

**UNIVERSIDADE DE
SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**FACULDADE DE
FARMACIA**

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

LABORATORIO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



**NUEVOS COMPUESTOS CARBOCÍCLICOS Y HETEROCÍCLICOS
ANÁLOGOS DEL HALOPERIDOL Y DE LA BLONANSERINA:
EXPLORACIÓN DE RUTAS SINTÉTICAS Y
EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA *IN VITRO***

Laura Carro Santos

Santiago de Compostela, febrero de 2012

D. Jorge Christian Fernández Masaguer, Profesor Titular del área de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICA:

Que la presente memoria titulada **NUEVOS COMPUESTOS CARBOCÍCLICOS Y HETEROCÍCLICOS ANÁLOGOS DEL HALOPERIDOL Y DE LA BLONANSERINA: EXPLORACIÓN DE RUTAS SINTÉTICAS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA *IN VITRO***, que para optar al grado de Doctora en Farmacia presenta **D^a Laura Carro Santos**, ha sido realizada bajo su dirección en el Laboratorio de Química Farmacéutica del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Y considerando que el trabajo cumple con los requisitos exigidos para una Tesis Doctoral, autoriza su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Para que así conste, expide y firma la presente certificación en Santiago de Compostela a 9 de febrero de 2012.

Fdo. Jorge Christian Fernández Masaguer

**NUEVOS COMPUESTOS CARBOCÍCLICOS Y HETEROCÍCLICOS
ANÁLOGOS DEL HALOPERIDOL Y DE LA BLONANSERINA:
EXPLORACIÓN DE RUTAS SINTÉTICAS Y
EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA *IN VITRO***

Memoria que para optar al Grado de Doctor

Fdo. Laura Carro Santos

Si no subes la montaña no puedes ver el valle

(Proverbio chino)

*A mis padres,
por vuestro apoyo incondicional,
esta Tesis también es vuestro premio*

“Son muchas las personas que de una manera material o emocional han contribuido al desarrollo de esta Memoria.

Antes de abordar las líneas que se muestran a continuación, me gustaría precisar que éstas no son representativas de la ayuda y el apoyo que todas estas personas me han aportado a lo largo de la realización de esta Tesis.

A Enrique Raviña por darme la oportunidad de formar parte de su Grupo de Investigación así como por sus numerosas enseñanzas y sugerencias a lo largo de todos estos años.

Christian, gracias por tu capacidad de trabajo, de sacrificio, por tus correcciones, tu asesoramiento y, por supuesto, por la confianza y paciencia depositadas tanto en mí como en este Trabajo.

A la profesora Christine Courillon y al profesor Erik Van der Eycken por haberme permitido llevar a cabo en sus Laboratorios las estancias de investigación.

A la *Xunta de Galicia* por la concesión de la Beca de Tercer Ciclo (Bienio 2004-2006).

Al Ministerio de Educación y Ciencia por la concesión de una Beca FPU entre los años 2006 y 2010.

A la *Deputación da Coruña* por la concesión de una Bolsa de Investigación para el curso 2010-2011.

Siempre he pensado que los compañeros de Laboratorio son una parte fundamental del trabajo cotidiano sin los cuales éste sería aún más difícil de realizar.

A Yolanda y a Mario por ser mis mentores en montajes, purificaciones, recristalizaciones, etc. cuando allá por cuarto de la licenciatura pisé por primera vez un Laboratorio de Investigación.

A Reyes, por el apoyo continuo, sigue así, no cambies nunca. ¡Qué afortunada fui al tenerte al otro lado de la poyata!

A Raquelita, por tu amistad y por tu capacidad de transmitirme ese empuje diario cuando los resultados no eran los esperados.

A María Torrado, por la protección, el optimismo y por contagiarme tu ánimo incansable.

A María Barceló, por tu infinita paciencia tanto fuera como dentro del Laboratorio.

A Karen, por tu salero y tu dulzura innatas. Sigamos intentando que todo vaya *¡chévere, chica!*

A Nacho, por *renovar el aire* y acompañarme en la última etapa del desarrollo de esta Tesis.

A Marcos, Isa, Paula, Pili, Nerea, Joana, Alberto, Aziz, Abel, Paula, Jonnhy, Vicente, María Joao y Saleta gracias por todos los momentos vividos tanto dentro del Laboratorio (“préstamos”, consejos, el apoyo...) como fuera de éste (cafés, cenas, congresos...).

A los profesores del Departamento: Franco, Xerardo, Olga, Mari Carmen, Ana Eirín, José Manuel, Lourdes, Eugenio y Eddy por ayudarme siempre que lo necesité y sobre todo por el interés que manifestasteis en el avance de esta Tesis.

A Xosé por encontrar una solución a todos los problemas que te planteé. Gracias por las conversaciones y por tener siempre una palabra amable para mí. ¡Hasta la conversación más ligera dejó algo provechoso!

A Daniel y a José Carlos vuestra contribución en el trabajo diario durante vuestra breve paso por el Laboratorio.

Al equipo de farmacología de la profesora Mabel Loza de la Universidad de Santiago de Compostela, por los ensayos farmacológicos.

Al CACTUS por la realización de la espectroscopía y las determinaciones analíticas que aparecen en esta Tesis

París supuso un punto de inflexión personal y por ello todos mis compañeros del Colegio de España tienen su lugar más que merecido en estos agradecimientos. Cris: París me regaló una colega que con el paso de los meses se convirtió en una gran amiga (*C'est tellement d'être la Chimie Organique!*); Martín, mi cómplice y pilar fundamental durante todos aquellos meses; Laura, ¡quién mejor que tú habrías organizado las excursiones!; Armando y Pepi *larga estancia*; Gerardo, el mayor experto en organización de *soirées* que he conocido hasta la fecha; Luis *bellotari*, sin tu capacidad de amansar a las fieras hubiésemos estado perdidos; Marcos y Vir, “somos

dos en un reloj” y Naiara, no hubiese podido tener una compañera de habitación mejor.

Cristina, Diego, Eloy, Esti, Fran, Javier, Jesús, Jordi, José Ramón, Jorge, José María, Leticia, Lole, Mario, Mariví, Marta, Rocío, Sara, Silvia y Tomás ¡SOIS GRANDES, MUY GRANDES!

El catalizador profesional me estaba esperando en Lovaina, y de nuevo allí, son muchos los que consiguieron dulcificar aquel frío y largo otoño belga.: Mieke, la mejor *buddy* que existe, ¡Qué suerte tiene el Programa de contar contigo! A todos los miembros LOMAC: Claudia, Chrysanthi, BK, Denis, Pavel, Stijn y Vaibah. A Vero, mi pedacito de España durante aquellos meses; Sven, mi profesor de inglés favorito, gracias por todos los regalos, las confidencias, los consejos... y Joice, ¡una auténtica experiencia haber asistido a tu boda!

A mis *CoruGirls*: Almu, Ana, Bea, Caro, Iria, Lu, Lucía Guillén, Mar, Marta y Sara. Llevamos muchos años compartiendo nuestras vidas: alegrías, cambios, éxitos... ¡Espero que siga siendo por mucho más tiempo!

A Patri, porque eres mucho más que una mera compañera de piso. Por estar siempre ahí con tus sugerencias e infundirme la motivación que necesitaba cuando las circunstancias así lo requirieron.

L. C. S.

Parte de los estudios descritos en esta Memoria han sido publicados en los artículos:

Synthesis and Biological Evaluation of New Quinazoline and Cinnoline Derivatives as Potential Atypical Antipsychotics. Alvarado, M.; Barceló, M.; Carro, L.; Masaguer, C. F., Raviña, E. *Chemistry & Biodiversity*. **2006**, *3*, 106.

Synthesis and binding affinity of potential atypical antipsychotics with the tetrahydroquinazolinone motif. Carro, L.; Raviña, E.; Dominguez, E.; Brea, J.; Loza, M. I.; Masaguer, C. F. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2009**, *19*, 6059.

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

Å	Angstrom
AA	Ácido araquidónico
aa	Aminoácido
AC	Adenilato ciclasa
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico
APG	Antipsicóticos de primera generación
Ar	Arilo
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ASG	Antipsicóticos de segunda generación
ATP	Adenosín trifosfato
ATR	Reflexión total atenuada
c	Cuadruplete
°C	Grado Celsius
C.C.F.	Cromatografía en capa fina
CH ₂ Cl ₂ /DCM	Diclorometano
CHO	Células de ovario de Hamster Chino
Cit.	Cita
cm	Centímetro
col.	Colaboradores
COMT	Catecol ortometiltransferasa
¹³ C-RMN	Resonancia magnética nuclear de Carbono 13
d	Doblete
DA	Dopamina

DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCU	Diciclohexilurea
dd	Doble doblete
DIPEA	Diisopropiletilamina
Disolv.	Disolvente
DLB	Demencia con cuerpos de Lewy
DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doble triplete
ed	Editorial
edn.	Edición
EEP/EPS	Efectos extrapiramidales
E. M.	Espectrometría de masas
Eq.	Equivalente
<i>et al.</i>	Y colaboradores
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
FDA	Food and Drug Administration
Fig.	Figura
g	Gramo
GABA	Ácido γ -amino butírico
GAD	Glutamato descarboxilasa
GluRs	Receptores de glutamato
GPCR	Receptor acoplado a proteína G
h	Horas
Hex	Hexano
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol

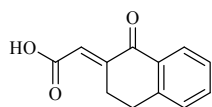
$^1\text{H-RMN}$	Resonancia magnética nuclear de Protón
5-HT	Serotonina
Htp	Hidroxitriptófano
Hz	Hertzios
IE	Impacto electrónico
iGluRs	Receptores inotrópicos de glutamato
IP ₃	1,4,5-Trifosfato inositol
IMAO	Inhibidores de la monoaminoxidasa
IQ	Ionización química
IR	Infrarrojos
J	Constante de acoplamiento
KA	Receptores de kainato
K_i	Constante de inhibición
L-DOPA	Levodopa
Leu	Leucina
Lit.	Literatura
Loc.	Localizada
LSD	Dietilamida del ácido lisérgico
M	Molar
m.	Multiplete
m/z	Relación masa-carga
MAO	Monoaminoxidasa
MeOH	Metanol
mg	Milígramo
mGlu	Receptores metabotrópicos de glutamato
MHz	Megahertzios
mL	Mililitro

mmol	Milimol
MW	Microondas
N	Normal
NA	Noradrenalina
NaOEt	Etóxido sódico
NK ₃	Receptor de neurokinina 3
nM	Nanomolar
nm	Nanometro
NMDA	<i>N</i> -Metil-D-aspartato
OTs	Tosilato
P. F.	Punto de fusión
PCP	Feniciclidina
PET	Tomografía de emisión de positrones
Ph	Fenilo
Pip	Piperidina
p <i>K</i> _i	-logaritmo de <i>K</i> _i
PLC	Fosfolipasa C
PPA	Ácido polifosfórico
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
i-PrOH	Isopropanol
Pyr	Piridina
q	Quintuplete
QSAR	Relación cuantitativa estructura-afinidad
REA	Relación estructura-actividad
Ref.	Referencia
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rdto.	Rendimiento

