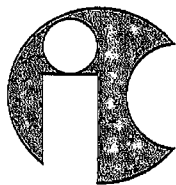




No. 14-071857- -00000-0000

Fecha: 2014-04-03 16:12:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~415~~ 417



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPUESTO HETEROCÍCLICO Y SU USO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO _____ TOKYO, JAPON

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C 35.456.344 DE USAQUEN

22. BOGOTÁ, D.C., _____



No. 14-071857- -00000-0000

Fecha: 2014-04-03 16:12:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415 417

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/JP2012/073556	Fecha 2012/09/07
Publicación Internacional No.		WO 2013/035892 A1	Fecha 2013/03/14
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPUESTO HETEROCÍCLICO Y SU USO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/4704, A61P 025/000, C07D 409/012			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo, 1018535, Japón	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Tokyo	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		Japón	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Japón
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. YAMASHITA		Hiroshi	Japonés
2. SAKURAI		Yohji	Japonés
3. MIYAMOTO		Motoyuki	Japonés
4. NAKAMURA		Yuichi	Japonés
5. KURODA		Hideaki	Japonés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón.		Osaka	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón.
2. Japón.		Osaka	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón.
3. Japón.		Osaka	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón.
4. Japón.		Osaka	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón.
5. Japón.		Osaka	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9

☐ REPRESENTANTE LEGAL

☒ APODERADO

APELLIDOS
De Páez

NOMBRES
Luz Clemencia

IDENTIFICACIÓN
C.C . 35.456.344 T.P . 23.555

DIRECCIÓN
Carrera 4ª No. 72-35

No. TELÉFONO
3 47 36 11

CIUDAD
BOGOTA

CORREO ELECTRÓNICO
cavelier@cavelier.com

PAÍS
COLOMBIA

No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10

DECLARACIONES DE PRIORIDAD

☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN
U.S.A

CÓDIGO PAÍS
US

(31) NÚMERO
61/532,393

(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
2011/09/08

11

DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12

DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13

REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas

Universidades públicas o privadas

Entidades sin ánimo de lucro

☐
☐
☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14

AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA

☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15

COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO

N° 14-0031637

N° 14-0032405

Fecha 2014/03/21

Fecha 2014/03/25

16

FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Nombre del Firmante
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C 35.456.344 de Usaquén

Firma Luz Clemencia De Páez

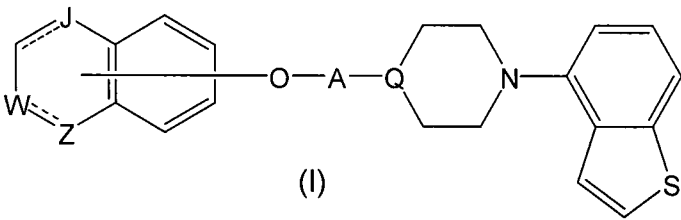
Tarjeta Profesional 23.555

3

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria (1 inventor) ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 1 reivindicación adicional a 10 por \$31.000.

4

FIGURA CARACTERISTICA





HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención		FECHA DE PRESENTACIÓN		
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. MINOWA		Takuya	Japonés	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón		Osaka		Japón
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number
WO 2013/035892 A1

(43) International Publication Date
14 March 2013 (14.03.2013)

(51) International Patent Classification:
C07D 409/12 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2012/073556

(22) International Filing Date:
7 September 2012 (07.09.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/532,393 8 September 2011 (08.09.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.** [JP/JP]; 2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo, 1018535 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **YAMASHITA, Hiroshi** [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). **SAKURAI, Yohji** [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). **MIYAMOTO, Motoyuki** [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). **NAKAMURA, Yuichi** [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). **KURODA, Hideaki** [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). **MINOWA, Takuya**

[JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midotsuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

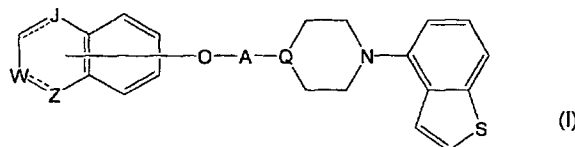
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, 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, RS, 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: PIPERAZINE- SUBSTITUTED BENZOTHIOPHENE DERIVATIVES AS ANTIPSYCHOTIC AGENTS



(57) Abstract: Provided is a superior, novel heterocyclic compound with improved solubility in oil such as sesame oil and benzyl benzoate, which has a broader treatment spectrum, causes less side effects, and is superior in tolerability and safety, and use thereof. A heterocyclic compound represented by the formula (I) wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof.

MEMORIA DESCRIPTIVA
COMPUESTO HETEROCÍCLICO Y SU USO

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0001]

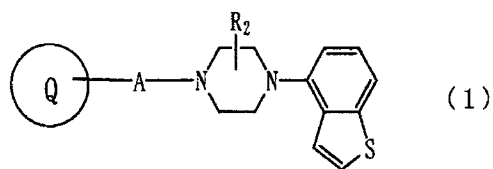
La presente invención se refiere a un nuevo compuesto heterocíclico y su uso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002]

Cuando un compuesto tiene un amplio espectro de tratamiento para enfermedades neurológicas centrales tales como esquizofrenia, y similares, por ejemplo, se informó acerca de un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) (de ahora en adelante, compuesto (1)) (el documento de patente 1).

[0003]



[0004]

en donde cada símbolo es como se definió en el documento de patente 1.

El compuesto (1) antes mencionado es un agente antipsicótico que tiene un mayor espectro de tratamiento en comparación con agentes antipsicóticos típicos convencionales y agentes antipsicóticos atípicos, causando menos efectos colaterales y que es superior en tolerancia y seguridad. Sin embargo, este compuesto se asocia con problemas en que esta aplicación a inyecciones oleosas es limitada, y similares, dado que es poco soluble en aceite

tales como aceite de sésamo y benzoato de bencilo. Las inyecciones oleosas son de utilidad en comparación a suspensiones acuosas de otros aspectos de sostenibilidad de la concentración en sangre impartida (control de la difusión en el sitio de administración por base oleosa), tiempo de preparación líquida reducido cuando se usa (mezcla y agitación innecesarias), esterilización por filtración segura (filtración de base oleosa), impedimento de estimulación física en el sitio de administración (estabilidad de base oleosa), mejor precisión de envasado en recipiente de inyección (recipiente envasado con base oleosa), y similares.

Lista de documentos

Documento de patente

[0005]

Documento de patente 1: WO 2006/112464

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Problemas para resolver por medio de la invención

[0006]

El problema de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto heterocíclico novedoso y superior con mejor solubilidad en aceite tales como aceite de sésamo y benzoato de bencilo y su uso.

Medios de resolver los problemas

[0007]

Los presentes inventores realizaron diversos estudios en un intento por resolver los problemas antes mencionados y hallaron que la liposolubilidad del compuesto (1) se puede mejorar marcadamente introduciendo un sustituyente en una posición particular en el anillo Q.

La presente invención se completó en base a tal hallazgo.

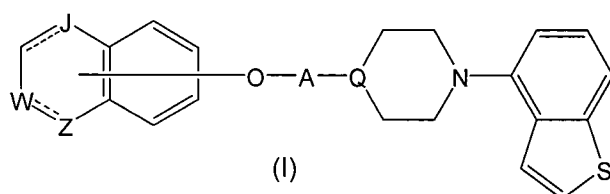
[0008]

La presente invención proporciona preferentemente un compuesto heterocíclico o una de sus sales mostrado en los siguientes ítems 1 - 4, una composición farmacéutica mostrada en el ítem 5, un agente preventivo y/o terapéutico mostrado en los ítems 6 y 7, uso mostrado en el ítem 8, un método preventivo y/o método de tratamiento mostrado en los ítems 9 y 10 y un método de producción mostrado en el ítem 11.

[0009]

Ítem 1. Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I)

[0010]

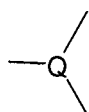


[0011]

en donde

A es un grupo alquileo inferior;

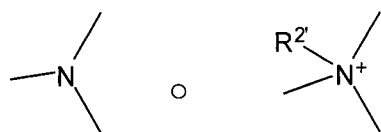
[0012]



[0013]

en el heterociclo monocíclico que contiene Q es

[0014]

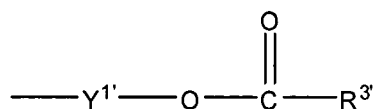


[0015]

en donde

R^{2'} es el siguiente grupo

[0016]



[0017]

en donde

Y^{1'} es un grupo alquileo inferior,

R^{3'} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior,
- (3) un grupo fenilo,
- (4) un grupo fenilalquilo inferior
- (5) un grupo alcoxi inferior,
- (6) un grupo cicloalquiloxi,
- (7) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo fenilalquilo inferior o
- (8) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo;

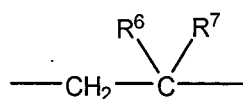
[0018]

====J

[0019]

en la posición 3 y la posición 4 del esqueleto de heterociclo bicíclico que contiene Z y W es -CH=CH- o

[0020]



[0021]

en donde R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es un hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

11

[0022]



[0023]

es

[0024]



[0025]

en donde

R^1 es

un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,

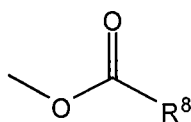
un grupo fosfonooxialcoxi inferior,

un grupo fenilalcoxi inferior-alcoxi inferior,

un grupo fosfonooxi que opcionalmente tiene 1 ó 2 grupos alquilo inferior,

el siguiente grupo

[0026]



[0027]

en donde

R^8 es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
- (3) un grupo cicloalquilo,
- (4) un grupo fenilo,
- (5) un grupo fenilalquilo inferior,
- (6) un grupo alquenoilo,
- (7) un grupo alcoxi inferior,
- (8) un grupo cicloalquiloxi,
- (9) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,

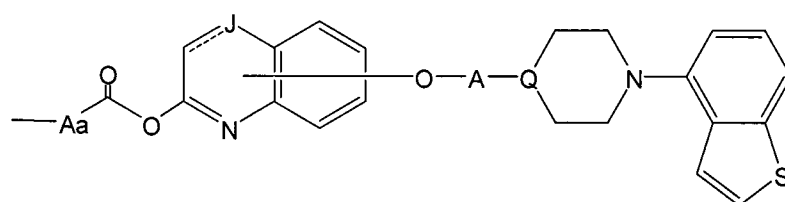
(10) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,

(11) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo,

(12) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior o

(13) el siguiente grupo

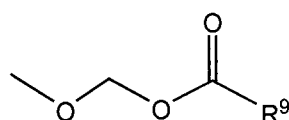
[0028]



[0029]

en donde Aa es un grupo alquilenos y otros símbolos son como se definieron con anterioridad o el siguiente grupo

[0030]



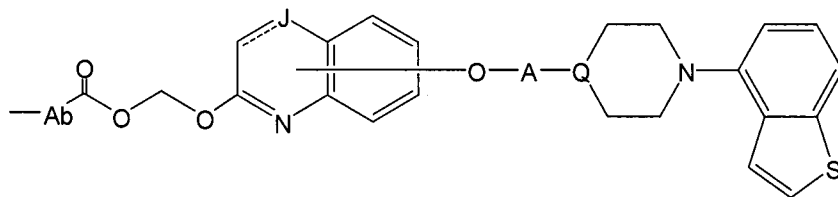
[0031]

en donde

R⁹ es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
- (3) un grupo cicloalquilo,
- (4) un grupo fenilo,
- (5) un grupo fenilalquilo inferior,
- (6) un grupo alqueno,
- (7) un grupo alcoxi inferior,

- (8) un grupo cicloalquiloxi,
 (9) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
 (10) un grupo feniloxi,
 (11) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
 (12) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo,
 (13) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior o
 (14) el siguiente grupo
 [0032]



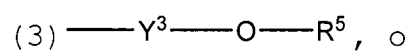
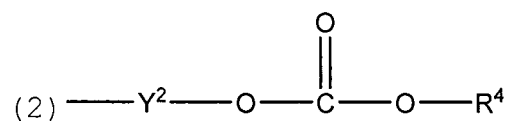
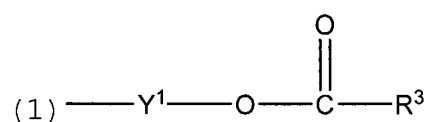
[0033]

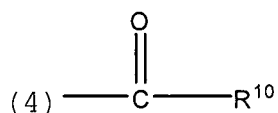
en donde Ab es un grupo alquileno y otros símbolos son como se definieron con anterioridad;

R^2 es un hidrógeno o

el siguiente grupo

[0034]





[0035]

en donde

Y¹ es un grupo alquileo inferior opcionalmente sustituido con

(1) un grupo alcoxi inferior-carbonilo o

(2) un grupo alquilo inferior,

Y² es un grupo alquileo inferior,

Y³ es un enlace simple o un grupo alquileo inferior opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior,

R³ es

(1) un grupo alquilo,

(2) un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno,

(3) un grupo alquenilo,

(4) un grupo aminoalquilo inferior,

(5) un grupo cicloalquilo,

(6) un grupo fenilo,

(7) un grupo fenilalquilo inferior,

(8) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior y un grupo piperidilo,

(9) un grupo piperidilo sustituido con halógeno,

(10) un grupo morfolinilo,

(11) un grupo pirrolidinilo,

(12) un grupo tetrahidropiranilo,

(13) un grupo furilo,

(14) un grupo tienilo,

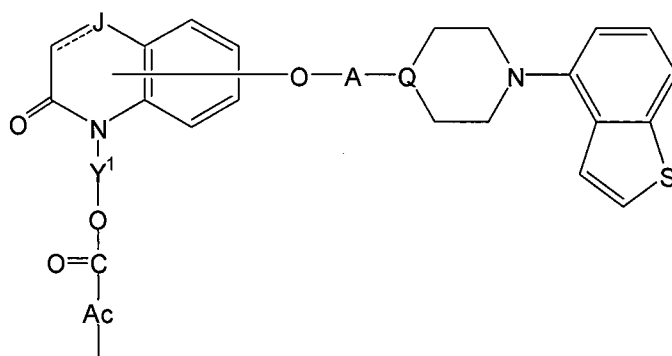
(15) un grupo piridilo,

(16) un grupo pirimidinilo,

(17) un grupo piridazinilo,

(18) un grupo benzofurilo,

- 15
- (19) un grupo quinolilo,
 (20) un grupo alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior,
 (21) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior,
 (22) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior,
 (23) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo fenilalcoxi inferior, un grupo furilalquilo inferior, un grupo piridilalquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
 (24) un grupo aminoalquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo alquilcarbonilo inferior,
 (25) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior o
 (26) el siguiente grupo
 [0036]



[0037]

en donde Ac es un grupo alquilenos y otros símbolos son

como se definieron con anterioridad,

R^4 es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo fenilo,
- (3) un grupo fenilalquilo inferior,
- (4) un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno o
- (5) un grupo cicloalquilo,

R^5 es

- (1) un hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo inferior,
- (3) un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno,
- (4) un grupo fenilalquilo inferior,
- (5) un grupo fenilalcoxi inferior-alquilo inferior,
- (6) un grupo trialquil inferior-sililo,
- (7) un grupo tetrahidropiraniilo o
- (8) un grupo fosfono,

R^{10} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo alquenoilo,
- (3) un grupo fenilo,
- (4) un grupo fenilalquilo inferior,
- (5) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
- (6) un grupo cicloalquilo,
- (7) un grupo aminoalquilo inferior que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo aminoalquil inferior-carbonilo y un grupo alquilcarbonilo inferior,
- (8) un grupo pirrolidinilo que opcionalmente tiene un grupo aminoalquil inferior-carbonilo,
- (9) un grupo alcoxi,
- (10) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior,
- (11) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alcoxi

inferior-alquilo inferior,

(12) un grupo fenilalcoxi inferior,

(13) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxí y un grupo fenilalquilo inferior,

(14) un grupo morfolino,

(15) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior,

(16) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo o

(17) un grupo cicloalquiloxi;

siempre que, cuando

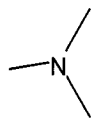
[0038]



[0039]

es

[0040]



[0041]

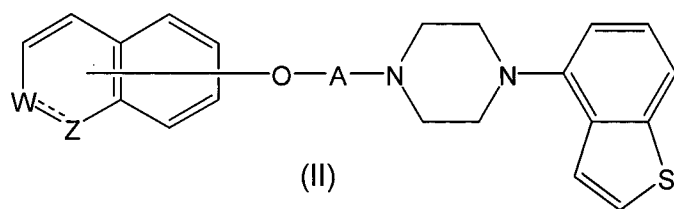
entonces

R^2 no sea un hidrógeno,

o una de sus sales.

Ítem 2. El compuesto heterocíclico de acuerdo con el ítem 1, que está representado por la fórmula (II)

[0042]

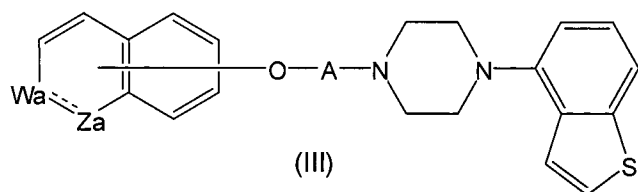


[0043]

en donde cada símbolo es como se definió en el ítem 1 o una de sus sales.

Ítem 3. El compuesto heterocíclico de acuerdo con el ítem 1, que está representado por la fórmula (III)

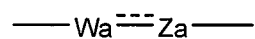
[0044]



[0045]

en donde

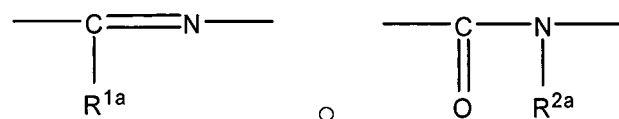
[0046]



[0047]

es

[0048]

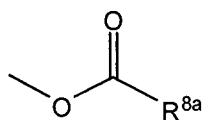


[0049]

en donde

R^{1a} es el siguiente grupo

[0050]



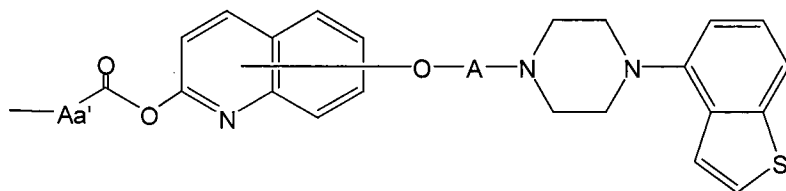
[0051]

en donde

R^{8a} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo cicloalquilo,
- (3) un grupo alcoxi inferior,
- (4) un grupo cicloalquiloxi,
- (5) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
- (6) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo o
- (7) el siguiente grupo

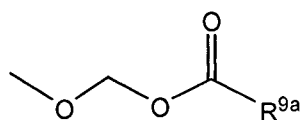
[0052]



[0053]

en donde Aa' es un grupo alquileo y otro símbolo es como se definió en el ítem 1 o el siguiente grupo

[0054]



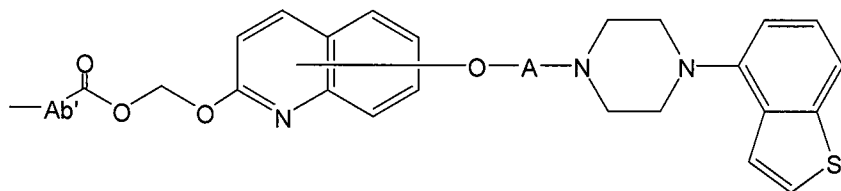
[0055]

en donde

R^{9a} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
- (3) un grupo cicloalquilo,

- (4) un grupo alcoxi inferior,
 - (5) un grupo cicloalquiloxi,
 - (6) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
 - (7) un grupo feniloxi,
 - (8) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo,
 - (9) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo,
 - (10) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior o
 - (11) el siguiente grupo
- [0056]



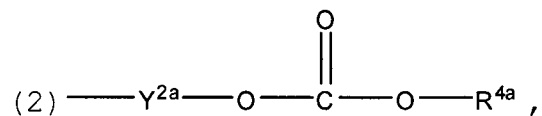
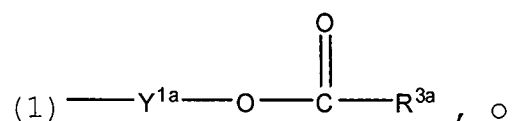
[0057]

en donde Ab' es un grupo alquileo y otro símbolo es como se definió en el ítem 1;

R^{2a} es

el siguiente grupo

[0058]



[0059]

en donde

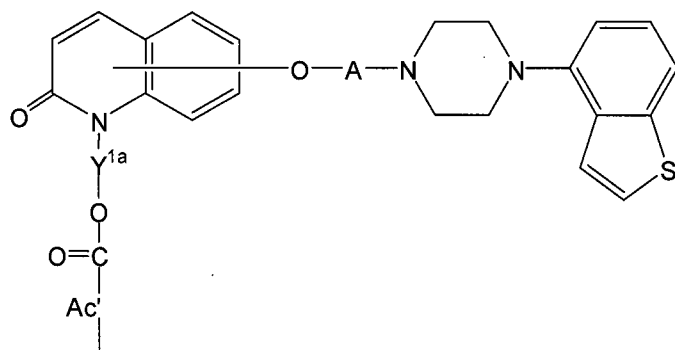
Y^{1a} es un grupo alquileo inferior,

Y^{2a} es un grupo alquileo inferior,

R^{3a} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo cicloalquilo,
- (3) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior,
- (4) un grupo tetrahidropiraniilo,
- (5) un grupo alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior,
- (6) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior
- (7) un grupo aminoalquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo alquilcarbonilo inferior o
- (8) el siguiente grupo

[0060]



[0061]

en donde Ac' es un grupo alquileo, Y^{1a} es un grupo alquileo inferior y otros símbolos son como se definieron en el ítem 1,

R^{4a} es

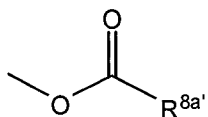
- (1) un grupo alquilo o
- (2) un grupo cicloalquilo; y

A es un grupo alquileo inferior,
o una de sus sales.

Ítem 4. El compuesto heterocíclico de acuerdo con el ítem

2, en donde R^1 es el siguiente grupo

[0062]



[0063]

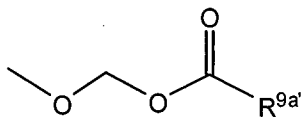
en donde

$R^{8a'}$ es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo cicloalquilo,
- (3) un grupo alcoxi inferior,
- (4) un grupo cicloalquiloxi,
- (5) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior o
- (6) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo

el siguiente grupo

[0064]



[0065]

en donde

$R^{9a'}$ es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
- (3) un grupo cicloalquilo,
- (4) un grupo alcoxi inferior,
- (5) un grupo cicloalquiloxi,
- (6) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
- (7) un grupo feniloxi,
- (8) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo,

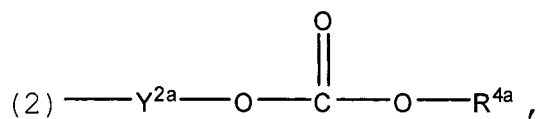
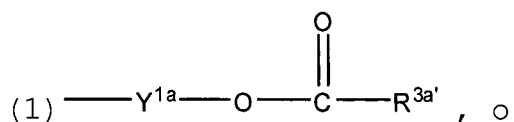
(9) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo o

(10) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior;

R^2 es

el siguiente grupo

[0066]



[0067]

en donde

Y^{1a} es un grupo alquileo inferior,

Y^{2a} es un grupo alquileo inferior,

$R^{3a'}$ es

(1) un grupo alquilo,

(2) un grupo cicloalquilo

(3) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior,

(4) un grupo tetrahidropiraniilo,

(5) un grupo alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior,

(6) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior

(7) un grupo aminoalquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo alquilcarbonilo inferior,

R^{4a} es

(1) un grupo alquilo o

(2) un grupo cicloalquilo;

o una de sus sales.

Ítem 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico de acuerdo con el ítem 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un diluyente y/o un portador farmacéuticamente aceptable.

Ítem 6. Un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad neurológica central, que comprende el compuesto heterocíclico de acuerdo con el ítem 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

Ítem 7. El agente de acuerdo con el ítem 6, en donde la enfermedad neurológica central está seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno del humor, trastorno bipolar, manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad, trastorno somatoforme, trastorno ficticio, trastorno disociativo, trastorno sexual, trastorno alimenticio, trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con sustancia, anhedonia, delirio, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, alteración cognitiva, alteración cognitiva asociada con enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva causada por enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva causada por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, enfermedad motriz, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autista, trastorno de la Tourette, trastorno de tic, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de conducción y síndrome de Down.

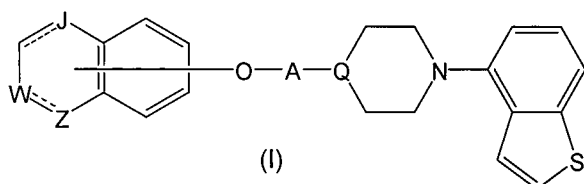
Ítem 8. Uso del compuesto heterocíclico de acuerdo con el ítem 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un medicamento.

Ítem 9. Un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurológica central, que comprende la administración del compuesto heterocíclico de acuerdo con el ítem 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un humano o un animal.

Ítem 10. El método de acuerdo con el ítem 9, en donde la enfermedad neurológica central está seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno del humor, trastorno bipolar, manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad, trastorno somatoforme, trastorno ficticio, trastorno disociativo, trastorno sexual, trastorno alimenticio, trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con sustancia, anhedonia, delirio, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, alteración cognitiva, alteración cognitiva asociada con enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva causada por enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva causada por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, enfermedad motriz, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autista, trastorno de la Tourette, trastorno de tic, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de conducción y síndrome de Down.

Ítem 11. Un método de producción de un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I)

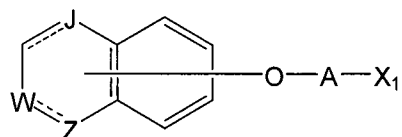
[0068]



[0069]

en donde cada símbolo es como se definió en el ítem 1, o una de sus sales, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula

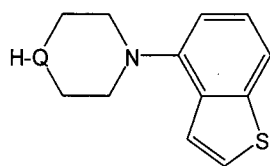
[0070]



[0071]

en donde X_1 es un átomo de halógeno o un grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella por un átomo de halógeno y otros símbolos son como se definieron en el ítem 1 o una de sus sales, con un compuesto representado por

[0072]



[0073]

en donde Q es como se definió en el ítem 1 o una de sus sales.

[0074]

Breve descripción de las figuras

Fig. 1 es un gráfico que muestra la transición de la concentración en sangre de las preparaciones de ensayo 1, 2 y 3 después de la administración.

[0075]

Descripción de las formas de realización

Cada grupo mostrado en la fórmula (I) antes mencionada es específicamente el siguiente.

Inferior significa, a menos que se especifique otra cosa, un grupo que tiene 1 a 6 (con preferencia, 1 - 4) átomos de carbono.

[0076]

Como el átomo de halógeno, se pueden mencionar un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

[0077]

Como el grupo alquilo, se puede mencionar un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 30 (con preferencia, 1 - 20). Los ejemplos más específicos de ellos incluyen grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, n-heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-propilbutilo, 1,1-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1-pentilhexilo, n-octilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 1,1-dimetilheptilo, 1-propilpentilo, 2-etilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, n-nonilo, 3-metiloctilo, 4-metiloctilo, 5-metiloctilo, 6-metiloctilo, 1-propilhexilo, 2-etilheptilo, 6,6-dimetilheptilo, n-decilo, 1-metilnonilo, 3-metilnonilo, 8-metilnonilo, 3-etiloctilo, 3,7-dimetiloctilo, 7,7-dimetiloctilo, n-undecilo, 1,1-dimetilundecilo, 4,8-dimetilnonilo, dodecilo,

tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, 3,7,11-trimetildodecilo, hexadecilo, 4,8,12-trimetiltridecilo, 1-metilpentadecilo, 14-metilpentadecilo, 13,13-dimetiltetradecilo, heptadecilo, 15-metilhexadecilo, octadecilo, 1-metilheptadecilo, nonadecilo, icosilo, 3,7,11,15-tetrametilhexadecilo, henicosilo, docosilo, tricosilo, tetracosilo, pentacosilo, hexacosilo, heptacosilo, octacosilo, nonacosilo, triacontilo, y similares.

[0078]

Como el grupo alquilo inferior, se pueden mencionar un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, y similares.

[0079]

Como el grupo alqueno, se puede mencionar un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 10 enlaces dobles y un número de carbonos de 2 - 30, incluyendo tanto una forma trans como una forma cis. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen grupo etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 2-penten-4-inilo, 2-hexenilo, 1-hexenilo,

5-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 3,3-dimetil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1,3,5-hexatrienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, hexadecenilo, heptadecenilo, octadecenilo, nonadecenilo, icocenilo, y similares.

[0080]

Como el grupo alqueno inferior, se puede mencionar un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 3 enlaces dobles y un número de carbonos de 2 - 6, incluyendo tanto una forma trans como una forma cis. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen grupo vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 2-penteno-4-ino, 2-hexenilo, 1-hexenilo, 5-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 3,3-dimetil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1,3,5-hexatrienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, y similares.

[0081]

Como el grupo cicloalquilo, se puede mencionar grupo cicloalquilo C3-C20 que tiene 3 - 20 átomos de carbono. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen monocicloalquilo tales como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclodecilo, grupo ciclododecilo, y similares, bicicloalquilo, tricicloalquilo, policicloalquilo, y similares. Como el bicicloalquilo, se pueden mencionar grupo norbornilo, pinanilo, biciclo[2,2,2]octilo, y similares y como tricicloalquilo y policicloalquilo, se pueden mencionar grupo adamantilo, y similares.

[0082]

Como el grupo cicloalquilo, se puede mencionar un cicloalquilo C3-C20 que tiene 3 - 20 átomos de carbono - grupo oxi. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen monocicloalquilo tales como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo ciclodecilo, grupo ciclododecilo, y similares, bicicloalquilo, tricicloalquilo, policicloalquilo, y similares. Como cicloalquilo, se pueden mencionar grupo norbornilo, pinanilo, biciclo[2,2,2]octilo, y similares y como tricicloalquilo y policicloalquilo, se pueden mencionar grupo adamantilo, y similares.

[0083]

Como el grupo alcoxi inferior, se puede mencionar un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, sec-butoxi, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, y similares.

[0084]

Como el grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, se puede mencionar grupo alquilo inferior antes mencionado, que está sustituido con 1 - 7, con mayor preferencia, 1 - 3, átomos de halógeno. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen grupo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-

cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo, 6-clorohexilo, perfluorohexilo, y similares.

[0085]

Como el grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo, se puede mencionar el grupo alquilo inferior antes mencionado que está sustituido con 1 - 7, con mayor preferencia, 1 - 3, grupos hidroxilo. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 1-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, y similares.

[0086]

Como el grupo cicloalquilalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior antes mencionado (con preferencia, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6), que tiene 1 - 3, con preferencia, 1 grupo cicloalquilo mencionado con anterioridad. Se puede sustituir con un grupo alquilo inferior en el grupo cicloalquilo. Los ejemplos específicos del grupo cicloalquilalquilo inferior incluyen grupo ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, 3-ciclopentilpropilo, 4-ciclohexilbutilo, 5-cicloheptilpentilo, 6-ciclooctilhexilo, 1,1-dimetil-2-ciclohexiletilo, 2-metil-3-ciclopropilpropilo, y similares.

[0087]

Como el grupo aminoalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior antes mencionado (con preferencia, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6), que

tiene 1 - 5, con preferencia, 1 - 3 grupos amino. Los ejemplos específicos del grupo aminoalquilo inferior incluyen grupo aminometilo, diaminometilo, triaminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 6-aminohexilo, 1-amino-2-metiletilo, 1-aminobutilo, 1-amino-2-metilpropilo, 1-amino-2,2-dimetiletilo, 1-amino-2-metilbutilo, 1-amino-3-metilbutilo, 1-aminohexilo, 1-amino-2-metilpentilo, y similares.

[0088]

Como el grupo fenilalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior antes mencionado, que tiene 1 - 3, con preferencia, 1, grupos fenilo. Se puede sustituir con un grupo alquilo inferior en el grupo fenilo. Los ejemplos específicos del grupo fenilalquilo inferior incluyen grupo bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 2-metil-3-fenilpropilo, difenilmetilo, 2,2-difeniletilo, y similares.

[0089]

Como el grupo furilalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior antes mencionado, que tiene 1 - 3, con preferencia, 1, grupos furilo. Se puede sustituir con un grupo alquilo inferior en el grupo furilo. Los ejemplos específicos del grupo furilalquilo inferior incluyen grupo (2-furil)metilo, 2-(3-furil)etilo, 1-(2-furil)etilo, 3-(3-furil)propilo, 4-(2-furil)butilo, 5-(3-furil)pentilo, 6-(2-furil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(3-furil)etilo, 2-metil-3-(2-furil)propilo, y similares.

[0090]

Como el grupo piridilalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior antes mencionado, que

tiene 1 - 3, con preferencia, 1, grupo piridilo. Se puede sustituir con un grupo alquilo inferior en el grupo piridilo. Los ejemplos específicos del grupo piridilalquilo inferior incluyen grupo (4-piridil)metilo, 1-(3-piridil)etilo, 2-(2-piridil)etilo, 3-(2-piridil)propilo, 4-(3-piridil)butilo, 5-(4-piridil)pentilo, 6-(2-piridil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(3-piridil)etilo, 2-metil-3-(4-piridil)propilo, y similares.

[0091]

Como el grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior antes mencionado (con preferencia, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6), que tiene 1 - 3, con preferencia, 1, grupo alcoxi inferior (con preferencia, un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6) mencionado con anterioridad. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi inferior-alquilo inferior incluyen grupo metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, hexiloximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, isopropoximetilo, butoximetilo, ter-butoxi metilo, pentiloximetilo, hexiloximetilo, y similares.

[0092]

Como el grupo alcoxi inferior-carbonilo, se puede mencionar un grupo alcoxycarbonilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6, en donde el resto alcoxi inferior es el grupo alcoxi inferior antes mencionado. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, n-pentiloxycarbonilo, neopentiloxi, n-hexiloxycarbonilo, isohexiloxycarbonilo, 3-

metilpentiloxycarbonilo, y similares.

[0093]

Como el grupo alquil inferior-carbonilo, se puede mencionar un grupo alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 - 6, en donde el resto alquilo inferior es el grupo alquilo inferior antes mencionado. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, y similares.

[0094]

Como el grupo aminoalquil inferior-carbonilo, se puede mencionar el grupo alquil inferior-carbonilo que tiene 1 - 5, con preferencia, 1 ó 2, grupos amino. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen grupo aminometilcarbonilo, 2-aminoetilcarbonilo, 1-aminoetilcarbonilo, 3-aminopropilcarbonilo, 4-aminobutilcarbonilo, 5-aminopentilcarbonilo, 6-aminohexilcarbonilo, 1,1-dimetil-2-aminoetilcarbonilo, 2-metil-3-aminopropilcarbonilo, y similares.

[0095]

Como el grupo alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior, se puede mencionar el grupo alquilo inferior antes mencionado (con preferencia, grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6), que tiene 1 - 3, con preferencia, 1, grupo alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, n-pentiloxycarbonilo, neopentiloxi, n-hexiloxycarbonilo, isohexiloxycarbonilo, 3-metilpentiloxycarbonilo, etc.). Los ejemplos específicos del grupo alcoxi-inferior-carbonilalquilo inferior incluyen grupo metoxycarbonilmetilo, grupo

etoxycarbonilmetilo, grupo propoxycarbonilmetilo, grupo isopropoxycarbonilmetilo, grupo butoxycarbonilmetilo, grupo isobutoxycarbonilmetilo, grupo sec-butoxycarbonilmetilo, grupo ter-butoxycarbonilmetilo, grupo 2-metoxycarboniletilo, grupo 2-etoxycarboniletilo, grupo 2-propoxycarboniletilo, grupo 3-metoxycarbonilpropilo, grupo 3-etoxycarbonilpropilo, grupo 4-metoxycarbonilbutilo, grupo 4-etoxycarbonilbutilo, y similares.

[0096]

Como el grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, se puede mencionar el grupo alcoxi inferior antes mencionado (con preferencia, grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6), que tiene 1 - 3, con preferencia, 1, grupo alcoxi inferior (con preferencia, grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6) mencionado con anterioridad. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior incluyen grupo metoximetoxi, etoximetoxi, propoximetoxi, hexiloximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, propoxietoxi, isopropoximetoxi, butoximetoxi, ter-butoximetoxi, pentiloximetoxi, hexiloximetoxi, y similares.

[0097]

Como el grupo fenilalcoxi inferior-alcoxi inferior, se puede mencionar el alcoxi inferior-alcoxi inferior antes mencionado que tiene 1 - 3, con preferencia, 1, grupo fenilo. Los ejemplos específicos del grupo fenilalcoxi inferior-alcoxi inferior incluyen grupo benciloximetoxi, 2-fenilettoximetoxi, 1-fenilettoximetoximetoxi, 3-fenilpropoximetoxi, 4-fenilbutoximetoxi, 1,1-dimetil-2-fenilettoximetoxi, 5-fenilpentiloximetoxi, 6-fenilhexiloximetoxi, 2-

benciloxietoxi, 3-benciloxipropoxi, 4-benciloxibutoxi, 1,1-dimetil-2-benciloxietoxi, 5-benciloxipentoxi, 6-benciloxihexiloxi, 2-metil-3-benciloxipropoxi, y similares.
[0098]

Como el grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior, el grupo alquilo inferior antes mencionado (con preferencia, grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6), que tiene 1 - 3, con preferencia, 1 grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior mencionado con anterioridad. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior incluyen grupo metoximetoximetilo, 3-(3-metoxipropoxi)propilo, etoximetoximetilo, 3-(3-etoxipropoxi)propilo, 4-(4-etoxibutoxi)butilo, 5-(5-isopropoxipentiloxi)pentilo, 6-(6-propoxihexiloxi)hexilo, 1,1-dimetil-2-(2-butoxietoxi)etilo, 2-metil-3-(3-ter-butoxipropoxi)propilo, 2-(2-pentiloxietoxi)etilo, hexiloximetoximetilo, y similares.

[0099]

Como el grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior, se puede mencionar el grupo alcoxi inferior-alquilo inferior antes mencionado que tiene 1 - 3, con preferencia, 1, grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior mencionado con anterioridad. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior incluyen grupo metoxietoxietoxietilo, etoxietoxietoxietilo, y similares.

[0100]

Como el grupo fenilalcoxi inferior, se puede mencionar el grupo alcoxi inferior antes mencionado que tiene 1 - 3, con preferencia, 1, grupo fenilo. Los ejemplos específicos del grupo fenilalcoxi inferior

incluyen grupo benciloxi, 2-feniletóxi, 1-feniletóxi, 3-fenilpropoxi, 4-fenilbutoxi, 1,1-dimetil-2-feniletóxi, 5-fenilpentiloxi, 6-fenilhexiloxi, 2-benciloxi, 3-benciloxi, 4-benciloxi, 1,1-dimetil-2-benciloxi, 5-benciloxi, 6-benciloxi, 2-metil-3-benciloxi, y similares.

[0101]

Como el grupo fosfonoalcoxi inferior, el grupo alcoxi inferior antes mencionado (con preferencia, grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6), que tiene 1 - 3, con preferencia, 1, grupo fosfono. Los ejemplos específicos del grupo fosfonoalcoxi inferior incluyen grupo fosfonometoxi, fosfonoetoxi, fosfonopropoxi, fosfonobutoxi, fosfonopentiloxi, fosfonohexiloxi, y similares.

[0102]

Como el grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior, se puede mencionar un grupo piperidilo que opcionalmente tiene 1 - 3, con preferencia, 1, grupo alquilo inferior mencionado con anterioridad. Los ejemplos específicos del grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior incluyen grupo piperidilo, 2-metilpiperidilo, 3-metilpiperidilo, 2-etilpiperidilo, 3-etilpiperidilo, y similares.

[0103]

Como el grupo piperidilo sustituido con halógeno, se puede mencionar un grupo piperidilo sustituido con 1 - 7, con mayor preferencia, 1 - 3, átomos de halógeno. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen grupo fluoropiperidilo, difluoropiperidilo, cloropiperidilo, dicloropiperidilo, bromopiperidilo, dibromopiperidilo, y similares.

[0104]

El grupo tri-alquil inferior-sililo es un grupo

sililo sustituido con 3 grupos alquilo inferior mencionados con anterioridad. Los ejemplos específicos de ellos incluyen grupos trimetilsililo, etildimetilsililo, n-propildimetilsililo, ter-butildimetilsililo, trietilsililo, metildietilsililo, dimetiletilsililo, triisopropilsililo, y similares.

[0105]

Como el grupo alquilenos inferior, se puede mencionar un grupo alquilenos de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen grupo metileno, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 3-metiltetrametileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, y similares.

[0106]

Como el grupo alquilenos, se puede mencionar un grupo alquilenos de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 30. Los ejemplos más específicos de ellos incluyen grupo metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, decametileno, undecametileno, dodecametileno, tridecametileno, tetradecametileno, hexadecametileno, octadecametileno, tricosametileno, hexacosametileno, triacontametileno, 1-metiletileno, 2-etiltrimetileno, 1-metilheptametileno, 2-metilheptametileno, 1-butilhexametileno, 2-metil-5-etilheptametileno, 2,3,6-trimetilheptametileno, 6-etildecametileno, 7-metiltetradecametileno, 7-etilhexadecametileno, 7,12-dimetiloctadecametileno, 8,11-dimetiloctadecametileno, 7,10-dimetil-7-etilhexadecametileno, 1-octadeciletileno, 9,10-dioctiloctadecametileno, 8,9-dinonilhexadecametileno, etenileno, 1-octadeceniletileno, 7,11-octadecadienileno,

7-etenil-9-hexadecametileno, 7,12-dimetil-7,11-octadecadienileno, 8,11-dimetil-7,11-octadecadienileno, 9,10-dioctil-7,11-octadecadienileno, 8,9-dinonil-6,10-hexadecadienileno, y similares.

[0107]

Cuando el compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I) es un catión, con preferencia está presente como una sal junto con anión. El anión incluye un ion halógeno (por ejemplo, Cl^- , I^-), y similares.

[0108]

En la fórmula (I),

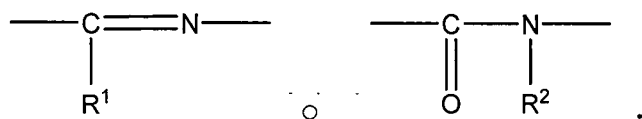
[0109]



[0110]

es

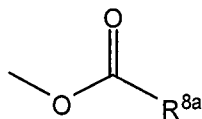
[0111]



[0112]

R^1 es, con preferencia, el siguiente grupo

[0113]



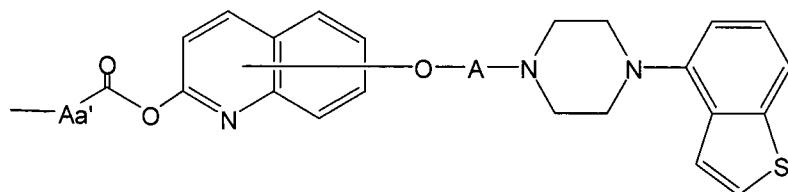
[0114]

en donde

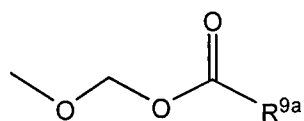
R^{8a} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo cicloalquilo,
- (3) un grupo alcoxi inferior,
- (4) un grupo cicloalquiloxi,

- (5) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
 - (6) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi o
 - (7) el siguiente grupo
- [0115]



- [0116]
- en donde Aa' es un grupo alquileno y A es un grupo alquileno inferior, o
- el siguiente grupo
- [0117]



- [0118]
- en donde
- R^{9a} es
- (1) un grupo alquilo,
 - (2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi,
 - (3) un grupo cicloalquilo,
 - (4) un grupo alcoxi inferior,
 - (5) un grupo cicloalquiloxi,
 - (6) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
 - (7) un grupo feniloxi,
 - (8) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo,

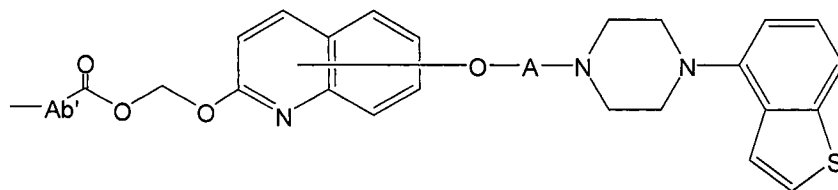
21

(9) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo,

(10) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior o

(11) el siguiente grupo

[0119]



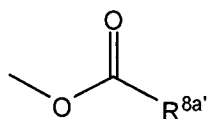
[0120]

en donde Ab' es un grupo alquilenos y A es un grupo alquilenos inferior,

con mayor preferencia,

el siguiente grupo

[0121]



[0122]

en donde

R^{8a'} es

(1) un grupo alquilo,

(2) un grupo cicloalquilo,

(3) un grupo alcoxi inferior,

(4) un grupo cicloalquiloxi,

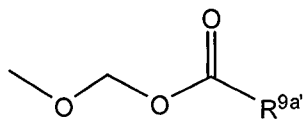
(5) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior o

(6) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo o

A2

el siguiente grupo

[0123]



[0124]

en donde

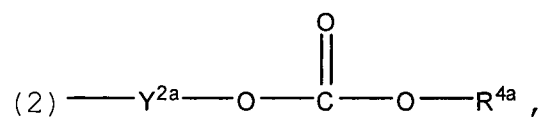
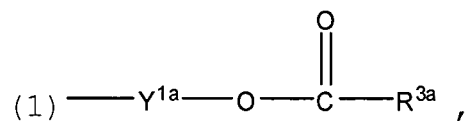
R^{9a'} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
- (3) un grupo cicloalquilo,
- (4) un grupo alcoxi inferior,
- (5) un grupo cicloalquiloxi,
- (6) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
- (7) un grupo feniloxi,
- (8) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo,
- (9) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo o
- (10) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior.

As R²,

el siguiente grupo

[0125]



[0126]

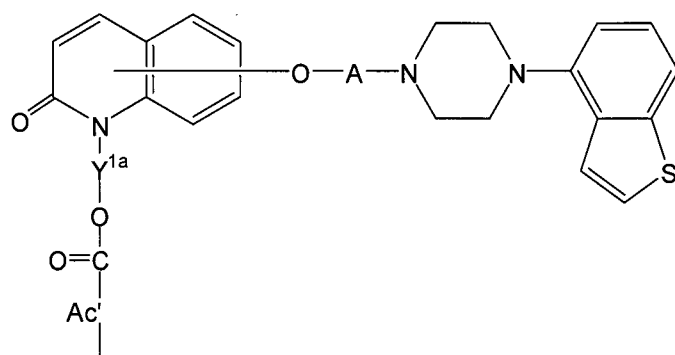
en donde

Y^{1a} es un grupo alquileo inferior,

Y^{2a} es un grupo alquileo inferior,

R^{3a} es

- (1) un grupo alquilo,
 - (2) un grupo cicloalquilo,
 - (3) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior,
 - (4) un grupo tetrahidropiraniolo,
 - (5) un grupo alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior,
 - (6) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior,
 - (7) un grupo aminoalquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo alquilcarbonilo inferior o
 - (8) el siguiente grupo
- [0127]



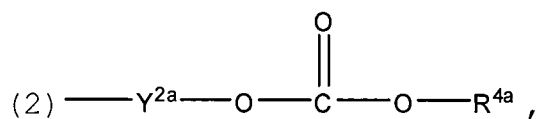
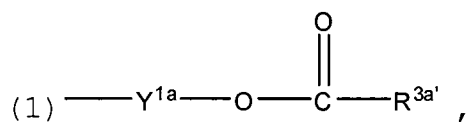
[0128]

en donde Ac' es un grupo alquileo, Y^{1a} es un grupo alquileo inferior y A es un grupo alquileo inferior,

R^{4a} es

- (1) un grupo alquilo o
 - (2) un grupo cicloalquilo es preferible, con mayor preferencia, R^2 es
- el siguiente grupo

[0129]



[0130]

en donde

Y^{1a} es un grupo alquileo inferior,

Y^{2a} es un grupo alquileo inferior,

$R^{3a'}$ es

(1) un grupo alquilo,

(2) un grupo cicloalquilo,

(3) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior,

(4) un grupo tetrahidropiraniilo,

(5) un grupo alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior,

(6) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior o

(7) un grupo aminoalquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo alquilcarbonilo inferior,

R^{4a} es

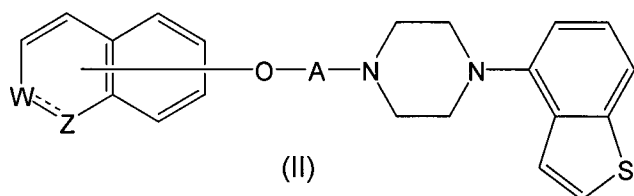
(1) un grupo alquilo o

(2) un grupo cicloalquilo.

[0131]

El compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I) es, con preferencia, un compuesto heterocíclico representado por la siguiente fórmula (II)

[0132]

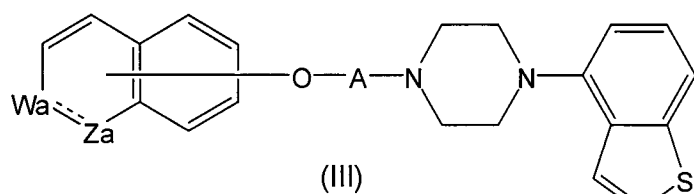


[0133]

en donde cada símbolo es como se definió en la presente memoria descriptiva.

Con mayor preferencia, es un compuesto heterocíclico representado por la siguiente fórmula (III)

[0134]



[0135]

en donde cada símbolo es como se definió en la presente memoria descriptiva.

Es decir, en la fórmula (I),

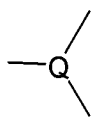
[0136]

====J

[0137]

mostrada en la posición 3 y la posición 4 del esqueleto de heterociclo bicíclico que contiene Z y W es, con preferencia, -CH=CH- y

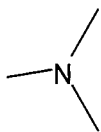
[0138]



[0139]

en el heterociclo monocíclico que contiene Q es con

preferencia,
[0140]

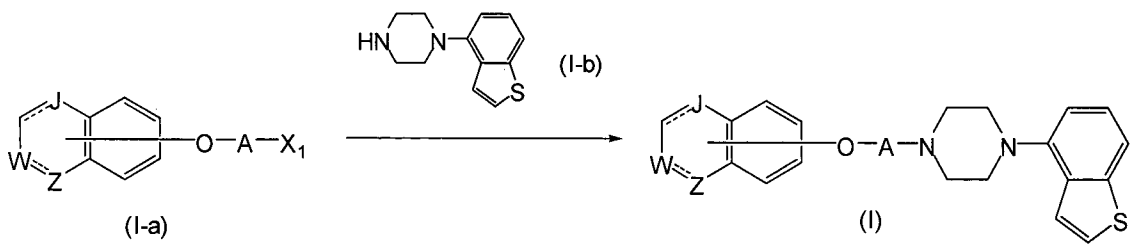


[0141]

Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I) antes mencionada (de ahora en más, a veces mencionado como el compuesto (I)) se puede producir por medio de diversos métodos. Por ejemplo, se puede producir por medio de un método mostrado por el siguiente esquema de reacción.

[Esquema de reacción - 1]

[0142]



[0143]

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

En la fórmula (I-a), el átomo de halógeno para X₁ es como se definió con anterioridad.

[0144]

Ejemplos del grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella por un átomo de halógeno incluyen un grupo alcan inferior-sulfoniloxi, un grupo arilsulfoniloxi, un grupo aralquilsulfoniloxi, y similares.

[0145]

Los ejemplos específicos del grupo alcan inferior-sulfoniloxi para X₁ incluyen un grupo alcansulfoniloxi de cadena lineal o ramificada que tiene un número de carbonos

de 1 - 6 tales como grupo metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, n-propansulfoniloxi, isopropansulfoniloxi, n-butansulfoniloxi, ter-butansulfoniloxi, n-pentansulfoniloxi, n-hexansulfoniloxi, y similares.

[0146]

Ejemplos del grupo arilsulfoniloxi para X_1 incluyen grupo fenilsulfoniloxi, naftilsulfoniloxi, y similares, que opcionalmente tienen, como un sustituyente en el anillo fenilo, 1 - 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6, un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6, un grupo nitro y un átomo de halógeno. Los ejemplos específicos del grupo fenilsulfoniloxi antes mencionado que opcionalmente tiene sustituyentes incluyen grupo fenilsulfoniloxi, 4-metilfenilsulfoniloxi, 2-metilfenilsulfoniloxi, 4-nitrofenilsulfoniloxi, 4-metoxifenilsulfoniloxi, 2-nitrofenilsulfoniloxi, 3-clorofenilsulfoniloxi, y similares. Los ejemplos específicos del grupo naftilsulfoniloxi incluyen grupo α -naftilsulfoniloxi, β -naftilsulfoniloxi, y similares.

[0147]

Ejemplos del grupo aralquilsulfoniloxi para X_1 incluyen un grupo alcansulfoniloxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que está sustituido con un grupo fenilo, que opcionalmente como un sustituyente en el anillo fenilo 1 - 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6, un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6, un grupo nitro y un átomo de halógeno,

un grupo alcansulfoniloxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 - 6 y que está sustituido con un grupo naftilo, y similares. Los ejemplos específicos del grupo alcansulfoniloxi antes mencionado sustituido con un grupo fenilo incluyen grupo bencilsulfoniloxi, 2-feniletilsulfoniloxi, 4-fenilbutilsulfoniloxi, 4-metilbencilsulfoniloxi, 2-metilbencilsulfoniloxi, 4-nitrobencilsulfoniloxi, 4-metoxibencilsulfoniloxi, 3-clorobencilsulfoniloxi, y similares. Los ejemplos específicos del grupo alcansulfoniloxi antes mencionado sustituido con un grupo naftilo incluyen α -naftilmetilsulfoniloxi, β -naftilmetilsulfoniloxi, y similares.

[0148]

La reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-a) y un compuesto representado por la fórmula (I-b) se lleva a cabo sin solvente o en un solvente inerte, en presencia o en ausencia de un compuesto básico.

[0149]

Ejemplos del solvente inerte incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dietilenglicoldimetiléter, etilenglicoldimetiléter, y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, y similares; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, y similares; solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida de ácido hexametilfosfórico, acetonitrilo, y similares.

[0150]

Como el compuesto básico, son conocidos los usados ampliamente y, por ejemplo, se pueden mencionar hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido

de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de litio, y similares; carbonato de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio, y similares; hidrógeno-carbonato de metal alcalino tales como hidrógeno-carbonato de litio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, y similares; metal alcalino tales como sodio, potasio, y similares; base inorgánica tales como amida de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares y alcoholatos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, epóxido de potasio, y similares; base orgánica tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]nonen-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecen-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano e (DABCO), y similares.

[0151]

Se usa un tipo solo de estos compuestos básicos o se mezclan y se usan dos o más tipos de ellos.

[0152]

La cantidad del compuesto básico por usar es, en general, 0,5 - 10 veces en moles, con preferencia, 0,5 - 6 veces en moles, respecto del compuesto de la fórmula (I-a).

[0153]

La reacción antes mencionada se puede llevar a cabo por adición, de ser necesario, un yoduro de metal alcalino tales como yoduro de potasio, yoduro de sodio, y similares como un promotor de la reacción.

[0154]

La proporción del compuesto de la fórmula (I-a) y el compuesto de la fórmula (I-b) por usar en el esquema de

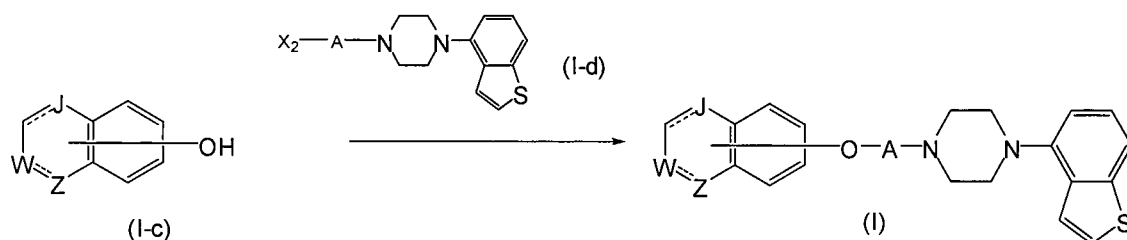
reacción antes mencionado - 1 es, en general, al menos 0,5 veces en moles, con preferencia, de aproximadamente 0,5- a 5 veces en moles, del último respecto del primero.

[0155]

La reacción antes mencionada se lleva a cabo en general a temperatura ambiente - 200 °C, con preferencia, temperatura ambiente - 150 °C y se completa aproximadamente 1 - 30 hr.

[Esquema de reacción - 2]

[0156]



[0157]

en donde X_2 es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella por un átomo de halógeno y otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

El átomo de halógeno o grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella por un átomo de halógeno para X_2 es como se definió con anterioridad.

[0158]

La reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-c) y un compuesto representado por la fórmula (I-d) se lleva a cabo en las condiciones de reacción similares a las de la reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-a) y un compuesto representado por la fórmula (I-b) en el esquema de reacción antes mencionado - 1.

[0159]

Cuando el compuesto (I-d) en donde se usa X_2 es un

51

grupo hidroxilo, la reacción del compuesto (I-c) y el compuesto (I-d) también se puede llevar a cabo en un solvente apropiado, en presencia de un agente de condensación.

[0160]

Los ejemplos específicos del solvente por usar aquí incluyen agua; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono, y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etilcellosolve, metilcellosolve, y similares; solvente aprótico polar tales como acetonitrilo, piridina, acetona, DMF, DMSO, triamida de ácido hexametilfosfórico, y similares y uno de sus solventes mixtos, y similares.

[0161]

Como el agente de condensación, se puede mencionar una mezcla de azocarboxilato tales como dietilazodicarboxilato, y similares y el compuesto de fósforo tales como trifenilfosfina, y similares, y otros.

[0162]

La cantidad del agente de condensación por usar es, en general, de al menos una cantidad equimolar, con preferencia, equimolar a 2 veces en cantidad molar, respecto del compuesto (I-c).

[0163]

La cantidad del compuesto (I-d) por usar es, en general, al menos una cantidad equimolar, con preferencia, equimolar a 2 veces la cantidad molar, respecto del

52

compuesto (I-c).

[0164]

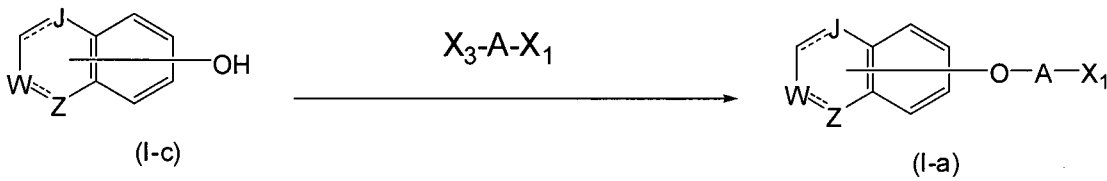
Esta reacción procede con preferencia, en general, a 0 - 200 °C, con preferencia, a aproximadamente 0 - 150 °C y en general, se completa en aproximadamente 1 - 10 hr.

[0165]

El compuesto de la fórmula (I-a) por usar como un material de partida se produce, por ejemplo, por medio del método mostrado en el siguiente esquema de reacción - 3 y el compuesto representado por la fórmula (I-d) se produce, por ejemplo, por medio del método mostrado en el siguiente esquema de reacción - 4.

[Esquema de reacción - 3]

[0166]



[0167]

en donde X₃ es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella por un átomo de halógeno y otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

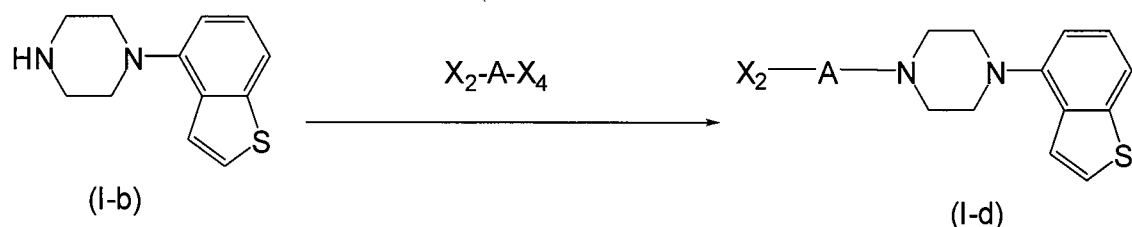
El átomo de halógeno o grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella por un átomo de halógeno para X₃ es como se definió con anterioridad.

