamiento.

Los compuestos de profármaco de la invención pueden formularse con un sistema de suministro de liberación mantenida biocompatible para suministrar el profármaco, en el que el sistema preferiblemente puede minimizar la escisión hidrolítica acelerada del profármaco minimizando la exposición del profármaco al agua. Los sistemas de suministro preferidos incluyen sistemas de suministro de matriz polimérica biocompatible que pueden minimizar la difusión de agua en la matriz que tiene el profármaco dispersado en la misma.

También se describe en este documento el suministro mantenido de un fármaco precursor que contiene amina secundaria, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de profármaco producido por sustitución de un resto de profármaco unido a carbamato hidrófobo, lábil (representado por -R₁) en el átomo de nitrógeno de amina secundaria del fármaco precursor. Preferiblemente, el compuesto de profármaco tiene solubilidad disminuida en condiciones fisiológicas y actividad mantenida tras su dosificación en comparación con el compuesto de fármaco precursor.

También se describe en este documento el uso terapéutico de un fármaco precursor que contiene amina secundaria, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de profármaco (de la invención) producido por sustitución de un resto de profármaco unido a carbamato hidrófobo lábil (-R₁) en el átomo de nitrógeno de amina secundaria. El método elimina sustancialmente los efectos secundarios indeseables observados tras la administración del propio fármaco precursor reduciendo la concentración máxima en plasma del fármaco precursor, mientras se mantienen los niveles terapéuticos constantes. El efecto secundario del fármaco precursor puede ser sedación.

También se describe en este documento un método de producción de un profármaco de un compuesto de fármaco que contiene amina secundaria precursor, en el que el profármaco tiene solubilidad disminuida en condiciones fisiológicas y actividad mantenida tras su dosificación en comparación con el compuesto de fármaco precursor. El método comprende modificar el fármaco precursor por sustitución de un resto de profármaco hidrófobo lábil en el átomo de nitrógeno de amina secundaria. El compuesto de fármaco precursor es olanzapina, el resto lábil está representado por R₁, donde R₁ es como se define anteriormente, y el profármaco es un compuesto de la invención.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. También se describen en este documento métodos de uso de un compuesto de la invención en tratamiento.

Figuras

FIG. 1: Concentración media en plasma de olanzapina después de inyección intramuscular del compuesto 56, 111 y 112 a ratas.

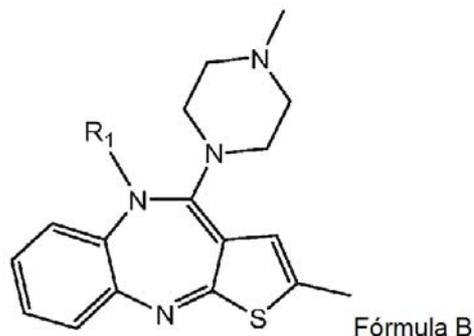
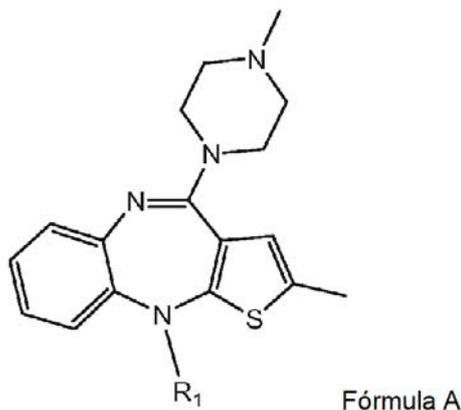
FIG. 2: Vista ampliada de la concentración media en plasma de olanzapina después de inyección intramuscular del compuesto 56, 111 y 112 a ratas.

FIG. 3: Concentraciones en plasma de olanzapina y compuesto 112 después de administración intramuscular del compuesto 112.

FIG. 4: Concentraciones en plasma de olanzapina y compuesto 111 después de administración intramuscular del compuesto 111.

Descripción detallada de la invención

5 Los compuestos de profármaco de la invención que tienen la estructura de fórmula A o B proporcionan liberación mantenida o prolongada al fármaco precursor, donde el fármaco precursor se produce por la escisión enzimática o hidrolítica del grupo R₁ lábil:



en la que:

R₁ es -C(O)OC(R₄)(R₅)-OC(O)(G₁₂)_mR⁶;

en donde cada R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃, arilo o arilo sustituido; preferentemente, hidrógeno o metilo;

G₁₂ se selecciona entre ausente, NH, CH₂, -S- u -O-;

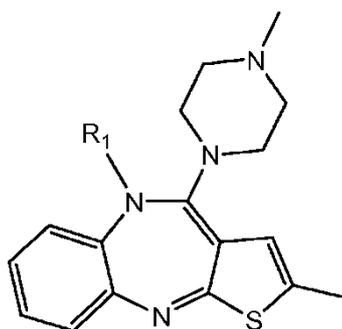
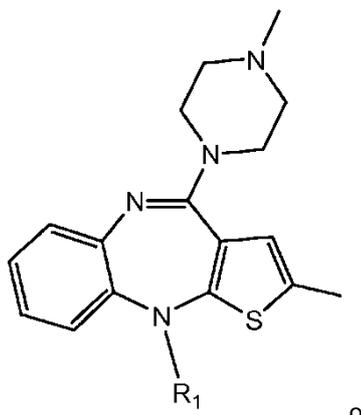
m es 0 o 1; y

R⁶ se selecciona entre alquilo C₁₃-C₂₆, alquilo C₁₃-C₂₆ sustituido, alqueno C₁₃-C₂₆, alqueno C₁₃-C₂₆ sustituido, alquino C₁₃-C₂₆, alquino C₁₃-C₂₆ sustituido, cicloalquilo C₁₃-C₂₆ y cicloalquilo C₁₃-C₂₆ sustituido, aril-alquilo C₁₃-C₂₆, aril-alquilo C₁₃-C₂₆ sustituido, heteroaril-alquilo C₁₃-C₂₆, heteroaril-alquilo C₁₃-C₂₆ sustituido; alquilarilo C₁₃-C₂₆ opcionalmente sustituido, alquenilarilo C₁₃-C₂₆ opcionalmente sustituido y alquinarilo C₁₃-C₂₆ opcionalmente sustituido; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describe en el presente documento un compuesto profármaco de la invención en el que tras la administración al paciente, la liberación del fármaco precursor a partir del profármaco es liberación sostenida.

El compuesto precursor que contiene amina secundaria es olanzapina.

En este caso, el profármaco se representa mediante:



5 en donde R₁ es como se ha definido anteriormente.

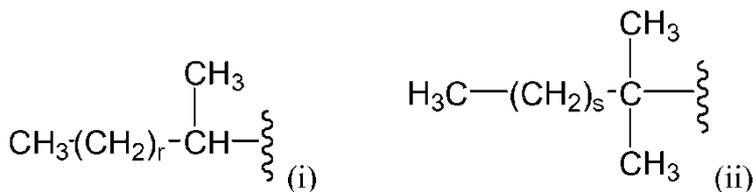
En una realización, R⁶ es un grupo opcionalmente sustituido alifático C₁₃-C₂₆, aromático C₁₃-C₂₆ o alcoxi C₁₃-C₂₆ (carbonato) que reduce la solubilidad del profármaco en condiciones fisiológicas en comparación con el fármaco precursor.

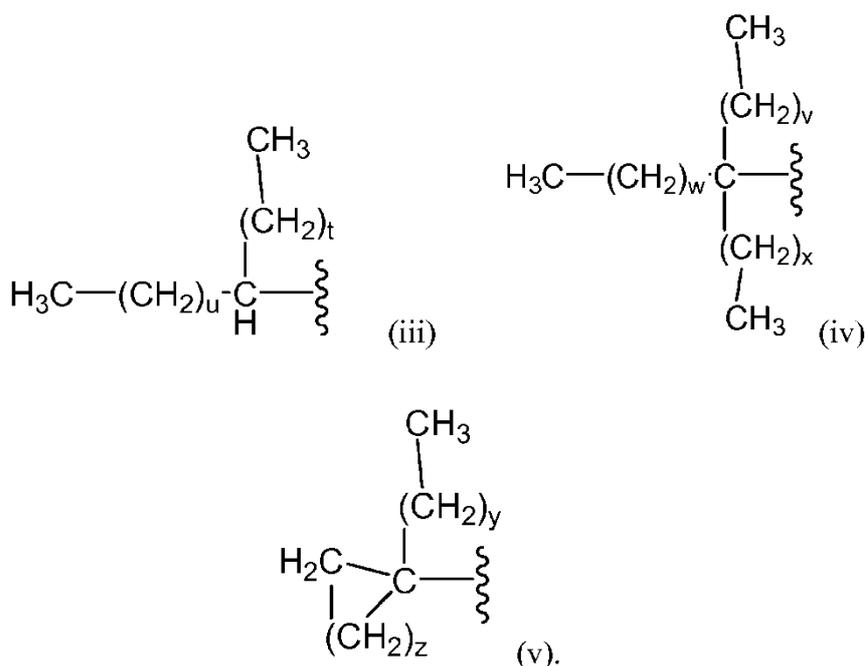
10 En una realización, R₄ y R₅ son hidrógeno. En otra realización, R₅ es hidrógeno y R₄ es metilo. En una tercera realización más, R₄ y R₅ son metilo.

15 En una realización, R₁ se selecciona entre -C(O)OCH(R₄)-OC(O)R⁶, -C(O)OCH(R₄)-OC(O)OR⁶, -C(O)OCH(R₄)-OC(O)N(R⁶)R₇, y -C(O)OCH(R₄)-OC(O)NHR⁶, en donde R₄, R₅, y R⁶, son como se han definido anteriormente; R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alifático y alifático sustituido.

20 En una realización, R⁶ o R₇ es alquilo C₁₃-C₂₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁₃-C₂₆ o alquinilo C₁₃-C₂₆. En una realización preferida, R⁶ es alquilo C₁₅-C₂₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁₅-C₂₄ o alquinilo C₁₅-C₂₄. En una realización más preferida, R⁶ o R₇ es alquilo C₁₇-C₂₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁₇-C₂₂ o alquinilo C₁₇-C₂₂. En una realización más preferida, R⁶ es alquilo C₁₉ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁₉ o alquinilo C₁₉. En una realización más preferida, R⁶ es alquilo C₁₇ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁₇ o alquinilo C₁₇.

25 En una realización, R⁶ o R₇ es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo C₁₃-C₂₆ o C₁₃-C₂₆, correspondientes a una de las fórmulas (i)-(v) siguientes.





5 En estos grupos, r es un número entero seleccionado de 11 a 24, y s es un número entero seleccionado de 11 a 24. Cada uno de t y u es independientemente un número entero seleccionado de 1 a 24, con la condición de que la suma de t y u sea de 12 a 34. Cada uno de v, w y x es independientemente un número entero seleccionado de 1 a 24, con la condición de que la suma de v, w y x sea de 13 a 44. z es un número entero seleccionado de 1 a 10 e y es un número entero seleccionado de 11 a 24. Preferentemente, r es un número entero seleccionado de 15 a 17; s es un número entero seleccionado de 15 a 17; la suma de t y u se selecciona de 16 a 26; la suma de v, w y x se selecciona de 17 a 35; y la suma de y y z se selecciona de 16 a 23. R⁶ también puede ser un grupo alquenoil o alquinilo obtenido a partir de uno de los grupos alquilo de las fórmulas (i) a (v), mediante el reemplazo de uno o más enlaces simples carbono-carbono con un doble enlace carbono-carbono o un triple enlace carbono-carbono.

15 En otra realización, R⁶ o R₇ es un alquilo C₁₃-C₂₆ β-ramificado opcionalmente sustituido, alquenoil C₁₃-C₂₆ o alquinilo C₁₃-C₂₆, preferiblemente alquilo C₁₇-C₂₂ β-ramificado opcionalmente sustituido, alquenoil C₁₇-C₂₂ o alquinilo C₁₇-C₂₂. Los ejemplos adecuados de grupos alquilo β-ramificados incluyen 2-metil-alquilo C₁₃-C₂₆ y 2,2-dimetil-alquilo C₁₃-C₂₆, incluyendo 2-metilpropilo; 2,2-dimetilpropilo; 2-metilbutilo; 2,2-dimetilbutilo; 2-metilpentilo; 2,2-dimetilpentilo; y 2-etil-2-metilbutilo.

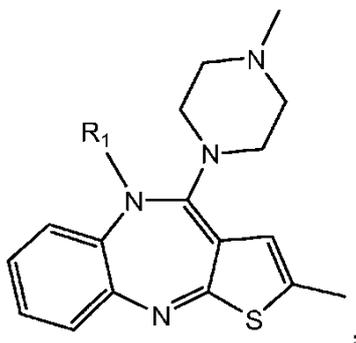
20 El fármaco precursor que contiene amina secundaria es olanzapina.

25 En una realización preferida, un compuesto de la invención proporciona suministro mantenido del fármaco precursor durante horas, días, semanas o meses cuando se administra por vía parenteral a un sujeto. Por ejemplo, los compuestos pueden proporcionar suministro mantenido del fármaco precursor durante hasta 7, 15, 30, 60, 75 o 90 días o más. Sin limitarse a teoría alguna, se cree que los compuestos de la invención forman un depósito insoluble tras la administración parenteral, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular o intraperitoneal.

30 Olanzapina

La olanzapina es un antipsicótico atípico conocido que se usa en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, así como otros neurotrastornos. Su nombre químico es 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina. En una realización, la invención se refiere a un profármaco de olanzapina que tiene la siguiente estructura:

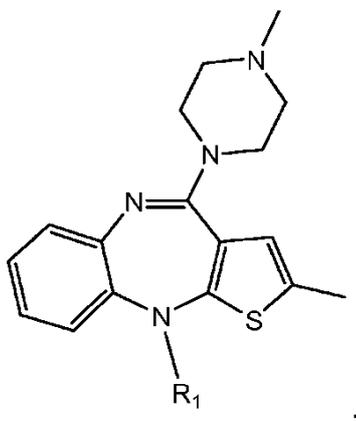
35



en donde R₁ es como se ha definido anteriormente; preferiblemente R₁ se selecciona entre las estructuras de las Tablas 1-3.