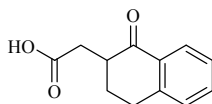
s	Singlete
s.a.	Singlete ancho
Ser	Serina
SN ¹	Sustitución nucleofílica monomolecular
SN ²	Sustitución nucleofílica bimolecular
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Tomografía computerizada de emisión de fotones
SPI	Síndrome de las piernas inquietas
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
<i>t</i> -BuOK	<i>Terc</i> -Butóxido potásico
td	Triplete de dobles
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
TsCl	Cloruro de tosilo
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
UV	Ultravioleta
VTA	Área ventral tegmental
δ	Desplazamiento químico
μg	Microgramo

RELACIÓN DE COMPUESTOS DESCRITOS

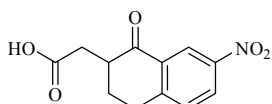
RELACIÓN DE COMPUESTOS DESCRITOS



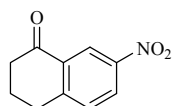
1
Ácido 2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftiliden)acético



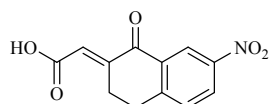
2
Ácido 2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)acético



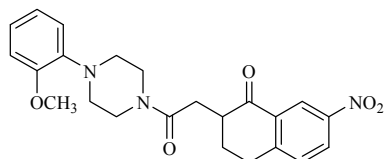
3
Ácido 2-(7-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)acético



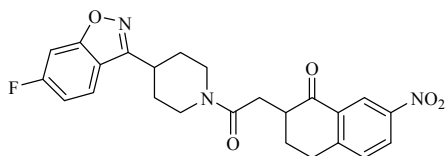
4
3,4-Dihidro-7-nitronaftalen-1(2H)-ona



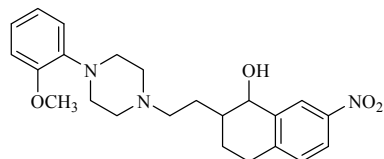
5
Ácido 2-(7-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftiliden)acético



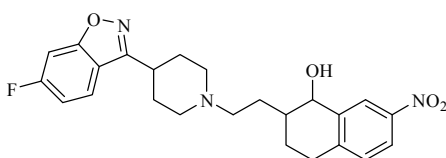
6
3,4-Dihidro-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-oxoetil]-7-nitronaftalen-1(2H)-ona



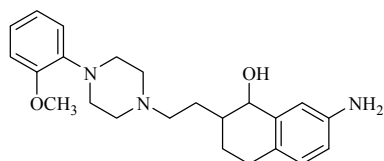
7
3,4-Dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-7-nitronaftalen-1(2H)-ona



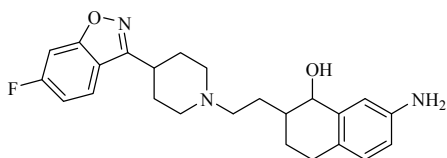
8 (QF0321A)
2-[2-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il)etil]-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol



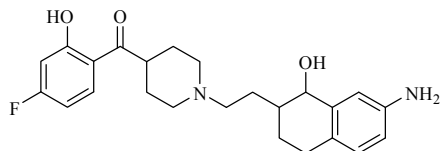
9 (QF0328A)
2-[2-(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol



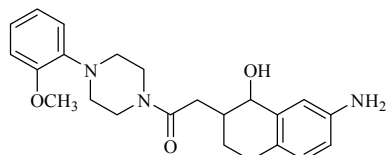
10 (QF0331A)
7-Amino-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

**11 (QF0338A)**

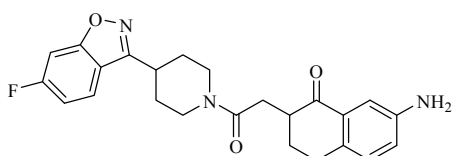
7-Amino-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

**12 (QF0339A)**

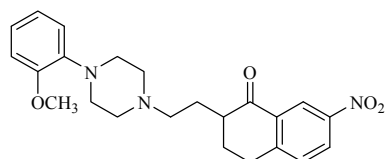
7-Amino-2-[2-(4-(4-fluoro-2-hidroxi-benzoil)piperidin-1-yl)etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

**13**

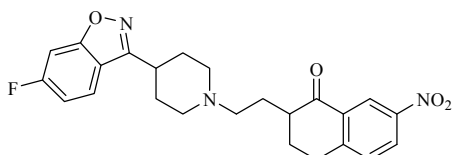
2-(7-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-naftalen-2-il)-1-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona

**14**

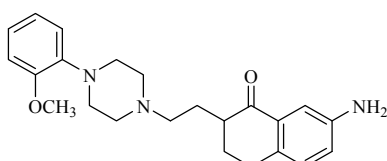
7-Amino-2-(2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetil)-3,4-dihidro-naftalen-1(2H)-ona

**15 (QF0321B)**

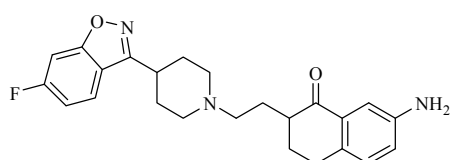
3,4-Dihidro-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]-7-nitronaftalen-1(2H)-ona

**16 (QF0328B)**

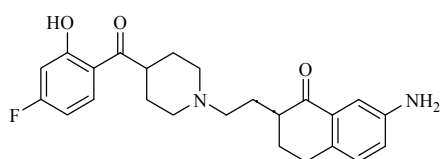
3,4-Dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)etil]-7-nitronaftalen-1(2H)-ona

**17 (QF0331B)**

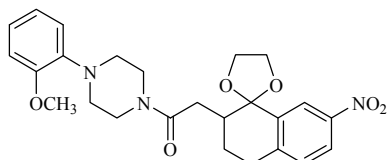
7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]naftalen-1(2H)-ona

**18 (QF0338B)**

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)etil]naftalen-1(2H)-ona

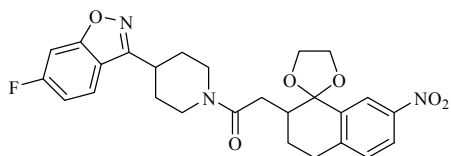
**19 (QF0339B)**

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(4-fluoro-2-hidroxi-benzoil)piperidin-1-yl)etil]naftalen-1(2H)-ona



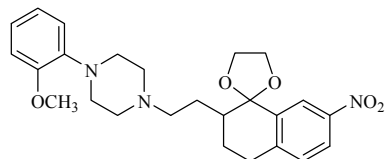
20

2-(1,1-Etilendioxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-1-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]etanona



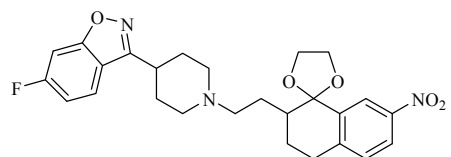
21

2-(1,1-Etilendioxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-1-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il]etanona



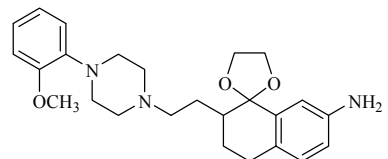
22

3,4-Dihidro-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]-7-nitronaftalen-1(2*H*)-ona, etilenacetal



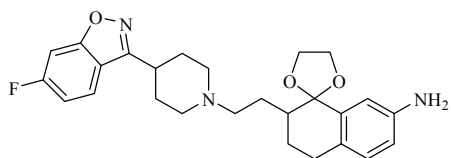
23

3,4-Dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]-7-nitronaftalen-1(2*H*)-ona, etilenacetal



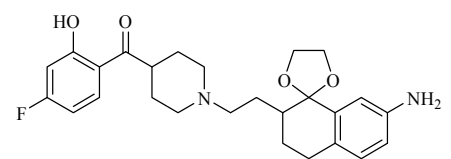
24

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]naftalen-1(2*H*)-ona, etilenacetal



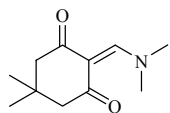
25

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]naftalen-1(2*H*)-ona, etilenacetal



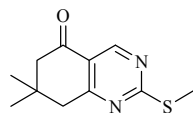
26

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzoil) piperidin-1-il)etil]naftalen-1(2*H*)-ona, etilenacetal



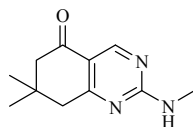
27

2-[(Dimetilamino)metilen]-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona



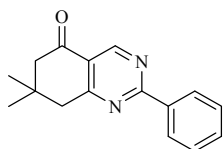
28

7,8-Dihidro-7,7-dimetil-2-(metiltio)quinazolin-5(6*H*)-ona

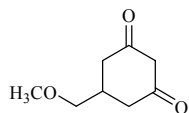


29

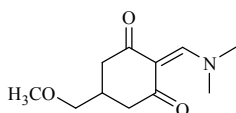
7,8-Dihidro-7,7-dimetil-2-(metilamino)quinazolin-5(6*H*)-ona



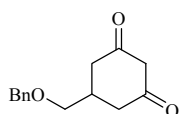
30
7,8-Dihidro-7,7-dimetil-2-fenilquinazolin-
5(6H)-ona



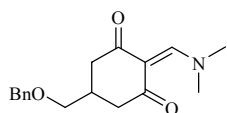
31
5-(Metoximetil) -1,3-ciclohexanodiona



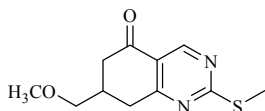
32
2-[(Dimetilamino)metilen]-5-(metoximetil)-
1,3-ciclohexanodiona



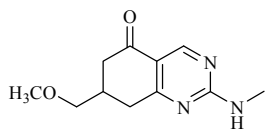
33
5-(Benciloximetil)-1,3-ciclohexanodiona



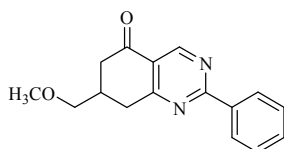
34
5-(Benciloximetil)-2-
[(dimetilamino)metilen]-1,3-
ciclohexanodiona



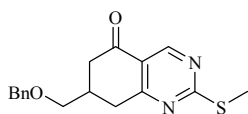
35
7,8-Dihidro-2-(metiltio)-7-
(metoximetil)quinazolin-5(6H)-ona



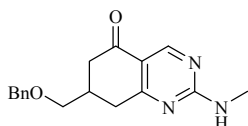
36
7,8-Dihidro-2-(metilamino)-7-
(metoximetil)quinazolin-5(6H)-ona



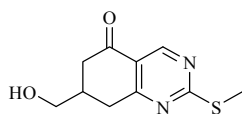
37
7,8-Dihidro-2-fenil-7-
(metoximetil)quinazolin-5(6H)-ona



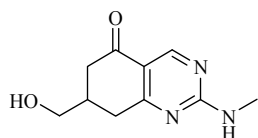
38
7-(Benciloximetil)-7,8-dihidro-2-
(metiltio)quinazolin-5(6H)-ona



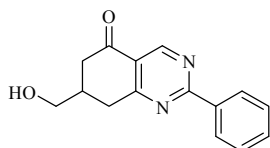
39
7-(Benciloximetil)-7,8-dihidro-2-
(metilamino)quinazolin-5(6H)-ona



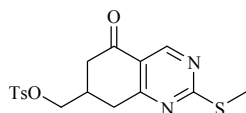
40
7,8-Dihidro-7-(hidroximetil)-2-
(metiltio)quinazolin-5(6H)-ona