[0168]

La reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-c) y un compuesto representado por X₃-A-X₁ se lleva a cabo en las condiciones de reacción similares a las de la reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-c) y un compuesto representado por la fórmula (I-d) en el esquema de reacción antes mencionado - 2.

[Esquema de reacción - 4]

[0169]



[0170]

en donde X_4 es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella por un átomo de halógeno y otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

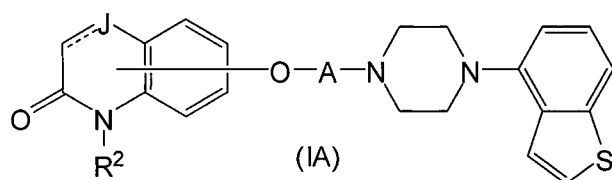
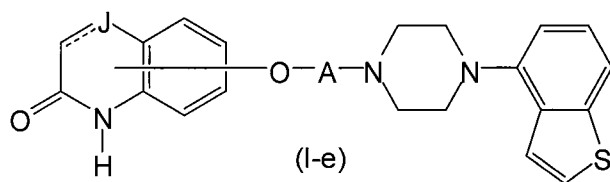
El átomo de halógeno o grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella por un átomo de halógeno para X_4 es como se definió con anterioridad.

[0171]

La reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-b) y un compuesto representado por $\text{X}_2\text{-A-X}_4$ se lleva a cabo en las condiciones de reacción similares a las de la reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-a) y un compuesto representado por la fórmula (I-b) en el esquema de reacción antes mencionado - 1. Tanto el compuesto de la fórmula (I-b) como un compuesto representado por $\text{X}_2\text{-A-X}_4$ son compuestos conocidos fácilmente asequibles.

[Esquema de reacción - 5]

[0172]



[0173]

en donde X_5 es un átomo de halógeno o un grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella por un átomo de halógeno y otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

El átomo de halógeno o grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella por un átomo de halógeno para X_5 es como se definió con anterioridad.

[0174]

La reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-e) y un compuesto representado por R^2-X_5 se lleva a cabo en las condiciones de reacción similares a las de la reacción de un compuesto representado por la fórmula (I-a) y un compuesto representado por la fórmula (I-b) en el esquema de reacción antes mencionado - 1.

[0175]

Cuando

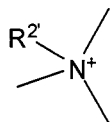
[0176]



[0177]

en el heterociclo monocíclico que contiene Q es

[0178]

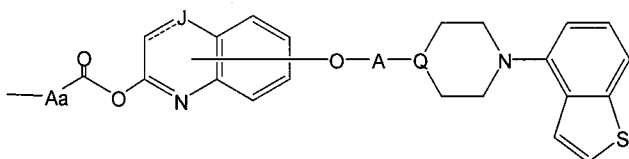


[0179]

en donde $R^{2'}$ es como se definió con anterioridad,
el compuesto can be sintetizada de la misma manera que en
el documento el Ejemplo 383 mencionado más abajo.

Un compuesto en donde R^8 es

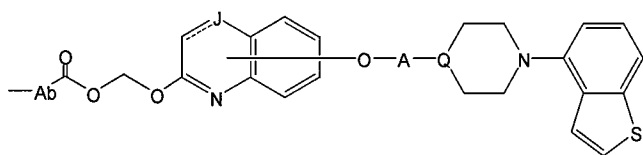
[0180]



[0181]

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad,
un compuesto en donde R^9 es

[0182]

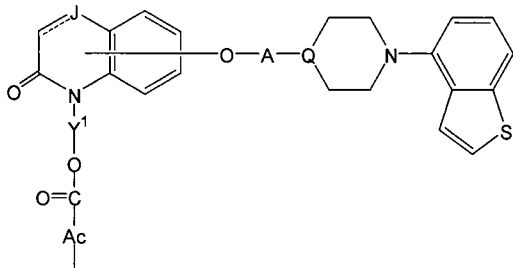


[0183]

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad,
y

un compuesto en donde R^3 es

[0184]



[0185]

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, se puede sintetizar por medio de una combinación de los métodos descritos en el Ejemplo 14 y el Ejemplo 22 mencionados más abajo.

[0186]

Un compuesto (I) que tiene un grupo hidroxilo en el esqueleto del heterociclo bicíclico que contiene Z y W se produce por tratamiento de un compuesto (I) que tiene un grupo metoxi en el esqueleto en un solvente apropiado o sin solvente, en presencia de un ácido.

[0187]

Ejemplos del solvente usado aquí incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglime, diglime, y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, y similares; ácido graso tales como ácido acético, y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, y similares; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, y similares; acetonitrilo, piridina, DMF, DMSO, triamida de ácido hexametilfosfórico y un solvente mixto de ellos, y similares.

[0188]

Los ejemplos del ácido incluyen ácido mineral tales como ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico

57

concentrado, y similares, ácido graso tales como ácido fórmico, ácido acético, y similares, ácido orgánico tales como ácido p-toluensulfónico, y similares, ácido de Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro de zinc, cloruro de hierro, cloruro de estaño, trifluoruro de boro, tribromuro de boro, y similares, yoduro tales como yoduro de sodio, yoduro de potasio, y similares, una mezcla del ácido de Lewis antes mencionado y yoduro, y similares.

[0189]

Este ácido se usa, con preferencia, en una cantidad, en general, de 0,1 a 15 veces la cantidad molar, con preferencia, de 0,5 a 10 veces la cantidad molar, respecto del compuesto (I). Cuando la reacción se lleva a cabo sin solvente, se usa un ácido, en general, en una cantidad en exceso.

[0190]

Esta reacción se lleva a cabo en general, a 0 - 150 °C, con preferencia, a aproximadamente 0 - 100 °C y en general, se completa en aproximadamente 0,5 - 75 hr.

[0191]

El compuesto de partida usado para cada uno de los esquemas de reacción antes mencionados puede ser una sal preferida y el compuesto objeto obtenido en cada reacción puede formar una sal preferida. Su sal preferida puede ser similar a las sales preferidas del compuesto (I) mostrado más abajo.

[0192]

La sal preferida del compuesto (I) es una sal farmacéuticamente aceptable y, por ejemplo, se pueden mencionar sales de metal tales como sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.), y similares; sales con bases inorgánicas

tales como sal de amonio, carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio etc.), hidrógeno-carbonato de metal alcalino (por ejemplo, hidrógeno-carbonato de litio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, etc.), hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio etc.), y similares; sales con bases orgánicas tales como trialquil (inferior)-amina (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanilina, N-alquil (inferior)-morfolina (por ejemplo, N-metilmorfolina, etc.), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), y similares; sales con ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, yorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y similares; sales con ácidos orgánicos tales como formato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metansulfonato, etansulfonato, p-toluensulfonato, glutamato, pamoato, y similares; y otros.

A continuación, el compuesto (I) y una de sus sales se mencionan a veces genéricamente como el compuesto de la presente invención.

[0193]

Además, un compuesto, en donde se añade un solvato (por ejemplo, hidrato, etanolato, etc.) a un material de partida o el compuesto objeto mostrado en cada esquema de reacción también está comprendido en cada fórmula. Como solvato preferido, se puede mencionar hidrato.

[0194]

Cada compuesto objeto obtenido en cada uno de los esquemas de reacción antes mencionados se puede aislar y purificar de la mezcla de reacción, por ejemplo, por enfriamiento de la mezcla de reacción, aplicación de una operación de aislamiento de filtración, concentración, extracción, y similares para separar un producto de reacción crudo y aplicación de una operación de purificación general tales como cromatografía en columna, recristalización, y similares.

[0195]

El compuesto (I) comprende naturalmente isómeros tales como un isómero geométrico, un estereoisómero, un isómero óptico, y similares.

[0196]

El compuesto (I) de utilidad en la presente invención también comprende los mismos compuestos rotulados con el isótopo, en donde uno o varios átomos están reemplazados con uno o varios átomos que tienen una masa atómica o número másico particulares. Los ejemplos del isótopo que se puede incorporar en el compuesto (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{36}Cl , y similares. El compuesto (I) rotulado con isótopo particular que contiene el isótopo antes mencionado y/u otro isótopo de otro átomo, por ejemplo, el compuesto (I) que incorpora un isótopo radiactivo tales como ^3H , ^{14}C , y similares, es de utilidad para el ensayo de distribución de fármacos en tejidos y/o ensayo de distribución de sustrato en tejidos. El isótopo tritiado (es decir, ^3H) o carbono-14 (es decir, ^{14}C) se prefieren en particular debido a la facilidad de preparación y detectabilidad. Por otra parte, se espera que la sustitución con un isótopo más pesado tales como

deuterio (es decir, ^2H), y similares proporcione una mejor estabilidad metabólica y particular ventaja terapéutica atribuible a una mayor vida media in vivo o menor cantidad de administración necesaria. Un compuesto rotulado con isótopo del compuesto (I) se puede preparar, en general, de acuerdo con el método revelado en el documento WO 2006/112464, al sustituir un reactivo no rotulado con isótopo con un reactivo rotulado con isótopo fácilmente asequible.

[0197]

El compuesto (I) puede ser un cocrystal o una sal de cocrystal farmacéuticamente aceptables. Aquí, el cocrystal o la sal de cocrystal implica una sustancia cristalina, que se constituye de uno o varios tipos de sólidos específicos que tienen cada uno diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, y similares) a temperatura ambiente. El cocrystal y la sal de cocrystal se puede producir por aplicación de un método de cocrystalización conocido per se.

[0198]

El compuesto (I) y una de sus sales se usan en forma de una preparación farmacéutica general. Esta preparación se prepara usando un diluyente o excipiente usado en general, tales como relleno, extensor, aglutinante, agente humectante, desintegrante, agente tensioactivo, lubricante, y similares. La preparación farmacéutica puede tener diversas formas según el tratamiento objeto y los ejemplos representativos incluyen comprimido, píldora, polvo, líquido, suspensión, emulsión, gránulo, cápsula, supositorio, inyección (líquido, suspensión, etc.), y similares.

[0199]

Para formular un comprimido, se pueden usar ampliamente unos conocidos convencionalmente como un portador en este campo. Los ejemplos incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, y similares, aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona, y similares, desintegrantes tales como almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, laminarano en polvo, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, lactosa, y similares, inhibidores de la desintegración tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao, aceite de hidrogenación, y similares, promotores de la absorción tales como base de amonio cuaternario, laurilsulfato sódico, y similares, humectantes tales como glicerol, almidón, y similares, adsorbente tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal, y similares, lubricantes tales como talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo, polietilenglicol, y similares; y otros. De ser necesario, el comprimido puede adoptar la forma de un comprimido que tiene un recubrimiento general, por ejemplo, comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con gelatina, comprimido entérico, comprimido recubierto con película o comprimido doble o comprimido multicapa.

[0200]

Para la formulación de una píldora, se pueden usar ampliamente las conocidas convencionalmente en este campo

por portador. Los ejemplos de ellas incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín, talco, y similares, aglutinantes tales como goma arábiga en polvo, polvo de tragacanto, gelatina, etanol, y similares, desintegrantes tales como laminarano, agar, y similares; y otros.

[0201]

Para la formulación de un supositorio, se pueden usar ampliamente los conocidos convencionalmente en este campo por portador. Los ejemplos de ellos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcohol superior, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicérido semisintético, y similares.

[0202]

Una cápsula se prepara por medio de un método convencional mezclando, en general, un compuesto de ingrediente activo con diversos portadores mencionados con anterioridad y envasando la mezcla en una cápsula de gelatina dura, una cápsula blanda, y similares.

[0203]

Para la formulación de una inyección, un líquido, una emulsión y una suspensión se esterilizan, con preferencia, y es isotónica con sangre. Para la formulación en tal forma, se pueden usar ampliamente aquellas convencionalmente conocidas como un diluyente en este campo. Los ejemplos de ellos incluyen agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, y similares.

[0204]

En este caso, también se pueden añadir cloruro de sodio, glucosa o glicerol en una cantidad suficiente para la preparación de una solución isotónica contenida en una

preparación farmacéutica o agente general de solubilización, agente tampón, agente plastificante, y similares. De ser necesario, también pueden estar contenidos en la preparación farmacéutica colorante, conservante, material perfumado, saborizante, agente endulzante, y similares y otros productos farmacéuticos.

[0205]

La cantidad del compuesto (I) o una de sus sales por contener en la preparación farmacéutica de la presente invención no está limitada en particular y está seleccionada apropiadamente de un amplio rango. Es, en general, de aproximadamente 1 - 70% en peso, con preferencia, aproximadamente 1 - 30% en peso de la composición de preparación.

[0206]

El método de administración de la preparación farmacéutica de la presente invención no está limitado en particular y un método apropiado para diversas formas de dosificación, edad, sexo y otras condiciones de pacientes, nivel de enfermedad, y similares se emplea para administración. Por ejemplo, se administran por vía oral comprimido, píldora, líquido, suspensión, emulsión, gránulo y cápsula. Una inyección se administra solo por vía intravenosa o como una mezcla con un reemplazo de fluidos general tales como glucosa, aminoácido, y similares. De ser necesario, se administra individualmente por administración intramuscular, intradérmica, subcutánea o intraperitoneal. Se administra un supositorio por vía intrarrectal.

[0207]

Si bien la dosis de la preparación farmacéutica de la presente invención se selecciona apropiadamente de acuerdo con el uso, la edad, el sexo y otras condiciones

de pacientes, grado de enfermedad, y similares, la cantidad del compuesto de ingrediente activo es, en general, de aproximadamente 0,1 - 10 mg por día y por 1 kg de peso corporal. El compuesto de ingrediente activo en el rango de aproximadamente 1 - 200 mg está contenido deseablemente en una forma de administración unitaria de preparación.

Efecto de la invención

[0208]

El compuesto de la presente invención tiene un efecto agonista parcial del receptor D_2 , un efecto antagonista del receptor 5-HT_{2A} y un efecto inhibidor de captación de la serotonina (o efecto inhibidor de la recaptación de serotonina).

[0209]

El efecto agonista parcial del receptor D_2 suprime la neurotransmisión dopaminérgica (DA) cuando se mejora y acelera la neurotransmisión DAérgica cuando se reduce y, así, tiene la función de estabilizar la neurotransmisión de DA a un estado normal (estabilizante del sistema de dopamina). De acuerdo con esta función, se desarrollan un excelente efecto clínicamente mejor sobre la neurotransmisión anormal de DA (aumento y reducción), por ejemplo, efecto mejorador sobre los síntomas positivos y negativos, efecto mejorador sobre alteración cognitiva, efecto mejorador sobre el síntoma depresivo, etc. sin causar efectos colaterales (ver Michio Toru: Clinical Psychiatry, vol. 46, páginas 855 - 864 (2004), Tetsuro Kikuchi y Tsuioshi Hirose: Brain Science, vol. 25, páginas 579 - 583 (2004) y Harrison, T. S. y Perry, C. M.: Drugs 64: 1715-1736, 2004).

[0210]

El efecto antagonista del receptor 5-HT_{2A} reduce los efectos colaterales extrapiramidales, desarrolla superiores efectos clínicos y es efectivo, por ejemplo, para mejorar los síntomas negativos, mejora de la alteración cognitiva, mejora del síntoma depresivo, mejora de insomnio, y similares (ver Jun Ishigooka y Ken Inada: Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 4, páginas 1653 - 1664 (2001), Mitsukuni Murasaki: Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 1, páginas 5 - 22 (1998), Pullar, I. A. et al.: Eur. J. Pharmacol., 407: 39-46, 2000 y Meltzer, H. Y. et al.: Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1159-1172, 2003).

[0211]

El efecto inhibidor de la captación de serotonina (o efecto inhibidor de recaptación de serotonina) es efectivo, por ejemplo, para mejorar el síntoma depresivo (ver Mitsukuni Murasaki: Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 1, páginas 5 - 22 (1998)).

[0212]

El compuesto de la presente invención es excelente en todos estos tres efectos o marcadamente excelente en uno o dos de estos efectos.

[0213]

Además, algunos de los compuestos de la presente invención tienen un efecto antagonista del receptor α_1 además de los efectos antes mencionados. El efecto antagonista del receptor α_1 es efectivo para mejorar los síntomas positivos de la esquizofrenia (ver Svensson, T. H.: Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1145-1158, 2003).

[0214]

En consecuencia, el compuesto de la presente invención tiene un amplio espectro de tratamiento y un

excelente efecto clínico sobre esquizofrenia y otras enfermedades del sistema nervioso central.

[0215]

Conforme a ello, el compuesto, el medicamento y la composición farmacéutica de la presente invención son extremadamente efectivos para la mejora de diversos trastornos del sistema nervioso central incluyendo esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno del humor, trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar de tipo I y trastorno bipolar de tipo II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad (por ejemplo, ataque de pánico, trastorno de pánico, agorafobia, social fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno generalizado de la ansiedad, trastorno agudo de estrés, etc.), trastorno somatoforme (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno de dolor, hipocondriasis, etc.), trastorno ficticio, trastorno disociativo, trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno del apetito sexual, trastorno de la excitación sexual, disfunción eréctil, etc.), trastorno alimenticio (por ejemplo, anorexia nervosa, bulimia nervosa, etc.), trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con sustancia (por ejemplo, abuso de alcohol, intoxicación por alcohol y adicción a fármacos, intoxicación con estimulantes, narcotismo, etc.), anhedonia (por ejemplo, anhedonia, anhedonia iatrogénica, anhedonia de una causa psíquica o mental, anhedonia asociada con depresión, anhedonia asociada con

esquizofrenia, etc.), delirio, alteración cognitiva, alteración cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva causada por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas asociadas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva causada por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, enfermedad motriz, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autista (autismo), trastorno de la Tourette, trastorno de tic, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de conducción, síndrome de Down, y similares.

[0216]

Más aún, el compuesto de la presente invención muestra apenas efectos colaterales y es superior en tolerabilidad y seguridad.

[0217]

Por otra parte, el compuesto de la presente invención es marcadamente superior en solubilidad en aceite tales como aceite de sésamo y benzoato de bencilo y se puede aplicar a una inyección oleosa. Una preparación oleosa del compuesto de la presente invención muestra una sostenibilidad superior de la concentración en sangre. Dado que el compuesto de la presente invención cambia en sangre en un compuesto (el compuesto (1)) revelado en el documento de patente 1, el compuesto de la presente invención también es superior en el mantenimiento a largo plazo de la concentración en sangre del compuesto (1) que tiene la eficacia deseada.

[0218]

Además, el compuesto de la presente invención se cristaliza con facilidad, es superior operabilidad y

también es superior en la estabilidad química.

[0219]

Además, el compuesto (I) de la presente invención puede ejercer efectos tales como reducir la cantidad de administración, aumentar los efectos colaterales, mejorar la eficacia terapéutica o similares, que no se podría lograr por medio de un tratamiento convencional por administración con al menos un fármaco clínicamente usado seleccionado del grupo que consiste en (1) estabilizantes del humor, (2) inhibidores de recaptación de serotonina, (3) inhibidores de recaptación de norepinefrina, (4) inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina y (5) antidepresivos.

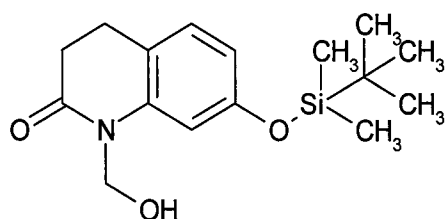
[0220]

La presente invención se explica con mayor detalle a continuación haciendo referencia al Ejemplo de referencia, Ejemplo y Ejemplo experimental, que no se construyen como limitativos.

Ejemplo de referencia 1

Síntesis de 7-(ter-butildimetilsilaniloxy)-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

[0221]



[0222]

7-(ter-Butil-dimetilsilaniloxy)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (830 mg) se suspendió en DMF (13 ml), se añadieron formaldehído (4,3 ml) y trietilamina (0,083 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la

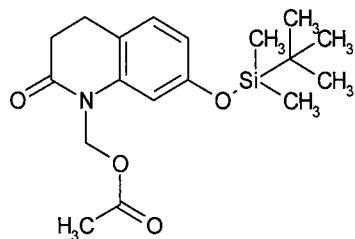
mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (36 mg) en forma de cristales blancos.

[0223]

Ejemplo de referencia 2

Síntesis de éster 7-(ter-butildimetilsilaniloxy)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético

[0224]



[0225]

A una solución de 7-(ter-butildimetilsilaniloxy)-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (37 mg) obtenida en el Ejemplo de referencia 1 en diclorometano se añadieron piridina (0,049 ml) y cloruro de acetilo (0,022 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (26 mg) en forma de un aceite incoloro.

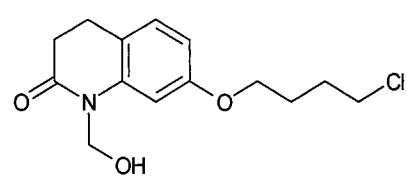
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,20 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 2,10 (s, 3H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 5,89 (brs, 2H), 6,51-6,56 (m, 2H), 6,99-7,04 (m, 1H)

[0226]

Ejemplo de referencia 3

Síntesis de 7-(4-clorobutoxi)-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

[0227]



[0228]

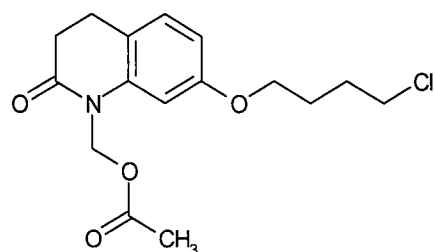
El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1.

[0229]

Ejemplo de referencia 4

Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético

[0230]



[0231]

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 2.

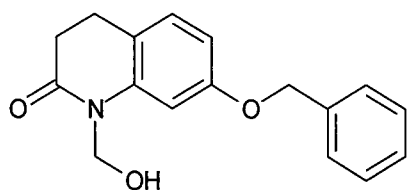
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,90-2,03 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,84-2,90 (m, 2H), 3,63 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,58 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H)

[0232]

Ejemplo de referencia 5

Síntesis de 7-benciloxi-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

[0233]



[0234]

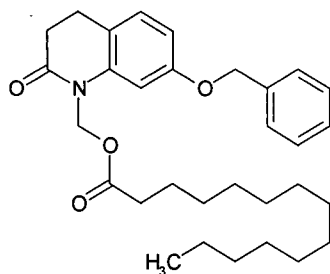
El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1.

[0235]

Ejemplo de referencia 6

Síntesis de éster 7-benciloxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetradecanoico

[0236]



[0237]

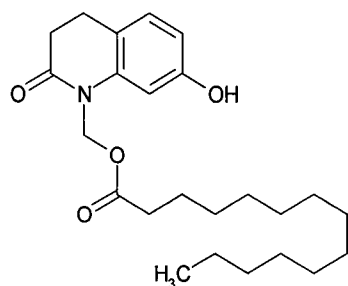
El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 2.

[0238]

Ejemplo de referencia 7

Síntesis de éster 7-hidroxí-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido tetradecanoico

[0239]



[0240]

A una solución de éster 7-benciloxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetradecanoico (528 mg) obtenida en el Ejemplo de referencia 6 en etanol (10 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (53 mg) y la mezcla se sustituyó con hidrógeno y se agito a temperatura ambiente durante 2,5 hr. El catalizador se filtró y el residuo se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (acetato de etilo). Después de concentrar a presión reducida, el residuo se recrystalizó en hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título (209 mg) en forma de un polvo blanco.

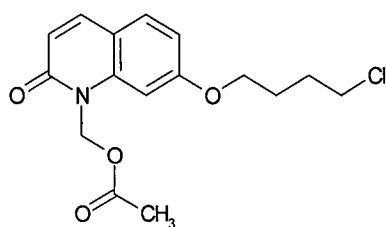
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,20-1,35 (m, 20H), 1,58-1,68 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,65-2,71 (m, 2H), 2,82-2,88 (m, 2H), 5,05 (brs, 1H), 5,90 (brs, 2H), 6,53 (dd, $J = 2,4, 8,1$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)

[0241]

Ejemplo de referencia 8

Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético

[0242]



[0243]

El éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético (339 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 4 se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (709 mg) se añadió y la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se agitó, se filtró y el filtrado se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (acetato de etilo) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (299 mg) en forma de un aceite incoloro.

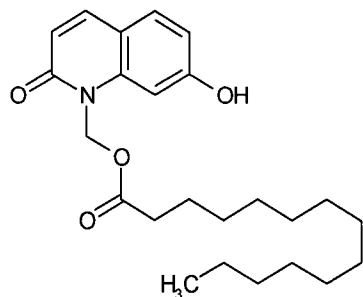
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,94-2,04 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,05-4,12 (m, 2H), 6,32 (brs, 2H), 6,53 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0244]

Ejemplo de referencia 9

Síntesis de éster 7-hidroxiquinolin-2(1H)-ilmetílico del ácido tetradecanoico

[0245]



[0246]

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8.

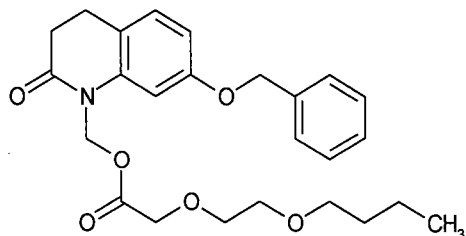
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,17-1,32 (m, 20H), 1,55-1,70 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,31 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,55-6,68 (m, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0247]

Ejemplo de referencia 10

Síntesis de éster 7-benciloxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (2-butoxi etoxi)-acético

[0248]



[0249]

A una solución (20 ml) de 7-benciloxi-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (760 mg) obtenida en el Ejemplo de referencia 5, ácido (2-butoxi etoxi)acético (473 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (771 mg) en cloruro de metileno se añadió 4-dimetilaminopiridina (65,5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (765 mg) en forma de un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,44 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,95 (brs, 2H), 6,64-6,70 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H)

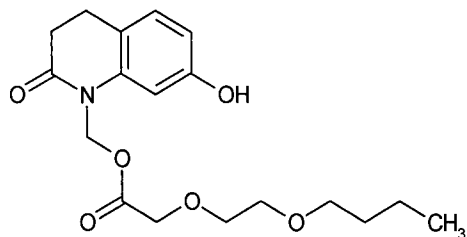
[0250]

Ejemplo de referencia 11

Síntesis de éster 7-hidroxí-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-

1-ilmetílico del ácido (2-butoxi etoxi)-acético

[0251]



[0252]

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7.

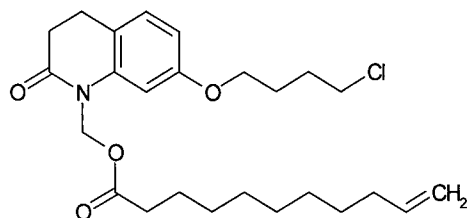
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 2H), 3,49 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 5,98 (brs, 2H), 6,42-6,53 (m, 1H), 6,57 (dd, $J = 2,3, 8,1$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)

[0253]

Ejemplo de referencia 12

Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido undec-10-enoico

[0254]



[0255]

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,23-1,40 (m, 10H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,90-2,07 (m, 6H), 2,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65-2,71 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,95-5,02 (m, 1H),

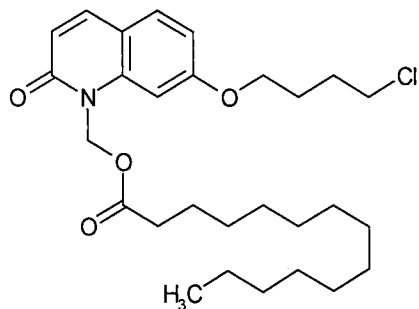
5,74-5,86 (m, 1H), 5,91 (brs, 2H), 6,58 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

[0256]

Ejemplo de referencia 13

Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetradecanoico

[0257]



[0258]

A una solución (5 ml) de éster 7-hidroxí-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetradecanoico (208 mg) obtenida en el Ejemplo de referencia 9 en dimetilformamida se añadieron 1-bromo-4-clorobutano (0,358 ml) y carbonato de potasio (107 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 2:1) para obtener el compuesto del título (216 mg) en forma de un polvo blanco.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,18-1,33 (m, 20H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 4H), 2,36 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,61-3,66 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,53 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 2,2,

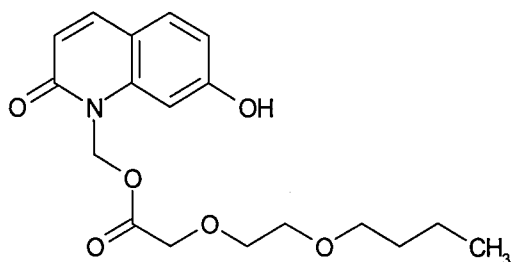
8,6Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H)

[0259]

Ejemplo de referencia 14

Síntesis de éster 7-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (2-butoxi-etoxi)-acético

[0260]



[0261]

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8.

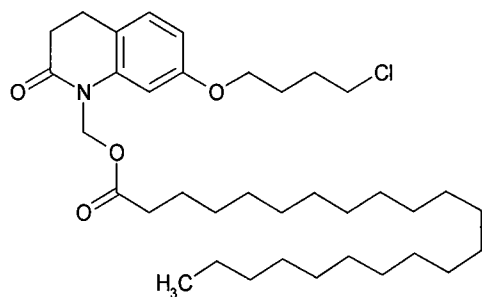
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,48-1,59 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,67-3,73 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 6,39 (brs, 2H), 6,50 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

[0262]

Ejemplo de referencia 15

Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido docosanoico

[0263]



[0264]

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 12.

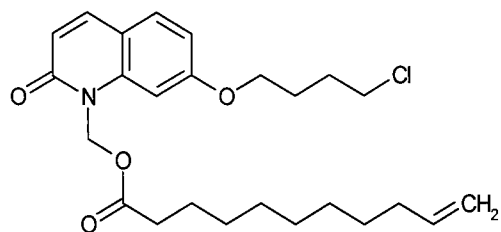
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,19-1,35 (m, 36H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,89-2,03 (m, 4H), 2,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,58 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H)

[0265]

Ejemplo de referencia 16

Síntesis de éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido undec-10-enoico

[0266]



[0267]

El compuesto se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8.

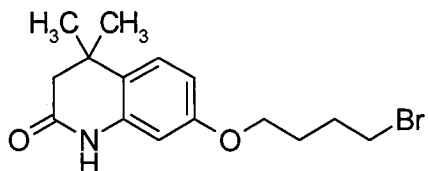
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,20-1,39 (m, 10H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 6H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,61-3,66 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 2H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0268]

Ejemplo de referencia 17

Síntesis de 7-(4-bromobutoxi)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

[0269]



[0270]

A una solución (20 ml) de 7-hidroxi-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,4 g) en DMF se añadieron 1,4-dibromobutano (0,75 ml) y carbonato de potasio (0,35 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 hr. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1→50:1) para obtener el compuesto del título (0,6 g) en forma de un sólido incoloro.

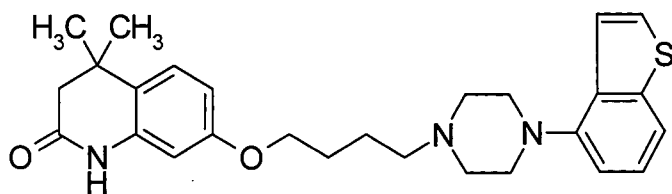
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, s), 1,88-1,98 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,47 (2H, s), 3,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,0Hz), 6,32 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8,5, 2,5Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,11 (1H, brs)

[0271]

Ejemplo de referencia 18

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

[0272]



[0273]

A una solución (20 ml) de 7-(4-bromobutoxi)-4,4-

dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,6 g) obtenida en el Ejemplo de referencia 17 en DMF se añadieron clorhidrato de 1-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazina (0,52 g) y carbonato de potasio (0,64 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 hr. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1→50:1) y se cristalizó en etanol para obtener el compuesto del título (0,33 g) en forma de un polvo blanco.

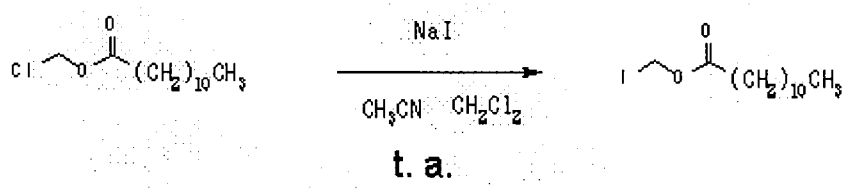
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, s), 1,68-1,78 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,46 (2H, s), 2,52 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,72 (4H, m), 3,19 (4H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,2Hz), 6,30 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,59 (1H, dd, J = 8,5, 2,5Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,69 (1H, brs)

[0274]

Ejemplo de referencia 19

Síntesis de yodometildodecanoato

[0275]



[0276]

A una solución de clorometildodecanoato [61413-67-0] (800 mg) en diclorometano (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) se añadió yoduro de sodio (1,45 g) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener yodometildodecanoato (1,05 g).

aceite: marrón

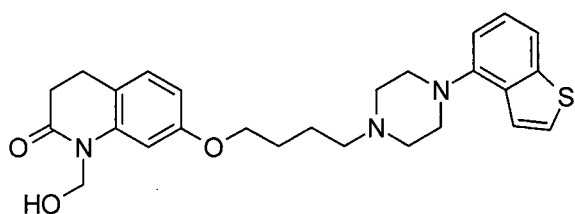
¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,20-1,40 (16H, m), 1,50-1,70 (2H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 5,91 (2H, s)

[0277]

Ejemplo 1

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

[0278]



[0279]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 11) en DMF (10 ml) se añadieron solución acuosa al 37% de formalina (3,7 ml) y trietilamina (0,05 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1) para obtener una mezcla (1 g, 3:2) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-

3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

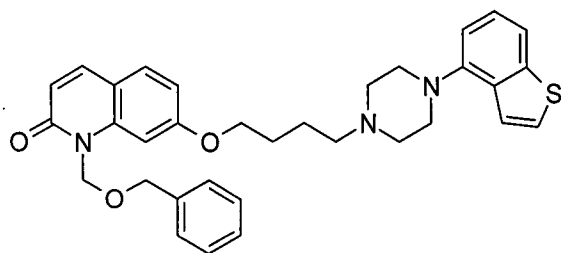
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,68-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,48-2,55 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,66-2,78 (4H, m), 2,78-2,85 (1,2H, m), 2,86-2,92 (0,8H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,94-4,40 (2H, m), 5,36 (1,2H, s), 6,31 (0,4H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 6,53 (0,4H, dd, $J = 2,4, 8,3\text{Hz}$), 6,58 (0,6H, dd, $J = 2,4, 8,2\text{Hz}$), 6,86 (0,6H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,20-7,80 (1H, m), 7,27 (1H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,74-7,80 (0,4H, br)

[0280]

Ejemplo 2

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-benciloximetil-1H-quinolin-2-ona

[0281]

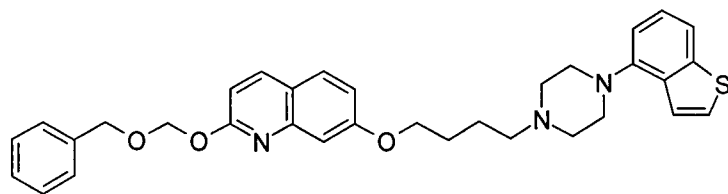


[0282]

Ejemplo 3

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-benciloximetoxi-quinolina

[0283]



[0284]

7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1,0 g, 2,31 mmol) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (55% de aceite) (0,15 g, 3,44 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió con hielo, se añadió éter bencilclorometílico (0,48 ml, 3,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. A la mezcla de reacción se añadió agua helada para discontinuar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 100:0 a 0:100). La primera fracción se concentró a presión reducida para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-benciloximetoxi-quinolina (0,15 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,73-1,83 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,66-2,79 (4H, m), 3,15-3,25 (4H, m), 4,14 (2H, t, $J = 6,5\text{Hz}$), 4,83 (2H, s), 5,78 (2H, s), 6,80 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, dd, $J = 0,5\text{Hz}$, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,04 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,21 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 7,24-7,43 (8H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,60 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,94 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$)

La segunda fracción se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-benciloximetil-1H-quinolin-2-ona (0,86 g) en forma de un sólido amorfo.

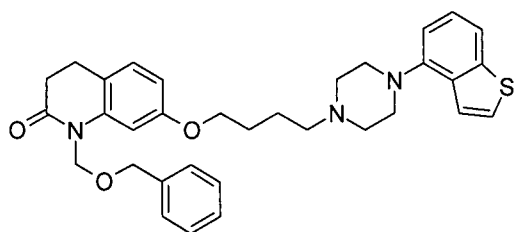
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,71-1,81 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,64-2,78 (4H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 4,09 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,67 (2H, s), 5,84 (2H, s),

6,50 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, dd, $J = 0,5\text{Hz}$, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,10 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,22-7,46 (9H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,60 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0285]

Ejemplo 4

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-benciloximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
[0286]



[0287]

7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,0 g, 2,30 mmol) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 11) se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (55% de aceite) (0,15 g, 3,44 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió con hielo, se añadió éter bencilclorometílico (0,48 ml, 3,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. A la mezcla de reacción se añadió agua helada para discontinuar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 100:0 a 0:100) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (rendimiento 0,95 g, 74%) en forma de un aceite

amarillo pálido.

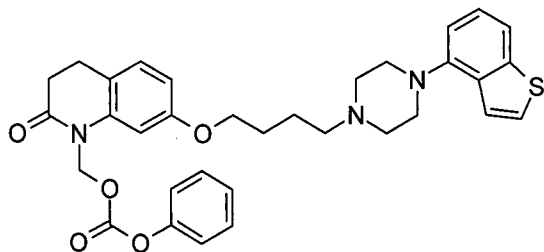
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,68-1,90 (4H, m), 2,51 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,59-2,76 (6H, m), 2,78-2,85 (2H, m), 3,13-3,24 (4H, m), 3,98 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,66 (2H, s), 5,44 (2H, s), 6,08 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, dd, $J = 0,5\text{Hz}$, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,00 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,23-7,43 (8H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$)

[0288]

Ejemplo 5

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster de ácido carbónico

[0289]



[0290]

7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,0 g, 2,30 mmol) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 11) se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (55% de aceite) (0,11 g, 2,52 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió clorometilfenilcarbonato (0,64 g, 3,43 mmol) y la mezcla se agitó a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción para discontinuar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 100:0 a 0:100) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (rendimiento 0,95 g, 74%) en forma de un aceite incoloro.

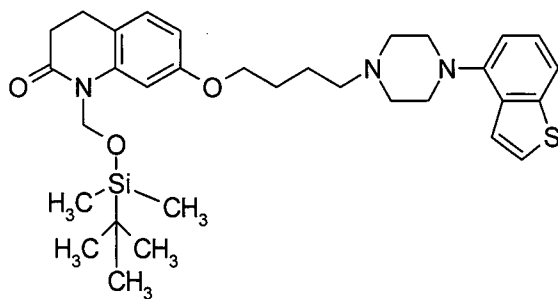
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,69-1,91 (4H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,64-2,77 (6H, m), 2,85-2,92 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,5Hz), 6,06 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 2,5Hz, J = 8,5Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,19-7,29 (5H, m), 7,34-7,44 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz)

[0291]

Ejemplo 6

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

[0292]



[0293]

A una solución (15 ml) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,5 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 11) en dimetilformamida (DMF) se añadieron solución acuosa al 37% de formalina (5,5 ml) y una cantidad catalítica de trietilamina (0,08 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 hr. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción. El material insoluble obtenido se recolectó por

filtración, dried y dissolved en diclorometano (15 ml). Imidazole (0,313 g) y ter-butilclorodimetilsilane (0,519 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. Metanol se añadió y la mezcla se concentró. Esto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 2:1) para obtener el compuesto del título (rendimiento 550 mg, 41,3%) en forma de un sólido amorfo incoloro.

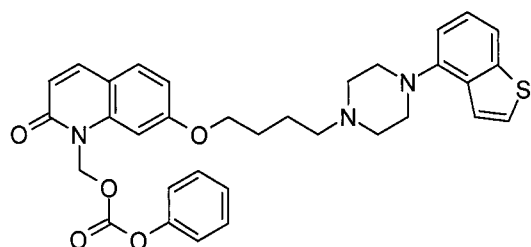
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,14 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,58-2,64 (2H, m), 2,68-2,76 (4H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,3Hz), 5,45 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 8,2Hz, 2,5Hz), 6,76 (1H, dd, J = 7,6Hz, 0,6Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,27 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,36-7,42 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,1Hz)

[0294]

Ejemplo 7

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster de ácido carbónico

[0295]



[0296]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

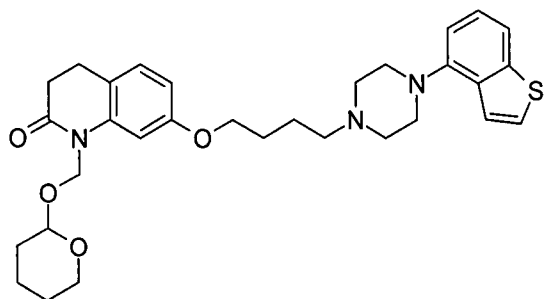
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,71-1,80 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,65-2,76 (4H, m), 3,14-3,23 (4H, m), 4,08-4,14 (2H, m), 6,46 (2H, brs), 6,53 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,84-6,91 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,18-7,30 (4H, m), 7,35-7,43 (4H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0297]

Ejemplo 8

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

[0298]



[0299]

Una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,26 g), que es una mezcla con 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, se suspendió en diclorometano (10 ml), se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,08 ml), ácido p-toluensulfónico hidratado (0,11 g) se añadió con agitación bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Con agitación bajo enfriamiento con hielo, solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 60:1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (180 mg).

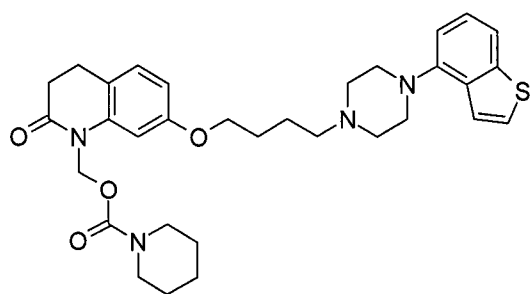
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,50-1,80 (10H, m), 2,40-2,90 (6H, m), 2,72 (4H, brs), 3,20 (4H, brs), 3,40-4,00 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,2Hz), 4,90-5,30 (3H, m), 6,58 (1H, dd, J = 8,2Hz, 2,4Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,1Hz)

[0300]

Ejemplo 9

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido piperidin-1-carboxílico

[0301]



[0302]

A una solución (3 ml) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico (0,29 g) sintetizada de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 en THF se añadieron piperidina (0,5 ml) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (0,05 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice básica a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 1:1) para eliminar fenol y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) para obtener el compuesto del título (rendimiento 0,21 g, 74%) en forma de un aceite incoloro.

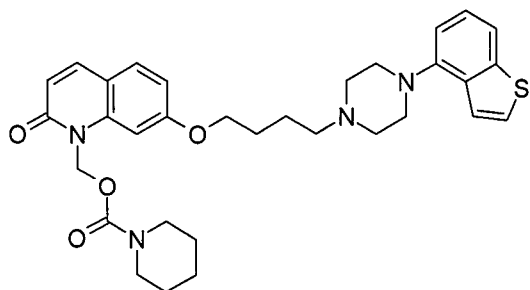
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,40-1,62 (6H, m), 1,69-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,62-2,79 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,31-3,51 (4H, m), 3,99 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}, 8,0\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,86-6,92 (1H, m), 7,05 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,23-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, dd, $J = 0,5\text{Hz}, 5,5\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$)

[0303]

Ejemplo 10

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido piperidin-1-carboxílico

[0304]



[0305]

A una solución (5 ml) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster de ácido carbónico (0,44 g) sintetizada de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 en THF se añadió piperidina (0,76 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 días. Se añadió agua a la

mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 1:1) para obtener el compuesto del título (0,44 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido amorfo incoloro.

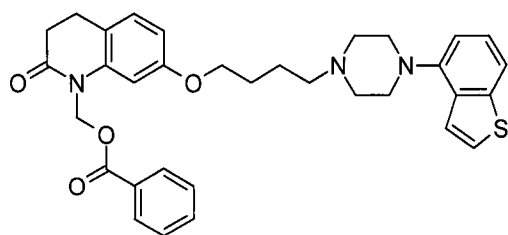
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,38-1,61 (6H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,66-2,80 (4H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,29-3,52 (4H, m), 4,10 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,12 (1H, t, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,23-7,31 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0306]

Ejemplo 11

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido benzoico

[0307]



[0308]

El hidruro de sodio (55% de aceite) (0,15 g, 2,52 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,0 g, 2,30 mmol) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 11) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 25

min. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, el clorometilbenzoato (0,627 g, 3,67 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hr. Bajo enfriamiento con hielo, cloruro de amonio acuoso se añadió a la mezcla de reacción para discontinuar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 2:3) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (rendimiento 1,132 g, 86,55%) en forma de un sólido amorfo incoloro.

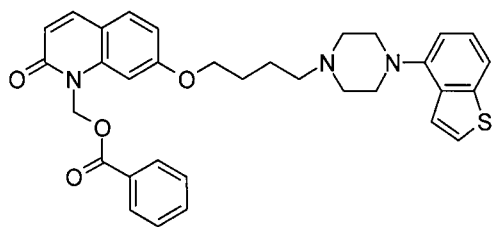
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,64-1,75 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 2H), 2,61-2,77 (m, 6H), 2,87-2,93 (m, 2H), 3,11-3,22 (m, 4H), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,17 (brs, 2H), 6,61 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 4H), 7,51-7,58 (m, 2H), 8,00-8,07 (m, 2H)

[0309]

Ejemplo 12

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido benzoico

[0310]



[0311]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma

manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

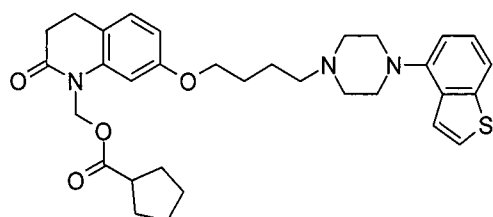
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,67-1,78 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,45-2,53 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 4H), 3,11-3,22 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 9,5Hz, 1H), 6,59 (brs, 2H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,65 (d, J = 9,5Hz, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H)

[0312]

Ejemplo 13

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido ciclopentancarboxílico

[0313]



[0314]

A una solución (20 ml) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (962 mg, 2,066 mmol) sintetizada de la misma manera que en el documento Ejemplo 1, ácido ciclopentancarboxílico (0,448 ml, 4,13 mmol), clouro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (768 mg, 4,55 mmol) en cloruro de metileno se añadió trietilamina (1,267 ml, 9,09 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (768 mg, 4,55 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se

añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esto se purificó por columna de gel de sílice básica a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:3) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (rendimiento 261 mg, 22,49%) en forma de un aceite incoloro.

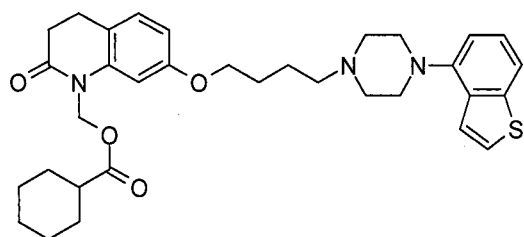
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,50-1,63 (m, 2H), 1,63-1,79 (m, 4H), 1,79-1,95 (m, 6H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,83 (m, 7H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,25 (m, 4H), 3,98 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,57-6,61 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0315]

Ejemplo 14

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido ciclohexancarboxílico

[0316]



[0317]

A una solución (15 ml) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (550 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento Ejemplo 1 en diclorometano se añadió piridina (0,287 ml), cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,158 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó

sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 1:3) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica y se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener el compuesto del título (rendimiento 172 mg, 25,3%) en forma de un sólido amorfo incoloro.

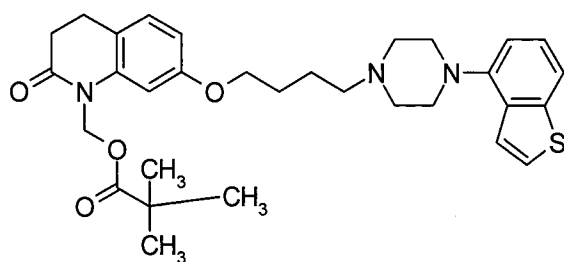
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,15-1,32 (m, 3H), 1,40-1,53 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 4H), 2,36 (tt, $J = 3,6, 11,2$ Hz, 1H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,56-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0318]

Ejemplo 15

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetilpropiónico

[0319]



[0320]

De la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (s, 9H), 1,68-1,90 (m, 4H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,82-2,89 (m, 2H), 3,13-

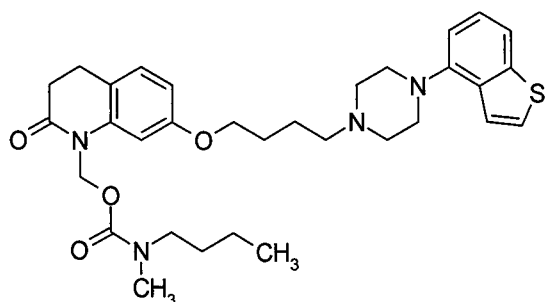
3,24 (m, 4H), 3,97 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,7. 7,7$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)

[0321]

Ejemplo 16

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-butil-N-metilcarbámico

[0322]



[0323]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster de ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : {0,82 (t, $J = 7,0$ Hz), 0,94 (t, $J = 7,0$ Hz) total 3H (1 : 1)}, 1,14-1,58 (4H, m), 1,64-1,91 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,96 (5H, m), 3,13-3,33 (6H, m), 3,99 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, 8,0Hz), 6,77 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 8,0Hz), 7,38 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)

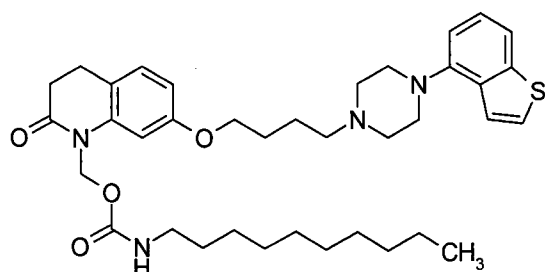
[0324]

Ejemplo 17

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-

il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del
ácido N-decilcarbámico

[0325]



[0326]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

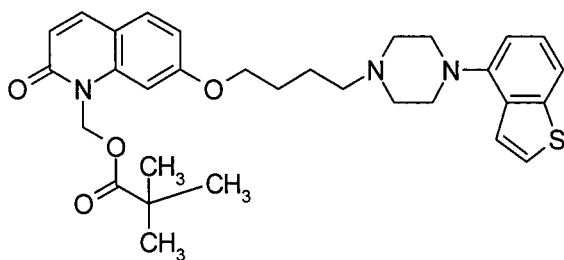
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,16-1,34 (14H, m), 1,42-1,53 (2H, m), 1,69-1,89 (4H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,62-2,77 (6H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 3,12-3,25 (6H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,85 (1H, t, J = 5,5Hz), 5,91 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 2,0Hz, 8,0Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,0Hz, 8,0Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz)

[0327]

Ejemplo 18

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetilpropiónico

[0328]



[0329]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

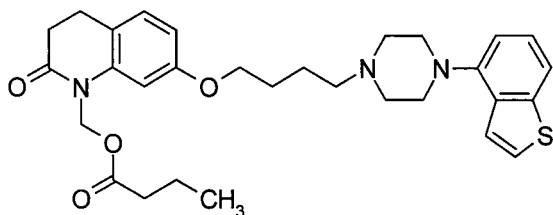
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (s, 9H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,67-2,78 (m, 4H), 3,15-3,24 (m, 4H), 4,06 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,88-6,91 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0330]

Ejemplo 19

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido butírico

[0331]



[0332]

De la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo

el compuesto del título.

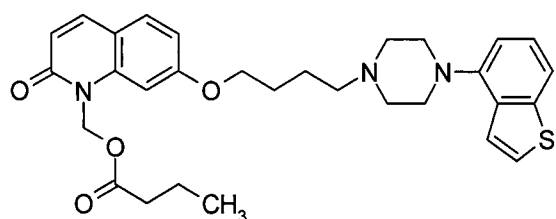
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,63-1,79 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0333]

Ejemplo 20

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido butírico

[0334]



[0335]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

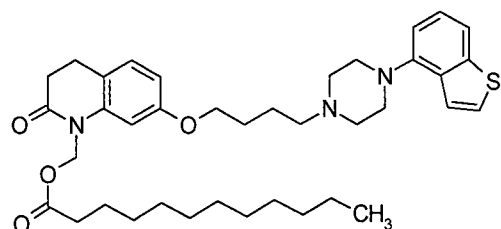
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,65-2,78 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0336]

Ejemplo 21

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido dodecanoico

[0337]



[0338]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

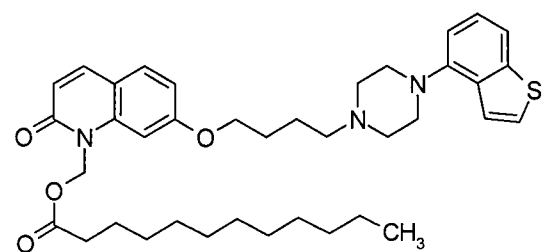
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,20-1,36 (16H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,36 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,52 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,64-2,76 (6H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,14-3,26 (4H, br), 3,98 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 5,92 (2H, brs), 6,56-6,64 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,40 (2H, dd, $J = 5,6, 12,6$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)

[0339]

Ejemplo 22

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido dodecanoico

[0340]



[0341]

A una solución (5 ml) de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido dodecanoico (150 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento Ejemplo 21 en THF se añadió trifluoroacético (TFA) (0,11 ml), luego se añadió a una solución (3 ml) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (0,27 g) en THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadieron agua y carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (rendimiento 50 mg, 33,4%) en forma de un aceite marrón.

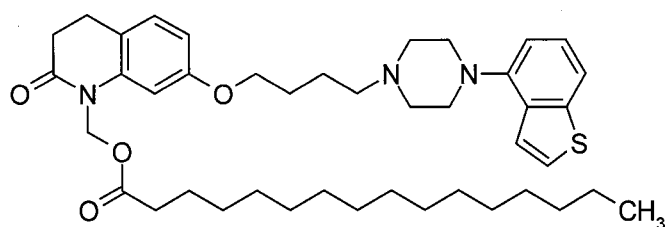
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,20-1,34 (16H, m), 1,55-1,68 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,36 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,50-2,60 (2H, m), 2,73 (4H, m), 3,20 (4H, m), 4,08 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 6,34 (2H, brs), 6,52 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,2, 8,5$ Hz), 6,86-6,92 (2H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,40 (2H, dd, $J = 5,6, 10,9$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0342]

Ejemplo 23

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido hexadecanoico

[0343]



[0344]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

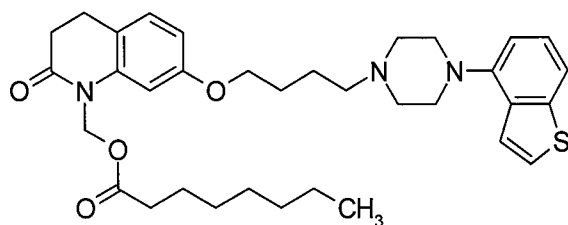
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$, 3H), 1,18-1,34 (m, 26H), 1,57-1,80 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,63-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,59 (dd, $J = 2,3, 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0345]

Ejemplo 24

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido octanoico

[0346]



[0347]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,19-1,35 (m, 8H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H),

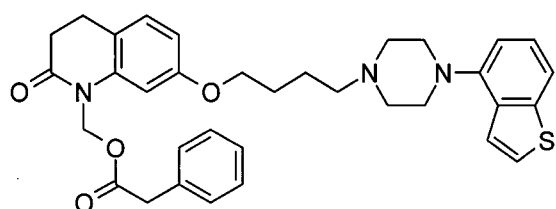
2,65-2,78 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,2, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

[0348]

Ejemplo 25

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido fenilacético

[0349]



[0350]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

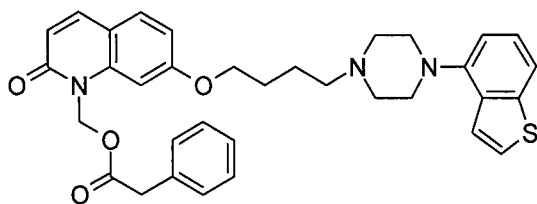
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,62-1,86 (m, 4H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,82-2,88 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,85 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,94 (brs, 2H), 6,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23-7,34 (m, 6H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

[0351]

Ejemplo 26

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido fenilacético

[0352]



[0353]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

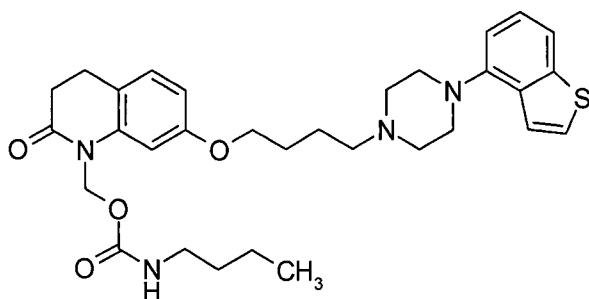
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,65-1,88 (m, 4H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,78 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,87 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,35 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz, 1H), 6,84-6,92 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 6H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0354]

Ejemplo 27

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-butilcarbámico

[0355]



[0356]

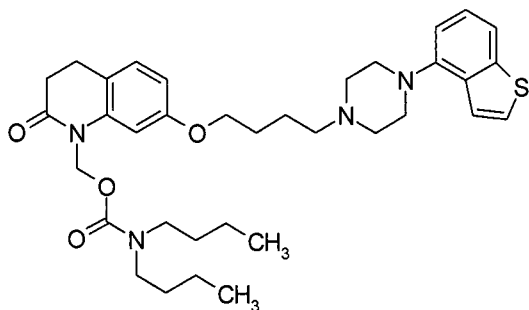
Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster

fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,24-1,40 (2H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,13-3,27 (6H, m), 4,00 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,74-4,82 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 6,79 (1H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,05 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$)
[0357]

Ejemplo 28

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N,N-dibutilcarbámico
[0358]



[0359]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,80 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 0,93 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,13-1,58 (8H, m), 1,68-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,62-2,78 (6H, m), 2,80-2,89 (2H, m), 3,09-

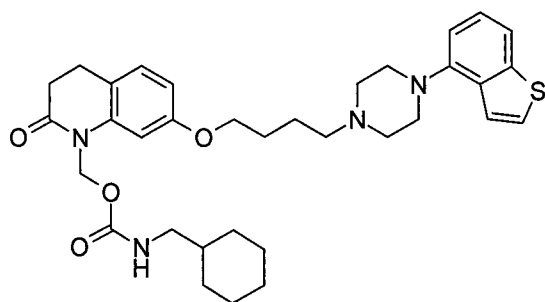
3,30 (8H, m), 3,98 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,76 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$)

[0360]

Ejemplo 29

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-ciclohexilmetilcarbámico

[0361]



[0362]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

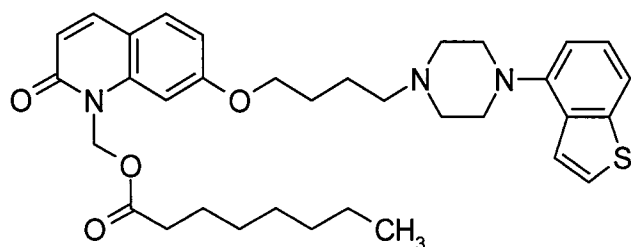
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,81-0,98 (2H, m), 1,07-1,30 (3H, m), 1,36-1,50 (1H, m), 1,59-1,80 (7H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 3,05 (2H, $J = 6,5\text{Hz}$), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,84 (1H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,80 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1H, m), 7,05 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$)

[0363]

Ejemplo 30

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido octanoico

[0364]



[0365]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

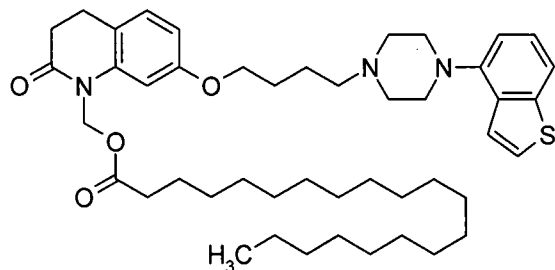
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,85 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,16-1,33 (m, 8H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,74-1,96 (m, 4H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,52-2,63 (m, 2H), 2,69-2,85 (m, 4H), 3,15-3,29 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0366]

Ejemplo 31

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido icosanoico

[0367]



[0368]

A una solución (6 ml) de ácido aráquico (1048 mg, 3,35 mmol) en 1,2-dicloroetano se añadió cloruro de tionilo (1,217 ml, 16,77 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo y se concentró a presión reducida para obtener cloruro de ácido. A una solución (15 ml) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (781 mg, 1,677 mmol) sintetizada de la misma manera que en el documento Ejemplo 1 en diclorometano se añadieron piridina (1,357 ml, 16,77 mmol) y el cloruro de ácido antes mencionado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 1:1) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 1:1) y se concentró hasta sequedad a presión reducida para obtener el compuesto del título (rendimiento 856 mg, 67%) en forma de un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,19-1,35 (m, 32H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,3, 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)

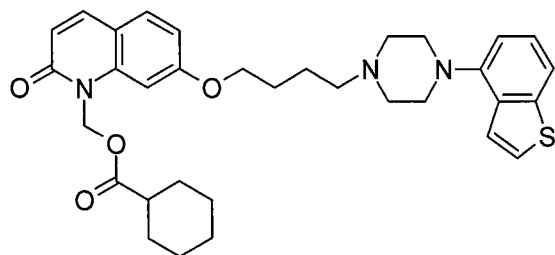
[0369]

Ejemplo 32

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido

ciclohexancarboxílico

[0370]



[0371]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

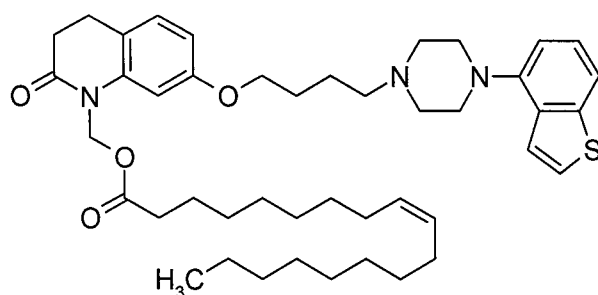
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,14-1,31 (m, 3H), 1,39-1,52 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,67-1,82 (m, 4H), 1,84-1,95 (m, 4H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65-2,79 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

[0372]

Ejemplo 33

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (Z)-octadec-9-enoico

[0373]



[0374]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

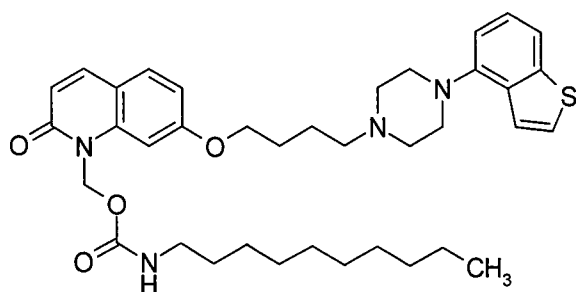
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,20-1,36 (m, 20H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,93-2,07 (m, 4H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,28-5,40 (m, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0375]

Ejemplo 34

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-decilcarbámico

[0376]



[0377]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster

del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

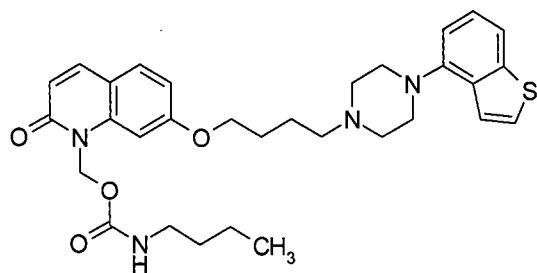
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,16-1,35 (12H, m), 1,42-1,53 (4H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,67-2,80 (4H, m), 3,13-3,28 (6H, m), 4,11 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,87 (1H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1H, m), 7,16 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0378]

Ejemplo 35

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-butilcarbámico

[0379]



[0380]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,28-1,39 (2H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,67-2,78 (4H, m), 3,15-3,24 (6H, m), 4,11 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,88 (1H, t, $J = 5,5\text{Hz}$),

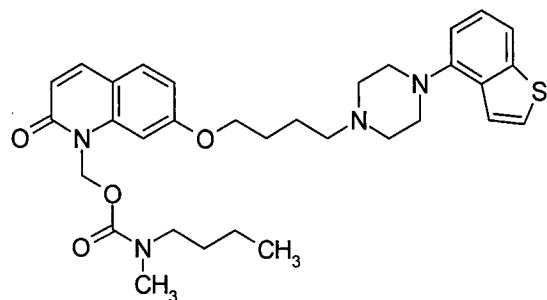
6,32 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,5Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0381]

Ejemplo 36

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-butil-N-metilcarbámico

[0382]



[0383]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

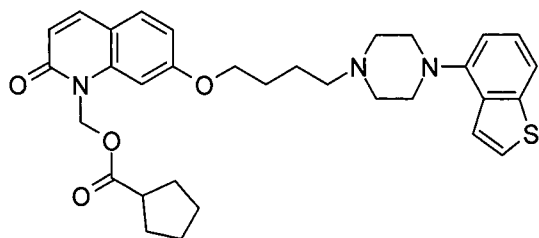
^1H -RMN (CDCl_3) δ : {0,87 (t, J = 7,5Hz), 0,94 (t, J = 7,5Hz) total 3H (1 : 1)}, 1,08-1,19 (1H, m), 1,26-1,43 (2H, m), 1,47-1,57 (1H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,66-2,79 (4H, m), {2,82 (s), 2,92 (s) total 3H (1 : 1)}, 3,12-3,25 (5H, m), 3,30 (1H, t, J = 7,5Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,0Hz), 6,35 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 1,5Hz, J = 9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J = 1,5Hz, J = 8,5Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,10 (1H, d, J = 16,5Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0384]

Ejemplo 37

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido ciclopentancarboxílico

[0385]



[0386]

A una solución (10 ml) de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido ciclopentancarboxílico (252 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento Ejemplo 13 en THF se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (509 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadieron agua y carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) y luego por cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) para obtener el compuesto del título (rendimiento 38 mg, 15%) en forma de un sólido amorfo incoloro.

