



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-121527-00000-0000

Fecha: 2011-09-19 13:50:46

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 71

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIONES, SÍNTESIS, Y MÉTODOS DE UTILIZACIÓN
DE DERIVADOS DE ARILOPIPERAZINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE REVIVA PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO SAN JOSE, CALIFORNIA 95138, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22. BOGOTÁ, D.C., 19 DE SEPTIEMBRE DE 2011



No. 11-121527-00000-0000

Fecha: 2011-09-19 13:50:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención
 Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I
 Capítulo II

Nombre y **REVIVA PHARMACEUTICALS, INC.**
SOLICITANTE Dirección: **San Jose Biocenter, 5941 Optical Court, Suite 215**
 (71) **SAN JOSE, CALIFORNIA 95138, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
 Lugar de constitución: **SAN JOSE, CALIFORNIA 95138, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

<i>REPRESENTANTE</i>	Nombre: HUMBERTO RUBIO CAMACHO	IDENTIFICACIÓN
<i>O APODERADO</i>	Dirección: Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506	C.C. 17'192.062
(74)	Teléfono: 3132408 Fax: 3131647	T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES) Nombre y **1- Laxminarayan BHAT**
 (72) Dirección: **c/o Reviva Pharmaceuticals, Inc., San Jose Biocenter,**
5941 Optical Court, Suite 215
San Jose, California 95138, Estados Unidos de America

2- Prabhu Prasad MOHAPATRA
c/o Reviva Pharmaceuticals, Inc., San Jose Biocenter,
5941 Optical Court, Suite 215
San Jose, California 95138, Estados Unidos de America

3- Kouacou ADIEY
c/o Reviva Pharmaceuticals, Inc., San Jose Biocenter,
5941 Optical Court, Suite 215
San Jose, California 95138, Estados Unidos de America

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2010/025687** Fecha **26 DE FEBRERO DE 2010**
 Publicación Internacional No. **WO 2010/099502** Fecha **2 DE SEPTIEMBRE DE 2010**

TITULO (54) **"COMPOSICIONES, SÍNTESIS, Y MÉTODOS DE UTILIZACIÓN DE DERIVADOS DE ARILOPIPERAZINA"**

Clasificación Internacional (51) _____

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	26 DE FEBRERO DE 2009	61/155,791

Comprobante de pago No. **11-80145** Fecha: **19 DE AGOSTO DE 2011**

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **REVIVA PHARMACEUTICALS, INC.**
(30) PRIORIDAD: **ESTADOUNIDENSE**
(31) No. DE SOLICITUD: **61/155,791** (72) INVENTORES: **Laxminarayan BHAT
Prabhu Prasad MOHAPATRA
Kouacou ADIEY**
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **26 DE FEBRERO DE 2009**
(33) PAÍS: **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA** (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/025687 Fecha 26 DE FEBRERO DE 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/099502 Fecha 2 DE SEPTIEMBRE DE 2010

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "COMPOSICIONES, SÍNTESIS, Y MÉTODOS DE UTILIZACIÓN DE DERIVADOS DE ARILOPIPERAZINA"

RESUMEN:

La invención actual proporciona compuestos, síntesis de los compuestos, composiciones y métodos de utilización de los compuestos para el tratamiento de la esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión, donde los compuestos son derivados de arilopiperazina. La actual invención proporciona métodos para la síntesis de estos compuestos de arilopiperazina. La invención actual también proporciona métodos para el uso de antipsicóticos atípicos a base de arilopiperazina, y la composición de antipsicóticos atípicos a base de arilopiperazina para el tratamiento de la esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manías agudas, trastorno bipolar, autismo y depresión.

ANEXOS

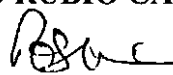
- X** Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones
Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
Poderes, si fuere el caso.
Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
Declaraciones
- X** Copia de la publicación PCT
- X** Copia informe búsqueda internacional.
Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X** Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 36.2.b PCT en Fase Nacional.
De ser el caso, copia del contrato de acceso.
De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- X** Arte final 12 x 12
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- X** De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de
la Judicatura

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

SOLICITUD
PCT/US2010/025687



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0080145

Bogotá D.C., Agosto 19 de 2011 - 13:51:11

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411766154	19/08/2011	1.299.000,00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-121527-00000-0000

Fecha: 2011-09-19 13:50:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 19 de 2011 - 13:51:12



(43) International Publication Date
2 September 2010 (02.09.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/099502 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/497 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/025687

(22) International Filing Date:

26 February 2010 (26.02.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/155,791 26 February 2009 (26.02.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **REVI-
VA PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; San Jose
Biocenter, 5941 Optical Court, Suite 215, San Jose, CA
95138 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BHAT, Laxmi-
narayan** [IN/US]; c/o Reviva Pharmaceuticals, Inc./San
Jose Biocenter, 5941 Optical Court, Suite 215, San Jose,
CA 95138 (US). **MOHAPATRA, Prabhu, Prasad**
[IN/US]; c/o Reviva Pharmaceuticals, Inc., San Jose Bio-
center, 5941 Optical Court, Suite 215, San Jose, CA
95138 (US). **ADIEY, Kouacou** [CI/US]; c/o Reviva
Pharmaceuticals, Inc., San Jose Biocenter, 5941 Optical
Court, Suite 215, San Jose, CA 95138 (US).

(74) Agents: **HARWOOD, Melissa, M.** et al.; Fenwick &
West LLP, Silicon Valley Center, 801 California Street,
Mountain View, CA 94041 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: COMPOSITIONS, SYNTHESIS, AND METHODS OF UTILIZING ARYLPYPERAZINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention provides arylpiperazine derivatives which can be advantageously used for treating schizophrenia and related psychoses such as acute manic, bipolar disorder, autistic disorder and depression.

WO 2010/099502 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/25687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/497 (2010.01) USPC - 514/252.12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/252.12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/210.2, 218, 227.8, 230.5, 235.8, 241, 252.02, 252.11, 252.14, 253.07, 253.09, 253.11, 253.12, 253.13, 254.09, 255.01; 544/360 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Electronic Databases Searched: USPTO WEST (PGPUB, EPAB, JPAB, USPT), Google. Search Terms Used: ARYLPIPERAZINE, affinity, dopamine, serotonin, hydrolytic enzyme, hydrolysable bond												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X - Y	US 5,919,784 A1 (Lesieur et al.) 06 July 1999 (06.07.1999) col 2, ln 16-56	1-3 and 6-8 ----- 4-5 and 9										
Y	US 2008/0293736 A1 (Bhat et al.) 27 November 2008 (27.11.2008) para [0098], [0148]-[0154]	4-5 and 9										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐												
* Special categories of cited documents: <table border="0"><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 02 April 2010 (02.04.2010)		Date of mailing of the international search report 12 APR 2010										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774										

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/25687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/497 (2010.01)

USPC - 514/252.12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC: 514/252.12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

USPC: 514/210.2, 218, 227.8, 230.5, 235.8, 241, 252.02, 252.11, 252.14, 253.07, 253.09, 253.11, 253.12, 253.13, 254.09, 255.01; 544/360 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Electronic Databases Searched: USPTO WEST (PGPUB, EPAB, JPAB, USPT), Google. Search Terms Used: ARYLPIPERAZINE, affinity, dopamine, serotonin, hydrolytic enzyme, hydrolysable bond

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X - Y	US 5,919,784 A1 (Lesieur et al.) 06 July 1999 (06.07.1999) col 2, ln 16-56	1-3 and 6-8 4-5 and 9
Y	US 2008/0293736 A1 (Bhat et al.) 27 November 2008 (27.11.2008) para [0098], [0148]-[0154]	4-5 and 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 April 2010 (02.04.2010)

Date of mailing of the international search report

12 APR 2010

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/25687

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 10-19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 10-19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 16589 PCT	FOR FURTHER ACTION See item 4 below	
International application No. PCT/US2010/025687	International filing date (day/month/year) 26 February 2010 (26.02.2010)	Priority date (day/month/year) 26 February 2009 (26.02.2009)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant REVIVA PHARMACEUTICALS, INC.		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☒ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 30 August 2011 (30.08.2011)
	Authorized officer Nora Lindner e-mail: pt11.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: MELISSA M. HARWOOD
FENWICK & WEST LLP
SILICON VALLEY CENTER
801 CALIFORNIA STREET
MOUNTAIN VIEW, CA 94041

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

12 APR 2010

Applicant's or agent's file reference
16589 PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 10/25687

International filing date (day/month/year)

26 February 2010 (26.02.2010)

Priority date (day/month/year)

26 February 2009 (26.02.2009)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(8) - A61K 31/497 (2010.01)

USPC - 514/252.12

Applicant REVIVA PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

02 April 2010 (02.04.2010)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYInternational application No.
PCT/US 10/25687

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a)).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
- ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
- ☐ together with the international application in electronic form
- ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/25687

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 10-19

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 10-19 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 10-19 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 10-19

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 10/25687

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement			
1. Statement				
Novelty (N)	Claims	4-5 and 9	YES	
	Claims	1-3 and 6-8	NO	
Inventive step (IS)	Claims	NONE	YES	
	Claims	1-9	NO	
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES	
	Claims	NONE	NO	
2. Citations and explanations:				
Claims 1-3 and 6-8 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 5,919,784 A1 to Lesieur et al. (hereafter 'Lesieur').				
Regarding claims 1-2, Lesieur teaches the compound according to Formula (1) and formula Ia wherein: A is $-(CH_2)_n-$ where $n = 1$; B is O or S; each of R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 and R8 is independently hydrogen (col 2, ln 16-56, when $X = CH_2$, $n = 1$; $Y = N$; Ar = phenyl).				
Regarding claim 3, Lesieur teaches the compound of claim 1 or claim 2 wherein A is $-(CH_2)_n-$ (col 2, ln 16-25, compound of formula I).				
Regarding claim 6, Lesieur teaches the compound of claim 1 or 2 wherein B is O (col 2, ln 16-56, when A is oxygen)				
Regarding claim 7, Lesieur teaches the compound of claim 1 or 2 wherein R4 is H (col 2, ln 16-25, compound of formula I).				
Regarding claim 8, Lesieur teaches the compound of claim 1 or 2 wherein each of R1 and R2 is independently H (col 2, ln 16-56, when Ar is phenyl).				
Claims 4-5 and 9 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Lesieur in view of US 2008/0293736 A1 to Bhat et al. (hereafter 'Bhat').				
Regarding claim 4, Lesieur teaches the compound of claim 1 or 2 wherein A is CH_2 , but does not specifically teach the A is $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, or $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$. However, in a similar invention, Bhat teaches A is $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, or $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$ (para [0098]). It would have been obvious to one of skill in the art to combine these references and choose A as any of the groups as listed in instant claim 4 because both Lesieur and Bhat teaches arylpiperazine derivatives for pharmaceutical composition.				
Regarding claim 5, Bhat teaches the compound of claim 1 or 2 wherein A is $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ (para [0098]).				
Regarding claim 9, Bhat teaches the compound of claim 1 or 2 wherein the compound is characterized by: an affinity for dopamine D2 receptors (para [0147]); an affinity for serotonin 5-HT 1A receptors (para [0148]); an affinity for serotonin 5-HT 2A receptors (para [0149]); having at least one hydrolysable bond that can be cleaved non-oxidatively by hydrolytic enzymes (para [0150]); having primary metabolites resulting from a non-oxidative metabolic pathway (para [0151]); having primary metabolite(s) with negligible inhibitory activity at the HERO (human ether-a-go-go related gene) potassium channel at the normal therapeutic concentration of the parent drug in plasma (para [0152]); lacking or having reduced incidence of metabolic drug-drug interaction when coadministered with other drugs (para [0153]); not substantially elevating liver function test values when administered alone; or having oral bioavailability (para [0154]).				
Claims 1-9 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.				

COMPOSICIONES, SÍNTESIS, y MÉTODOS DE UTILIZACIÓN DE DERIVADOS DE ARILOPIPERAZINA

REFERENCIA CRUZADA CON APLICACIONES RELACIONADAS

5 [0001] Esta aplicación reivindica el beneficio y prioridad a la Aplicación Provisional de los Estados Unidos No. 61/155,791, radicada en febrero 26 de 2009, el contenido de la cual está incorporado por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

10 [0002] La invención actual se relaciona con composiciones de derivados de arilopiperazina, síntesis de derivados de arilopiperazina, y métodos de utilización de derivados de arilopiperazina. La invención actual más particularmente se relaciona con síntesis, composiciones y métodos de utilización de compuestos basados en arilopiperazina que son útiles para el tratamiento farmacológico de esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0003] Los medicamentos usados para tratar los desórdenes psicóticos se conocen como antipsicóticos. Los antipsicóticos típicos (a veces conocidos como antipsicóticos convencionales) son la clase de fármacos de primera generación de antipsicóticos y se usan para tratar psicosis como la esquizofrenia. Los antipsicóticos típicos incluyen a la clorpromazina (THORAZINE®), flufenazina (PROLIXIN®), haloperidol
20 (HALDOL®), tiotixeno (NAVANE®), trifluorperazine (STELAZINE®), perfenazina (TRILAFON®), y tioridazina (MELLARIL®). Los antipsicóticos de segunda generación introducidos en la década de 1990 son llamados antipsicóticos atípicos. En comparación con los antipsicóticos de primera generación, los antipsicóticos atípicos parecen ser igualmente eficaces en la reducción de los síntomas positivos como alucinaciones y delirios, pero
25 pueden ser mejores que los antipsicóticos típicos en el alivio de los síntomas negativos de la esquizofrenia tales como la apatía, retraimiento, depresión emocional, y similares. Los antipsicóticos atípicos actualmente en uso clínico incluyen Aripiprazol (ABILIFY®), clozapina (CLOZARIL®), risperidona (RISPERDAL®), olanzapina (ZYPREXA®), quetiapina (SEROQUEL®), y ziprasidona (GEODON®).