5

En una realización, la invención se refiere a un profármaco de olanzapina que tiene la siguiente estructura:

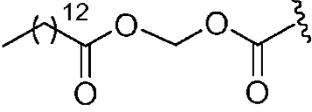
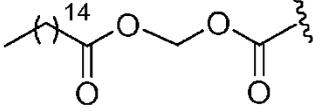
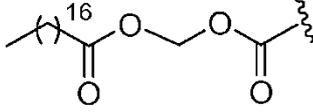
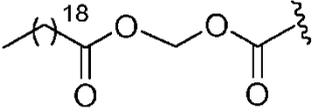
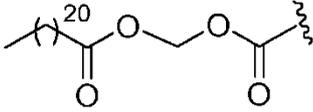
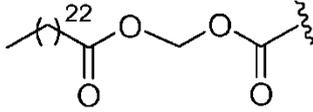
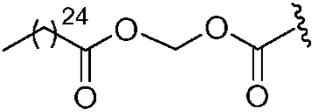
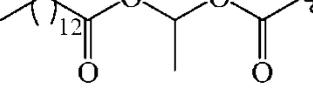
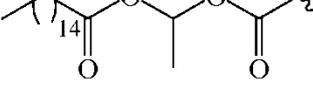
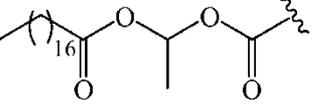
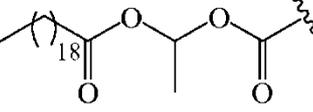
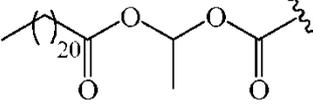
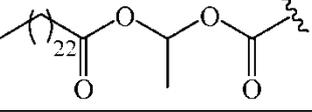
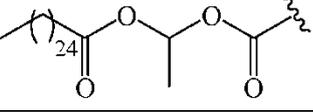
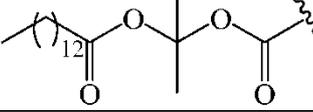
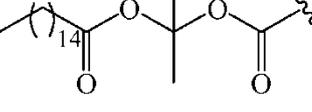
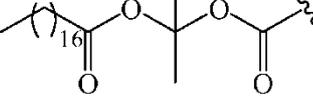
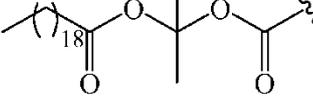
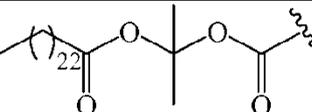
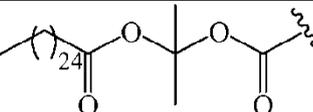
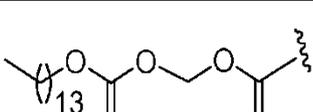
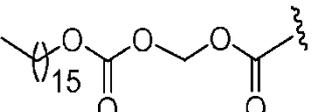
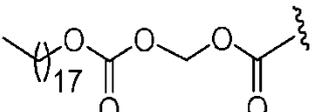
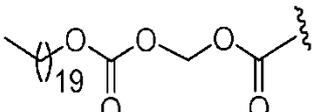
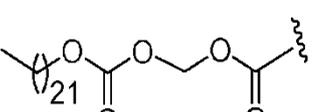
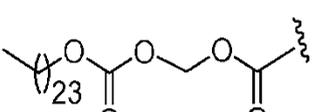
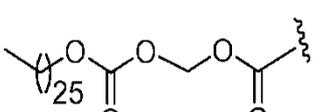


10 en donde R₁ es como se ha definido anteriormente; preferiblemente R₁ se selecciona entre las estructuras de las Tablas 1-3.

En las realizaciones preferidas, R₁ se selecciona entre las Tablas 1-3.

15

Tabla 1

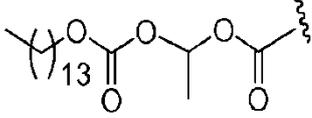
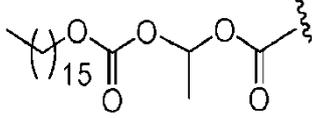
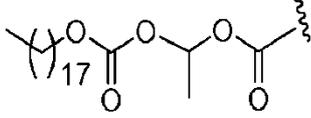
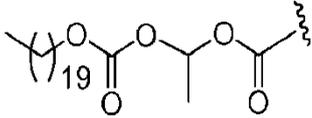
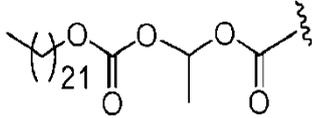
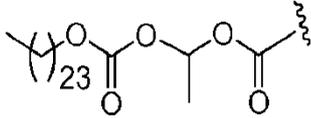
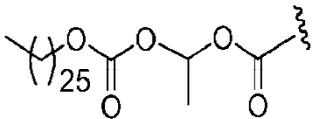
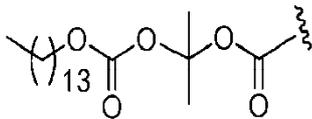
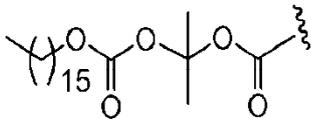
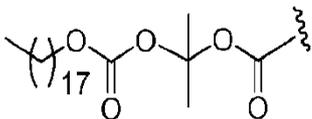
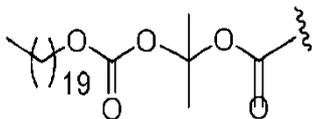
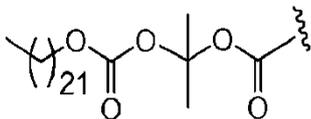
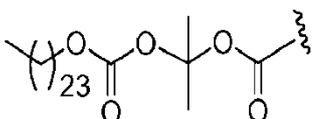
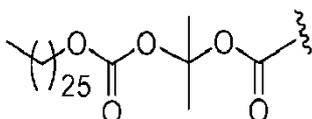
		
		
		
		
		

Tabla 2

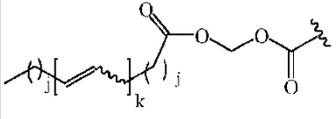
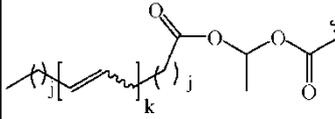
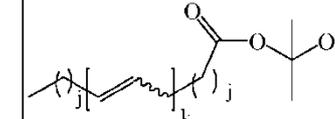
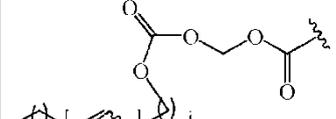
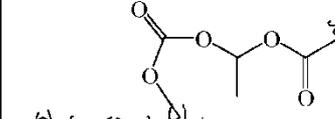
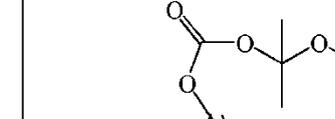
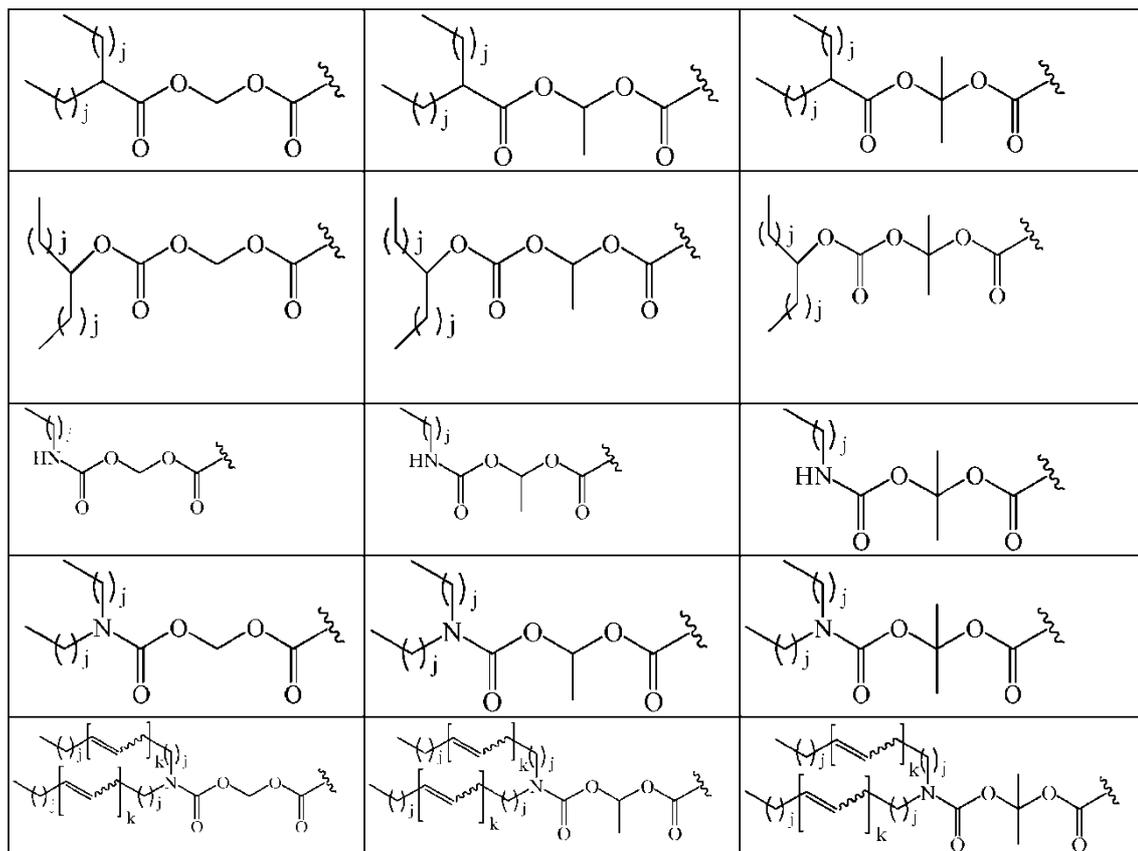
		
		

Tabla 3



en donde

- 5 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; y cada k es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

10 En una realización adicional, los compuestos de profármaco de la invención se formulan con un sistema de suministro de liberación mantenida biocompatible para suministrar el profármaco, en el que el sistema preferiblemente puede minimizar la escisión hidrolítica acelerada del profármaco minimizando la exposición del profármaco al agua. Los sistemas de suministro preferidos incluyen sistemas de suministro de matriz polimérica biocompatible que pueden minimizar la difusión de agua en la matriz que tiene el profármaco dispersado en la misma.

15 También se describe en este documento un método de suministro mantenido de un fármaco precursor que contiene amina secundaria, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de profármaco producido por sustitución de un resto de profármaco unido a carbamato hidrófobo, lábil (representado por -R₁) en el átomo de nitrógeno de amina secundaria del fármaco precursor. Preferiblemente, el compuesto de profármaco tiene solubilidad disminuida en condiciones fisiológicas y actividad mantenida tras su dosificación en comparación con el
20 compuesto de fármaco precursor.

Las formulaciones de fármaco de liberación mantenida a menudo contienen mayores cantidades de fármacos que las formulaciones de liberación inmediata. La funcionalidad y la seguridad de una formulación de liberación mantenida se basan en una tasa fiable y controlada de liberación de fármaco desde la formulación durante un periodo prolongado
25 de tiempo después de la administración. El perfil de liberación del fármaco de una formulación a menudo depende del entorno químico de la formulación de liberación mantenida, por ejemplo, del pH, fuerza iónica y presencia de disolventes tales como etanol.

La cantidad relativamente alta de fármaco que está presente en una formulación de liberación mantenida puede, en algunos casos, dañar a un paciente si la formulación libera el fármaco a una tasa que es más rápida que la tasa de liberación controlada pretendida. Si la formulación libera al fármaco a una tasa que es más lenta que la tasa de liberación controlada pretendida, la eficacia terapéutica del fármaco puede reducirse.
30

En la mayoría de casos, el fracaso parcial o total de una formulación de liberación mantenida provoca una rápida liberación del fármaco en el torrente sanguíneo. Esta rápida liberación generalmente es más rápida que la liberación mantenida pretendida del fármaco desde la formulación, y a veces se menciona como "absorción rápida".

5 La absorción rápida puede crear varias consecuencias para un paciente, incluyendo el daño permanente e incluso la muerte. Ejemplos de fármacos que pueden ser letales si se excede la dosis terapéuticamente beneficiosa, por ejemplo, por absorción rápida, incluyen medicaciones para el dolor tales como opioides, así como otros agentes activos en el sistema nervioso central. En esas situaciones donde la absorción rápida puede no ser letal, la absorción rápida puede al menos ser responsable del efecto secundario de sedación o coma en el paciente.

10 En una realización preferida, un compuesto de la invención proporciona suministro mantenido del fármaco precursor 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 suministro mantenido del fármaco precursor durante hasta 7, 15, 30, 60, 75 o 90 días o más. Sin limitarse a teoría alguna, se cree que los compuestos de la invención forman un depósito insoluble tras la administración parenteral, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular o intraperitoneal.

15 El término "lábil", como se usa en este documento, se refiere a la capacidad del profármaco de la invención de experimentar escisión enzimática y/o química *in vivo*, formando de ese modo el fármaco precursor. Como se usa en este documento, el término "profármaco" significa un compuesto como se divulga en este documento que es un compuesto derivado lábil de un fármaco precursor que, cuando se administra a un paciente *in vivo*, llega a escindirse por hidrólisis química y/o enzimática, formando de ese modo el fármaco precursor de modo que esté disponible una cantidad suficiente del compuesto destinado a suministrarse al paciente durante su uso terapéutico pretendido de una manera de liberación mantenida.

25 Las expresiones "liberación mantenida", "suministro mantenido" y "liberación prolongada" se usan indistintamente en este documento para indicar que los profármacos de la invención proporcionan liberación del fármaco precursor por cualquier mecanismo que incluya cinética lenta de primer orden de absorción o cinética de orden cero de absorción, de modo que el fármaco precursor que se libera del profármaco proporciona una duración más larga de acción que la duración de acción del fármaco precursor cuando se administra en solitario (es decir, no como un profármaco de la invención). De acuerdo con la invención, la "liberación mantenida" de los profármacos de la invención puede incluir otros índices farmacocinéticos tales como concentración máxima (C_{máx}) menor del fármaco precursor en la sangre y/o un periodo prolongado de tiempo para que el fármaco precursor alcance la concentración máxima en la sangre (T_{máx}) en comparación con la C_{máx} y T_{máx} cuando el fármaco precursor se administra en solitario. La liberación mantenida también puede disminuir las fluctuaciones de la concentración en el organismo, como se indica por los perfiles de concentración en plasma-tiempo.