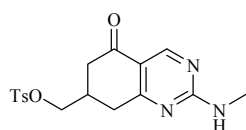
41
7,8-Dihidro-7-(hidroximetil)-2-(metilamino)quinazolin-5(6H)-ona



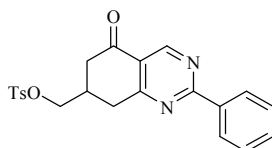
42
7,8-Dihidro-2-fenil-7-(hidroximetil)quinazolin-5(6H)-ona



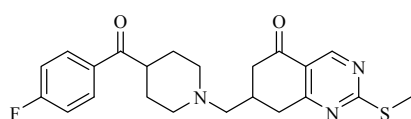
43
7,8-Dihidro-2-(metiltio)-7-[(p-toluensulfonil)oximetil]quinazolin-5(6H)-ona



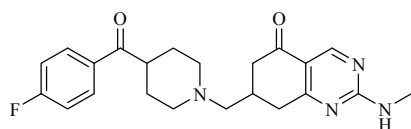
44
7,8-Dihidro-2-(metilamino)-7-[(p-toluensulfonil)oximetil]quinazolin-5(6H)-ona



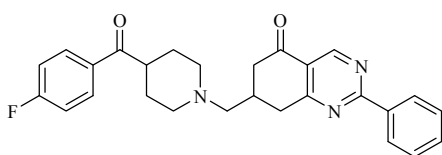
45
7,8-Dihidro-2-fenil-7-[(p-toluensulfonil)oximetil]quinazolin-5(6H)-ona



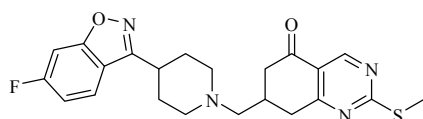
46 (QF3514B)
7,8-Dihidro-7-[(4-(4-fluorobenzoil)piperidinil)metil]-2-(metiltio)quinazolin-5(6H)-ona



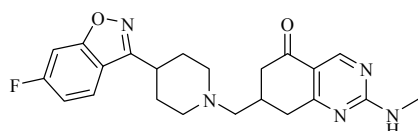
47 (QF3524B)
7,8-Dihidro-7-[(4-(4-fluorobenzoil)piperidinil)metil]-2-(metilamino)quinazolin-5(6H)-ona



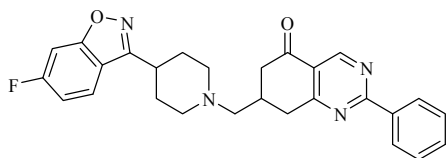
48 (QF3564B)
7,8-Dihidro-7-[(4-(4-fluorobenzoil)piperidinil)metil]-2-(fenil)quinazolin-5(6H)-ona



49 (QF3518B)
7,8-Dihidro-7-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidinil-1il)metil]-2-(metiltio)quinazolin-5(6H)-ona

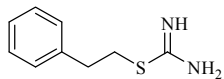


50 (QF3528B)
7,8-Dihidro-7-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidinil-1il)metil]-2-(metilamino)quinazolin-5(6H)-ona



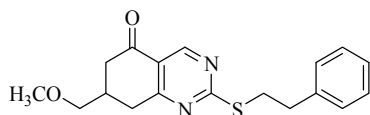
51 (QF3568B)

7,8-Dihidro-7-[4-(6-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)piperidinil-1il]metil]-2-fenilquinazolin-5(6*H*)-ona



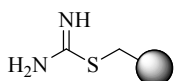
52

S-(2-Feniletil)isotiourea



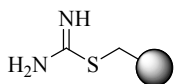
53

7,8-Dihidro-2-(2-feniletil-1-tio)-7-(metoximetil)quinazolin-5(6*H*)-ona



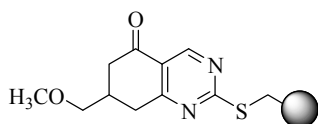
54

Complejo formado con la resina de Merrifield



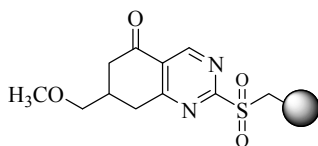
55

Complejo formado con la resina de poliestireno



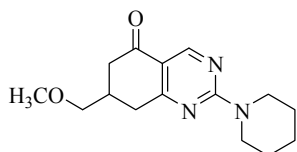
56

Complejo quinazolinona-resina de poliestireno



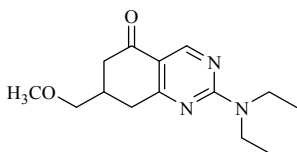
57

Complejo sulfona-resina de poliestireno



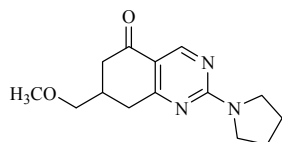
58

7,8-Dihidro-7-(metoximetil)-2-(piperidin-1-il)quinazolin-5(6*H*)-ona



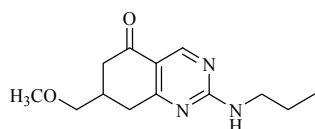
59

2-(Dietilamino)-7,8-dihidro-7-(metoximetil)quinazolin-5(6*H*)-ona



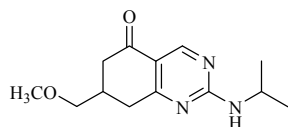
60

7,8-Dihidro-7-(metoximetil)-2-(pirrolidin-1-il)quinazolin-5(6*H*)-ona

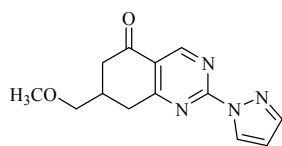


61

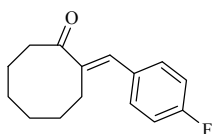
7,8-Dihidro-7-(metoximetil)-2-(propilamino)quinazolin-5(6*H*)-ona



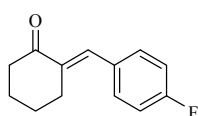
62
7,8-Dihidro-2-(isopropilamino)-7-(metoximetil)quinazolin-5(6H)-ona



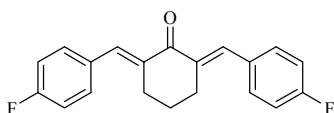
63
7,8-Dihidro-7-(metoximetil)-2-(1H-pirazol-1-il)quinazolin-5(6H)-ona



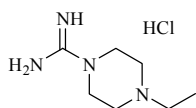
64
2-(4-Fluorobenciliden)ciclooctanona



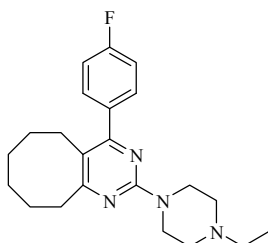
65
2-(4-Fluorobenciliden)ciclohexanona



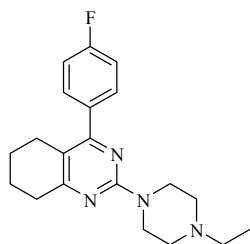
66
2,6-Bis(4-fluorobenciliden)ciclohexanona



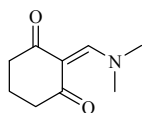
67
Hidrocloruro de 4-etilpiperazina-1-carboxamidina



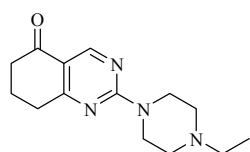
68 (BL841)
2-(4-Etilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]-pirimidina



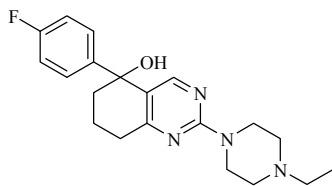
69 (BL641)
2-(4-Etilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



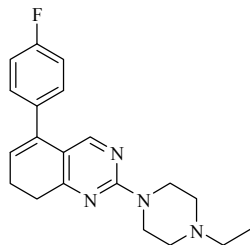
70
2-[(Dimetilamino)metilen]ciclohexano-1,3-diona



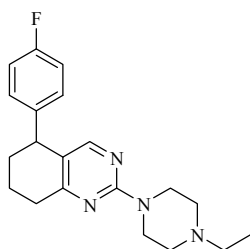
71
2-(4-Etilpiperazin-1-il)-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona



72 (BL651)
2-(4-Etilpiperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-
5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-5-ol



73 (BL652)
2-(4-Etilpiperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-
7,8-dihidroquinazolina



74 (BL653)
2-(4-Etilpiperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-
5,6,7,8-tetrahidroquinazolina

ÍNDICE

ABSTRACT	i
1.-INTRODUCCIÓN	1
1.1.- ESQUIZOFRENIA.....	3
1.1.1.- INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	3
1.2.- POSIBLES RECEPTORES IMPLICADOS EN LA ESQUIZOFRENIA.....	6
1.2.1.- RECEPTORES DE DOPAMINA.....	6
1.2.1.1.- La dopamina.....	6
1.2.1.2.- Subtipos de receptores de dopamina.....	8
1.2.1.3.- Hipótesis dopaminérgica.....	10
1.2.2.- RECEPTORES DE SEROTONINA.....	14
1.2.2.1.- La serotonina.....	14
1.2.2.2.- Subtipos de receptores de serotonina.....	15
1.2.2.3.- Hipótesis serotoninérgica.....	17
1.2.3.- RECEPTORES DE GLUTAMATO.....	20
1.2.3.1.- El glutamato.....	20
1.2.3.2.- Subtipos de receptores de glutamato.....	21
1.2.3.3.- Hipótesis glutamatérgica.....	22
1.2.4.- RECEPTORES DE GABA.....	26
1.2.4.1.- El ácido γ -aminobutírico (GABA).....	26
1.2.4.2.- Subtipos de receptores GABA.....	26
1.2.4.3.- Hipótesis gabaérgica.....	27
1.2.5.- OTROS RECEPTORES.....	27
1.2.5.1.- Receptores muscarínicos y colinérgicos.....	28
1.2.5.2.- Receptores nicotínicos neuronales.....	29
1.2.5.3.- Receptor H ₃ de histamina.....	29
1.2.5.4.- Otras dianas.....	30
1.3.- TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA.....	31
1.3.1.- ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN O ANTIPSICÓTICOS <i>TÍPICOS</i> (APG).....	31

1.3.2.- ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN O ANTIPSICÓTICOS <i>ATÍPICOS</i> (ASG).....	32
1.3.3.- ANTIPSICÓTICOS MODULARES O AGONISTAS PARCIALES DEL RECEPTOR DE DOPAMINA.....	34
1.4.- CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS.....	35
1.4.1.- ANTIPSICÓTICOS TRICÍCLICOS.....	36
1.4.1.1.- Derivados de la fenotiazina.....	36
1.4.1.2.- Tioxantenos.....	39
1.4.1.3.- Antipsicóticos tricíclicos con el anillo central de siete miembros.....	39
1.4.2.- DERIVADOS INDÓLICOS.....	41
1.4.3.- BENZAMIDAS.....	43
1.4.4.- BUTIROFENONAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS.....	44
1.4.5.- 4-(BENZOISOXAZOLIL)PIPERIDINAS.....	49
1.4.6.- OTROS NEUROLÉPTICOS.....	51
2.- ANTECEDENTES Y OBJETIVOS.....	53
2.1.- ANTECEDENTES.....	55
2.1.1.- ANÁLOGOS CARBOCÍCLICOS DE CONFORMACIÓN RESTRINGIDA.....	55
2.1.2.- ANÁLOGOS HETEROCÍCLICOS DE CONFORMACIÓN RESTRINGIDA.....	58
2.2.- OBJETIVO.....	63
3.- QUÍMICA: PARTE TEÓRICA Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	69
3.1.- PREPARACIÓN DE 7-AMINO Y 7-NITRO -3,4-DIHIDRO-2- (AMINOETIL)NAFTALEN-1(2 <i>H</i>)-ONAS.....	71
3.1.1.- DISCUSIÓN GENERAL DEL PLANTEAMIENTO SINTÉTICO.....	73
3.1.2.- SÍNTESIS DE 7-AMINO Y 7-NITRO-3,4-DIHIDRO-2- (AMINOETIL)NAFTALEN-1(2 <i>H</i>)-ONAS: VÍA DE LOS AMINOALCOHOLES (RUTAS A Y B).....	74