30 [0004] Los antipsicóticos atípicos han disminuido la propensión a causar síntomas extrapiramidales (EPS) y discinesia tardía (DT) frente a los antipsicóticos típicos. Los beneficios adicionales asociados con los antipsicóticos atípicos son un mejor tratamiento

de los síntomas negativos, un mejor cumplimiento, posibles beneficios frente a deterioros cognitivos, y menores niveles de recaída. Dentro de la clase de los antipsicóticos atípicos, sin embargo, existen diferencias tanto en eficacia, y efectos secundarios. La clozapina no causa EPS, y es claramente más eficaz que todos los antipsicóticos utilizados en seres humanos hasta la fecha. Sin embargo, es un medicamento que altera la vida a causa de sus efectos secundarios y la necesidad de un seguimiento médico continuo, en algunos países, por agranulocitosis. Esto ha limitado su uso considerablemente. Otros antipsicóticos atípicos con los mayores índices de eficacia son la risperidona y la olanzapina. Estos medicamentos son los antipsicóticos de primera línea más comúnmente utilizados en la actualidad. Esto se debe a que son más eficaces clínicamente que los medicamentos convencionales y más fáciles de usar que la clozapina. Sin embargo, tanto la risperidona y la olanzapina se ven limitados por los efectos secundarios. La risperidona causa elevaciones de prolactina, aumento de peso y EPS por dependencia a la dosis. El uso de olanzapina se asocia con un mayor aumento de peso, además de anormalidades en lípidos y glucosa. La qetiapine y la ziprasidona pueden ser alternativas más seguras que la risperidona y la olanzapina pero estas drogas no parecen ser tan eficaces clínicamente como otros antipsicóticos atípicos. El aripiprazol es uno de los fármacos antipsicóticos atípicos de nueva generación aprobados por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia en noviembre de 2002 (Satyanarayana, C. et al WO 2006/030446; Tsujimori, H. et al WO 2004/063162; Salama, P. et al WO 2004/099152; Wikstorm, H. et al WO 2003/064393). Fue aprobado para el tratamiento de manía aguda y episodio mixto asociado con trastorno bipolar en marzo de 2005. El aripiprazol no difiere mucho de otros antipsicóticos atípicos con respecto a la respuesta al tratamiento, y la eficacia y la tolerabilidad del mismo.

[0005] Los antipsicóticos atípicos se utilizan cada vez más en niños y adolescentes para una variedad de trastornos psiquiátricos. Las condiciones para las cuales los antipsicóticos atípicos se recetan incluyen trastorno bipolar, depresión psicótica, esquizofrenia, trastornos generalizados del desarrollo, desorden de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), trastorno de oposición desafiante (ODD), y transtorno de la conducta. También se utilizan para tratar los síntomas de ira, insomnio, y la anorexia. Los pacientes más jóvenes parecen estar en mayor riesgo de efectos adversos asociados con el tratamiento de los antipsicóticos atípicos, especialmente el aumento de peso y diabetes mellitus inducida por el medicamento.

[0006] En general, los antipsicóticos atípicos comparten muchos de los efectos secundarios de los antipsicóticos típicos, como la sedación, acatisia, aumento de peso, síntomas extrapiramidales (EPS), síndrome de neuromalignant, y discinesia tardía; una

mayor experiencia con estos ha demostrado que se deben considerar nuevos riesgos, tal como el síndrome metabólico y la prolongación QTc. La prolongación QTc se sabe que potencialmente es reponsable de producir arritmias cardíacas fatales de Torsades de Pointes (TdP). Los efectos metabólicos adversos inducidos por el medicamento, tal como el aumento de peso, anormalidades en lípidos, y diabetes mellitus se han identificado como un factor de riesgo para diversos trastornos médicos que pueden ser responsables de algunas de las tasas de aumento de morbilidad y las tasas de mortalidad en pacientes psicóticos tratados con antipsicóticos atípicos.

[0007] La farmacología anti-objetiva y las interacciones droga a droga son los principales responsables de la mayoría de los efectos secundarios adversos asociados a los antipsicóticos atípicos. Todos los fármacos antipsicóticos atípicos que se utilizan actualmente para el tratamiento de la esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados tienen poca selectividad terapéutica objetiva. Por ejemplo, se ha reportado que uno de los fármacos antipsicóticos atípicos más ampliamente prescritos, la olanzapina y la droga antipsicótica atípica más eficaz, clozapina tienen actividades significativas contra más de 12 receptores, tales como la dopamina (D₁, D₂, D₃ y D₄), serotonina (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, y 5-HT₇), adrenérgicos (alpha 1 y alpha 2), histamina (H₁), muscarínicos (M₁), transportador de dopamina (DAT) y receptores transportadores de norepinefrina (NET) (Miyamoto et al., Molecular Psychiatry, 2005, 10, 79). Del mismo modo, también se ha reportado que los otros antipsicóticos atípicos aprobados por la FDA tales como risperidona y aripiprazol tienen actividad significativa en contra de más de nueve de los receptores mencionados anteriormente. La investigación actual sugiere que los compuestos que muestran actividad frente a los receptores de dopamina (D₂) y serotonina (5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}), pueden tener el efecto antipsicótico previsto (Snyder, S. H., Nature 2008, 452, 38-39; Di Pietro, N. C., Seamans, J. K., Pharmacopsychitry 2007, 40(S1), S27-S33; Stark, A. D. et al., Psychopharmacology 2007, 190, 373-382), mientras que los compuestos que muestran actividad frente a otros receptores como la serotonina, 5HT_{2C}, histamina (H₁), y adrenérgicos (alpha 1) puede causar efectos secundarios adversos tales como arritmias cardíacas.

[0008] A pesar de que los antipsicóticos atípicos (aripiprazol, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, y ziprasidona) actualmente en uso clínico, representan avances significativos en el tratamiento de personas con esquizofrenia, hay una necesidad de nuevas drogas psicotrópicas, con perfiles de seguridad mejorados.

[0009] Por lo tanto, el desarrollo de un antipsicótico novedoso que tenga una selectividad terapéutica objetiva mejorada de las terapias disponibles actualmente podría

proporcionar medicamentos más eficaces y seguros para el tratamiento de la esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados.

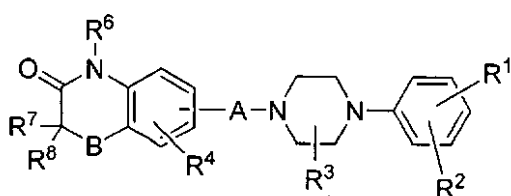
RESUMEN DE LA INVENCION

[0010] La invención actual proporciona compuestos, síntesis de los compuestos, composiciones y métodos de utilización de los compuestos para el tratamiento de la esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión, donde los compuestos son derivados de arilopiperazina. La actual invención proporciona métodos para la síntesis de estos compuestos de arilopiperazina. La invención actual también proporciona métodos para el uso de antipsicóticos atípicos a base de arilopiperazina, y la composición de antipsicóticos atípicos a base de arilopiperazina para el tratamiento de la esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manías agudas, trastorno bipolar, autismo y depresión.

[0011] Los compuestos de la invención actual proporcionan antipsicóticos novedosos de una nueva generación que son particularmente eficaces y más seguros para el tratamiento de la esquizofrenia. Tienen la ventaja de tener perfiles farmacológicos, metabólicos, y farmacocinéticos muy deseables. Los compuestos de la invención se han diseñado:

- 1) para exhibir afinidad por el receptor de dopamina 2 (D_2);
- 2) para exhibir afinidad por el receptor de serotonina 1A ($5-HT_{1A}$);
- 3) para exhibir afinidad por los receptores de serotonina 2A ($5-HT_{2A}$);
- 4) para formar metabolito(s) terapéuticamente inactivos o menos activos.

[0012] En un aspecto, la invención actual proporciona derivados de arilopiperazina que contiene los compuestos de la Fórmula (1):



Formula 1

en donde:

A es $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$,
 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o

5 $(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, en donde n es un entero de 1 a 7;

B es O, S, S(O)(O), o NR^5 ; y

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo,
 alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloalquilo, arilo alquilo sustituido,
 cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido,
 10 heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloalquilo, heteroarilo alquilo sustituido,
 acilalquilooxicarbonilo, aciloxialquilooxicarbonilo, acilalquilooxicarboniloamino,
 aciloxialquilooxicarboniloamino, alcoxi, alcocarbonilo, alcocarboniloalcoxi,
 alcocarbonilolalquiloamino, alquiloasulfinilo, alquilosulfonilo, alquilotio, amino,
 alquiloamino, ariloalquiloamino, dialquilamino, ariloalcoxi,
 15 ariloalcoxicarboniloalcoxi, ariloalcoxicarboniloalquiloamino, arilooxicarbonilo,
 ariloloxicarboniloalcoxi, arilooxicarboniloalquiloamino, carboxi, carbamoil,
 carbamate, carbonato, cianuro, halo, heteroarilooxicarbonilo, hidroxil, fosfato,
 fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8
 y A pueden substituirse opcionalmente con isotopos que incluyen, pero no se limitan
 20 a ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , y ^{35}S ;

o una sal, o mezclas racémicas o diastereoméricas de la misma, farmacéuticamente aceptables.

[0013] En un aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente descripción.

25 **[0014]** En un aspecto de la invención, se describen métodos de tratamiento de una de las psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, autismo o depresión, que comprende administrar a un paciente que lo necesita, los compuestos de la presente descripción.

[0015] En un aspecto de la invención, los compuestos de la presente descripción se usan para tratar psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, autismo o depresión.

30 **[0016]** En un aspecto de la invención, los compuestos de la presente descripción se usan en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, autismo o depresión, tratar psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, autismo o depresión.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0017] La invención actual se relaciona con la síntesis, composiciones y métodos de uso de derivados de arilopiperazina que son útiles para tratar esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión. La invención actual proporciona compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento farmacológico de esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo, y depresión.

DEFINICIONES

[0018] A menos que se diga lo contrario, los siguientes términos utilizados en esta aplicación, incluyendo la especificación y reivindicaciones, tienen las definiciones dadas abajo. Cualquier término no definido directamente aquí deberá entenderse que tiene el significado comúnmente asociado con ellos como se entiende en el arte de la presente descripción.

[0019] Debe observarse que, como se usa en la especificación y las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un,” “uno/una” y “el/la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente indique lo contrario.

[0020] La definición de los términos comunes en química deben encontrarse en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg (1992) “Advanced Organic Chemistry 3rd Ed.” Vols. A y B, Plenum Press, New York. La práctica de la invención actual empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de espectroscopia, química de proteína, bioquímica, técnicas recombinantes de AND y farmacología, dentro de la experiencia del arte. Las composiciones y formulations aquí descritas pueden practicarse empleando los excipientes farmacéuticamente aceptables y sales disponibles en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990).

[0021] “Compuestos de la invención” se refiere a compuestos contenidos en la Fórmula estructural (1) como aquí se describe. Los compuestos de la invención pueden indentificarse por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico están en conflicto, la estructura química determina la identidad del compuesto. Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o vínculos dobles y por lo tanto, puede existir como éstereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diaésteroisómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas aquí descritas comprenden todos los posibles enantiómeros y ésteroisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma pura

5 ésteroisomericamente (ej., geométricamente puro, enantiomericamente puro o
 diastereomericamente puro) y mezclas enantioméricas y ésteroisoméricas. Las mezclas
 enantioméricas y ésteroisoméricas pueden resolverse en sus componentes enantiómeros o
 ésteroisómeros usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas
 10 para el experto en el arte. Los compuestos de la invención también pueden existir en varias
 formas tautoméricas incluyendo la forma enol, la forma aceto y mezclas de los mismos. Por
 consiguiente, las estructuras químicas aquí descritas comprenden todas las posibles formas
 tautoméricas de los compuestos ilustrados. Los compuestos de la invención también
 incluyen compuestos designados isotópicamente donde uno o más átomos tienen una masa
 15 atómica diferente de la masa atómica de lo convencionalmente encontrado en la naturaleza.
 Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen,
 pero no se limitan a ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . Además, debe
 entenderse que, cuando estructuras parciales de los compuestos de la invención se ilustran,
 que los corchetes con guiones indican el punto de unión de la estructura parcial con el resto
 20 de la molécula.

[0022] “Composición de la invención” se refiere al menos a un compuesto de la
 invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, con el cual el compuesto se
 administra a un paciente. Cuando se administran a un paciente, los compuestos de la
 invención se administran en forma aislada, que quiere decir separados de una mezcla
 25 sintética de reacción orgánica.

[0023] “Alquilo” se refiere a un radical monovalente de hidrocarburo saturado o
 insaturado, ramificado, de cadena recta o cíclico derivado por la remoción de un átomo de
 hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alcano, alqueno o alquino principal.
 Grupos típicos de alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo; etilos tales como etanilo,
 30 etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-
 1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo, cicloprop-2-en-1-ilo, prop-
 1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metilo-propan-
 1-ilo, 2-metilo-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilo-prop-
 1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1, 3-dien-1-ilo,, buta-1, 3-dien-2-ilo, ciclobut-
 35 1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-
 in-1-ilo, etc.; y similares.

[0024] El término “alquilo” específicamente pretende incluir radicales que tengan
 cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tengan exclusivamente uniones
 sencillas de carbono-carbono, grupos que tengan una o más uniones dobles de carbono-
 35 carbono, grupos que tengan una o más uniones triples de carbono-carbono y grupos que

tengan mezclas de uniones sencillas, dobles y triples de carbono-carbono. Donde se desea un nivel específico de saturación, se usan las expresiones “alcanilo,” “alquenilo,” y “alquinilo”. Preferiblemente, un grupo alquilo comprende de 1-20 átomos de carbono, más preferiblemente, de 1 a 10 átomos de carbono.

- 5 [0025] “Alcanilo” se refiere a un radical de alquilo saturado, ramificado, de cadena recta o cíclica derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alcano principal. Grupos típicos de alcanilo incluyen pero no se limitan a, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metilo-
10 propan-1-ilo (isobutilo), 2-metilo-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares.

- [0026] “Alquenilo” se refiere a un radical de alquilo insaturado, ramificado, de cadena recta o cíclica que tiene al menos un enlace doble de carbono-carbono derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alqueno principal. El grupo puede estar tanto en la conformación cis o trans respecto a el(los)
15 enlace(s) doble(s). Grupos típicos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo, cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilo-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien 1-ilo, etc.; y similares.

- 20 [0027] “Alquinilo” se refiere a un radical de alquilo insaturado, ramificado, de cadena recta o cíclica que tiene al menos un enlace triple de carbono-carbono derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alquino principal. Grupos típicos de alquinilo incluyen incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

- [0028] “Acil” se refiere a un radical —C(O)R , donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a
30 formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

- [0029] “Aciloxialquilooxicarbonilo” se refiere a un radical $\text{—C(O)OCR'R''OC(O)R'''}$, donde R', R'', y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como
35 aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí

se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ y similares.

5 [0030] “Acilalquilooxicarbonilo” se refiere a un radical $-\text{C}(\text{O})\text{OCR}'\text{R}''\text{C}(\text{O})\text{R}'''$, donde R' , R'' , y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ y
10 similares.

[0031] “Aciloxialquilooxicarboniloamino” se refiere a un radical $-\text{NRC}(\text{O})\text{OCR}'\text{R}''\text{OC}(\text{O})\text{R}'''$, donde R , R' , R'' , y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por
15 uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ y similares.