35 Se entiende que cualquiera de los profármacos precursores de la invención pueden sustituirse adicionalmente según se define ese término en este documento, siempre que el fármaco precursor sustituido o profármaco precursor, que cuando se administra a un paciente *in vivo*, llegue a escindirse por hidrólisis química y/o enzimática liberando de ese modo el resto de fármaco precursor de modo que esté disponible una cantidad suficiente del compuesto destinado a suministrarse al paciente durante su uso terapéutico de una manera de liberación mantenida. Un fármaco precursor o profármaco precursor puede sustituirse además para cualquier propósito incluyendo, aunque sin limitación, estabilización del precursor durante la síntesis del profármaco y estabilización del profármaco para su administración al paciente.

45 También se describe en este documento un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad neurológica o psiquiátrica en un paciente que lo necesita, conjugando un resto lábil con un fármaco precursor útil para tratar un trastorno o enfermedad neurológica o psiquiátrica. El método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 La expresión "trastorno neurológico o psiquiátrico", según se usa esta expresión en este documento, es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central que se manifiesta en anomalías del estado de ánimo y/o el comportamiento. Los ejemplos de trastornos neurológicos o psiquiátricos incluyen, aunque sin limitación, trastornos tales como deficiencia cerebral posterior a cirugía de derivación cardíaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, parkinsonismo, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, deficiencias cerebrales secundarias a un estado epiléptico prolongado, migraña (incluyendo cefaleas por migraña), 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)), trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), trastornos del ritmo circadiano (incluyendo desfase horario y trabajo por turnos), neuralgia del trigémino, pérdida auditiva, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema

cerebral, dolor (incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastorno de conducta.

5 También se describe en este documento un método de tratamiento de trastornos cardiacos y cardiovasculares tales como angina, arritmia e hipertensión, en un paciente que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 También se describe en este documento el tratamiento de fiebre, diabetes, alergia, asma, infección, inflamación y úlceras en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 También se describe en este documento el tratamiento de la modulación del sueño, que comprende administrar un compuesto de la invención. La modulación del sueño incluye disminuir el tiempo hasta la aparición del sueño, aumentar la duración media del episodio de sueño y aumentar la longitud máxima del episodio del sueño.

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

Composiciones farmacéuticas

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

30 Como se usa en este documento, la expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un relleno sólido, semisólido o líquido inerte, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación cualquier tipo no tóxico. 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 de sodio, 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 tamponantes 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 agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

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

50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral, como se usa en este documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinobial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

55 Las formas galénicas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas galénicas líquidas pueden contener diluyentes inertes habitualmente usados 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, acetamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, de 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, aromatizantes y agentes perfumantes.

65 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión

inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución de 1,3-butanodiol. INTRALIPID® es una emulsión de grasa intravenosa que contiene un 10-30 % de aceite de soja, un 1-10 % de fosfolípidos de yemas de huevo, un 1-10 % de glicerina y agua. LIPOSYN® es también una emulsión de grasa intravenosa que contiene un 2-15 % de aceite de cártamo, un 2-15 % de aceite de soja, un 0,5-5 % de fosfátidos de huevo, un 1-10 % de glicerina y agua. OMEGAVEN® es una emulsión para infusión que contiene aproximadamente un 5-25 % de aceite de pescado, un 0,5-10 % de fosfátidos de huevo, un 1-10 % de glicerina y agua. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U. S. P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Puede conseguirse liberación mantenida adicional de acuerdo con la invención mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, se consigue absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa 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 son compatibles con los tejidos corporales.

En una realización preferida, la formulación proporciona un sistema de suministro de liberación mantenida que puede minimizar la exposición del profármaco al agua. Esto puede conseguirse formulando el profármaco con un sistema de suministro de liberación mantenida que es una matriz polimérica que puede minimizar la difusión de agua en la matriz. Los polímeros adecuados que comprenden la matriz incluyen polímeros de poli(láctico) (PLA) y los copolímeros de láctido/(glicólido) (PLGA) como se describe previamente.

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

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

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

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

Las formas galénicas 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 contienen agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el ingrediente o ingredientes activos únicamente o, preferentemente, en una determinada parte del conducto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones integradoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas galénicas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según pueda requerirse. También se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas óticas, pomadas oculares, polvos y soluciones que están dentro del alcance de esta invención.

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

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

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas galénicas pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse proporcionando una membrana de control de la tasa o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Para suministro pulmonar, una composición terapéutica de la invención se formula y administra al paciente en forma de partícula sólida o líquida por administración directa, por ejemplo, inhalación en el sistema respiratorio. Las formas de partícula sólida o líquida del compuesto activo preparadas para poner en práctica la presente invención incluyen partículas de tamaño respirable: es decir, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe tras la inhalación y a los bronquios y alvéolos de los pulmones. El suministro de agentes terapéuticos en aerosol, particularmente antibióticos en aerosol, es conocido en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5 767 068 de VanDevanter et al., la patente de Estados Unidos n.º 5 508 269 de Smith et al., y el documento WO 98/43650 de Montgomery). También se encuentra un análisis del suministro pulmonar de antibióticos en la patente de Estados Unidos n.º 6 014 969.

Los compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención, pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por inyección intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Sin limitarse a teoría alguna, se cree que, tras la inyección, los compuestos de la invención forman un depósito insoluble o escasamente soluble desde el que se liberan las moléculas de profármaco a lo largo del tiempo.

Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se entiende una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico al sujeto tratado, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible por algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto proporciona una indicación de o siente un efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito anteriormente puede variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg. Las dosis eficaces también variarán dependiendo de la vía de administración, la posibilidad de coutilización con otros agentes y la duración de liberación del fármaco precursor. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico a cargo dentro del alcance de un criterio médico sensato. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o al mismo tiempo con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse a un ser humano u otro animal en dosis únicas o divididas, y pueden estar en cantidades, por ejemplo, entre 0,1 a aproximadamente 2000 mg. Las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria, semanal, quincenal, trisemanal o mensual. En general, las pautas de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto o compuestos de esta invención en una dosis única diaria, semanal, quincenal, trisemanal o mensual.

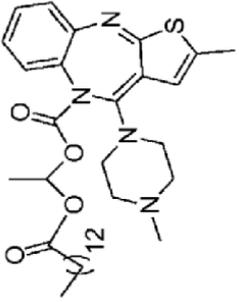
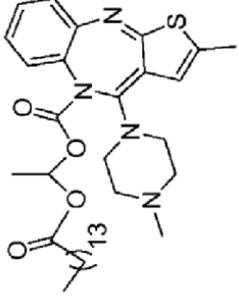
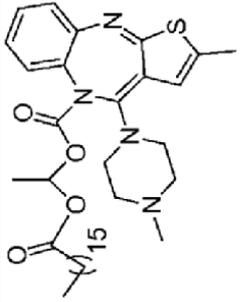
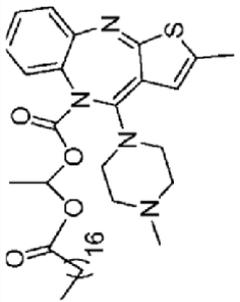
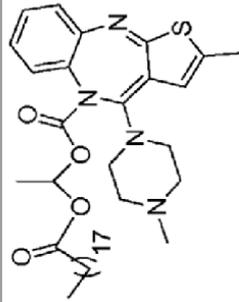
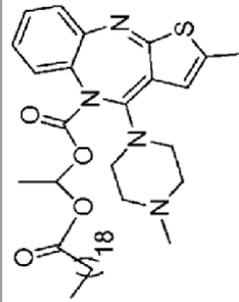
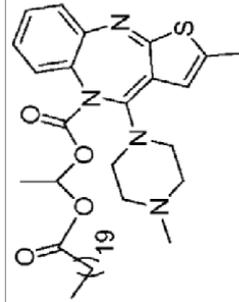
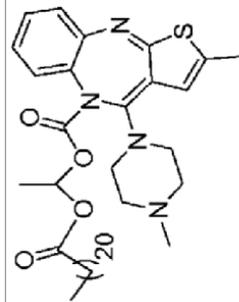
Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, por inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, a través de la mucosa, tópica, en una preparación oftálmica o por inhalación.

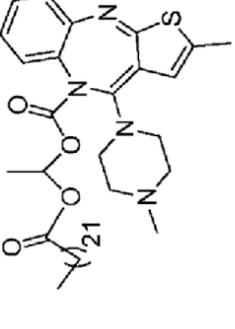
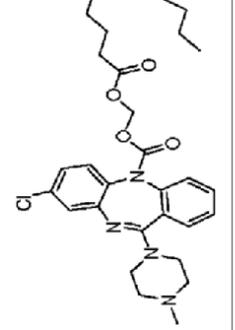
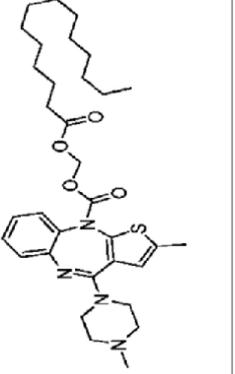
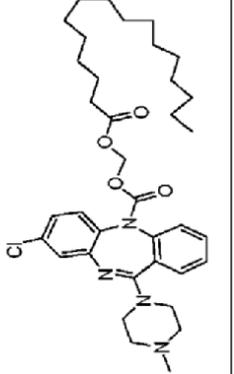
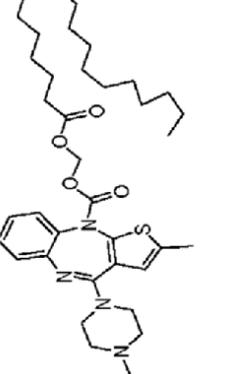
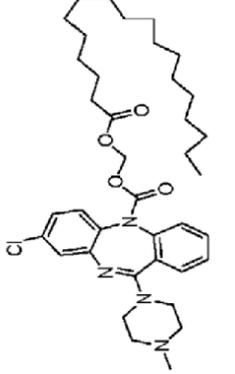
En una realización preferida, la administración de los compuestos de la invención provoca una liberación mantenida o controlada. Los compuestos de la invención pueden administrarse con una dosificación que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg. Como alternativa, las dosificaciones pueden ser entre aproximadamente 1 mg y

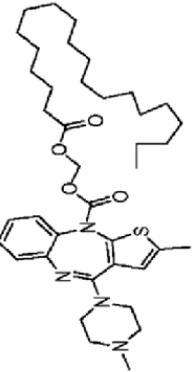
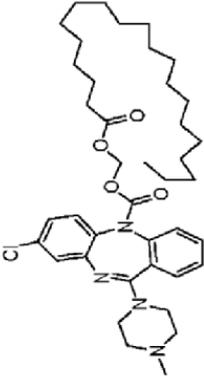
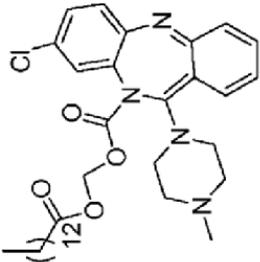
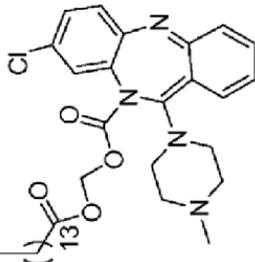
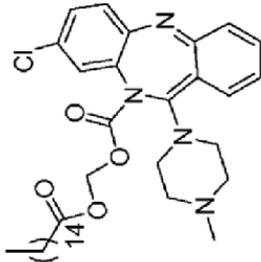
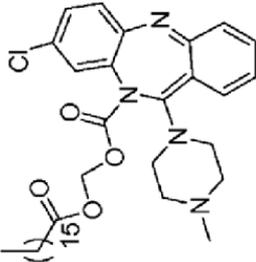
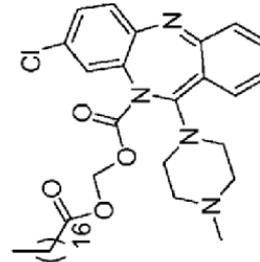
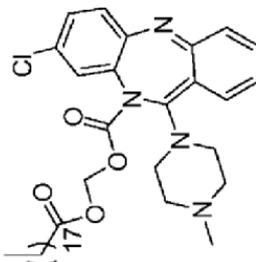
- aproximadamente 1000 mg/dosis, o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 800 cada día, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada mes, o de acuerdo con las necesidades del fármaco particular. Pueden requerirse dosis inferiores o mayores que las indicadas anteriormente. La dosificación específica y las pautas de tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y curso de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, afección o síntomas, y el criterio del médico a cargo.
- 5
- 10 Tras la mejora de la afección de un paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si fuera necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en que se retiene la afección mejorada cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Los pacientes pueden requerir, sin embargo, un tratamiento intermitente en una base a largo plazo tras cualquier recidiva de los síntomas de la enfermedad.
- 15 Los compuestos preferidos de la invención muestran actividad mantenida después de la dosificación en comparación con la dosificación con el fármaco precursor. Por ejemplo, cuando se administran por la misma vía en la misma cantidad (medida por equivalente de fármaco precursor), los compuestos de la invención proporcionan niveles terapéuticos mantenidos en suero del fármaco precursor durante un tiempo significativamente más largo que el fármaco precursor. Dicha administración puede ser oral, con suministro mantenido durante horas, o parenteral, con suministro mantenido durante días, semanas o meses.
- 20

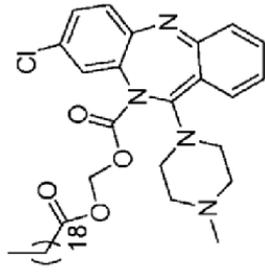
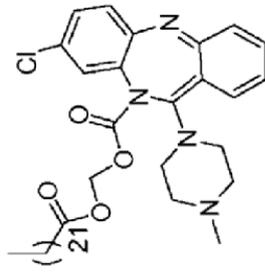
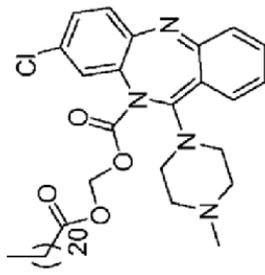
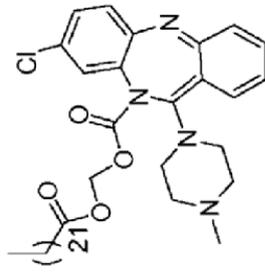
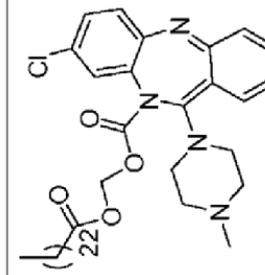
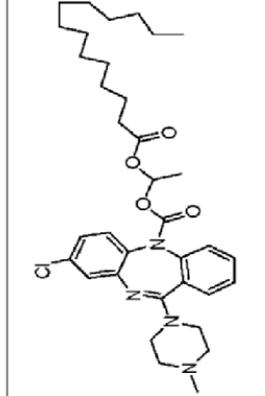
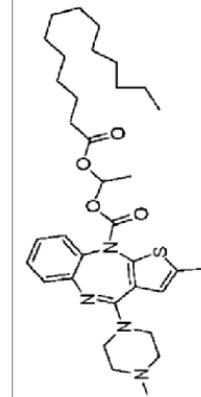
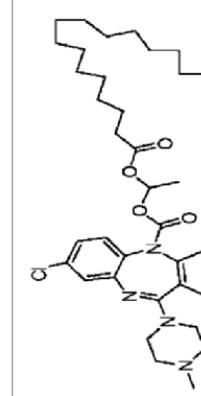
Los compuestos representativos de la invención incluyen los compuestos expuestos a continuación en la Tabla 4.