3.1.3.- SÍNTESIS DE 7-AMINO Y 7-NITRO-3,4-DIHI-DRO-2-(AMINOETIL)NAFTALEN-1(2 <i>H</i>)-ONAS: VÍA DE LOS ACETALES (RUTA C).....	77
3.1.4.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-(1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTILIDEN)ACÉTICO (1) Y DEL ÁCIDO 2-(1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL)ACÉTICO (2).	79
3.1.5.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL)ACÉTICO (3).	82
3.1.6.- NITRACIÓN DE LA α -TETRALONA: OBTENCIÓN DE LA 7-NITRO-1-TETRALONA (4).	85
3.1.7.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTILIDEN)ACÉTICO (5).	86
3.1.8.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL)ACÉTICO (3).	87
3.1.9.- OBTENCIÓN DE LAS AMIDAS 6 Y 7 POR CONDENSACIÓN MEDIANTE REACTIVOS DE ACOPLAMIENTO.	88
3.1.10.- REDUCCIÓN DE LAS CETOAMIDAS 6 Y 7: OBTENCIÓN DE LOS AMINOALCOHOLES 8 Y 9.	93
3.1.11.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO EN 8 Y 9: OBTENCIÓN DE LOS 7-AMINOALCOHOLES 10, 11 Y 12.	100
3.1.12.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO EN LAS AMIDAS 6 Y 7.	107
3.1.13.- REDUCCIÓN DE LA 7-NITRO AMIDA 14: OBTENCIÓN DEL AMINOALCOHOL 11.	109
3.1.14.- OXIDACIÓN DE LOS ALCOHOLES SECUNDARIOS: OBTENCIÓN DE LAS AMINO BUTIROFENONAS 15-19.	110
3.1.15.- PROTECCIÓN DE LAS CETONAS 6 Y 7 COMO ETILÉNACETALES: SÍNTESIS DE 20 Y 21.	114
3.1.16.- REDUCCIÓN DE LAS AMIDAS 20 Y 21: OBTENCIÓN DE LAS AMINAS 22 Y 23.	117
3.1.17.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO AROMÁTICO EN 22 Y 23: OBTENCIÓN DE LOS 7-AMINO ACETALES 24-26.	119
3.1.18.- DESPROTECCIÓN DE LAS CETONAS: OBTENCIÓN DE LAS AMINO BUTIROFENONAS 15 Y 16.	122
3.1.19.- DESPROTECCIÓN DE LAS CETONAS: OBTENCIÓN DE LAS AMINO BUTIROFENONAS 17, 18 Y 19.	125
3.1.20.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO EN LA AMINA 16: OBTENCIÓN DE LA AMINA 18.	127

3.2.- PREPARACIÓN DE 7-(AMINOMETIL)-7,8-DIHI-DRO QUINAZOLIN-5(6H)- ONAS	129
3.2.1.- DISCUSIÓN GENERAL DEL PLANTEAMIENTO SINTÉTICO.....	131
3.2.2.- SÍNTESIS DE LAS 7-(AMINOMETIL)-7,8-DIHI-DROQUINAZOLIN- 5(6H)-ONAS.....	131
3.2.3.- OBTENCIÓN DE 2-(DIMETILAMINOMETILEN)-5- (METOXIMETIL)-1,3-CICLOHEXANODIONA (32) Y 2- (DIMETILAMINOMETILEN)-5-(BENCILOXIMETIL)-1,3- CICLOHEXANODIONA (34).....	134
3.2.4.- OBTENCIÓN DE LAS 7,8-DIHI-DRO-7- (METOXIMETIL)QUINAZOLIN-5(6H)-ONAS (35-37) Y DE 7- (BENCILOXIMETIL)-7,8-DIHI-DROQUINAZOLIN-5(6H)-ONAS (38- 39).....	136
3.2.5.- HIDRÓLISIS DE LOS ÉTERES 35-39: SÍNTESIS DE LOS ALCOHOLES 40-42.....	142
3.2.6.- TOSILACIÓN DE LOS ALCOHOLES 40-42: OBTENCIÓN DE 7,8- DIHI-DRO-7-[(p-TOLUENSULFONIL)OXIMETIL]QUINAZOLIN- 5(6H)-ONAS 43-45.....	148
3.2.7.- DESPLAZAMIENTO NUCLEOFÍLICO DEL TOSILATO POR AMINAS: OBTENCIÓN DE LAS AMINOBUTIROFENONAS FINALES 46-51.....	154
3.2.8.- APLICACIÓN DE LA SÍNTESIS EN FASE SÓLIDA ASISTIDA POR MICROONDAS A LA OBTENCIÓN DE 7,8-DIHI-DRO-7- (METOXIMETIL)QUINAZOLIN-5(6H)-ONAS.....	158
3.2.8.1.- El microondas en síntesis orgánica.....	158
3.2.8.2.- Síntesis en fase sólida.....	160
3.2.8.3.- Planteamiento sintético conducente a la obtención de 2-Amino- 7,8-dihidro-7-(metoximetil)quinazolin-5(6H)-onas mediante síntesis en fase sólida.....	162
3.2.8.4.- ALQUILACIÓN DE LA TIOUREA: OBTENCIÓN DE LA S- (2-FENETIL)ISOTIOUREA (52).....	164
3.2.8.5.- OBTENCIÓN DE LA 7,8-DIHI-DRO-2-(2-FENILETIL-1-TIO)- 7-(METOXIMETIL)QUINAZOLIN-5(6H)-ONA (53).....	166
3.2.8.6.- MÉTODO GENERAL DE ACOPLAMIENTO DE TIOUREA CON LAS RESINAS. FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS TIOUREA-RESINA 54 Y 55.....	167

3.2.8.8.- UTILIZACIÓN DE UN <i>TRACELESS LINKER</i> : OBTENCIÓN DE LAS QUINAZOLINONAS 58-63.	172
3.3.- PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE LA BLONANSERINA	175
3.3.1.- DISCUSIÓN GENERAL DEL PLANTEAMIENTO SINTÉTICO.....	177
3.3.1.1.- OBTENCIÓN DE LOS 4-ARIL-PIRIMIDINO CICLOALCANOS (I) Y (II).	178
3.3.1.2.- OBTENCIÓN DE LA 5-ARIL-CICLOHEXANOPIRIMIDINA (III).	178
3.3.2.- OBTENCIÓN DE 2-(4-FLUOROBENCILIDEN)CICLOOCTANONA (64).	180
3.3.3.- OBTENCIÓN DE 2-(4-FLUOROBENCILIDEN)CICLOHEXANONA (65).	182
3.3.4.- OBTENCIÓN DEL HIDROCLORURO DE 4-ETILPIPERAZINA-1-CARBOXAMIDINA (67).	185
3.3.5.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-4-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROQUINAZOLINA, (68, BL641) Y 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-4-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8,9,10-HEXAHIDROCICLOOCTA[D]PIRIMIDINA, (69, BL841).	187
3.3.6.- OBTENCIÓN DE 2-(DIMETILAMINOMETILEN)CICLOHEXANO-1,3-DIONA (70).	190
3.3.7.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-7,8-DIHIDROQUINAZOLIN-5(6 <i>H</i>)-ONA (71).	191
3.3.8.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROQUINAZOLIN-5-OL (72, BL651).	192
3.3.9.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)-7,8-DIHIDROQUINAZOLINA (73, BL652).	195
3.3.10.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROQUINAZOLINA (74, BL653).	198
4.- PARTE EXPERIMENTAL	201
4.1.- ASPECTOS GENERALES.	203
4.2.- PREPARACIÓN DE 7-AMINO Y 7-NITRO -3,4-DIHIDRO-2-(AMINOETIL)NAFTALEN-1(2 <i>H</i>)-ONAS	205

4.2.1.- OBTENCIÓN DE ÁCIDO 2-(1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTILIDEN)ACÉTICO (1).	207
4.2.2.- OBTENCIÓN DE ÁCIDO 2-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-1-OXO-2-NAFTIL)ACÉTICO (2).	208
4.2.3.- OBTENCIÓN DE ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL)ACÉTICO (3).	209
4.2.4.- OBTENCIÓN DE 3,4-DIHI-DRO-7-NITRONAFTALEN-1(2 <i>H</i>)-ONA (4).	210
4.2.5.- OBTENCIÓN DE ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTILIDEN)ACÉTICO (5).	211
4.2.6.- OBTENCIÓN DE ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL)ACÉTICO (3).	212
4.2.7.- OBTENCIÓN DE LAS AMIDAS 6 Y 7 POR CONDENSACIÓN MEDIANTE REACTIVOS DE ACOPLAMIENTO.	213
4.2.8.- REDUCCIÓN DE LAS CETOAMIDAS: OBTENCIÓN DE LOS AMINOALCOHOLES 8 Y 9.	215
4.2.9.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO: OBTENCIÓN DE LOS 7-AMINO TETRALOLES 10-12.	218
4.2.10.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO EN 7: OBTENCIÓN DE LA 7-AMINO CETOAMIDA 14.	222
4.2.11.- REDUCCIÓN DE LA AMIDA 13: OBTENCIÓN DEL AMINOALCOHOL 11.	224
4.2.12.- PROTECCIÓN DE LAS CETONAS COMO ETILÉNACETALES: OBTENCIÓN DE 20 Y 21.	225
4.2.13.- REDUCCIÓN DE AMIDAS 20 Y 21: OBTENCIÓN DE LAS AMINAS 22 Y 23.	227
4.2.14.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO AROMÁTICO EN 22 Y 23: OBTENCIÓN DE LOS 7-AMINOACETALES 24-26.	229
4.2.15.- DESPROTECCIÓN DE LAS CETONAS 22 Y 23: OBTENCIÓN DE LAS AMINOBTIROFENONAS 15 Y 16.	233
4.2.16.- DESPROTECCIÓN DE LAS CETONAS 24, 25 Y 26: OBTENCIÓN DE LAS AMINOBTIROFENONAS 17, 18 Y 19.	236
4.2.17.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO AROMÁTICO EN 16: OBTENCIÓN DE LA 7-AMINOCETOAMINA 18.	239
4.3.- PREPARACIÓN DE 7-(AMINOMETIL)-7,8-DIHI-DRO QUINAZOLIN-5(6 <i>H</i>)-ONAS	241