[0032] “Acilalquilooxicarboniloamino” se refiere a un radical $-\text{NRC}(\text{O})\text{OCR}'\text{R}''\text{C}(\text{O})\text{R}'''$, donde R , R' , R'' , y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por
20 uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ y similares.

25 [0033] “Acilamino” se refiere a “amida” como aquí se define.

[0034] “Alquiloamino” quiere decir un radical $-\text{NHR}$ donde R representa un grupo de alquilo, o cicloalquilo como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metiloamino, etilamino, 1-metiloetilamino, ciclohexilamino y similares.

30 [0035] “Alcoxi” se refiere a un radical $-\text{OR}$ donde R representa un grupo de alquilo, o cicloalquilo como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi y similares.

[0036] “Alcoxycarbonilo” se refiere a un radical —C(O)-alcoxi donde el alcoxi es como aquí se define.

[0037] “Alcoxycarboniloalcoxi” se refiere a un radical $\text{—OCR'R''C(O)-alcoxi}$ donde el alcoxi es como aquí se define. Del mismo modo, donde R' y R'' son cada uno
 5 independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $\text{—OCH}_2\text{C(O)OCH}_3$, $\text{—OCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{—OCH(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{—OCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$,
 10 $\text{—OCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{—OC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, y similares.

[0038] “Alcoxycarboniloalquiloamino” se refiere a un radical $\text{—NRCR'R''C(O)-alcoxi}$ donde el alcoxi es como aquí se define. Del mismo modo, donde R, R', R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede
 15 sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $\text{—NHCH}_2\text{C(O)OCH}_3$,
 $\text{—N(CH}_3\text{)CH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{—NHCH(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{—NHCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{—NHCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{—NHC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, y similares.

[0039] “Alquilosulfonilo” se refiere a un radical $\text{—S(O)}_2\text{R}$ donde R es un grupo de alquilo, o cicloalquilo como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilosulfonilo, etilosulfonilo, propilosulfonilo, butilosulfonilo, y similares.

[0040] “Alquilosulfinilo” se refiere a un radical —S(O)R donde R es un grupo de alquilo, o cicloalquilo como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilosulfinilo, etilosulfinilo, propilosulfinilo, butilosulfinilo, y similares.

[0041] “Alquilotio” se refiere a un radical —SR donde R es un alquilo o cicloalquilo group como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilotio, etiltio, propiltio, butiltio, y similares.

[0042] “Amida” o “acilamino” se refiere a un radical —NR'C(O)R'' , donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede

sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formiloamino acetiloamino, ciclohexilcarboniloamino, ciclohexilmetilcarbonilo-amino, benzoiloamino, bencilcarboniloamino y similares.

5 [0043] “Amino” se refiere al radical —NH_2 .

[0044] “Ariilo” se refiere a un radical monovalente de hidrocarburo aromático derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillo aromático principal. Grupos típicos de ariilo incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, 10 crisenno, coroneno, fluoranteno, flúor, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleideno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno, y similares. Preferiblemente, un grupo ariilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente, entre 6 a 12 átomos de 15 carbono.

[0045] “Ariiloalquilo” se refiere a un alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un terminal o átomo de carbono sp^3 , es reemplazado con un grupo ariilo. Típicamente los grupos ariiloalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Donde se desean porciones específicas de alquilo, se usa la nomenclatura ariiloalcanilo, ariiloalquenilo y/o ariiloalquinilo. Preferiblemente, un grupo ariiloalquilo es $(\text{C}_6\text{—C}_{30})$ ariiloalquilo, ej., la porción de alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo de ariiloalquilo es $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ y la porción de ariilo es $(\text{C}_6\text{—C}_{20})$, más preferiblemente, un grupo ariiloalquilo es $(\text{C}_6\text{—C}_{20})$ ariiloalquilo, ej., la porción de 25 alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo ariiloalquilo es $(\text{C}_1\text{—C}_8)$ y la porción de ariilo es $(\text{C}_6\text{—C}_{12})$.

[0046] “Ariiloalcoxi” se refiere a un radical —O-ariiloalquilo en donde el ariiloalquilo es como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

30 [0047] “Ariiloalcoxycarboniloalcoxi” se refiere a un radical $\text{—OCR'R''C(O)-ariiloalcoxi}$ donde ariiloalcoxi es como aquí se define. Del mismo modo, donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, ariilo, ariiloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos

incluyen, pero no se limitan a $\text{—OCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—OCH(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$,
 $\text{—OCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—OCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$,
 $\text{—OC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, y similares.

[0048] “Ariloalcoxycarboniloalquiloamino” se refiere a un radical —NRCR'R''C(O)- ariloalcoxi donde ariloalcoxi es como aquí se define. Del mismo modo, donde R, R', R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $\text{—NHCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$,
 5 $\text{—N(CH}_3\text{)CH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—NHCH(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$,
 10 $\text{—NHCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—NHCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$,
 $\text{—NHC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, y similares.

[0049] “Arilooxycarbonilo” se refiere un radical —C(O)-O- arilo donde arilo se define aquí como que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.
 15

[0050] “Arilooxycarboniloalcoxi” se refiere a un radical —OCR'R''C(O)- arilooxi donde arilooxi es como aquí se define. Del mismo modo, donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse
 20 opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $\text{—OCH}_2\text{C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—OCH(CH}_3\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$,
 $\text{—OCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—OCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—OC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, y similares.

[0051] “Arilooxycarboniloalquiloamino” se refiere a un radical —NRCR'R''C(O)- arilooxi donde arilooxi es como aquí se define. Del mismo modo, donde R, R', R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $\text{—NHCH}_2\text{C(O)OC}_6\text{H}_5$,
 25 $\text{—N(CH}_3\text{)CH}_2\text{C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—NHCH(CH}_3\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—NHCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$,
 30 $\text{—NHCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—NHC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, y similares.

[0052] “Carbamoil” se refiere al radical —C(O)NRR donde cada grupo R es independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo,

heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

[0053] “Carbamate” se refiere a un radical $\text{—NR}'\text{C(O)OR}''$, donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilcarbamate (—NHC(O)OCH_3), etilcarbamate ($\text{—NHC(O)OCH}_2\text{CH}_3$), bencilcarbamate ($\text{—NHC(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), y similares.

[0054] “Carbonato” se refiere a un radical —OC(O)OR , donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo carbonato (—C(O)OCH_3), ciclohexil carbonato ($\text{—C(O)OC}_6\text{H}_{11}$), fenil carbonato ($\text{—C(O)OC}_6\text{H}_5$), bencil carbonato ($\text{—C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), y similares.

[0055] “Carboxi” quiere decir el radical —C(O)OH .

[0056] “Cianuro” quiere decir el radical —CN .

[0057] “Cicloalquilo” se refiere a un radical de alquilo cíclico substituido o no substituido. Donde se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura “cicloalcanilo” o “cicloalquenilo”. Grupos típicos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y similares. En una modalidad preferida, el grupo cicloalquilo es ($\text{C}_3\text{—C}_{10}$) cicloalquilo, más preferiblemente ($\text{C}_3\text{—C}_7$) cicloalquilo.

[0058] “Cicloheteroalquilo” se refiere a un radical de alquilo cíclico saturado o insaturado en el cual uno o más átomos de carbono (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) son reemplazados independientemente con con el mismo o diferente heteroátomo. Heteroátomos típicos para reemplazar el(los) átomo(s) de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, Si, etc. Donde se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura “cicloheteroalcanilo” o “cicloheteroalquenilo”. Grupos típicos de cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de epóxidos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, y similares.

[0059] “Cicloheteroalcoxycarbonilo” se refiere a un radical —C(O)—OR donde R es cicloheteroalquilo como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

[0060] “Dialquiloamino” quiere decir un radical —NRR' donde R y R' independientemente representan un grupo de alquilo o cicloalquilo como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a dimetiloamino, metiloetilamino, di-(1-
5 metiloetil)amino, (ciclohexil)(metilo)amino, (ciclohexil)(etil)amino, (ciclohexil)(propil)amino, y similares.

[0061] “Derivado de una droga” se refiere a un fragmento que está estructuralmente relacionado con dicha droga. La estructura del fragmento es idéntica a la de la droga excepto cuando un átomo de hidrógeno adjunto a un heteroátomo (N o O) ha sido reemplazado con
10 un enlace covalente a otro grupo (generalmente, una proporción). Observe que cuando una droga es una sal que consiste en un ácido carboxílico, fosfónico o fosfórico, el correspondiente fragmento estructural derivado de dicha droga se considera que se derivó de la forma ácida protonada.

[0062] “Droga” se refiere a un compuesto que exhibe utilidad terapéutica y/o profiláctica
15 y/o diagnóstica cuando se administra en cantidades efectivas a un paciente o a un mamífero.

[0063] “Éster” se refiere a un radical —C(O)OR , donde R es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloalquilo, arilo alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloalquilo, heteroarilo alquilo
20 sustituido como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo éster (—C(O)OCH_3), ciclohexil éster ($\text{—C(O)OC}_6\text{H}_{11}$), fenil éster ($\text{—C(O)OC}_6\text{H}_5$), bencil éster ($\text{—C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), y similares.

[0064] “Éter” se refiere a un radical —OR , donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como
25 aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

[0065] “Halo” quiere decir flúor, cloro, bromo, o yodo.

[0066] “Heteroalcoxi” quiere decir un radical —O-heteroalquilo donde heteroalquilo es
30 como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

[0067] “Heteroalquilo, Heteroalcanilo, Heteroalquenilo, Heteroalquinilo” se refieren a los grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en el cual uno o más de los átomos de carbono (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) son cada uno

28

independientemente reemplazados con con los mismos o diferentes grupos heteroatómicos. Grupos heteroatómicos típicos incluyen, pero no se limitan a $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{OS}-$, $-\text{NR}'-$, $=\text{N}-\text{N}=$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}'-$, $-\text{PH}-$, $-\text{P}(\text{O})_2-$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{SnH}_2-$, y similares, en donde R' es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

[0068] "Heteroarilo" se refiere a un radical monovalente heteroaromático derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo sencillo de un sistema principal de anillo heteroaromático. Grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, arsindole, carbazole, carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furan, imidazole, indazole, indole, indoline, indolizina, isobenzofuran, isocromene, isoindole, isoindoline, isoquinoline, isothiazole, isoxazole, naftiridine, oxadiazole, oxazole, perimidine, fenantridine, fenantrolina, fenazine, ftalazine, pteridine, purine, piran, pirazine, pirazole, piridazine, piridine, pirimidine, pirrole, pirrolizina, quinazoline, quinoline, quinolizina, quinoxaline, tetrazole, tiadiazole, tiazole, tiofene, triazole, xantene, y similares. Preferiblemente, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 eslabones, donde los heteroarilo de 5-10 eslabones son particularmente preferibles. Los grupos de heteroarilo preferibles son aquellos que se derivan de tiofeno, pirrole, benzotiofeno, benzofuran, indole, piridine, quinoline, imidazole, oxazole y pirazine.

[0069] "Heteroarilooxicarbonilo" se refiere a un radical $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}$ donde R es heteroarilo como se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

[0070] "Heteroariloalquilo" se refiere a un radical acíclico de alquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un terminal o átomo de carbono sp^3 , es reemplazado con un grupo heteroarilo. Donde se desean porciones específicas de alquilo, se usa la nomenclatura heteroariloalcanilo, heteroariloalquenilo y/o heteroariloalquinilo. Preferiblemente, el radical de heteroariloalquilo es un heteroariloalquilo de 6-30 eslabones de carbono, ej., la porción de alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroariloalquilo tiene 1-10 eslabones y la porción de heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 eslabones, más preferiblemente, un heteroariloalquilo de 6-20 eslabones, ej., la porción de alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroariloalquilo tiene 1-8 eslabones y la porción de heteroarilo es un heteroarilo de 5-12 eslabones.

[0071] "Hidroxí" quiere decir el radical $-\text{OH}$.

[0072] "Oxo" quiere decir el radical divalente $=\text{O}$.

[0073] Según se usa aquí, el término “paciente” abarca mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase Mammalia: humanos, primates no-humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, puercos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de indias, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. El término no describe una edad o género en particular.

[0074] “Farmacéuticamente aceptable” quiere decir aprobado o aprobable por una agencia regulatoria del gobierno Federal o estatal o incluido en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para el uso en animales, y más particularmente en humanos.

[0075] “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la invención, la cual es farmacéuticamente aceptable y posee la actividad farmacológica deseada del compuesto principal. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propanoico, ácido hexanoico, ácido ciclopentano propanoico, ácido glucólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, 3-(4-hidroxibenzoilo)ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzensulfónico, ácido 4-clorobenzensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilobicio[2,2,2]-oct-2-ene-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropanoico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto principal es reemplazado por un ion metálico, ej., un ión de metales alcali, un ión de tierra alcalina, o un ión de aluminio; o combinaciones con una base orgánica tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

[0076] “Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el cual se administra un compuesto de la invención.

[0077] “Fosfato” se refiere a un radical —OP(O)(OR')(OR'') , donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo,

ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

[0078] “Fosfonato” se refiere a un radical —P(O)(OR') (OR'') , donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

[0079] “Prevenir” o “Prevención” se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o desorden (es decir, causar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad).

[0080] “Grupo protector” se refiere a un grupo de átomos que cuando se adhieren a un grupo reactivo en una molécula, cubre, reduce o previene esa reactividad. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Green et al., “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2nd ed. 1991) y Harrison et al., “Compendium of Synthetic Organic Métodos”, vols. 1-8 (John Wiley y Sons, 1971-1996). Grupos amino protectores representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoracetilo, bencilo, benciloxycarbonilo (“CBZ”), tert-butoxicarbonilo (“Boc”), trimetilosilyl (“TMS”), 2-trimetilosilil-etanesulfonilo (“SES”), grupos tritilo y tritilo sustituido, alilooxicarbonilo, 9-fluorenilmetilooxi-carbonilo (“Fmoc”), nitroveratriloalquilo (“NVOC”) y similares. Grupos hidroxil protectores representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde el grupo hidroxil es acilado o alquiloado tales como bencilo, y alquiloalquilo éteres y alilo éteres.

[0081] “Mezcla Racémica” se refiere a una mezcla equimolar mixture de enantiómeros de una molécula quiral.