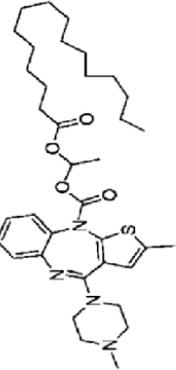
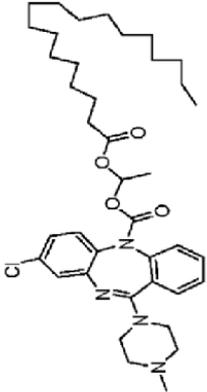
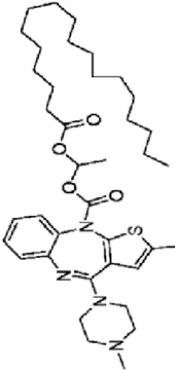
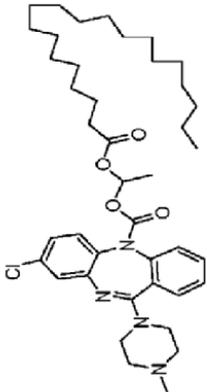
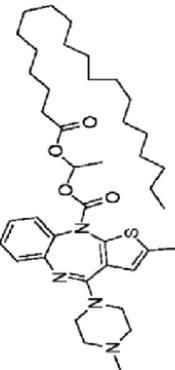
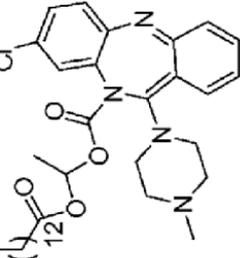
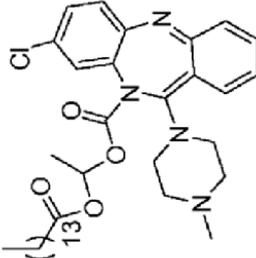
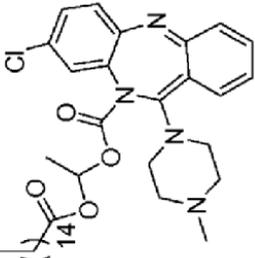
Tabla 4

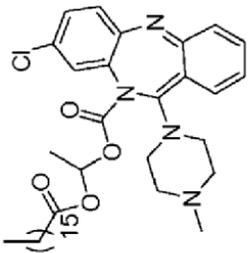
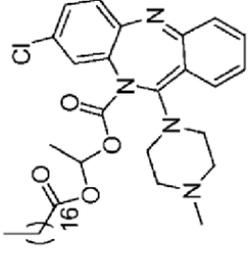
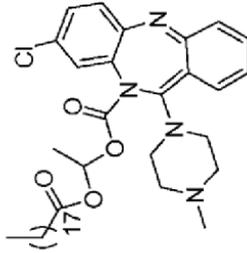
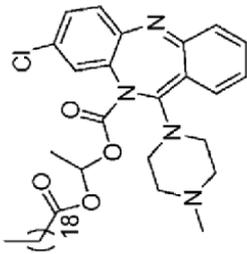
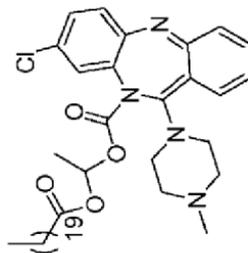
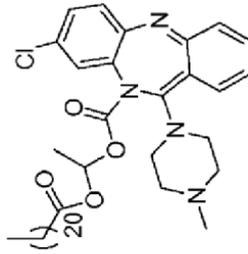
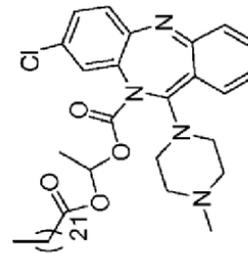
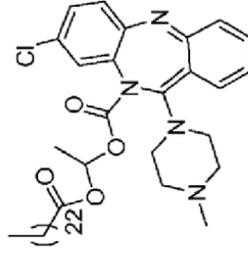
Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
1.		57.	
2.		58.	
3.		59.	
4.		60.	

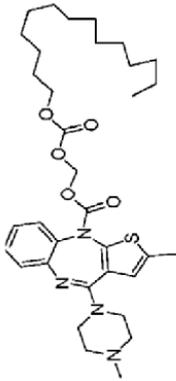
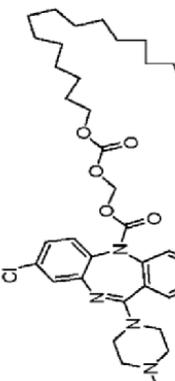
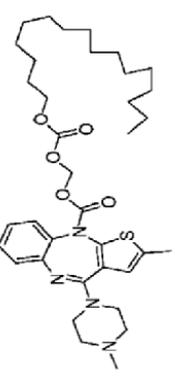
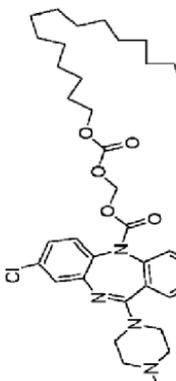
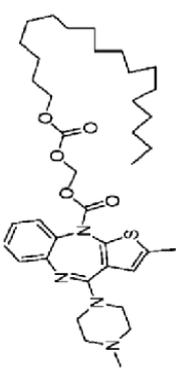
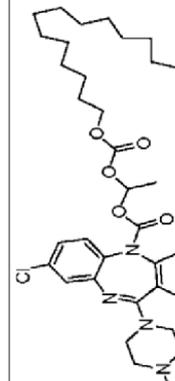
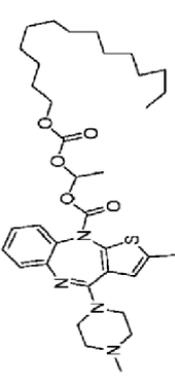
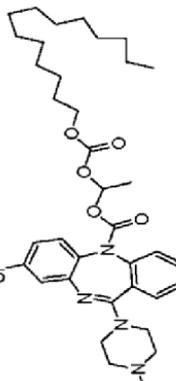
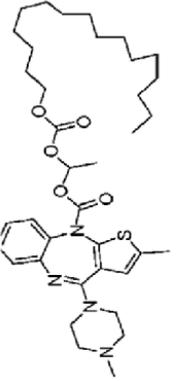
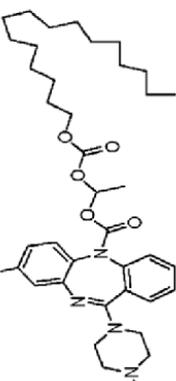
Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
5.		61.	
6.		62.	
7.		63.	
8.		64.	

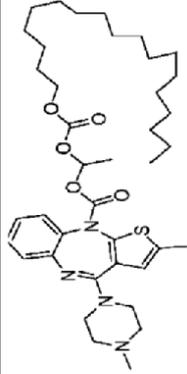
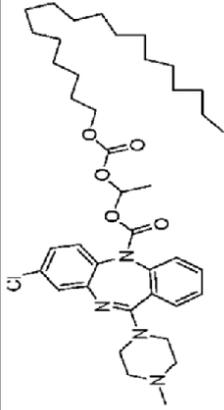
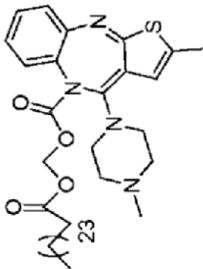
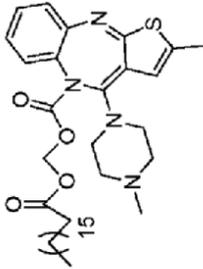
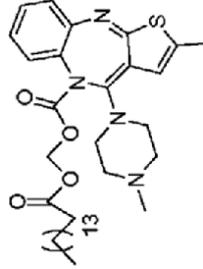
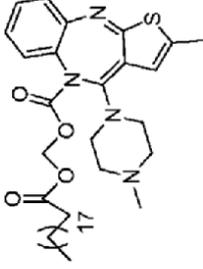
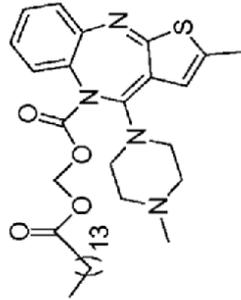
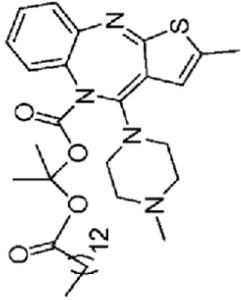
Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
9.		65.	
10.		66.	
11.		67.	
12.		68.	

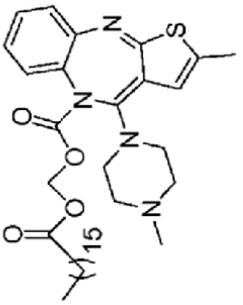
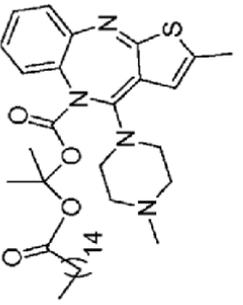
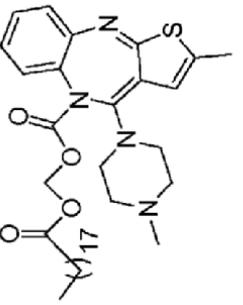
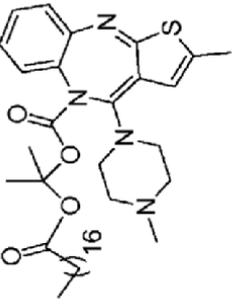
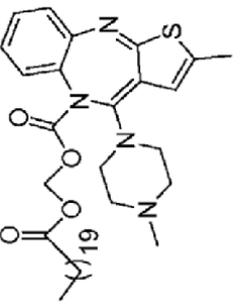
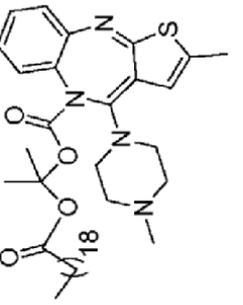
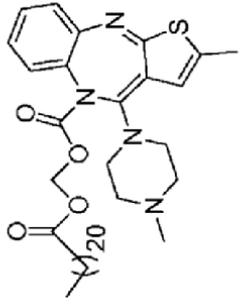
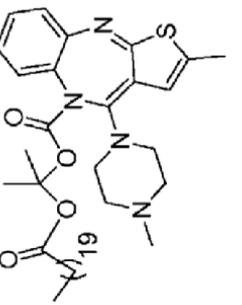
Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
13.		69.	
14.		70.	
15.		71.	
16.		72.	

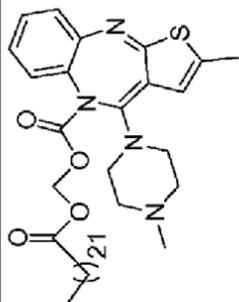
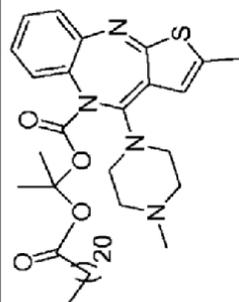
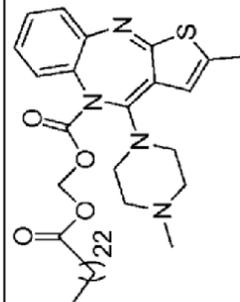
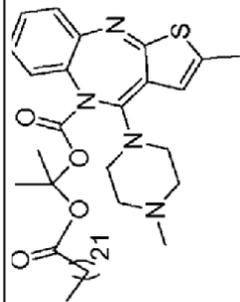
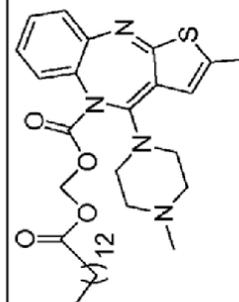
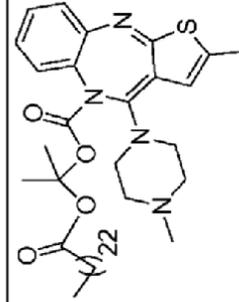
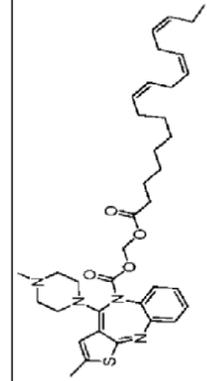
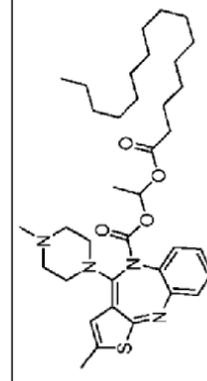
Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
17.		73.	
18.		74.	
19.		75.	
20.		76.	