4.3.1.- OBTENCIÓN DE 2-[(DIMETILAMINO)METILEN]-5,5-DIMETIL-1,3-CICLOHEXANODIONA (27).....	243
4.3.2.- OBTENCIÓN DE LAS QUINAZOLINONAS 28, 29 Y 30.	244
4.3.3.- PROCEDIMIENTO “ONE POT”: OBTENCIÓN DE 7,8-DIHIDRO-7,7-DIMETIL-2-(METILTIO)QUINAZOLIN-5(6H)-ONA (28).	247
4.3.4.- OBTENCIÓN DE LAS ENAMINONAS 32 Y 34.	248
4.3.5.- OBTENCIÓN DE LAS METOXIMETILQUINAZOLINONAS 35, 36 Y 37.....	250
4.3.6.- OBTENCIÓN DE LAS BENCILOXIMETILQUINAZOLINONAS 38 Y 39.....	253
4.3.7.- HIDRÓLISIS DE LOS METILÉTERES 35-37: OBTENCIÓN DE LOS ALCOHOLES 40, 41 Y 42.	255
4.3.8.- HIDRÓLISIS DE LOS BENCILÉTERES 38-39: OBTENCIÓN DE LOS ALCOHOLES 40 Y 41.	258
4.3.9.- OBTENCIÓN DE LOS TOSILATOS 43, 44 Y 45.	260
4.3.10.- DESPLAZAMIENTO NUCLEOFÍLICO DEL TOSILATO POR AMINAS: OBTENCIÓN DE LAS AMINO BUTIROFENONAS 46, 47 Y 48.	263
4.3.11.- DESPLAZAMIENTO NUCLEOFÍLICO DEL TOSILATO POR AMINAS: OBTENCIÓN DE LAS AMINO BUTIROFENONAS 49, 50 Y 51.	267
4.3.12.- OBTENCIÓN DE S-(2-FENILETIL)ISOTIOUREA (52).....	271
4.3.13.- OBTENCIÓN DE 7,8-DIHIDRO-2-(2-FENILETIL-1-TIO)-7-(METOXIMETIL)QUINAZOLIN-5(6H)-ONA (53).	272
4.3.14.- MÉTODO GENERAL DE ACOPLAMIENTO DE TIOUREA CON LAS RESINAS: FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS TIOUREA-RESINA 54 Y 55.....	273
4.3.15.- MÉTODO GENERAL DE CICLACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL COMPLEJO QUINAZOLINONA-RESINA 56.	274
4.3.16.- MÉTODO GENERAL DE ACTIVACIÓN DEL GRUPO TIOÉTER EN EL COMPLEJO QUINAZOLINONA-RESINA: OBTENCIÓN DE LA SULFONA 57.....	275
4.3.17.- MÉTODO GENERAL DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN EL COMPLEJO QUINAZOLINONA-RESINA: OBTENCIÓN DE LAS QUINAZOLINONAS SUSTITUIDAS EN POSICIÓN 2.....	276
4.4.- PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE LA BLONANSERINA.....	283

4.4.1.- OBTENCIÓN DE 2-(4-FLUOROBENCILIDEN)CICLOOCTANONA (64).	285
4.4.2.- OBTENCIÓN DE LAS BENCILIDEN ALCANONAS 65 Y 66.	286
4.4.3.- OBTENCIÓN DE LA 2,6-BIS(4- FLUOROBENCILIDEN)CICLOHEXANONA (66).	288
4.4.4.- OBTENCIÓN DE HIDROCLORURO DE 4-ETILPIPERAZINA-1- CARBOXAMIDINA (67).	289
4.4.5.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-4-(4-FLUOROFENIL)- 5,6,7,8,9,10-HEXAHIDROCICLOOCTA[D]-PIRIMIDINA (68, BL841).	290
4.4.6.- OBTENCIÓN DE 2-[(DIMETILAMINO)METILEN]CICLOHEXANO- 1,3-DIONA (70).	293
4.4.7.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-7,8- DIHIDROQUINAZOLIN-5(6 <i>H</i>)-ONA (71).	294
4.4.8.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)- 5,6,7,8-TETRAHIDROQUINAZOLIN-5-OL (72, BL651).	295
4.4.9.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)- 7,8-DIHIDROQUINAZOLINA (73, BL652).	297
4.4.10.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)- 5,6,7,8-TETRAHIDROQUINAZOLINA (74, BL653).	298
5.- EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA	299
5.1.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	301
5.2.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	302
5.2.1. SERIES DE 7-AMINO Y 7-NITRO-3,4-DIHIDRO-2- (AMINOETIL)NAFTALEN-1(2 <i>H</i>)-ONAS Y 7-AMINO Y 7-NITRO-2- (AMINOETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-OLEN.	302
5.2.1.1.- 7-Amino- y 7-nitro-2-(aminoetil)tetralonas.	302
5.2.1.2.- 7-Amino y 7-nitro-2-(aminoetil)tetraloles.	304
5.2.2.- SERIE DE 7-(AMINOMETIL)-7,8-DIHIDROQUINAZOLIN-5(6 <i>H</i>)- ONAS.	306
5.2.3.- ANÁLOGOS DE BLONANSERINA.	309

6.- CONCLUSIONES311

7.- CONCLUSIONS317

ABSTRACT

NEW CARBOCYCLIC AND HETEROCYCLIC COMPOUNDS ANALOGUES OF
HALOPERIDOL AND BLONANSERIN: EXPLORATION OF SYNTHETIC ROUTES
AND *IN VITRO* PHARMACOLOGICAL EVALUATION

INTRODUCTION

Schizophrenia is a serious disabling mental syndrome afflicting nearly 1% of the world's population which typically begins in late adolescence or early adulthood. It is characterized by profound disruptions in thinking, affecting language, perception, and a sense of self, including psychotic experiences such as hearing voices or delusions.¹

First-line therapy consists of the administration of conventional or *classical* neuroleptics such as haloperidol, the prototype of a group of very potent antipsychotic butyrophenone derivatives. Because these drugs appear to act mainly via blockade of central D₂ dopamine receptors, the hypothesis that the activation of these receptors is a primary factor in the pathogenesis of schizophrenia is widely accepted.² Unfortunately, dopamine receptor blockade is also intimately associated with the extrapyramidal side effects (EPS, short-term Parkinson-like motor disorders) of these drugs. Furthermore, classical antipsychotics are not effective against the negative symptoms of schizophrenia.³

Four decades after its introduction into the Clinic, clozapine remains the prototype for *atypical* antipsychotic drugs. Its reintroduction for use in cases of treatment-resistant schizophrenia gave rise to a new group of atypical or nonclassical antipsychotics that have no EPS at therapeutic doses and are also effective against schizophrenia's negative symptoms.^{4,5,6} These drugs exhibit potent antagonism at multiple receptor subtypes including serotonin and dopamine receptors, which suggests the involvement of the serotonergic system in this pathology.^{7,8}

The interaction between serotonin and dopamine systems has been proposed to play a critical role in the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. This is thought to be because the only pharmacological feature which most atypical antipsychotic drugs have in

¹ WHO Fact Sheet Number 265. The World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2001.

² Davis, K. L.; Kahn, R. S.; Ko, G.; Davidson, M. *Am. J. Psychiatry*. **1991**, *148*, 474.

³ Simpson, G. M.; Pi, E. H.; Sramek, J. J. *Drugs*. **1981**, *21*, 138.

⁴ Filton, A.; Heel, R. C. *Drugs*. **1990**, *40*, 722.

⁵ Schwarz, J. T.; Brotman, A.W. *Drugs* **1992**, *44*, 981.

⁶ Marino, M. J.; Knutsen, L. J. S.; Williams, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1077.

⁷ Roth, B. L.; Sheffler, D. J.; Kroeze, W. K. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 353.

⁸ Richelson, E.; Souder, T. *Life Sci.* **2000**, *68*, 29.

common is a relatively potent blockage of 5-HT_{2A} receptors coupled with a weaker antagonism of the dopamine D₂ receptors.⁹

Thus, according to this hypothesis, therapeutic advantages may be offered by compounds with affinities for multiple receptors, and clozapine, which binds to both dopamine and serotonin receptors, appears to be the most noteworthy of these drugs due to its efficacy and lack of EPS. However, it causes a low but significant incidence of agranulocytosis, requiring periodic blood monitoring during continued therapy.¹⁰ Additionally, negative symptoms and cognitive impairments are not fully addressed by these drugs.

Hence, the discovery of a more effective, side-effect free therapy for the treatment of schizophrenia remains a challenging research goal.

BACKGROUND AND OBJECTIVES

In our Laboratory we have been working in the past few years on the modulation of the pharmacophore of haloperidol with the aim of combining antagonism against both D₂ and 5-HT_{2A} receptors. This modulation involved the three regions of the pharmacophore (**Figure 1**):

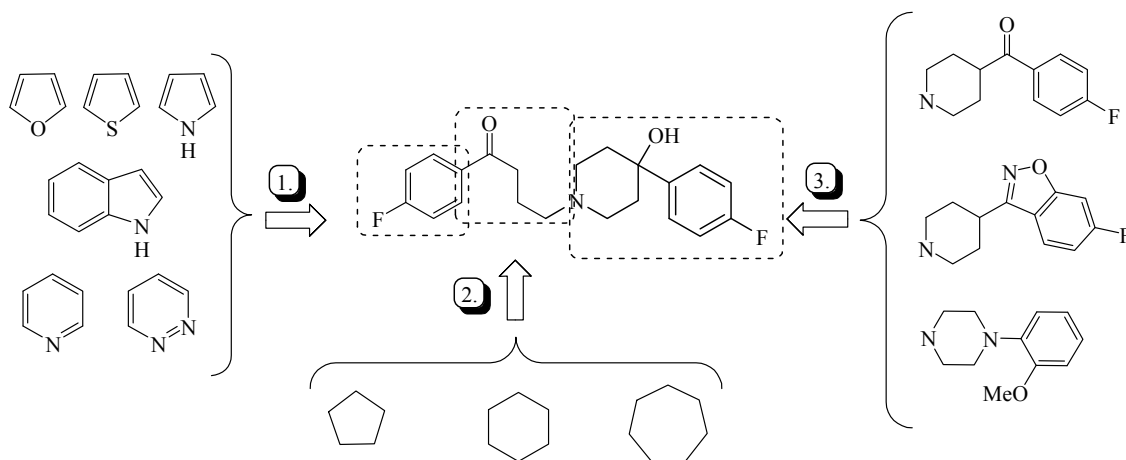


Figure 1

1.- Replacement of the phenyl ring by different bioisosters such as furan,¹¹ thiophene,¹² pyrrole¹³, indole,¹⁴ pyridine¹⁵ or pyrimidine.¹⁶

⁹ a) Meltzer, H. Y.; Matsubara, S.; Lee, J. C. *Psychopharmacol. Bull.* **1989**, *25*, 390. b) Roth, B. L.; Tandra, S.; Burgess, L. H.; Sibley, D. R.; Meltzer, H. Y. *Psychopharmacology* **1995**, *120*, 365. c) Roth, B. L.; Meltzer, H. Y.; Khan, N. *Adv. Pharmacol.* **1998**, *42*, 482.

¹⁰ West, S. A.; Nemeroff, C. B. *Drugs Today*. **1993**, *29*, 183.

¹¹ Casariego, I.; Masaguer, C. F.; Raviña, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5555.