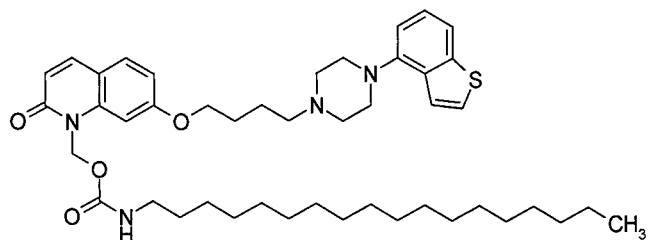
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,50-1,62 (m, 2H), 1,62-1,95 (m, 10H), 2,54 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 2,67-2,83 (m, 5H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 7,4\text{ Hz}$, 1H), 7,27 (t, $J = 7,9, 7,9\text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 7,9\text{ Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H)

[0387]

Ejemplo 38

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-octadecilcarbámico

[0388]



[0389]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

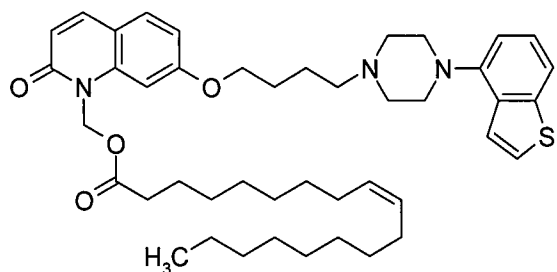
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,13-1,34 (30H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 1,85-1,965 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,66-2,79 (4H, m), 3,13-3,25 (6H, m), 4,12 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,85 (1H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 6,33 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,16 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0390]

Ejemplo 39

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (Z)-octadec-9-enoico

[0391]



[0392]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

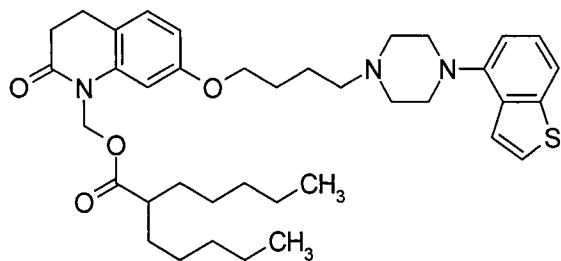
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,18-1,35 (m, 20H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 6H), 2,36 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,26-5,39 (m, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0393]

Ejemplo 40

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-pentilheptanoico

[0394]



[0395]

De la misma manera que en el Ejemplo 31, se obtuvo el compuesto del título.

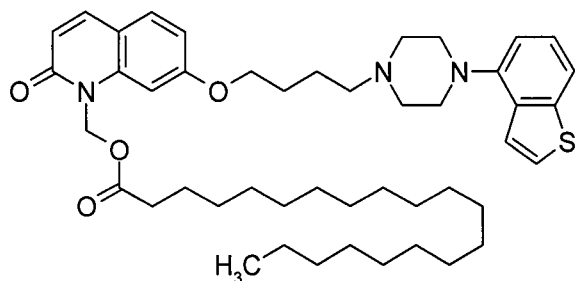
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,85 (t, 6H), 1,17-1,31 (m, 12H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,55-1,78 (m, 4H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,82-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,94 (brs, 2H), 6,59 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H),

[0396]

Ejemplo 41

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido icosanoico

[0397]



[0398]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18-1,33 (m, 32H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67-2,77 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H),

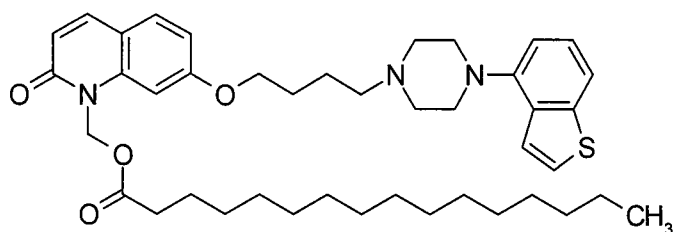
7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

[0399]

Ejemplo 42

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido hexadecanoico

[0400]



[0401]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

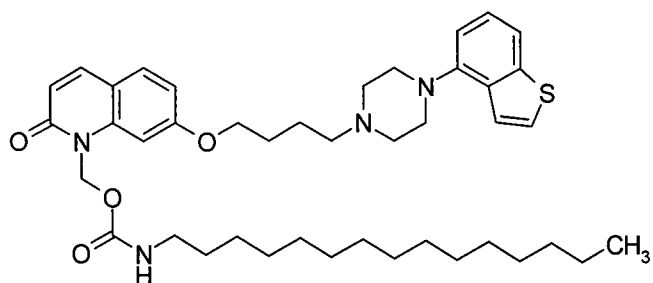
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18-1,32 (m, 24H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,95 (m, 4H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66-2,78 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

[0402]

Ejemplo 43

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-pentadecilcarbámico

[0403]



[0404]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

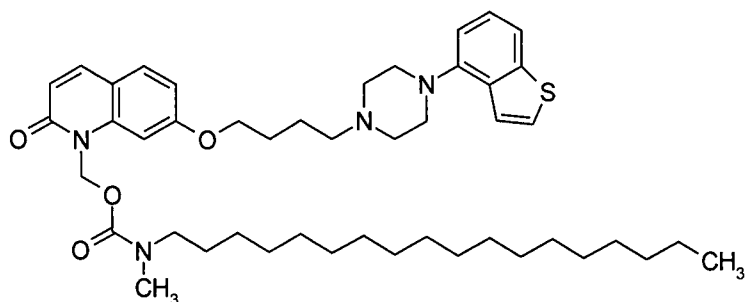
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,16-1,33 (24H, m), 1,42-1,53 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,67-2,78 (4H, m), 3,14-3,24 (6H, m), 4,11 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,86 (1H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,39 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 7,24-7,29 (1H, m), 7,37-7,44 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0405]

Ejemplo 44

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-metil-N-octadecilcarbámico

[0406]



[0407]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

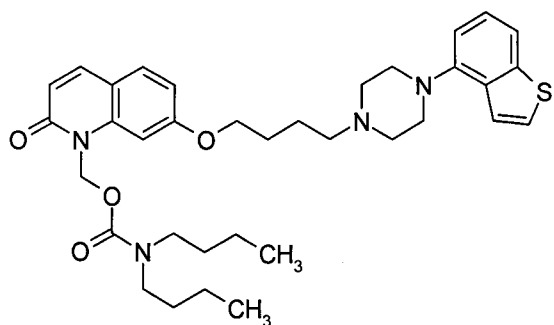
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,01-1,32 (30H, m), 1,33-1,43 (1H, m), 1,47-1,58 (1H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,66-2,78 (4H, m), {2,82 (s), 2,93 (s) total 3H (1 : 1)}, 3,12-3,24 (5H, m), 3,25-3,32 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,10 (1H, d, $J = 17,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,66 (1H, dd, $J = 4,0\text{Hz}$, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0408]

Ejemplo 45

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N,N-dibutilcarbámico

[0409]



[0410]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

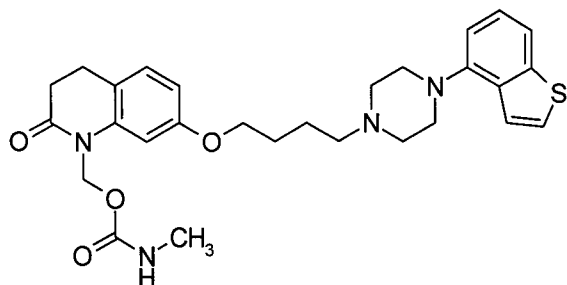
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,72 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 0,93 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,06-1,19 (2H, m), 1,24-1,42 (4H, m), 1,48-1,59 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,65-2,83 (4H, m), 3,12 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 3,15-3,23 (4H, m), 3,26 (2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,07 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,25-7,31 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0411]

Ejemplo 46

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-metilcarbámico

[0412]



[0413]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

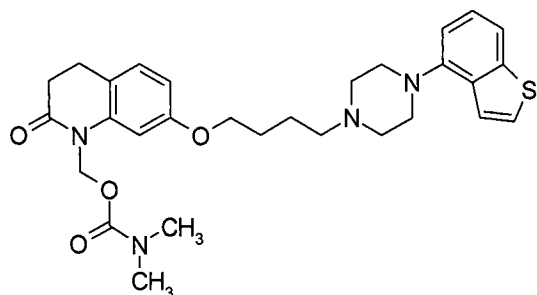
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,63-2,77 (6H, m), 2,79-2,89 (5H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,75 (1H, d, $J = 4,0\text{Hz}$), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J

121

= 5,5Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz)
[0414]

Ejemplo 47

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N,N-dimetilcarbámico
[0415]



[0416]

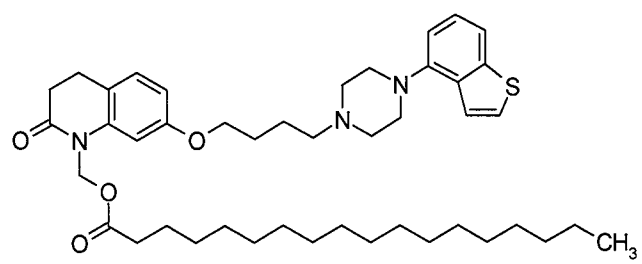
Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,69-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,64-2,77 (6H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,5Hz), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 2,5Hz, 8,5Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz)

[0417]

Ejemplo 48

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido octadecanoico
[0418]



[0419]

A una solución (20 ml) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (640 mg, 2,066 mmol) sintetizada de la misma manera que en el documento Ejemplo 1, ácido esteárico (587 mg, 2,062 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (395 mg, 2,062 mmol) en cloruro de metileno se añadió 4-dimetilaminopiridina (33,6 mg, 0,275 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) y posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (rendimiento 649 mg, 64,5%) en forma de un aceite incoloro.

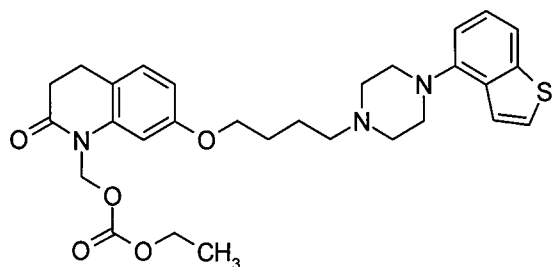
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,18-1,35 (m, 28H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

[0420]

Ejemplo 49

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster etil éster del ácido carbónico

[0421]



[0422]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

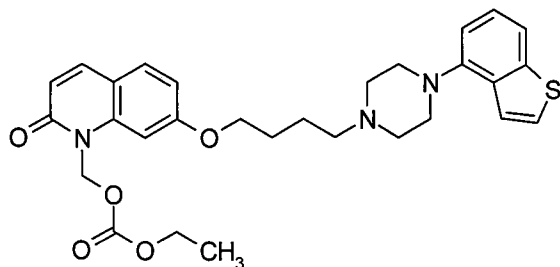
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,65-2,73 (2H, m), 2,72 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,14-3,24 (4H, br), 4,00 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,25 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,37-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,1$ Hz)

[0423]

Ejemplo 50

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster etil éster del ácido carbónico

[0424]



[0425]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

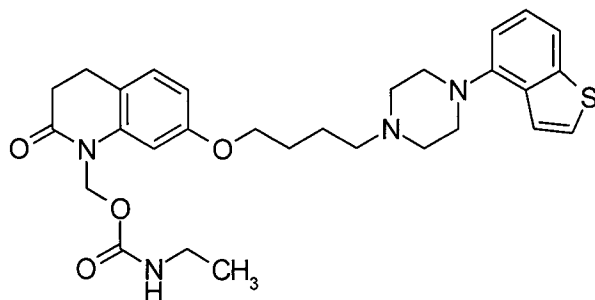
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,72-1,84 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,56 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,70-2,80 (4H, m), 3,16-3,26 (4H, m), 4,10 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,26 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,35 (2H, brs), 6,50 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz), 6,88-6,95 (2H, m), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 9,5$ Hz)

[0426]

Ejemplo 51

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-etilcarbámico

[0427]



[0428]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,69-1,80 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,61-2,79 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,09-3,31 (6H, m), 4,00 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,73-4,84 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd,

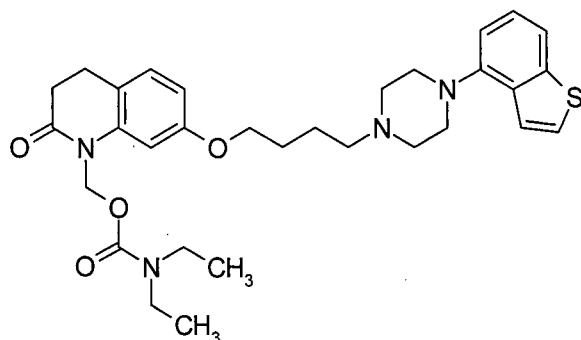
$J = 2,5\text{Hz}, 8,5\text{Hz}), 6,79 (1\text{H}, d, J = 2,0\text{Hz}), 6,90 (1\text{H}, d, J = 7,5\text{Hz}), 7,06 (1\text{H}, d, J = 8,5\text{Hz}), 7,24-7,30 (1\text{H}, m), 7,37-7,44 (2\text{H}, m), 7,55 (1\text{H}, d, J = 8,0\text{Hz})$

[0429]

Ejemplo 52

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N,N-dietilcarbámico

[0430]



[0431]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

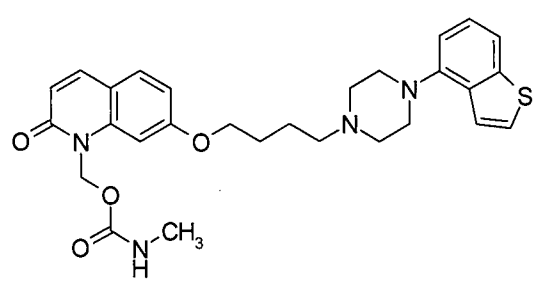
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,00-1,19 (6H, m), 1,66-1,79 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,63-2,78 (6H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,14-3,38 (8H, m), 3,99 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}, 8,5\text{Hz}$), 6,77 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$)

[0432]

Ejemplo 53

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-

metilcarbámico
[0433]



[0434]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

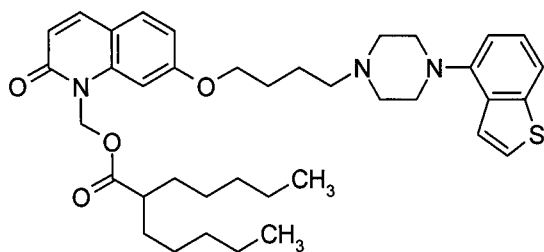
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,73-1,84 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,55 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,66-2,78 (4H, m), {2,82 (s), 2,84 (s) total 3H (1 : 1)}, 3,13-3,26 (4H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,76-4,86 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,5Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0435]

Ejemplo 54

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-pentilheptanoico

[0436]



[0437]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

[0438]

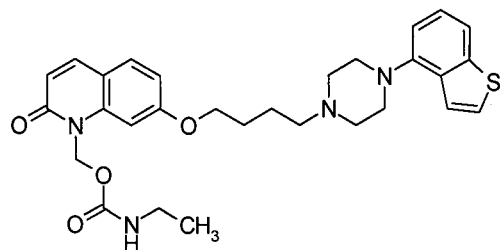
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,80 (t, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,13-1,24 (m, 12H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 4H), 3,13-3,26 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,36 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0439]

Ejemplo 55

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-etilcarbámico

[0440]



[0441]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster

del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

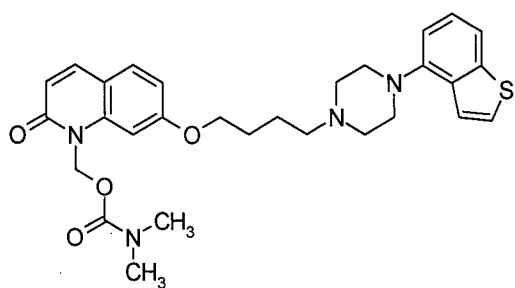
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,66-2,78 (4H, m), 3,13-3,30 (6H, m), 4,12 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,80-4,89 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0442]

Ejemplo 56

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N,N-dimetilcarbámico

[0443]



[0444]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,67-2,78 (4H, m), 2,86 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,15-3,24 (4H, m), 4,10 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 6,35 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, J

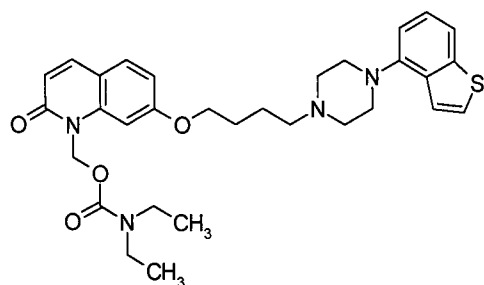
= 2,0Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0445]

Ejemplo 57

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N,N-dietilcarbámico

[0446]



[0447]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

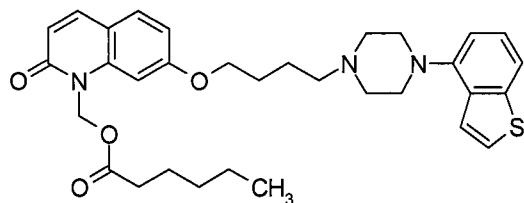
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,01 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,15 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,72-1,82 (2H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,64-2,808 (4H, m), 3,11-3,26 (6H, m), 3,34 (2H, q, J = 7,0Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,0Hz), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,5Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0448]

Ejemplo 58

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido hexanoico

[0449]



[0450]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

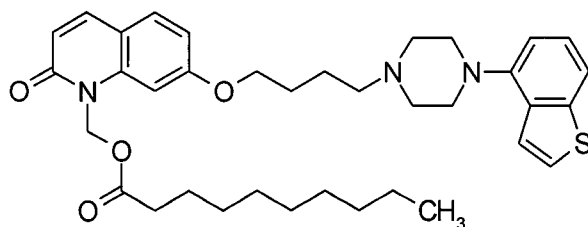
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25-1,33 (m, 4H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,67-2,78 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

[0451]

Ejemplo 59

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido decanoico

[0452]



[0453]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-

il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

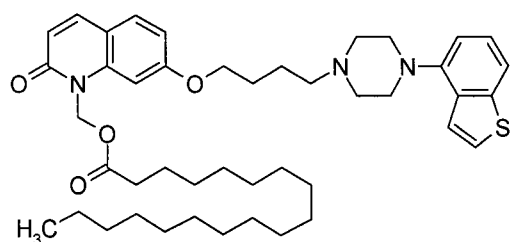
¹H-RMN (CDCl₃) δ:0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17-1,32 (m, 12H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65-2,78 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5Hz, 1H)

[0454]

Ejemplo 60

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido octadecanoico

[0455]



[0456]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ:0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18-1,33 (m, 28H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H),

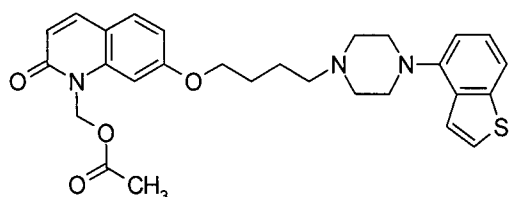
7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

[0457]

Ejemplo 61

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido acético

[0458]



[0459]

Éster 7-(4-clorobutoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido acético (299 mg), clorhidrato de 1-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazina (235 mg), carbonato de potasio (319 mg) y yoduro de sodio (152 mg) se suspendieron en DMF (5 ml) y esto se agitó a 70 °C durante 3 hr y luego a 80 °C durante 4 hr. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (hexano:acetato de etilo = 1:0 a 1:9) y posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice básica y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (132 mg) en forma de un sólido amorfo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,73-1,83 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,54 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,68-2,77 (m, 4H), 3,15-3,24 (m, 4H), 4,09 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H),

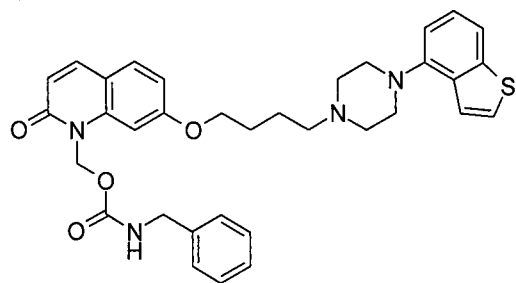
7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

[0460]

Ejemplo 62

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-bencilcarbámico

[0461]



[0462]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

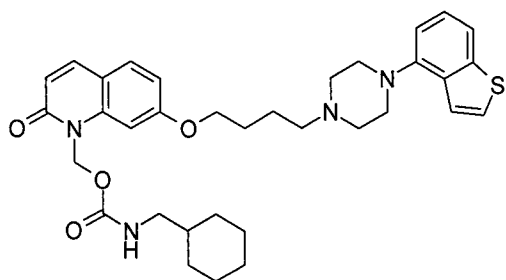
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,69-1,80 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,64-2,77 (4H, m), 3,11-3,24 (4H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,41 (2H, t, J = 6,0Hz), 5,26 (1H, t, J = 6,0Hz), 6,37 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,5Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,0Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,23-7,34 (6H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,43 (1H, J = 8,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0463]

Ejemplo 63

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-ciclohexilmetilcarbámico

[0464]



[0465]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

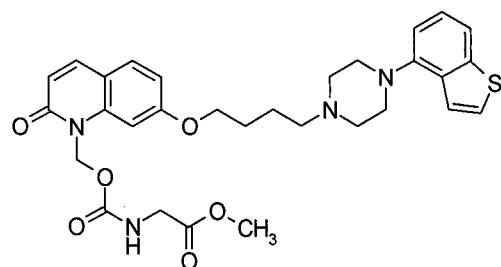
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,83-0,97 (2H, m), 1,02-1,28 (3H, m), 1,36-1,50 (1H, m), 1,54-1,84 (7H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,65-2,81 (4H, m), 3,05 (2H, t, $J = 6,5\text{Hz}$), 3,13-3,27 (4H, m), 4,11 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,90 (1H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,16 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0466]

Ejemplo 64

Síntesis de éster metílico del ácido {7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetoxycarbonilamino}acético

[0467]



[0468]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

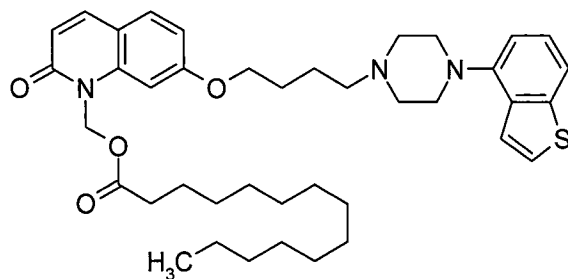
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,73-1,84 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,66-2,81 (4H, m), 3,12-3,27 (4H, m), 3,74 (3H, s), 4,00 (2H, d, J = 5,5Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,0Hz), 5,34-5,44 (1H, m), 6,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,5Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0469]

Ejemplo 65

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetradecanoico

[0470]



[0471]

De la misma manera que en el Ejemplo 61, se obtuvo el compuesto del título.

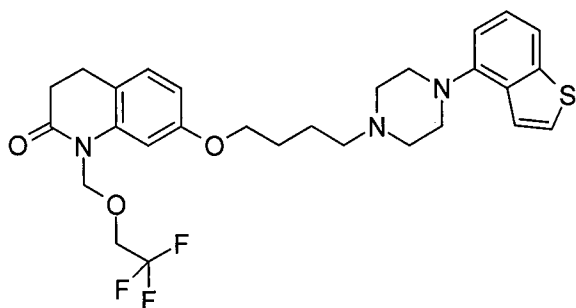
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,18-1,33 (m, 20H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0472]

Ejemplo 66

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

[0473]



[0474]

2,2,2-Trifluoroetanol (0,10 ml) se disolvió en THF anhidro (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno e hidruro de sodio (aproximadamente 55% de aceite) (60 mg) se añadió bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución obtenida se enfrió con hielo otra vez, bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución (3 ml) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster

fenil éster del ácido carbónico (0,25 g) obtenido en el Ejemplo 5 en THF anhidro se añadió usando una cánula. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió agua helada para discontinuar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por filtración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (90 mg) en forma de un aceite incoloro.

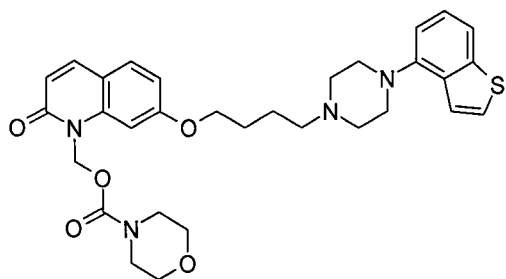
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,69-1,93 (4H, m), 2,47-2,56 (2H, m), 2,64-2,76 (6H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 3,93-4,14 (4H, m), 5,42 (2H, s), 6,61 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (2H, m), 7,05 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,24-7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$)

[0475]

Ejemplo 67

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido morfolin-4-carboxílico

[0476]



[0477]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en

138

el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

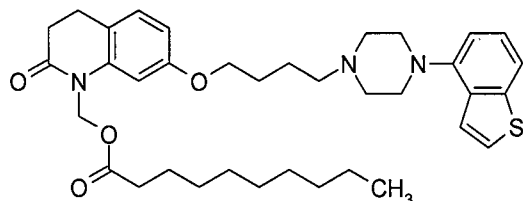
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,66-2,80 (4H, m), 3,16-3,34 (4H, m), 3,37-3,73 (8H, m), 4,10 (2H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 6,37 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,09 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,45 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0478]

Ejemplo 68

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido decanoico

[0479]



[0480]

De la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

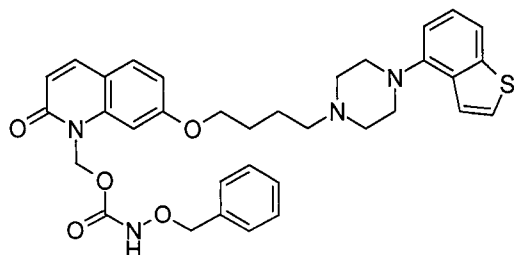
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H), 1,20-1,34 (m, 12H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,6\text{ Hz}$, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,2, 8,1\text{ Hz}$, 1H), 6,62 (d, $J = 2,2\text{ Hz}$, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9\text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H)

[0481]

Ejemplo 69

~~130~~
139

Síntesis de benciloxicarbamato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetilo
[0482]



[0483]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

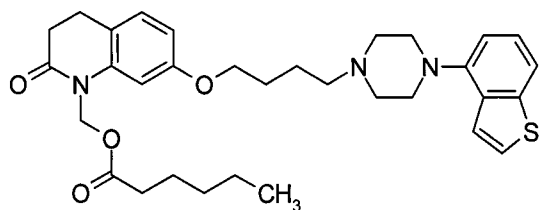
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,67-1,79 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,49 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,60-2,74 (4H, m), 3,07-3,21 (4H, m), 4,05 (2H, d, J = 6,0Hz), 4,85 (2H, s), 6,37 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,80-6,88 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,23-7,45 (9H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,58 (1H, d, J = 9,5Hz), 8,11 (1H, s)

[0484]

Ejemplo 70

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido hexanoico

[0485]



[0486]

De la misma manera que en el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto del título.

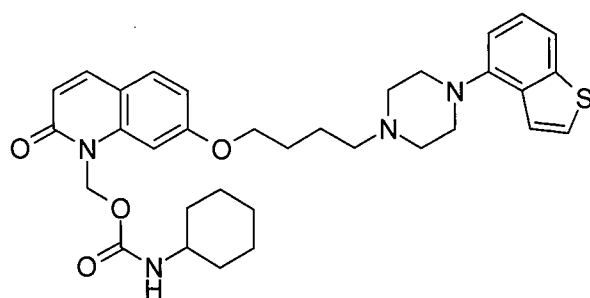
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,26-1,34 (m, 4H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

[0487]

Ejemplo 71

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-ciclohexilcarbámico

[0488]



[0489]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,02-1,22 (3H, m), 1,24-1,41 (2H, m), 1,52-1,97 (9H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,64-2,82 (4H, m), 3,11-3,28 (4H, m), 3,45-3,59 (1H, m), 4,11 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,83 (1H, d, J = 8,0Hz), 6,31 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,5Hz), 6,89 (1H,

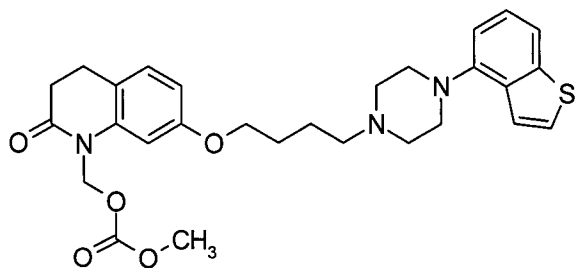
140
141
d, J = 7,5Hz), 7,14 (1H, brs), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0490]

Ejemplo 72

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster metil éster del ácido carbónico

[0491]



[0492]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,68-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,14-3,24 (4H, br), 3,83 (3H, s), 4,00 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,95 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz)

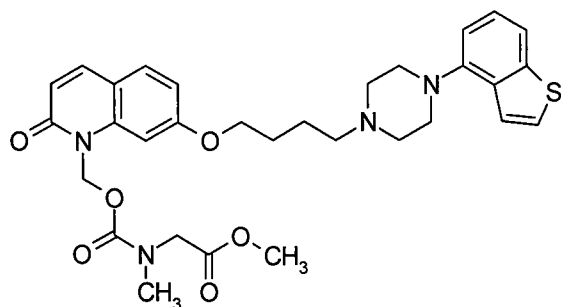
[0493]

Ejemplo 73

Síntesis de éster metílico del ácido ((7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetoxycarbonil}metilamino)acético

[0494]

~~141~~
142



[0495]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,66-2,81 (4H, m), {2,92 (s), 3,02(s) total 3H (1:1)}, 3,14-3,27 (4H, m), {3,53 (s), 3,74 (s) total 3H (1:1)}, 3,91 (1H, s), 4,06 (1H, s), 4,07-4,17 (2H, m), 6,33 (1H, s), 6,38 (1H, s), {6,50 (d, J = 9,5Hz), 6,52 (d, J = 9,5Hz total 1H (1:1)}, 6,80-6,86 (1H, m), {6,88 (brs), 6,90 (brs) total 1H (1:1)}, {6,98 (d, J = 2,0Hz), 7,06 (d, J = 2,0Hz) total 1H (1:1)}, 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), {7,61 (d, J = 9,5Hz), 7,63 (d, J = 9,0Hz) total 1H (1:1)}

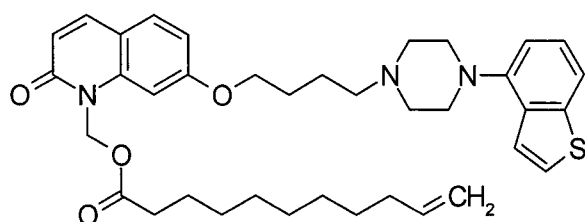
[0496]

Ejemplo 74

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido undec-10-enoico

[0497]

~~142~~
143



[0498]

De la misma manera que en el Ejemplo 61, se obtuvo el compuesto del título.

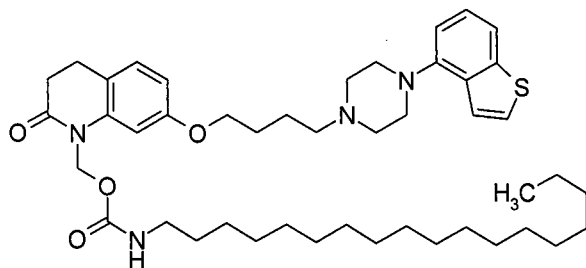
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,19-1,38 (m, 10H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,15-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,88-4,94 (m, 1H), 4,94-5,02 (m, 1H), 5,73-5,85 (m, 1H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0499]

Ejemplo 75

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-octadecilcarbámico

[0500]



[0501]

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,16-1,35 (30H,

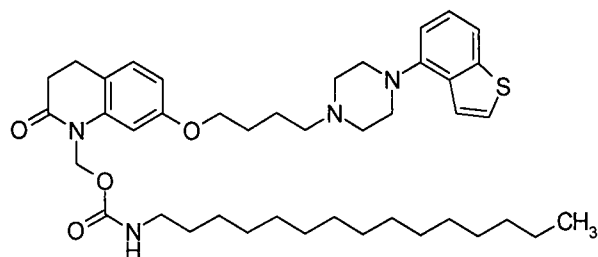
143
144

m), 1,42-1,54 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,62-2,78 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,12-3,27 (6H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,79 (1H, t, J = 5,5Hz), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 2,5Hz, 8,0Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz)
[0502]

Ejemplo 76

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-pentadecilcarbámico

[0503]



[0504]

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,16-1,35 (24H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,63-2,77 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,14-3,25 (6H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,80 (1H, t, J = 5,5Hz), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 2,5Hz, 8,0Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,41 (1H, dd, J = 0,5Hz, J = 5,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz)

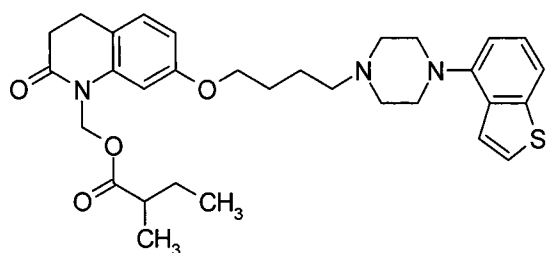
[0505]

Ejemplo 77

~~144~~
145

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-metilbutírico

[0506]



[0507]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

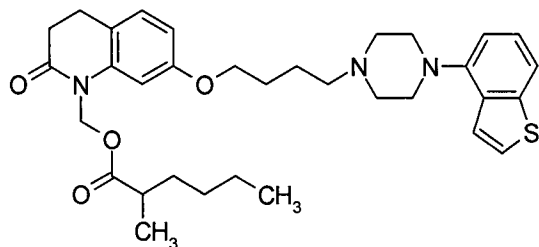
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,64-1,92 (m, 5H), 2,43 (m, 1H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0508]

Ejemplo 78

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-metilhexanoico

[0509]



[0510]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo

445
146

el compuesto del título.

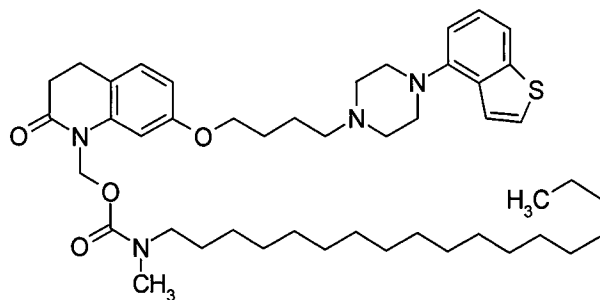
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,23-1,32 (m, 4H), 1,36-1,48 (m, 1H), 1,58-1,79 (m, 3H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,43-2,56 (m, 3H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0511]

Ejemplo 79

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-metil-N-octadecilcarbámico

[0512]



[0513]

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,10-1,34 (30H, m), 1,38-1,57 (2H, m), 1,68-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,63-2,79 (6H, m), 2,81-2,95 (5H, m), 3,13-3,31 (6H, m), 3,99 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)

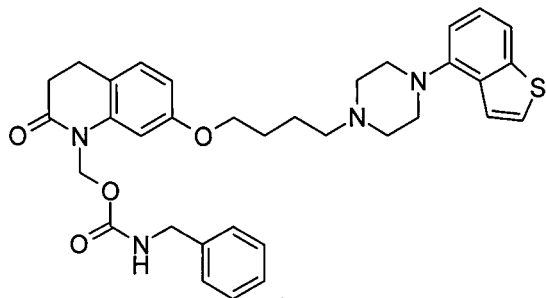
[0514]

Ejemplo 80

746
147

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-bencilcarbámico

[0515]



[0516]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

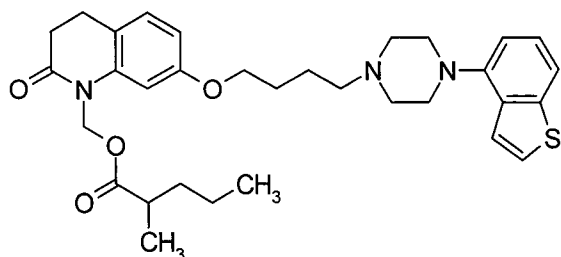
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,69-1,89 (4H, m), 2,51 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,63-2,77 (6H, m), 2,86 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 3,13-3,25 (4H, m), 3,98 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,40 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 5,10-5,18 (1H, m), 5,97 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,80 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,23-7,35 (6H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$)

[0517]

Ejemplo 81

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-metilpentanoico

[0518]



[0519]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

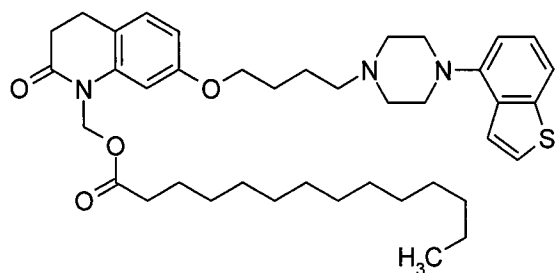
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,28-1,46 (m, 3H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,45-2,56 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,12-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,56-6,62 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0520]

Ejemplo 82

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetradecanoico

[0521]



[0522]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,20-1,33 (m,

148
149

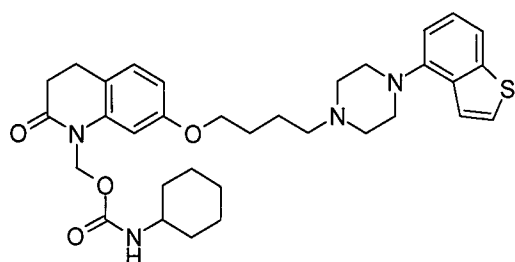
20H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

[0523]

Ejemplo 83

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-ciclohexilcarbámico

[0524]



[0525]

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

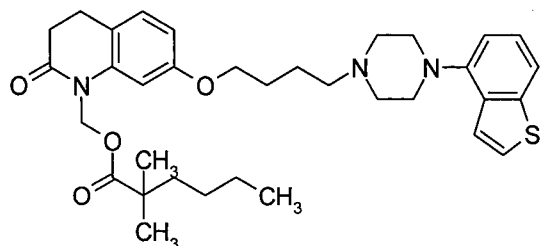
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,05-1,21 (4H, m), 1,25-1,43 (2H, m), 1,63-1,93 (8H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,14-3,26 (4H, m), 3,46-3,58 (1H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,71 (1H, d, J = 8,0Hz), 5,91 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,0Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,90 (1H, dd, J = 0,5Hz, J = 7,5Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,41 (1H, dd, J = 0,5Hz, J = 5,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz)

[0526]

Ejemplo 84

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetilhexanoico

[0527]



[0528]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

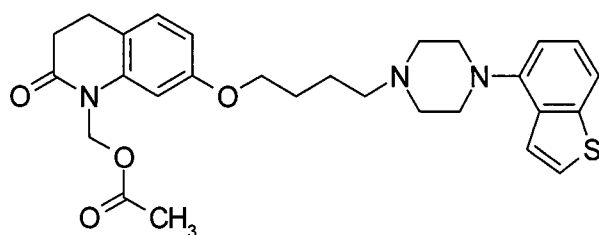
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,84 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,14-1,29 (m, 4H), 1,17 (s, 6H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,15-3,23 (m, 4H), 3,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0529]

Ejemplo 85

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido acético

[0530]



[0531]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo

130
151

el compuesto del título.

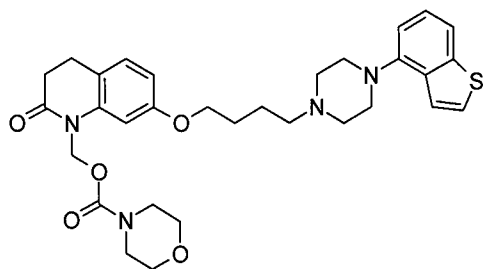
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,64-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,53 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0532]

Ejemplo 86

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido morfolin-4-carboxílico

[0533]



[0534]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 3,38-3,55 (4H, m), 3,56-3,74 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 5,94 (2H, s), 6,60 (1H, dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,5$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,39 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 0,5$ Hz, $J =$

151
152

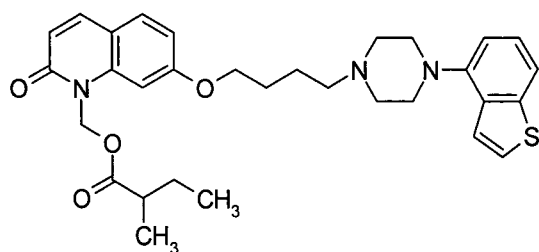
5,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz)

[0535]

Ejemplo 87

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-metilbutírico

[0536]



[0537]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

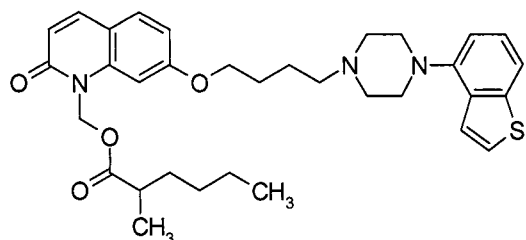
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,60-1,81 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,44 (dt, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

[0538]

Ejemplo 88

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-metilhexanoico

[0539]



[0540]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

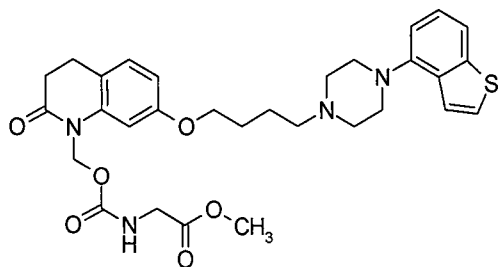
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,81 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,18-1,29 (m, 4H), 1,35-1,47 (m, 1H), 1,59-1,81 (m, 3H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,44-2,58 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0541]

Ejemplo 89

Síntesis de éster metílico del ácido {7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonilamino}acético

[0542]



[0543]

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,70-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,89 (2H,

153
154

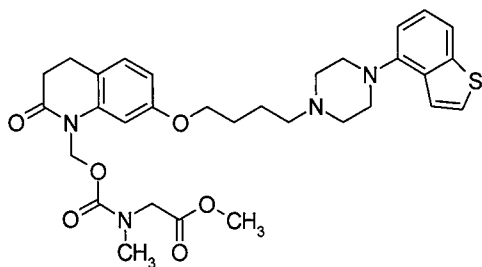
m), 3,14-3,24 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,97-4,05 (4H, m), 4,34 (1H, t, J = 5,0Hz), 5,95 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,5Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz)

[0544]

Ejemplo 90

Síntesis de éster metílico del ácido ({7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonil}metilamino)acético

[0545]



[0546]

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

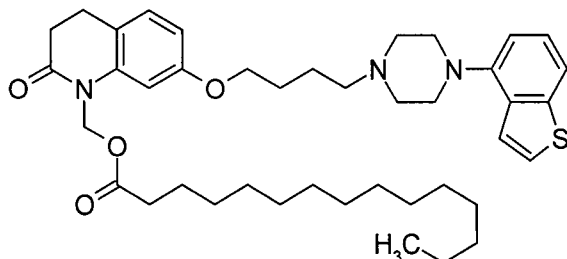
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,70-1,79 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,49-2,57 (2H, m), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), {3,64 (s), 3,75 (s) total 3H (1:1)}, 3,14-3,25 (4H, m), {3,64 (s), 3,75 (s) total 3H (1:1)}, 3,93 (s, 1H), 3,97-4,04 (2H, m), 4,06 (1H, s), 5,91 (1H, s), 5,96 (1H, s), 6,56-6,63 (1H, m), {6,68 (d, J = 2,0Hz), 6,77 (d, J = 2,0Hz) total 1H (1:1)}, 6,90 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0Hz, J = 8,0Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz)

[0547]

Ejemplo 91

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido pentadecanoico

[0548]



[0549]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

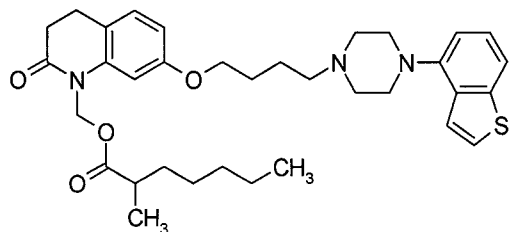
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,17-1,35 (m, 22H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,76 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,59 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0550]

Ejemplo 92

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-metilheptanoico

[0551]



[0552]

185
156

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

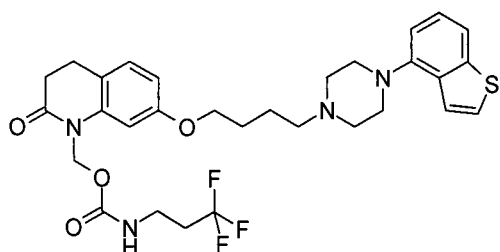
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,19-1,34 (m, 6H), 1,34-1,47 (m, 1H), 1,60-1,79 (m, 3H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,42-2,56 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,12-3,26 (m, 4H), 3,97 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0553]

Ejemplo 93

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-(3,3,3-trifluoropropil)carbámico

[0554]



[0555]

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,29-2,43 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,61-2,77 (6H, m), 2,79-2,89 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,46 (2H, dt, $J = 6,5$ Hz, $J = 6,5$ Hz), 3,99 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,20 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 8,5$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)

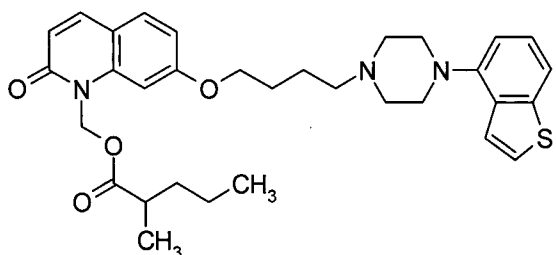
[0556]

156
157

Ejemplo 94

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-metilpentanoico

[0557]



[0558]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,23-1,45 (m, 3H), 1,59-1,82 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 3H), 2,65-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

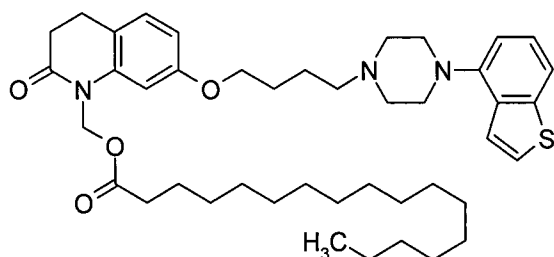
[0559]

Ejemplo 95

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido heptadecanoico

[0560]

157
158



[0561]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

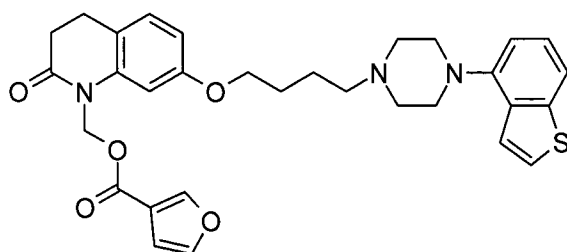
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,16-1,35 (m, 26H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0562]

Ejemplo 96

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido furan-3-carboxílico

[0563]



[0564]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,64-1,77 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H),

158
159

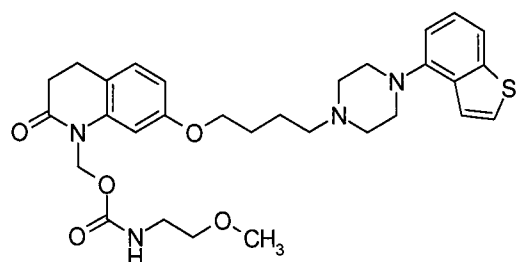
2,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,63-2,75 (m, 6H), 2,85-2,92 (m, 2H), 3,12-3,23 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,09 (brs, 2H), 6,60 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01-8,05 (m, 1H)

[0565]

Ejemplo 97

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-(2-metoxietil)carbámico

[0566]



[0567]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,69-1,91 (4H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,62-2,78 (6H, m), 2,81-2,91 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,33 (3H, s), 3,35-3,48 (4H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,0Hz), 5,12-5,21 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,0Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz)

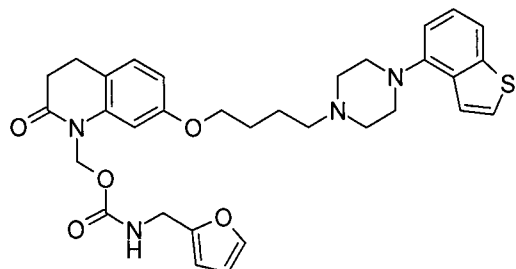
[0568]

159
160

Ejemplo 98

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-furan-2-il-N-metilcarbámico

[0569]



[0570]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 5 y de la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,69-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,62-2,77 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,12-3,27 (4H, m), 3,99 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,39 (2H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 5,11-5,19 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,23 (1H, brs), 6,30 (1H, brs), 6,59 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,77 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,34 (1H, brs), 7,38 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$)

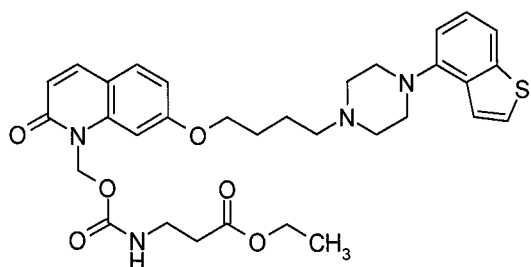
[0571]

Ejemplo 99

Síntesis de éster etílico del ácido 3-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonilamino}-propiónico

[0572]

160
161



[0573]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

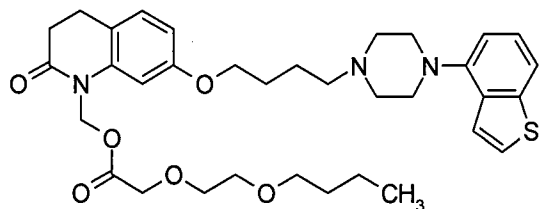
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,73-1,83 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,49-2,59 (4H, m), 2,66-2,80 (4H, m), 3,15-3,27 (4H, m), 3,45-3,53 (2H, m), 4,07-4,15 (4H, m), 5,36-5,43 (1H, m), 6,32 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,5Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0574]

Ejemplo 100

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (2-butoxi)acético

[0575]



[0576]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo

761
162

el compuesto del título.