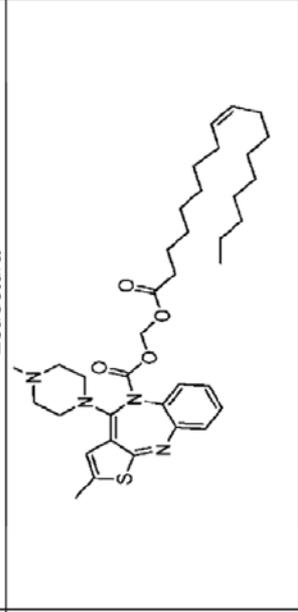
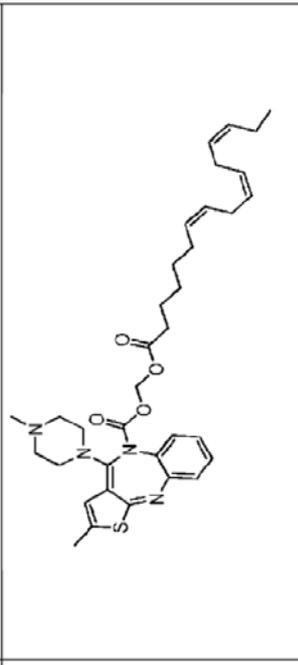
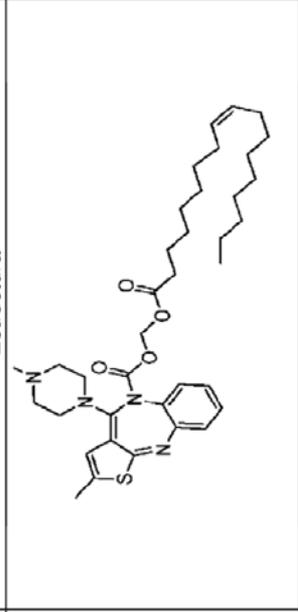
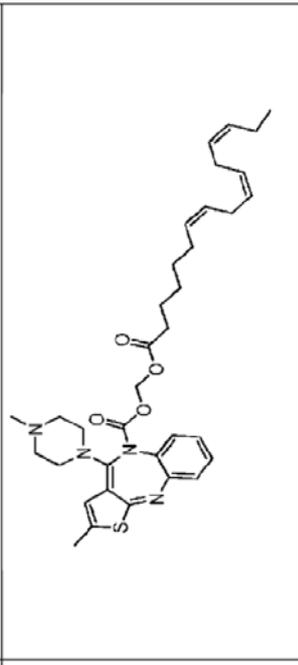
Compuesto n.º 21.	Estructura 	Compuesto n.º 77.	Estructura 
22.		78.	
23.		79.	
24.		80.	

Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
31.		87	
32.		88	
33.		89	
34.		90	
35.		91	

Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
36.		92	
55.		111	
56.		112	
113.		114.	

Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
115.		116.	
117.		118	
119.		120.	
121.		122.	

Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
123.		124.	
125.		126.	
127.		128.	
			

Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
143.		144.	
145.		146.	

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, salvo que se limiten 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, contiene carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o sin sustituir. Además de grupos de hidrocarburos alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Tales grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido y grupos cicloalquilo sustituidos o sin sustituir como se describe 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 alcanóilo (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, tetrahidrofuranoilcarbonilo, etc.), aroílo (por ejemplo, benzoílo) y heteroarilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, uranil-2-carbonilo, uranil-3-carbonilo, 1H-pirrol-2-carbonilo, 1H-pirrol-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y porción heteroarilo del grupo acilo pueden ser uno cualquiera de los grupos descritos en las definiciones respectivas. Cuando se indica como que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes enumerados más adelante en la definición para "sustituido" o el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y porción heteroarilo del grupo acilo pueden estar sustituidos como se ha descrito anteriormente en la lista de sustituyentes preferidos y más preferidos, respectivamente.

El término "alquilo" pretende incluir radicales/grupos hidrocarburo alifáticos de cadena ramificada y lineal, sustituidos o sin sustituir, saturados que tienen el número especificado de carbonos. Los grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₁-C₂₄") preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄"), preferiblemente 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"). Los 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. Tales radicales contienen preferiblemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C₂-C₂₄") preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄"), y preferiblemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₉-C₂₄"). Otros radicales alquenilo preferidos son radicales "alquenilo inferiores" que tienen hasta aproximadamente diez átomos de carbono ("C₂-C₁₀") tal como etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los radicales alquenilo inferiores preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₂-C₆"). Las expresiones "alquenilo" y "alquenilo inferior", abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z".

El término "alquinilo" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Tales radicales contienen preferiblemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C₂-C₂₄") preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄"), y preferiblemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₉-C₂₄"). Otros radicales alquinilo preferidos son radicales "alquinilo inferiores" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono tales como propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butinilo y 1-pentinilo. Los radicales alquinilo inferiores preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₂-C₆").

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 tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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 "cicloalquidieno". Son radicales cicloalqueno más preferidos, radicales "cicloalqueno inferiores" que tienen de cuatro a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

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

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

El término "alquino", como se usa en el presente documento, representa un grupo divalente derivado de un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono, 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.

El término "alcoxi" se refiere a radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados, teniendo cada uno porciones de alquilo de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Son radicales alcoxi más preferidos, radicales "alcoxi inferiores" 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 tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y *tert*-butoxi.

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

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

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

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

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

5 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 aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferidos que tienen radicales alquilo son radicales "alquiltio inferiores" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquiltio que tienen radicales alquilo inferiores de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquiltio inferiores 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.

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

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

20 El término "aminoalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Teniendo los radicales aminoalquilo preferidos, radicales alquilo de aproximadamente uno a veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales aminoalquilo más preferidos son "aminoalquilo inferiores" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales aminoalquilo que tienen radicales alquilo inferiores que tienen de uno a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo y similares.

30 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. Los radicales alquilamino más preferidos son "alquilamino inferiores" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquilamino que tienen radicales alquilo inferiores 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.

35 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 que incluye, pero sin limitación: 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, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

45 Por simplicidad, los restos químicos que se definen y a los que se hace referencia a 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, CH₃-CH₂-), 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, -CH₂-CH₂-), que es equivalente al término "alquilenilo". De manera similar, en circunstancias en las que se requieren restos divalentes y se indican como que son "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo", los expertos en la materia comprenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo" se refieren al resto divalente correspondiente.

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

60 Los términos "compuesto", "fármaco" y "profármaco" como se usa en el presente documento incluyen todos los compuestos, fármacos y profármacos que tienen las fórmulas desveladas en el presente documento. Los compuestos de la invención pueden aparecer en forma, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, formas cristalinas, formas amorfas, polimorfos, enantiómeros, diaestereoisómeros, racematos y similares.

65 Como se usa en este documento, la expresión "cantidad eficaz de los presentes compuestos", con respecto al presente método de tratamiento, se refiere a una cantidad del presente compuesto que, cuando se suministra como parte de una pauta posológica deseada, consigue el control de la enfermedad o trastorno a estándares clínicamente aceptables.

"Tratamiento" o "tratar" se refiere a una estrategia para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados en un paciente. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, aunque sin limitación, uno o más de los siguientes: alivio de los síntomas, disminución del grado de una enfermedad, estabilización (es decir, sin empeoramiento) de un estado patológico, prevención de la propagación (es decir, metástasis) de la enfermedad, prevención de la aparición o recidiva de la enfermedad, retardo o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora del estado patológico y remisión (ya sea parcial o total).

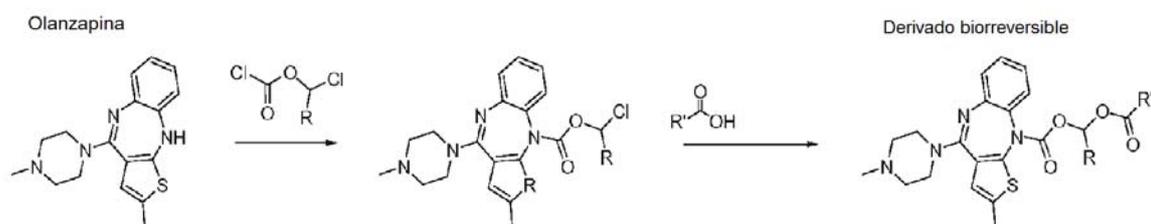
Ejemplos

Las composiciones y procesos de la presente invención se comprenderán mejor junto con los siguientes ejemplos, que están destinados a ser un modo de ilustración.

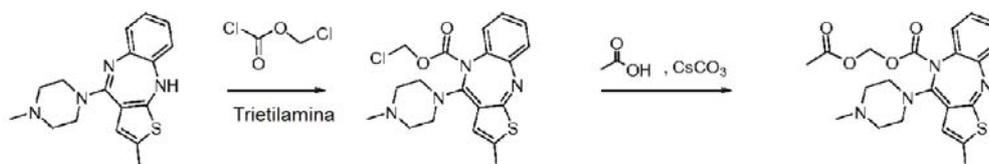
Síntesis de compuestos

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse por los métodos expuestos en los Esquemas 1A y 1B.

Esquema 1A



Esquema 1B



Los Esquemas 1A y 1B ilustran la síntesis de un compuesto de la invención mediante condensación del compuesto de fármaco precursor con cloroformiato de clorometilo, seguido de condensación con un ácido carboxílico.

Ejemplo 1 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (tetradecanoiloxi)metilo (Compuesto 127) de

Síntesis de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de clorometilo [A]:

A una solución de olanzapina (18,0 g, 57,7 mmol) y trietilamina (16 ml, 0,12 mol) en diclorometano (250 ml) se calentó a 35 °C y una vez se formó una solución transparente, la reacción se enfrió a 5 °C. A esto se le añadió cloroformiato de clorometilo (7,6 ml, 86,5 mmol) durante 20 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 15 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), después se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (75 ml) y agua (350 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Después, la fase orgánica se concentró al vacío a 45 °C hasta un volumen de ~150 ml. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se evaporaron al vacío ~20-30 ml adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado sólido resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo. Después de secar al vacío a 35 °C durante 90 min, se obtuvo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de clorometilo [A] (17,1 g, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,14 (4H, m), 6,27-6,22 (1H, m), 5,84-5,69 (1H, m), 5,47-5,23 (1H, m), 3,89-3,63 (4H, m), 2,66-2,22 (10H, m).

Procedimiento General para la síntesis de compuestos sustituidos de ácido carboxílico alifático obtenidos a partir de [A]:

A una solución de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de clorometilo [A] (1 equiv.) en dimetilformamida ((13 ml/g de [A])) se añadió carbonato de cesio (1 equiv.) y el ácido carboxílico alifático adecuado (2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2-6 h, hasta que el material de partida

[A] se había consumido (pérdida de material de partida determinada por TLC). La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml/g de [A]) y éter dietílico (75 ml/g de [A]). Después de haberse agitado durante 15 min, la mezcla se filtró a través de celite y la fase orgánica se separó. Esto se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con THF al 30 % en EtOAc y la fracción que contenía el producto se combinó y se evaporó. El residuo se coevaporó a partir de hexanos.

Usando el procedimiento que se ha descrito anteriormente dio 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (tetradecanoiloxi)metilo, el Compuesto 127 (1,95 g, 48 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,54 (1H, m), 7,46-7,37 (1H, m), 7,36-7,26 (1H, m), 7,18-7,05 (1H, m), 6,28-6,19 (1H, m), 5,66-5,56 (1,5H, m), 5,38-5,34 (1H, m), 3,90-3,80 (2H, m), 3,69-3,54 (2H, m), 2,50-2,40 (4H, m), 2,32-2,25 (6H, m), 1,61-1,51 (2H, s), 1,32-1,22 (14H, m), 0,87 (3H, t). [M+H]⁺ = 597,06.

Ejemplo 2 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (palmitoiloxi)metilo (Compuesto 56)

El uso del procedimiento que se ha descrito anteriormente para 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (octanoiloxi)metilo, excepto porque se calentó a 60 °C durante 1 día, dio 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (palmitoiloxi)metilo, Compuesto 56 (1,51 g, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,55 (1H, m), 7,45-7,21 (2H, m), 7,17-7,08 (1H, m), 6,26-6,20 (1H, m), 5,66-5,35 (2H, m), 3,90-3,79 (2H, m), 3,68-3,54 (2H, m), 2,47-2,45 (4H, m), 2,33-2,24 (8H, m), 1,61-1,50 (2H, m), 1,35-1,15 (24H, m), 0,92-0,81 (3H, m).

Ejemplo 3 (2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (estearoiloxi)metilo (Compuesto 111)

El uso del procedimiento que se ha descrito anteriormente para 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (octanoiloxi)metilo dio 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (estearoiloxi)metilo, Compuesto 111 (1,51 g, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,54 (1H, m), 7,46-7,37 (1H, m), 7,36-7,26 (1H, m), 7,18-7,07 (1H, m), 6,28-6,19 (1H, m), 5,67-5,56 (1,5H, m), 5,38-5,34 (1H, m), 3,91-3,78 (2H, m), 3,69-3,54 (2H, m), 2,50-2,40 (4H, m), 2,31-2,24 (6H, m), 1,61-1,50 (2H, s), 1,34-1,20 (30H, m), 0,87 (3H, t). [M+H]⁺ = 653,14.

Ejemplo 4 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (icosanoiloxi)metilo (Compuesto 112)

El uso del procedimiento que se ha descrito anteriormente para 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (octanoiloxi)metilo dio 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (icosanoiloxi)metilo, Compuesto 112 (1,51 g, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,54 (1H, m), 7,46-7,37 (1H, m), 7,36-7,26 (1H, m), 7,18-7,07 (1H, m), 6,28-6,19 (1H, m), 5,67-5,57 (1,5H, m), 5,37-5,34 (1H, m), 3,90-3,78 (2H, m), 3,69-3,53 (2H, m), 2,49-2,40 (4H, m), 2,32-2,24 (6H, m), 1,61-1,50 (2H, s), 1,34-1,20 (34H, m), 0,87 (3H, t). [M+H]⁺ = 681,19.

Ejemplo 5 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de 1-(palmitoiloxi)etilo (Compuesto 142)

Síntesis de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de cloroetilo [B].