¹² Raviña, E.; Negreira, J.; Cid, J.; Masaguer, C. F.; Rosa, E.; Rivas, M. E.; Fontenla, J. A.; Loza, M. I.; Tristan, H.; Cadavid, M. I.; Sanz, F.; Lozota, E.; Carotti, A.; Carrieri, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2774.

2.- Increase of the rigidity of the butyrophenone chain of haloperidol by its inclusion into a five- to seven-membered cycle.

3.- Replacement of the amine moiety by different bulky piperidines or piperazines.

Therefore, taking into account all these precedents and as part of our ongoing work on the development of strategies for the preparation of new dopamine/serotonin antagonists as atypical antipsychotics, we will pursue in this work three objectives:

1.- Synthesis and *in vitro* pharmacological evaluation of conformationally constrained aminobutyrophenones based on the tetralone scaffold.

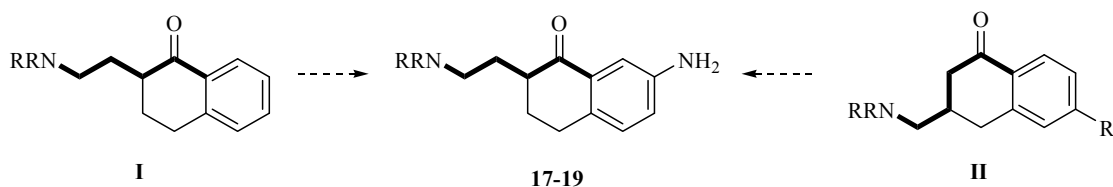


Figure 2

In an attempt to synthesize more efficient compounds for prospective use as antipsychotics, we have reported, in previous papers, the synthesis, pharmacological activity and molecular modelling of the aminoalkylbenzocycloalkanones (**Figure 2**), which are conformationally restricted butyrophenone analogues of haloperidol.¹⁷ Among these compounds, the favourable pharmacological profile of the tetralone derivatives **III**,¹⁸ **IV**¹⁹ and **V**²⁰ (**Figure 3**), has prompted us to explore the structure–activity relationship of this system as a scaffold for the design of new analogues of haloperidol.

Worthy of mention are the aminobutyrophenones **QF0104B**, **QF0108B** and **QF0301B** (**Figure 3**) which showed high affinity for the 5-HT_{2A} receptor subtype with K_i values of 1.6,

¹³ a) Masaguer, C. F.; Raviña, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5171. b) Masaguer, C. F.; Casariego, I.; Raviña, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 621.

¹⁴ Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Fontenla, J. A.; Brea, J.; Tristan, H.; Loza, M. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 83 and references cited therein.

¹⁵ Pita, B.; Masaguer, C. F.; Raviña, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9829.

¹⁶ a) Alvarado, M.; Barceló, M.; Carro, L.; Masaguer, C. F.; Raviña, E. *Chem. Biodiv.* **2006**, *3*, 106. b) Carro, L.; Raviña, E.; Domínguez, E.; Brea, J.; Loza, M. I.; Masaguer, C.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6059.

¹⁷ Brea, J.; Rodrigo, J.; Carrieri, A.; Sanz, F.; Cadavid, M. I.; Enguix, M. J.; Villazón, M.; Mengod, G.; Caro, Y.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Centeno, N. B.; Carotti, A.; Loza, M. I. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 54.

¹⁸ Caro, Y.; Torrado, M.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Padín, F.; Brea, J.; Loza, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 585.

¹⁹ Alvarado, M.; Coelho, A.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Brea, J.; Padín, F.; Loza, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3063.

²⁰ Fontenla, J. A.; Osuna, J.; Rosa, E.; Castro, M. E.; Ferreiro, T.; Loza-García, I.; Calleja, J. M.; Sanz, F.; Rodríguez, J.; Raviña, E.; Fueyo, J.; Masaguer, C. F.; Vidal, A.; de Ceballos, M. L. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2564.

2.7 and 40.0 nM, respectively, being **QF0104B** the most selective compound for the 5-HT_{2A} serotonin receptor subtype, with a 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} K_i ratio as high as 150.^{21,22} These compounds are also potent D₂ receptor ligands, although they display K_i values higher than those at 5-HT_{2A} receptors.

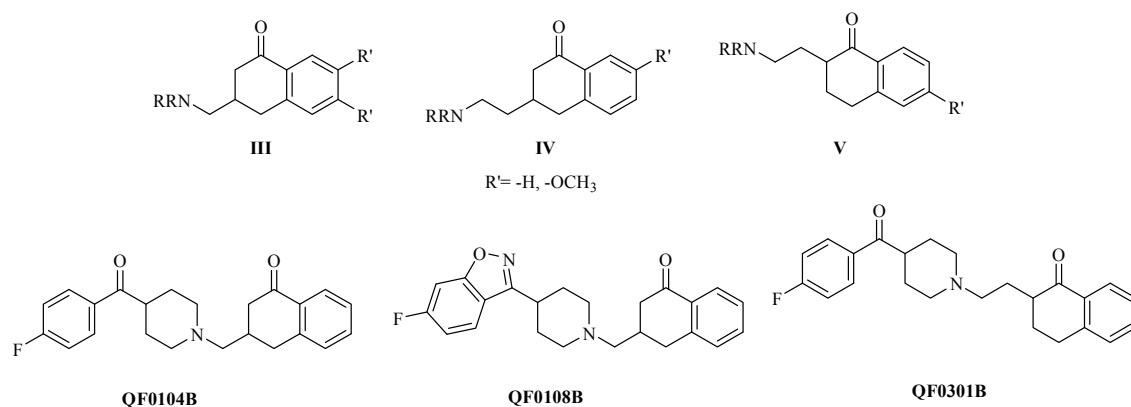


Figure 3

These results encouraged us to modulate the general structure of the 2-aminoethyltetralone (**I**) (**Figure 4**) by the introduction of an amino group at the seven position of this ring and analysing its influence on the binding affinity against the receptors involved in schizophrenia. Moreover, the amino group represents an excellent precursor of many other functional groups such as amines, amides, sulphonamides...

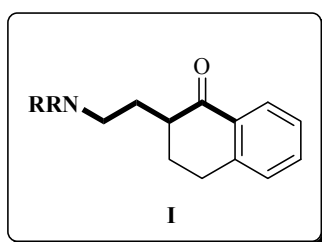


Figure 4

The classical approach leading to arylamines consists of the reduction of nitrobenzenes. This strategy requires the synthesis of the 2-(aminoethyl)-7-nitrotetralone (**Figure 5**) which binding affinities will be also evaluated.

²¹ Caro, Y. "Aproximación al estudio de la actividad depresora del SNC de aminobutirofenonas de conformación restringida. Preparación de 3-aminometiltetralonas quirales y estudio de su afinidad por receptores de dopamina y serotonina". Doctoral Thesis. Faculty of Pharmacy. University of Santiago de Compostela, **2003**.

²² Torrado, M. "Nuevas aportaciones en la búsqueda de antipsicóticos atípicos de estructura referible a la butirofenona. Preparación de nuevas aminobutirofenonas sustituidas como ligandos de receptores de dopamina y serotonina". Doctoral Thesis. Faculty of Pharmacy. University of Santiago de Compostela, **2009**.

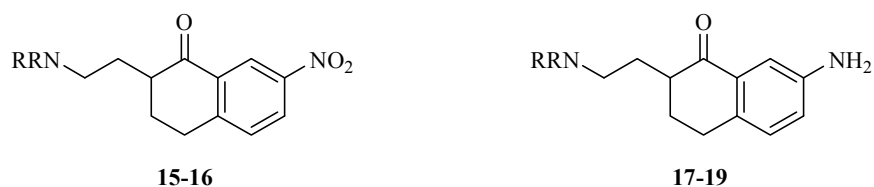


Figure 5

All the pharmacological results will allow us to extend the SAR knowledge and accordingly to conclude which is the influence exerted by each substituent on the affinity.

2.- Synthesis and *in vitro* pharmacological evaluation of conformationally constrained aminobutyphenones where the benzene ring will be replaced by a pyrimidine.

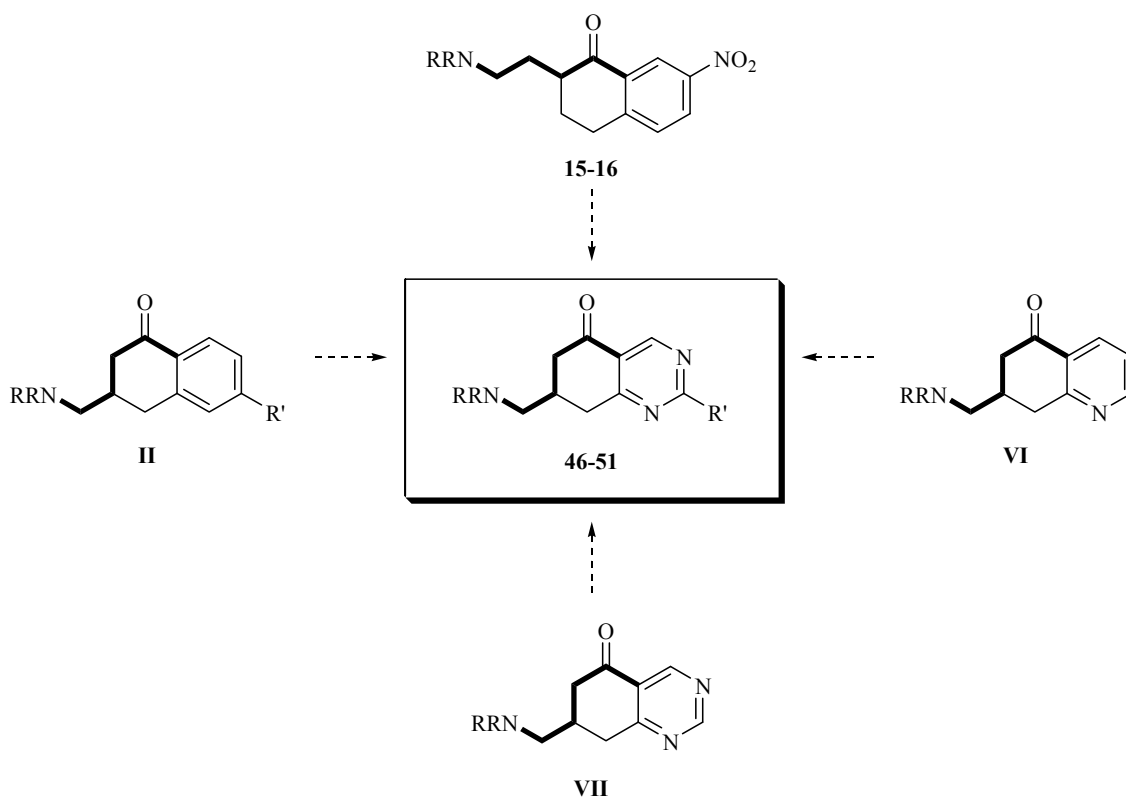


Figure 6

On the basis that pyridine represents the classical bioisosteric example of benzene,²³ in our Laboratory we have synthesized some quinoline structures (**VI**, **Figure 6**) as isosters of the butyrophenone tetralone series.

²³ a) Thorner C. W. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 8, 563. b) Burger A. *Prog. Drug Res.* **1991**, 37, 287. c) Patani G. A., LaVoie E. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147.