[0082] “Sustituido” se refiere a un grupo en el cual uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con el(los) mismo(s) o diferente(s) sustituyentes. Sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, —X , —R^{54} , —O^- , =O , —OR^{54} , —SR^{54} , —S , =S , $\text{—NR}^{54}\text{R}^{55}$, =NR^{54} , —CX_3 , —CF_3 , —CN , —OCN , —SCN , —NO , —NO_2 , =N_2 , —N_3 , $\text{—S(O)}_2\text{O}^-$, $\text{—S(O)}_2\text{OH}$, $\text{—S(O)}_2\text{OR}^{54}$, $\text{—OS(O)}_2\text{O}^{31}$, $\text{—OS(O)}_2\text{R}^{54}$, —P(O)(O-)_2 , $\text{—P(O)(OR}^{14})(\text{O}^{31})$, $\text{—OP(O)(OR}^{54})(\text{OR}^{55})$, —C(O)R^{54} , —C(S)R^{54} , —C(O)OR^{54} , $\text{—C(O)NR}^{54}\text{R}^{55}$, —C(O)O^- , —C(S)OR^{54} , $\text{—NR}^{56}\text{C(O)NR}^{54}\text{R}^{55}$, $\text{—NR}^{56}\text{C(S)NR}^{54}\text{R}^{55}$, $\text{—NR}^{57}\text{C(NR}^{56})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, y $\text{—C(NR}^{56})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, donde cada X es independientemente a halógeno; cada R^{54} , R^{55} , R^{56} y R^{57} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloalquilo, arilo alquilo sustituido,

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloalquilo, heteroarilo alquilo sustituido, $\text{—NR}^{58}\text{R}^{59}$, —C(O)R^{58} o $\text{—S(O)}_2\text{R}^{58}$ u opcionalmente R^{58} y R^{59} junto con el átomo al cual ambos están unidos forman un anillo de

5 cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y R^{58} y R^{59} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloalquilo, arilo alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloalquilo, heteroarilo alquilo sustituido.

10 **[0083]** “Sulfato” se refiere a un radical —OS(O)(O)OR , donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

15 **[0084]** “Sulfonamida” se refiere a un radical —S(O)(O)NR'R'' , donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define u opcionalmente R' y R'' junto con el átomo al cual ambos están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a un

20 grupo azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-(NR''')-piperazinilo o imidazolilo en donde dicho grupo puede ser sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define. R''' hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

25 **[0085]** “Sulfonato” se refiere a un radical —S(O)(O)OR , donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

[0086] “Tio” quiere decir el radical —SH .

30 **[0087]** “Tioeter” se refiere a un radical —SR , donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, como aquí se define, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes como aquí se define.

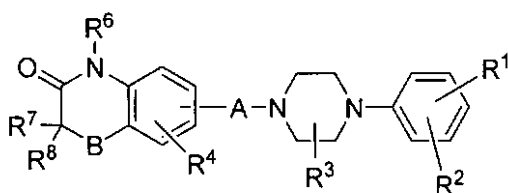
[0088] “Tratar” o “Tratamiento” de una enfermedad o desorden se refiere, en una modalidad, a mejorar la enfermedad o desorden (es decir, suprimir o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad “tratar” o “tratamiento” se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En incluso otra modalidad, “tratar” o “tratamiento” se refiere a inhibir la enfermedad o desorden, bien sea físicamente (ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (ej., estabilización de un parámetro físico), o ambas. En incluso otra modalidad, “tratar” o “tratamiento” se refiere a retrasar el comienzo de la enfermedad o desorden.

10 [0089] “Cantidad terapéuticamente efectiva” quiere decir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para producir dicho tratamiento de la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad y la edad, peso, etc., del paciente a ser tratado, y puede estar determinado por una persona experta en el arte sin
15 experimentación inapropiada.

[0090] Ahora se hará referencia en detalle a modalidades preferidas de la invención. Aunque la invención se describirá junto con modalidades preferidas, se entenderá que no se desea limitar la invención a esas modalidades preferidas. Al contrario, se desea abarcar alternativas, modificaciones, y equivalentes según se puedan incluir dentro del espíritu y
20 alcance de la invención según se define en las reivindicaciones anexas.

COMPUESTOS DE LA INVENCION

[0091] En un aspecto de la invención actual, se describen los compuestos de Fórmula (1):



Formula 1

en donde:

25 A es $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$,
 $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$,
 $-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$,
 $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$,

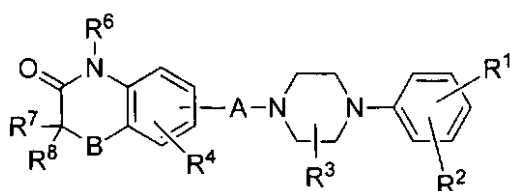
$-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$, o
 $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$, en donde n es un entero de 1 a 7;

5 B es O, S, S(O)(O), o NR⁵; y

cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo,
 alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloalquilo, arilo alquilo sustituido,
 cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido,
 heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloalquilo, heteroarilo alquilo sustituido,
 10 acilalquilooxicarbonilo, aciloxialquilooxicarbonilo, acilalquilooxicarboniloamino,
 aciloxialquilooxicarboniloamino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloalcoxi,
 alcoxycarbonilalquiloamino, alquiloasulfinilo, alquilosulfonilo, alquilotio, amino,
 alquiloamino, ariloalquiloamino, dialquilamino, ariloalcoxi,
 ariloalcoxycarboniloalcoxi, ariloalcoxycarboniloalquiloamino, arilooxicarbonilo,
 15 ariloloxycarboniloalcoxi, arilooxicarboniloalquiloamino, carboxi, carbamoil,
 carbamate, carbonato, cianuro, halo, heteroarilooxicarbonilo, hidroxil, fosfato,
 fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸
 y A pueden substituirse opcionalmente con isotopos que incluyen, pero no se limitan
 a ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ³⁶Cl, ¹⁸F, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, y ³⁵S;

20 o una sal, o mezclas racémicas o diastereoméricas de la misma, farmacéuticamente aceptables.

[0092] En otro aspecto, se describen los compuestos de Fórmula (1):



Formula 1a

en donde:

25 A es $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$,
 $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$,
 $-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$,
 $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$,
 30 $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$,

-CH₂-O-C(O)-(CH₂)_n-, -CH₂-NH-C(O)-(CH₂)_n-, -CH₂-S-C(O)-(CH₂)_n-,
 -(CH₂)_n-O-C(O)-CH₂-CH₂-, (CH₂)_n-NH-C(O)-CH₂-CH₂-, o
 (CH₂)_n-S-C(O)-CH₂-CH₂-, en donde n es un entero de 1 a 7;

B es O, S, S(O)(O), o NR⁵; y

- 5 cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloalquilo, arilo alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloalquilo, heteroarilo alquilo sustituido, acilalquilooxicarbonilo, aciloxialquilooxicarbonilo, acilalquilooxicarboniloamino, aciloxialquilooxicarboniloamino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloalcoxi, alcoxycarbonilalquiloamino, alquiloasulfinilo, alquilosulfonilo, alquilotio, amino, alquiloamino, ariloalquiloamino, dialquilamino, ariloalcoxi, ariloalcoxycarboniloalcoxi, ariloalcoxycarboniloalquiloamino, arilooxicarbonilo, ariloloxycarboniloalcoxi, arilooxicarboniloalquiloamino, carboxi, carbamoil, carbamate, carbonato, cianuro, halo, heteroarilooxicarbonilo, hidroxil, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ y A pueden substituirse opcionalmente con isotopos que incluyen, pero no se limitan a ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ³⁶Cl, ¹⁸F, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, y ³⁵S;

- o una sal, o mezclas racémicas o diastereoméricas de la misma, farmacéuticamente aceptables.

[0093] En otro aspecto de la invención, A es -(CH₂)_n-.

[0094] En otro aspecto de la invención, A es -O-(CH₂)_n-, -S-(CH₂)_n-, -CH₂-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-S-(CH₂)_n-, o -(CH₂)_n-S-CH₂-CH₂-.

- [0095] En otro aspecto de la invención, A es -NH-C(O)-(CH₂)_n-, -CH₂-NH-C(O)-(CH₂)_n-, -CH₂-C(O)-NH-(CH₂)_n- o -(CH₂)_n-C(O)-NH-CH₂-CH₂-.

[0096] En otro aspecto de la invención, B es O.

[0097] En otro aspecto de la invención, R⁴ es H.

[0098] En otro aspecto de la invención, cada uno de R¹ y R² es independientemente H, halógeno, haloalquilo o alcoxi.

- [0099] Los compuestos de esta invención aquí descritos pueden tener una o más de las siguientes características o propiedades:

(a) Los compuestos de la invención pueden tener afinidad por receptores D₂ de dopamina;

(b) Los compuestos de la invención pueden tener afinidad por receptores 5-HT_{1A} de serotonina;

(c) Los compuestos de la invención pueden tener afinidad por can have affinity for 5-HT_{2A} de serotonina;

5 (d) El(los) metabolito(s) primario(s), independientemente de las propiedades electrofisiológicas de la droga principal, tiene o tienen, actividad inhibitoria insignificante en el canal de potasio del HERG (human ether-a-go-go related gene) dada la concentración terapéutica normal de la droga principal en el plasma (ej. la concentración del metabolito debe ser al menos cinco veces más alta que la concentración terapéutica normal del
10 compuesto principal antes que se observe actividad en el canal de potasio del HERG);

(e) Los compuestos de la invención, así como los metabolitos de la misma, no causan, o tienen incidencia reducida de la interacción metabólica droga-droga (DDI) cuando se coadministra con otras drogas;

(f) Los compuestos de la invención, así como los metabolitos de la misma, no
15 elevan sustancialmente los valores de la prueba de función hepática (LFT) cuando se administran solos;

(g) La biodisponibilidad oral de los compuestos es de acuerdo con la administración oral usando formulaciones orales farmacológicas estandarizadas; sin embargo, los compuestos, y composiciones de los mismos, también pueden administrarse
20 usando cualquier sistema de aplicación que produzca niveles en la sangre que sean constantes y controlables en el tiempo.

[0100] En un aspecto, la invención proporciona compuestos que tienen dos o más de las características o propiedades antes identificadas. En otro aspecto, la invención proporciona compuestos que tienen al menos cualesquiera tres o más de las características o propiedades
25 antes identificadas. Preferiblemente, los compuestos de la invención tienen todas las siete características o propiedades.

[0101] Se pueden hacer modificaciones adicionales de los compuestos revelados aquí por parte de aquellos expertos en el arte. De esa manera, las analogías y sales de los compuestos de los ejemplos están dentro del alcance de la mencionada invención. Con el conocimiento
30 de los compuestos de la mencionada invención, los expertos en el arte pueden usar los procedimientos conocidos para sintetizar estos compuestos a partir de los substratos disponibles. Como se usa en esta aplicación, el término “analogías” se refiere a compuestos que son sustancialmente lo mismo que otro compuesto pero que pueden ser modificados, por ejemplo, agregando grupos laterales adicionales. El término “analogías” según como se
35 usa en esta aplicación también se puede referir a compuestos que son sustancialmente lo

mismo que otro compuesto pero que tienen sustitución atómica o molecular en ciertos lugares en el compuesto.

[0102] La mencionada invención además corresponde a compuestos aislados enantiomericamente, y composiciones que contienen los compuestos. Las formas enantioméricas aisladas de los compuestos de la invención están sustancialmente libres entre sí (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, las formas “R” de los compuestos están sustancialmente libres de las formas “S” de los compuestos y por lo tanto están en exceso enantiomérico de las formas “S”. Por el contrario, las formas “S” de los compuestos están sustancialmente libres de las formas “R” de los compuestos y por lo tanto están en exceso enantiomérico de las formas “R”. En una modalidad de la invención, los compuestos enantioméricos aislados están al menos en un 80% de exceso enantiomérico. Así, por ejemplo, los compuestos están al menos en un 90% de exceso enantiomérico, preferiblemente al menos cerca de 95% de exceso enantiomérico, más preferiblemente al menos cerca de 97% de exceso enantiomérico, o incluso más preferiblemente, al menos 99% o más de 99% de exceso enantiomérico.

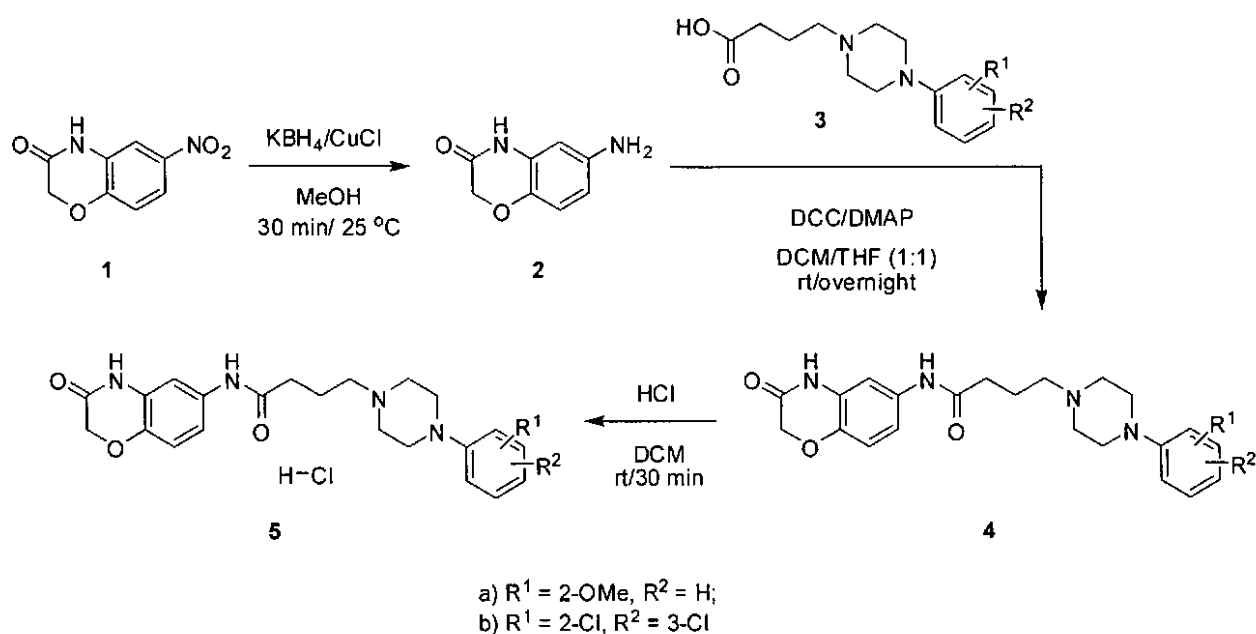
SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

[0103] Los compuestos de la invención pueden obtenerse por medio de los métodos sintéticos ilustrados en los Esquemas 1-2. Varios métodos se han descrito en el arte para la síntesis de derivados de arilopiperazina. Los materiales iniciales y elementos fundamentales útiles para preparar los compuestos de la invención e intermedios de los mismos están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos sintéticos bien conocidos (véase ej., Green et al., “Protective Groups in Organic Chemistry,” (Wiley, 4th ed., 2006); Harrison et al “Compendium of Synthetic Organic Métodos,” vols. 1-8 (John Wiley y Sons, 1971-1996); “Beilstein Handbook of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany; Feiser et al, “Reagents for Organic Síntesis,” Volumes 1-45, Karger, 1991; March, Advanced Organic Chemistry,” Wiley Interscience, 4th ed., 1991; Larock “Comprehensive Organic Transformations,” Wiley-VCH Publishers, 2nd ed., 1999; Paquette, “Enciclopedia of Reagents for Organic Síntesis,” John Wiley y Sons, 1st ed., 1995). Otros métodos para la síntesis de derivados de arilopiperazina aquí descritos están descritos en el arte o o serán aparentes fácilmente para el experto en el arte en vista de las referencias antes proporcionadas y pueden usarse para sintetizar los compuestos de la invención. Por consiguiente, los métodos presentados en los Esquemas aquí presentados son ilustrativos más no completos.