A una solución de olanzapina (1,70 g, 5,44 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (1,14 ml, 8,16 mmol), seguido gota a gota de cloroformiato de 1-cloroetilo (0,70 ml, 6,53 mmol). La TLC después de 3 horas, indicó que todavía quedaba el material de partida, por tanto se añadió más cloroformiato de 1-cloroetilo (0,2 ml) y se agitó durante 2 horas más. La reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con MeOH al 2-5 %/diclorometano para dar 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de 1-cloroetilo (1,33 g, rendimiento del 58 %) en forma de una espuma de color naranja.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,55 (1H, m), 7,45-7,09 (3H, m), 6,41-6,21 (2H, m), 3,88-3,82 (2H, m), 3,67-3,58 (2H, m), 2,53-2,50 (4H, m), 2,32-2,29 (6H, m), 1,63-1,46 (3H, m).

Procedimiento General para la síntesis de compuestos alifáticos de ácido carboxílico obtenidos a partir de [B]:

El ácido carboxílico alifático adecuado (1,5 equiv.) y diisopropiletilamina (1,5 equiv.) se premezclaron, después se añadieron a 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de 1-cloroetilo [B] (1 equiv.). La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (50 ml/g [B]), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml/g [B]), salmuera (50 ml/g [B]), se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por

cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con trietilamina al 1 %/diclorometano, después se purificó adicionalmente usando cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con MeOH al 2-4 %/diclorometano.

El uso del procedimiento que se ha descrito anteriormente dio 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de 1-(palmitoiloxi)etilo, el Compuesto 142 (1,36 g, 54 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,54 (1H, m), 7,43-7,03 (3H, m), 6,64-6,54 (1H, m), 6,26-6,21 (1H, m), 3,93-3,80 (2H, m), 3,76-3,55 (2H, m), 2,48-2,40 (4H, m), 2,33-2,20 (8H, m), 1,64-1,50 (2H, m), 1,35-1,16 (27H, m), 0,92-0,83 (3H, m). [M+H]⁺ = 639,57.

Ejemplo 6 Procedimiento general para la síntesis de los Compuestos 7 y 9 Síntesis de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de clorometilo [C]

A una solución de olanzapina (5,0 g, 16 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) a -78 °C se añadió tetrametilendiamina (2,4 ml, 16 mmol), seguido de n-BuLi 2 M en hexanos (8,0 ml, 16 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y después se añadió cloroformiato de clorometilo (2,1 ml, 24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se inactivó con agua (50 ml). Esta mezcla se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se evaporó y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con 0,2:1:1 de metanol/diclorometano/acetato de etilo para dar 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de clorometilo [C] (5,6 g, ~50 % puro según RMN ¹H y CLEM). Esto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,02-7,30 (4H, m), 6,45 (1H, s), 5,78-5,92 (1,5H, m), 5,52-5,60 (0,5H, m), 3,50-3,70 (4H, m), 2,35-2,55 (7H, m), 2,32 (3H, s). [M+H]⁺ = 405,0

Procedimiento General para la síntesis de compuestos sustituidos de ácido carboxílico alifático obtenidos a partir de [C]:

A una solución de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de clorometilo (C: 1 equiv.) en dimetilformamida (13 ml/g de [C]) se añadió Cs₂CO₃ (1 equiv.) y el ácido carboxílico alifático adecuado (2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2-6 h, hasta que el material de partida [A] se había consumido (pérdida de material de partida determinada por TLC). La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml/g de [C]) y acetato de etilo (75 ml/g de [C]). Después de haberse agitado durante 15 min, la mezcla se filtró a través de celite y la fase orgánica se separó. Esto se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con 1:9 de metanol/acetato de etilo y después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, el residuo se coevaporó con hexano (2 x 10 ml/g [C]).

Ejemplo 7 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de (tetradecanoiloxi)metilo (Compuesto 6)

Usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 6 anterior, el empleo de ácido tetradecanoico y 2,8 g del intermedio [A], proporcionó 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de (tetradecanoiloxi)metilo (Compuesto 7) (1,60 g, rendimiento del 39 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,00-7,25 (4H, m), 6,43 (1H, s), 5,62-5,90 (2H, m), 3,51-3,65 (4H, m), 2,30-2,56 (10H, m), 1,58-1,66 (2H, m), 1,20-1,34 (22H), 0,87 (3H, t). [M+H]⁺ = 597,12.

Ejemplo 8 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de (hexadecanoiloxi)metilo (Compuesto 7)

Usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 6 anterior, el empleo de ácido palmítico y 1,0 g del intermedio [A], proporcionó 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de (hexadecanoiloxi)metilo (Compuesto 8) (1,60 g, rendimiento del 39 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,00-7,25 (4H, m), 6,43 (1H, s), 5,62-5,90 (2H, m), 3,51-3,66 (4H, m), 2,30-2,56 (10H, m), 1,58-1,68 (2H, m), 1,20-1,34 (26H), 0,87 (3H, t). [M+H]⁺ = 625,07.

Ejemplo 9 (2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de (estearoiloxi)metilo (Compuesto 8)

Usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 6 anterior, el empleo de ácido esteárico y 2,8 g del intermedio [A], proporcionó 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de (estearoiloxi)metilo (Compuesto 9) (1,44 g, rendimiento del 32 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,99-7,22 (4H, m), 6,43 (1H, s), 5,62-5,88 (2H, m), 3,51-3,66 (4H, m), 2,30-2,66 (10H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 1,20-1,34 (30H), 0,87 (3H, t). [M+H]⁺ = 653,21.

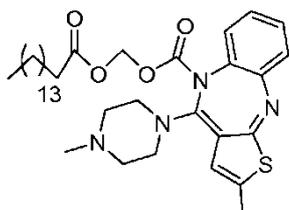
Ejemplo 10 Evaluación farmacocinética de profármacos en ratas

Animales

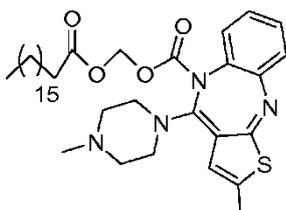
5 Se obtienen ratas macho Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Wilmington, MA), 25 ratas macho Sprague-Dawley. Se usan aproximadamente 24 ratas en cada estudio. Las ratas son de aproximadamente 325-350 g en el momento de la llegada, y se alojan 2 por jaula con pienso y agua *ad libitum*. Las condiciones ambientales en la sala de alojamiento son 17,77-24,44 °C (64-76 °F), de un 30 % a un 70 % de humedad relativa y un ciclo luz:oscuridad de 12:12 horas. Todos los experimentos están aprobados por el comité institucional para el cuidado y uso de animales.

10 Compuestos de ensayo

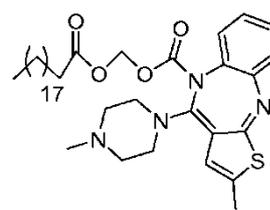
Se ensayan compuestos de profármaco (compuesto 56, compuesto 111 y compuesto 112) de la invención y los fármacos precursores correspondientes de los profármacos.



Compuesto 56



Compuesto 111



Compuesto 112

15

Estudio farmacocinético

Animales

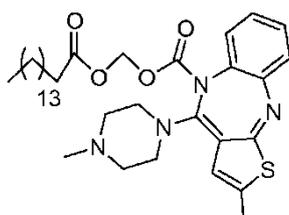
20 Se obtienen ratas macho Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Wilmington, MA), 25 ratas macho Sprague-Dawley. Se usan aproximadamente 24 ratas en cada estudio. Las ratas son de aproximadamente 325-350 g en el momento de la llegada, y se alojan 2 por jaula con pienso y agua *ad libitum*. Las condiciones ambientales en la sala de alojamiento son 17,77-24,44 °C (64-76 °F), de un 30 % a un 70 % de humedad relativa y un ciclo luz:oscuridad de 12:12 horas. Todos los experimentos están aprobados por el comité institucional de cuidado y uso de animales.

25

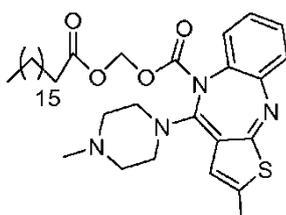
Compuestos de ensayo

Se ensayan compuestos de profármaco (compuesto 56, compuesto 111 y compuesto 112) de la invención y los fármacos precursores correspondientes a los profármacos.

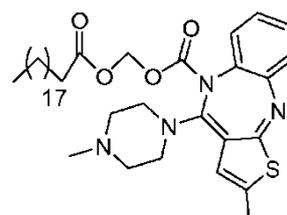
30



Compuesto 56



Compuesto 111



Compuesto 112

Estudio farmacocinético

35 Se dosifica IM a las ratas mediante una aguja de calibre 25, de 15,87 mm (5/8 pulg.) con jeringa de 1 cc. Se extraen 0,3 ml de suspensión del vial que contiene el compuesto de ensayo. A las ratas se les inyecta en los músculos de las extremidades posteriores después de anestesia con isoflurano. Se recogen muestras de sangre mediante la vena lateral de la cola después de breve anestesia con isoflurano. Se usa una aguja de 27 ½ G y una jeringa de 1 cc sin anticoagulante para la recogida de sangre. Se recogen aproximadamente 250 µE de sangre completa en cada punto temporal de muestreo de 1 hora, 6 horas, 24 horas y 2, 3, 6, 7, 10, 14 días después de la administración. Una vez recogida, la sangre completa se transfiere inmediatamente a tubos que contienen un inhibidor de esterasa y anticoagulante, se invierte 10-15 veces y se coloca inmediatamente en hielo. Los tubos se centrifugan durante 2 minutos a >14 000 g (11 500 RPM usando centrifuga Eppendorf a 2-6 °C para separar el plasma. Las muestras de plasma se transfieren a tubos lisos marcados y se almacenan congeladas a < -70 °C. El diseño del estudio se muestra en la tabla 5 y los resultados de PK se dan en la tabla 6.

45

Tabla 5

Compuesto	Vehículo	Grupo	N.º de animales	Dosis (mg)	Conc. activa. (mg/ml)	Volumen de dosis (ml)	Vía
Relprevv	Zyprexa	A	3	3	10	0,3	IM
Compuesto 56	Vehículo CMC (CMC al 2 %, Tween 20 al 0,2 % en PBS 10 mM pH 6,8,)	C	6	3	10	0,3	IM
Compuesto 111	Vehículo CMC (CMC al 2 %, Tween 20 al 0,2 % en PBS 10 mM pH 6,8,)	D	6	3	10	0,3	IM
Compuesto 112	Vehículo CMC (CMC al 2 %, Tween 20 al 0,2 % en PBS 10 mM pH 6,8,)	E	6	3	10	0,3	IM

Análisis de datos

5 Se analizaron las concentraciones de olanzapina y profármaco en plasma por espectroscopia de masas en tándem con cromatografía de líquidos usando parámetros apropiados para cada compuesto. Se calcula la semivida, la concentración máxima y la ABC usando el programa informático WinNonlin, versión 5.2 (Pharsight, St. Louis, MO). (Figuras 1-4).

10

Tabla 6

Compuesto	OLZ ABC _{INF} (h*ng/ml)	OLZ T _{máx} (h)	OLZ C _{máx} (ng/ml)	OLZ T _{último} ^x (h)	Exposición relativa del profármaco ^y
Relprevv	1535	6	63,2	168	---
Compuesto 56	1791	48	16,6	>336	No detectado
Compuesto 111	2170	48	13,6	>336	<3 %
Compuesto 112	1293	148	6,0	>336	12 %

¹Esta concentración se extrapoló por encima del límite superior de cuantificación (100 ng/ml).
^xEl último punto temporal con una concentración medida por encima del límite inferior de cuantificación.
^yCalculado usando la fórmula: $([Profármaco\ ABC_{último}/(PM_{profárm})] / [OLZ\ ABC_{INF}/(PM_{OLZ})]) * 100$

Conclusiones:

15 Tres de los compuestos (56, 111 y 112) proporcionaron concentraciones de liberación mantenida de olanzapina durante al menos 14 días, con T_{máx} y T_{último} retardados, y C_{máx} inferior respecto al inyectable de liberación prolongada comercial actual, Relprevv (sal de pamoato de olanzapina). La lenta absorción de estos compuestos se ilustra por el T_{máx} de olanzapina retardado. Todos los compuestos suministran de forma eficaz olanzapina, proporcionando exposiciones de olanzapina que son comparables con la exposición de olanzapina medida suministrada por Relprevv. Además, la exposición relativa de los profármacos en comparación en una base molar con la de olanzapina es baja en todos los casos.

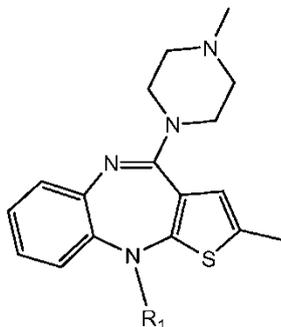
20

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la materia entenderán que pueden realizarse diversos cambios en la forma y los detalles en la misma sin alejarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas. También debe entenderse que las realizaciones descritas en este documento no son mutuamente exclusivas y que las características de las diversas realizaciones pueden combinarse en su totalidad o en parte de acuerdo con la invención.

25

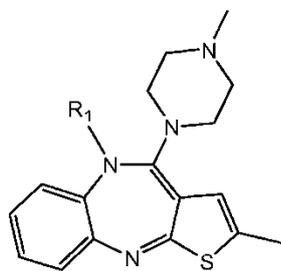
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:



5

y



10

en la que:

R_1 es $-C(O)OC(R_4)(R_5)-OC(O)(G_{12})_mR_6$;

en donde cada R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , arilo o arilo sustituido; preferentemente, hidrógeno o metilo;

G_{12} se selecciona entre ausente, NH, CH_2 , -S- u -O-;

m es 0 o 1; y,

R_6 se selecciona entre alquilo $C_{13}-C_{26}$, alquilo $C_{13}-C_{26}$ sustituido, alqueno $C_{13}-C_{26}$, alqueno $C_{13}-C_{26}$ sustituido, alquino $C_{13}-C_{26}$, alquino $C_{13}-C_{26}$ sustituido, cicloalquilo $C_{13}-C_{26}$ y cicloalquilo $C_{13}-C_{26}$ sustituido, aril-alquilo $C_{13}-C_{26}$, aril-alquilo $C_{13}-C_{26}$ sustituido, heteroaril-alquilo $C_{13}-C_{26}$, heteroaril-alquilo $C_{13}-C_{26}$ sustituido; alquilarilo $C_{13}-C_{26}$ opcionalmente sustituido, alquilarilo $C_{13}-C_{26}$ opcionalmente sustituido y alquinarilo $C_{13}-C_{26}$ opcionalmente sustituido;

20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_6 se selecciona entre alquilo $C_{13}-C_{25}$, alquilo $C_{13}-C_{25}$ sustituido, alqueno $C_{13}-C_{25}$, alqueno $C_{13}-C_{25}$ sustituido, alquino $C_{13}-C_{25}$, alquino $C_{13}-C_{25}$ sustituido, cicloalquilo $C_{13}-C_{25}$ y cicloalquilo $C_{13}-C_{25}$ sustituido.