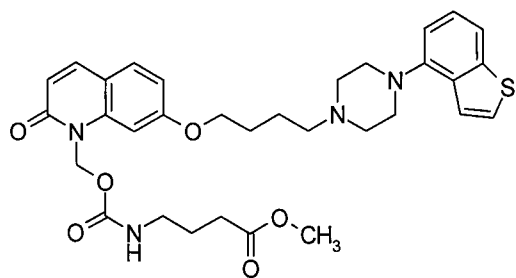
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,53 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,45 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 5,99 (brs, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0577]

Ejemplo 101

Síntesis de éster metílico del ácido 4-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonilamino}butírico

[0578]



[0579]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico sintetizado de la misma manera que en el documento Ejemplo 7 y de la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,73-1,95 (6H, m), 2,36 (2H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,66-2,80 (4H, m), 3,116-3,31 (6H, m), 3,64 (3H, s), 4,11 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$) 5,06 (1H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 6,32 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J =$

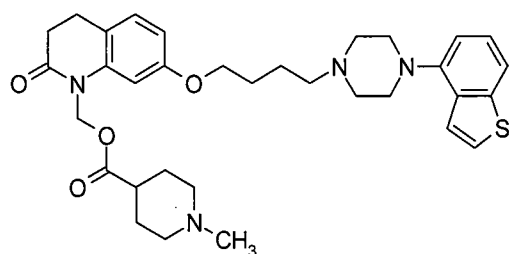
7,5Hz), 7,12 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0580]

Ejemplo 102

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico

[0581]



[0582]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,58-2,06 (m, 10H), 2,04 (s, 3H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,63-2,82 (m, 8H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 5,93 (brs, 2H), 6,56-6,62 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

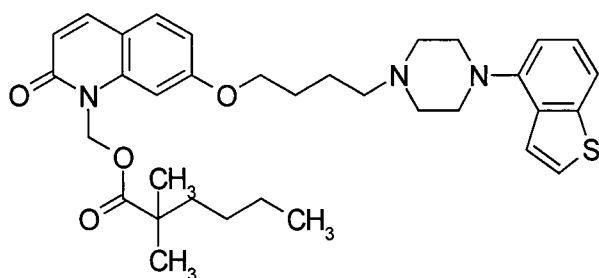
[0583]

Ejemplo 103

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetilhexanoico

[0584]

263
164



[0585]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

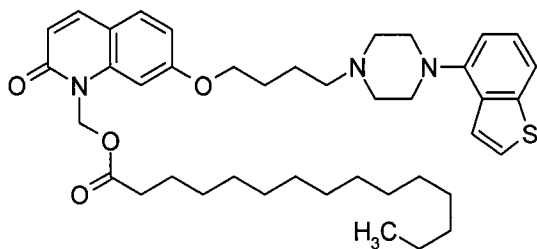
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,77 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,09-1,20 (m, 10H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,68-1,95 (m, 4H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,66-2,78 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,37 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0586]

Ejemplo 104

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido pentadecanoico

[0587]



[0588]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,16-1,34 (m, 22H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m,

165
~~164~~

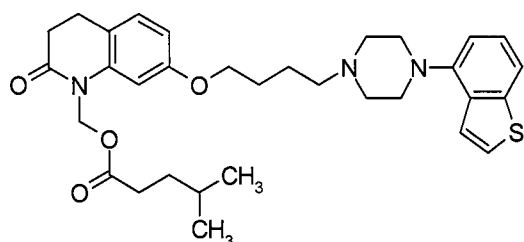
2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65-2,79 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

[0589]

Ejemplo 105

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 4-metilpentanoico

[0590]



[0591]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,51-1,63 (m, 3H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

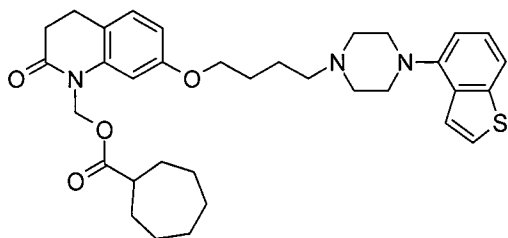
[0592]

Ejemplo 106

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido cicloheptancarboxílico

[0593]

166
265



[0594]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

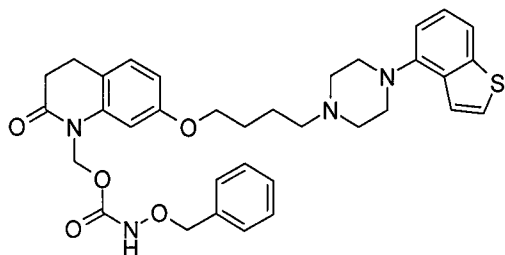
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,40-1,59 (m, 6H), 1,64-1,79 (m, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,48-2,59 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

[0595]

Ejemplo 107

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido benciloxicarbámico

[0596]



[0597]

De la misma manera que en el Ejemplo 9, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,67-1,89 (4H, m), 2,51 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,61-2,76 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,10-3,23 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,87 (2H, s), 6,00 (2H,

2456
167

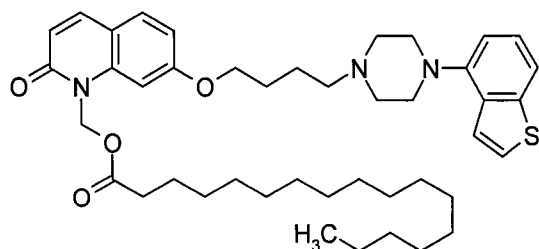
s), 6,60 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,73 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,24-7,42 (8H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,59 (1H, brs)

[0598]

Ejemplo 108

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido heptadecanoico

[0599]



[0600]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,9\text{ Hz}$, 3H), 1,17-1,33 (m, 26H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 2,67-2,77 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6\text{ Hz}$, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H)

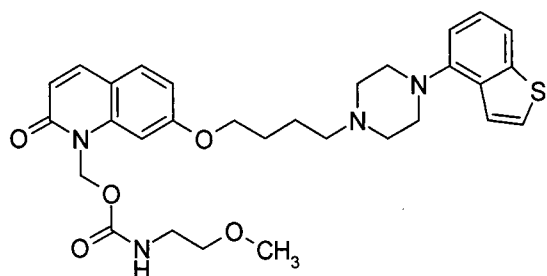
[0601]

Ejemplo 109

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-(2-metoxietil)carbámico

[0602]

767
168



[0603]

De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

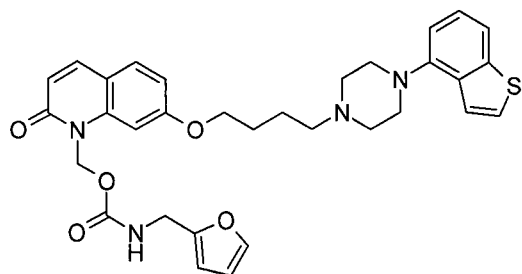
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,73-1,83 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,67-2,80 (4H, m), 3,16-3,25 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,36-3,47 (4H, m), 4,11 (2H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 5,17-5,24 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,13 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0604]

Ejemplo 110

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-furan-2-il-N-metilcarbámico

[0605]



[0606]

De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,71-1,82 (2H, m), 1,83-1,96 (2H, m),

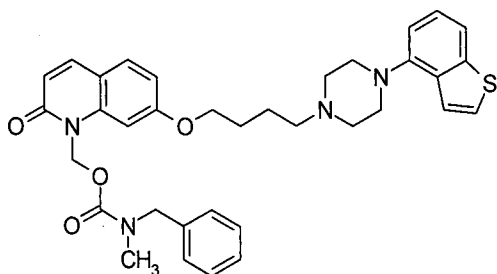
160
169

2,54 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,65-2,80 (4H, m), 3,13-3,28 (4H, m), 4,10 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,39 (2H, d, J = 6,0Hz), 5,19-5,29 (1H, m), 6,21 (1H, d, J = 3,0Hz), 6,30 (1H, d, J = 3,0Hz), 6,36 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,5Hz), 6,87-6,91 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,33 (1H, brs), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,5Hz)
[0607]

Ejemplo 111

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-bencil-N-metilcarbámico

[0608]



[0609]

De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,69-1,79 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,0Hz), 2,64-2,76 (4H, m), {2,80 (s), 2,93 (s) total 3H (1:1)}, 3,13-3,25 (4H, m), 4,02 (1H, t, J = 6,0Hz), 4,08 (1H, t, J = 6,0Hz), 4,37 (1H, s), 4,52 (1H, s), 6,41 (1H, s), 6,43 (1H, s), 6,52 (1H, dd, J = 8,5Hz, J = 8,5Hz), 6,80-6,91 (2H, m), {6,99-7,09 (m), 7,14-7,19 (m) total 3H (1:1)}, 7,21-7,35 (4H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,62 (1H, dd, J = 9,0Hz, J = 9,0Hz)

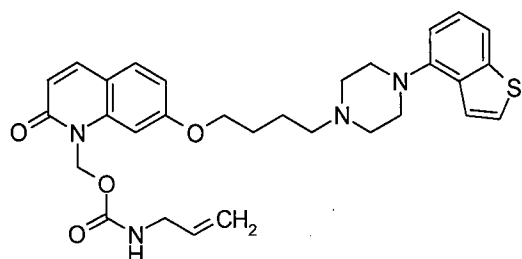
[0610]

Ejemplo 112

169.
170

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-alilcarbámico

[0611]



[0612]

De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

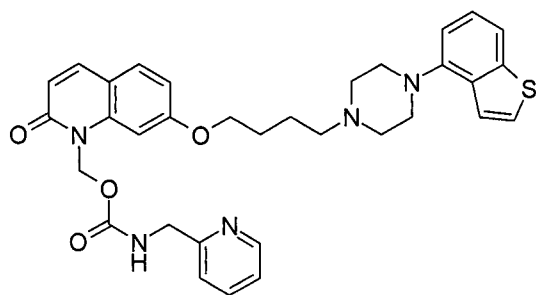
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,73-1,83 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,64-2,80 (4H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,84 (2H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,91-5,01 (1H, m), 5,08-5,24 (2H, m), 5,77-5,90 (1H, m), 6,35 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,14 (1H, brs), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0613]

Ejemplo 113

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico de ácido N-piridin-2-il-N-metilcarbámico

[0614]



171
~~170~~

[0615]

De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

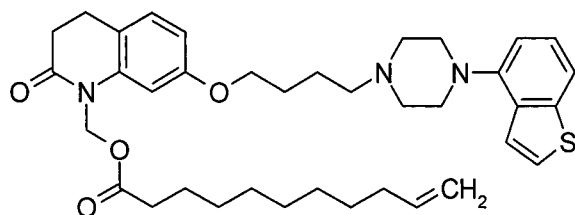
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,64-1,81 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,66-2,80 (4H, m), 3,12-3,25 (4H, m), 4,08 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,53 (2H, d, $J = 5,0\text{Hz}$), 6,01 (1H, t, $J = 5,0\text{Hz}$), 6,38 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,03-7,19 (2H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,59-7,67 (2H, m), 8,40-8,57 (1H, m)

[0616]

Ejemplo 114

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido undec-10-enoico

[0617]



[0618]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,21-1,40 (m, 10H), 1,54-1,68 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 9,5\text{ Hz}$, 2H), 2,52 (t, $J = 7,4\text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,76 (m, 6H), 2,83-2,96 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,3\text{ Hz}$, 2H), 4,89-4,94 (m, 1H), 4,94-5,02 (m, 1H), 5,73-5,86 (m, 1H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9\text{ Hz}$, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 7,9\text{ Hz}$,

171
172

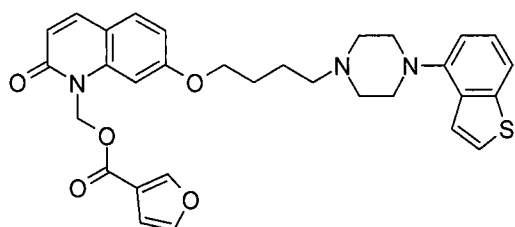
1H)

[0619]

Ejemplo 115

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido furan-3-carboxílico

[0620]



[0621]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,67-1,81 (m, 2H), 1,81-1,97 (m, 2H), 2,52 (dd, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,62-2,78 (m, 4H), 3,11-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,51 (brs, 2H), 6,54 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,01-8,04 (m, 1H)

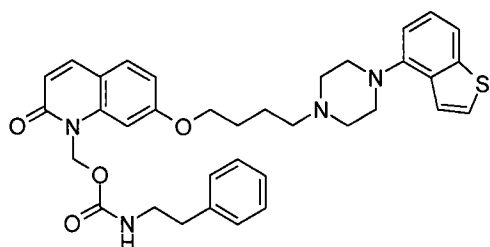
[0622]

Ejemplo 116

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-fenetilcarbámico

[0623]

172
173



[0624]

De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

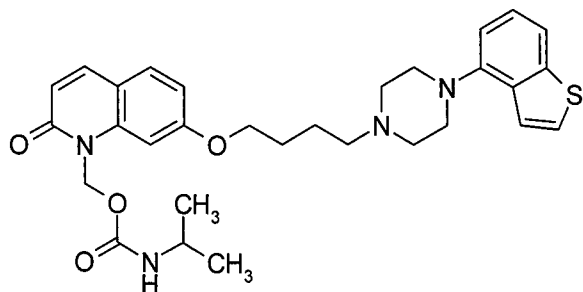
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,71-1,82 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,63-2,77 (4H, m), 2,81 (2H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,13-3,26 (4H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 4,11 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,90 (1H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 6,32 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,12-7,34 (7H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0625]

Ejemplo 117

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-isopropil-carbámico

[0626]



[0627]

De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,15 (6H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,66-2,78 (4H, m), 3,12-3,26 (4H, m), 3,78-3,90 (1H, m), 4,10 (2H, d,

173
174

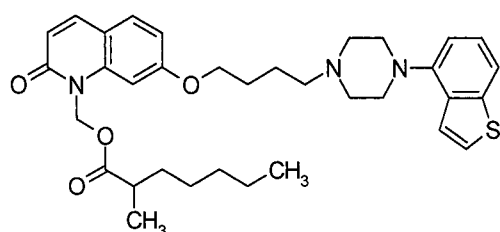
J = 6,0Hz), 4,93 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,29 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,82 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,5Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,13 (1H, brs), 7,26 (1H, dd, J = 8,0Hz, J = 8,0Hz), 7,35-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0628]

Ejemplo 118

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-metilheptanoico

[0629]



[0630]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17-1,30 (m, 6H), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,58-1,71 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 2H), 2,43-2,58 (m, 3H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,35 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

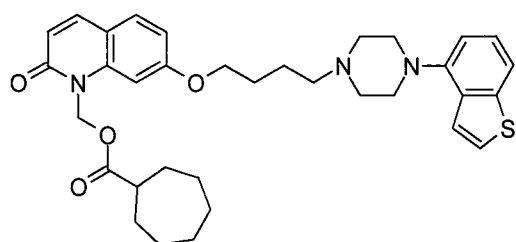
[0631]

Ejemplo 119

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido cicloheptancarboxílico

174
175

[0632]



[0633]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

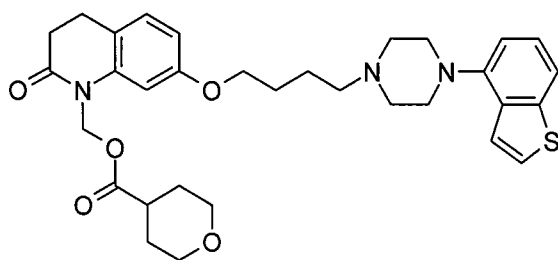
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,37-1,58 (m, 6H), 1,62-1,81 (m, 6H), 1,84-1,97 (m, 4H), 2,50-2,58 (m, 3H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0634]

Ejemplo 120

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetrahidropiran-4-carboxílico

[0635]



[0636]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,69-1,90 (m, 8H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m,

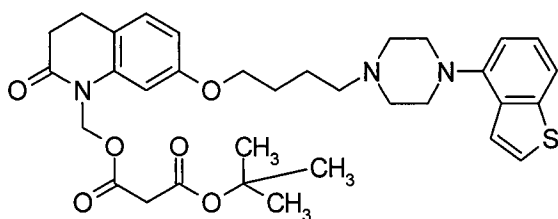
2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,90-4,01 (m, 4H), 5,94 (brs, 2H), 6,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

[0637]

Ejemplo 121

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster ter-butil éster de ácido malónico

[0638]



[0639]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 9H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,52 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,96 (brs, 2H), 6,00 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

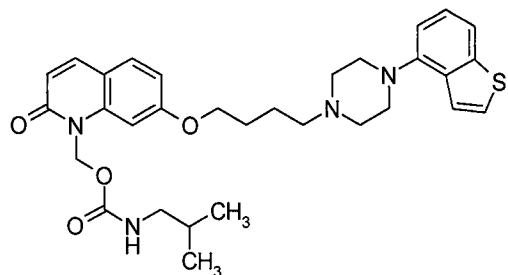
[0640]

Ejemplo 122

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-isobutilcarbámico

[0641]

176
177



[0642]

De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

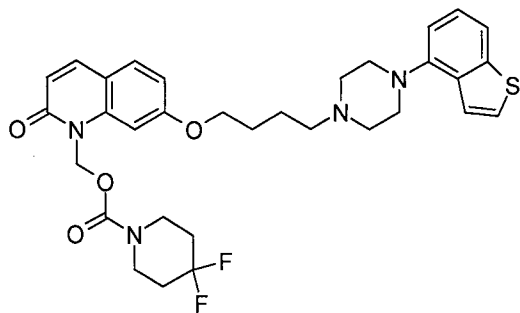
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,86-0,93 (6H, m), 1,69-1,82 (3H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,65-2,78 (4H, m), 3,03 (2H, t, $J = 6,5\text{Hz}$), 3,13-3,25 (4H, m), 4,10 (2H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 5,09 (1H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 6,32 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,82 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (1H, m), 7,13 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0643]

Ejemplo 123

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 4,4-difluoropiperidin-1-carboxílico

[0644]



[0645]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

~~177~~
178

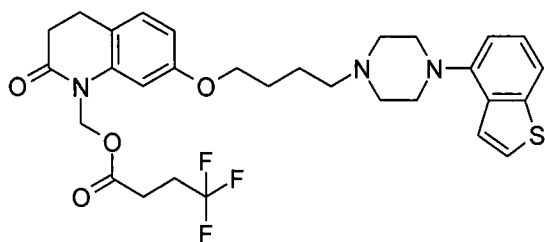
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,72-2,07 (8H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,64-2,78 (4H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 3,48-3,71 (4H, m), 4,10 (2H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,85 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,27 (1H, dd, $J = 8,0\text{Hz}$, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,39 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,45 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0646]

Ejemplo 124

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 4,4,4-trifluorobutírico

[0647]



[0648]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

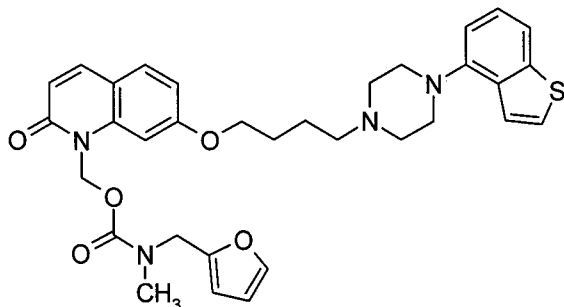
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,43-2,57 (m, 4H), 2,62-2,77 (m, 8H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 5,95 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H)

[0649]

Ejemplo 125

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-furan-2-ilmetil-N-metilcarbámico

[0650]



[0651]

De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

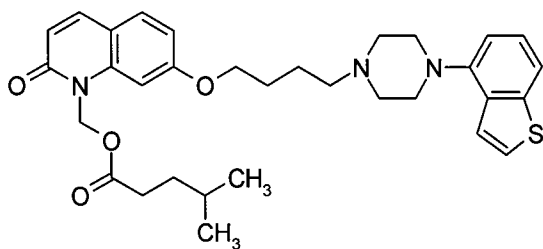
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,69-1,82 (2H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,65-2,78 (4H, m), {2,84 (s), 2,97 (s) total 3H (1:1)}, 3,13-3,26 (4H, m), 4,05 (1H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,10 (1H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,31 (1H, s), 4,49 (1H, s), {6,02 (d, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,24 (d, $J = 2,5\text{Hz}$) total 1H (1:1)}, {6,17 (brs), 6,32 (brs) total 1H (1:1)}, 6,39 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), {7,02 (brs), 7,12 (brs) total 1H (1:1)}, {7,19 (brs), 7,36 (brs) total 1H (1:1)}, 7,24-7,31 (1H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0652]

Ejemplo 126

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 4-metilpentanoico

[0653]



119
190

[0654]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

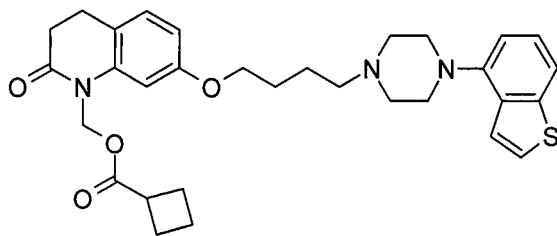
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,50-1,62 (m, 3H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

[0655]

Ejemplo 127

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido ciclobutancarboxílico

[0656]



[0657]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,68-1,79 (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 2H), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 5H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H)

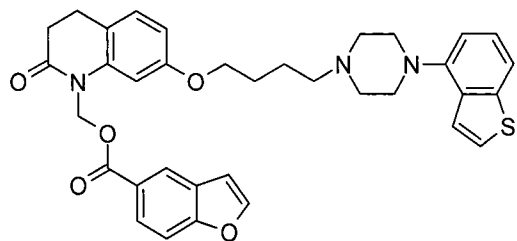
[0658]

100
181

Ejemplo 128

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido benzofuran-5-carboxílico

[0659]



[0660]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,62-1,74 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 2H), 2,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,58-2,71 (m, 4H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,82-2,93 (m, 2H), 3,07-3,20 (m, 4H), 3,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,19 (brs, 2H), 6,61 (dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,7, 8,7$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H)

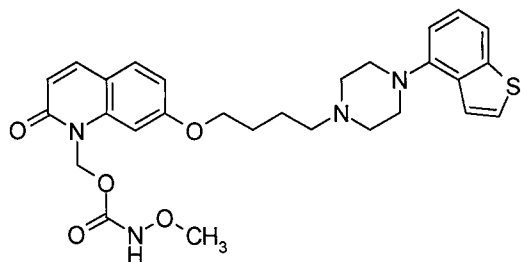
[0661]

Ejemplo 129

Síntesis de ácido (7-{4-[4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi}-2-oxo-2H-quinolin-1-il)metil-N-metoxycarbámico

[0662]

181
182



[0663]

De la misma manera que en el Ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título.

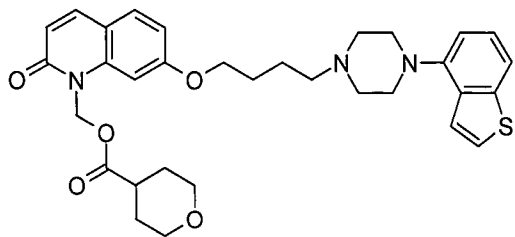
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,65-2,79 (4H, m), 3,13-3,26 (4H, m), {3,51(s), 3,73 (s) total 3H (1:3)}, 4,07-4,17 (2H, m), {6,33 (s), 6,39 (s) total 2H (1:3)}, 6,48-6,53 (1H, m), 6,80-6,88 (2H, m), {7,05 (d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,13 (d, $J = 2,0\text{Hz}$) total 1H (3:1)}, 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), {7,58 (brs), 7,83 (brs) total 1H (1:3)}, 7,62 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0664]

Ejemplo 130

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetrahidropiran-4-carboxílico

[0665]



[0666]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,71-1,95 (m, 8H), 2,54 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m,

102
183

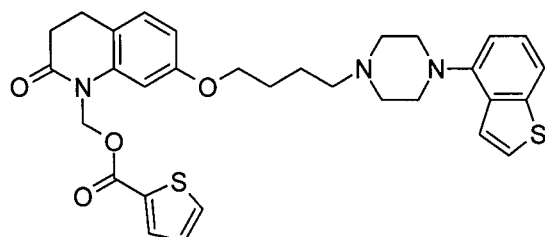
4H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,93 (dt, $J = 3,6, 7,6$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,35 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0667]

Ejemplo 131

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tiofen-2-carboxílico

[0668]



[0669]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,66-1,76 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 2,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,62-2,76 (m, 6H), 2,85-2,92 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,14 (brs, 2H), 6,61 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,82 (dd, $J = 1,2, 3,8$ Hz, 1H)

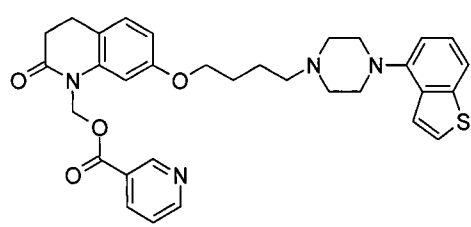
[0670]

Ejemplo 132

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido nicotínico

[0671]

103
184



[0672]

De la misma manera que en el Ejemplo 48, se obtuvo el compuesto del título.

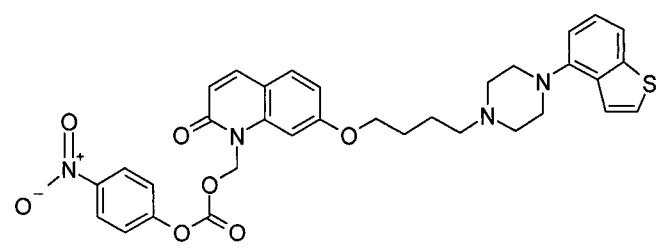
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,64-1,76 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 2H), 2,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61-2,78 (m, 6H), 2,87-2,94 (m, 2H), 3,10-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,19 (brs, 2H), 6,62 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (ddd, J = 2,0, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 1,7 Hz, 4,9 Hz, 1H), 9,21-9,25 (m, 1H)

[0673]

Ejemplo 133

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster 4-nitrofenil éster de ácido carbónico

[0674]



[0675]

7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2,0 g) se suspendió en THF anhidro (40 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió hidruro de sodio (aproximadamente 55% de aceite) (0,22 g). La mezcla

184
185

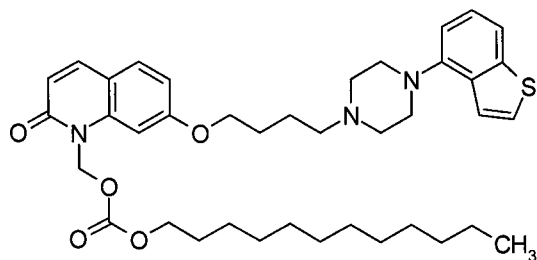
se calentó a reflujo durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución obtenida se enfrió hasta se enfrió hasta -70°C y una solución (20 ml) de clorometil-4-nitrofenilcarbonato (1,50 g) en THF anhidro con cánula. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción para discontinuar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por filtración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el componente (valor R_f : 0,62, acetato de etilo, 0,67 g) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido. El compuesto obtenido se usó para la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

[0676]

Ejemplo 134

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster dodecil éster del ácido carbónico

[0677]



[0678]

1-Dodecanol (0,10 g) se disolvió en THF anhidro (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió hidruro de sodio (aproximadamente 55% de aceite) (25 mg) bajo enfriamiento con hielo con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min

bajo una atmósfera de nitrógeno y ten la mezcla se enfrió con hielo. A la mezcla se añadió una solución (5 ml) de carbónico 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster 4-nitrofenil éster obtenido en el Ejemplo 133 (0,33 g) en THF anhidro usando una cánula. Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 2 hr y a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción para discontinuar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por filtración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (0,14 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,17-1,38 (18H, m), 1,59-1,70 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,69-2,78 (4H, m), 3,16-3,24 (4H, m), 4,10 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,5Hz), 6,35 (2H, brs), 6,50 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,0Hz, J = 8,5Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,5Hz)

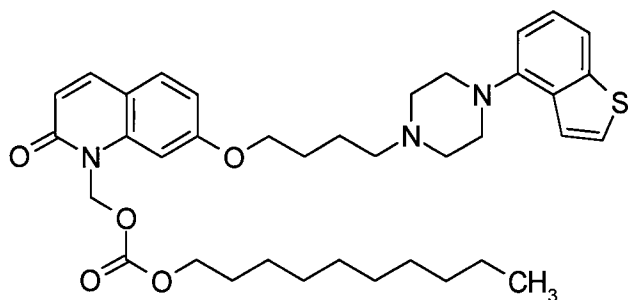
[0679]

Ejemplo 135

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster decil éster de ácido carbónico

[0680]

186
187



[0681]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

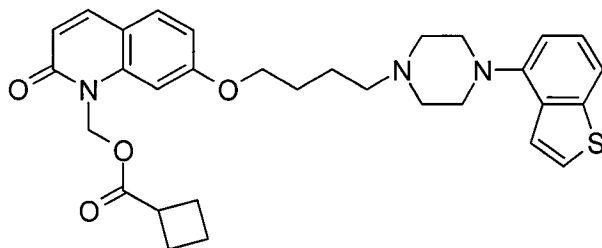
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,17-1,38 (14H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,64-2,81 (4H, m), 3,12-3,26 (4H, m), 4,07-4,13 (2H, m), 4,18 (2H, t, $J = 6,5\text{Hz}$), 6,35 (2H, brs), 6,50 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,93 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,44 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0682]

Ejemplo 136

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido ciclobutancarboxílico

[0683]



[0684]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

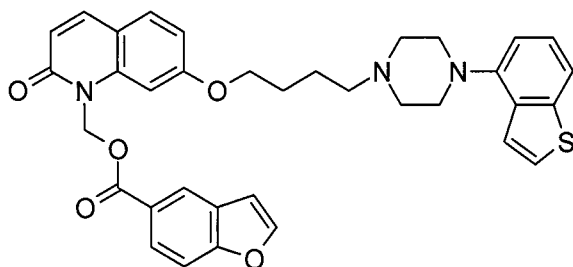
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,66-1,84 (m, 2H), 1,84-2,05 (m, 4H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65-2,80 (m, 4H), 3,12-3,26 (m, 5H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,5$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0685]

Ejemplo 137

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido benzofuran-5-carboxílico

[0686]



[0687]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,66-1,78 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 2,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,59-2,74 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,61 (brs, 2H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz,

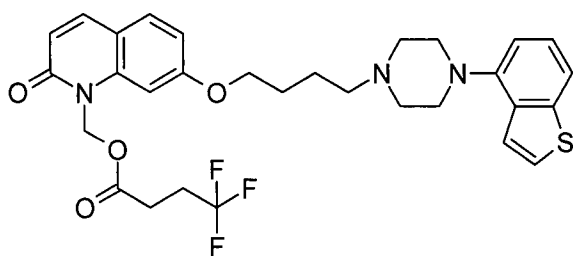
1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,7, 8,7 Hz, 1H),
8,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H)

[0688]

Ejemplo 138

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 4,4,4-trifluorobutírico

[0689]



[0690]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,68-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,43-2,58 (m, 4H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,69-2,79 (m, 4H), 3,14-3,26 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,36 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

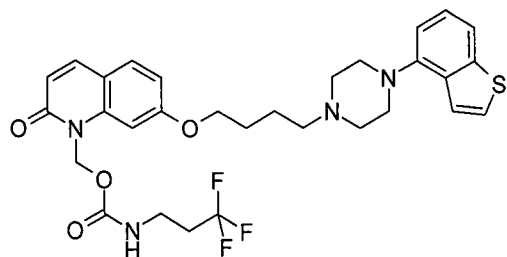
[0691]

Ejemplo 139

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-(3,3,3-trifluoropropil)carbámico

[0692]

189
190



[0693]

De la misma manera que en el Ejemplo 134, se obtuvo el compuesto del título.

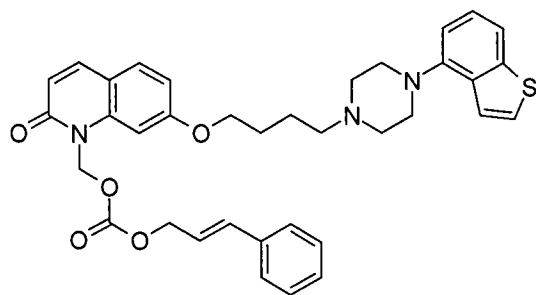
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,72-1,95 (4H, m), 2,30-2,44 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,65-2,82 (4H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,48 (2H, dt, $J = 6,5\text{Hz}$, $J = 6,5\text{Hz}$), 4,04-4,14 (2H, m), 5,32-5,39 (1H, m), 6,31 (2H, s), 6,48 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0694]

Ejemplo 140

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster (E)-3-fenilalil éster del ácido carbónico

[0695]



[0696]

De la misma manera que en el Ejemplo 134, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,69-1,80 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,51 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,63-2,77 (4H, m), 3,12-3,24 (4H,

490
141

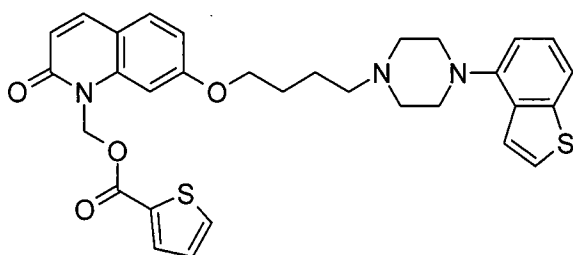
m), 4,05-4,11 (2H, m), 4,34 (1H, dd, $J = 1,0\text{Hz}$, $J = 6,5\text{Hz}$), 4,83 (1H, dd, $J = 1,0\text{Hz}$, $J = 6,5\text{Hz}$), 6,16-6,30 (1H, m), 6,38 (2H, brs), 6,50 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,57-6,70 (1H, m), 6,80-6,85 (1H, m), 6,87 (1H, brd, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,93 (1H, brs), 7,20-7,46 (9H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,59 (1H, dd, $J = 3,5\text{Hz}$, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0697]

Ejemplo 141

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tiofen-2-carboxílico

[0698]



[0699]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,66-1,82 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,77 (m, 4H), 3,12-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 6,52-6,60 (m, 3H), 6,84 (dd, $J = 2,1, 8,6\text{ Hz}$, 1H), 6,89 (d, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,00 (d, $J = 2,1\text{ Hz}$, 1H), 7,07 (dd, $J = 3,8, 4,9\text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,2, 3,8\text{ Hz}$, 1H)

[0700]

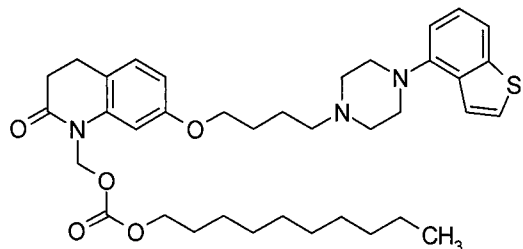
Ejemplo 142

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster

~~191~~
192

decil éster de ácido carbónico

[0701]



[0702]

De la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

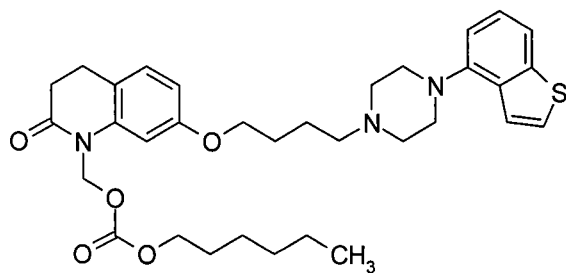
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,19-1,41 (14H, m), 1,62-1,80 (4H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,17 (2H, t, $J = 6,5\text{Hz}$), 5,94 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,69 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,25-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,40-7,43 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$)

[0703]

Ejemplo 143

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster hexil éster del ácido carbónico

[0704]



[0705]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

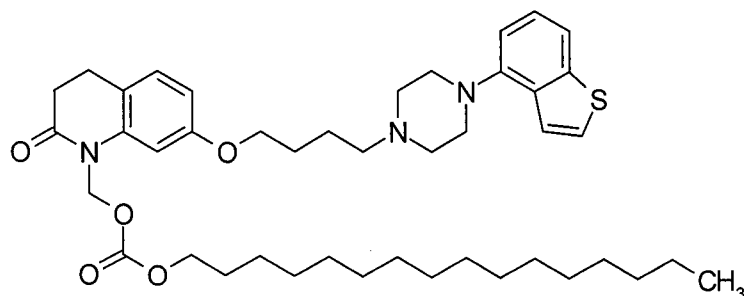
192
193

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,20-1,90 (12H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,60-2,80 (6H, m), 2,83-2,88 (2H, m), 3,20 (4H, br), 4,00 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J = 2,4, 8,2$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,20-7,30 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)

[0706]

Ejemplo 144

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster hexadecil éster del ácido carbónico [0707]



[0708]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,20-1,90 (32H, m), 2,53 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,20 (4H, br), 4,00 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,17 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)

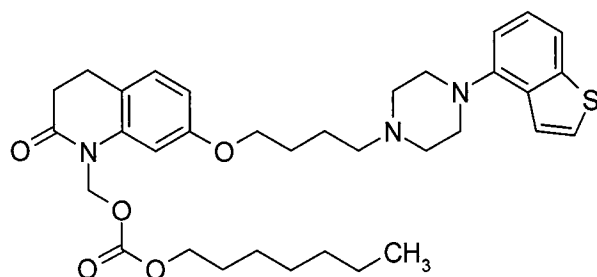
[0709]

Ejemplo 145

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster heptil éster del ácido carbónico

293
194

[0710]



[0711]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

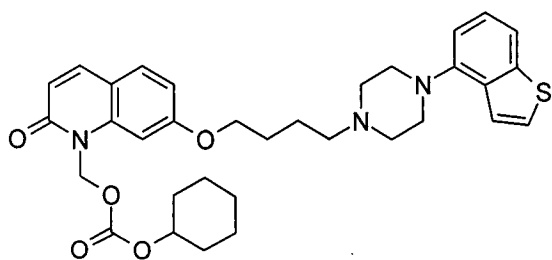
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,22-1,40 (6H, m), 1,52-1,90 (8H, m), 2,53 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,86 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,20 (4H, br), 4,00 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,17 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,1$ Hz)

[0712]

Ejemplo 146

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster ciclohexil éster del ácido carbónico

[0713]



[0714]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sintetizada de la misma

494
195

manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

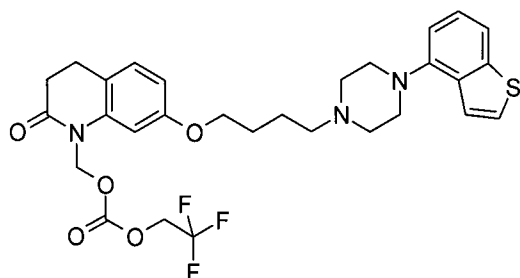
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,17-1,28 (1H, m), 1,29-1,41 (2H, m), 1,42-1,57 (3H, m), 1,68-1,82 (4H, m), 1,84-1,98 (4H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,64-2,80 (4H, m), 3,12-3,26 (4H, m), 4,09 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,64-4,72 (1H, m), 6,34 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,0Hz, 8,5Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,36-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,5Hz)

[0715]

Ejemplo 147

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster 2,2,2-trifluoro-etil éster del ácido carbónico

[0716]



[0717]

De la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,69-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,63-2,76 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,55 (2H, q, J = 8,0Hz), 6,00 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 2,5Hz, 8,0Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,23-7,29 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz)

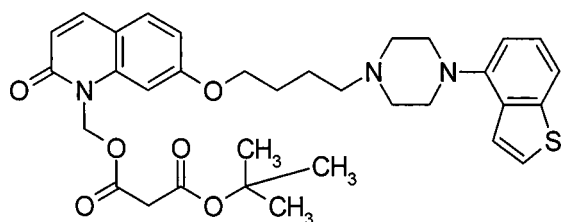
196
195

[0718]

Ejemplo 148

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster ter-butil éster de ácido malónico

[0719]



[0720]

De la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

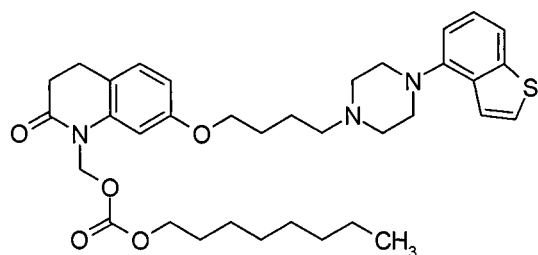
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,38 (s, 9H), 1,69-1,83 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 6,37 (brs, 2H), 6,51 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

[0721]

Ejemplo 149

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster octil éster del ácido carbónico

[0722]



~~196~~
197

[0723]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

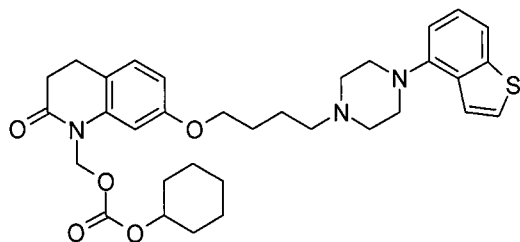
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,20-1,40 (8H, m), 1,60-1,90 (8H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,20 (4H, br), 4,00 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, J = 2,3, 8,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz)

[0724]

Ejemplo 150

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster ciclohexil éster del ácido carbónico

[0725]



[0726]

De la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,17-1,28 (1H, m), 1,29-1,41 (2H, m), 1,43-1,58 (3H, m), 1,68-1,79 (4H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,62-4,71 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 2,5Hz, 8,5Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,40-7,44 (1H, m), 7,55 (1H, d, J =

198
~~174~~

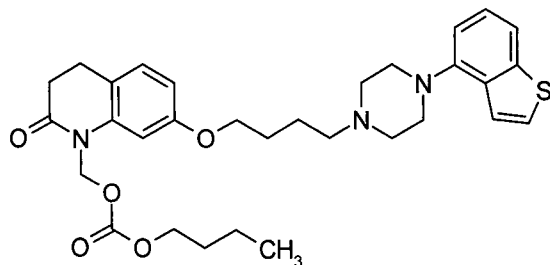
8,0Hz)

[0727]

Ejemplo 151

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster butil éster del ácido carbónico

[0728]



[0729]

De la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,34-1,46 (2H, m), 1,60-1,90 (6H, m), 2,52 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,64-2,76 (6H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 3,16-3,26 (4H, br), 4,00 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,19 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,1$ Hz)

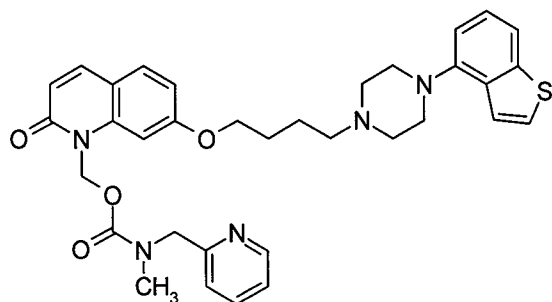
[0730]

Ejemplo 152

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-metil-N-piridin-2-ilmetilcarbámico

[0731]

199
~~198~~



[0732]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título.

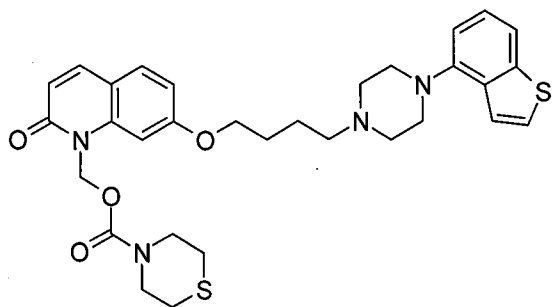
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,68-1,81 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,47-2,58 (2H, m), 2,64-2,78 (4H, m), {2,91 (s), 3,06 (s) total 3H (1:1)}, 3,13-3,25 (4H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 4,47 (1H, s), 4,65 (1H, s), 6,37 (1H, brs), 6,43 (1H, brs), {6,48 (d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,53 (d, $J = 9,5\text{Hz}$) total 1H (1:1)}, 6,78-6,97 (2H, m), 6,99-7,05 (1H, m), 7,13-7,21 (1H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,36-7,47 (3H, m), 7,52-7,68 (3H, m), {8,38 (d, $J = 4,5\text{Hz}$), 8,54 (d, $J = 4,5\text{Hz}$) total 1H (1:1)}

[0733]

Ejemplo 153

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tiomorfolin-4-carboxílico

[0734]



[0735]

De la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo

200
~~199~~

el compuesto del título.

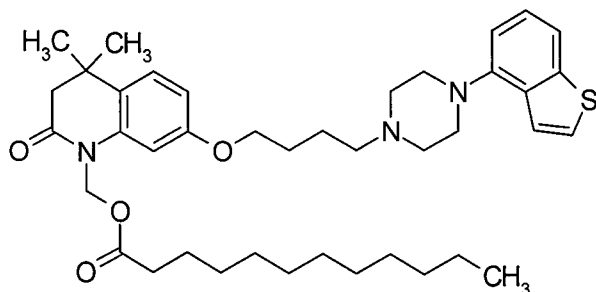
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,58-2,64 (2H, m), 2,68-2,79 (4H, m), 3,15-3,26 (4H, m), 3,63-3,72 (2H, m), 3,73-3,83 (2H, m), 4,10 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1H, m), 7,06 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$)

[0736]

Ejemplo 154

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido dodecanoico

[0737]



[0738]

Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona obtenida en el Ejemplo de referencia 18, el compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 5. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 6,9\text{ Hz}$), 1,20-1,32 (22H, m), 1,56-1,68 (2H, m), 1,68-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,35 (2H, t, $J = 7,5\text{ Hz}$), 2,50-2,56 (4H, m), 2,68-2,76 (4H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 3,99 (2H, t, $J = 6,2\text{ Hz}$), 5,97 (2H, brs), 6,62-6,68 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J = 7,6\text{ Hz}$), 7,20 (1H, d, $J = 8,3\text{ Hz}$), 7,27 (1H, t, $J = 7,8\text{ Hz}$), 7,40 (2H, dd, $J = 5,6, 12,5\text{ Hz}$), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{ Hz}$)

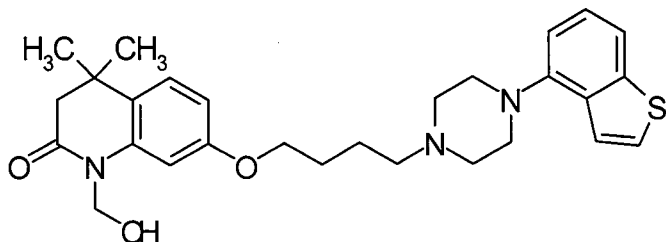
201
~~200~~

[0739]

Ejemplo 155

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

[0740]



[0741]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,4 g) obtenida en el Ejemplo de referencia 18 en DMF (10 ml) se añadieron solución acuosa al 37% de formalina (1,5 ml) y trietilamina (0,02 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 10 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener una mezcla (0,46 g, 1:3) de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

amorfo: incoloro

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,27 (1,5H, s), 1,29 (4,5H, s), 1,68-1,78 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 2,46 (1,5H, s), 2,48 (0,5H, s), 2,52 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 2,72 (4H, m), 3,19 (4H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 5,41 (0,5H, s), 6,36 (0,75H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 6,58 (0,75H, dd, $J = 2,5, 8,5\text{Hz}$), 6,64 (0,25H, dd, $J = 2,4, 8,5\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1,25H, m), 7,17 (0,75H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,18 (0,25H, d, $J = 8,5\text{Hz}$),

202
201

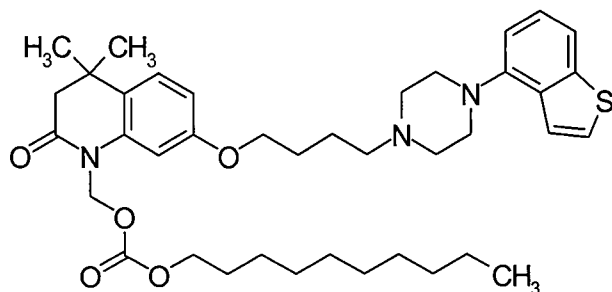
7,27 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,32 (0,75H, brs)

[0742]

Ejemplo 156

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster decil éster del ácido carbónico

[0743]



[0744]

7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-hidroximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (460 mg), que es una mezcla con 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona obtenido en el Ejemplo 155, se suspendió en cloruro de metileno (10 ml), piridina (0,06 ml) y decilcloroformato (103 mg) se añadieron y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 4 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 2:1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster decil éster del ácido carbónico (108 mg).

aceite incoloro

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,20-1,40 (20H,

202
203

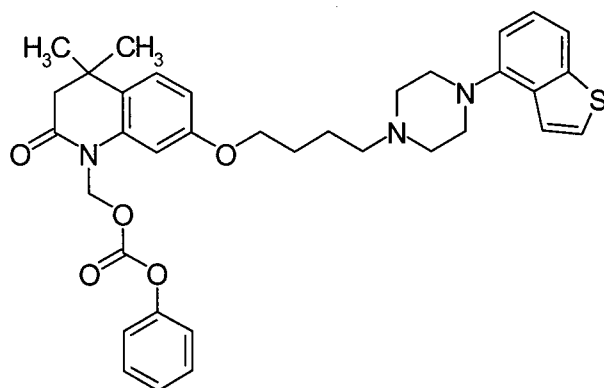
m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,50-2,56 (4H, m), 2,73 (4H, m), 3,20 (4H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,99 (2H, s), 6,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz)

[0745]

Ejemplo 157

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico

[0746]



[0747]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,38 g) obtenida en el Ejemplo de referencia 18 en THF (10 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (40 mg) con agitación bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 hr. Después de ello, con agitación bajo enfriamiento con hielo, una solución de clorometilfenilcarbonato (0,23 g) en THF (1 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Con agitación bajo enfriamiento con hielo, se añadió agua a la mezcla de

203
204

reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico (130 mg).

aceite incoloro

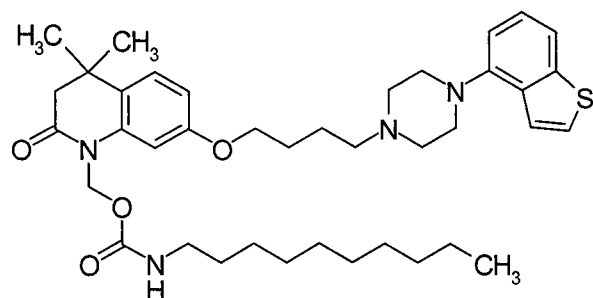
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, s), 1,68-1,90 (4H, m), 2,46-2,56 (2H, m), 2,57 (2H, s), 2,68-2,78 (4H, br), 3,14-3,24 (4H, br), 4,02 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,11 (2H, s), 6,68 (1H, dd, $J = 2,4, 8,5$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,16-7,46 (9H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

[0748]

Ejemplo 158

Síntesis de éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-decilcarbámico

[0749]



[0750]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,21 g) obtenida en el Ejemplo de referencia 18 en THF (10 ml) se añadió con agitación bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio al 60% (27 mg) y

204
205

la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 hr. Después de ello, con agitación bajo enfriamiento con hielo, una solución de clorometilfenilcarbonato (0,17 g) en THF (1 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Con agitación bajo enfriamiento con hielo, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en THF (10 ml) se añadió decilamina (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Con agitación bajo enfriamiento con hielo, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 2:1) para obtener éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-decilcarbámico (126 mg).

aceite amarillo

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,18-1,34 (20H, m), 1,42-1,52 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,48-2,56 (4H, m), 2,66-2,78 (4H, br), 3,12-3,24 (6H, m), 4,01 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,76-4,84 (1H, m), 5,96 (2H, s), 6,64 (1H, dd, $J = 2,3, 8,5$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)

[0751]

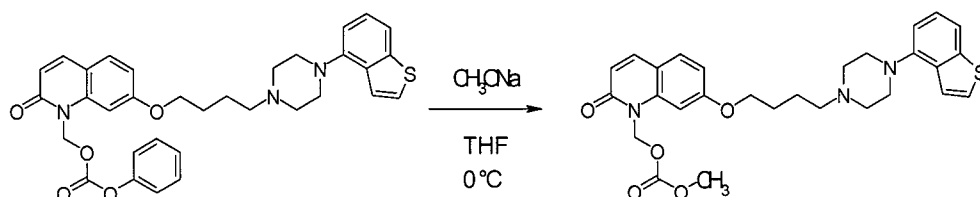
Ejemplo 163

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster metil éster

205
206

del ácido carbónico

[0752]



[0753]

A una solución de alcohol n-hexílico (50,5 mg) en tetrahydrofurano (5 ml) se añadió con agitación bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio al 60% (18 mg) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 hr, a una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico (240 mg) en tetrahydrofurano (1 ml) se añadió con agitación bajo enfriamiento con hielo metóxido de sodio (30 mg) y la mezcla se agitó durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster metil éster de ácido carbónico (42 mg).

aceite: incoloro

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,72-1,84 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,55 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,68-2,80 (4H, br), 3,14-3,26 (4H, br), 3,83 (3H, s), 4,10 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,5 Hz)

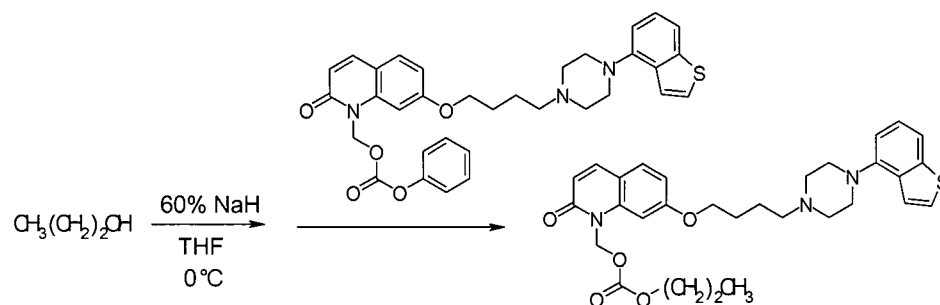
[0754]

206
207

Ejemplo 165

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster propil éster del ácido carbónico

[0755]



[0756]

De la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo el compuesto (rendimiento 78 mg, 27,5%) en forma de un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,94 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,58-1,84 (4H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,66-2,80 (4H, br), 3,14-3,28 (4H, br), 4,09 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,15 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,34 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,26 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,36-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 9,5$ Hz)

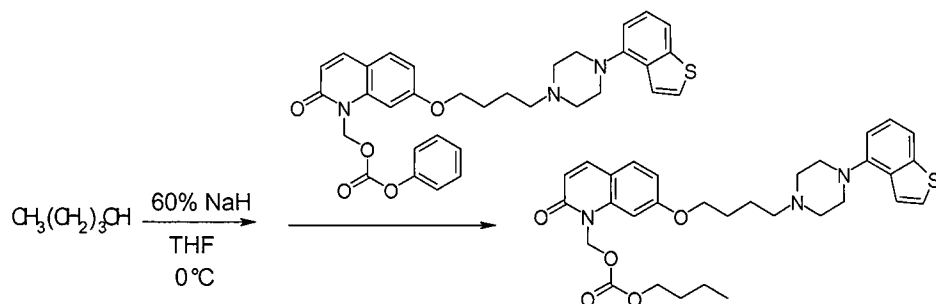
[0757]

Ejemplo 168

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster butil éster del ácido carbónico

[0758]

208
201



[0759]

De la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo el compuesto (rendimiento 47 mg, 14,3%) en forma de un aceite incoloro.

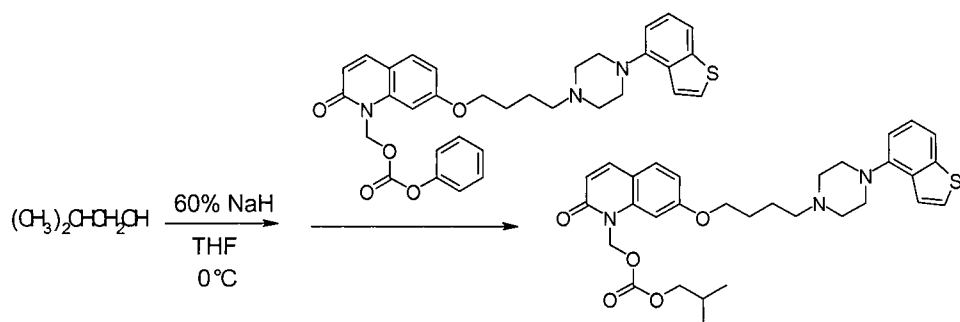
^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,92 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,32-1,44 (2H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,72-1,84 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,68-2,80 (4H, br), 3,16-3,26 (4H, br), 4,06-4,15 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 9,5$ Hz)

[0760]

Ejemplo 170

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster isobutil éster del ácido carbónico

[0761]



[0762]

De la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo

el compuesto (rendimiento 48 mg, 14,6%) en forma de un aceite incoloro.

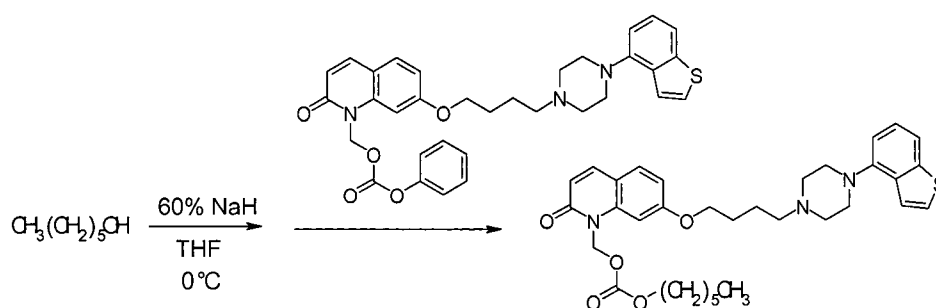
^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,94 (6H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,70-2,04 (5H, m), 2,55 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,66-2,80 (4H, br), 3,14-3,24 (4H, br), 3,98 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 9,5$ Hz)

[0763]

Ejemplo 175

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster hexil éster del ácido carbónico

[0764]



[0765]

A una solución de alcohol n-hexílico (50,5 mg) en tetrahydrofurano (5 ml) se añadió con agitación bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio al 60% (18 mg) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 hr, una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster fenil éster del ácido carbónico (240 mg) en tetrahydrofurano (1 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster hexil éster del ácido carbónico (30 mg).

aceite: incoloro

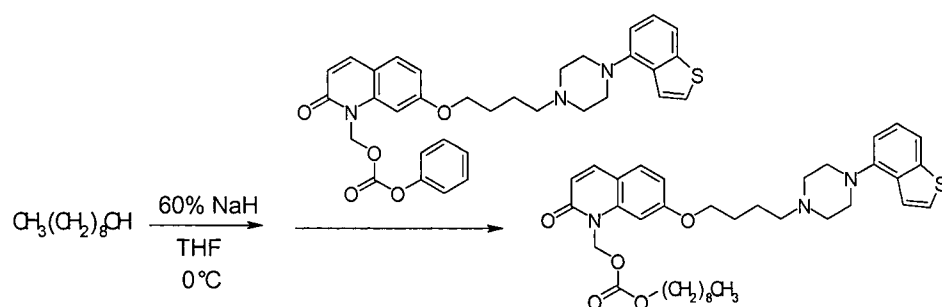
^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,20-1,40 (6H, m), 1,60-1,72 (2H, m), 1,72-1,84 (2H, m), 1,84-2,00 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,65-2,82 (4H, br), 3,10-3,28 (4H, br), 4,10 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,19 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 9,6$ Hz)

[0766]

Ejemplo 177

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster nonil éster del ácido carbónico

[0767]



[0768]

De la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo el compuesto (rendimiento 40 mg, 10,8%) en forma de un aceite incoloro.

211
210

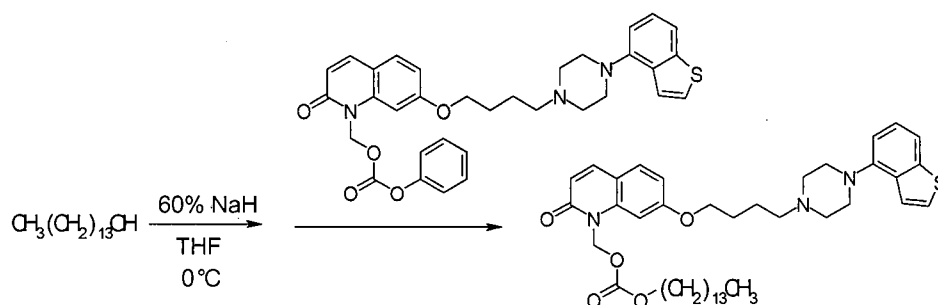
^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,86 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,20-1,40 (12H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,68-2,78 (4H, br), 3,14-3,28 (4H, br), 4,06-4,14 (2H, m), 4,18 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 9,5$ Hz)

[0769]

Ejemplo 179

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster tetradecil éster del ácido carbónico

[0770]



[0771]

De la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo del compuesto amorfo incoloro (rendimiento 33 mg, 9,3%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,20-1,40 (22H, m), 1,55-1,95 (6H, m), 2,56 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,68-2,80 (4H, br), 3,15-3,25 (4H, br), 4,10 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 9,5$ Hz)

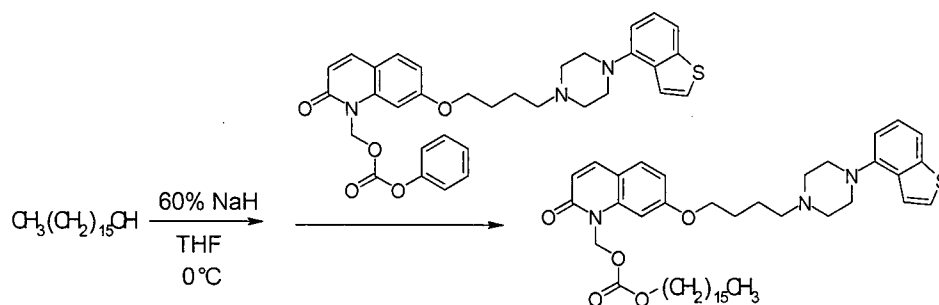
[0772]

Ejemplo 180

212
211

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster hexadecil éster del ácido carbónico

[0773]



[0774]

De la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo del compuesto amorfo incoloro (rendimiento 48 mg, 15%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,20-1,38 (26H, m), 1,60-1,96 (6H, m), 2,55 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,70-2,80 (4H, br), 3,16-3,24 (4H, br), 4,10 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 9,5$ Hz)

[0775]

De la misma manera que en los ejemplos antes mencionados, se pueden sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla 1.