[0104] En un método el derivado de arilopiperazina que contiene la Formula (1) fue preparado como se describe en el Esquema 1. El elemento fundamental inicial 6-

nitrobenzoxazinone 1 fue comprado de la fuente comercial Sigma-Aldrich. El compuesto 1 también puede sintetizarse de un método bien conocido en la literatura. La reducción de la porción nitro en el compuesto 1 usando un agente reductor como borohidrida de potasio (KBH₄) en presencia de un ácido de cobre Lewis moderado (1) cloruro (CuCl) en un solvente prótico tal como metanol dio 6-aminobenzoxazinone 2. El objetivo benzoxazinone 4 fue preparado combinando el amino 2 con un ácido carboxílico adecuado 3 bajo condiciones de combinación normales usando diciclohexilcarbodiimide (DCC) como agente de combinación en presencia de una base moderada 4-(N,N,-dimetiloamino)piridine (DMAP) en un medio solvente aprotico polar. El ácido carboxílico 3 fue preparado por la alquiloación de la arilopiperazina apropiada con un éster de ácido bromocarboxílico apropiado, seguido por saponificación. El derivado benzoxazinone 4 fue convertido en sal de hidrocloreto 5 al tratarla con cloruro de hidrógeno bajo condiciones normales. Los benzoxazinones 4 también pueden convertirse en otra forma de farmacéuticamente aceptable tal como sales de ácido metanosulfónico y sales alifáticas bajas de ácido carboxílico usando métodos bien conocidos en el campo.

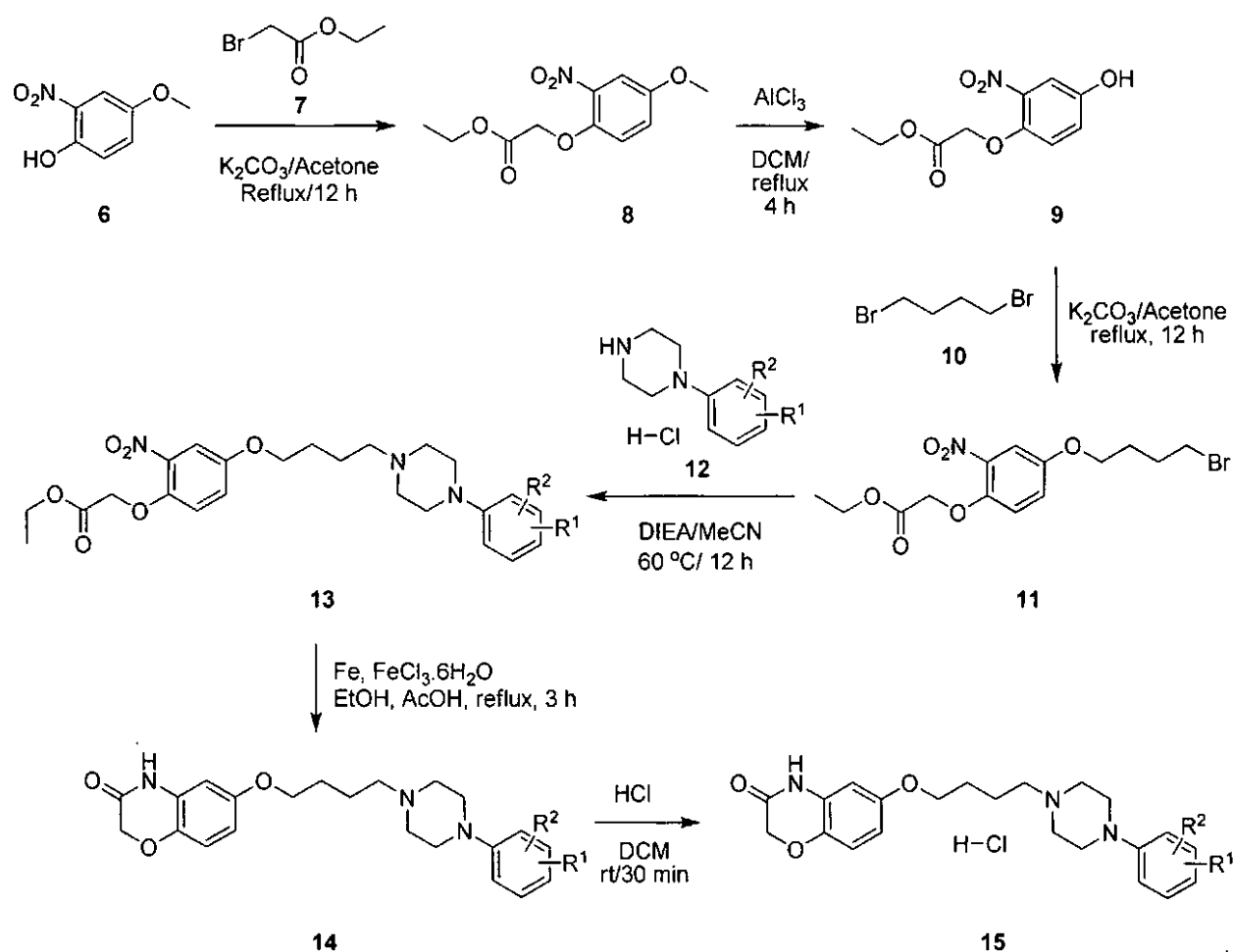
[0105] Esquema 1



[0106] En otro método, derivados de arilopiperazina que contienen la Fórmula (1) fueron preparados como se describe en el Esquema 2. El elemento fundamental inicial 4-metoxi-2-nitrofenol 6 fue comprado de la fuente comercial Sigma-Aldrich. El nitrofenol 6 fue alquiloatado con etilbromoacetato 7 mediante calentamiento de acetona en presencia de una base moderada de carbonato de potasio (K₂CO₃) para dar el éster 8. El éster 8 fue tratado con cloruro de aluminio (AlCl₃) en diclorometano anhidro a temperatura de reflujo para obtener

el correspondiente derivado de nitrofenol **9**. El compuesto **11** fue preparado alquiloatando el nitrofenol **9** con 1,4-dibromobutano **10** bajo condiciones de reacción idénticas a las descritas para la preparación del compuesto **8** (Esquema 2). La reacción del compuesto **11** con arilopiperazina **12** en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIEA) en acetonitrilo a aproximadamente 60-70 °C durante 8 a 16 h dio el compuesto **13**. El compuesto **13** cuando se sometió a condiciones de reducción usando cloruro de hierro (III) en presencia de una mezcla solvente de hierro metálico en etanol y ácido acético a temperatura de reflujo proporcionó el correspondiente benzoxazinone **14** que fue convertido en sal de hidrocloreto **15** al tratar con cloruro de hidrógeno bajo condiciones normales. Otras condiciones normales de reducción del grupo nitro como hidrogenación en presencia de paladio catalizador en carbón activo (Pd/C) también dio el correspondiente producto ciclizado **14**. Los benzoxazinones **14** también pueden convertirse en otra forma de sal farmacéuticamente aceptable tales como sales de ácido metanosulfónico y sales alifáticas bajas de ácido carboxílico usando métodos bien conocidos en el campo.

[0107] Esquema 2



USOS TERAPÉUTICOS DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA ESTRUCTURAL (1)

[0108] La invención actual se relaciona con síntesis, composiciones y métodos de uso compuestos basados en arilopiperazina que son útiles para treating esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión. La invención actual ofrece métodos para sintetizar dichos agentes antipsicóticos a base de arilopiperazina. La invención actual también ofrece métodos para usar agentes antipsicóticos a base de arilopiperazina y la composición de agentes antipsicóticos a base de arilopiperazina para tratar esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión.

[0109] En concordancia con la invención, un compuesto y/o una composición que contiene un compuesto de Formula estructural (1) se administra a un paciente, preferiblemente un humano, que sufra de esquizofrenia. Además, en ciertas modalidades, los compuestos y/o composiciones de la invención son administrados a un paciente, preferiblemente un humano, como tratamiento o medida preventiva contra una manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión.

[0110] Así, aquellos expertos en el arte pueden fácilmente ensayar y usar los compuestos y/o composiciones que contienen (el)los compuesto(s) de Formula estructural (1) para tratar una condición médica para la cual se desea un antipsicótico.

ADMINISTRACIÓN TERAPÉUTICA/PROFILÁCTICA

[0111] Los compuestos, y/o composiciones que contienen el(los) compuesto(s), de Formula estructural (1) pueden usarse de manera ventajosa en la medicina humana. Como se describió previamente en detalle, los compuestos y composiciones que contienen compuesto(s) de Formula estructural (1) son útiles para el tratamiento de esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión.

[0112] Cuando se usan para tratar o prevenir las anteriores enfermedades o desordenes los compuestos y/o composiciones de la invención pueden administrarse o aplicarse individualmente, en combinación con otros agentes. Los compuestos y/o composiciones de la invención también pueden administrarse o aplicarse individualmente, en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos, incluyendo otros compuestos y/o composiciones de la invención.

[0113] La invención actual ofrece métodos de tratamiento y profilaxis mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición

y/o compuesto de la invención. El paciente puede ser un animal, es más preferiblemente un mamífero, y mucho más preferiblemente un humano.

[0114] Los actuales compuestos y/o composiciones de la invención, que contienen uno o más compuestos y/o composiciones de la invención preferiblemente son administrados oralmente. Los compuestos y/o composiciones de la invención también pueden administrarse por cualquier otra ruta conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección de bolo, por absorción por medio de capas epiteliales o mucocutáneas (ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de aplicación, (ej., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc.) que pueden usarse para administrar un compuesto y/o composición de la invención. Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a, intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdermal, rectalmente, por inhalación, o tópicamente, particularmente en las orejas, nariz, ojos o piel.

[0115] En modalidades preferidas en particular, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden aplicarse por medio de sistemas de liberación lenta, preferiblemente sistemas orales de liberación lenta. En una modalidad, se puede usar una bomba (véase, Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:201; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574).

[0116] En otra modalidad, se pueden usar materiales poliméricos (véase "Medical Applications of Controlled Release," Langer y Wise (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger y Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; see also Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al, 1989, J. Neurosurg. 71:105). En una modalidad preferida, se usan materiales poliméricos para liberación oral lenta. Los polímeros preferidos incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y hidroxietilcelulosa (mucho más preferible, hidroxipropilmetilcelulosa). Otros éteres de celulosa preferidos han sido descritos en el arte (Bamba et al., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

[0117] En otra modalidad, se pueden usar preparaciones de recubrimiento entérico para administración oral de liberación lenta. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros con una solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por el pH), polímeros con una tasa de inflamación letal o dependiente del pH, disolución o erosión (es decir, liberación controlada en el tiempo), polímeros que son degradados por enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas firmes que son destruidas por un incremento en la presión (es decir, liberación controlada por presión).

[0118] Incluso en otra modalidad, se usan sistemas de liberación osmótica para administración oral de liberación lenta (Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). En una modalidad preferida, se usan sistemas de liberación osmótica OROS® para equipos de liberación oral sostenida (véase por ejemplo, Theeuwes et al., U.S. Pat. No. 3,845,770; y Theeuwes et al., U.S. Pat. No. 3,916,899).

[0119] En incluso otra modalidad, un sistema de liberación controlada puede colocarse en proximidad del objetivo de los compuestos y/o composición de la invención, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica (véase, ej., Goodson, in "Medical Applications of Controlled Release," supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada mencionados en Langer, 1990, Science 249:1527-1533 también pueden usarse.

[0120] Los compuestos, y/o composiciones que contienen compuesto(s) de Formula estructural (1) de la invención pueden adherirse bien sea químicamente y/o enzimáticamente. Uno o más enzimas presentes en el estómago, lumen intestinal, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero puede adherirse enzimáticamente a los compuestos y/o composiciones de la invención.

COMPOSICIONES DE LA INVENCION

[0121] En un aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente descripción.

[0122] La composición actual contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención, preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, la cual proporciona la forma de administración adecuada para un paciente. Cuando se administran a un paciente, los compuestos de la invención y vehículo farmacéuticamente aceptables son preferiblemente estériles. El agua es el vehículo preferido cuando el compuesto de la invención se administra intravenosamente. Las soluciones salinas y las soluciones de dextrosa acuosa y glicerol también pueden emplearse como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticamente adecuados también incluyen excipientes tales como fécula, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, caliza, gel de sílice, estearato de sodio, monostearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Los agentes presentes, o agentes difusores de pH. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, de espesamiento, lubricantes y colorantes.

[0123] Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención pueden fabricarse por medio de la convencional mezcla, disolución, granulación, levigado

para grageas, y procesos de emulsificación, encapsulación, entrapado o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una forma convencional usando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los compuestos de la invención en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida.

[0124] Las presentes composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, comprimidos, y cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación lenta, supositorios, emulsiones, aerosoles, atomizadores, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para el uso. En una modalidad, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una capsula (véase ej., Grosswald et al., U.S.Pat. No. 5,698,155). Otros ejemplos de vehículos farmacéuticamente adecuados han sido descritos en el arte (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy y Science, 17th Edition, 1985). Las composiciones preferidas de la invención están formuladas para aplicación oral, particularly para administración oral de liberación lenta.