One step forward is exemplified by the quinazolinones **VII** (**Figure 6**), where the replacement of the benzene by a pyrimidine in the butyrophenonic pharmacophore was carried out with the aim of studying the effect of an electronic withdrawing ring on the antipsychotic activity.²⁴

So, as a continuation of our research and, as the second objective of this Memory, we decided to synthesize a collection of quinazolinones substituted at position 2 to elucidate, by comparison with the non-substituted ones, which is the influence exerted by these radicals on the affinity by some of the receptors involved in the psychotic disorders (**Figure 7**). In like manner, considering the bioisosterism concept between benzene and pyrimidine, we can also consider these new 2-substituted quinazolinones as bioisosters of the 6-substituted-3-aminomethyltetralones (**II**, **Figure 6**) already achieved in our Laboratory.

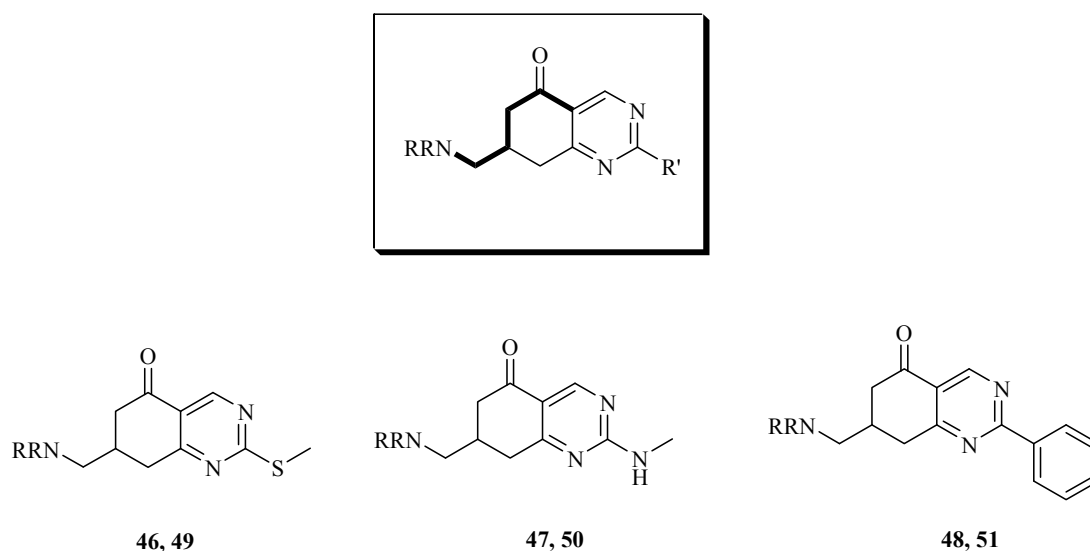


Figure 7

Also, the introduction of this additional nitrogen atom into the quinoline scaffold **VI** (**Figure 6**) is linked with the general structure of the 7-nitrotetralones shown in the previous epigraph (**15** and **16**, **Figure 5**). Moreover, taking into account that nitro groups are commonly related with metabolic toxicity troubles, the identification of suitable replacements for nitro-substituted aryl or heteroaryl rings has proven to be challenging, being the pyridine ring the most common isoster (**Figure 8**).^{25,26}

²⁴ Alvarado, M. "Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores de dopamina y de serotonina de aminovalerofenonas y aminobutirofenonas heterocíclicas de conformación restringida, como agentes antipsicóticos potenciales." Doctoral Thesis. Faculty of Pharmacy. University of Santiago de Compostela, **2005**.

²⁵ Firestine, S. M.; Davisson, V. J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3484.

²⁶ Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.

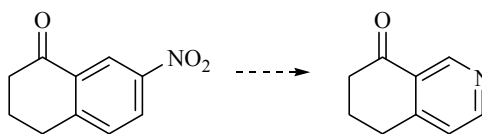


Figure 8

For instance, a nitrophenyl moiety was successfully replaced by a pyridine by Sang *et al.* in their attempt to discover new human epidermal growth factor receptor kinase inhibitors. The SAR studies of their compounds suggested that the role for the nitro group as H-bond acceptor was nicely mimicked by the pyridine. This hypothesis was confirmed since the attempts to replace the NO₂ group with alternative substituents were much less successful (Figure 9).²⁷

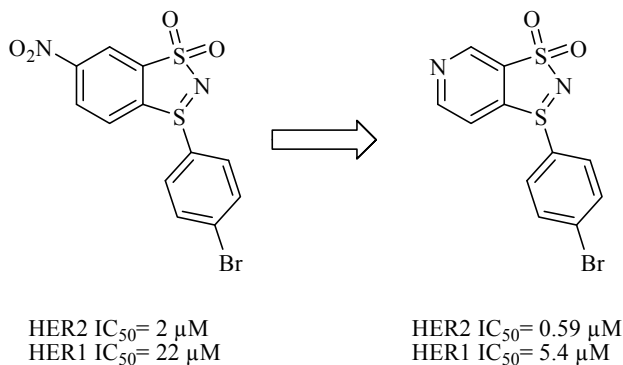


Figure 9

²⁷ Sang, X.; Du, K.; Kadow, J. F.; Langley, D. R.; Vite, G. D.; Vyas, D. M.; Wittman, M. D.; Wong, T. W. Synthesis and SAR of Dithiazole HER Kinase Inhibitors. Presented at the 227th National Meeting of the American Chemical Society, Anaheim, CA, United States, March 28-April 1, 2004; MEDI-44.

3.- Synthesis and *in vitro* pharmacological evaluation of some analogues of blonanserin where its pyridine ring will be replaced by the bioisoster pyrimidine.

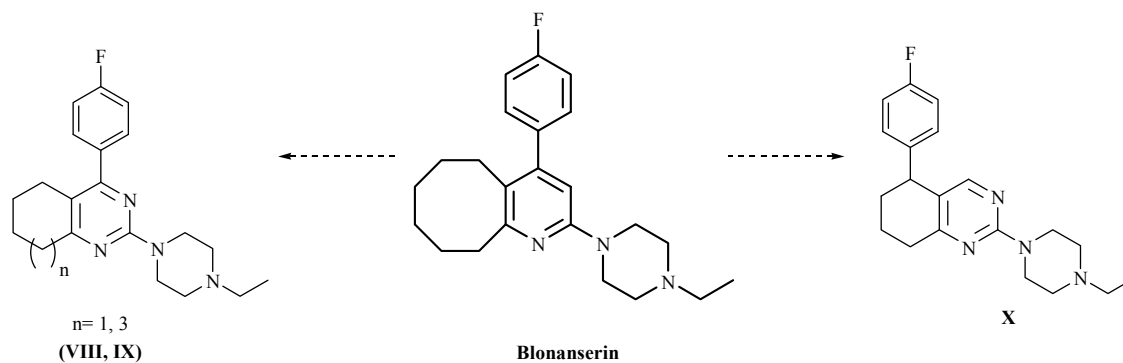


Figure 10

Blonanserin is a selective antagonist of D_2 , D_3 and 5-HT_{2A} receptors however it is not structurally related with the current available atypical antipsychotics.

Since it has been recently marketed in Japan and Korea its accessible data is fairly limited, especially in the field of structure-activity relationship.

Since the *in vitro* pharmacological behavior of blonanserin coincides with the multireceptorial profile we have been working on for decades, as the last objective of this Memory we will settle on the synthesis and preliminary SAR studies of a new analogues of blonanserin where the pyridine ring will be replaced by its bioisoster pyrimidine and the phenyl ring will be located either on the carbocyclic ring or on the heterocycle.

RESULTS AND DISCUSSION

1.- Synthesis of conformationally constrained aminobutyrophenones based on the tetralone scaffold.

The synthetic route for the preparation of the target dihydronaphthalenones and tetrahydronaphthalenols started from commercially available α -tetralone. As depicted in **Scheme 1**, α -tetralone underwent thermal condensation with glyoxylic acid and *p*-TSA to give the unsaturated acid **1**, which was reduced with zinc in acetic acid to afford 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-acetic acid (**2**), both steps according to previously reported

procedures.^{28,29} Although an effective direct nitration of acid **2** has not been previously reported, applying the Conrow's approach³⁰ to our acid **2** by using a 33% mixture of nitric acid in concentrate sulfuric acid gave the 7-nitroacid **3** in satisfactory yield.

An alternative route (**Route B**) *via* 7-nitrotetralone was considered for the preparation of acid **3**: nitration of α -tetralone was accomplished with the already optimized method giving the nitrotetralone **4** in 60% yield.³¹ Compound **4** was submitted to thermal condensation with glyoxylic acid in good yield, followed by reduction with zinc in acetic acid of the resulting alkanylidine acetic acid **5** in fair yield. The 7-nitroketoacid **3** was obtained in 27% overall yield.

Coupling of acid **3** with the secondary amines (**A** and **B**) was carried out within dichloromethane in the presence of 1-HOBt and DCC to gain the ketoamides **6** and **7** in yields around 80%.

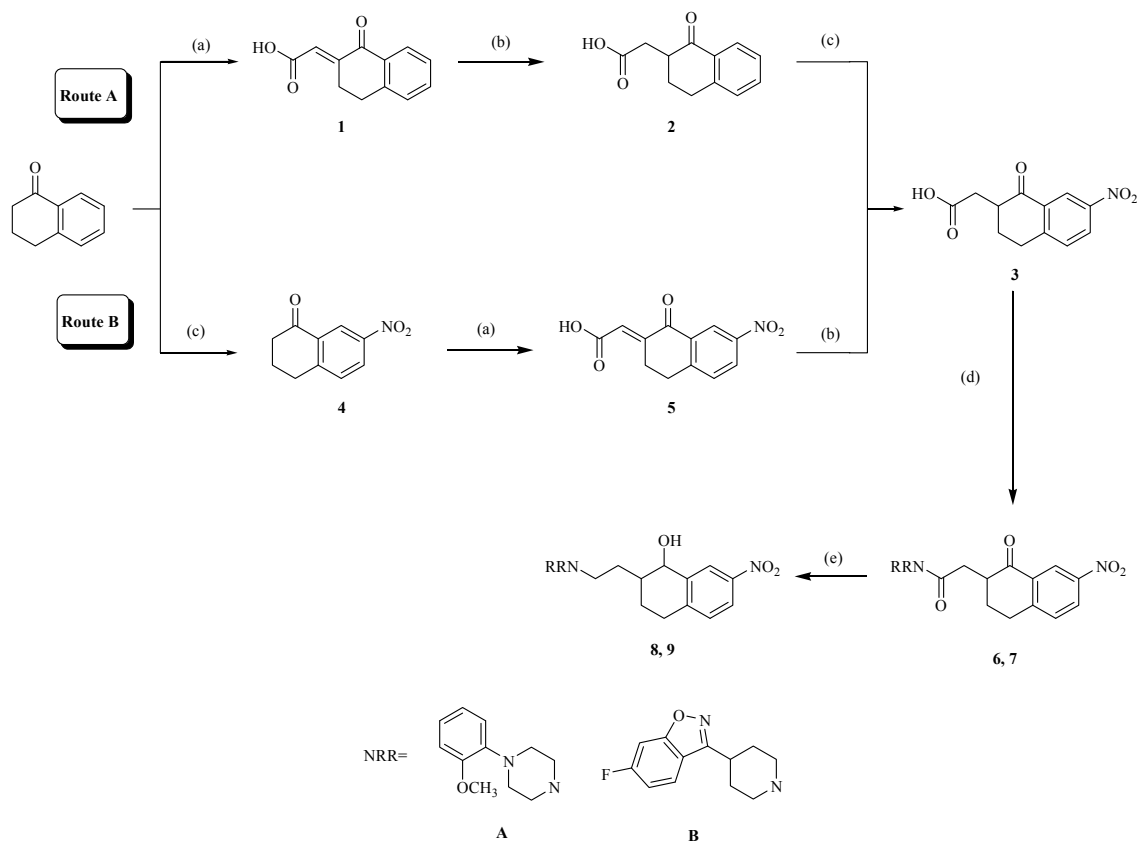
As outlined in **Scheme 1**, the 7-nitrotetralols **8** (**QF0321A**) and **9** (**QF0328A**) were respectively obtained from key ketoamides **6** and **7** by aluminium hydride reduction in 30% yield. We attribute the low yield achieved to the poor chemical stability of starting materials in the presence of reducing agents such as lithium aluminium or aluminium hydrides since we were able to identify their fragmentation moieties by NMR.