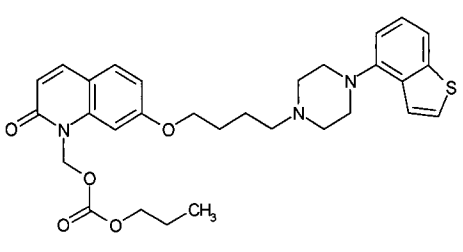
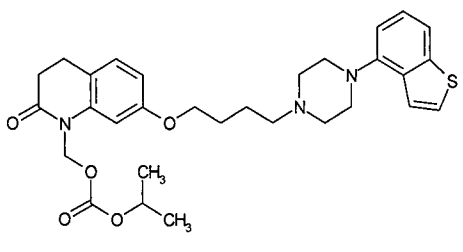
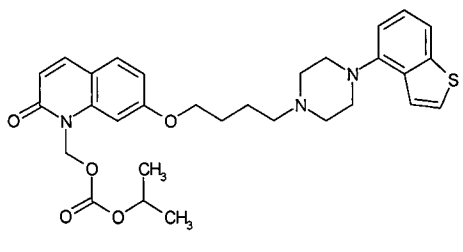
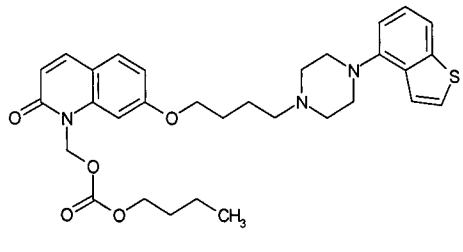
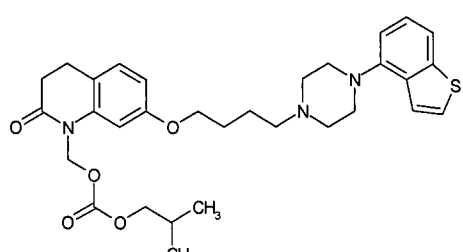
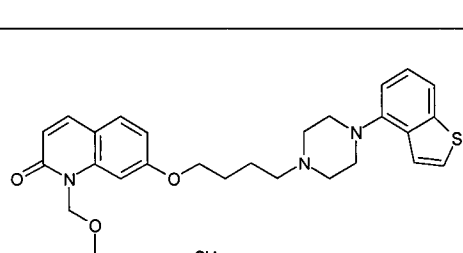
213
~~212~~

[0776]

Tabla 1

Ejemplo	Fórmula estructural	
159		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-bencil-N-metilcarbámico
160		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-fenetilcarbámico
161		(7-{4-[4-(Benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi}-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)metil N-metoxicarbamato
162		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-alilcarbámico
163		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster metil éster de ácido carbónico
164		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster propil éster del ácido carbónico

214
213

165		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster propil éster del ácido carbónico
166		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster isopropil éster de ácido carbónico
167		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster isopropil éster de ácido carbónico
168		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster butil éster del ácido carbónico
169		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster isobutil éster del ácido carbónico
170		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster isobutil éster del ácido carbónico

171		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster pentil éster del ácido carbónico
172		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster pentil éster de ácido carbónico
173		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster 3-metilbutil éster de ácido carbónico
174		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster 3-metilbutil éster de ácido carbónico
175		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster hexil éster de ácido carbónico
176		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster nonil éster del ácido carbónico

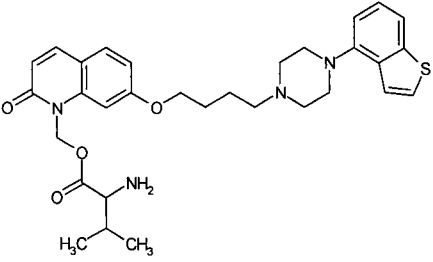
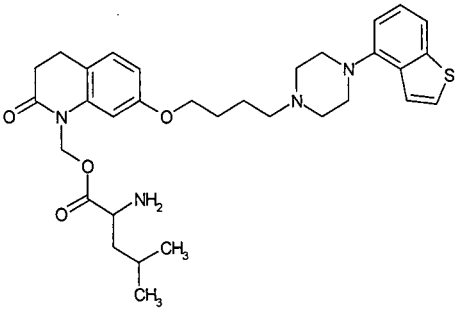
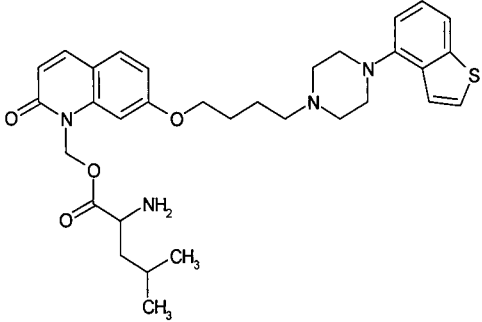
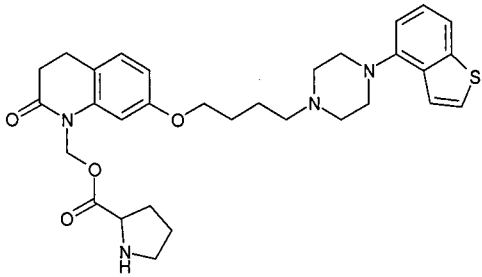
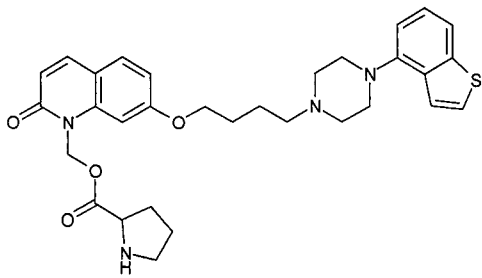
216
215

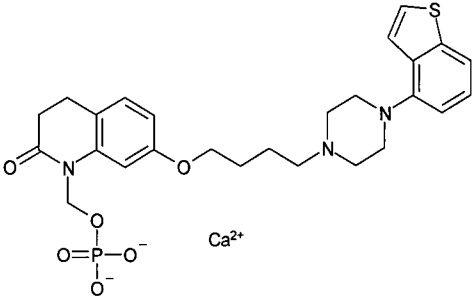
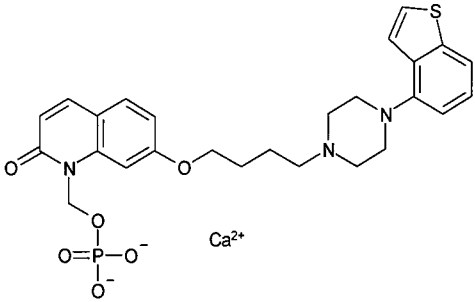
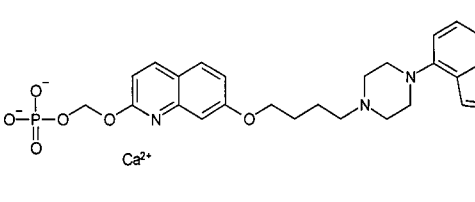
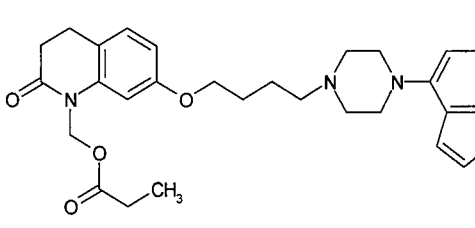
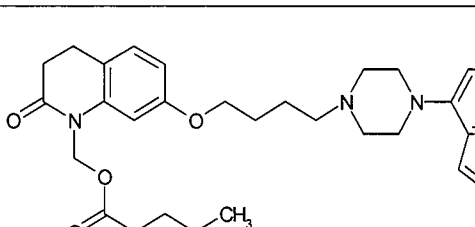
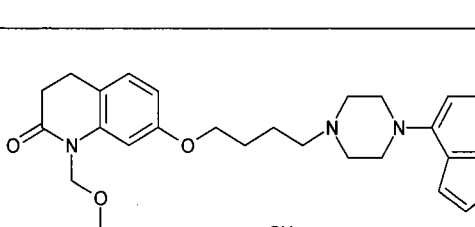
177		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster nonil éster del ácido carbónico
178		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster tetradecil éster de ácido carbónico
179		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster tetradecil éster de ácido carbónico
180		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster hexadecil éster del ácido carbónico
181		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster bencil éster de ácido carbónico
182		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster bencil éster de ácido carbónico

217
216

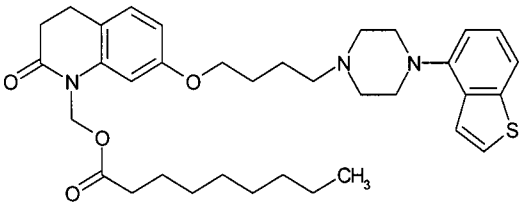
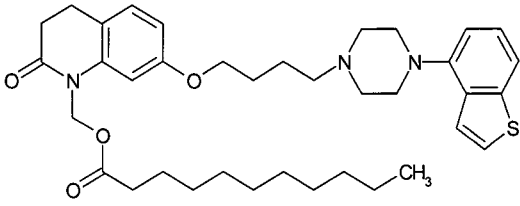
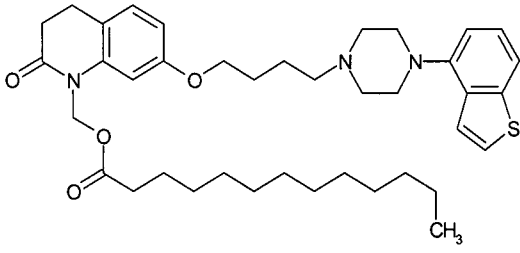
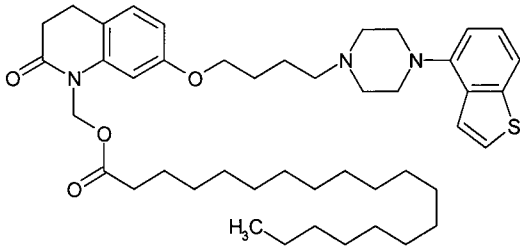
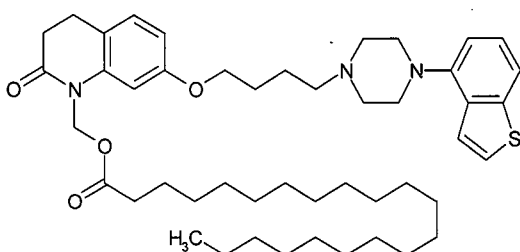
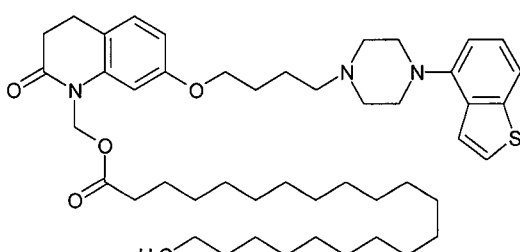
183		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-metoximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
184		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-metoximetil-1H-quinolin-2-ona
185		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-metoximetoxiquinolina
186		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-etoximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
187		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-etoximetil-1H-quinolin-2-ona
188		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-isopropoximetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

189		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-isopropoximetil-1H-quinolin-2-ona
190		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido aminoacético
191		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido aminoacético
192		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-aminopropiónico
193		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-aminopropiónico
194		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-amino-3-metilbutírico

195		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-amino-3-metilbutírico
196		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico
197		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico
198		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido pirrolidin-2-carboxílico
199		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido pirrolidin-2-carboxílico

200		{7-[4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi}-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)metilfosfato de calcio
201		{7-[4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi}-2-oxo-2H-quinolin-1-il)metil fosfato de calcio
202		(7-{4-[4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi}quinolin-2-iloxy)metil fosfato de calcio
203		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido propiónico
204		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido pentanoico
205		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido heptanoico

221
220

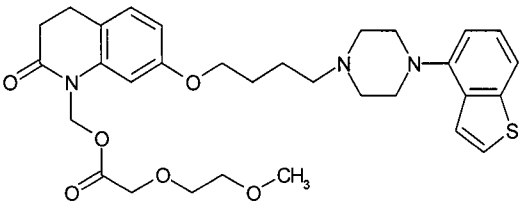
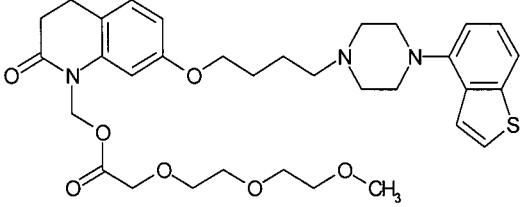
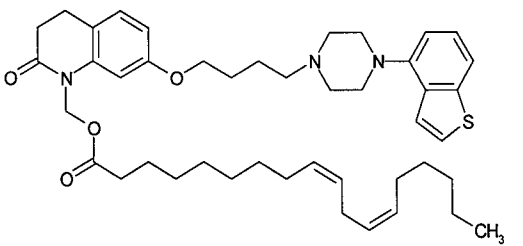
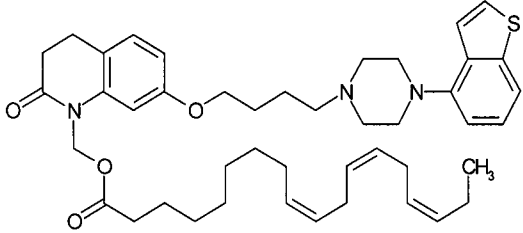
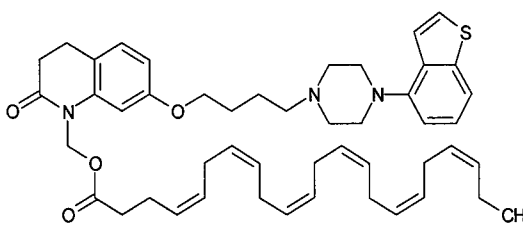
206		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido nonanoico
207		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido undecanoico
208		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tridecanoico
209		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido nonadecanoico
210		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido henicosanoico
211		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido docosanoico

222
224

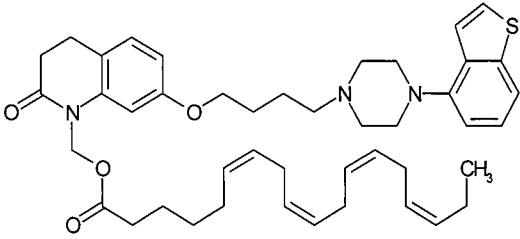
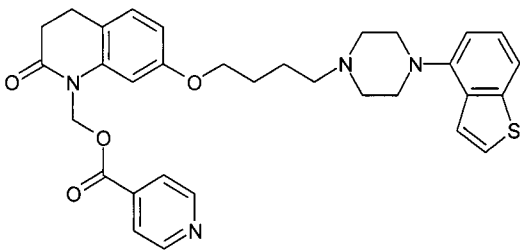
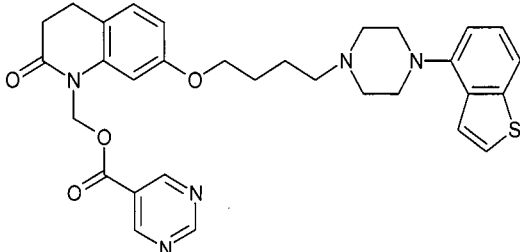
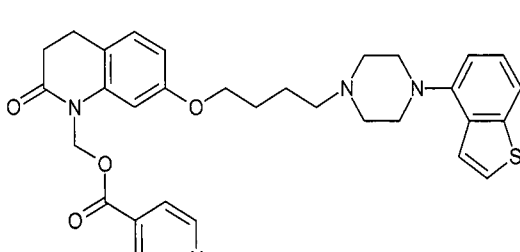
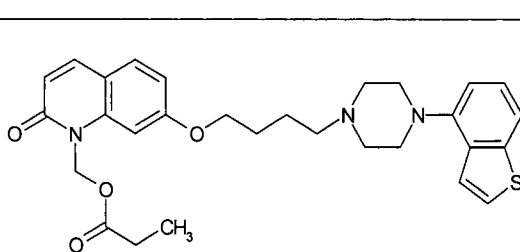
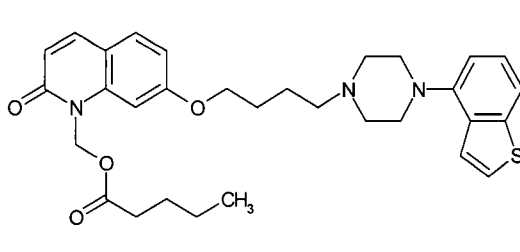
212		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tricosanoico
213		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetracosanoico
214		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetilbutírico
215		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetilpentanoico
216		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetildodecanoico
217		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido isobutírico

218		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 3-metilbutírico
219		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}etilico del ácido decanoico
220		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}etilico del ácido dodecanoico
221		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}etilico del ácido tetradecanoico
222		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}etilico del ácido hexadecanoico

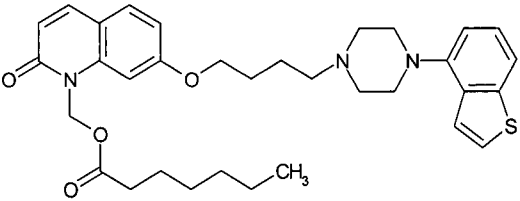
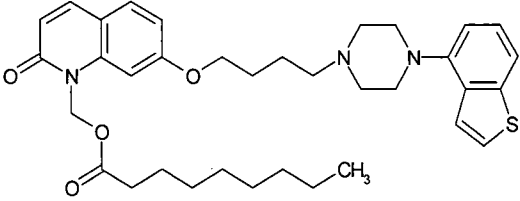
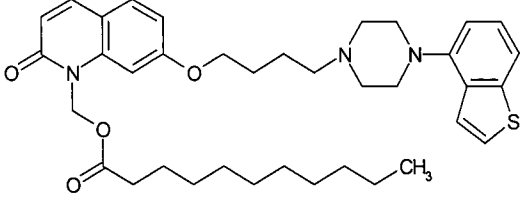
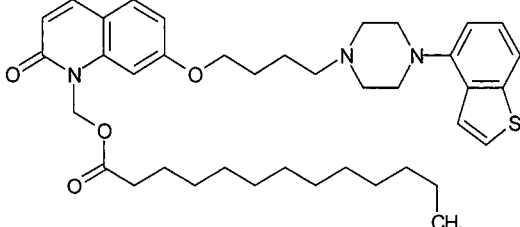
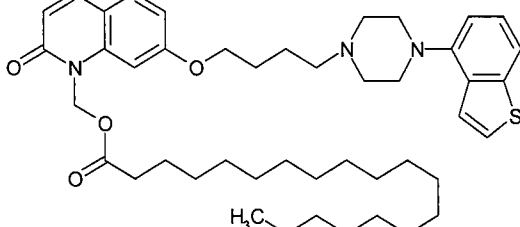
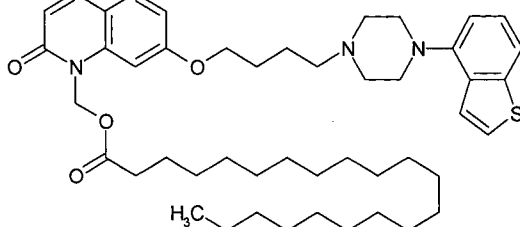
224
223

223		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (2-metoxietoxi)acético
224		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido [2-(2-metoxietoxi)etoxi]acético
225		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoico
226		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoico
227		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico

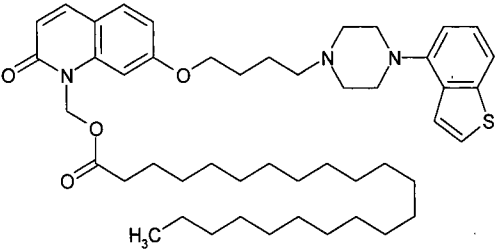
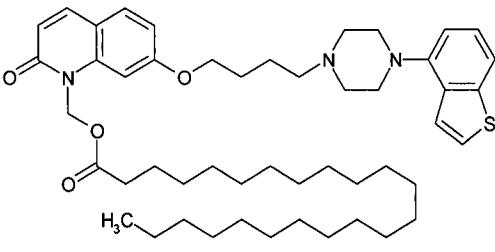
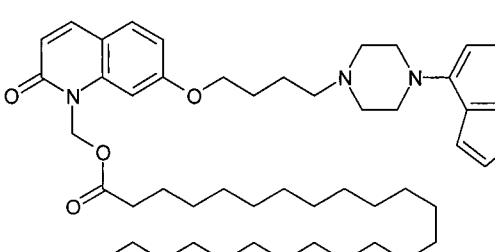
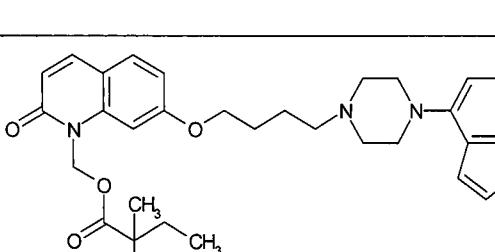
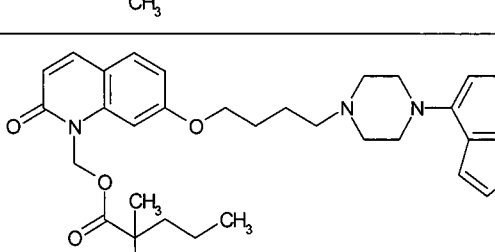
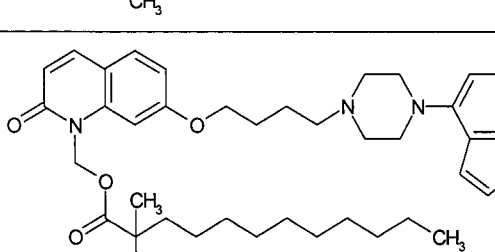
225
224

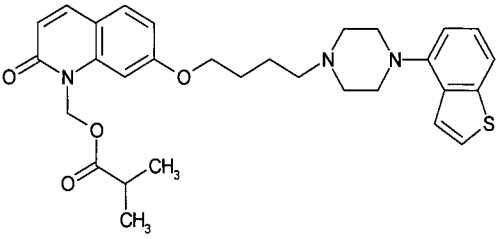
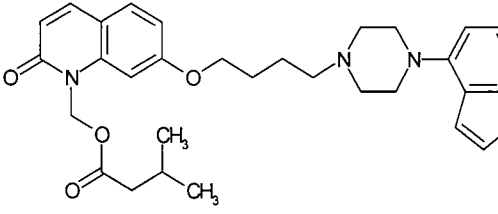
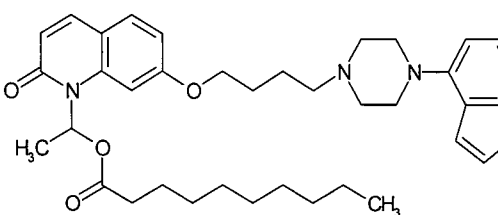
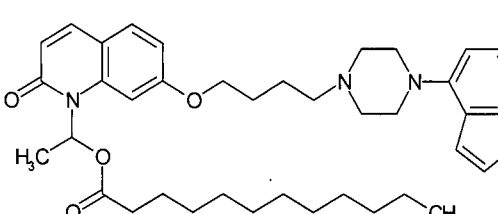
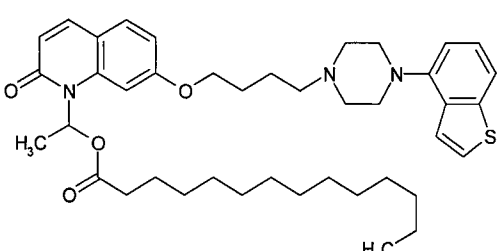
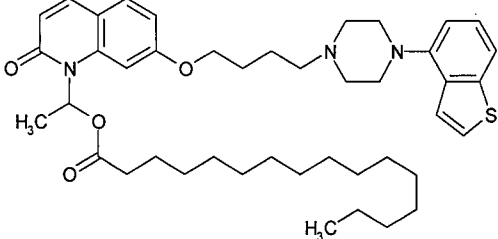
228		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-6,9,12,15-tetraenoico
229		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido isonicotínico
230		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido pirimidin-5-carboxílico
231		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido piridazin-4-carboxílico
232		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido propiónico
233		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido pentanoico

226
228

234		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido heptanoico
235		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido nonanoico
236		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido undecanoico
237		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tridecanoico
238		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido nonadecanoico
239		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido henicosaico

227
226

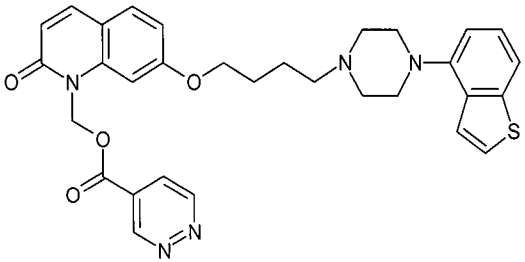
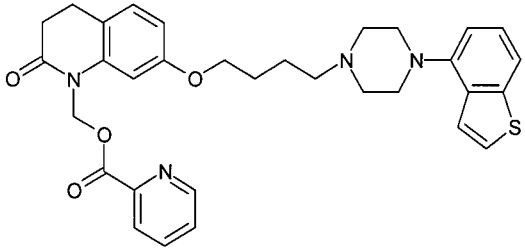
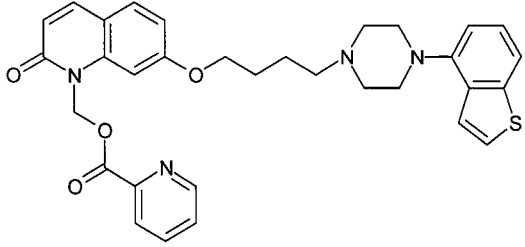
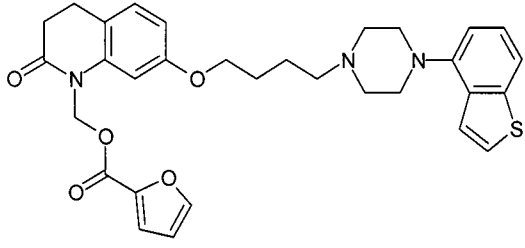
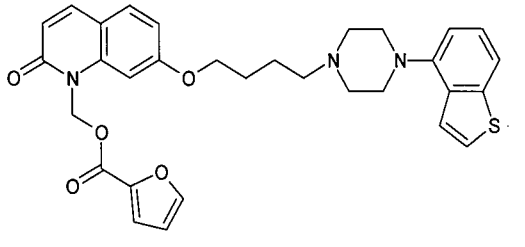
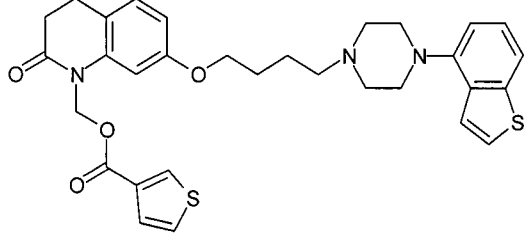
240		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido docosanoico
241		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tricosanoico
242		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetracosanoico
243		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetilbutírico
244		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetilpentanoico
245		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetildodecanoico

246		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido isobutírico
247		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 3-metilbutírico
248		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-il}etílico del ácido decanoico
249		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-il}etílico del ácido dodecanoico
250		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-il}etílico de ácido tetradecanoico
251		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-il}etílico del ácido hexadecanoico

252		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico
253		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (2-metoxietoxi)acético
254		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido [2-(2-metoxietoxi)etoxi]acético
255		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (2-butoxietoxi)acético
256		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoico
257		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoico

258		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico
259		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-6,9,12,15-tetraenoico
260		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido isonicotínico
261		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido nicotínico
262		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido pirimidin-5-carboxílico

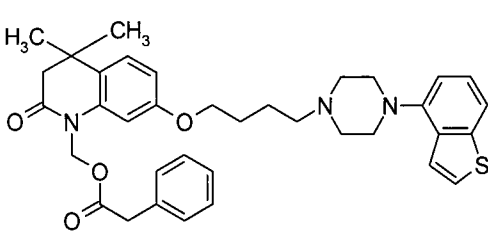
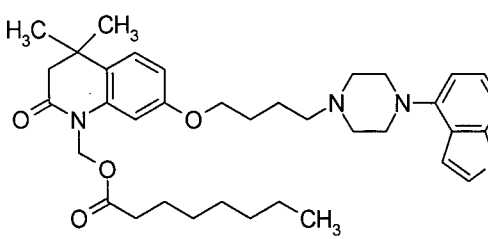
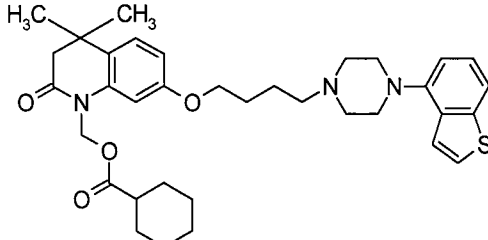
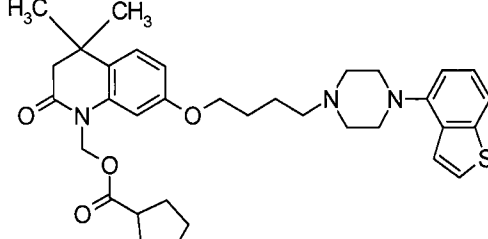
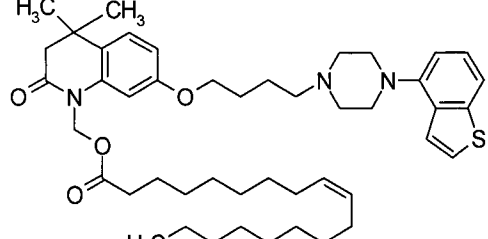
231
230

263		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido piridazin-4-carboxílico
264		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido piridin-2-carboxílico
265		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido piridin-2-carboxílico
266		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido furan-2-carboxílico
267		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido furan-2-carboxílico
268		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tiofen-3-carboxílico

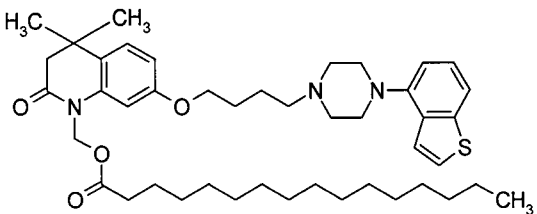
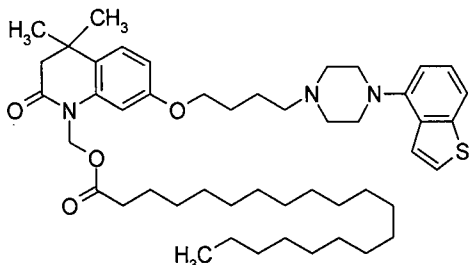
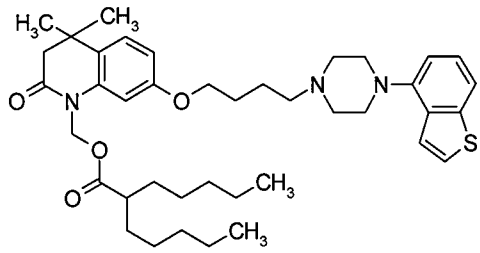
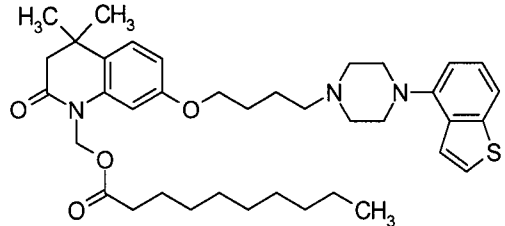
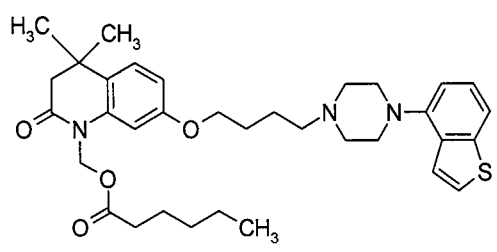
232
235

269		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tiofen-3-carboxílico
270		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido quinolin-6-carboxílico
271		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido quinolin-6-carboxílico
272		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido benzoico
273		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetilpropiónico
274		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido butírico

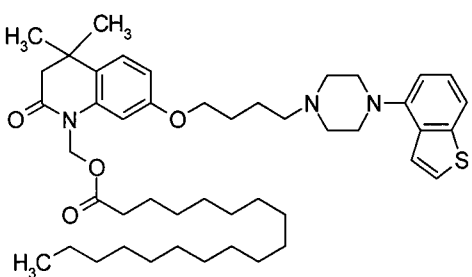
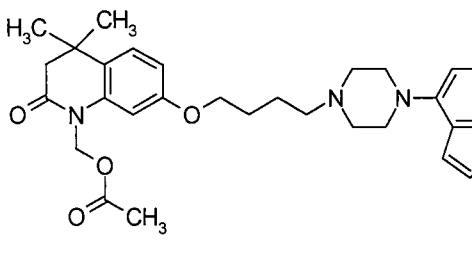
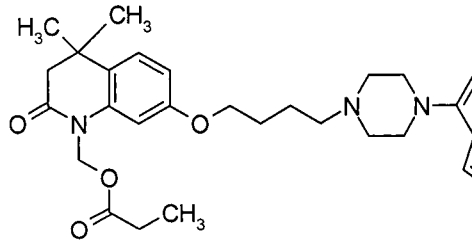
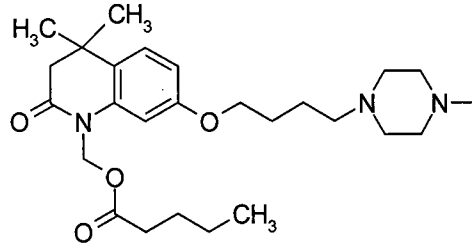
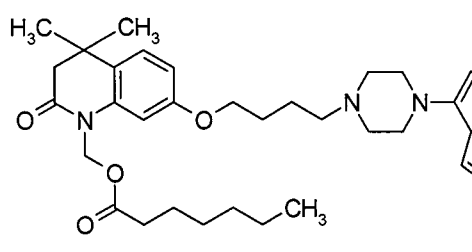
233
232

275		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido fenilacético
276		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido octanoico
277		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido ciclohexanocarboxílico
278		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido ciclopentancarboxílico
279		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (Z)-octadec-9-enoico

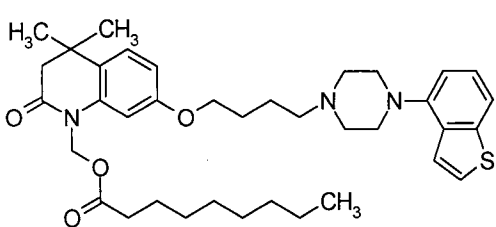
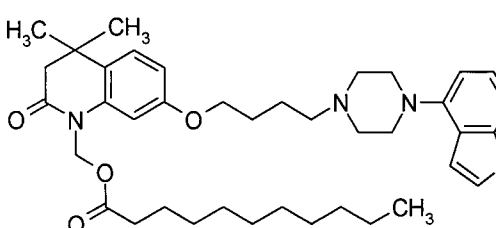
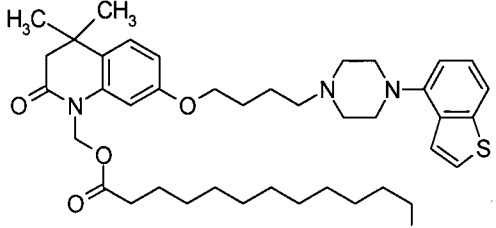
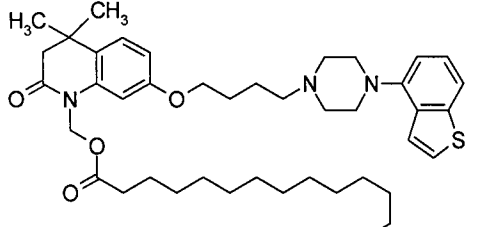
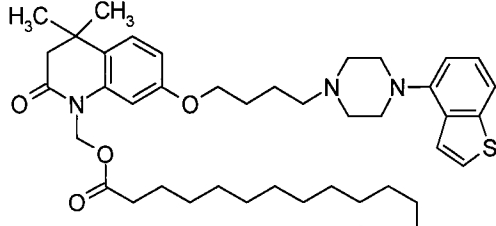
234
235

280		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido hexadecanoico
281		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido icosanoico
282		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-pentil-heptanoico
283		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido decanoico
284		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido hexanoico

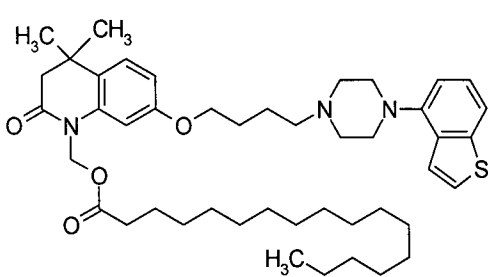
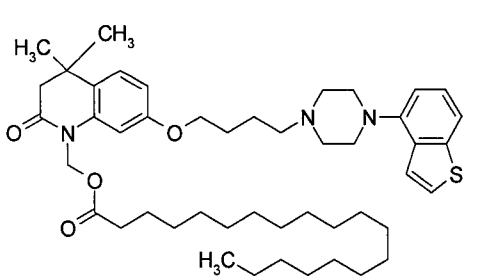
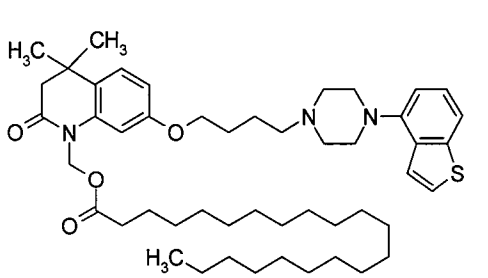
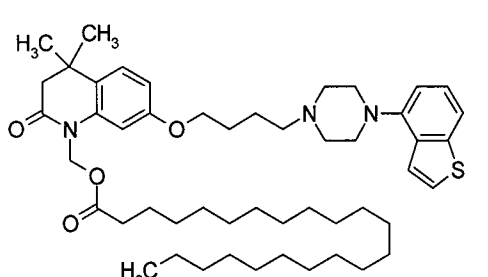
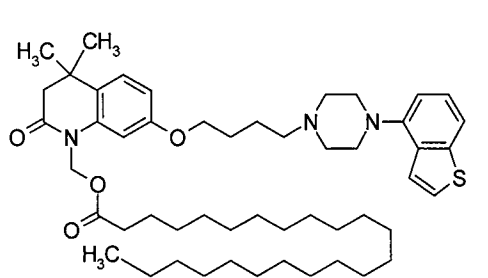
235
234

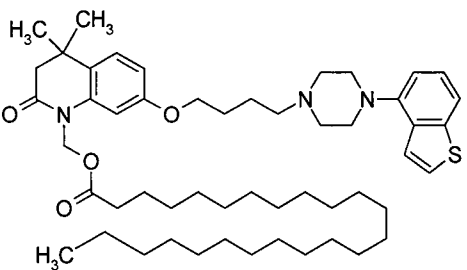
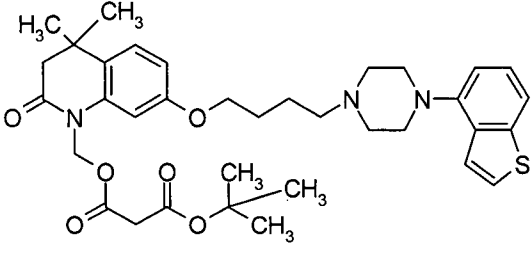
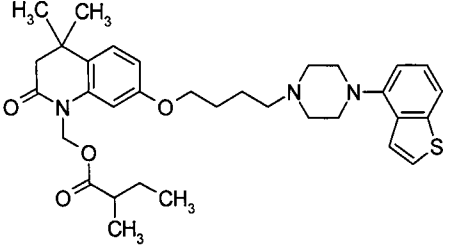
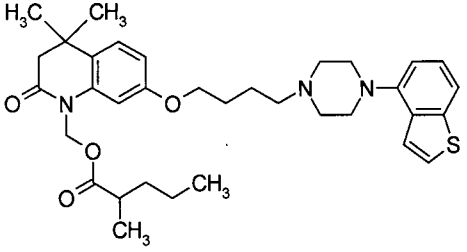
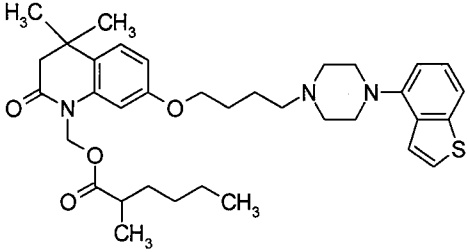
285		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido octadecanoico
286		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido acético
287		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido propiónico
288		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido pentanoico
289		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido heptanoico

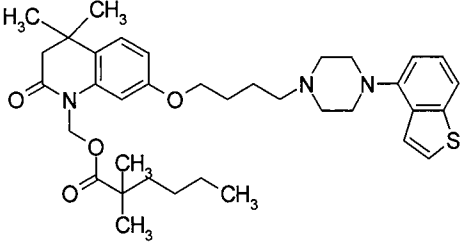
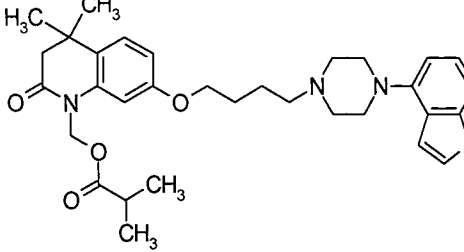
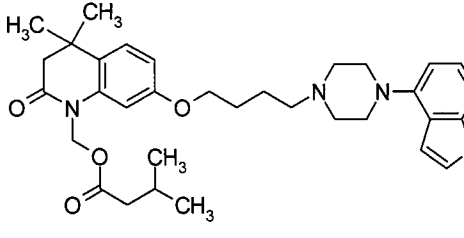
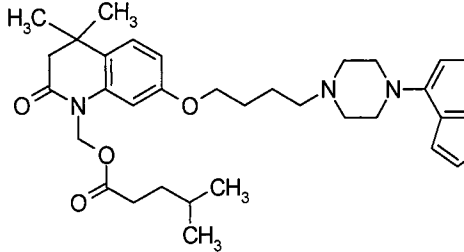
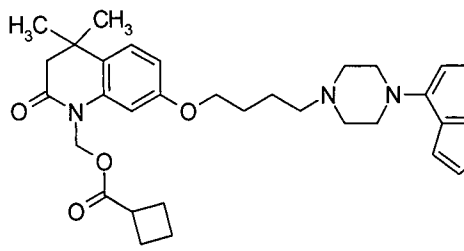
236
235

290		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido nonanoico
291		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido undecanoico
292		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tridecanoico
293		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tTetradecanoico
294		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido pentadecanoico

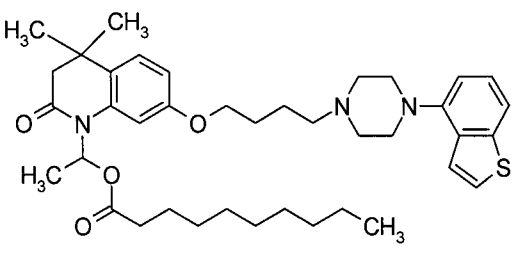
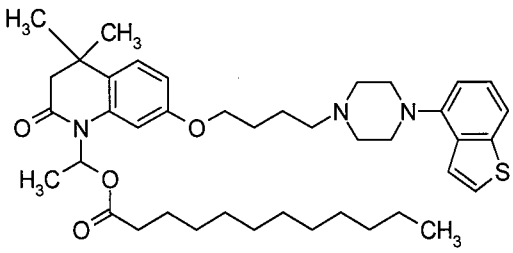
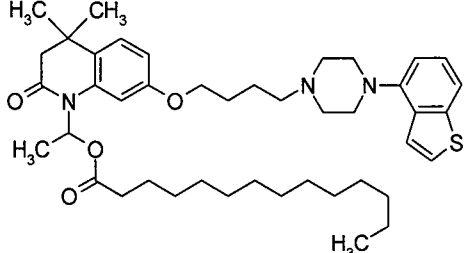
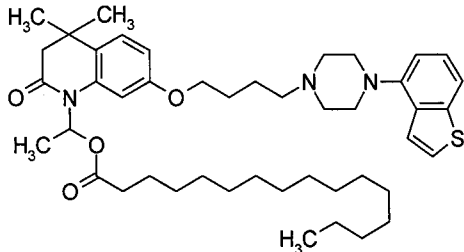
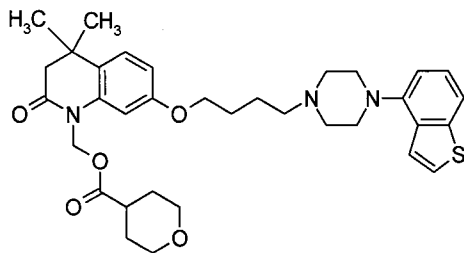
237
236

295		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido heptadecanoico
296		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido nonadecanoico
297		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido henicosanoico
298		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido docosanoico
299		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tricosanoico

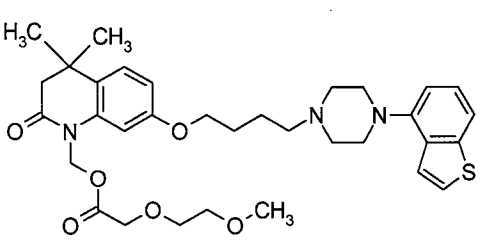
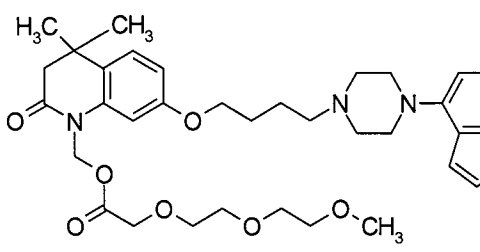
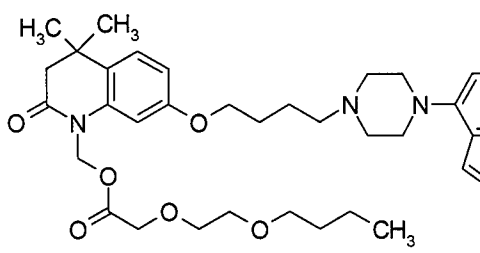
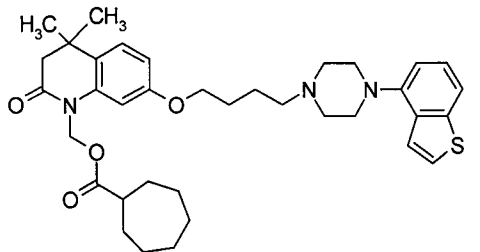
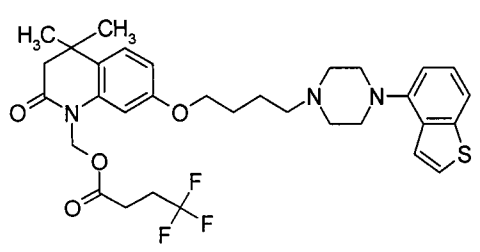
300		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetracosanoico
301		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster ter-butil éster de ácido masónico
302		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-metil-butírico
303		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-metil-pentanoico
304		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-metil-hexanoico

305		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-hexanoico
306		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido isobutírico
307		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 3-metil-butírico
308		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 4-metil-pentanoico
309		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido ciclobutancarboxílico

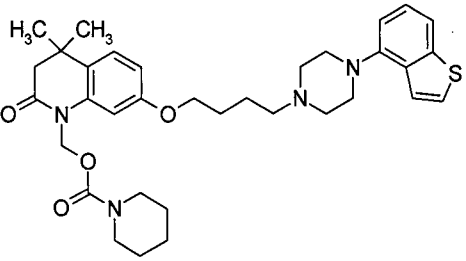
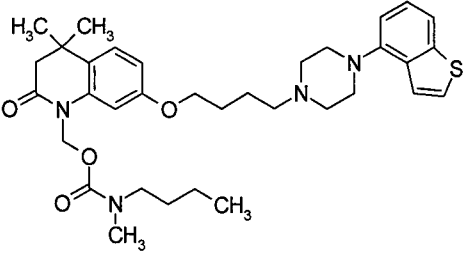
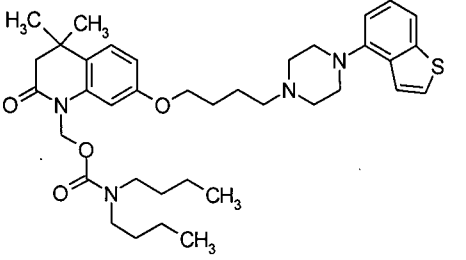
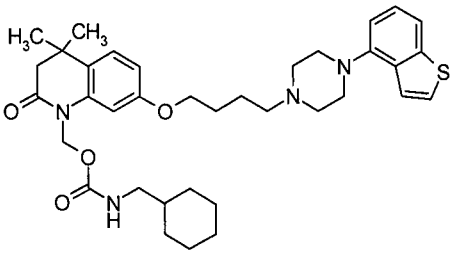
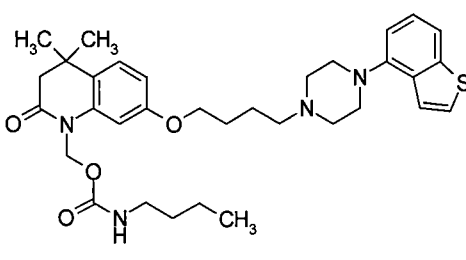
240
237

310		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-etílico del ácido decanoico
311		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-etílico del ácido dodecanoico
312		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-etílico del ácido tetradecanoico
313		éster 1-{7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-etílico del ácido hexadecanoico
314		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico

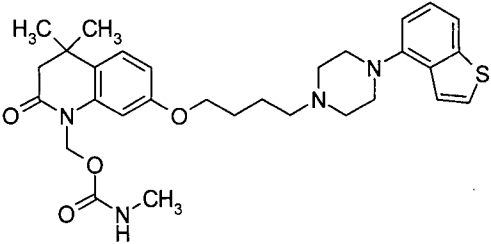
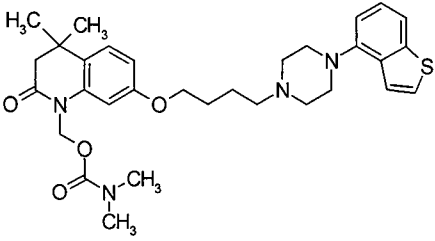
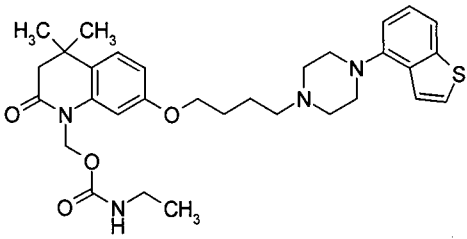
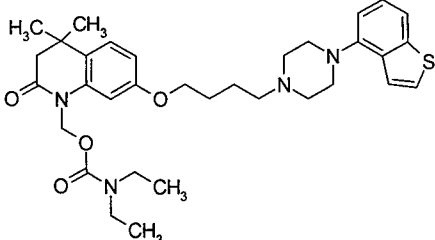
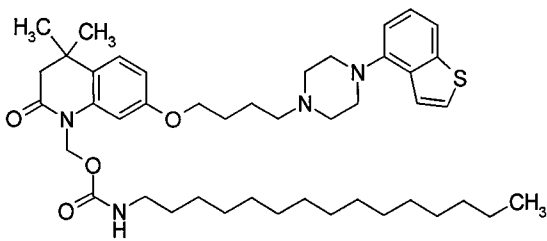
241
240

315		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (2-metoxi-etoxi)-acético
316		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido [2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-acético
317		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido (2-butoxi-etoxi)-acético
318		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido cicloheptancarboxílico
319		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 4,4,4-trifluoro-butírico

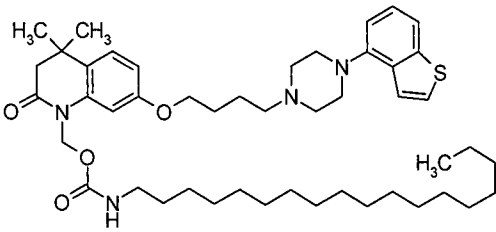
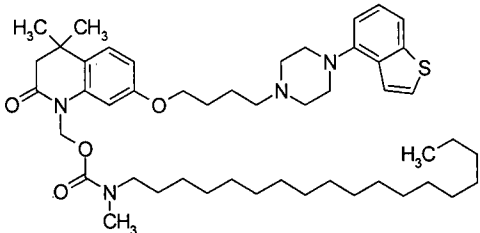
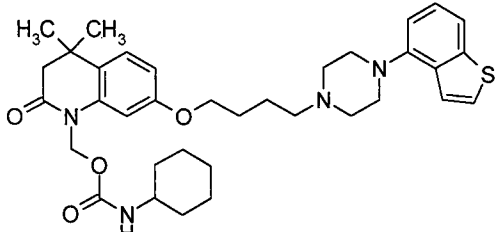
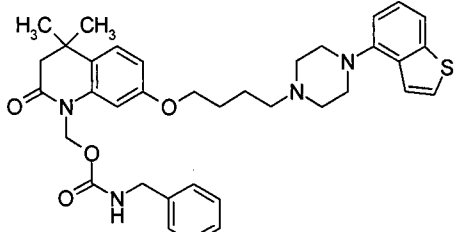
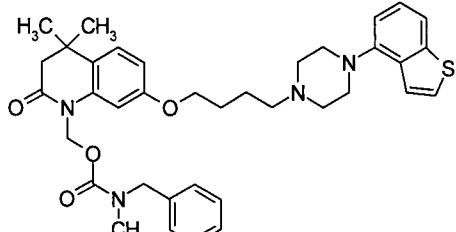
242
~~244~~

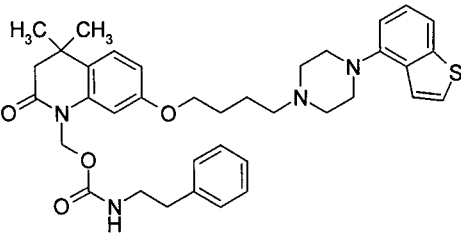
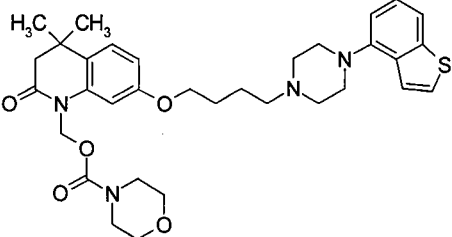
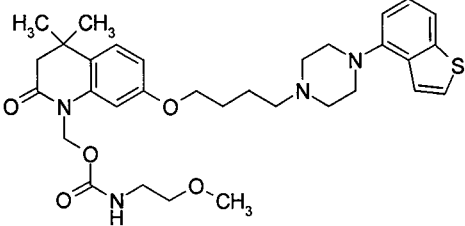
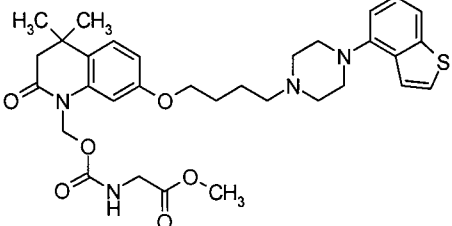
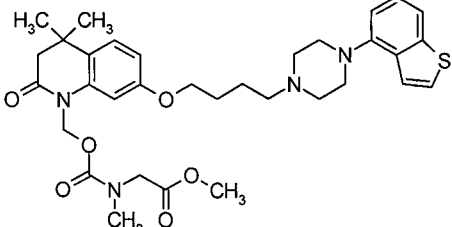
320		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido piperidin-1-carboxílico
321		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-butil-N-metilcarbámico
322		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N,N-dibutilcarbámico
323		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-ciclohexilmetilcarbámico
324		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-butilcarbámico

243
242

325		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-metilcarbámico
326		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N,N-dimetilcarbámico
327		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-etilcarbámico
328		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N,N-dietilcarbámico
329		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-pentadecilcarbámico

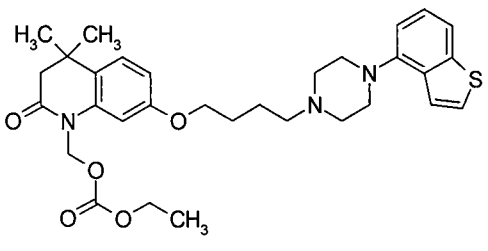
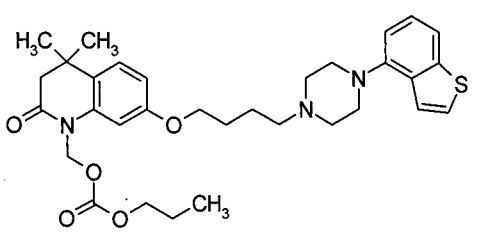
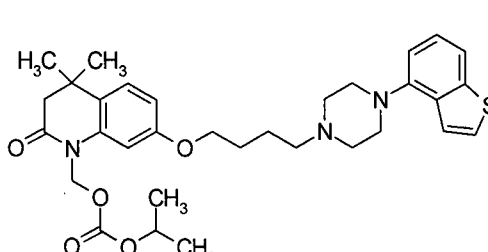
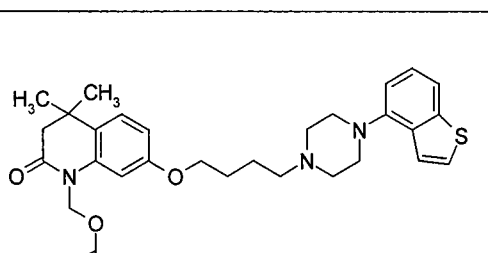
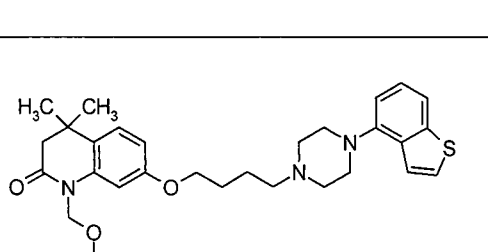
244
243

330		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-octadecilcarbámico
331		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-Metil-N-octadecilcarbámico
332		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-ciclohexilcarbámico
333		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-bencilcarbámico
334		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-bencil-N-metilcarbámico

335		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-fenetilcarbámico
336		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido morfolin-4-carboxílico
337		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-(2-metoxietil)carbámico
338		éster metílico del ácido {7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonilamino}acético
339		éster metílico de ácido ({7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetoxicarbonil}-metil-amino)acético

246
 245

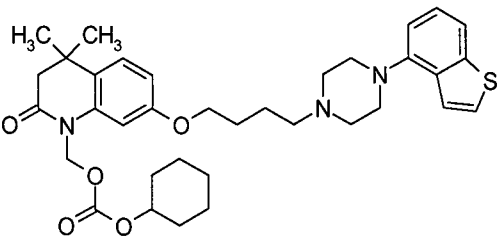
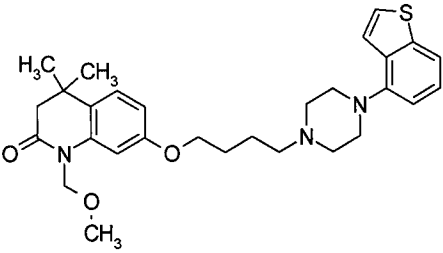
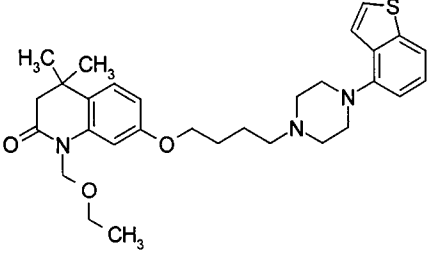
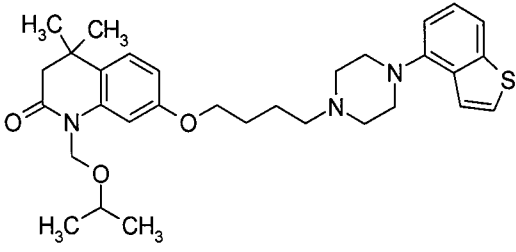
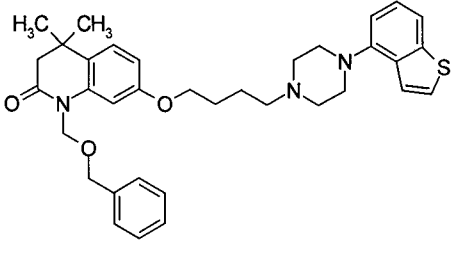
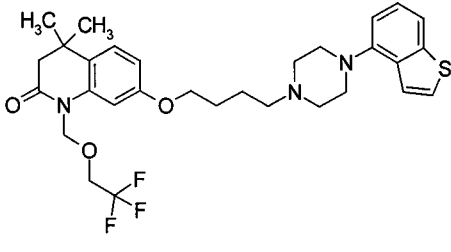
340		N-metoxicarbamato de (7-{4-[4-(Benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi}-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)metilo
341		N-benciloxicarbamato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetilo
342		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-(3,3,3-trifluoro-propil)carbámico
343		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido N-furan-2-ilmetilcarbámico
344		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster metil éster de ácido carbónico

345		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster etil éster de ácido carbónico
346		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster propil éster de ácido carbónico
347		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster isopropil éster de ácido carbónico
348		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster butil éster de ácido carbónico
349		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster isobutil éster de ácido carbónico

350		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster pentil éster de ácido carbónico
351		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster 3-metil-butil éster de ácido carbónico
352		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster hexil éster de ácido carbónico
353		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster nonil éster de ácido carbónico
354		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster tetradecil éster de ácido carbónico

355		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster hexadecil éster del ácido carbónico
356		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster bencil éster de ácido carbónico
357		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster heptil éster de ácido carbónico
358		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster octil éster de ácido carbónico
359		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster 2,2,2-trifluoro-etil éster de ácido carbónico

250
249

360		7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil éster ciclohexil éster de ácido carbónico
361		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-metoximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
362		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-etoximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
363		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-isopropoximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
364		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-benciloximetil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
365		7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

366		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido aminoacético
367		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-amino-propiónico
368		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-amino-3-metil-butírico
369		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico
370		éster 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-4,4-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetílico del ácido pirrolidin-2-carboxílico

[0777]

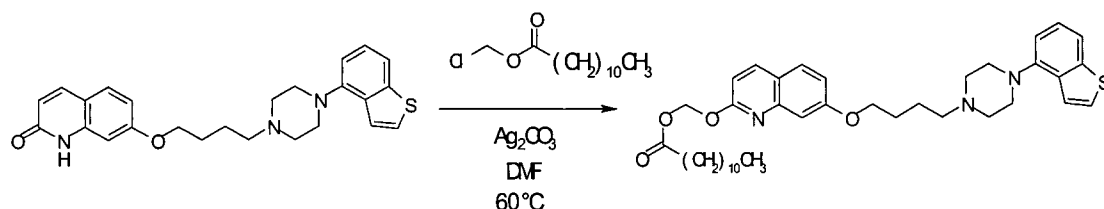
Ejemplo 371

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-

252
254

butoxi]-quinolin-2-iloximetil dodecanoato

[0778]



[0779]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) en dimetilformamida (30 ml) se añadió carbonato de plata (I) (0,76 g), clorometildodecanoato [61413-67-0] (1,15 g) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 2:1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetil dodecanoato (22 mg).

aceite: incoloro

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,16-2,10 (18H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,76 (4H, br), 3,21 (4H, br), 4,15 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,25 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,7 Hz)

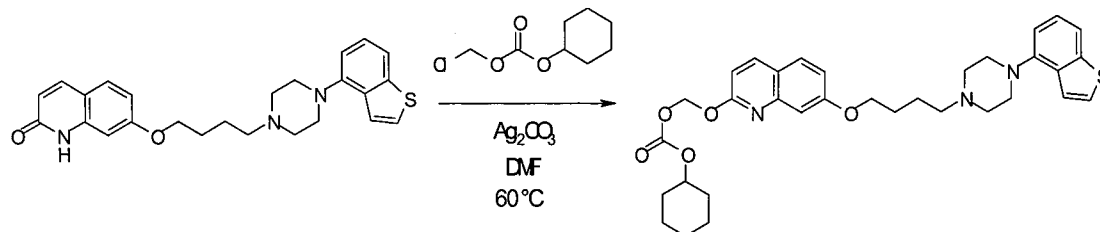
[0780]