[0125] Las composiciones para aplicación oral pueden estar en forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas oralmente pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes endulzantes tales como fructosa, aspartame o sacarina; agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o agentes colorantes de cereza y agentes preservantes para proporcionar una preparación agradable farmacéuticamente. Por otra parte, cuando estén en forma de tableta o píldora, las composiciones pueden estar recubiertas para retrasar la disintegración y absorpción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción sostenida durante un largo período de tiempo. Las membranas permeables selectivamente que rodean a un compuesto estimulante activo osmóticamente también son adecuados para los compuestos de administración oral de la invención. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula se permea por el compuesto estimulante, que se inflama para desplazar el agente o composición del agente por una apertura. Estas plataformas de aplicación pueden proporcionar un perfil orden cero de aplicación a diferencia de los perfiles elevados de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retraso tal como el monostearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar tales como manitol, lactosa, fécula, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Dichos vehículos son preferiblemente de grado farmacéutico.

[0126] Para las preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los portadores adecuados, excipientes o diluyentes incluyen agua, salina, alquileneglicoles (ej., propilen glicol), polialquilen glicoles (ej., polietilen glicol) aceites, alcoholes, reductores ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (ej., acetato, citrato, ascorbato entre cerca mM a cerca de 50 mM) etc. Adicionalmente, se pueden agregar agentes saborizantes, preservativos, agentes colorantes, sales biliares, acilcamitinas y similares.

[0127] También se pueden contemplar composiciones para administración por otros medios. Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, grageas, etc. formuladas de forma convencional. Las formulaciones líquidas de droga adecuadas para su uso con nebulizadores y equipos de atomización líquida y equipos de aerosol EHD generalmente incluirán un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilen glicol o un perflúorcarbon. Opcionalmente, se puede agregar otro material para alterar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de los compuestos de la invención. Preferiblemente, este material es líquido tal como alcohol, glicol, poliglicol o ácido graso. Otros métodos de formulación de soluciones o suspensiones líquidas de drogas adecuadas para el uso en equipos de aerosol son conocidos por aquellos expertos en el arte (véase, ej., Biesalski, U.S. Pat. No. 5, 112,598; Biesalski, U.S. Pat. No. 5,556,611). Un compuesto de la invención también puede formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, ej., que contienen bases convencionales de supositorios tales como cacao, matequilla o otros glicéridos. Además de las formulaciones antes descritas, un compuesto de la invención también puede formularse como una preparación depósito. Dichas formulaciones de acción duradera pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, un compuesto de la invención puede formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados bastante solubles, por ejemplo, como una sal bastante soluble.

[0128] Cuando un compuesto de la invención es ácido, puede incluirse en cualquiera de las formulaciones antes descritas como el ácido libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato. Las sales farmacéuticamente aceptables que conservan sustancialmente la actividad del ácido libre, pueden prepararse por reacción con bases y tienden a ser más solubles en solventes acuosos y otros solventes proticos que la correspondiente forma ácida libre.

MÉTODOS DE USO Y DOSIS

[0129] Un compuesto de la invención, o composiciones de la misma, generalmente se usarán en una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado. Para usar en el tratamiento de esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión. Los compuestos de la Formula (1) y composiciones que contiene un compuesto de la Formula (1) se administran o aplican en una cantidad terapéuticamente efectiva.

[0130] La cantidad de un compuesto de la invención que será efectivo en el tratamiento de un desorden o condición particular aquí divulgado dependerá de la naturaleza del desorden o condición, y puede estar determinado por técnicas clínicas estándar conocidas en el arte como se describió antes. Además, los ensayos *in vitro* o *in vivo* pueden emplearse opcionalmente para ayudar a identificar los rangos de dosificación óptimos. La cantidad de un compuesto de la invención administrada dependerá, por supuesto, entre otros factores, del sujeto tratado, y el peso del sujeto, la severidad de la aflicción, la forma de administración y la opinión del médico que la prescriba. Por ejemplo, la dosis puede aplicarse en una composición farmacéutica por medio de una sola administración, mediante aplicaciones múltiples o liberación controlada. En una modalidad preferida, los compuestos de la invención son aplicados por administración oral de liberación lenta. Preferiblemente, en esta modalidad, los compuestos de la invención se administran dos veces al día, y más preferiblemente, una vez al día. La dosis puede repetirse intermitentemente, puede suministrarse sola o en combinación con otras drogas y puede continuar por el tiempo que se requiera para el tratamiento efectivo del estado de la enfermedad o disorder.

[0131] Los compuestos y/o composiciones que contienen compuesto(s), de Formula estructural (1) para el tratamiento farmacológico de esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión pueden administrarse en el rango de 0.1 mg a 500 mg preferiblemente 1 mg a 100 mg por día dado en una o más dosis y más preferiblemente 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg o 50 mg por día y mucho más preferiblemente 10 mg.

[0132] Los compuestos de la invención preferiblemente son probados *in vitro* e *in vivo*, para la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes del uso en humanos. Los compuestos de la invención también pueden demostrarse como efectivos y seguros usando sistemas de modelado animal.

[0133] Preferiblemente, la dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención aquí descrita ofrecerá el beneficio terapéutico sin causar toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la invención puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos estándar y puede verificarse fácilmente por un experto en el arte. La relación

de dosificación entre el efecto toxico y terapéutico es el índice terapéutico. Un compuesto de la invención preferiblemente exhibirá altos índices terapéuticos en el tratamiento de la enfermedad y desórdenes. La dosis de un compuesto de las invenciones aquí descritas preferiblemente estará dentro del rango de concentraciones circulantes que incluyen una

5 dosis efectiva con poca o ninguna toxicidad.

[0134] En un aspecto de la invención, se describen los métodos de tratamiento de uno de los siguientes desórdenes: psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, autismo o depresión, que comprende la administración a un paciente que lo necesita, los mismos los compuestos de la divulgación actual.

10 [0135] En otro aspecto de la invención, el método trata la esquizofrenia.

[0136] En otro aspecto de la invención, el método trata el trastorno bipolar.

[0137] En un aspecto de la invención, los compuestos de la presente descripción se usan para tratar la psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, autismo o depresión.

[0138] En otro aspecto de la invención, el uso comprende el tratamiento de esquizofrenia.

15 [0139] En otro aspecto de la invención, el uso comprende el tratamiento de trastorno bipolar.

[0140] En un aspecto de la invención, los compuestos de la presente descripción se usan en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, autismo o depresión treat psicosis, esquizofrenia, manía

20 aguda, trastorno bipolar, autismo o depresión.

[0141] En otro aspecto de la invención, el uso es para el tratamiento de esquizofrenia.

[0142] En otro aspecto de la invención, el uso es para el tratamiento de trastorno bipolar.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

[0143] En ciertas modalidades de la invención actual, los compuestos de la invención

25 pueden usarse en terapia de combinación con al menos algún otro agente terapéutico. El compuesto de la invención y el agente terapéutico puede actuar adicionalmente o, más preferiblemente, sinérgicamente. En una modalidad preferida, la composición que contiene un compuesto de la invención se administra al mismo tiempo con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición. En otra modalidad, una

30 composición que contiene un compuesto de la invención se administra antes o después de la administración de otro agente terapéutico.

EJEMPLOS

[0144] La invención se define además por referencia a los siguientes ejemplos, que describen en detalle la preparación de compuestos y composiciones de la invención y pruebas para usar los compuestos y composiciones de la invención. Será aparente para aquellos expertos en el arte que se pueden realizar muchas modificaciones, tanto a materiales y métodos, sin apartarse del ámbito de la invención.

[0145] En los siguientes ejemplos, las siguientes abreviaciones tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviación, tiene su significado generalmente aceptado.

10	Atm =	Atmósfera
	CDI =	1,1'-Carbonilodiimidazole
	DCM =	diclorometano
	DMAP =	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF =	N,N-dimetilformamida
15	g =	gramo
	h =	horas
	L =	litro
	LC/MS =	cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
	M =	molar
20	mL =	millilitro
	mmol =	millimoles
	nM =	nanomolar
	μM =	micromolar
	MTBE =	metilo tert-butil éter
25	rt =	temperatura ambiente
	TEA =	triethylamina
	THF =	tetrahydrofuran
	TFA =	ácido trifluoracético

30 EJEMPLO 1

[0146] 6-Amino-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (**2**) (Esquema 1). A una suspensión de 6-nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one **1** (0.5 g, 0.0026 mol) y CuCl (0.77 g, 0.0078 mol) en metanol anhidro (25 mL), agitado a 25 °C se agregó borohidruro de potasio (0.98 g, 0.018 mol) en porciones (exotérmicas con evolución de gas hidrógeno). La mezcla de la reacción

fue agitada a 25 °C por 30 min. El sedimento negro formado se filtró y lavó con metanol. El sedimento combinado y colado se evaporó para dar 6-amino-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando etilo acetato. Sólido café (0.29 g, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.34 (s, 2H); 4.81 (s, 2H); 6.09 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H); 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 10.44 (s, 1H).

EJEMPLO 2

[0147] 4-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-ilo)-*N*-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo)butanamida (**4a**) (Esquema 1). Una mezcla de 6-amino-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one **2** (0.08 g, 0.0005 mol), 4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-ilo)ácido butaóico **3a** (0.0005 mol), diciclohexilcarbodiimide (0.1 g, 0.0005 mol), 4-(dimetiloamino)piridina (0.006 g, 0.00005 mol) en 10 mL de diclorometano fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina (TLC). La mezcla de la reacción se enfrió; se filtró para remover la úrea precipitada, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar 4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-ilo)-*N*-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo)butanamida **4a** que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-10% gradiente de etil acetato y metanol. El producto puro **4a** dio satisfactoriamente ¹H NMR y/o datos de masa espectral. Sólido blanco (0.06 g, 29%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.94-2.00 (m, 2H); 2.53-2.59 (m, 4H); 2.70 (br s, 4H); 3.14 (br s, 4H); 3.87 (s, 3H); 4.55 (s, 2H); 6.63 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H); 6.84-6.88 (m, 2H); 6.93-6.95 (m, 2H); 6.99-7.04 (m, 1H); 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 9.04 (br s, 1H); 9.12 (br s, 1H). MS (ESI): *m/z* = 425.2 (M+H⁺).

EJEMPLO 3

[0148] 4-(4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-ilo)-*N*-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo)butanamida (**4b**) (Esquema 1). El compuesto **4b** se sintetizó usando el protocolo descrito para la síntesis de compuesto **4a** en el Ejemplo 2 (Esquema 1). Sólido blanco (0.08 g, 34%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.93-2.00 (m, 2H); 2.50-2.57 (m, 4H); 2.68 (br s, 4H); 3.09 (br s, 4H); 4.50 (s, 2H); 6.63 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H); 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.99-6.92 (m, 1H); 7.13-7.20 (m, 2H); 7.71-7.72 (m, 1H); 8.46 (br s, 1H); 8.58 (br s, 1H). MS (ESI): *m/z* = 463.2 (M⁺).

EJEMPLO 4

[0149] Hidrocloruro de 4-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-ilo)-*N*-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo)butanamida (**5a**) (Esquema 1). A una solución de 4-(4-(fenilo

substituido)piperazin-1-ilo)-*N*-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo)butanamida **4a** en 5 mL diclorometano se agregó 2 mL 2M de solución de HCl en dietil éter, y luego la solución fue evaporada a 25 °C para dar hidrocloreto de 4-(4-(fenilo substituido)piperazin-1-ilo)-*N*-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo)butanamida **5a**. El producto puro **5a** dio satisfactoriamente ¹H NMR y/o datos de masa espectral. Solido blanco (60 mg). MS (ESI): *m/z* = 425.2 (M-HCl).

EJEMPLO 5

[0150] Hidrocloreto de 4-(4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-ilo)-*N*-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo)butanamida (**5b**) (Esquema 1). El compuesto **5b** se sintetizó usando el protocolo descrito para la síntesis del compuesto **5a** en el Ejemplo 4 (Esquema 1). Solido blanco (40 mg). MS (ESI): *m/z* = 463.2 (M-HCl).

EJEMPLO 6

[0151] Etilo 2-(4-metoxi-2-nitrofenoxi)acetato (**8**) (Esquema 2). Una mezcla de 4-metoxi-2-nitrofenol **6** (1.69 g, 0.01 mol), carbonato de potasio (2.76 g, 0.02 mol) y etilo bromoacetato **7** (1.1 mL, 0.01 mol) en 20 mL de acetona anhidro fue refluida durante la noche (12 h). El progreso de la reacción fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de la reacción se evaporó, el residuo se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con etilo acetato. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar etil 2-(4-metoxi-2-nitrofenoxi)acetato **8** que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-50% gradiente de hexano y etilo acetato. Sólido amarillo (2.18 g, 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); 3.82 (s, 3H); 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); 7.08 (dd, *J* = 3.2, 9.2 Hz, 1H); 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H).

EJEMPLO 7

[0152] Etil 2-(4-hidroxi-2-nitrofenoxi)acetato (**9**) (Esquema 2). A una solución de etil 2-(4-metoxi-2-nitrofenoxi)acetato **8** (1.0 g, 0.004 mol) en 10 mL diclorometano enfriado en un baño de hielo se agregó cloruro de aluminio (1.6 g, 0.0133 mol) en porciones. La mezcla resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y luego fue refluida 4 h. El progreso de la reacción fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina (TLC). La mezcla de la reacción fue lavada con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio para dar etil 2-(4-hidroxi-2-nitrofenoxi)acetato **9** que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando a gradiente de hexano y etilo acetato. Solido blanco (0.28 g, 37%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, *J* = 6.8 Hz,

3H); 4.27 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H); 4.71 (s, 2H); 6.32 (s, 1H); 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 6.99 (dd, $J = 3.2$ Hz; 8.8 Hz, 1H); 7.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

EJEMPLO 8

[0153] Etil 2-(4-(4-bromobutoxi)-2-nitrofenoxi)acetato (**11**) (Esquema 2). A una solución de etil 2-(4-hidroxí-2-nitrofenoxi)acetato **9** (0.17 g, 0.0007 mol) en 10 mL de acetona se agregó carbonato de potasio (0.39 g, 0.0028 mol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se agregó 1,4-dibromobutano **10** (0.33 mL, 0.0028 mol). La mezcla resultante fue calentada a reflujo durante 12 h. El progreso de la reacción fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina (TLC). Acetona se evaporó y el residuo se diluyó con agua, se extrajo con etilo acetato y se secó sobre sulfato de sodio para dar etil 2-(4-(4-bromobutoxi)-2-nitrofenoxi)acetato **11** que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-20% gradiente de hexano y etilo acetato. Aceite amarillo (0.52 g, 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); 1.91-1.98 (m, 2H); 2.02-2.09 (m, 2H); 3.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); 3.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); 4.26 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H); 4.70 (s, 2H); 6.99-7.02 (m, 2H); 7.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

EJEMPLO 9

[0154] Etil 2-(4-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilo)butoxi)-2-nitrofenoxi)acetato **13a** (Esquema 2). Una mezcla de etil 2-(4-(4-bromobutoxi)-2-nitrofenoxi)acetato **11** (0.0007 mol), hidrocloreto de 1-(2-fenilo sustituido)piperazine **12** (0.16 g, 0.0007 mol), *N,N*-diisopropiletilamina (0.36 mL, 0.0021 mol) en 10 mL de acetonitrilo se calentó a 60 °C durante 12 h. El progreso de la reacción fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina (TLC). La mezcla de la reacción se evaporó para remover los volátiles y el residuo se diluyó con agua, se extrajo con etilo acetato, los extractos orgánicos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio para dar etil 2-(4-(4-(4-(fenilo sustituido)piperazin-1-ilo)butoxi)-2-nitrofenoxi)acetato **13a** que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando a gradiente de hexano y etilo acetato. El producto puro **13a** dio satisfactoriamente ^1H NMR y/o datos de masa espectral. Aceite incoloro (0.3 g, 88%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); 1.70-1.72 (m, 2H); 1.82-1.85 (m, 2H); 2.47 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H); 2.67 (br s, 4H); 3.10 (br s, 4H); 3.86 (s, 3H); 3.98 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H); 4.24 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H); 4.70 (s, 2H); 6.84-6.96-7.08 (m, 6H); 7.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

EJEMPLO 10

[0155] Etil 2-(4-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-ilo)butoxi)-2-nitrofenoxi)acetato **13b** (Esquema 2). El compuesto **13b** fue preparado usando el protocolo descrito para la síntesis de compuesto **13a** como se describe en Ejemplo 9 (Esquema 2). Aceite amarillo (0.3 g, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H); 1.70-1.73 (m, 2H); 1.80-1.85 (m, 2H); 2.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 2.65 (br s, 4H); 3.07 (br s, 4H); 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 4.26 (q, J = 6.8 Hz, 2H); 4.70 (s, 2H); 6.94-7.08 (m, 3H); 7.13-7.16 (m, 2H); 7.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H).