30

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_6 se selecciona entre alquilo $C_{17}-C_{21}$, alquilo $C_{17}-C_{21}$ sustituido, alqueno $C_{17}-C_{21}$, alqueno $C_{17}-C_{21}$ sustituido, alquino $C_{17}-C_{21}$, alquino $C_{17}-C_{21}$ sustituido, cicloalquilo $C_{17}-C_{21}$ y cicloalquilo $C_{17}-C_{21}$ sustituido.

35

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_6 se selecciona entre alquilo C_{17} , alquilo C_{17} sustituido, alqueno C_{17} , alqueno C_{17} sustituido, alquino C_{17} , alquino C_{17} sustituido, cicloalquilo C_{17} y cicloalquilo C_{17} sustituido.

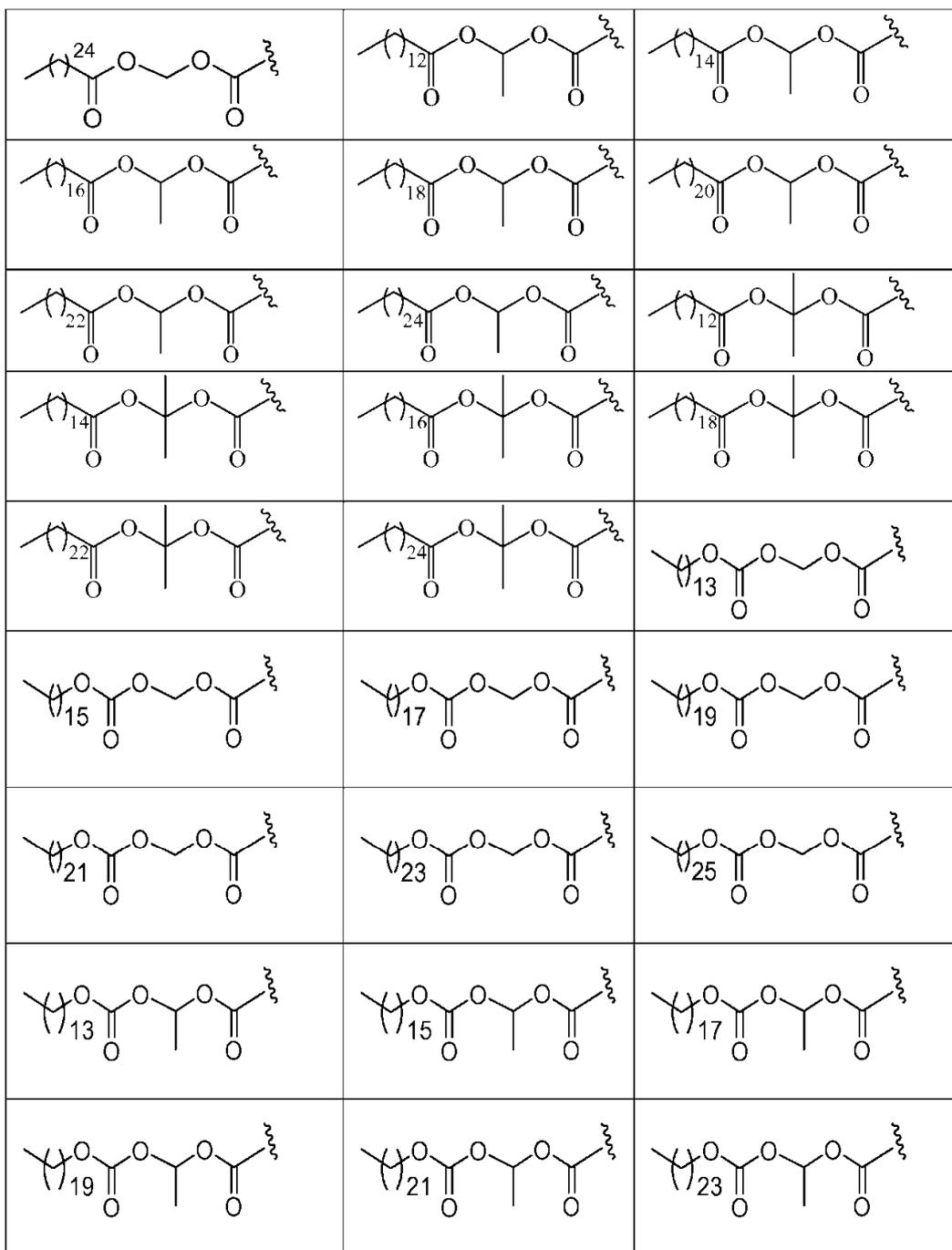
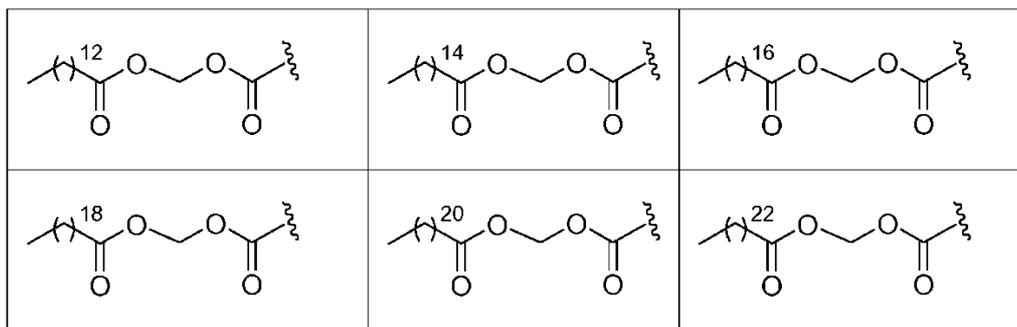
40

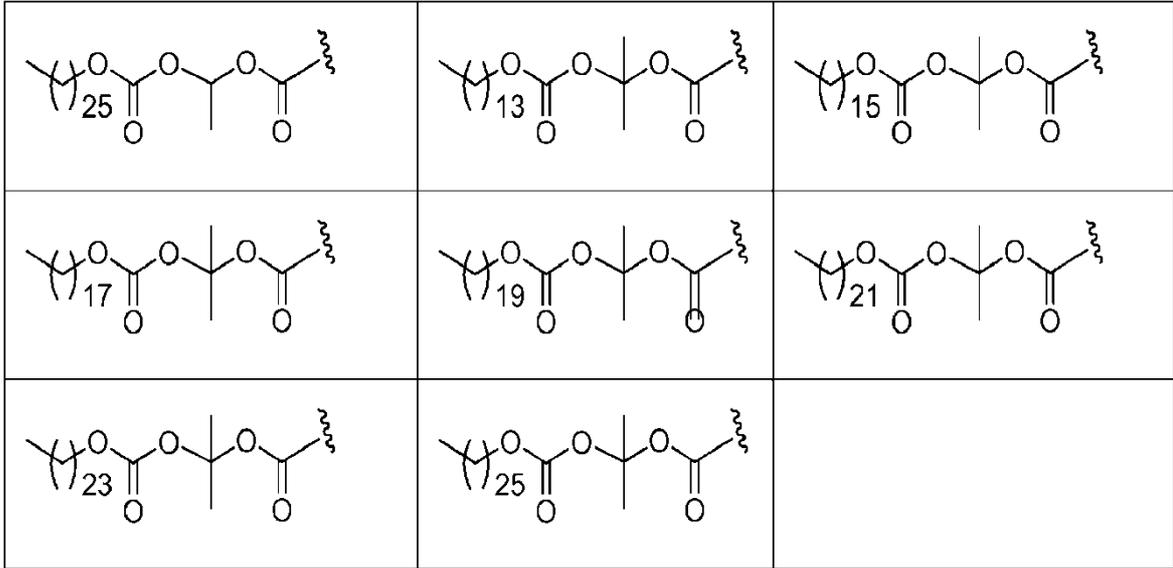
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_6 se selecciona entre alquilo C_{19} , alquilo C_{19} sustituido, alqueno C_{19} , alqueno C_{19} sustituido, alquino C_{19} , alquino C_{19} sustituido, cicloalquilo C_{19} y cicloalquilo C_{19} sustituido.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_4 es H o $-CH_3$; y R_5 es H o $-CH_3$.

45

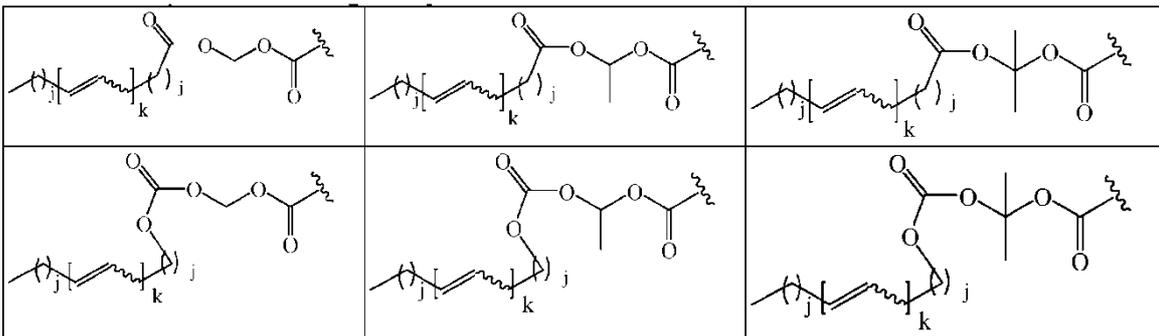
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_1 se selecciona entre la Tabla 1:





8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₁ se selecciona entre la Tabla 2

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; y

10

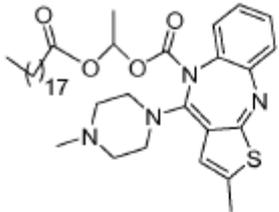
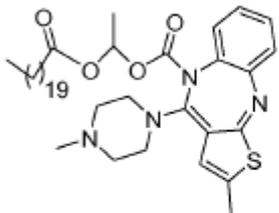
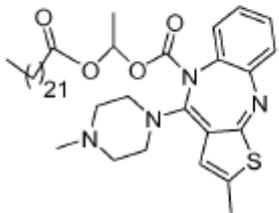
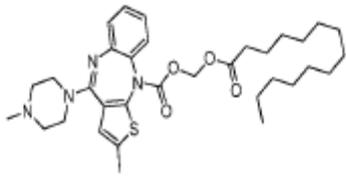
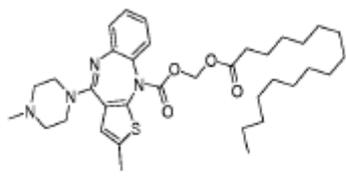
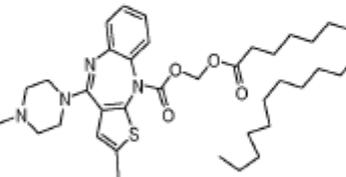
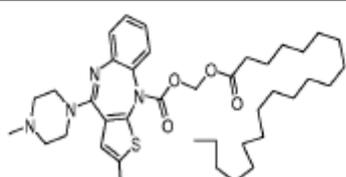
cada k es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

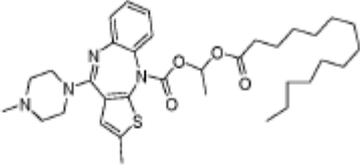
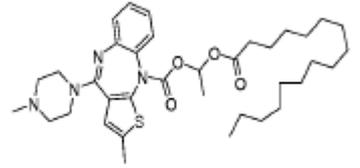
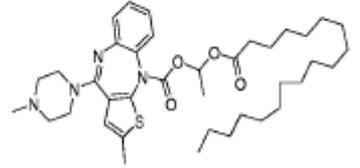
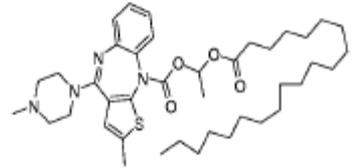
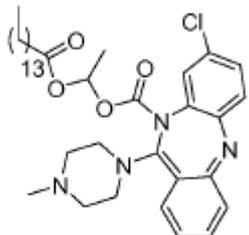
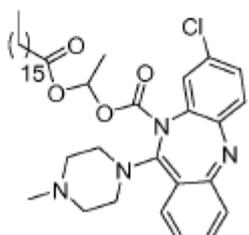
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₁ se selecciona entre la Tabla 3:

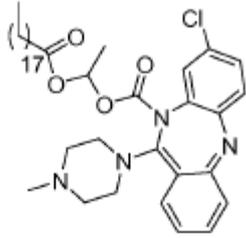
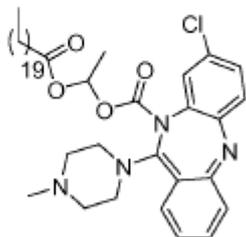
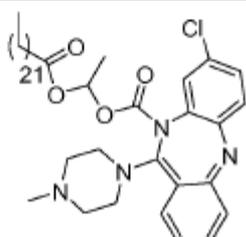
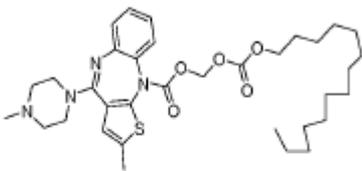
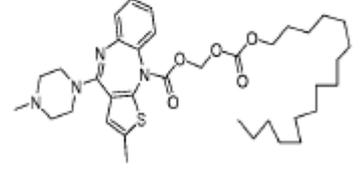
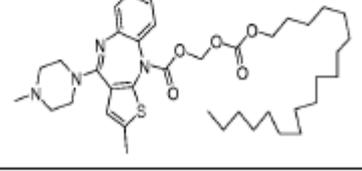
en donde cada j es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27; y
 5 cada k es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