Ejemplo 372

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-

252
253
butoxi]-quinolin-2-iloximetil ciclohexil carbonato

[0781]



[0782]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (700 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) en dimetilformamida (20 ml) se añadió carbonato de plata (I) (0,53 g), clorometil ciclohexil carbonato [40510-86-9] (0,68 g) se añadió y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 2:1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetil ciclohexil carbonato (60 mg).

amorfo: incoloro

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,10-2,00 (14H, m), 2,56 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,75 (4H, br), 3,21 (4H, br), 4,14 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,64-4,74 (1H, m), 6,27 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 2,5, 8,8$ Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 8,7$ Hz)

[0783]

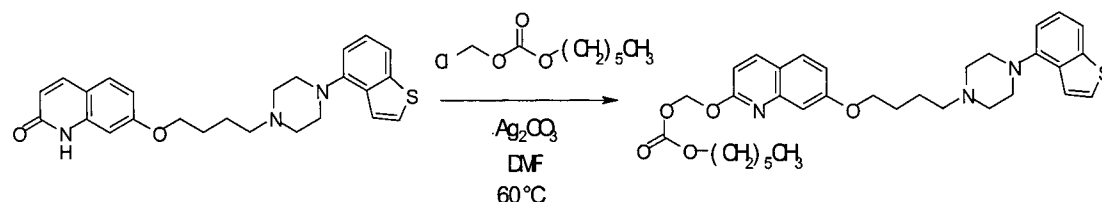
Ejemplo 373

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-

254
253

butoxi]-quinolin-2-iloximetilhexil carbonato

[0784]



[0785]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (730 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) en dimetilformamida (20 ml) se añadió carbonato de plata (I) (0,56 g), clorometil hexil carbonato [663597-51-1] (0,72 g) se añadió y la mezcla se agitó a 60°C durante 10 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 2:1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetil hexil carbonato (95 mg).

aceite: amarillo

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,20-1,40 (6H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,57 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,76 (4H, br), 3,21 (4H, br), 4,14 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,19 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,27 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 2,5, 8,8$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 8,7$ Hz)

[0786]

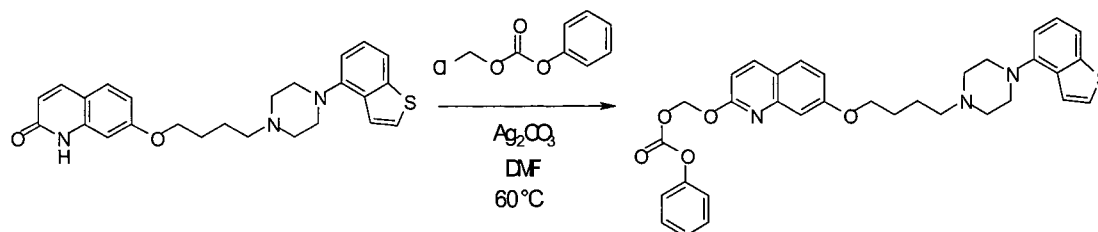
Ejemplo 374

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-

255
254

butoxi]-quinolin-2-iloximetilfenil carbonato

[0787]



[0788]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1,5 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) en dimetilformamida (50 ml) se añadió carbonato de plata (I) (1,14 g), clorometil fenil carbonato [35180-03-1] (1,42 g) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 2:1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetil fenil carbonato (20 mg).

aceite: incoloro

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,70-2,10 (4H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,78 (4H, br), 3,22 (4H, br), 4,10-4,18 (2H, m), 6,38 (2H, s), 6,80-6,95 (4H, m), 7,08 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,18-7,45 (7H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,7 Hz)

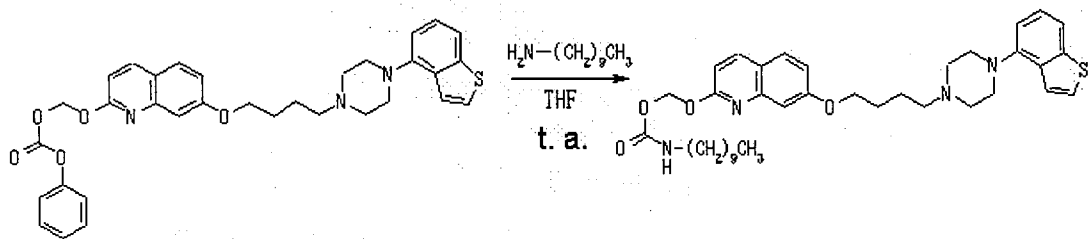
[0789]

Ejemplo 375

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetildecil carbamato

[0790]

256
~~255~~



[0791]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetil fenil carbonato (20 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento Ejemplo 374 en THF (10 ml) se añadió decilamina [2016-57-1] (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 2:1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-iloximetil decil carbamato (18 mg).
aceite: incoloro

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,10-2,40 (20H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,76 (4H, br), 3,16-3,26 (6H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,83 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,23 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,7 Hz)

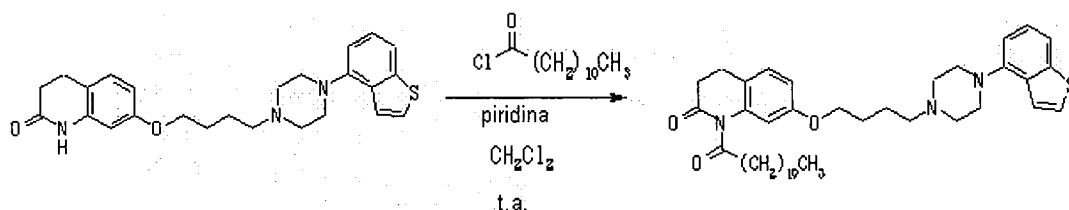
[0792]

Ejemplo 376

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1-dodecanoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

[0793]

257
256



[0794]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,3 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 11) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió piridina (0,11 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de dodecanoílo (0,24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1-dodecanoil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,4 g).

aceite: incoloro

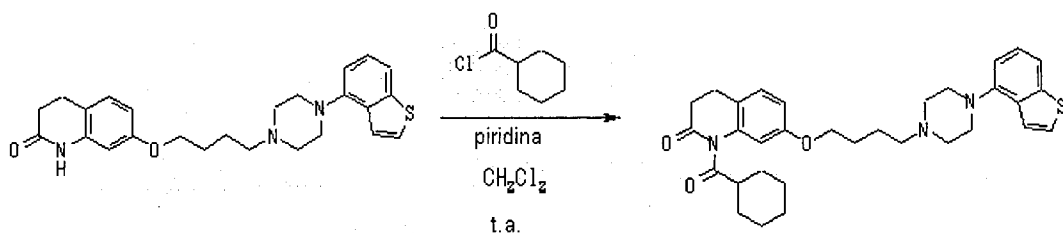
^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,20-1,40 (16H, m), 1,68-1,90 (6H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,65-2,80 (6H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 2,97 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,16-3,26 (4H, m), 3,97 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,67 (1H, dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J = 0,6, 7,7$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,37-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)

[0795]

Ejemplo 377

Síntesis de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(ciclohexanocarbonil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

[0796]



[0797]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 11) en diclorometano (30 ml) se añadió piridina (0,37 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,46 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 9:1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1-(ciclohexanocarbonil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,2 g).

aceite: amarillo

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,20-2,25 (14H, m), 2,53 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,84-2,90 (2H, m), 3,12-3,24 (5H, m), 3,97 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,63 (1H, dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)

[0798]

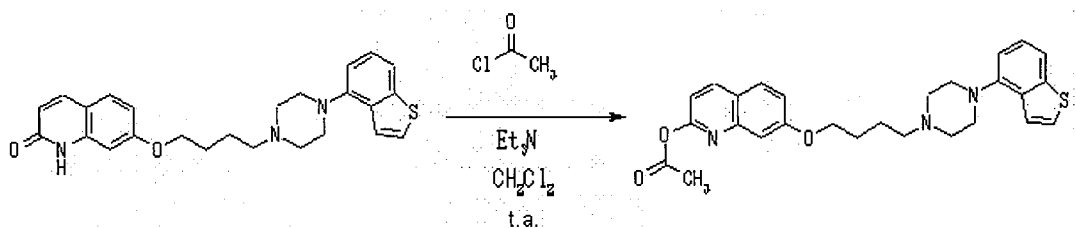
Ejemplo 378

Síntesis de acetato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-

258
259

piperazin-1-il)-butoxi]quinolin-2-ilo

[0799]



[0800]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (3,14 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) en cloruro de metileno (32 mL) se añadieron con agitación bajo enfriamiento con hielo trietilamina (4,0 mL) y cloruro de acetilo (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 39 hr. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:acetato de etilo = 7:3→1:9) para obtener acetato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]quinolin-2-ilo (1,24 g).

aceite: amarillo

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,62-1,81 (2H, m), 1,81-2,00 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,54 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,67-2,86 (4H, m), 3,10-3,29 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,10-7,29 (3H, m), 7,29-7,48 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz)

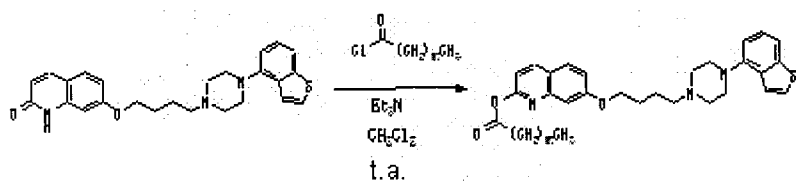
[0801]

Ejemplo 379

Síntesis de dodecanoato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo

[0802]

266
259



[0803]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 mg) en diclorometano (20 ml) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) se añadió trietilamina (0,77 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de dodecanoílo (1,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener dodecanoato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo (1,34 g).

aceite: amarillo

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,20-1,50 (16H, m), 1,72-1,86 (4H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,75 (4H, br), 3,20 (4H, br), 4,14 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz)

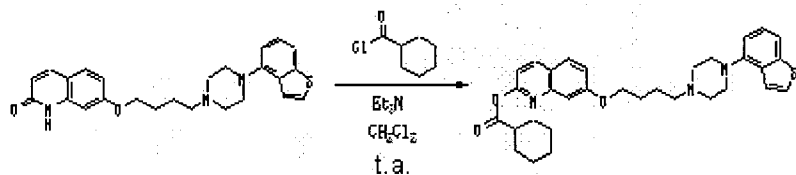
[0804]

Ejemplo 380

Síntesis de ciclohexancarboxilato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo

[0805]

261
260



[0806]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (0,64 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,49 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 4:1) para obtener ciclohexancarboxilato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo (1,08 g).

aceite: amarillo

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,20-2,20 (14H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,60-2,80 (5H, m), 3,20 (4H, br), 4,08-4,18 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 2,5, 8,9$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,6$ Hz)

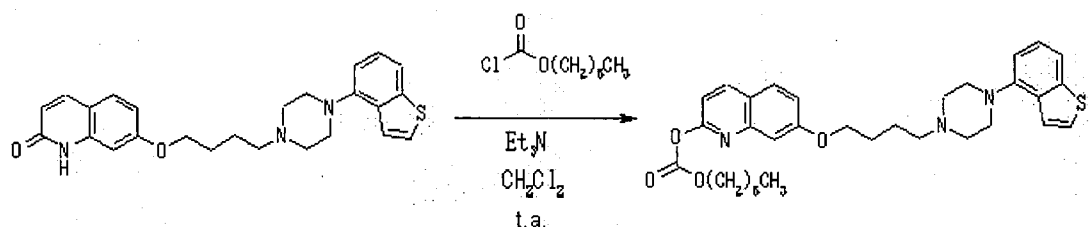
[0807]

Ejemplo 381

Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-il hexil carbonato

[0808]

262
261



[0809]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (0,65 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo, se añadió hexilcloroformato (0,6 g) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:2) para obtener hexil carbonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo (1,09 g).

aceite: incoloro

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,30-1,50 (6H, m), 1,70-1,84 (4H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,72 (4H, br), 3,20 (4H, br), 4,15 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,30 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 0,4, 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz)

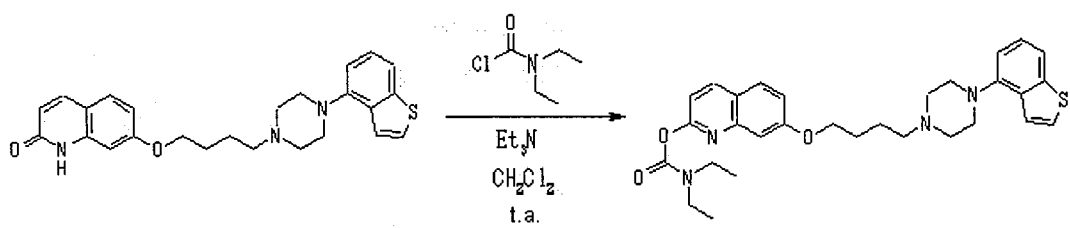
[0810]

Ejemplo 382

Síntesis de dietilcarbamato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-quinolin-2-ilo

263
262

[0811]



[0812]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)-piperazin-1-il]-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 mg) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (0,65 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de dietilcarbamoilo (0,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 20:1) para obtener dietilcarbamato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)-piperazin-1-il]-butoxi]-quinolin-2-ilo (120 mg).

aceite: incoloro

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,30 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,72-1,84 (2H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,73 (4H, br), 3,20 (4H, br), 3,43 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,52 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,13 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J = 2,5, 8,9$ Hz), 7,26 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 8,6$ Hz)

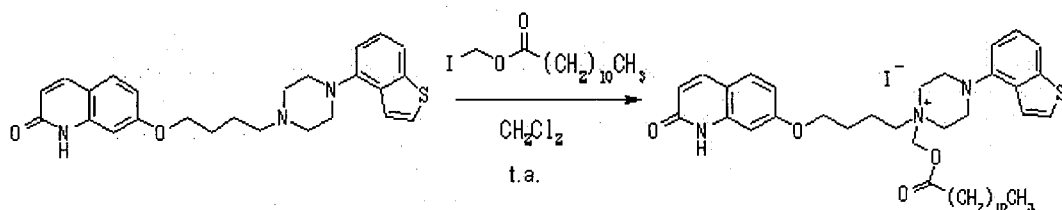
[0813]

267
263

Ejemplo 383

Síntesis de yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(dodecanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io

[0814]



[0815]

A una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il]-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,85 g) sintetizada de la misma manera que en el documento WO 2006/112464 (Ejemplo 1) en diclorometano (20 ml) se añadió yodometildodecanoato (1 g) sintetizada de la misma manera que en el documento Ejemplo de referencia 19 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, se añadió éter y la mezcla se dejó reposar. Los cristales obtenidos se recolectaron por filtración para obtener yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(dodecanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io (1,07 g). polvo: amarillo

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 0,84 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,10-2,56 (24H, m), 3,44-3,56 (4H, m), 3,60-3,90 (6H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,57 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,80-6,86 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,56-7,62 (1H, m), 7,68-7,86 (3H, m), 11,63 (1H, s)

[0816]

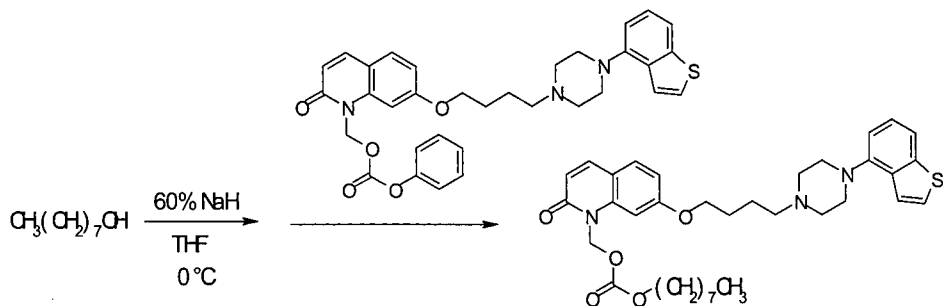
Ejemplo 384

Síntesis de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-

265
~~264~~

il)butoxi]-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metil octil carbonato

[0817]



[0818]

De la misma manera que en el Ejemplo 175, se obtuvo el compuesto (rendimiento 25 mg, 8,7%) en forma de un aceite incoloro.

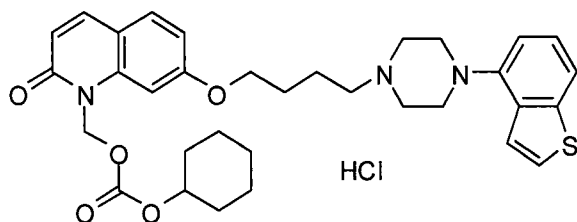
^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 0,86 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,16-1,40 (10H, m), 1,58-1,72 (2H, m), 1,72-1,84 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,68-2,80 (4H, br), 3,14-3,26 (4H, br), 4,10 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 9,5$ Hz)

[0819]

Ejemplo 385

Síntesis de clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-ilpiperazin-1-il)butoxi]-2-oxo-2H-quinolin-1-ilmetil éster ciclohexil éster del ácido carbónico

[0820]



[0821]

266
~~265~~

El hidruro de sodio (55% de aceite) (0,962 g, 22,04 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (200 ml), se añadió 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (8,31 g, 19,17 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hr. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadió clorometil ciclohexil carbonato (4,80 g, 24,92 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar hasta 0 °C, el exceso de ácido clorhídrico 2 N se añadió para neutralizar la reacción. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó. Además, el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada (cloruro de metileno: metanol =100:0 a 20:1). Del mismo modo, el sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión moderada. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título (rendimiento, 5,04 g, 42%) en forma de un sólido blanco.

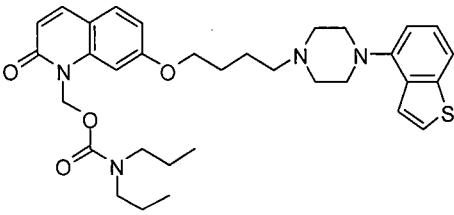
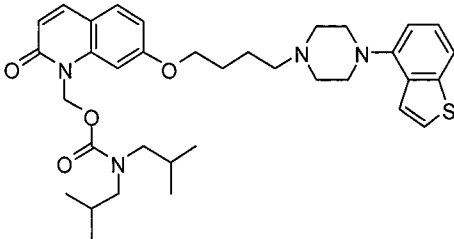
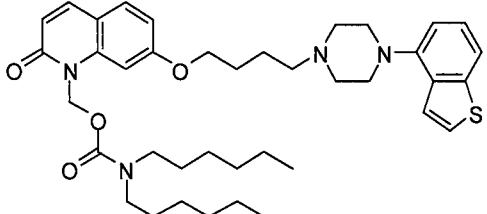
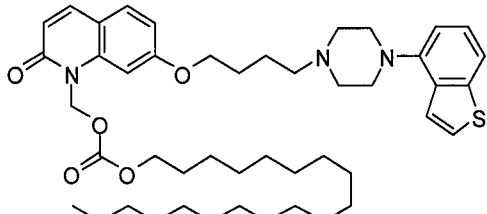
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,16 (m, 6H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 3,00-3,60 (m, 10H), 4,19 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,57-4,65 (m, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,8, 5,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 3H), 7,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

De la misma manera que en los Ejemplos antes mencionados, se pueden sintetizar los compuestos descritos en la siguiente Tabla 2.

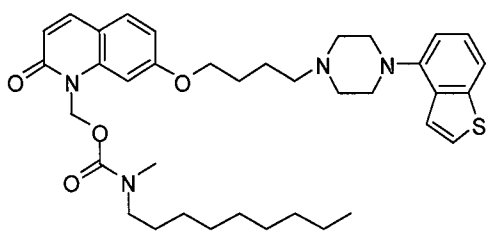
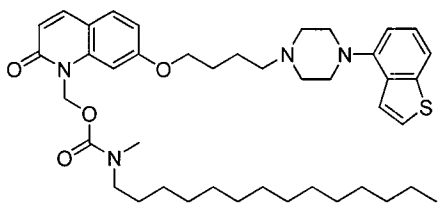
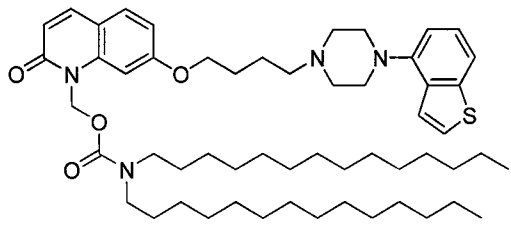
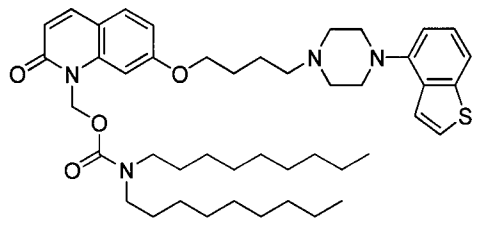
[0822]

Tabla 2

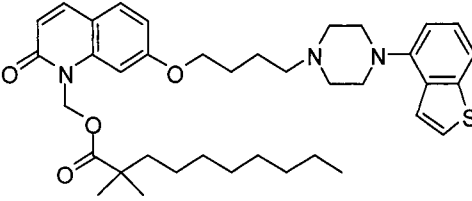
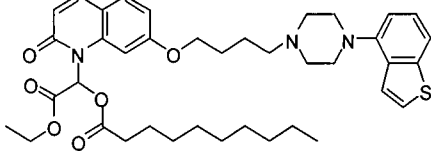
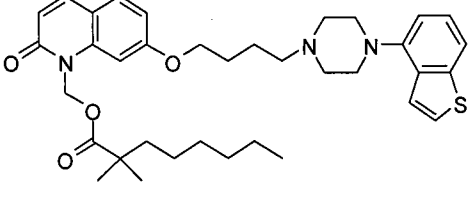
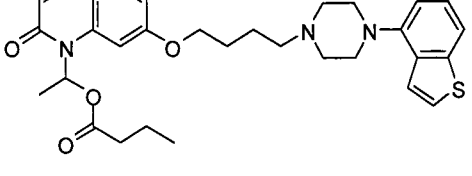
267
266

Ejempl o	Fórmula estructural	
386		dipropilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
387		diisobutilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
388		dihexilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
389		nonadecilcarbonato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo

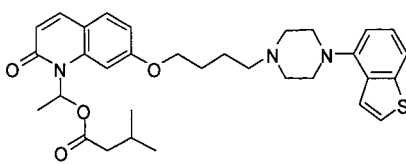
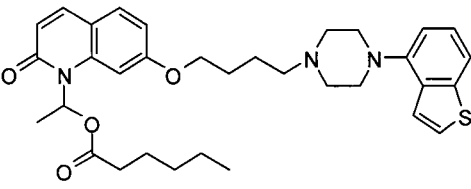
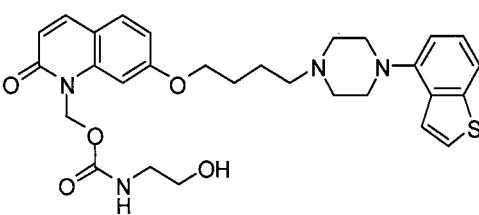
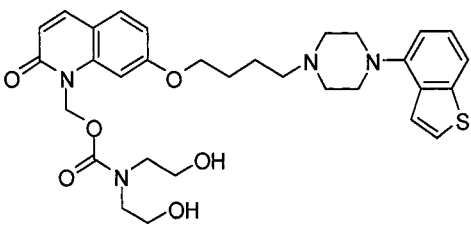
268
267

390		metil(nonil)carbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
391		metil(tetradecil)carb amato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
392		ditetradecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
393		dinonilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo

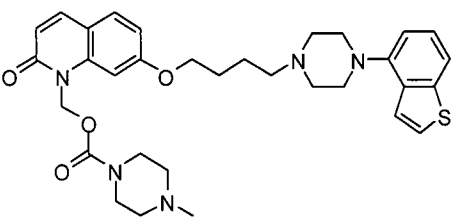
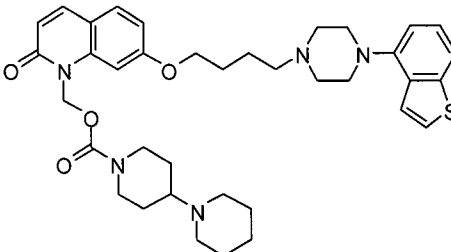
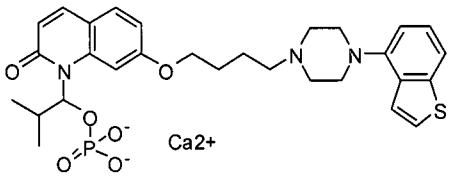
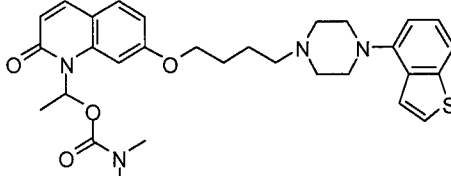
269
268

394		2,2-dimetildecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
395		decanoato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-2-etoxi-2-oxoetilo
396		2,2-dimetiloctanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
397		butirato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo

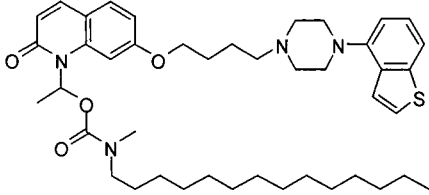
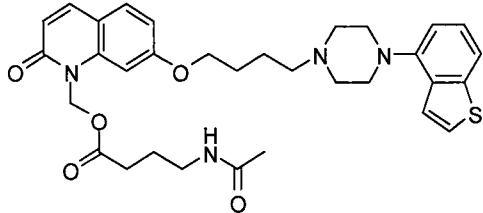
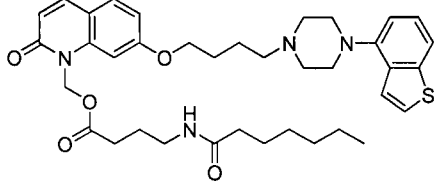
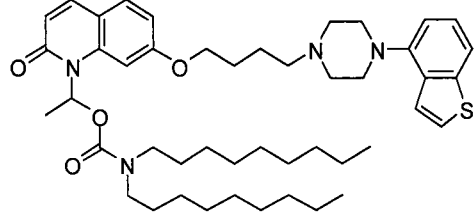
270
269

398	 The structure shows a quinoline ring system. At position 2, there is a carbonyl group attached to a 3-methylbutyl ester chain. At position 4, there is a 4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy group.	3-metilbutanoato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)etilo
399	 The structure is similar to 398, but the ester chain is a hexyl group instead of a 3-methylbutyl group.	hexanoato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)etilo
400	 The structure is similar to 398, but the ester group is a 2-hydroxyethyl carbamate group.	2- hidroxietilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)metilo
401	 The structure is similar to 398, but the ester group is a bis(2-hydroxyethyl) carbamate group.	bis(2- hidroxietil)carbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)metilo

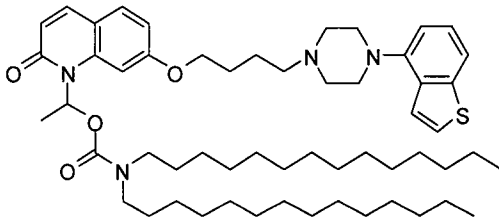
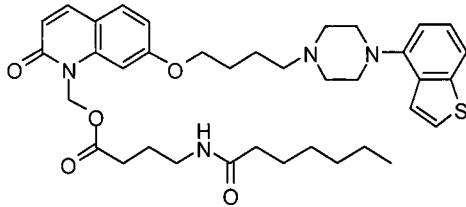
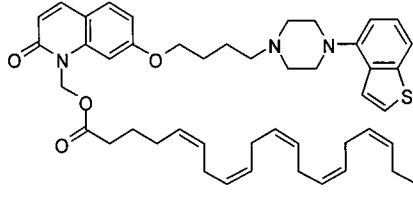
271
270

402		4-metilpiperazin-1-carboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
403		1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
404		1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-2-metilpropil fosfato de calcio
405		dimetilcarbamato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo

272
271

406		metil (tetradecil) carbamato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo
407		4-acetamidobutanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
408		4-heptanamidobutanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
409		dinonilcarbamato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo

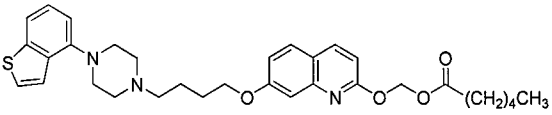
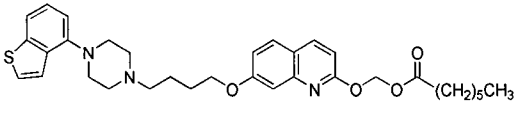
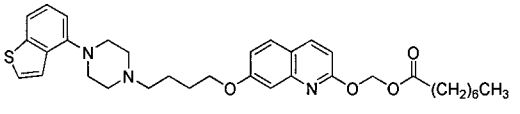
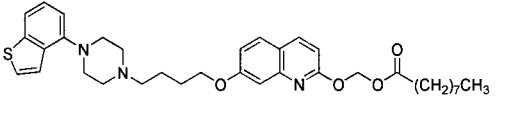
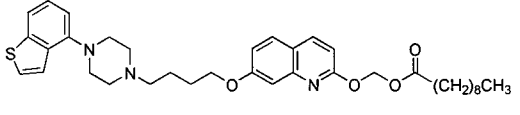
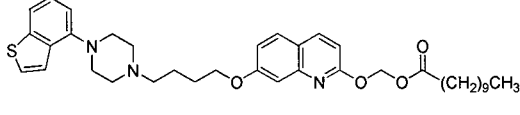
276
273

410		ditetradecilcarbamato de 1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etilo
411		4-heptanamidobutanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo
412		henicosa-5,8,11,14,17-pentaenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo

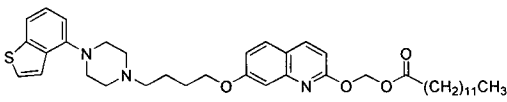
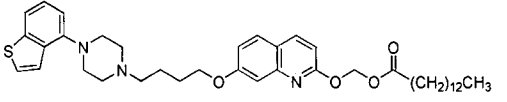
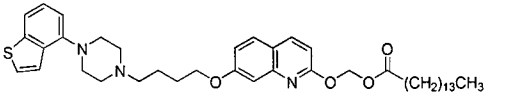
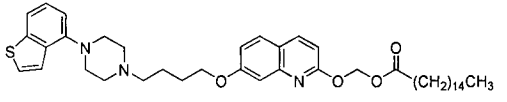
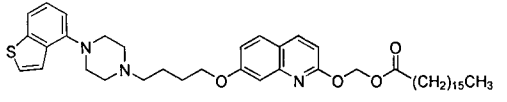
274
~~223~~

413		pentacosa- 7,10,13,16,19- pentaenoato de (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)- (7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)metilo
414		acetato de (7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo
415		propionato de (7-(4- (4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo
416		butirato de (7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo
417		pentanoato de (7-(4- (4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo

275
274

418		hexanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
419		heptanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
420		octanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
421		nonanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
422		decanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
423		undecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

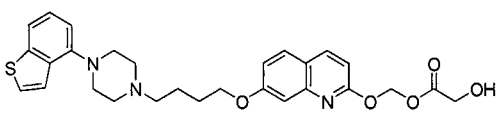
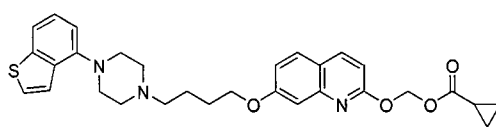
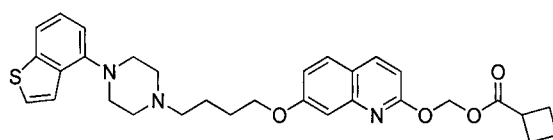
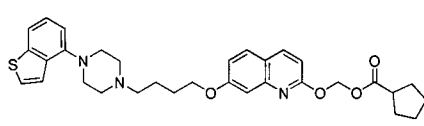
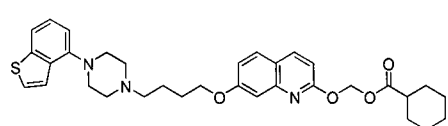
276
~~275~~

424		tridecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
425		tetradecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
426		pentadecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
427		palmitato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
428		heptadecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

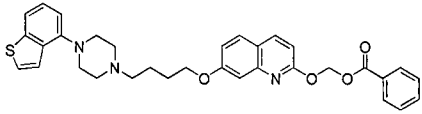
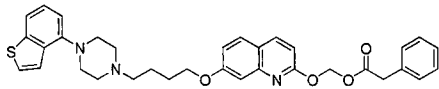
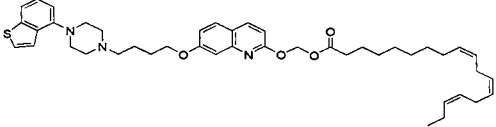
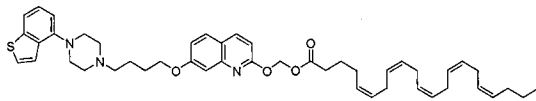
277
276

429		estearato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
430		icosanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
431		2,2-dimetiltetradecanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
432		pivalato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
433		2,2-dimetilbutanoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
434		isobutirato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

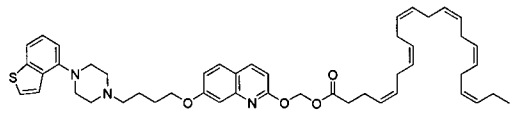
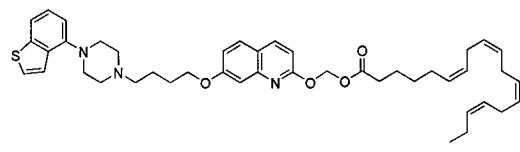
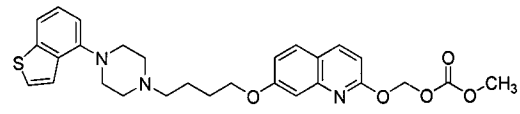
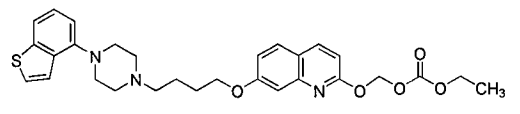
278
~~277~~

435		2-hidroxiacetato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
436		ciclopropancarboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
437		ciclobutancarboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
438		ciclopentancarboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
439		ciclohexancarboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

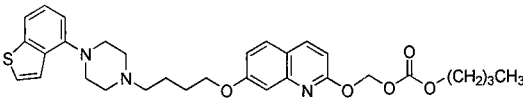
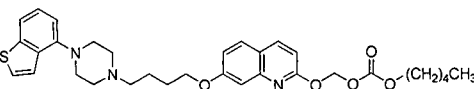
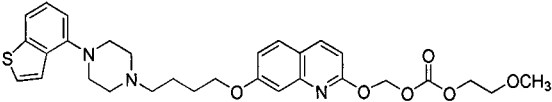
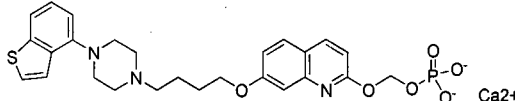
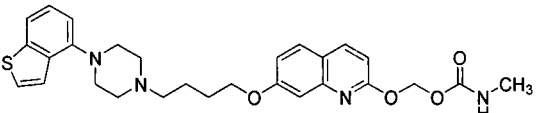
279
~~270~~

440		benzoato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
441		2-fenilacetato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
442		octadeca-9,12,15-trienoato de (9Z,12Z,15Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
443		henicosa-5,8,11,14,17-pentaenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

280
~~279~~

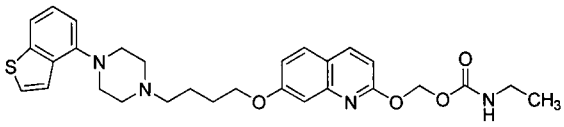
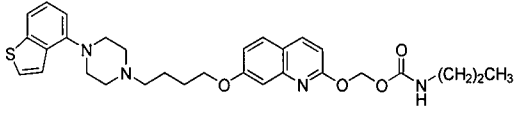
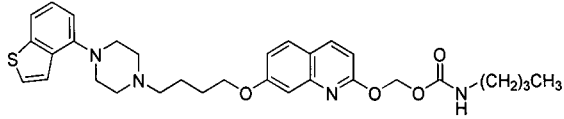
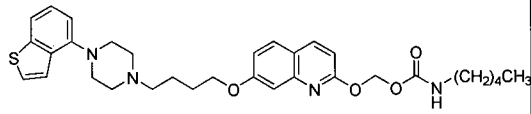
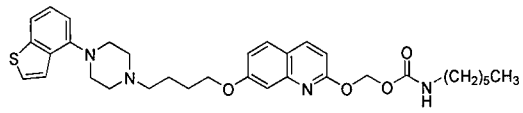
444		docosa- 4,7,10,13,16,19- hexaenoato de (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19 Z)-(7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo
445		octadeca-6,9,12,15- tetraenoato de (6Z,9Z,12Z,15Z)-(7- (4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo
446		metilcarbonato de (7- (4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo
447		etilcarbonato de (7- (4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo

281
~~280~~

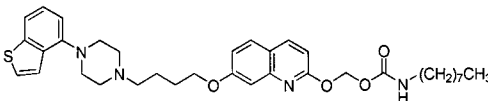
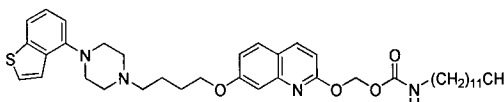
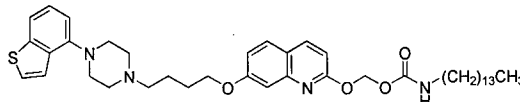
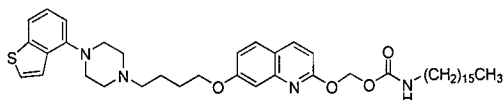
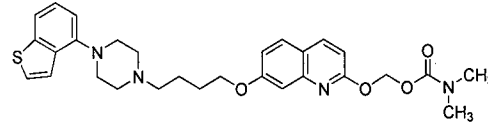
448		butilcarbonato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
449		pentilcarbonato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
450		2-metoxietilcarbonato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
451		(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilfosfato de calcio
452		metilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

282

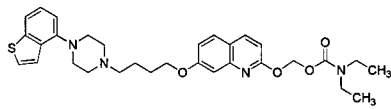
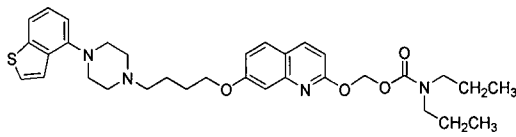
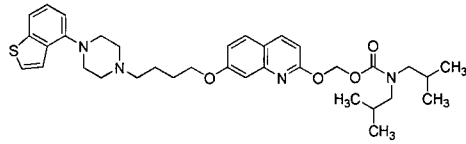
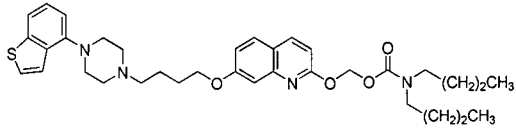
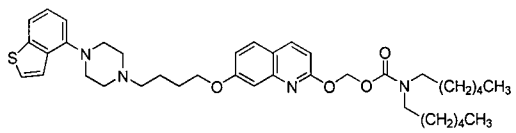
~~281~~

453		etilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
454		propilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
455		butilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
456		pentilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
457		hexilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

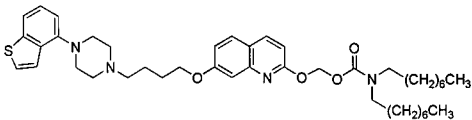
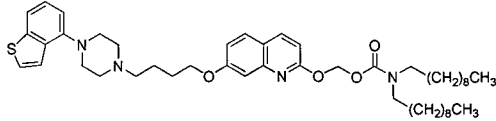
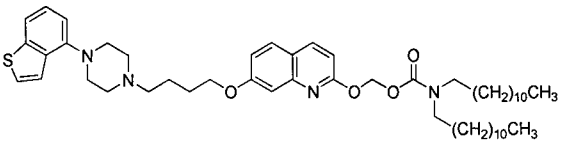
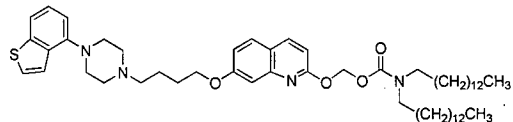
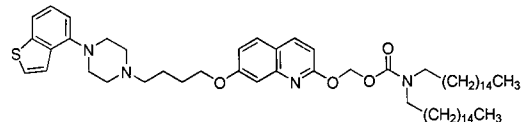
283
282

458		octilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
459		dodecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
460		tetradecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
461		hexadecilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
462		dimetilcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

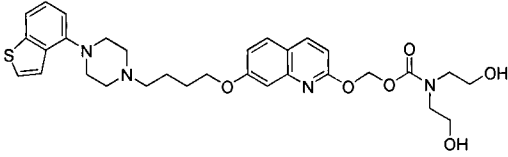
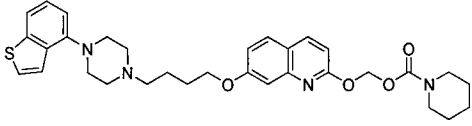
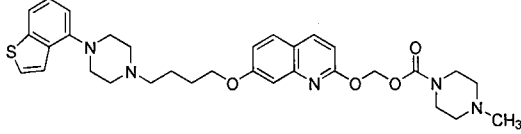
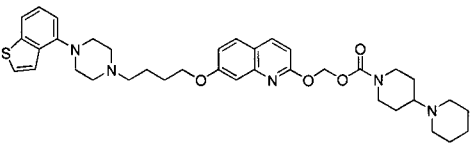
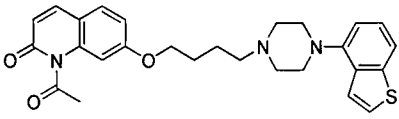
284
283

463		diethylcarbamato de (7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo
464		dipropilcarbamato de (7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo
465		diisobutilcarbamato de (7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo
466		dibutilcarbamato de (7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo
467		dihexilcarbamato de (7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo

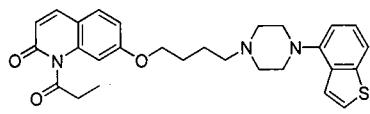
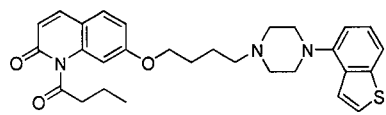
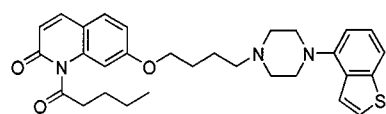
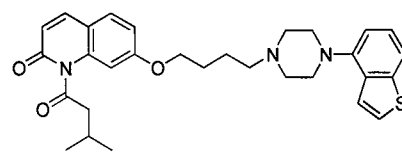
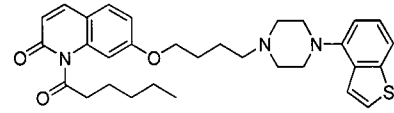
285
284

468		diocetylcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
469		didecylcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
470		didodecylcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
471		ditetradecylcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
472		dihexadecylcarbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo

286
285

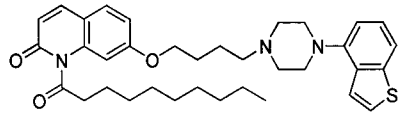
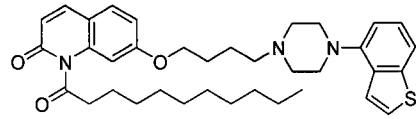
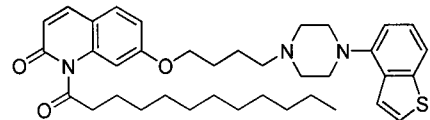
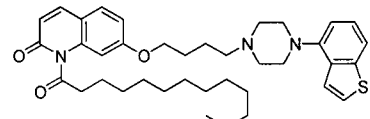
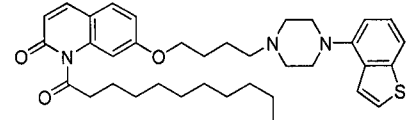
473		bis(2-hidroxietil) carbamato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
474		piperidin-1-carboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
475		4-metilpiperazin-1-carboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
476		1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de (7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo
477		1-acetil-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2(1H)-ona

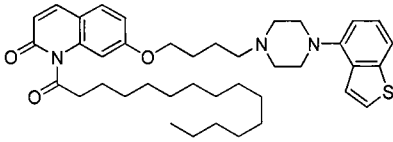
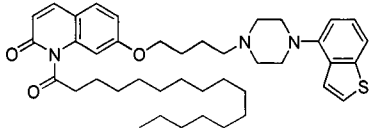
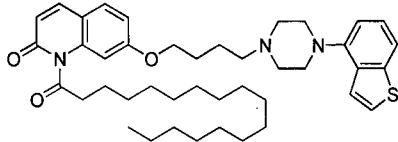
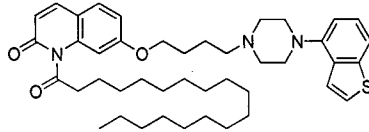
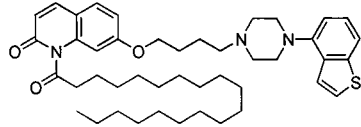
287
286

478		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-propionilquinolin-2(1H)-ona
479		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-butirilquinolin-2(1H)-ona
480		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-pentanoilquinolin-2(1H)-ona
481		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(3-metilbutanoil)quinoli n-2(1H)-ona
482		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-hexanoilquinolin-2(1H)-ona

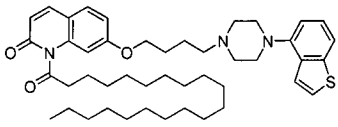
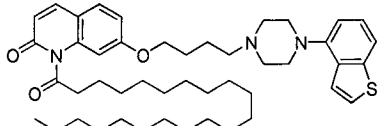
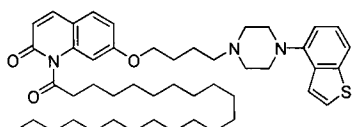
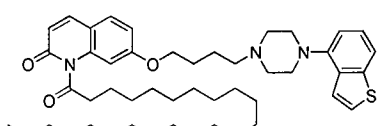
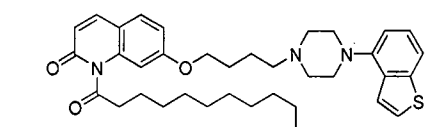
288
287

483		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-hexanoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
484		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-heptanoilquinolin-2(1H)-ona
485		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-octanoilquinolin-2(1H)-ona
486		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-octanoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
487		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-nonanoilquinolin-2(1H)-ona

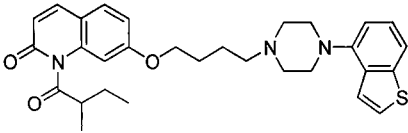
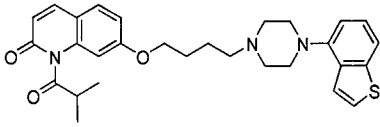
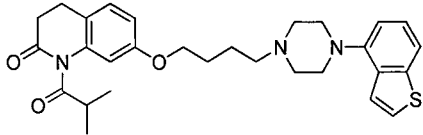
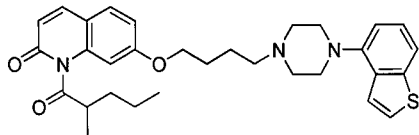
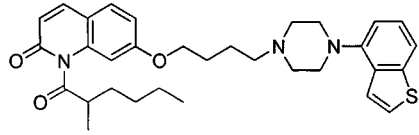
488		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-decanoilquinolin-2(1H)-ona
489		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-undecanoilquinolin-2(1H)-ona
490		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-dodecanoilquinolin-2(1H)-ona
491		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-tridecanoilquinolin-2(1H)-ona
492		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-tetradecanoilquinolin-2(1H)-ona

493		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-pentadecanoilquinolin-2(1H)-ona
494		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-palmitoilquinolin-2(1H)-ona
495		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-heptadecanoilquinolin-2(1H)-ona
496		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-estearoilquinolin-2(1H)-ona
497		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-nonadecanoilquinolin-2(1H)-ona

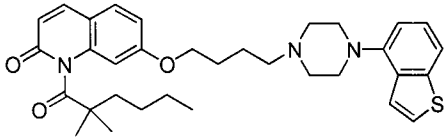
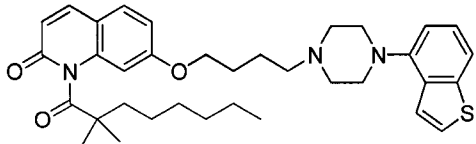
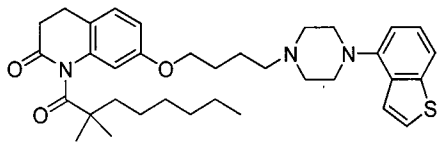
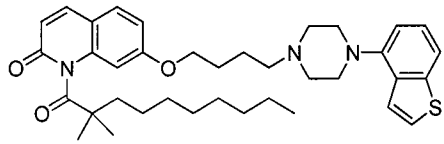
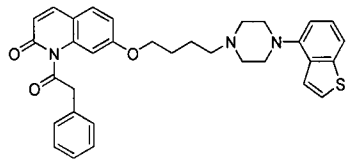
291
290

498		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-icosanoilquinolin-2(1H)-ona
499		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-henicosanoilquinolin-2(1H)-ona
500		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-docosanoilquinolin-2(1H)-ona
501		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-tricosanoilquinolin-2(1H)-ona
502		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-tetracosanoilquinolin-2(1H)-ona

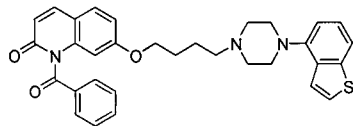
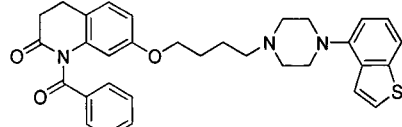
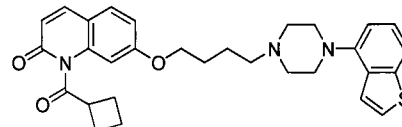
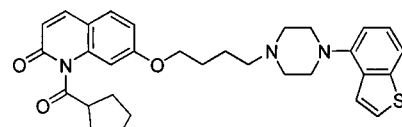
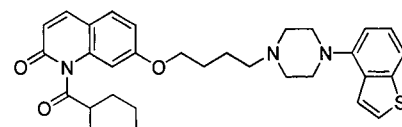
292
291

503		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-metilbutanoil)quinolin-2(1H)-ona
504		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-isobutirilquinolin-2(1H)-ona
505		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-isobutiril-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
506		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-metilpentanoil)quinolin-2(1H)-ona
507		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-metilhexanoil)quinolin-2(1H)-ona

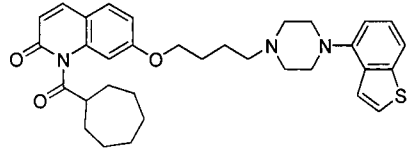
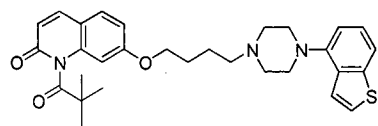
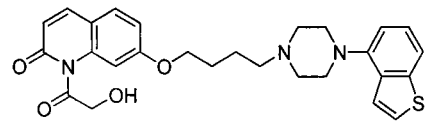
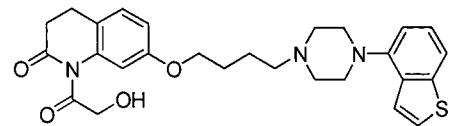
293
272

508		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2,2-dimetilhexanoil)quino lin-2(1H)-ona
509		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2,2-dimetiloctanoil)quino lin-2(1H)-ona
510		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2,2-dimetiloctanoil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
511		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2,2-dimetildecanoil)quino lin-2(1H)-ona
512		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-fenilacetil)quinolin-2(1H)-ona

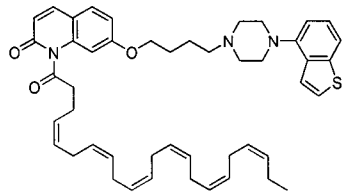
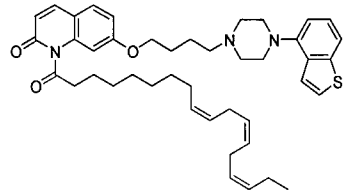
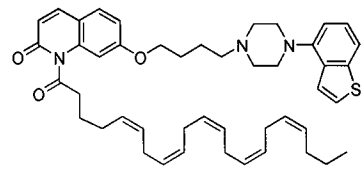
294
293

513		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-benzoilquinolin-2(1H)-ona
514		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-benzoil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
515		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(ciclobutancarbonil)quinolin-2(1H)-ona
516		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(ciclopentanecarbonil)quinolin-2(1H)-ona
517		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(ciclohexanocarbonil)quinolin-2(1H)-ona

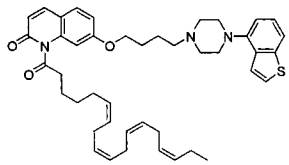
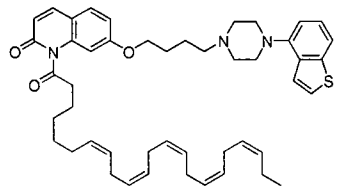
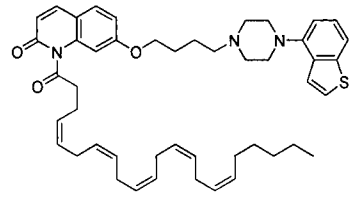
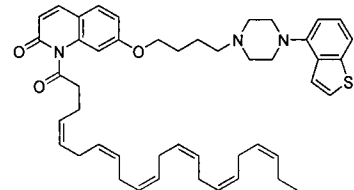
295
~~294~~

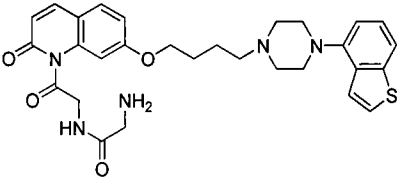
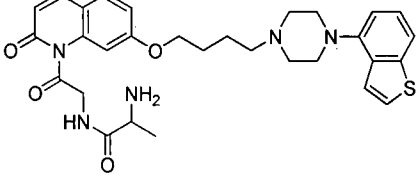
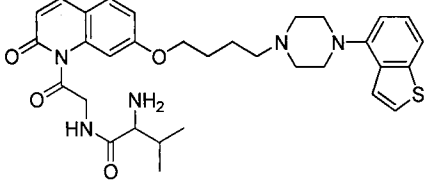
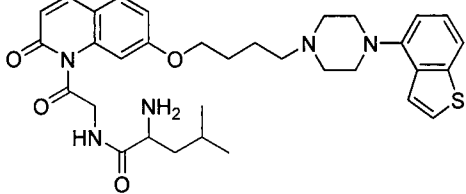
518		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(cicloheptancarbonil)quinolin-2(1H)-ona
519		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-pivaloilquinolin-2(1H)-ona
520		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-hidroxiacetil)quinolin-2(1H)-ona
521		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-hidroxiacetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

296
~~295~~

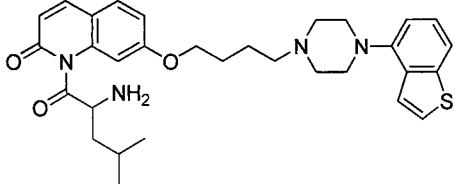
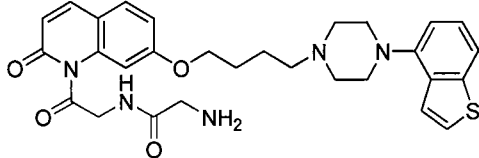
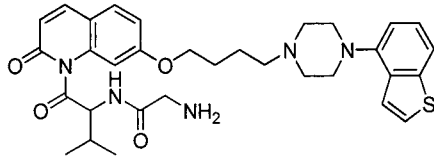
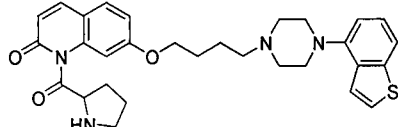
522		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilquinolin-2(1H)-ona
523		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoilquinolin-2(1H)-ona
524		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-henicosa-5,8,11,14,17-pentaenoilquinolin-2(1H)-ona

297
~~296~~

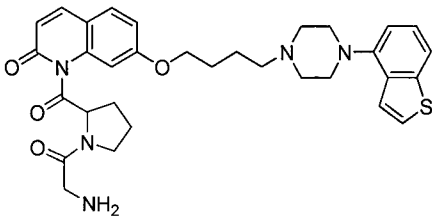
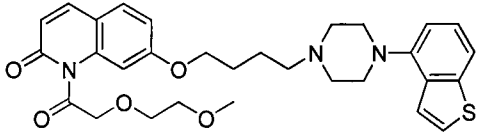
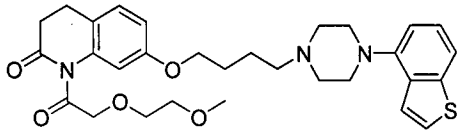
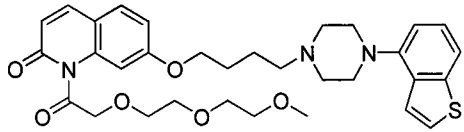
525		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-6,9,12,15-tetraenoilquinolin-2(1H)-ona
526		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-7,10,13,16,19-pentaenoilquinolin-2(1H)-ona
527		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-docosa-4,7,10,13,16-pentaenoilquinolin-2(1H)-ona
528		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilquinolin-2(1H)-ona

529		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)-2- oxoetil)acetamida
530		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)-2- oxoetil)propanamida
531		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)-2-oxoetil)-3- metilbutanamida
532		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)-2-oxoetil)-4- metilpentanamida

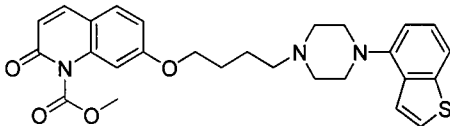
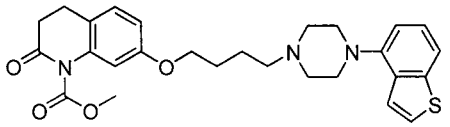
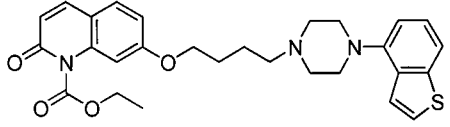
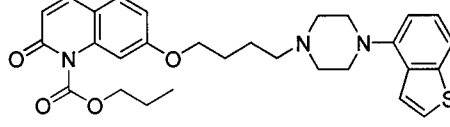
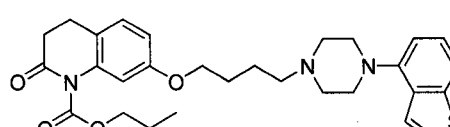
533		N-(4-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-4-oxobutyl)acetamida
534		N-(4-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxi)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)-4-oxobutyl)acetamida
535		N-(4-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-4-oxobutyl)heptanamida
536		1-(2-aminoacetyl)-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2(1H)-ona
537		1-(2-aminopropanoyl)-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2(1H)-ona

538		1-(2-amino-4-metilpentanoil)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2(1H)-ona
539		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil)acetamida
540		2-amino-N-(1-(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida
541		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(pirrolidin-2-carbonil)quinolin-2(1H)-ona

301
300

542		1-(1-(2-aminoacetyl)pirrolidin-2-carbonil)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2(1H)-ona
543		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)quinolin-2(1H)-ona
544		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
545		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acetil)quinolin-2(1H)-ona

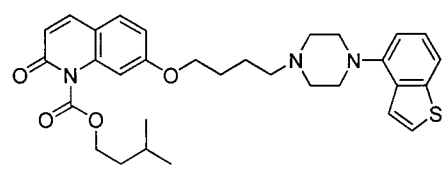
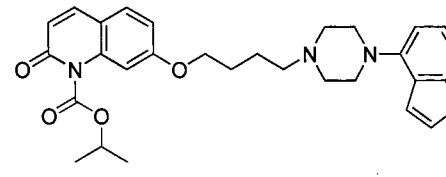
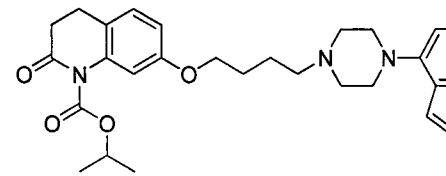
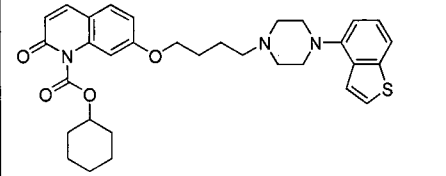
302
301

546		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de metilo
547		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de metilo
548		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de etilo
549		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de propilo
550		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de propilo