EJEMPLO 11

[0156] 6-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilo)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (**14a**) (Esquema 2). Etil 2-(4-(4-(4-(fenilo substituido)piperazin-1-ilo)butoxi)-2-nitrofenoxi)acetato **13a** (0.1 g, 0.0002 mol) se disolvió en una mezcla de 10 mL de etanol y 1.2 mL de ácido acético en una matraz de 100 mL equipada con un condensador eficiente, y la mezcla agitada se llevó a un reflujo gentil. Se agregó polvo de hierro (0.084 g, 0.0015 mol), seguido inmediatamente por hierro(III) cloruro hexahidrato (0.01 g, 0.000034 mol). La mezcla fue refluida durante al menos 3 h, luego se enfrió y se filtró usando a embudo Büchner, se lavó con etanol. El sedimento combinado y colada se evaporaron. Al residuo se agregó etilo acetato y agua, y la capa acuosa se extrajo dos veces con etilo acetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar 6-(4-(4-(fenilo substituido)piperazin-1-ilo)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one **14a** que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexano y etilo acetato. El producto puro **14a** dio satisfactoriamente ¹H NMR y/o datos de masa espectral. Aceite incoloro (0.08 g, 97%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.70 (br s, 2H); 1.78 (br s, 2H); 2.47 (br s, 2H); 2.67 (br s, 4H); 3.10 (br s, 4H); 3.86 (s, 3H); 3.91 (br s, 2H); 4.55 (s, 2H); 6.38 (br s, 1H); 6.48-6.50 (m, 1H); 6.85-6.99 (m, 5H); 9.12 (br s, 1H). MS (ESI): *m/z* = 412.3 (M⁺+H).

EJEMPLO 12

[0157] 6-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-ilo)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (**14b**) (Esquema 2). El compuesto **14b** fue preparado usando el protocolo descrito para la síntesis de compuesto **14a** como se describe en Ejemplo 11 (Esquema 2). Aceite incoloro (0.1 g, 42%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.79 (br s, 4H); 2.74 (br s, 2H); 2.96 (br s, 4H); 3.17 (br s, 4H); 3.91 (s, 2H); 4.05 (s, 2H); 6.44 (s, 1H); 6.48 (dd, J = 2.4 Hz; 8.8 Hz, 1H); 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.96 (dd, J = 2.0 Hz; 7.2 Hz, 1H); 7.12-7.19 (m, 2H); 9.49 (s, 1H); 9.87 (br s, 1H). MS (ESI): *m/z* = 450.2 (M⁺).

EJEMPLO 13

[0158] Hidrocloruro de 6-(4-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-ilo)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (15a) (Esquema 2). A una solución de 6-(4-(4-(fenilo substituido)piperazin-1-ilo)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one 14a en 5 mL de diclorometano se agregó una solución de 2 mL de 2M HCl en dietil eter, y luego la solución fue evaporada a 25 °C para dar hidrocloruro de 6-(4-(4-(fenilo substituido)piperazin-1-ilo)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one 15a. El producto puro 15a dio satisfactoriamente 1H NMR y/o datos de masa espectral. Solido blanco (0.08 g). MS (ESI): $m/z = 412.3$ (M-HCl).

10 **EJEMPLO 14**

[0159] Hidrocloruro de 6-(4-(4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-ilo)butoxi)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (15b) (Esquema 2). El compuesto 15b fue preparado usando el protocolo descrito para la síntesis de compuesto 15a como se describe en Ejemplo 13 (Esquema 2). Solido blanco (0.28 g). MS (ESI): $m/z = 450.2$ (M-HCl).

15 **RESULTADOS FARMACOLÓGICOS IN VITRO**

[0160] Los derivados de arilopiperazina que contienen la Fórmula (1) descrita en esta invención se probaron en las pruebas farmacológicas in vitro para evaluar sus actividades para dopamina, D_{2S}, serotonina, 5-HT_{1A} y serotonina, receptores 5-HT_{2A}. Los protocolos de pruebas in vitro y las referencias literarias que aquí se describen.

20 [0161] Dopamina, prueba de fijación D_{2S} (recombinante humano)

[0162] Materiales y Métodos:

Fuente del Receptor: Recombinante humano expresado en células CHO

Radioligando: [³H]Espiperona (20-60 Ci/mmol)

Compuesto de Control: Haloperidol

25 Condiciones de Incubación: Las reacciones se llevaron a cabo en 50 mM de TRIS-HCl (pH 7.4) que contenía 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 5 mM de MgCl₂, 1 mM de EDTA durante 60 minutos a 25 C. La reacción fue terminada mediante filtración al vacío rápida con filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros se determinó y comparó con valores de control con el fin de determinar cualquier interacción de los compuestos de la prueba con el centro de unión corto – D₂ de la dopamina clonada (Referencia Literaria: Jarvis, K. R. et al. Journal of Receptor Research 1993, 13(1-4), 573-590; Gundlach, A. L. et al. Life Sciences 1984, 35, 1981-1988.)

30 [0163] Serotonina, 5HT_{1A} (recombinante humano) binding assay

[0164] Materiales y Métodos:

Fuente del Receptor: Recombinante humano expresado en HEK-293 cells

Radioligando: [³H]-8-OH-DPAT (221 Ci/mmol)

Compuesto de Control: 8-OH-DPAT

- 5 Condiciones de Incubación: Las reacciones se llevaron a cabo en 50 mM de TRIS-HCl (pH 7.4) que contiene 10 mM de MgSO₄, 0.5 mM de EDTA y 0.1% Ascorbic acid a temperatura ambiente for 1 hour. La reacción fue terminada mediante filtración al vacío rápida con filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros se determinó y comparó con valores de control con el fin de determinar cualquier interacción de los
- 10 compuestos de la prueba con el centro de unión – 5HT_{1A} de la serotonina clonada (Referencia Literaria: Hoyer, D. et al. Eur. Journal Pharmacol. 1985, 118, 13-23; Schoeffter, P. y Hoyer, D. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 1989, 340, 135-138)

[0165] Serotonina, prueba de union a litandos 5HT_{2A} (humano)**[0166] Materiales y Métodos:**

- 15 Fuente del Receptor: Corteza Humana

Radioligando: [³H]-Ketanserin (60-90 Ci/mmol)

Compuesto de Control: Cetanserina

- Condiciones de Incubación: Las reacciones se llevaron a cabo en 50 mM de TRIS-HCl (pH 7.6) a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción fue terminada mediante
- 20 filtración al vacío rápida con filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros se determinó y comparó con valores de control con el fin de determinar cualquier interacción de los compuestos de la prueba con el centro de unión – 5HT_{2A} de la serotonina (Referencia Literaria: Leysen, J. E. et al. Mol. Pharmacol. 1982, 21, 301-314; Martin, G. R. y Humphrey, P. P. A. Neuropharmacol. 1994, 33(3/4), 261-273.)

- 25 **[0167]** Los ensayos de unión de radioligando para dopamina-D_{2S}, serotonina-5HT_{1A} y serotonina-5HT_{2A} se llevaron a cabo en seis concentraciones diferentes y las concentraciones de prueba fueron 0.5 nM, 1 nM, 10 nM, 100 nM, 300 nM y 1000 nM.

[0168] Las actividades farmacológicas in vitro de los compuestos seleccionados usando prueba de unión de radioligando se reportan en la siguiente tabla.

30	Compuesto	Prueba	IC50	Ki
	15a (Ejemplo 13)	D2S	0.98 nM	0.30 nM
	15a (Ejemplo 13)	5-HT1A	0.97 nM	0.65 nM
	15a (Ejemplo 13)	5-HT2A	262 nM	118 nM
	15b (Ejemplo 14)	D2S	1.96 nM	0.61 nM

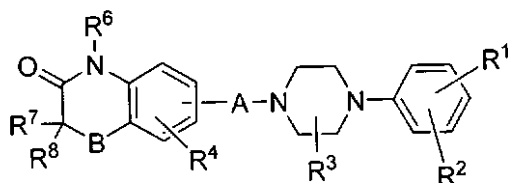
15b (Ejemplo 14)	5-HT1A	2.25 nM	1.50 nM
15b (Ejemplo 14)	5-HT2A	130 nM	58.50 nM

5 [0169] Aunque la invención ha sido mostrada particularmente y descrita con referencia a una modalidad preferida y varias modalidades alternas, las personas expertas en el arte relevante entenderán que se pueden hacer varios cambios en forma y detalles sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Todas las patentes impresas y publicaciones mencionadas en esta aplicación se incorporan en este documento en su totalidad mediante esta referencia.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de acuerdo a la Fórmula (1):



Formula 1

5 en donde:

- A es $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$,
 $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$,
 $-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$,
10 $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$,
 $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$,
 $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$, en donde n es un entero de 1 a 7;

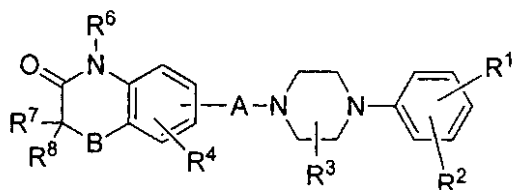
15 B es O, S, S(O)(O), σNR^5 ; y

- cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo,
alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloalquilo, arilo alquilo sustituido,
cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido,
heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloalquilo, heteroarilo alquilo sustituido,
20 acilalquilooxicarbonilo, aciloxialquilooxicarbonilo, acilalquilooxicarboniloamino,
aciloxialquilooxicarboniloamino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloalcoxi,
alcoxycarbonilolalquiloamino, alquiloasulfinilo, alquilosulfonilo, alquilotio, amino,
alquiloamino, ariloalquiloamino, dialquilamino, ariloalcoxi,
ariloalcoxycarboniloalcoxi, ariloalcoxycarboniloalquiloamino, arilooxicarbonilo,
25 ariloloxycarboniloalcoxi, arilooxicarboniloalquiloamino, carboxi, carbamoil,
carbamate, carbonato, cianuro, halo, heteroarilooxicarbonilo, hidroxí, fosfato,
fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8

y A pueden substituirse opcionalmente con isotopos que incluyen, pero no se limitan a ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , y ^{35}S ;

o una sal, o mezclas racémicas o diastereoméricas de la misma, farmacéuticamente aceptables.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1 of Formula (1a):



Formula 1a

3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde A es $-(\text{CH}_2)_n-$.
4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde A es $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, o $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde A es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ o $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.
6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde B es O.
7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde R^4 es H.
- 15 8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, halógeno, haloalquilo o alcoxi.
9. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde el compuesto se caracteriza por:
- una afinidad por los receptores de dopamina D_2 ;
- 20 una afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{1A} ;
- una afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{2A} ;
- tener al menos una unión hidrolisable que pueda adherirse no oxidativamente mediante enzimas hidrolíticas;
- tener metabolitos primarios que resultan de una ruta metabólica no oxidativa;

tener metabolito(s) primario(s) con actividad inhibitoria insignificante en el canal de potasio del HERG (human ether-a-go-go related gene) dada la concentración terapéutica normal de la droga principal en el plasma;

ligar o tener incidencia reducida de interacción metabólica droga-droga cuando se coadministra con otras drogas;

valores de la prueba de función hepática que no se elevan sustancialmente cuando se administran solos; o

tener biodisponibilidad oral.

10. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de una de las reivindicaciones 1-9.

11. El método de tratamiento de psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, autismo o depresión que comprende administrar a un paciente que lo necesita el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

12. El método de tratamiento esquizofrenia que comprende administrar a un paciente que lo necesita el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

13. El método de tratamiento trastorno bipolar que comprende administrar a un paciente que lo necesita el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

14. El uso de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-10 para usar en el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, autismo o depresión.

15. El uso de la reivindicación 14 en donde el uso comprende el tratamiento de esquizofrenia.

16. El uso de la reivindicación 14 en donde el uso comprende el tratamiento de trastorno bipolar.

17. El uso de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-10 en la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, autismo o depresión.
18. El uso de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-10 en la producción
5 de un medicamento para usar en el tratamiento de esquizofrenia.
19. El uso de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-10 en la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de trastorno bipolar.

RESUMEN

La invención actual ofrece derivados de arilopiperazina que pueden usarse favorablemente para tratar la esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión.

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICANTS: Laxminarayan Bhat et al.
APPLICATION NO.: 12/714,406
FILING DATE: February 26, 2010
TITLE: Compositions, Synthesis, And Methods Of Utilizing Arylpiperazine Derivatives
EXAMINER: Unknown
GROUP ART UNIT: Unknown
CONFIRMATION NO. 6654
ATTY. DKT. NO.: 26728-16589

CERTIFICATE OF ELECTRONIC (EFS-WEB) TRANSMISSION

I hereby certify that this correspondence is being transmitted via the Office electronic filing system in accordance with 37 C.F.R. § 1.8(a)(i)(C) from the Pacific Time Zone of the United States on the local date shown below.