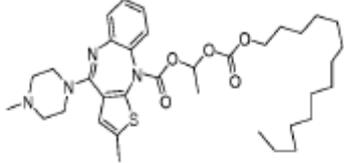
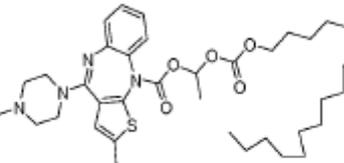
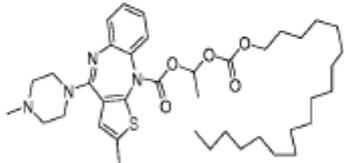
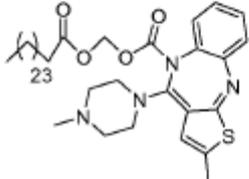
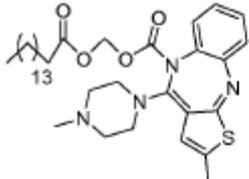
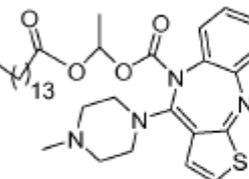
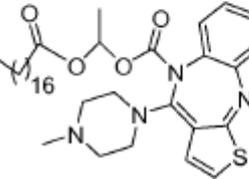
10. Un compuesto seleccionado entre la Tabla 4

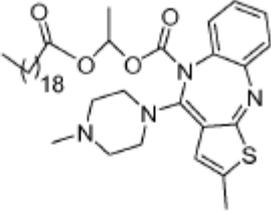
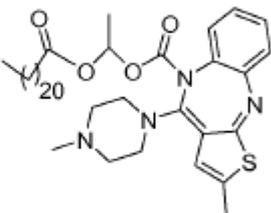
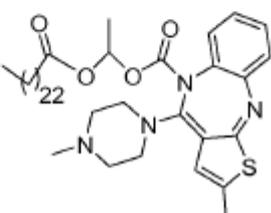
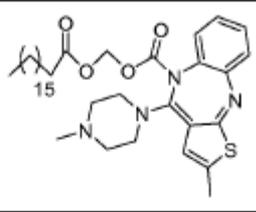
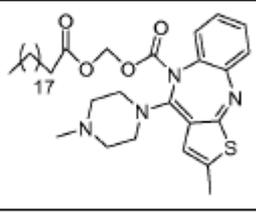
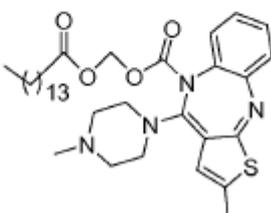
1.	
2.	

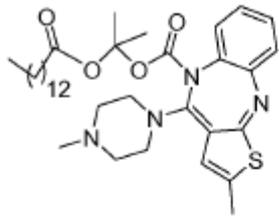
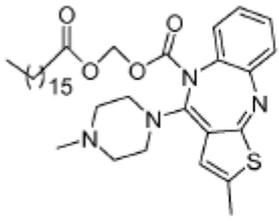
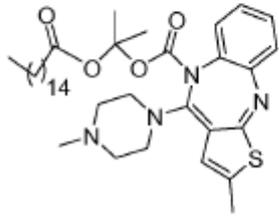
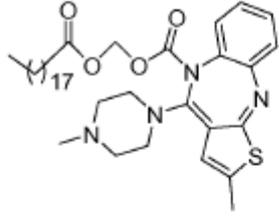
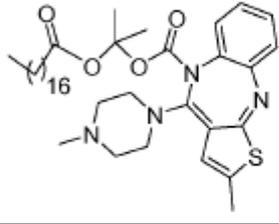
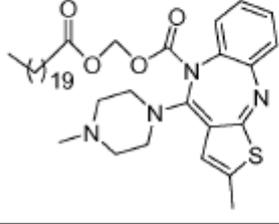
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	

16.	
17.	
18.	
19.	
20.	
21.	

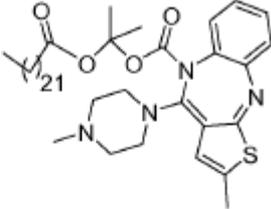
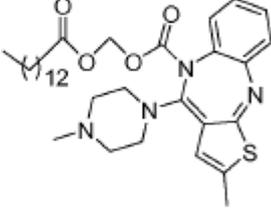
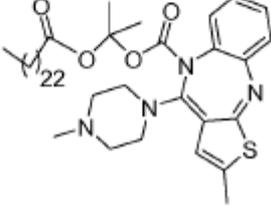
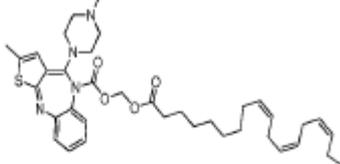
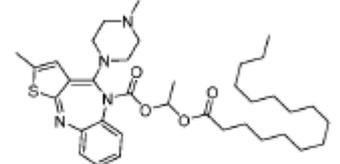
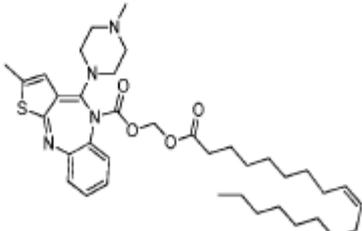
22.	
23.	
24.	
31.	
32.	
33.	

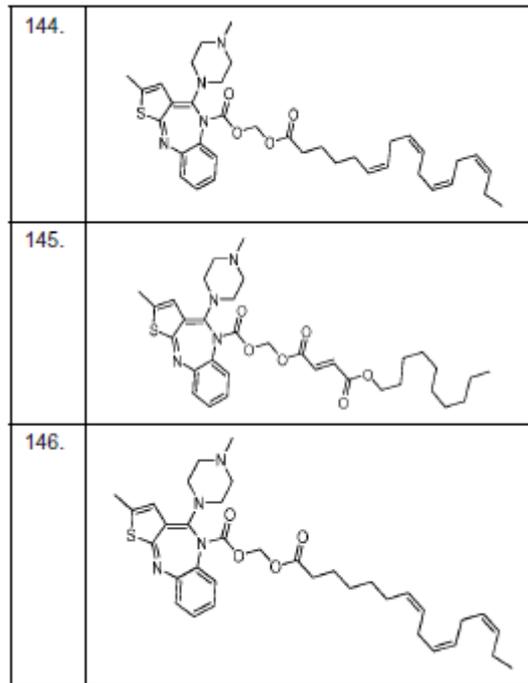
34.	
35.	
36.	
55.	
56.	
57.	
58.	

59.	
60.	
61.	
111.	
112.	
113.	

114.	
115.	
116.	
117.	
118.	
119.	

120.	
121.	
122.	
123.	
124.	
125.	

126.	
127.	
128.	
141.	
142.	
143.	



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en un método para suministro mantenido de un fármaco precursor que contiene amina.
- 10 12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que tras la administración de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 al paciente, la liberación del fármaco precursor desde el profármaco es liberación mantenida.
- 15 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el profármaco comprende además un sistema de suministro biocompatible para suministrar el profármaco, en el que el sistema puede minimizar la escisión hidrolítica acelerada del profármaco minimizando la exposición del profármaco al agua.
- 20 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en el que el fármaco precursor está presente en el torrente sanguíneo del paciente durante un periodo seleccionado de: al menos 12 horas, al menos 24 horas, al menos 36 horas, al menos 48 horas, al menos 4 días, al menos una semana, al menos un mes y al menos 3 meses.
- 25 15. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en el que la etapa de administración mediante inyección o suministro oral.
- 30 16. Una formulación de depósito inyectable que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
- 35 17. La formulación de depósito inyectable de la reivindicación 16, en la que dicho compuesto se libera durante un periodo de al menos un día, o al menos de uno a dos días, o al menos siete días, o más de una semana, o al menos dos semanas, o al menos tres semanas, o al menos cuatro semanas.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento de asma, dolor, depresión, angina, arritmia, fiebre, hipertensión, diabetes, alergia, infección, inflamación, parkinsonismo, enfermedad de Parkinson, psicosis, úlceras, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos del sistema nervioso central y congestión.

Conc. media de olanzapina después de admin. IM a ratas SD

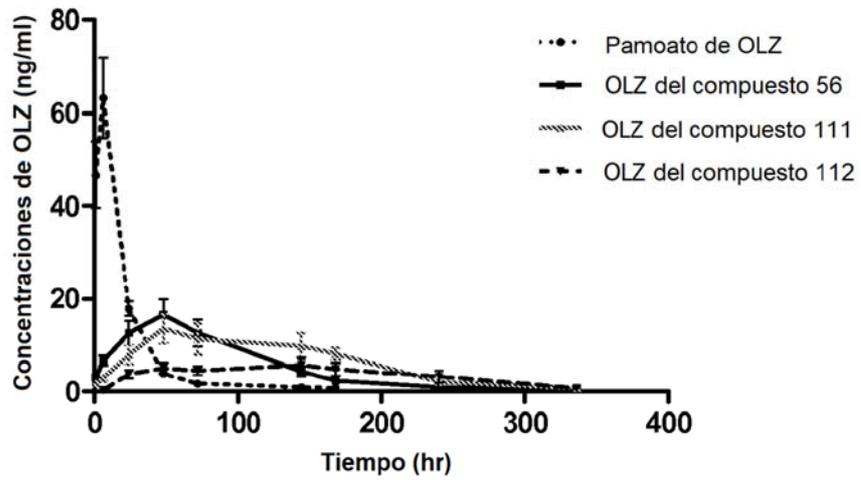


FIG. 1

Conc. media de olanzapina después de admin. IM a ratas SD

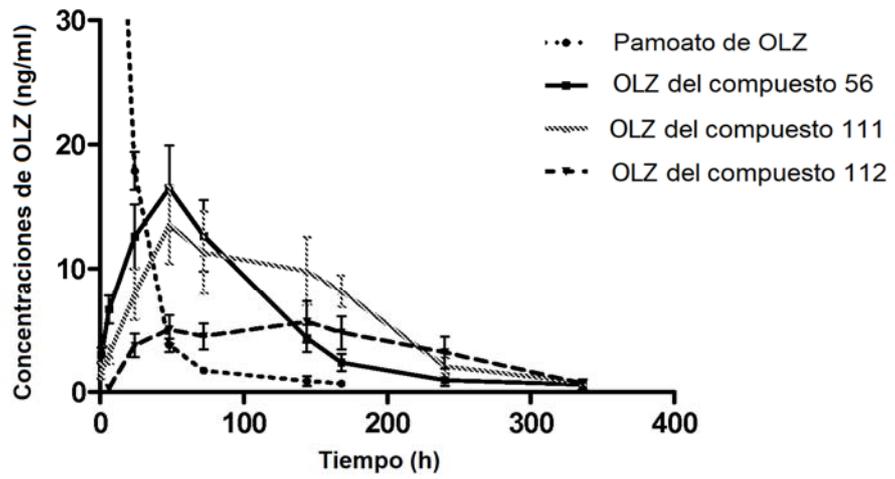


FIG. 2

Conc. media después de admin. IM de compuesto 112

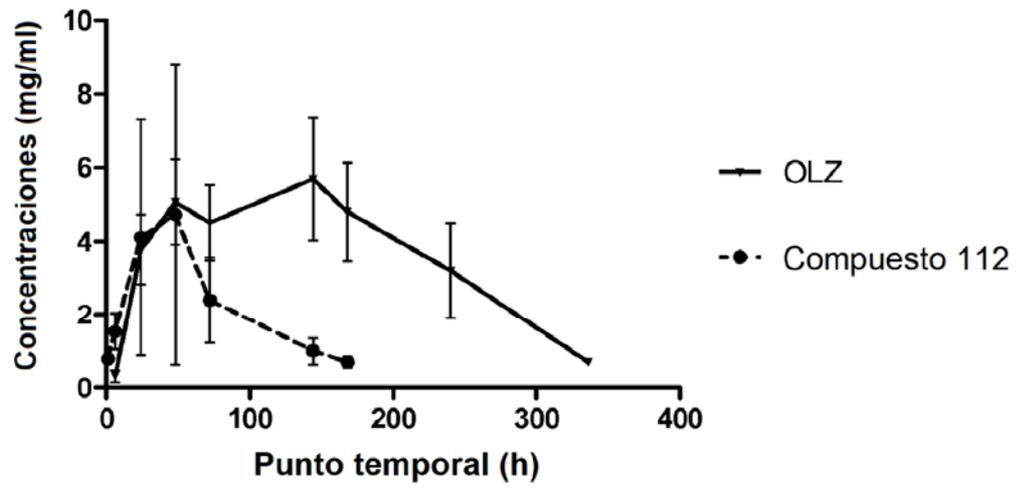


FIG. 3

Conc. media después de admin. IM de compuesto 111

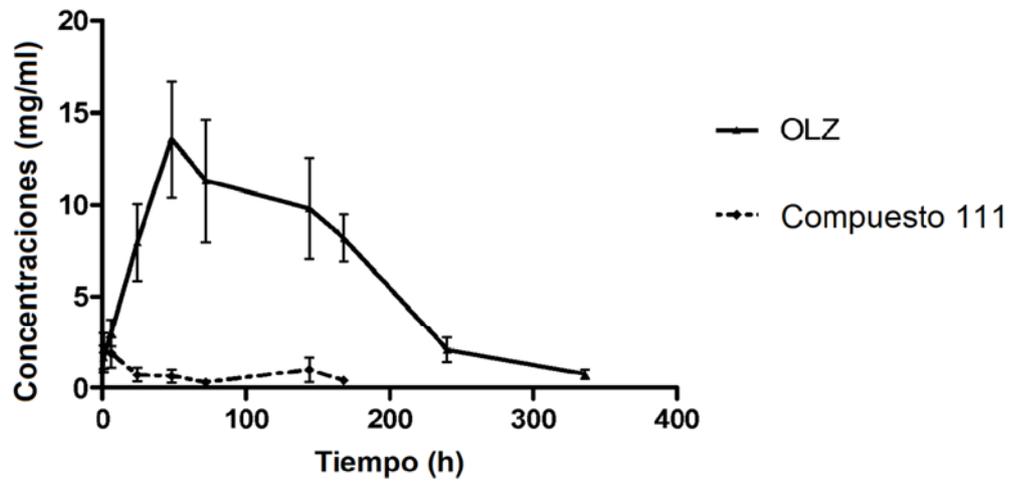


FIG. 4