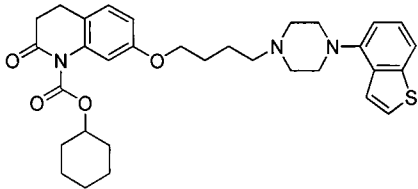
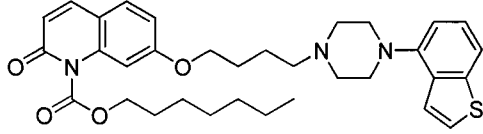
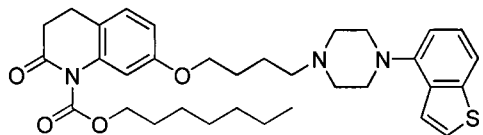
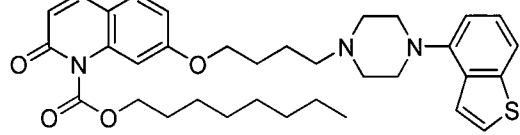
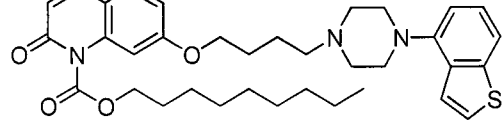
303
302

551		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de isobutilo
552		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de butilo
553		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de pentilo
554		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de pentilo
555		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de hexilo

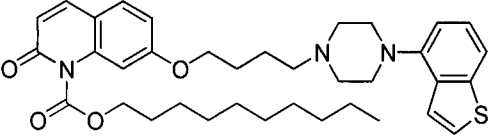
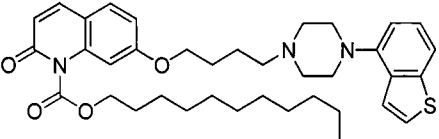
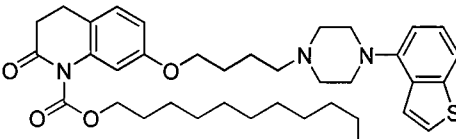
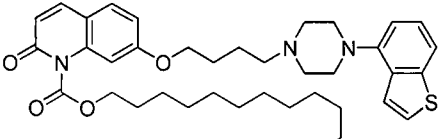
304
303

556		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de isopentilo
557		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de isopropilo
558		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de isopropilo
559		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de ciclohexilo

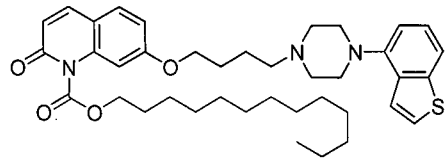
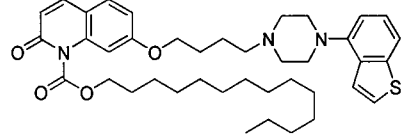
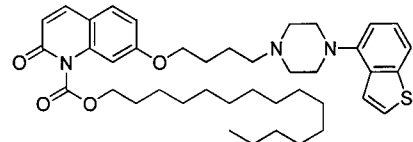
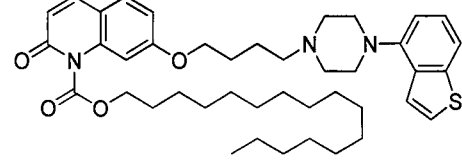
305
304

560		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de ciclohexilo
561		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de heptilo
562		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de heptilo
563		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de octilo
564		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de nonilo

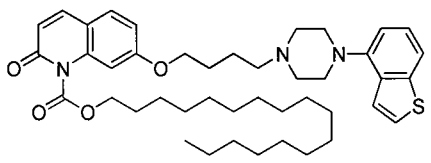
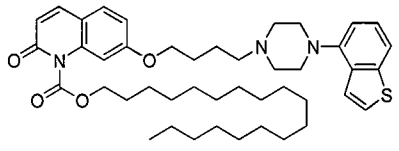
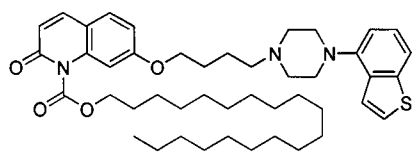
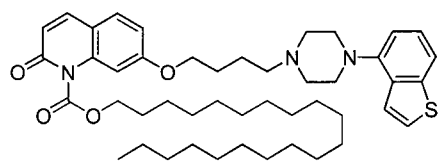
306
305

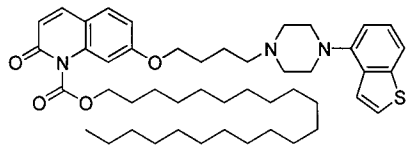
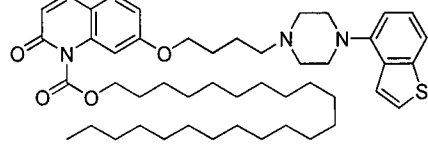
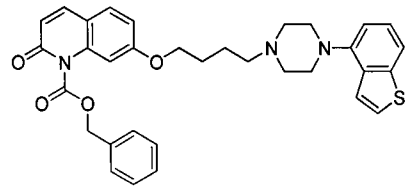
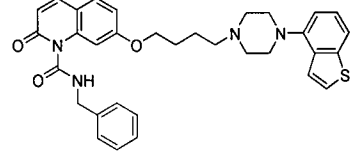
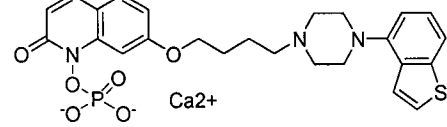
565		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de decilo
566		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de undecilo
567		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de undecilo
568		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de dodecilo

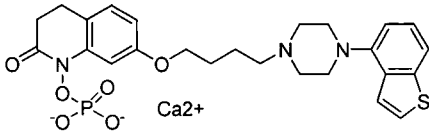
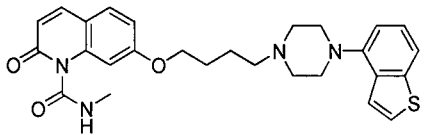
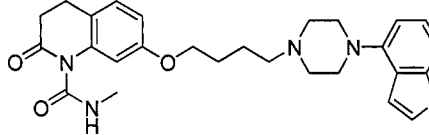
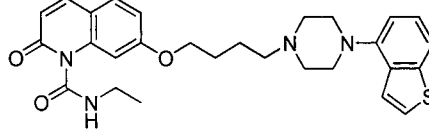
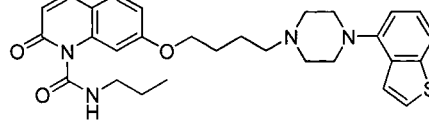
307
306

569		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de tridecilo
570		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de tetradecilo
571		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de pentadecilo
572		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de hexadecilo

303
307

573		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de heptadecilo
574		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de octadecilo
575		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de nonadecilo
576		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de icosilo

577		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de henicosilo
578		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de docosilo
579		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxilato de bencilo
580		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-bencil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
581		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il fosfato de calcio

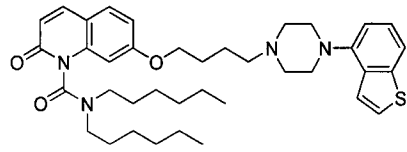
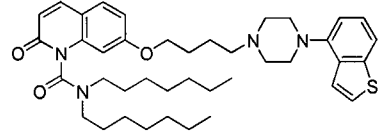
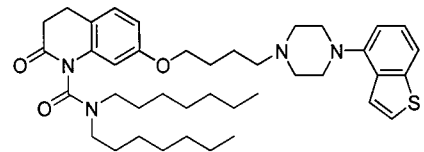
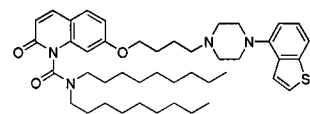
582		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il fosfato de calcio
583		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
584		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-metil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida
585		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-etil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
586		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-N-propilquinolin-1(2H)-carboxamida

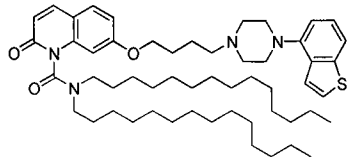
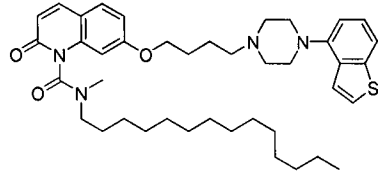
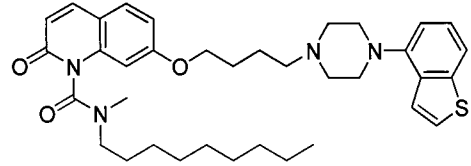
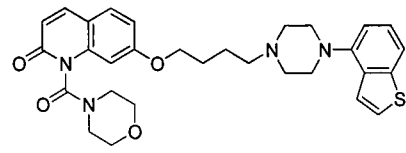
311
~~310~~

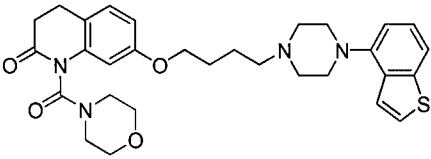
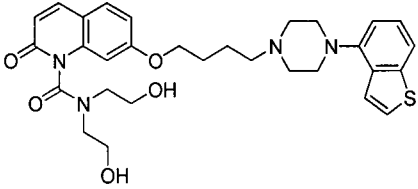
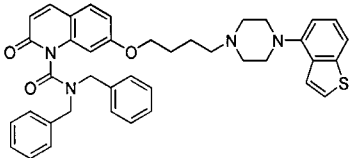
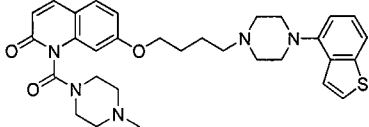
587		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-butil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
588		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-N-pentilquinolin-1(2H)-carboxamida
589		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-hexil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
590		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-heptil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
591		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-heptil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida

592		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-octil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
593		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-nonil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
594		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-decil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
595		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-(2-hidroxietyl)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
596		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dimetil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida

597		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dimetil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxamida
598		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dietil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
599		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-N,N-dipropilquinolin-1(2H)-carboxamida
600		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dibutil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
601		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-N,N-dipentilquinolin-1(2H)-carboxamida

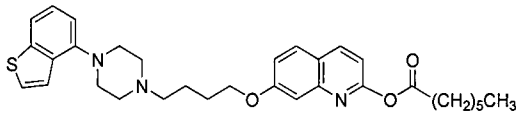
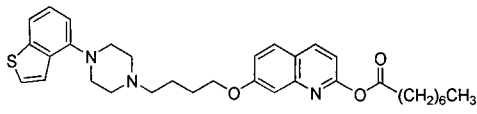
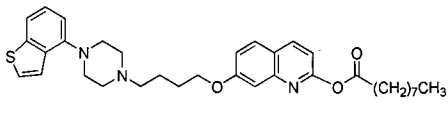
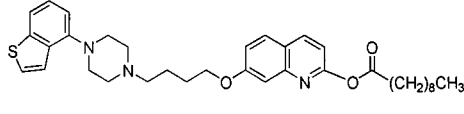
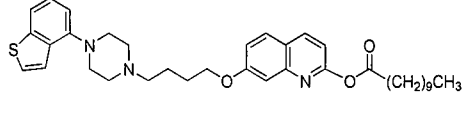
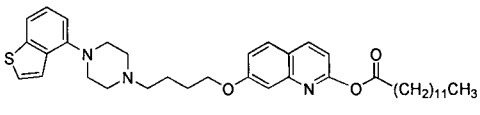
602		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-N,N- diethyl-2- oxoquinolin-1(2H)- carboxamida
603		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-N,N- diethyl-2- oxoquinolin-1(2H)- carboxamida
604		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-N,N- diethyl-2-oxo-3,4- dihidroquinolin- 1(2H)-carboxamida
605		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-N,N- dinonyl-2- oxoquinolin-1(2H)- carboxamida

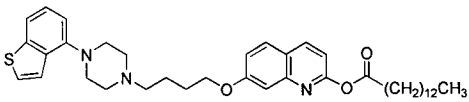
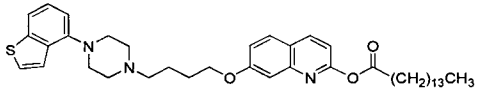
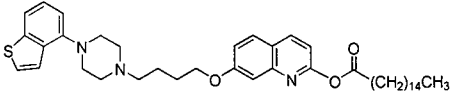
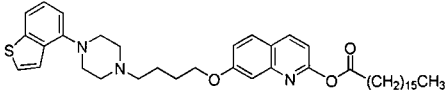
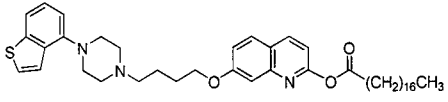
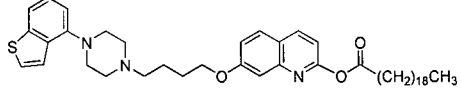
606		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2-oxo-N,N- ditetradecilquinolin- 1(2H)-carboxamida
607		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-N-metil-2- oxo-N- tetradecilquinolin- 1(2H)-carboxamida
608		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-N-metil-N- nonil-2-oxoquinolin- 1(2H)-carboxamida
609		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-1- (morfolin-4- carbonil)quinolin- 2(1H)-ona

610		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(morfolin-4-carbonil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
611		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-bis(2-hidroxietil)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
612		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-N,N-dibencil-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamida
613		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-carbonil)quinolin-2(1H)-ona

317
316

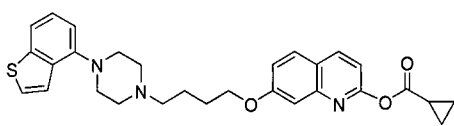
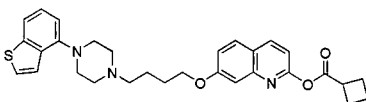
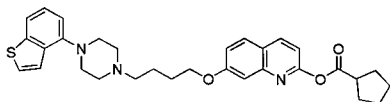
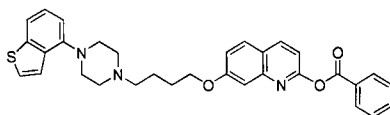
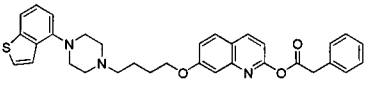
614		1-(1,4'-bipiperidin-1'-carbonil)-7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2(1H)-ona
615		7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-1-(ciclopropanecarbonil)quinolin-2(1H)-ona
616		propionato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
617		butirato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
618		pentanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
619		hexanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

620		heptanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
621		octanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
622		nonanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
623		decanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
624		undecanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
625		tridecanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

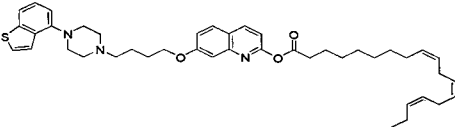
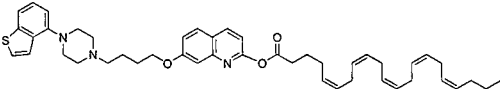
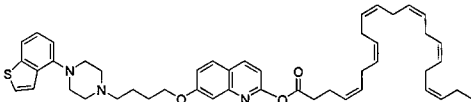
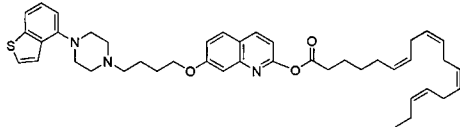
626		tetradecanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
627		pentadecanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
628		palmitato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
629		heptadecanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
630		estearato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
631		icosanoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

632		2,2- dimetiltetradecanoato de 7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo
633		pivalato de 7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo
634		2,2-dimetilbutanoato de 7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo
635		isobutirato de 7-(4- (4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo
636		2-hidroxiacetato de 7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo

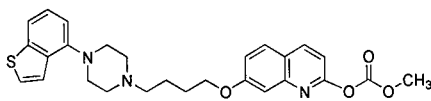
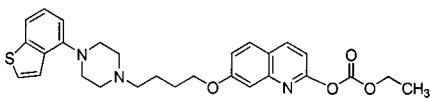
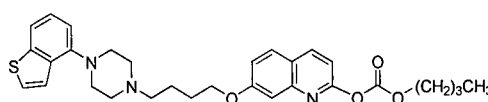
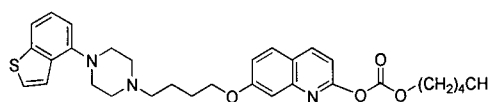
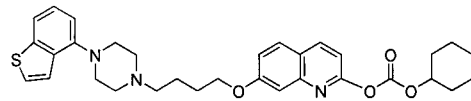
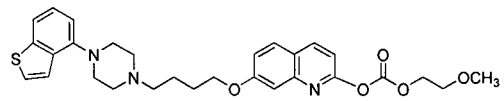
321
300

637		ciclopropanecarboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
638		ciclobutancarboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
639		ciclopentancarboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
640		benzoato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
641		2-fenilacetato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

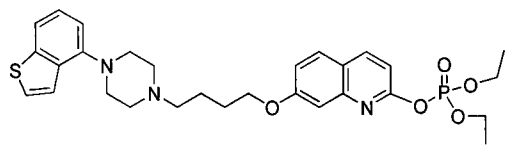
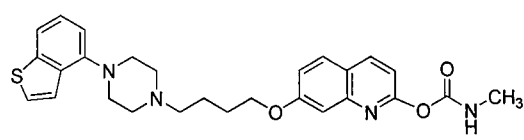
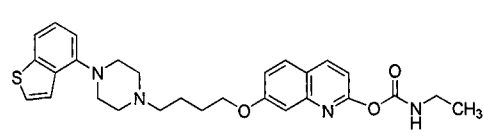
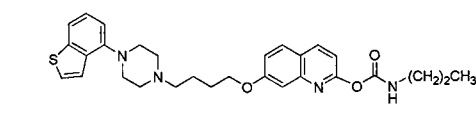
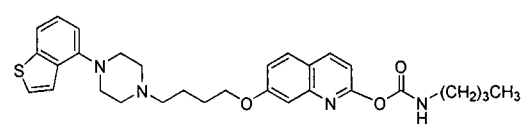
322
~~321~~

642		octadeca-9,12,15- trienoato de (9Z,12Z,15Z)-7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo
643		henicosa- 5,8,11,14,17- pentaenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)- 7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo
644		docosa- 4,7,10,13,16,19- hexaenoato de (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19 Z)-7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo
645		octadeca-6,9,12,15- tetraenoato de (6Z,9Z,12Z,15Z)-7-(4- (4-(benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo

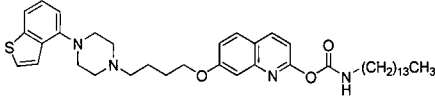
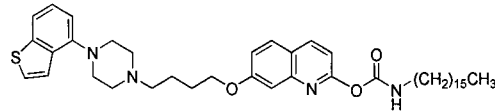
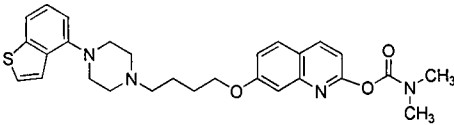
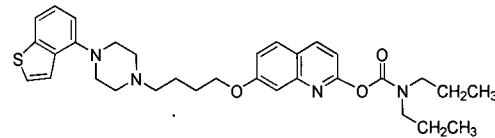
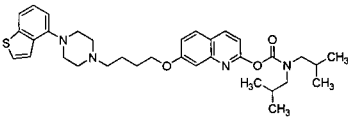
323
322

646		carbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilmetilo
647		carbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iletilo
648		carbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilbutilo
649		carbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilpentilo
650		carbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilciclohexilo
651		2-metoxietil carbonato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

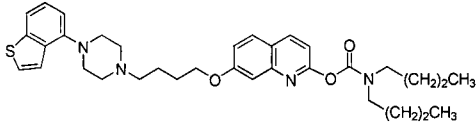
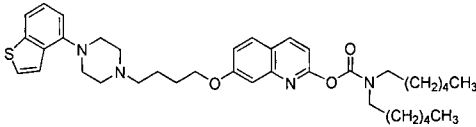
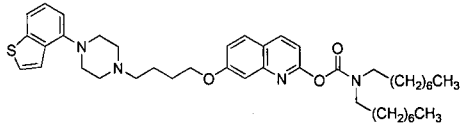
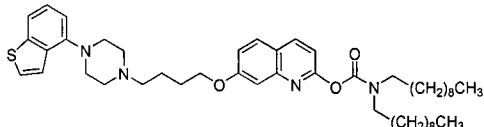
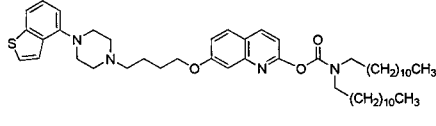
324
323

652		dietilfosfato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
653		metilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
654		etilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
655		propilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
656		butilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

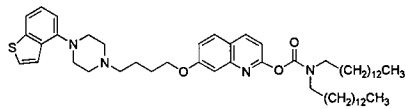
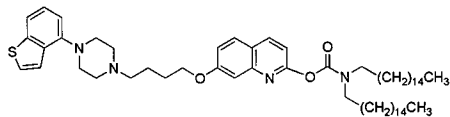
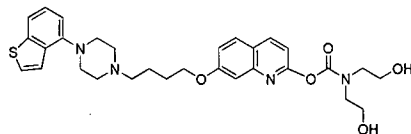
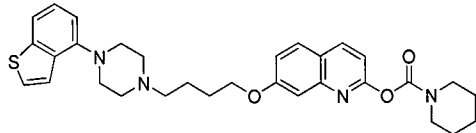
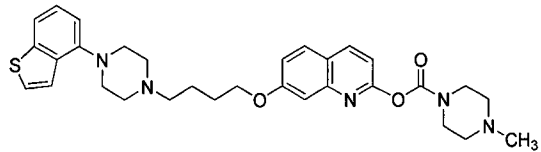
326
~~325~~

662		tetradecilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
663		hexadecilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
664		dimetilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
665		dipropilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
666		diisobutilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

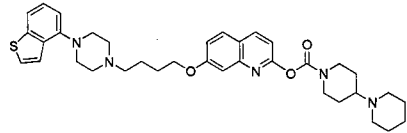
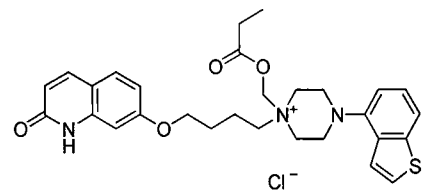
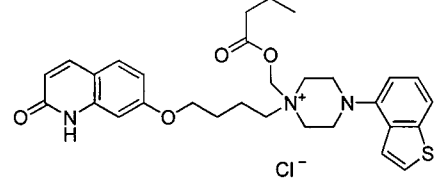
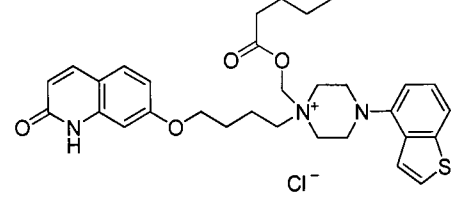
327
326

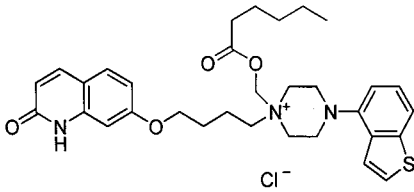
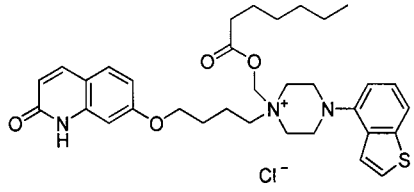
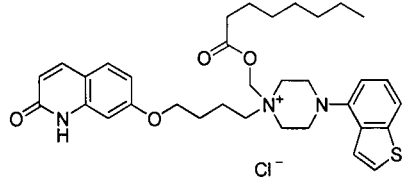
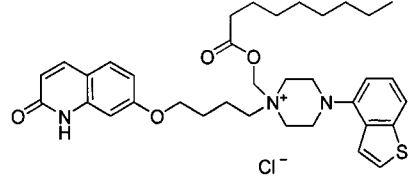
667	 <chem>CCCCOC1=CC=C2C(=C1)N(CCN2)C(=O)N(CCC)CC</chem>	dibutilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
668	 <chem>CCCCCOC1=CC=C2C(=C1)N(CCN2)C(=O)N(CCC)CC</chem>	dihexilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
669	 <chem>CCCCCOC1=CC=C2C(=C1)N(CCN2)C(=O)N(CCC)CC</chem>	dioctilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
670	 <chem>CCCCCOC1=CC=C2C(=C1)N(CCN2)C(=O)N(CCC)CC</chem>	didecilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
671	 <chem>CCCCCOC1=CC=C2C(=C1)N(CCN2)C(=O)N(CCC)CC</chem>	didodecilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

328
327

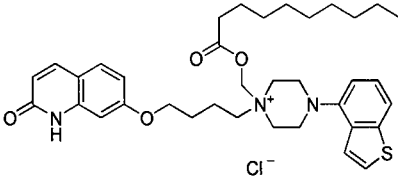
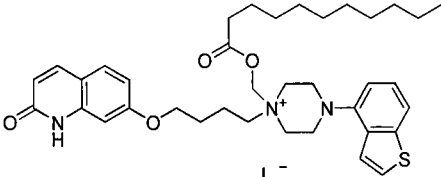
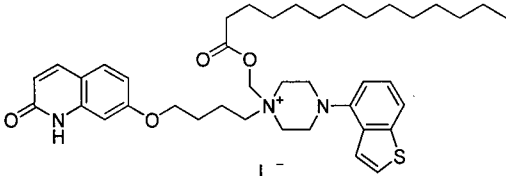
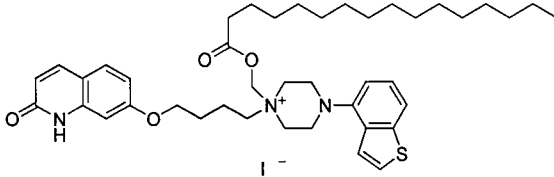
672		ditetradecilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
673		dihexadecilcarbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
674		bis(2-hidroxietil)carbamato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
675		piperidin-1-carboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
676		4-metilpiperazin-1-carboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo

320 329

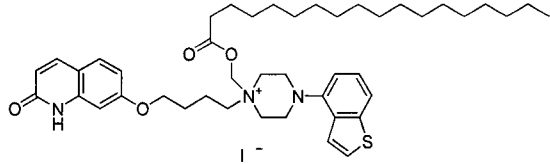
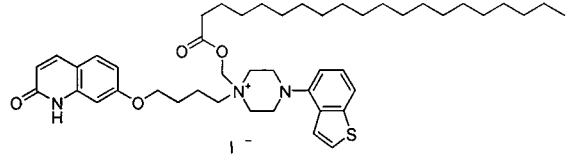
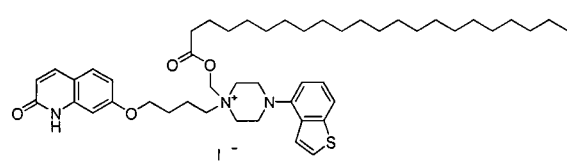
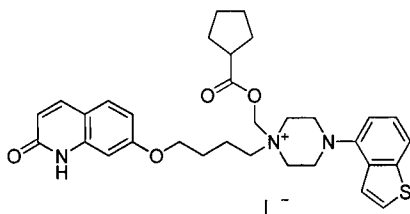
677		1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de 7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo
678		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(propioniloximetil)piperazin-1-io
679		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(butiriloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
680		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(pentanoiloximetil)piperazin-1-io

681		cloruro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1- (hexanoiloximetil)-1- (4-(2-oxo-1,2- dihidroquinolin-7- iloxi)butil)piperazin -1-io
682		cloruro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1- (heptanoiloximetil)- 1-(4-(2-oxo-1,2- dihidroquinolin-7- iloxi)butil)piperazin -1-io
683		cloruro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1- (octanoiloximetil)-1- (4-(2-oxo-1,2- dihidroquinolin-7- iloxi)butil)piperazin -1-io
684		cloruro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1- (nonanoiloximetil)-1- (4-(2-oxo-1,2- dihidroquinolin-7- iloxi)butil)piperazin -1-io

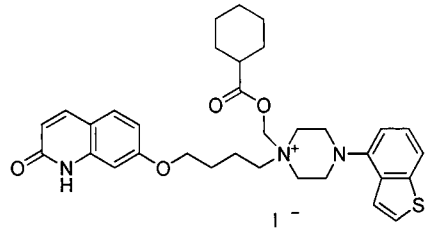
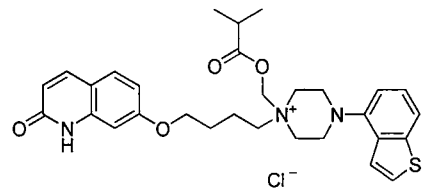
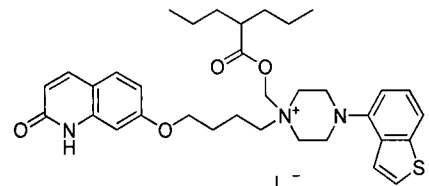
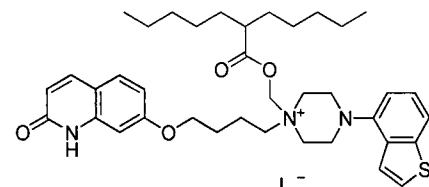
331
330

685		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(decanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
686		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(undecanoiloximetil)piperazin-1-io
687		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(tetradecanoiloximetil)piperazin-1-io
688		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(palmitoiloximetil)piperazin-1-io

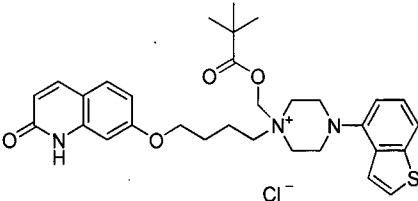
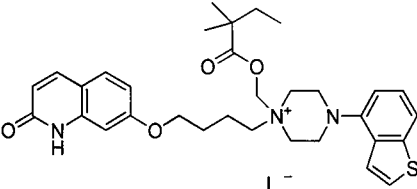
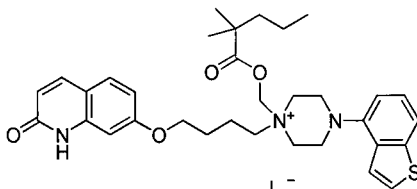
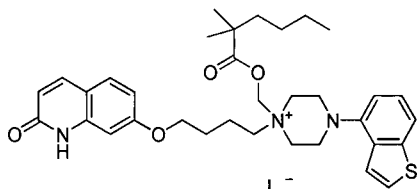
332
331

689		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(estearoiloximetil)piperazin-1-io
690		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(icosanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
691		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(docosanoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
692		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(ciclopentanecarbonil oximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io

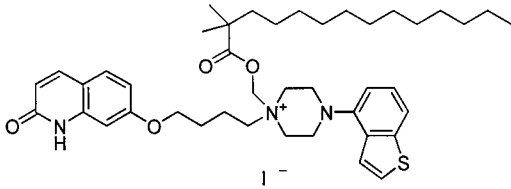
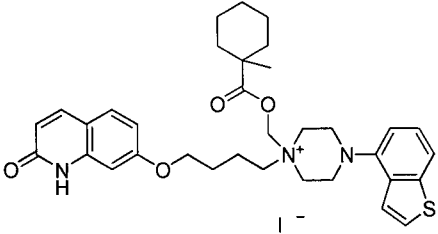
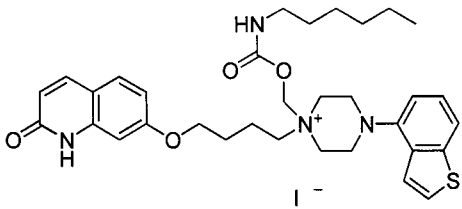
333
382

693		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(ciclohexanocarboniloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
694		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(isobutiriloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
695		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-((2-propilpentanoiloxi)metil)piperazin-1-io
696		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-((2-pentilheptanoiloxi)metil)piperazin-1-io

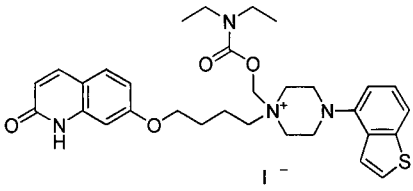
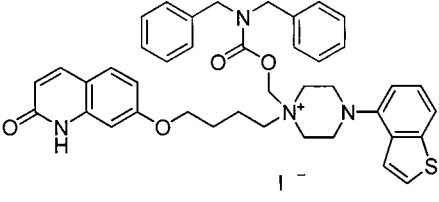
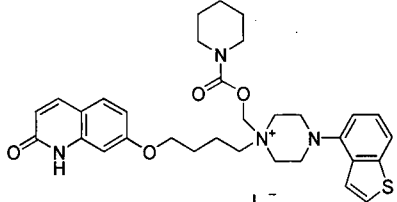
334
333

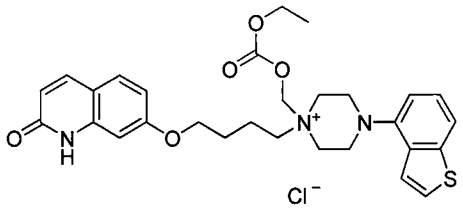
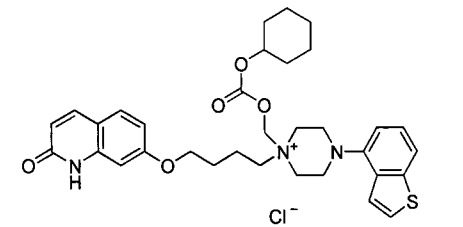
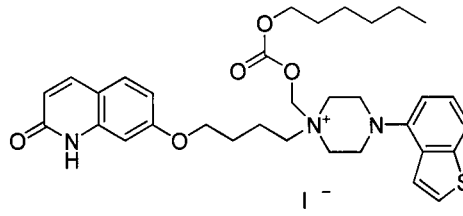
697		cloruro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1-(4-(2-oxo-1,2- dihidroquinolin-7- iloxi)butil)-1- (pivaloiloximetil)pip erazin-1-io
698		yoduro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1-((2,2- dimetilbutanoiloxi)me til)-1-(4-(2-oxo-1,2- dihidroquinolin-7- iloxi)butil)piperazin -1-io
699		yoduro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1-((2,2- dimetilpentanoiloxi)m etil)-1-(4-(2-oxo- 1,2-dihidroquinolin- 7- iloxi)butil)piperazin -1-io
700		yoduro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1-((2,2- dimetilhexanoiloxi)me til)-1-(4-(2-oxo-1,2- dihidroquinolin-7- iloxi)butil)piperazin -1-io

335
224

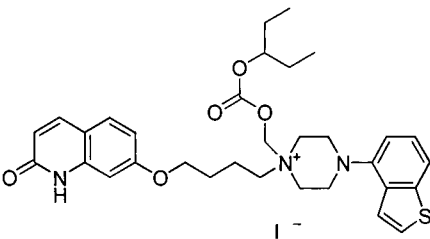
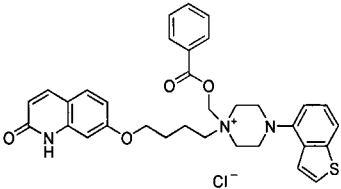
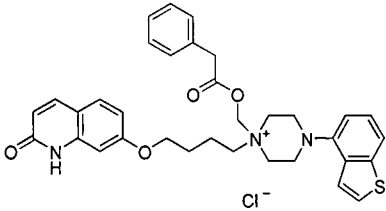
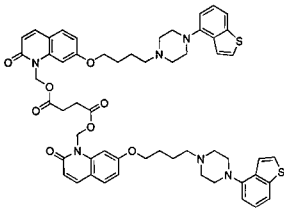
701		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((2,2-dimetiltetradecanoiloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
702		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((1-metilciclohexanocarbo niloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
703		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-((hexilcarbamoiloxi)metil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io

336
335

704		yoduro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1- ((dietilcarbamoiloxi) metil)-1-(4-(2-oxo- 1,2-dihidroquinolin- 7- iloxi)butil)piperazin -1-io
705		yoduro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1- ((dibencilcarbamoilox i)metil)-1-(4-(2-oxo- 1,2-dihidroquinolin- 7- iloxi)butil)piperazin -1-io
706		yoduro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1-(4-(2-oxo-1,2- dihidroquinolin-7- iloxi)butil)-1- ((piperidin-1- carboniloxi)metil)pip erazin-1-io

707		cloruro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1- ((etoxicarboniloxi)me til)-1-(4-(2-oxo-1,2- dihidroquinolin-7- iloxi)butil)piperazin -1-io
708		cloruro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1- ((ciclohexiloxicarbon iloxi)metil)-1-(4-(2- oxo-1,2- dihidroquinolin-7- iloxi)butil)piperazin -1-io
709		yoduro de 4- (benzo[b]tiofen-4- il)-1- ((hexiloxicarboniloxi)metil)-1-(4-(2-oxo- 1,2-dihidroquinolin- 7- iloxi)butil)piperazin -1-io

338
337

710		yoduro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-((pentan-3-iloxi)carboniloxi)metil)piperazin-1-io
711		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(benzoiloximetil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)piperazin-1-io
712		cloruro de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-iloxi)butil)-1-(2-fenilacetoxi)metil)piperazin-1-io
713		succinato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)

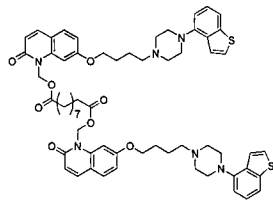
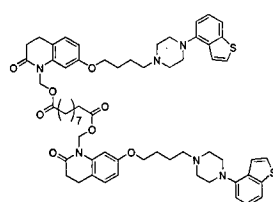
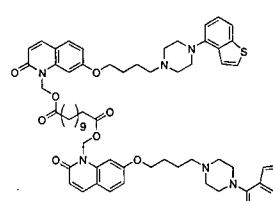
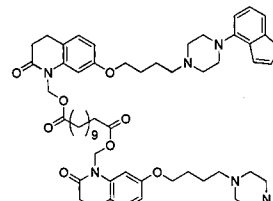
339
336

714		succinato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)
715		glutamato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)
716		glutarato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)
717		adipato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)
718		adipato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)

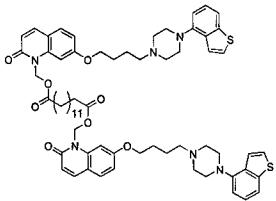
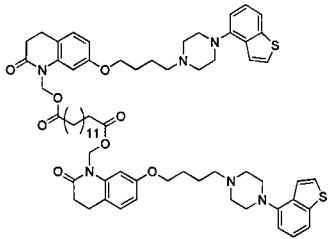
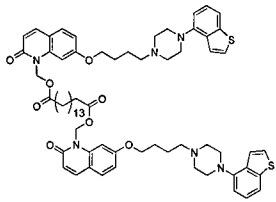
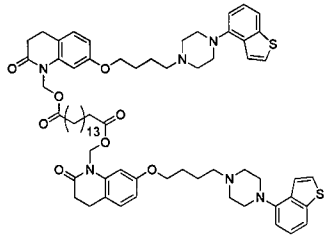
340
~~339~~

719		heptanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)metilo)
720		heptanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2-oxo-3,4- dihidroquinolin- 1(2H)-il)metilo)
721		octandioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)metilo)
722		octanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2-oxo-3,4- dihidroquinolin- 1(2H)-il)metilo)

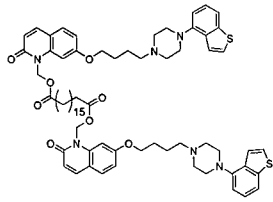
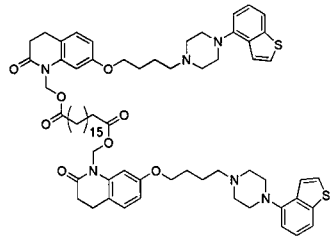
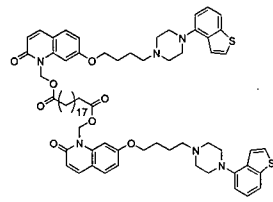
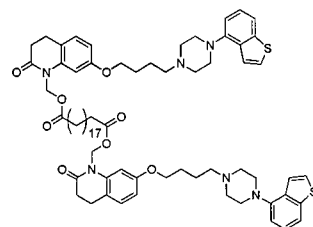
341
340

723		decanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)
724		decanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)
725		dodecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)
726		dodecanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)

342
341

727		tetradecanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)metilo)
728		tetradecanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2-oxo-3,4- dihidroquinolin- 1(2H)-il)metilo)
729		hexadecanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)metilo)
730		hexadecanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2-oxo-3,4- dihidroquinolin- 1(2H)-il)metilo)

342
343

731		octadecanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)metilo)
732		octadecanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2-oxo-3,4- dihidroquinolin- 1(2H)-il)metilo)
733		icosanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2- oxoquinolin-1(2H)- il)metilo)
734		icosanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)-2-oxo-3,4- dihidroquinolin- 1(2H)-il)metilo)

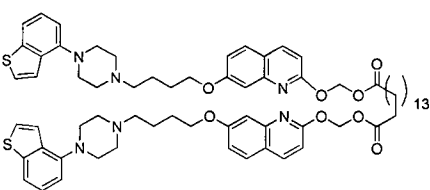
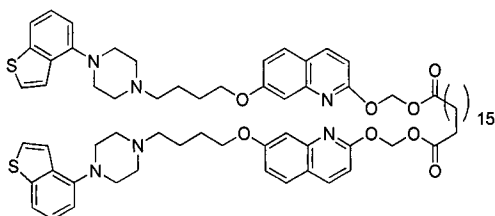
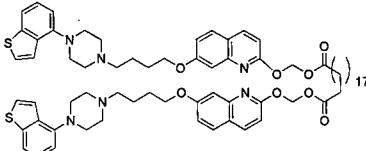
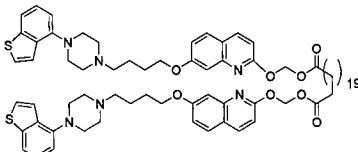
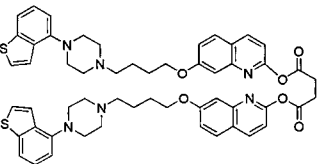
344
343

735		docosanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxoquinolin-1(2H)-il)metilo)
736		docosanodioato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo)
737		succinato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)
738		glutarato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)
739		adipato de bis((7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-iloxi)metilo)

345
~~344~~

740		heptanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo)
741		octanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo)
742		decanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo)
743		dodecanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo)
744		tetradecanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo)

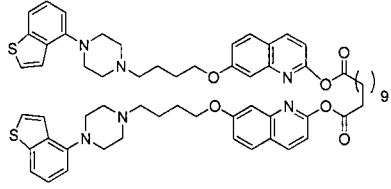
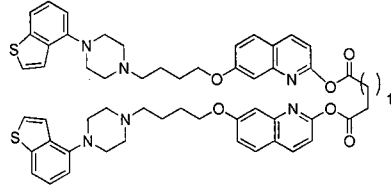
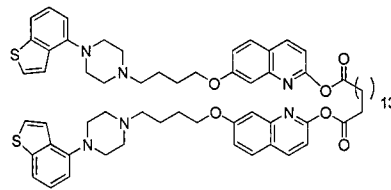
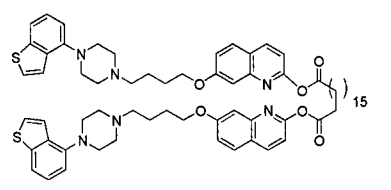
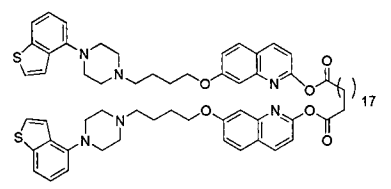
346
~~345~~

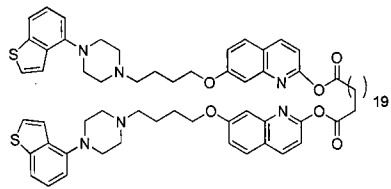
745		hexadecanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo)
746		octadecanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo)
747		icosanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo)
748		docosanodioato de bis((7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- iloxi)metilo)
749		succinato de bis(7- (4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo)

347
~~346~~

750		glutarato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
751		adipato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
752		heptanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
753		octanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)
754		decanodioato de bis(7-(4-(4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-1-il)butoxi)quinolin-2-ilo)

348
~~347~~

755		dodecanodioato de bis(7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo)
756		tetradecanodioato de bis(7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo)
757		hexadecanodioato de bis(7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo)
758		octadecanodioato de bis(7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo)
759		icosanodioato de bis(7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo)

760		docosanodioato de bis(7-(4-(4- (benzo[b]tiofen-4- il)piperazin-1- il)butoxi)quinolin-2- ilo)
-----	---	---

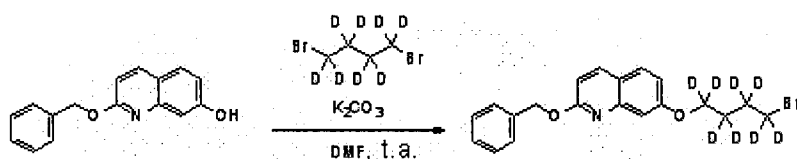
[0823]

Ejemplo A: Síntesis de deuteruro de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona

A-1: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona
(método de síntesis 1)

Etapas 1: Síntesis de 2-benciloxi-7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolina

[0824]

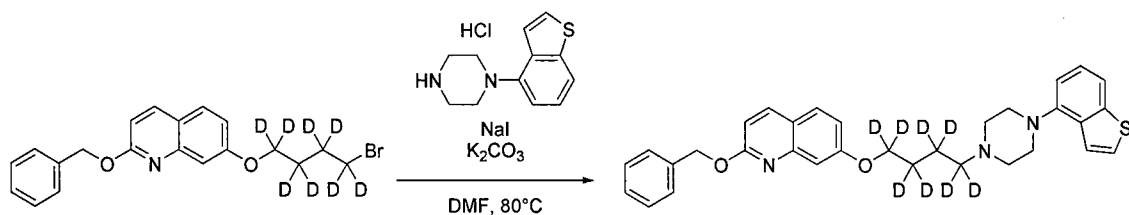


[0825]

A una mezcla de 2-benciloxi-7-hidroxiquinolina (2,52 g) y carbonato de potasio (1,67 g) en dimetilformamida (25 ml) se añadió 1,4-dibromobutano-d₈ (99,6 átomo % D: 2,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua, acetato de etilo, el material insoluble se filtró y el filtrado se dividió, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:0→9:1) para obtener 2-benciloxi-7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolina (3,14 g).

2-benciloxi-7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolina : polvo blanco, ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,52 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,8, 2,5Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,29-7,47 (3H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,7Hz)

Etapa 2: Síntesis de 2-benciloxi-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolina [0826]



[0827]

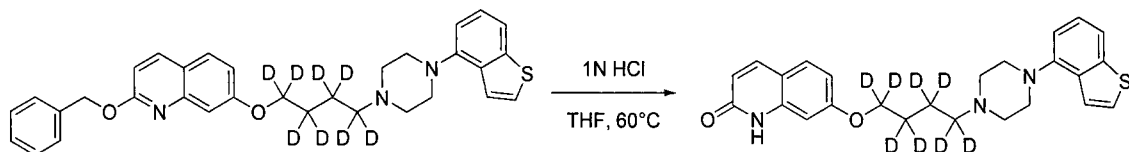
Una mezcla de 2-benciloxi-7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolina (3,14 g), clorhidrato de 1-benzotiofen-4-piperazina (2,43 g), yoduro de sodio (1,31 g) y carbonato de potasio (2,64 g) en dimetilformamida (60 ml) se agitó a 80 °C durante 5 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 7:3→5:5) para obtener 2-benciloxi-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolina (3,73 g).

2-benciloxi-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolina: sólido amorfo de color amarillo pálido, ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,64-2,83 (4H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 5,53 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,03-7,08 (1H, m), 7,25-7,49 (7H, m), 7,50-7,63 (4H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,8Hz)

Etapa 3: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-

piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona

[0828]



[0829]

Una mezcla de 2-benciloxi-7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolina (3,73 g) y ácido clorhídrico 1 N (35,1 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) se agitó a 60 °C durante 4 hr y se enfrió con hielo. Se añadió agua helada y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida. A una mezcla del polvo obtenido en etanol (70 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo hidróxido de sodio 1 N para alcalinizar la mezcla. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con agua y se recristalizó en una mezcla de etanol y agua para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona (2,29 g).

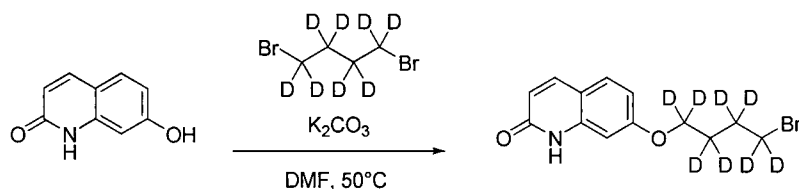
7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona : polvo blanco, ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,54-2,67 (4H, m), 2,91-3,15 (4H, m), 6,29 (1H, d, J = 9,5Hz), 6,75-6,83 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,21-7,30 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,50-7,66 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,58 (1H, s)

[0830]

(método de síntesis 2)

Etapla 1: Síntesis de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona

[0831]



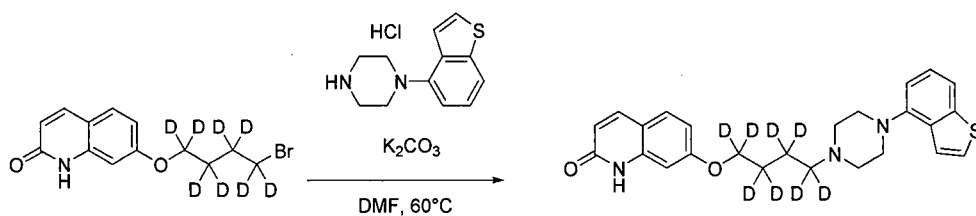
[0832]

A una mezcla de 7-hidroxí-1H-quinolin-2-ona [70500-72-0] (0,72 g) y carbonato de potasio (0,68 g) en dimetilformamida (20 ml) se añadió 1,4-dibromobutano-d₈ (99,6 átomo % D: 3 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 100 : 1) para obtener 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona (1,1 g).

7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona :
símil polvo blanco, ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,56 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,74 (1H, d, J = 9,4Hz), 12,33 (1H, brs).

Etapas 2: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona

[0833]



[0834]

353
352

Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona (0,4 g), clorhidrato de 1-benzotiofen-4-piperazina (0,37 g), carbonato de potasio (0,45 g) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60 °C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona (0,3 g).

Se obtuvo 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona igual a la sintetizada en el método de síntesis 1.

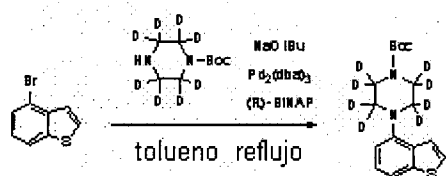
polvo blanco p. f. 177 - 179 °C (recristalizado en EtOH)

[0835]

A-2: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona

Etapla 1: Síntesis de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-1-carboxilato de ter-butilo

[0836]



[0837]

Una mezcla de 4-bromo-benzo[b]tiofeno [5118-13-8] (0,55 g), 1-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-carboxilato de ter-butilo (98,3 átomo % D :0,5 g), t-butóxido de sodio (0,25 g), (R)-(+)-BINAP (30 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (30 mg) y tolueno (20 ml) se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón

354
753

durante 3 hr. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano = 1 : 100) para obtener 4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-1-carboxilato de ter-butilo (0,41 g).

4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-1-carboxilato de ter-butilo:

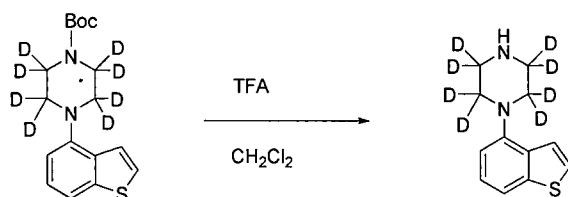
polvo amarillo

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 3,03-3,09 (0,06H, br), 3,59-3,65 (0,06H, br), 6,87 (1H, dd, J = 0,8, 7,7Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,41 (2H, s), 7,57 (1H, d, J = 8,0Hz).

Confirmado por ¹H-RMN (CDCl₃): al menos 98 átomo % D.

Etapla 2: Síntesis de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈

[0838]



[0839]

A una solución de 4-(benzo[b]tiofen-4-il)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-1-carboxilato de ter-butilo (0,57 g) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por

355
754

cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico, acetato de etilo : metanol = 20 : 1) para obtener 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (0,31 g).

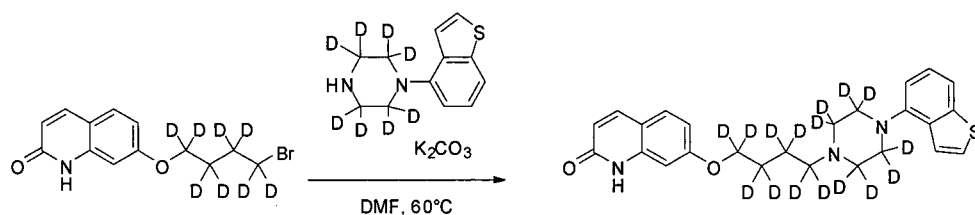
1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈: aceite marrón

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,06-3,10 (0,13H, br), 6,88 (1H, dd, J = 0,8, 7,6Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,4Hz), 7,42 (1H, dd, J = 0,7, 5,5Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,1Hz).

Confirmado por ¹H-RMN (CDCl₃): al menos 98 átomo % D.

Etapas 3: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona

[0840]



[0841]

Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona (633 mg) obtenido en el Ejemplo A-1, método de síntesis 2, Etapa 1, 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (471 mg) obtenida en este Ejemplo, Etapa 2, carbonato de potasio (374 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60 °C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona (0,45 g).

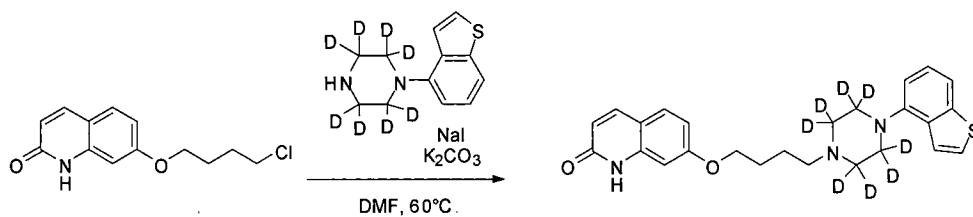
7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona: amarillo polvo p. f. 176 - 178 °C (recristalizada en EtOH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,64-2,72 (0,06H, m), 3,02-3,20 (0,06H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,79-6,86 (2H, m), 6,89 (1H, dd, J = 0,7, 7,6Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,4Hz), 12,34 (1H, brs).

[0842]

A-3: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona

[0843]



[0844]

Una mezcla de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona (340 mg), 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (310 mg) obtenido en el Ejemplo A-2, Etapa 2, yoduro de sodio (220 mg), carbonato de potasio (240 mg) y dimetilformamida (10 ml) se agitó a 60 °C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,31 g). 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-

357
356

2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: amarillo
polvo p. f. 175,5 - 177°C (recristalizada en EtOH)

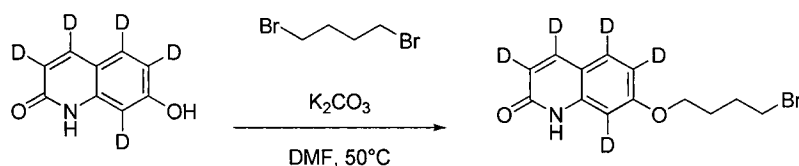
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,70-1,84 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m),
2,54 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,66-2,72 (0,06H, m), 3,14-3,18
(0,06H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,2Hz), 6,54 (1H, d, J =
9,4Hz), 6,79-6,86 (2H, m), 6,89 (1H, dd, J = 0,6, 7,6Hz),
7,26 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,36-7,48 (3H, m), 7,54 (1H, d, J
= 8,0Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,4Hz), 12,27 (1H, brs).

[0845]

A-4: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-
3,4,5,6,8-d₅

Etapla 1: Síntesis de 7-(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-
3,4,5,6,8-d₅

[0846]



[0847]

A una mezcla de 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona-
3,4,5,6,8-d₅ (99 átomo % D: 3 g) obtenida por reacción de
deuteración (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc.
Jpn. 2008, 81, 278.) de 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
[70500-72-0] y carbonato de potasio (3 g) en
dimetilformamida (120 ml) se añadió 1,4-dibromobutano (6,5
ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 hr. Se añadió
agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con
acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato
de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el
residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de
sílice (diclorometano : metanol = 100 : 1) para obtener 7-
(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (3,45 g).

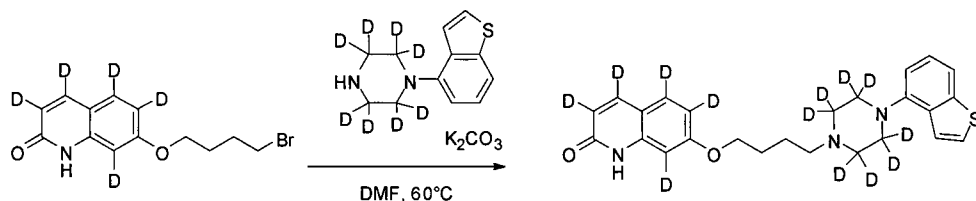
358
357

7-(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ : polvo blanco

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,94-2,05 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 3,51 (2H, t, J = 6,5Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,0Hz), 6,55 (0,01H, s), 6,79-6,81 (2H, m), 7,52 (0,008H, s), 7,73 (0,008H, s), 11,89 (1H, brs).

Etapla 2: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅

[0848]



[0849]

Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,6 g), 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (0,5 g), carbonato de potasio (360 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60 °C durante 5 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,45 g).

7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅: polvo blanco p. f. 175,5 - 177,5 °C (recristalizado en EtOH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,84 (2H, m), 1,80-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,66-2,72 (<0,07H, br), 3,14-3,20

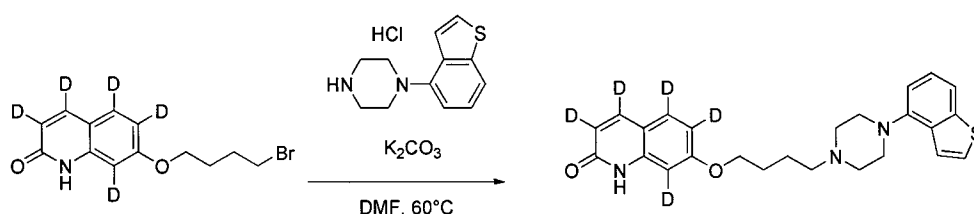
359
~~358~~

(<0,06H, br), 4,12 (2H, t, J = 6,2Hz), 6,54 (<0,008H, s), 6,82 (<0,025H, d, J = 5,7Hz), 6,89 (1H, dd, J = 0,6, 7,7Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,10 (1H, brs).

[0850]

A-5: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅

[0851]



[0852]

Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,6 g) obtenido en el Ejemplo A-4, Etapa 1, clorhidrato de 1-benzotiofen-4-piperazina (0,56 g), carbonato de potasio (690 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60 °C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,5 g).

7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅: polvo blanco p. f. 177 - 179 °C (recristalizado en EtOH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,85 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m),

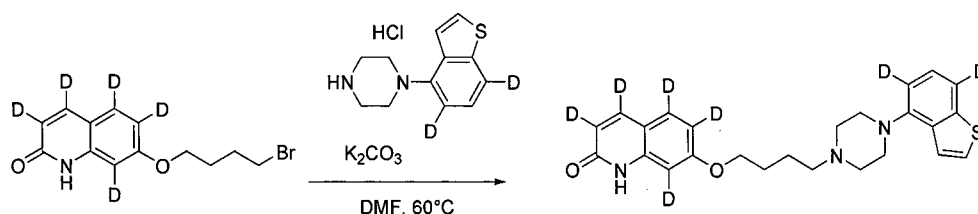
360
359

2,54 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 2,66-2,82 (4H, br), 3,14-3,28 (4H, br), 4,08-4,12 (2H, m), 6,54 ($<0,01\text{H}$, s), 6,83 ($<0,02\text{H}$, d, $J = 10,3\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,26 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,36 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, $J = 0,6, 5,5\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,72 ($<0,01\text{H}$, s), 12,24 (1H, brs).

[0853]

A-6: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅

[0854]



[0855]

Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,6 g) obtenido en el Ejemplo A-4, Etapa 1, clorhidrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazina (0,56 g) obtenida por reacción de deuteración (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278.) de clorhidrato de 1-benzotiofen-4-piperazina, carbonato de potasio (690 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60 °C durante 5 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,42 g).