Dated: August 18, 2011

By: /Melissa Harwood/

Melissa M. Harwood, Reg. No. 60,229

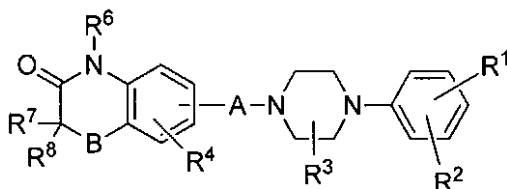
Preliminary to examination of the above-captioned patent application, please amend the application as follows:

- ☐ **Amendments to the Specification** begin on page ____ of this paper
- ☒ **The listing of claims** begin on page 2 of this paper.
- ☐ **Amendments to the Drawings** begin on page ____ of this paper and include an attached replacement sheet.
- ☒ **Remarks** begin on page 9 of this paper.

CLAIMS

This listing of claims will replace all prior versions, and listings, of claims in the application.

1. (Currently amended) A compound according to Formula 1 (±):



Formula 1

or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, racemate, or diastereomeric mixture thereof, wherein:

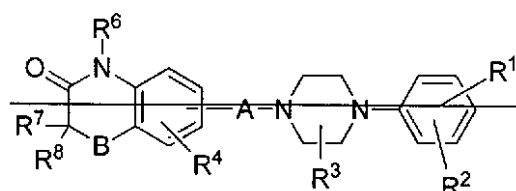
A is $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$, or $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$, wherein n is an integer from 1 to 7;

B is O, S, S(O)(O), or NR⁵; and

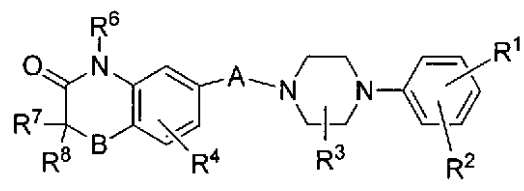
each of R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloheteroalkyl, substituted cycloheteroalkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroarylalkyl, substituted heteroarylalkyl, acylalkyloxycarbonyl, acyloxyalkyloxycarbonyl, acylalkyloxycarbonylamino, acyloxyalkyloxycarbonylamino, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkoxy, alkoxycarbonylalkylamino, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthio, amino, alkylamino, arylalkylamino,

dialkylamino, arylalkoxy, arylalkoxycarbonylalkoxy, arylalkoxycarbonylalkylamino, aryloxy, aryloxyalkoxy, aryloxyalkylamino, carboxy, carbamoyl, carbamate, carbonate, cyano, halo, heteroaryloxy, hydroxy, phosphate, phosphonate, sulfate, sulfonate, or sulfonamide, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 and A may optionally be substituted with isotopes that include, but not limited to ^2H (deuterium), ^3H (tritium), ^{13}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , and ^{35}S ;
~~or a pharmaceutically acceptable salt, racemate or diastereomeric mixtures thereof.~~

2. (Currently amended) The compound of claim 1 of Formula 1a (~~1a~~):



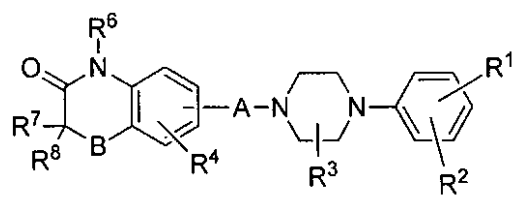
Formula 1a



Formula 1a

3. (Currently amended) The compound of claim 1 ~~or claim 2~~, wherein A is $-(\text{CH}_2)_n-$.
4. (Currently amended) The compound of claim 1 ~~or 2~~, wherein A is $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, or $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.
5. (Currently amended) The compound of claim 1 ~~or 2~~, wherein A is $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ or $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.
6. (Currently amended) The compound of claim 1 ~~or 2~~, wherein B is O.
7. (Currently amended) The compound of claim 1 ~~or 2~~, wherein R^4 is H.

8. (Currently amended) The compound of claim 1-~~or 2~~, wherein each of R¹ and R² is independently H, halogen, haloalkyl or alkoxy.
9. (Currently amended) The compound of claim 1-~~or 2~~, wherein the compound is characterized by:
- an affinity for dopamine D₂ receptors;
 - an affinity for serotonin 5-HT_{1A} receptors;
 - an affinity for serotonin 5-HT_{2A} receptors;
 - ~~having at least one hydrolysable bond that can be cleaved non-oxidatively by hydrolytic enzymes;~~
 - ~~having primary metabolites resulting from a non-oxidative metabolic pathway;~~
 - having primary metabolite(s) with negligible inhibitory activity at the HERG (human ether-a-go-go related gene) potassium channel at the normal therapeutic concentration of the parent drug in plasma;
 - ~~lacking or having reduced incidence of metabolic drug-drug interaction when co-administered with other drugs;~~
 - not substantially elevating liver function test values when administered alone; or
 - having oral bioavailability.
10. (Currently amended) A pharmaceutical composition comprising the compound of ~~one of claims 1-9~~ Formula 1:



Formula 1

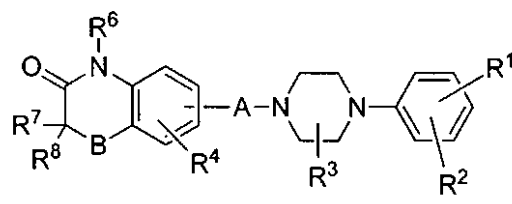
or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, racemate, or diastereomeric mixture thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent, wherein:

A is $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$,
 $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$,
 $-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$,
 $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$,
 $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$, or
 $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$, wherein n is an integer from 1 to 7;

B is O, S, S(O)(O), or NR^5 ; and

each of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , and R^8 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloheteroalkyl, substituted cycloheteroalkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroarylalkyl, substituted heteroarylalkyl, acylalkyloxycarbonyl, acyloxyalkyloxycarbonyl, acylalkyloxycarbonylamino, acyloxyalkyloxycarbonylamino, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkoxy, alkoxycarbonylalkylamino, alkylasulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthio, amino, alkylamino, arylalkylamino, dialkylamino, arylalkoxy, arylalkoxycarbonylalkoxy, arylalkoxycarbonylalkylamino, aryloxycarbonyl, arylloxycarbonylalkoxy, aryloxycarbonylalkylamino, carboxy, carbamoyl, carbamate, carbonate, cyano, halo, heteroaryloxycarbonyl, hydroxy, phosphate, phosphonate, sulfate, sulfonate, or sulfonamide, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 and A may optionally be substituted with isotopes that include, but not limited to ^2H (deuterium), ^3H (tritium), ^{13}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , and ^{35}S .

11. (Currently amended) A method of treating one of psychoses, schizophrenia, acute mania, bipolar disorder, autistic disorder or depression, the method comprising administering to a patient in need thereof the compound of any one of claims 1-10 Formula 1:



Formula 1

or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, racemate, or diastereomeric mixture thereof,

wherein:

A is $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$,

$-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$,

$-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

$-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$,

$-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$,

$-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$, or

$(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$, wherein n is an integer from 1 to 7;

B is O, S, $S(O)(O)$, or NR^5 ; and

each of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , and R^8 is independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloheteroalkyl, substituted cycloheteroalkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroarylalkyl, substituted heteroarylalkyl, acylalkyloxycarbonyl, acyloxyalkyloxycarbonyl, acylalkyloxycarbonylamino, acyloxyalkyloxycarbonylamino, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkoxy, alkoxycarbonylalkylamino, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthio, amino, alkylamino, arylalkylamino, dialkylamino, arylalkoxy, arylalkoxycarbonylalkoxy, arylalkoxycarbonylalkylamino, aryloxycarbonyl, arylloxycarbonylalkoxy, aryloxycarbonylalkylamino, carboxy, carbamoyl, carbamate, carbonate, cyano, halo, heteroaryloxycarbonyl, hydroxy, phosphate, phosphonate, sulfate, sulfonate, or sulfonamide, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,

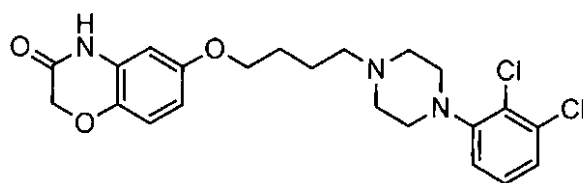
R⁶, R⁷ and R⁸ and A may optionally be substituted with isotopes that include, but not limited to ²H (deuterium), ³H (tritium), ¹³C, ³⁶Cl, ¹⁸F, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, and ³⁵S.

12. (Currently amended) The method of claim 11, wherein the administering treats A
~~method of treating schizophrenia comprising administering to a patient in need thereof the~~
~~compound of any one of claims 1-10.~~

13. (Currently amended) The method of claim 11, wherein the administering treats A
~~method of treating bipolar disorder comprising administering to a patient in need thereof the~~
~~compound of any one of claims 1-10.~~

14-19. (Canceled)

20. (New) The compound of claim 1 of Formula 14b:



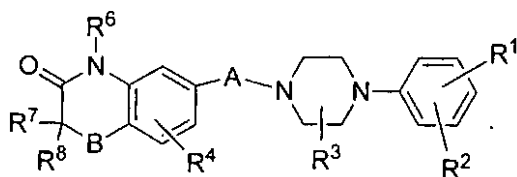
Formula 14b

21. (New) The compound of claim 1, wherein the compound is in the form of a hydrochloride salt.

22. (New) The compound of claim 1, wherein the compound is enantiomerically pure.

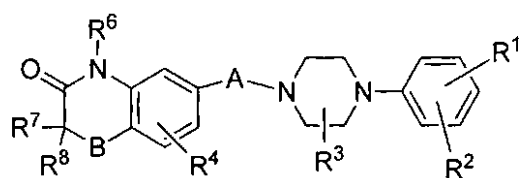
23. (New) The compound of claim 1, wherein the compound is diastereomerically pure.

24. (New) The pharmaceutical composition of claim 10, wherein the compound is of Formula 1a:



Formula 1a

25. (New) The method of claim 11, wherein the compound is of Formula 1a:



Formula 1a

REMARKS

Claims 1-19 are pending in the application. Claims 1-13 have been amended. Claims 14-19 have been canceled. New claims 20-25 have been added. Following entry of these amendments, claims 1-13 and 20-25 will be pending and at issue.

SUPPORT FOR AMENDMENTS TO THE CLAIMS

Support for the claim amendments can be found throughout the specification and claims as filed. Therefore, no new matter is added by way of these amendments.

Claims 1 and 10-13 have been amended for clarity and consistency of claim language without the introduction of new matter.

Claim 1 has been amended to recite isomers of the compound of Formula 1. Support for this amendment to claim 1 can be found at least at paragraph [0021] of the specification as filed.

Claim 2 has been amended to replace the originally claimed Formula 1a with corrected Formula 1a. The originally claimed Formula 1a was inadvertently represented as the same compound as Formula 1. Support for this amendment to claim 2 is found at least at compounds of structural Formulae 4, 5, 14, and 15 as found in paragraphs [0105] and [0107] and Examples 2, 4, 5, 11, 12, and 13 of the specification as filed, each of which demonstrate the bond position represented in the compound of Formula 1a.

Claims 3-13 have been amended to remove multiple claim dependencies.

Claim 10 has been amended to incorporate elements of claim 1 from which it originally depended and to recite a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent. Support for these amendments to claim 10 can be found at least at paragraphs [0091], [0122], and [0123] of the specification as filed.

Claim 11 has been amended to incorporate elements of claim 1 from which it originally depended. Support for these amendments to claim 11 can be found at least at paragraphs [0091] and [0129] of the specification as filed.

Support for new claim 20 can be found at least in the compound of structural Formula 14b and Example 12 of the specification as filed. Support for new claim 21 can be found at least at paragraphs [0075], [0105], and [0107] of the specification as filed and in compounds of structural Formulae 5, 15, 5a, 5b, 15a, and 15b. Support for new claims 22 and 23 can be found at least at paragraph [0102] of the specification as filed. Support for new claims 24 and 25 can be found at least at compounds of structural Formulae 4, 5, 14, and 15 as found in paragraphs [0105] and [0107] and Examples 2, 4, 5, 11, 12, and 13 of the specification as filed, each of which demonstrate the bond position represented in the compound of Formula 1a

CONCLUSION

Applicants respectfully request that the above-made amendments and remarks be entered and made of record in the instant application. An early and favorable action is respectfully requested.

Respectfully submitted,

Dated: August 18, 2011

By: /Melissa Harwood/
Melissa M. Harwood, Ph.D., Reg. No. 60,229
Fenwick & West LLP
Silicon Valley Center
801 California Street
Mountain View, CA 94041
Tel. (206) 389-4550
Fax (650) 938-5200

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **REVIVA PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es) **Laxminarayan BHAT; Prabhu Prasad MOHAPATRA y Kouacou ADIEY**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

32) Fecha

(33) País

ESTADOUNIDENSE

61/155,791

26/02/2009

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **02/09/2010**

Fecha de presentación de la solicitud: **26/02/2010**

N° publicación: **WO 2010/099502**

No. de solicitud: **PCT/US2010/025687**

(54) Título: **COMPOSICIONES, SÍNTESIS, Y MÉTODOS DE UTILIZACIÓN DE DERIVADOS DE ARILOPIPERAZINA**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **REVIVA PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es) **Laxminarayan BHAT; Prabhu Prasad MOHAPATRA y Kouacou ADIEY**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
ESTADOUNIDENSE		61/155,791		26/02/2009		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **26/02/2010**

No. de solicitud: **PCT/US2010/025687**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **02/09/2010**

No. de publicación: **WO 2010/099502**

(54) Título: **COMPOSICIONES, SÍNTESIS, Y MÉTODOS DE UTILIZACIÓN DE DERIVADOS DE ARILOPIPERAZINA**

Resumen:

La invención actual proporciona compuestos, síntesis de los compuestos, composiciones y métodos de utilización de los compuestos para el tratamiento de la esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manía aguda, trastorno bipolar, autismo y depresión, donde los compuestos son derivados de arilopiperazina. La actual invención proporciona métodos para la síntesis de estos compuestos de arilopiperazina. La invención actual también proporciona métodos para el uso de antipsicóticos atípicos a base de arilopiperazina, y la composición de antipsicóticos atípicos a base de arilopiperazina para el tratamiento de la esquizofrenia y psicosis relacionadas tales como manías agudas, trastorno bipolar, autismo y depresión.



No. 11-121527- -00000-0000

Fecha: 2011-09-19 13:50:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