7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-

361
~~360~~

butoxi]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅: polvo blanco p. f. 176,5 - 178,5 °C (recristalizada en EtOH)

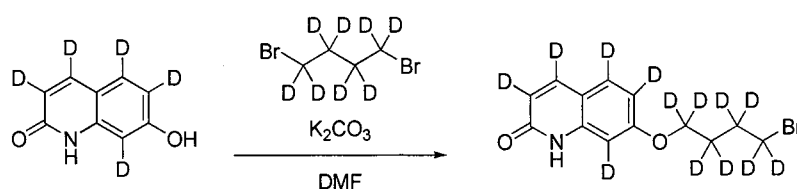
¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,98 (4H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,66-2,80 (4H, br), 3,14-3,26 (4H, br), 4,12 (2H, t, J = 6,1Hz), 6,54 (<0,01H, s), 6,83 (<0,02H, d, J = 10,0Hz), 6,89 (<0,01H, d, J = 7,7Hz), 7,08(<0,02H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,38 (0,89H, d, J = 5,5Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,54 (0,06H, d, J = 8,1Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,23 (1H, brs).

[0856]

A-7: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅

Etapla 1: Síntesis de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅

[0857]



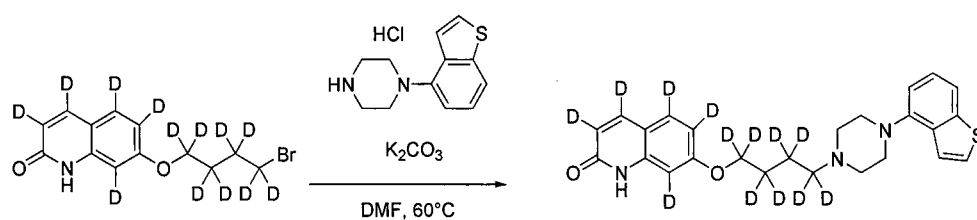
[0858]

A una mezcla de 7-hidroxí-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (99 átomo % D: 1,65 g) obtenida por reacción de deuteración (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278.) de 7-hidroxí-1H-quinolin-2-ona [70500-72-0] y carbonato de potasio (1,51 g) en dimetilformamida (40 ml) se añadió 1,4-dibromobutano-d₈ (99,6 átomo % D: 5,55 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano :

metanol = 100 : 1) para obtener 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (1,1 g).
7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ : polvo blanco, ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 6,55 (0,008H, s), 6,81 (0,021H, d, J = 9,6Hz), 7,45 (0,008H, s), 7,74 (0,008H, s), 12,28 (1H, brs).

Etapla 2: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅

[0859]



[0860]

Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,5 g) obtenida en este Ejemplo, Etapa 1, clorhidrato de 1-benzotiofen-4-piperazina (0,45 g), carbonato de potasio (0,56 g) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60 °C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,24 g).

7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅: polvo blanco p. f. 176 - 177,5 °C (recristalizada en EtOH)
¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 2,60-2,84 (4H, br), 3,10-3,28 (4H,

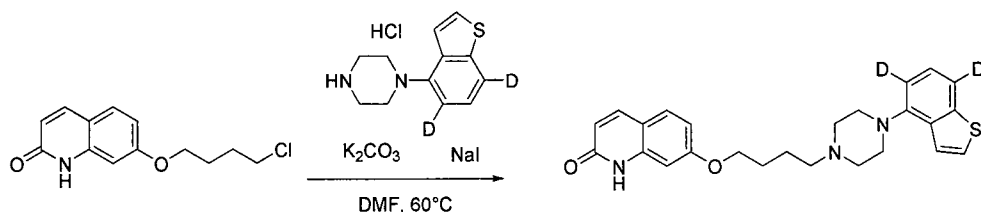
363
1862

br), 6,54 (<0,007H, s), 6,82 (<0,02H, d, J = 6,0Hz), 6,89 (1H, dd, J = 0,5,7,6Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,6Hz), 7,42 (1H, dd, J = 0,5, 5,6Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,72 (<0,009H, s), 12,13 (1H, brs).

[0861]

A-8: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona

[0862]



[0863]

Una mezcla de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona (0,5 g), clorhidrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazina (0,56 g) obtenida por reacción de deuteración (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278) de clorhidrato de 1-benzotiofen-4-piperazina, yoduro de sodio (0,33 g), carbonato de potasio (690 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60 °C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,31 g).

7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: polvo blanco p. f. 179,5 - 181,5 °C (recristalizado en EtOH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,68-1,84 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m),

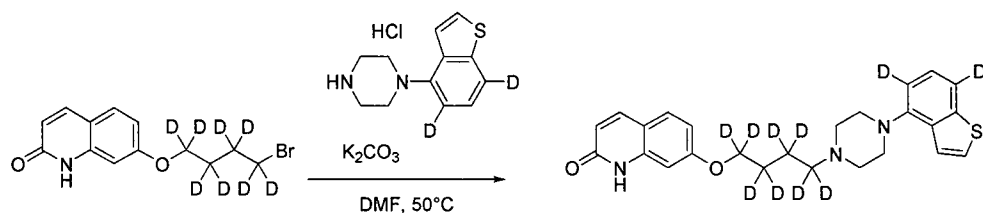
364
363

2,54 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,66-2,80 (4H, br), 3,16-3,26 (4H, br), 4,12 (2H, t, J = 6,2Hz), 6,54 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,86 (2H, m), 6,90 (<0,02H, d, J = 7,7Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,38 (0,82H, d, J = 5,6Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 7,54 (0,05H, d, J = 8,6Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,4Hz), 12,09 (1H, brs).

[0864]

A-9: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona

[0865]



[0866]

Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona (0,5 g) obtenido en el Ejemplo A-1, método de síntesis 2, Etapa 1, clorhidrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazina (0,46 g) obtenida por reacción de deutерación (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278) de clorhidrato de 1-benzotiofen-4-piperazina, carbonato de potasio (0,57 g) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 50 °C durante 6 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-

365
364

ona (0,35 g).

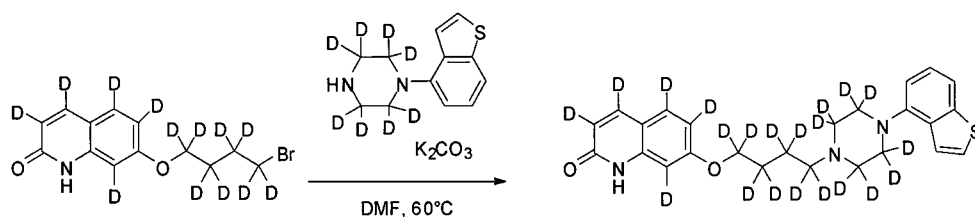
7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona: polvo blanco p. f. 176,5 - 178,5 °C (recristalizado en EtOH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 2,66-2,80 (4H, br), 3,10-3,28 (4H, br), 6,55 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,81 (1H, dd, J = 2,4, 8,6Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,3Hz), 6,89 (<0,04H, d, J = 7,7Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,38 (0,85H, d, J = 5,6Hz), 7,40-7,46 (2H, m), 7,54 (0,06H, dd, J = 0,5, 8,0Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,4Hz), 12,47 (1H, brs).

[0867]

A-10: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅

[0868]



[0869]

Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,6 g) obtenido en el Ejemplo A-7, Etapa 1, 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (0,57 g) obtenido en el Ejemplo A-2, Etapa 2, carbonato de potasio (380 mg) y dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60 °C durante 5 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para obtener 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-

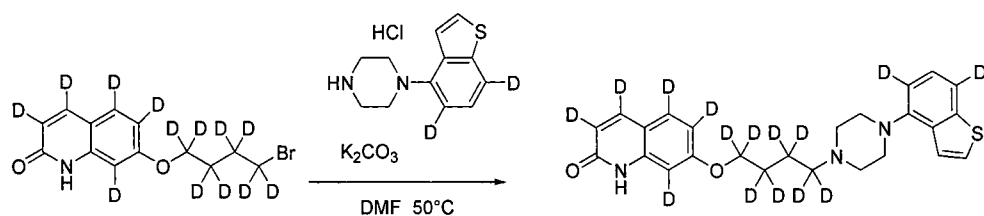
366
265

butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅
(0,45 g).

7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il-
2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-
2-ona-3,4,5,6,8-d₅: polvo blanco p. f. 175,5 - 177,5 °C
(recristalizado en EtOH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 2,64-2,72 (<0,06H, br), 3,14-3,20
(<0,06H, br), 6,54 (<0,01H, s), 6,80-6,86 (<0,04H, m),
6,89 (1H, dd, J = 0,8, 7,6Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,9Hz),
7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,41 (1H, dd, J = 0,7, 5,6Hz),
7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,35 (1H, brs).
[0870]

A-11: Síntesis de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-
piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-
ona-3,4,5,6,8-d₅
[0871]



[0872]

Una mezcla de 7-(4-bromobutoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-
1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,5 g) obtenido en el
Ejemplo A-7, Etapa 1, clorhidrato de 1-benzo[b]tiofen-4-
il-5,7-d₂-piperazina (0,46 g) obtenida por reacción de
deuteración (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc.
Jpn. 2008, 81, 278.) de clorhidrato de 1-benzotiofen-4-
piperazina, carbonato de potasio (0,56 g) y
dimetilformamida (20 ml) se agitó a 50 °C durante 6 hr. Se
añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo
con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre
sulfato de sodio. El solvente se evaporó a presión

367
~~366~~

reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1) para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolina-2-ona-3,4,5,6,8-d₅ (0,34 g).

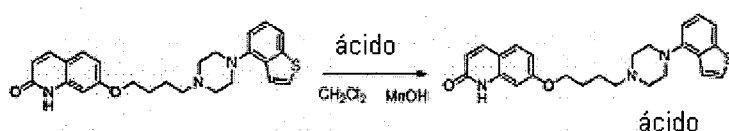
7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-5,7-d₂-piperazin-1-il)-butoxi-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-ona-3,4,5,6,8-d₅: polvo blanco p. f. 175,5 - 177,5 °C (recristalizado en EtOH)

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 2,66-2,80 (4H, br), 3,14-3,26 (4H, br), 6,54 (<0,01H, s), 6,83 (<0,02H, d, J = 11,2Hz), 6,89 (<0,01H, d, J = 7,6Hz), 7,06-7,10 (<0,02H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,38 (0,86H, d, J = 5,6Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,6Hz), 7,54 (<0,05H, dd, J = 0,6, 8,0Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,28 (1H, brs).

[0873]

Ejemplo B: Síntesis de sal de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona

[0874]



[0875]

fosfato:

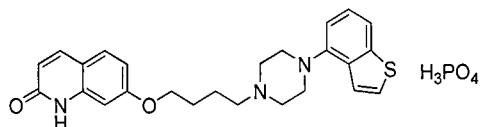
Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (15 g) en diclorometano (100 ml) y metanol (100 ml) se calentó hasta 60 °C, se disolvió y se añadió ácido fosfórico (4,39 g) a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se secaron para obtener fosfato de 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (17,9 g).

Fosfato de 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (17,5 g) se recristalizó en

363
~~367~~

etanol (550 ml) y agua (550 ml) para obtener fosfato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (14,4 g).

[0876]



[0877]

Fosfato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristal incoloros : p. f. 226 - 228 °C (recristalizada en EtOH - H₂O)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,66-1,76 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,0Hz), 2,76-2,86 (4H, br), 3,08-3,18 (4H, br), 4,07 (2H, t, J = 6,2Hz), 6,30 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,71 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,2-12,2 (1H, br).

[0878]

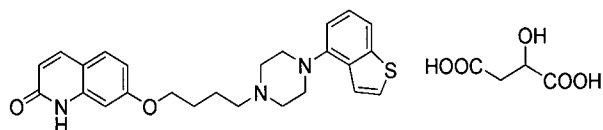
DL-malate:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (15 g) en diclorometano (100 ml) y metanol (100 ml) se calentó hasta 60 °C, se disolvió y ácido DL-málico (5,11 g) disuelto en agua (10 ml) se añadió a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se secaron para obtener DL-malato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (20 g).

DL-malato de 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (20 g) se recristalizó en etanol (350 ml) y agua (50 ml) para obtener DL-malato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (14,5 g).

369
~~360~~

[0879]



[0880]

DL-malato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristal incoloro: p. f. 136 - 139 °C (recristalizada en EtOH - H₂O)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,64-1,76 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,1Hz), 2,74-2,86 (4H, br), 3,06-3,18 (4H, br), 4,06 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,21 (2H, s), 6,30 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,3Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,71 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,59 (1H, brs).

[0881]

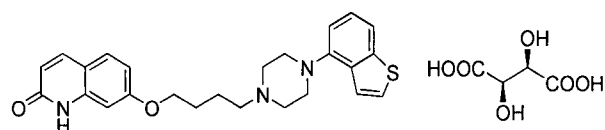
L(+)-tartrato:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (15 g) en diclorometano (100 ml) y metanol (100 ml) se calentó hasta 60 °C, se disolvió y ácido L(+)-tartárico (5,72 g) disuelto en agua (10 ml) se añadió a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se secaron para obtener L(+)-tartrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (19,3 g).

L(+)-tartrato de 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (19,3 g) se recrystalizó en etanol (700 ml) y agua (250 ml) para obtener L(+)-tartrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (16,5 g).

[0882]

369-340



[0883]

L(+)-tartrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristal incoloro: p. f. 198 - 203°C (recristalizada en EtOH - H₂O)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,64-1,76 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,41 (1H, dd, J = 6,7, 15,6Hz), 2,59 (1H, dd, J = 6,4, 15,6Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,2Hz), 2,78-2,88 (4H, br), 3,06-3,18 (4H, br), 4,07 (2H, t, J = 6,2Hz), 4,16 (1H, t, J = 6,5Hz), 6,30 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,43 (1H, dd, J = 0,6, 5,5Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,3Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,71 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,59 (1H, brs).

[0884]

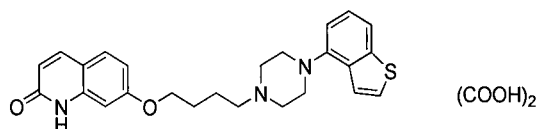
oxalato:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (3 g) en diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) se calentó hasta 60 °C, se disolvió y ácido oxálico (0,69 g) disuelto en metanol (5 ml) se añadió a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se secaron para obtener oxalato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (3,3 g).

Oxalato de 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1 g) se recristalizó en etanol (20 ml) y agua (20 ml) para obtener oxalato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,8 g).

[0885]

371



[0886]

Oxalato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristal incoloro: p. f. 126,5 - 128 °C (recristalizado en EtOH - H₂O)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,78-1,90 (4H, br), 3,06-3,14 (2H, br), 3,24-3,36 (4H, br), 3,62-4,24 (6H, br), 6,31 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,86 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,48 (1H, dd, J = 0,4, 5,6Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,62 (1H, brs).

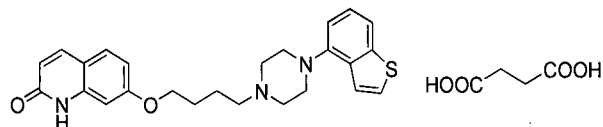
[0887]

succinato:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2 g) en diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) se calentó hasta 60 °C, se disolvió y ácido succínico (0,6 g) disuelto en metanol-agua a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se secaron para obtener succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2,4 g).

Succinato de 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1 g) se recristalizó en etanol (20 ml) y agua (8 ml) para obtener succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,74 g).

[0888]



[0889]

371
372

Succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristal incoloro: p. f. 158,5 - 160 °C (recristalizado en EtOH - H₂O)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,60-1,70 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,41 (4H, s), 2,44-2,50 (2H, m), 2,60-2,70 (4H, br), 3,04-3,10 (4H, br), 4,06 (2H, t, J = 6,4Hz), 6,29 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,40 (1H, dd, J = 0,4, 5,6Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,3Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,58 (1H, brs).

[0890]

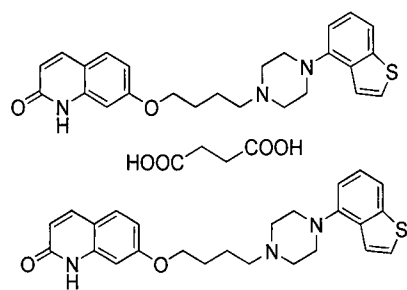
1/2 succinato:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2 g) en diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) se calentó hasta 60 °C, se disolvió y se añadió ácido succínico (0,3 g) disuelto en metanol-agua a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se secaron para obtener 1/2 succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1,84 g).

7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona 1/2 succinato (1 g) se recristalizó en etanol (20 ml) y agua (5 ml) para obtener 1/2 succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,69 g).

[0891]

373
372



[0892]

1/2 succinato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristal incoloro: p. f. 158 - 160 °C (recristalizado en EtOH - H₂O)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,60-1,70 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,41 (2H, s), 2,47 (2H, t, J = 7,2Hz), 2,60-2,70 (4H, br), 3,02-3,10 (4H, br), 4,06 (2H, t, J = 6,4Hz), 6,30 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,40 (1H, dd, J = 0,4, 5,5Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,59 (1H, brs).

[0893]

bromhidrato:

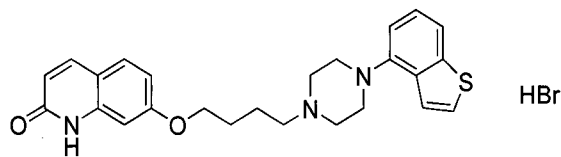
Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2 g) en diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) se calentó hasta 60 °C, se disolvió y una solución de ácido bromhídrico al 47% (0,86 g) en metanol se añadió a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se secaron para obtener bromhidrato de 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2,2 g).

Bromhidrato de 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1 g) se recrystalizó en etanol (20 ml) y agua (5 ml) para obtener bromhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

374
375

il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,81 g).

[0894]



[0895]

Bromhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristal incoloro: p. f. 223 - 228 °C (recristalizado en EtOH - H₂O)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,80-2,00 (4H, br), 3,06-3,20 (2H, m), 3,26-3,40 (4H, br), 3,50-3,74 (4H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,4Hz), 6,31 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,80-6,86 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,51 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,78 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,82 (1H, d, J = 9,5Hz), 9,65 (1H, brs), 11,62 (1H, s).

[0896]

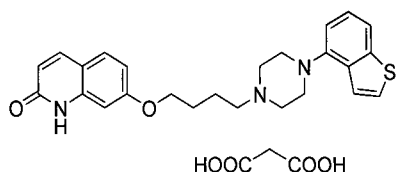
malonato:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2 g) en diclorometano (20 ml) y metanol (20 ml) se calentó hasta 60 °C, se disolvió y ácido masónico (0,53 g) disuelto en metanol se añadió a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se secaron para obtener malonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (2,4 g).

Malonato de 7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1 g) se recristalizó en etanol (4 ml) y agua (10 ml) para obtener malonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (0,72 g).

374
375

[0897]



[0898]

Malonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: cristal incoloro: p. f. 134 - 136°C (recristalizado en EtOH - H₂O)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,68-1,88 (4H, m), 2,82 (2H, brs), 2,92-3,08 (6H, m), 3,12-3,22 (4H, br), 4,07 (2H, t, J = 5,8Hz), 6,30 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,73 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,5Hz), 11,60 (1H, brs).

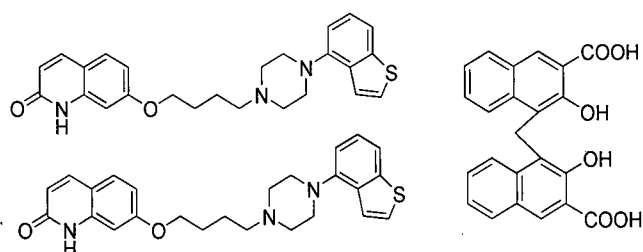
[0899]

1/2 pamoato:

Una suspensión de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1 g) en dimetilformamida (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) se calentó para obtener una solución y ácido pamoico (0,49 g) se añadió. La mezcla se calentó hasta 60 °C, se disolvió y la mezcla se dejó a temperatura ambiente. Se añadió agua, las sustancias suspendidas se recolectaron por filtración y se secaron para obtener 1/2 pamoato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona (1,5 g).

[0900]

376
~~375~~



[0901]

1/2 pamoato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-butoxi]-1H-quinolin-2-ona: amarillo amorfo

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 1,78-1,92 (4H, m), 3,4-3,8 (10H, br), 4,05-4,12 (2H, m), 4,71 (1H, s), 6,31 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 6,78-6,84 (2H, m), 6,96 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,04 (1H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 7,13-7,19 (1H, m), 7,31 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,49 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,56 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,69 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,81 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 8,18 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 8,25 (1H, s), 11,63 (1H, brs).

[0902]

Ejemplo experimental 1

Cada uno de los compuestos de ejemplo se examinó respecto de la solubilidad en aceite (aceite de sésamo, benzoato de bencilo).

Por la gravedad específica de un aceite, se aplicaron los siguientes valores.

aceite de sésamo (gravedad específica: 0,914 - 0,921)

benzoato de bencilo (gravedad específica: 1,123)

(Método)

El compuesto de ejemplo se mide en un microtubo y se añade un aceite (aceite de sésamo o benzoato de bencilo) en una cantidad para preparar la concentración de 10 mg/0,1 ml. Después de agitar, la solubilidad se evalúa por observación visual. Si el compuesto no se disuelve, la mezcla se calienta y la solubilidad se evalúa después de

377
~~376~~

enfriar.

Los resultados se muestran en la Tabla 3 y la Tabla 4. En las Tablas, O significa soluble.

[0903]

Tabla 3

Ejemplo N.º	Aceite de sésamo
Ejemplo 17	O
Ejemplo 21	O
Ejemplo 28	O
Ejemplo 44	O
Ejemplo 45	O
Ejemplo 52	O
Ejemplo 57	O
Ejemplo 60	O
Ejemplo 75	O
Ejemplo 76	O
Ejemplo 79	O
Ejemplo 134	O
Ejemplo 135	O
Ejemplo 142	O
Ejemplo 144	O
Ejemplo 149	O
Ejemplo 150	O
Ejemplo 154	O
Ejemplo 156	O
Ejemplo 158	O
Ejemplo 177	O
Ejemplo 179	O
Ejemplo 180	O
Ejemplo 373	O
Ejemplo 379	O
Ejemplo 380	O
Ejemplo 381	O
Ejemplo 384	O

[0904]

Tabla 4

Ejemplo N.º	Benzoato de bencilo
Ejemplo 9	O
Ejemplo 10	O
Ejemplo 11	O
Ejemplo 12	O
Ejemplo 13	O
Ejemplo 14	O

378
~~377~~

Ejemplo 15	☐
Ejemplo 16	☐
Ejemplo 17	☐
Ejemplo 18	☐
Ejemplo 19	☐
Ejemplo 20	☐
Ejemplo 21	☐
Ejemplo 22	☐
Ejemplo 23	☐
Ejemplo 24	☐
Ejemplo 25	☐
Ejemplo 26	☐
Ejemplo 27	☐
Ejemplo 28	☐
Ejemplo 29	☐
Ejemplo 30	☐
Ejemplo 31	☐
Ejemplo 32	☐
Ejemplo 33	☐
Ejemplo 34	☐
Ejemplo 35	☐
Ejemplo 36	☐
Ejemplo 37	☐
Ejemplo 38	☐
Ejemplo 39	☐
Ejemplo 40	☐
Ejemplo 41	☐
Ejemplo 42	☐
Ejemplo 43	☐
Ejemplo 44	☐
Ejemplo 45	☐
Ejemplo 46	☐
Ejemplo 47	☐
Ejemplo 48	☐
Ejemplo 49	☐
Ejemplo 50	☐
Ejemplo 51	☐
Ejemplo 52	☐
Ejemplo 53	☐
Ejemplo 54	☐
Ejemplo 55	☐
Ejemplo 56	☐
Ejemplo 57	☐
Ejemplo 58	☐
Ejemplo 59	☐
Ejemplo 60	☐

379
~~378~~

Ejemplo 61	O
Ejemplo 62	O
Ejemplo 63	O
Ejemplo 64	O
Ejemplo 65	O
Ejemplo 67	O
Ejemplo 68	O
Ejemplo 69	O
Ejemplo 70	O
Ejemplo 71	O
Ejemplo 72	O
Ejemplo 73	O
Ejemplo 74	O
Ejemplo 75	O
Ejemplo 76	O
Ejemplo 77	O
Ejemplo 78	O
Ejemplo 79	O
Ejemplo 80	O
Ejemplo 81	O
Ejemplo 82	O
Ejemplo 83	O
Ejemplo 84	O
Ejemplo 85	O
Ejemplo 86	O
Ejemplo 87	O
Ejemplo 88	O
Ejemplo 89	O
Ejemplo 90	O
Ejemplo 91	O
Ejemplo 92	O
Ejemplo 93	O
Ejemplo 94	O
Ejemplo 95	O
Ejemplo 96	O
Ejemplo 97	O
Ejemplo 98	O
Ejemplo 99	O
Ejemplo 100	O
Ejemplo 101	O
Ejemplo 102	O
Ejemplo 103	O
Ejemplo 104	O
Ejemplo 105	O
Ejemplo 106	O
Ejemplo 107	O

380
~~374~~

Ejemplo 108	☐
Ejemplo 109	☐
Ejemplo 110	☐
Ejemplo 111	☐
Ejemplo 112	☐
Ejemplo 113	☐
Ejemplo 114	☐
Ejemplo 115	☐
Ejemplo 116	☐
Ejemplo 117	☐
Ejemplo 118	☐
Ejemplo 119	☐
Ejemplo 120	☐
Ejemplo 121	☐
Ejemplo 122	☐
Ejemplo 123	☐
Ejemplo 124	☐
Ejemplo 125	☐
Ejemplo 126	☐
Ejemplo 127	☐
Ejemplo 128	☐
Ejemplo 129	☐
Ejemplo 130	☐
Ejemplo 131	☐
Ejemplo 132	☐
Ejemplo 134	☐
Ejemplo 135	☐
Ejemplo 136	☐
Ejemplo 137	☐
Ejemplo 139	☐
Ejemplo 140	☐
Ejemplo 141	☐
Ejemplo 142	☐
Ejemplo 143	☐
Ejemplo 144	☐
Ejemplo 145	☐
Ejemplo 146	☐
Ejemplo 147	☐
Ejemplo 148	☐
Ejemplo 149	☐
Ejemplo 150	☐
Ejemplo 151	☐
Ejemplo 152	☐
Ejemplo 153	☐
Ejemplo 154	☐
Ejemplo 156	☐

381
~~380~~

Ejemplo 158	O
Ejemplo 163	O
Ejemplo 165	O
Ejemplo 168	O
Ejemplo 170	O
Ejemplo 175	O
Ejemplo 177	O
Ejemplo 179	O
Ejemplo 180	O
Ejemplo 371	O
Ejemplo 372	O
Ejemplo 373	O
Ejemplo 379	O
Ejemplo 380	O
Ejemplo 381	O
Ejemplo 382	O
Ejemplo 384	O

[0905]

Ejemplo experimental 2: farmacocinética de preparaciones intramusculares

Una preparación suspendida de partículas finas usada como una inyección sostenible requiere ser resuspendida antes de la administración y el área superficial de las partículas afecta marcadamente el perfil de liberación del fármaco. Así, el tamaño de partícula después de la resuspensión requiere ser controlado estrictamente, de modo que la coagulación y similares no se producirán.

Por otro lado, dado que una preparación soluble en aceite contiene un fármaco completamente disuelto dentro, la resuspensión antes de la administración no es necesaria y, dado que el fármaco se libera según el coeficiente de distribución de aceite-agua, el control del tamaño de partícula no es necesario. Por otra parte, como la esterilización por filtración, que era impensable para preparaciones suspendidas de partículas finas, se hizo posible, se puede producir una preparación de modo más conveniente.

Como el compuesto revelado en el documento de

382
381

patente 1 muestra una baja solubilidad en un material de base aceitosa como benzoato de bencilo y similares, no se puede producir una preparación soluble en aceite. Cuando se produce una preparación soluble, se ha de usar un material de base acuosa usando un agente de solubilización como Captisol (sulfobutiléter- β -ciclodextrina), y similares. En contraste, cuando el compuesto de la presente invención muestra una elevada solubilidad en un material de base oleosa, se puede producir una preparación soluble en aceite.

Así, se produjeron una preparación soluble en aceite d el compuesto de la presente invención y una preparación soluble en agua del compuesto revelado en el documento de patente 1, se administraron por vía intramuscular a ratas y se evaluó la farmacocinética de estas preparaciones.

Animal

Se compraron ratas macho de 7 semanas de edad de CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC, preliminarmente alimentados y que pesaban 265,2 g - 288,6 g se usaron para el experimento. El experimento se realizó en las condiciones de: no ayunas, libre acceso al agua y alimento y el siguiente ambiente de cría. Ratas por jaula: 4, temperatura: 23 ± 2 °C, humedad: $60 \pm 10\%$, tiempo de luz encendida: 7:00 - 19:00

Método de producción de la preparación

Como el compuesto revelado en el documento de patente 1, se usó 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (compuesto de control) revelado en el Ejemplo 1 que expresa la eficacia de deseada. Se obtuvo una preparación soluble en agua disolviendo el compuesto de control en Captisol acuoso al

15% y solución al 0,78% de ácido tartárico hasta una concentración del 0,5% y el pH se ajustó a 4,3 con solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio.

Se obtuvo una preparación soluble en aceite disolviendo el compuesto de la presente invención revelada en el Ejemplo 146 en benzoato de bencilo hasta una concentración del 15% y se ajustó.

Métodos de administración y muestreo de sangre

Bajo anestesia de isoflurano, las ratas hembra sin ayunas fueron administradas por vía intramuscular en la región de la pata izquierda (aproximadamente 4 mm de profundidad) usando una jeringa de aguja 24G. La dosis se describe a continuación.

Preparación de ensayo 1: dosis baja de preparación soluble en aceite del compuesto de la presente invención: 25 mg/kg (en base al compuesto de control)

Preparación de ensayo 2: dosis alta de preparación soluble en aceite del compuesto de la presente invención: 50 mg/kg (en base al compuesto de control)

Preparación de ensayo 3: preparación soluble en agua del compuesto de control: 0,1 mg/kg

La preparación de ensayo se administró a las ratas. Para la preparación de ensayo 3, aproximadamente 0,3 mL de cada muestra de sangre se recolectaron de la vena yugular 5 min, 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr y 20 hr más tarde. Para las preparaciones de ensayo 1 y 2, aproximadamente 0,3 mL de cada muestra de sangre se recolectaron de la vena yugular 6 hr, 1 día, 3 días, 7 días, 14 días, 21 días y 28 días más tarde. Para la recolección de muestras de sangre, se usó una jeringa de 1 mL tratada con EDTA-fluoruro de litio-heparina. La sangre recolectada se conservó bajo enfriamiento con hielo, el plasma se separó

384
~~383~~

rápida­mente por cen­trifuga­ción y la con­cen­tra­ción del com­pues­to de con­trol se cuan­ti­fi­có por LCMS. Los pa­rá­me­tros de far­ma­co­ci­né­ti­ca como C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, t_{1/2}, y si­mi­la­res fue­ron de­ter­mi­na­dos por WinNonlin Pro­fes­sio­nal Ver­sión 6.1 (mé­to­do in­de­pen­dien­te del mo­de­lo, Pharsight Cor­po­ra­tion).

Resultados

Los re­sul­ta­dos se mue­stran en la Fig. 1 (per­fil de con­cen­tra­ción de san­gre del com­pues­to de con­trol des­pués de la ad­mi­nis­tra­ción de las pre­pa­ra­cio­nes de en­sa­yo 1, 2 y 3) y Ta­bla 5 (pa­rá­me­tros far­ma­co­ci­né­ti­cas de las pre­pa­ra­cio­nes de en­sa­yo 1, 2 y 3).

[0906]

[Ta­bla 5]

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (día)	AUC _{last} (µg·día/mL)	AUC _{inf} (µg·día/mL)	t _{1/2} (día)
Pre­pa­ra­ción de en­sa­yo 1	0,0258	5,00	0,270	0,473	27,99
Pre­pa­ra­ción de en­sa­yo 2	0,0423	5,31	0,480	0,621	16,99
Pre­pa­ra­ción de en­sa­yo 3	0,0629	0,01	0,003	0,003	0,05

Cada pa­rá­me­tro mue­stra el va­lor me­dio (n=4)

[0907]

Discusión

En la pre­pa­ra­ción de en­sa­yo 3, el com­pues­to de con­trol des­apa­re­ció de in­me­diato des­pués de la ad­mi­nis­tra­ción in­tra­mus­cu­lar. Por otro la­do, en las pre­pa­ra­cio­nes de en­sa­yo 1 y 2, el com­pues­to de con­trol mos­tró un per­fil de con­cen­tra­ción de san­gre sos­te­ni­do. De ello, se mos­tró que la so­lu­bi­li­dad me­jo­ra­da del com­pues­to

de la presente invención en un sustrato oleoso permitió la producción de una preparación de disolución que muestra una sostenibilidad de la concentración en sangre del compuesto del documento de patente 1.

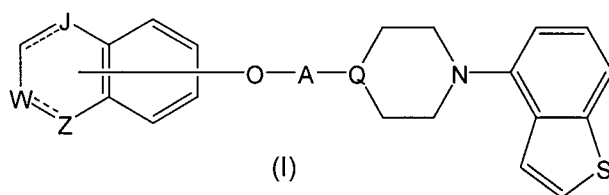
[0908]

Esta solicitud se basa en la solicitud N.º 61/532.393 presentada en los Estados Unidos de América (fecha de presentación: 8 de septiembre de 2011), cuyo contenido se incorpora en la presente por referencia.

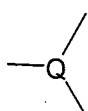
385
380

REIVINDICACIONES

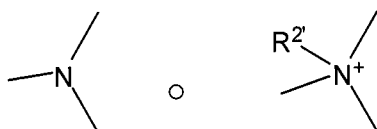
1. Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I)



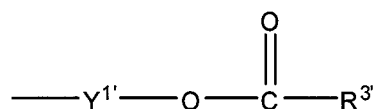
caracterizado porque
A es un grupo alquileo inferior;



en el heterociclo monocíclico que contiene Q es



en donde
R^{2'} es el siguiente grupo



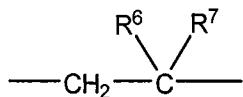
en donde
Y^{1'} es un grupo alquileo inferior,
R^{3'} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior,
- (3) un grupo fenilo,
- (4) un grupo fenilalquilo inferior,
- (5) un grupo alcoxi inferior,
- (6) un grupo cicloalquiloxi,
- (7) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2

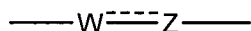
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo fenilalquilo inferior o
(8) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo;

====J

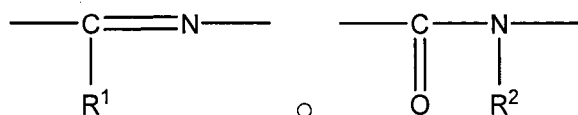
en la posición 3 y la posición 4 del esqueleto de heterociclo bicíclico que contiene Z y W es -CH=CH- o



en donde R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es un hidrógeno o un grupo alquilo inferior;



es



en donde

R¹ es

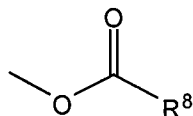
un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,

un grupo fosfonooxialcoxi inferior,

un grupo fenilalcoxi inferior-alcoxi inferior,

un grupo fosfonooxi que opcionalmente tiene 1 ó 2 grupos alquilo inferior,

el siguiente grupo



en donde

R⁸ es

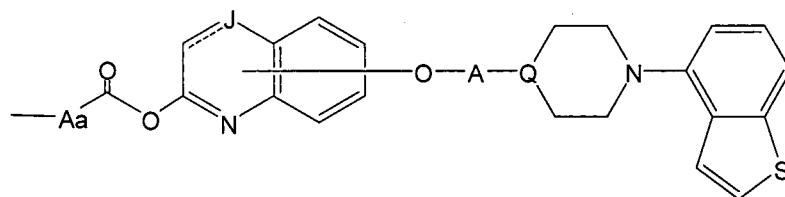
(1) un grupo alquilo,

(2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxí,

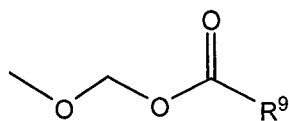
(3) un grupo cicloalquilo,

308
387

- (4) un grupo fenilo,
- (5) un grupo fenilalquilo inferior,
- (6) un grupo alquenilo,
- (7) un grupo alcoxi inferior,
- (8) un grupo cicloalquiloxi,
- (9) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
- (10) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
- (11) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo,
- (12) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior o
- (13) el siguiente grupo



en donde Aa es un grupo alquileno y otros símbolos son como se definieron con anterioridad o el siguiente grupo



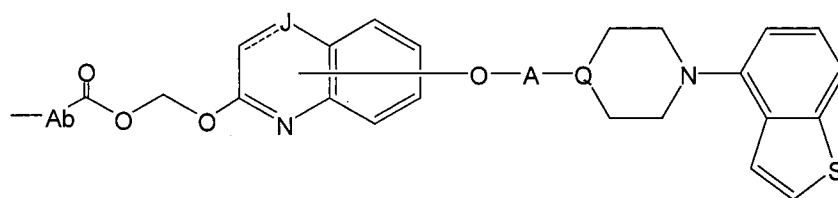
en donde

R⁹ es

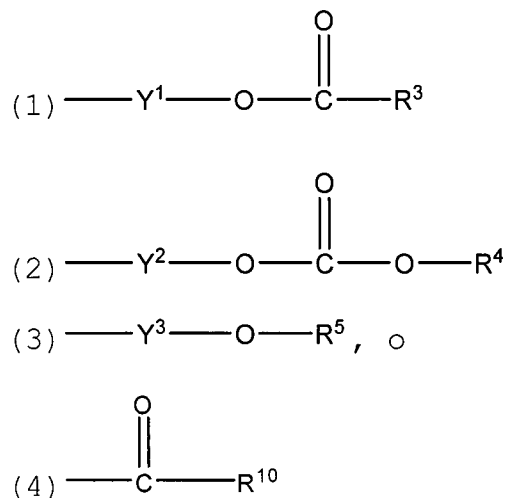
- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
- (3) un grupo cicloalquilo,
- (4) un grupo fenilo,
- (5) un grupo fenilalquilo inferior,

389
388

- (6) un grupo alquénilo,
- (7) un grupo alcoxi inferior,
- (8) un grupo cicloalquiloxi,
- (9) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
- (10) un grupo feniloxi,
- (11) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
- (12) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo,
- (13) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior o
- (14) el siguiente grupo



en donde Ab es un grupo alquilenos y otros símbolos son como se definieron con anterioridad;
 R^2 es un hidrógeno o
 el siguiente grupo



en donde

Y^1 es un grupo alquileo inferior opcionalmente sustituido con

- (1) un grupo alcoxi inferior-carbonilo o
- (2) un grupo alquilo inferior,

Y^2 es un grupo alquileo inferior,

Y^3 es un enlace simple o un grupo alquileo inferior opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior,

R^3 es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno,
- (3) un grupo alquenilo,
- (4) un grupo aminoalquilo inferior,
- (5) un grupo cicloalquilo,
- (6) un grupo fenilo,
- (7) un grupo fenilalquilo inferior,
- (8) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior y un grupo piperidilo,
- (9) un grupo piperidilo sustituido con halógeno,
- (10) un grupo morfolinilo,
- (11) un grupo pirrolidinilo,
- (12) un grupo tetrahidropiranilo,
- (13) un grupo furilo,
- (14) un grupo tienilo,
- (15) un grupo piridilo,
- (16) un grupo pirimidinilo,
- (17) un grupo piridazinilo,
- (18) un grupo benzofurilo,
- (19) un grupo quinolilo,
- (20) un grupo alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior,
- (21) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior,

391
390

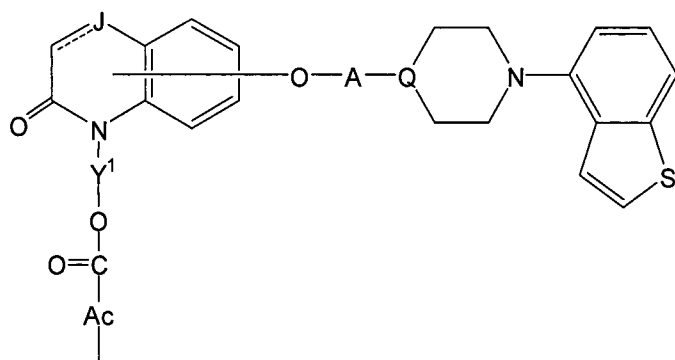
(22) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior,

(23) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo fenilalcoxi inferior, un grupo furilalquilo inferior, un grupo piridilalquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,

(24) un grupo aminoalquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo alquilcarbonilo inferior,

(25) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior o

(26) el siguiente grupo



en donde Ac es un grupo alquileno y otros símbolos son como se definieron con anterioridad,

R⁴ es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo fenilo,
- (3) un grupo fenilalquilo inferior,
- (4) un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno o

392
~~391~~

(5) un grupo cicloalquilo,

R^5 es

(1) un hidrógeno,

(2) un grupo alquilo inferior,

(3) un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno,

(4) un grupo fenilalquilo inferior,

(5) un grupo fenilalcoxi inferior-alquilo inferior,

(6) un grupo trialquil inferior-sililo,

(7) un grupo tetrahidropiraniilo o

(8) un grupo fosfono,

R^{10} es

(1) un grupo alquilo,

(2) un grupo alqueniilo,

(3) un grupo fenilo,

(4) un grupo fenilalquilo inferior,

(5) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,

(6) un grupo cicloalquilo,

(7) un grupo aminoalquilo inferior que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo aminoalquil inferior-carbonilo y un grupo alquilcarbonilo inferior,

(8) un grupo pirrolidinilo que opcionalmente tiene un grupo aminoalquil inferior-carbonilo,

(9) un grupo alcoxi,

(10) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior,

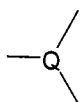
(11) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior,

(12) un grupo fenilalcoxi inferior,

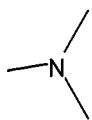
(13) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo y un grupo fenilalquilo inferior,

393
392

- (14) un grupo morfolino,
 - (15) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior,
 - (16) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo o
 - (17) un grupo cicloalquiloxi;
- siempre que, cuando



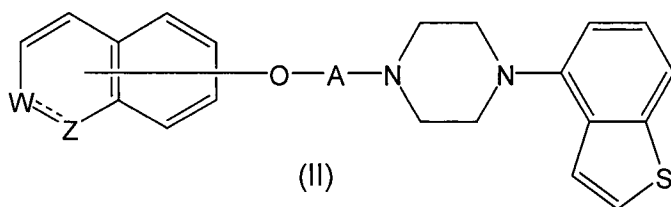
es



, entonces

R^2 no sea un hidrógeno,
o una de sus sales.

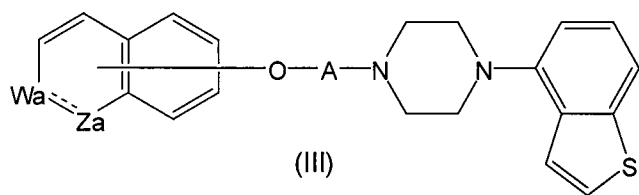
2. El compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque está representado por la fórmula (II)



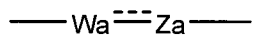
en donde cada símbolo es como se definió en la reivindicación 1 o una de sus sales.

3. El compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque está representado por la fórmula (III)

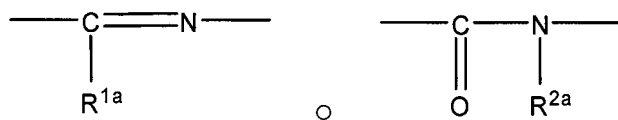
394
393



en donde

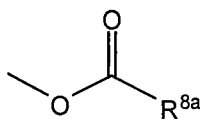


es



en donde

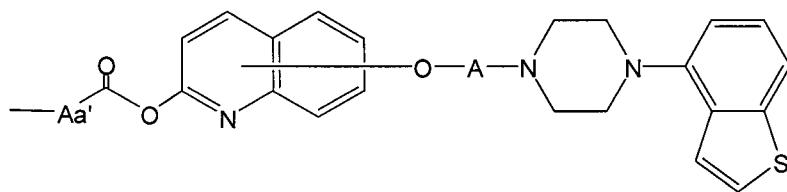
R^{1a} es el siguiente grupo



en donde

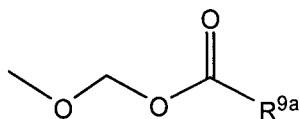
R^{8a} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo cicloalquilo,
- (3) un grupo alcoxi inferior,
- (4) un grupo cicloalquiloxi,
- (5) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
- (6) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo o
- (7) el siguiente grupo



395
394

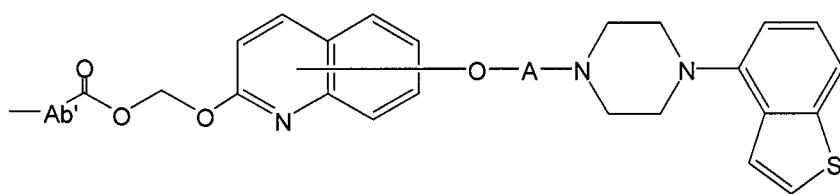
en donde Aa' es un grupo alquileo y otro símbolo es como se definió en la reivindicación 1 o el siguiente grupo



en donde

R^{9a} es

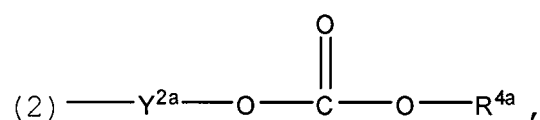
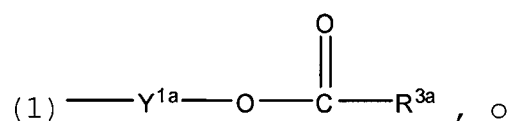
- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
- (3) un grupo cicloalquilo,
- (4) un grupo alcoxi inferior,
- (5) un grupo cicloalquiloxi,
- (6) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
- (7) un grupo feniloxi,
- (8) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo,
- (9) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo,
- (10) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior o
- (11) el siguiente grupo



en donde Ab' es un grupo alquileo y otro símbolo es como se definió en la reivindicación 1;

R^{2a} es

el siguiente grupo



en donde

Y^{1a} es un grupo alquileo inferior,

Y^{2a} es un grupo alquileo inferior,

R^{3a} es

(1) un grupo alquilo,

(2) un grupo cicloalquilo,

(3) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior,

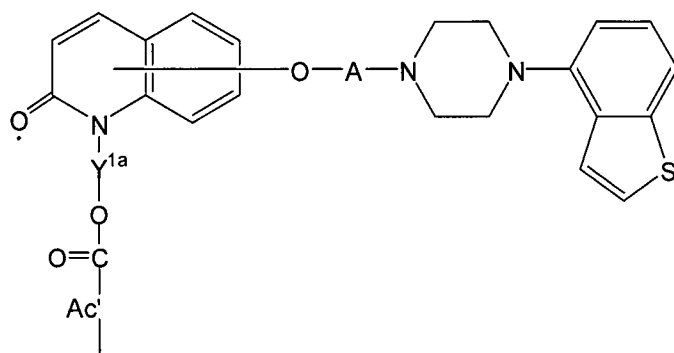
(4) un grupo tetrahidropiraniilo,

(5) un grupo alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior,

(6) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior

(7) un grupo aminoalquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo alquilcarbonilo inferior o

(8) el siguiente grupo



en donde Ac' es un grupo alquileo, Y^{1a} es un grupo alquileo inferior y otros símbolos son como se definieron en la reivindicación 1,

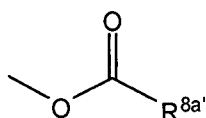
397
~~396~~

R^{4a} es

- (1) un grupo alquilo o
- (2) un grupo cicloalquilo; y

A es un grupo alquileno inferior,
o una de sus sales.

4. El compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque R¹ es el siguiente grupo

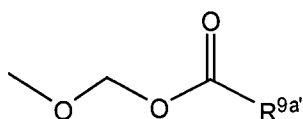


en donde

R^{8a'} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo cicloalquilo,
- (3) un grupo alcoxi inferior,
- (4) un grupo cicloalquiloxi,
- (5) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior o
- (6) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo

el siguiente grupo



en donde

R^{9a'} es

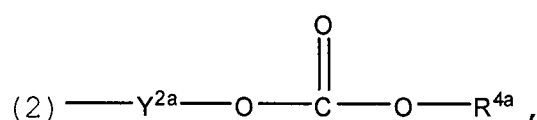
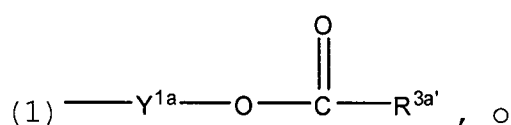
- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
- (3) un grupo cicloalquilo,
- (4) un grupo alcoxi inferior,

393
397

- (5) un grupo cicloalquiloxi,
- (6) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,
- (7) un grupo feniloxi,
- (8) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo,
- (9) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene un grupo piperidilo o
- (10) un grupo piperazinilo que opcionalmente tiene un grupo alquilo inferior;

R² es

el siguiente grupo



en donde

Y^{1a} es un grupo alquileno inferior,

Y^{2a} es un grupo alquileno inferior,

R^{3a'} es

- (1) un grupo alquilo,
- (2) un grupo cicloalquilo
- (3) un grupo piperidilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior,
- (4) un grupo tetrahidropiraniilo,
- (5) un grupo alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior,
- (6) un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior
- (7) un grupo aminoalquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo alquilcarbonilo inferior,

399
~~398~~

R^{4a} es

- (1) un grupo alquilo o
 - (2) un grupo cicloalquilo;
- o una de sus sales.

5. Una composición farmacéutica caracterizado porque comprende el compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un diluyente y/o un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad neurológica central, caracterizado porque comprende el compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

7. El agente de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque donde la enfermedad neurológica central está seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno del humor, trastorno bipolar, manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad, trastorno somatoforme, trastorno ficticio, trastorno disociativo, trastorno sexual, trastorno alimenticio, trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con sustancia, anhedonia, delirio, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, alteración cognitiva, alteración cognitiva asociada con enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva causada por

enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva causada por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, enfermedad motriz, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autista, trastorno de la Tourette, trastorno de tic, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de conducción y síndrome de Down.

8. Uso del compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un medicamento.

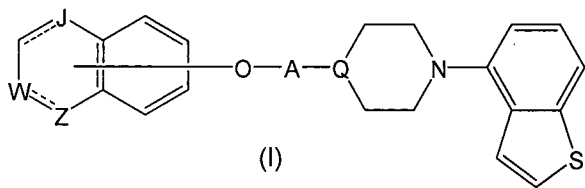
9. Un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurológica central, caracterizado porque comprende la administración del compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un humano o un animal.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque la enfermedad neurológica central está seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno del humor, trastorno bipolar, manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad, trastorno somatoforme, trastorno ficticio, trastorno disociativo, trastorno sexual, trastorno alimenticio, trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con sustancia, anhedonia, delirio, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, alteración cognitiva, alteración

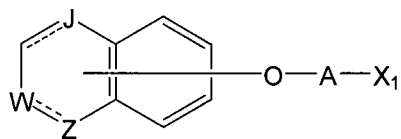
401
920

cognitiva asociada con enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva causada por enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva causada por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, enfermedad motriz, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autista, trastorno de la Tourette, trastorno de tic, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de conducción y síndrome de Down.

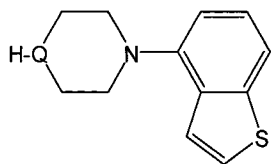
11. Un método de producción de un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I)



caracterizado porque cada símbolo es como se definió en la reivindicación 1, o una de sus sales, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



en donde X₁ es un átomo de halógeno o un grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella por un átomo de halógeno y otros símbolos son como se definieron en la reivindicación 1 o una de sus sales, con un compuesto representado por



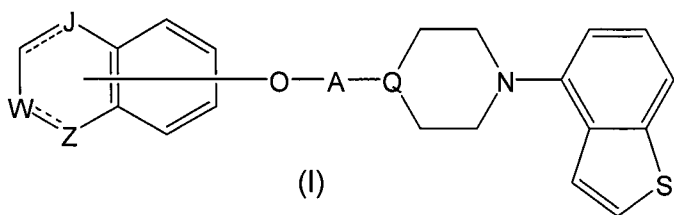
402
~~401~~

en donde Q es como se definió en la reivindicación 1 o una de sus sales.

402 403

RESUMEN

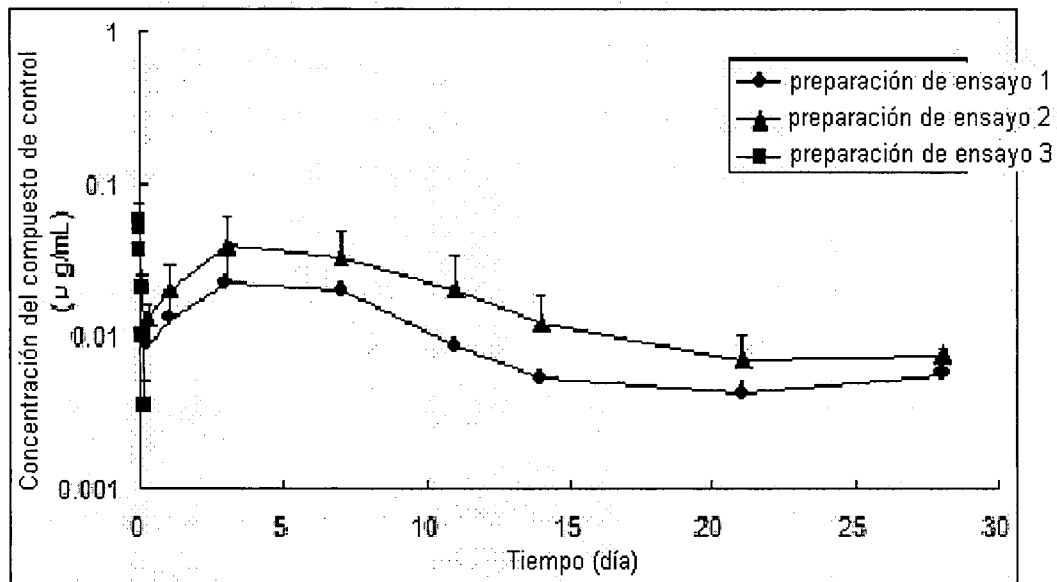
Se proporciona un compuesto heterocíclico novedoso y superior con mejor solubilidad en aceite tales como aceite de sésamo y benzoato de bencilo, que puede tener un espectro de tratamiento más amplio, causa menos efectos colaterales y es superior en tolerancia y seguridad y su uso. Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (I)



en donde cada símbolo es como se definió en la memoria descriptiva o una de sus sales.

4041
~~403~~

FIG. 1



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

domiciliado (s) en/of 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mí (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the



446
405

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th of June, 2009
en/in Japan
por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

Firma

Signature

登簿平成 21 年第 387 号

当公証人は次の認証をする。

大塚製薬株式会社

知的財産部部長 鮫澤由夫

上記の者は代理人 三枝英二により

当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。

上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2

丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて設立

された会社であることを東京法務局発行の証明

書によって相違ないことが認められるものであ

る。 _____

平成 21 年 6 月 26 日当公証人役場において

大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号 (沢の鶴内)

大阪法務局所属

公証人

三枝英二



大阪法務局所属 公証人役場



Registration No. 387-2009

407
408

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

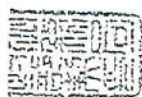
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan; and was established under the laws of Japan; as verified by the certificate issued by Tokyo District Legal Affairs Bureau.

Dated on this 26th day of June, 2009


Mirotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau





420
409

総 第 2833 号

証 明

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登録 第 387 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.

Osaka, JUN, 26 2009

Official
Ministry of Foreign Affairs...
(Consular Service Division)

平成 21 年 6 月 26 日
平成 21 年 6 月 日

大阪法務局長 白石 研二



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date JUN, 26, 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

016576

Jose Diaz
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 JGO -3 A 10: 12

COPIA LEGALIZADA
EN BOGOTÁ D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) NORIKO KAWAHITO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ VELLOSO
Segundo Secretario

Derechos: US\$30.00

Encargado de Funciones Consulares

409
410

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, 23555; Daniel Peña, tpa. 65620 y Germán Marín, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 26 de junio de 2009 en Japón por Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual.

Firma Firma Ilegible

Registro No. 387 - 2009

CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico:

que el señor Eiji SAEGUSA, apoderado de Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma del señor Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Representación y Poder.

que la anterior compañía es una sociedad domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón; y que fue constituida de conformidad con las leyes de Japón; como lo constata el certificado expedido por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio.

Fecha hoy 26 de junio de 2009

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

410
411

Firma ilegible
Miyotaro TSUJIMOTO
Notario
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka
NOTARIO
1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo fue suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha JUN.-26.2009

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Se anexa certificación No.173 expedida por la Sección Consular de la Embajada de Colombia en Tokio, Japón con fecha del 30 de junio de 2009 en donde se certifica la firma anterior del señor NORIKO KAWAHITO como funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón, así como el sello que aparece en el documento anexo. Certificación firmada por José Francisco Díaz Ulloa, Segundo Secretario de las Funciones Consulares. Pagados los Derechos Consulares.

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número 016576 con fecha del 3 de agosto de 2004.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-155360\WPCL002H\COLO 14055-841-003-5

D. F. V. S.
DIEGO F. VILLALBA M.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 AGO 11 A 9:27

019140

OFIC. DE LEGALIZACIONES
COGOTALE

DICHO URGENTE
CADA VECE AFECTA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION 3/3
No. 981183746596.

411
412

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Hiroshi YAMASHITA
2. Yohji SAKURAI
3. Motoyuki MIYAMOTO
4. Yuichi NAKAMURA
5. Hideaki KURODA
6. Takuya MINOWA

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

COMPUESTO HETEROCICLÍCO Y SU USO

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Japón

domiciliada en 2-9, Kanda-Tsukasamachi,

Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 Japón

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Hiroshi YAMASHITA
2. Yohji SAKURAI
3. Motoyuki MIYAMOTO
4. Yuichi NAKAMURA
5. Hideaki KURODA
6. Takuya MINOWA

Of

c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1,
Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045
Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

PIPERAZINE-SUBSTITUTED BENZOTHIOPHENE
DERIVATIVES AS ANTIPSYCHOTIC AGENTS

state as well, that assign, without reservations or limitations in favor of

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 2-9, Kanda-Tsukasamachi,

Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in Osaka, Japan

por/by Hiroshi YAMASHITA

Firma/Signature

Hiroshi Yamashita

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in Osaka, Japan

por/by Yohji SAKURAI

Firma/Signature

Yohji Sakurai

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in Osaka, Japan

por/by Motoyuki MIYAMOTO

Firma/Signature Motoyuki Miyamoto

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in Osaka, Japan

por/by Yuichi NAKAMURA

Firma/Signature Yuichi Nakamura

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in Osaka, Japan

por/by Hideaki KURODA

Firma/Signature Hideaki Kuroda

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in Osaka, Japan

por/by Takuya MINOWA

Firma/Signature Takuya Minowa

412
413

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

413
414Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0031637

Bogotá D.C., Marzo 21 de 2014 - 12:00:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599246653	21/03/2014	15.408.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-071857-00000-0000

Fecha: 2014-04-03 16:12:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415 417

CCL: 14005-844-036-5

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

Marzo 21 de 2014 - 12:00:14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

415
414



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0032405

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2014 - 16:47:34

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	23149	28/02/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	24535	04/03/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30290	19/03/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30291	19/03/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30292	19/03/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30457	19/03/2014		128.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30847	19/03/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	31605	21/03/2014		52.000.00
RECIBO DE CA	999999999	31627	21/03/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	31628	21/03/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	31635	21/03/2014		515.000.00
RECIBO DE CA	999999999	31640	21/03/2014		62.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

31.000.00

31.000.00

\$31.000.00

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____



No. 14-071857- -00000-0000

Fecha: 2014-04-03 16:12:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415 417

Código: 14005-844-0367

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

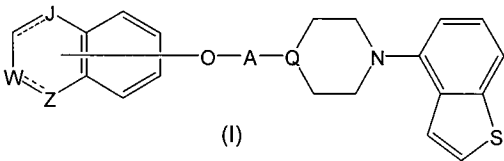
Marzo 25 de 2014 - 16:47:36

416 416

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 409/012	
22) Fecha de solicitud:		(71)Solicitante(s) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/532,393	(32) Fecha 2011/09/08	(33) País US
		(72) Inventor(es) HIROSHI YAMASHITA Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 2014/04/08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2013/03/14	
Fecha de presentación de la solicitud: 2012/09/07		N° publicación: WO 2013//035892 A1	
No. de solicitud PCT/JP2012/073556			
(54) Título: COMPUESTO HETEROCÍCLICO Y SU USO			

Resumen:

Se proporciona un compuesto heterocíclico novedoso y superior con mejor solubilidad en aceite tales como aceite de sésamo y benzoato de bencilo, que puede tener un espectro de tratamiento más amplio, causa menos efectos colaterales y es superior en tolerancia y seguridad y su uso. Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula



(I)

en donde cada símbolo es como se definió en la memoria descriptiva o una de sus sales.

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 ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-071857- -00000-0000

Fecha: 2014-04-03 16:12:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

PI02-F08 (2009-11-18)