²⁸ Fontenla, J. A. . Osuna, J.; Rosa, E.; Castro, E.; Ferreiro, T. G.; Loza García, I.; Calleja, J. M.; Sanz, F.; Rodriguez, J.; Raviña, E.; Fueyo, J.; Masaguer, C. F.; Vidal, A.; de Ceballos, M. L. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2564.

²⁹ Barlocco, D.; Pinna, G. A.; Carboni, L.; Cipolla, P. *II Farmaco.* **1989**, *44*, 967.

³⁰ Conrow, R. B.; Bernstein, S.; Bauman, N. U.S. Pat. Appl. Publ. **1977**, US 4049640 A 19770920.

³¹ Hay, M. P. ; Hicks, Kevin O.; Pchalek, Karin; Lee, Ho H.; Blaser, Adrian; Pruijn, Frederik B.; Anderson, Robert F.; Shinde, Sujata S.; Wilson, William R.; Denny, William A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6853.



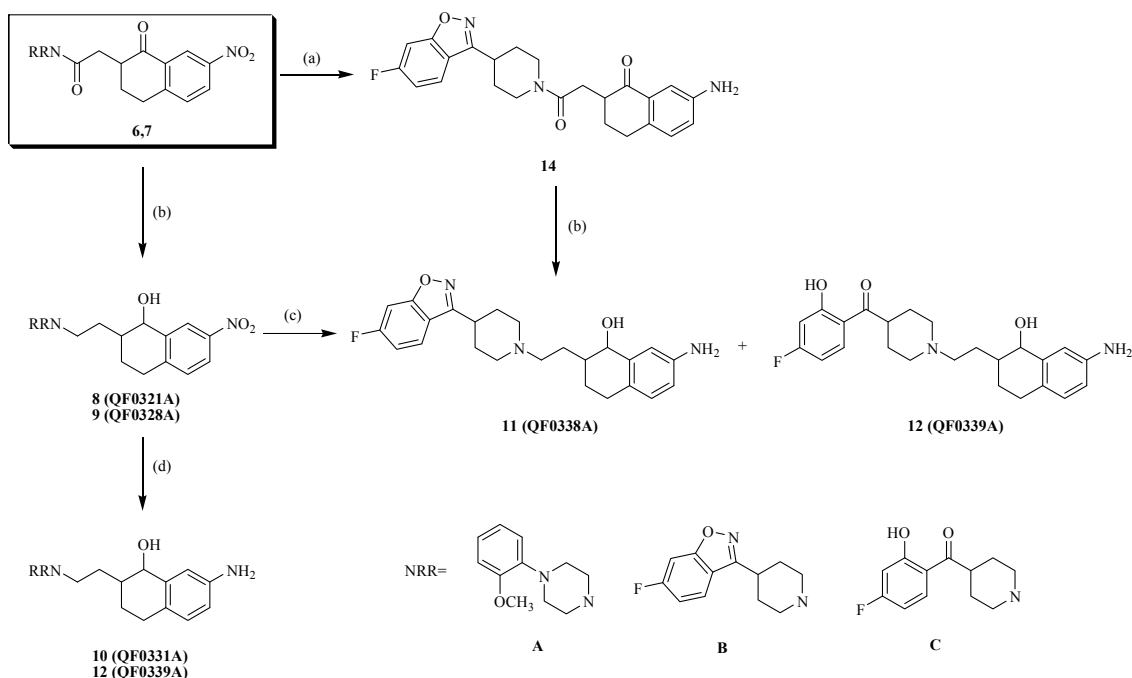
Reagents and conditions: (a) Glyoxylic acid / *p*-TsOH, 75-95%; (b) Zn / AcOH, 60-80%; (c) HNO₃ / H₂SO₄, 60-65%; (d) HNRR, 1-HOBT, DCC, DCM, 82-83%; (e) 1M AlH₃ / THF, 0°C, 1h., 30%.

Scheme 1

As displayed on **Scheme 2**, the best reducing agent for the aromatic nitro group needed to be deeply explored: nitro group reduction in (2-methoxyphenyl)piperazine compound (**8**) was initially attempted by means of catalytic hydrogenation using 10% palladium on activated charcoal, unfortunately, we were not able to isolate the desired compound. 10% Platinum dioxide was found to be the best catalyst, giving **10** (**QF0331A**) from **8** in good yield.

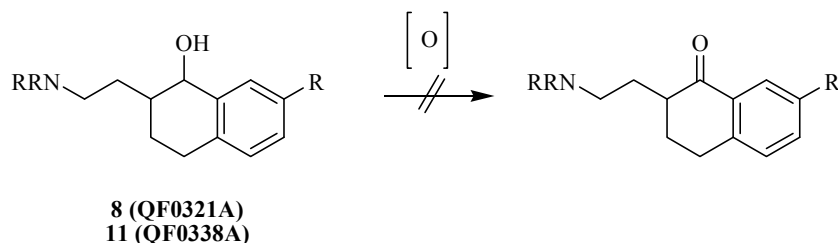
With reference to benzisoxazole counterpart, tetralol **11** (**QF0338A**) together with **12** (**QF0339A**) were obtained by means of catalytic hydrogenation of **9** in a ratio of about 1:1 in 50% overall yield. Both alcohols (**11** and **12**) had almost identical R_f values (silica gel, ethyl acetate) seeming to be the same compound at TLC, reason why they were not discovered until NMR analysis. The modification of stationary phase from silica gel to aluminium oxide and using a mixture of acetone:methanol (1:9) as mobile phase increased the delta R_f sufficiently allowing us to purify and characterize both compounds. In spite of **12** was, at the beginning, beyond the interest of our study, it was completely characterized to confirm the presumed structure. In an attempt to improve the moderate yield we changed the catalyst from Pd/C to platinum dioxide affording only the 7-aminoalcohol **12** in 55% from **9**.

Over again, to limit the formation of the side-product **12** we carried out the nitro group reduction in ketoamide **7** using $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in THF, achieving its corresponding 7-amino derivative **14** quantitatively. Subsequently, reduction of its keto and amide groups was accomplished using aluminium hydride yielding the tetralol **11** in moderate yield.



Scheme 2

Owing the 7-nitro and 7-amino alcohols (**8-12**) and in the attempt of achieving the target aminobutyrophenones we examined different oxidizing agents such as MnO_2 and PDC (**Scheme 3**). Unfortunately, all the assays met with failure, since we were not able to identify the desired aminoketones in the reaction crude.



Scheme 3

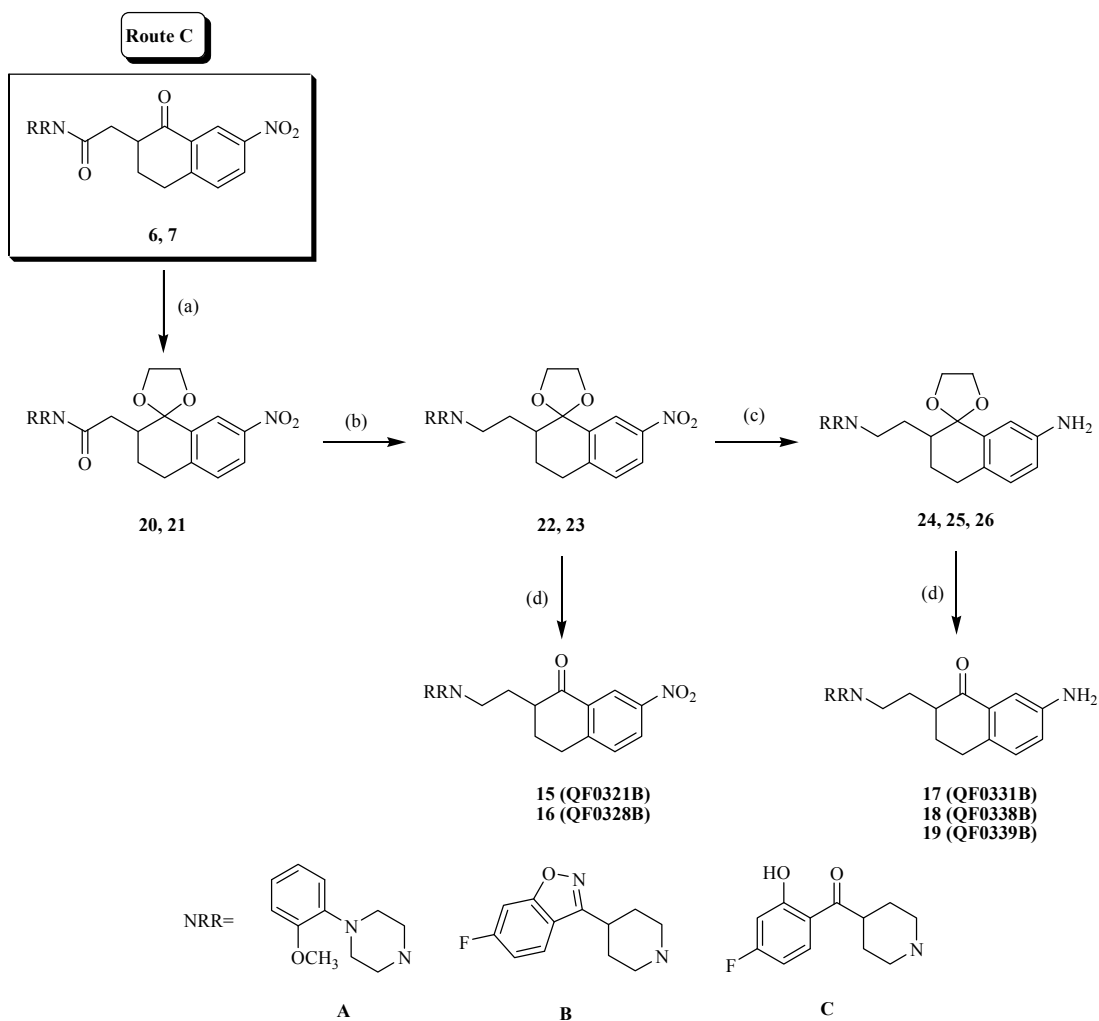
Viewing these unlucky results, we decided to change the reducing-oxidizing strategy to the classical procedure consisting of protection of the carbonyl group as a ketal, reduction of the amide group and finally hydrolysis of the protecting group to recover the ketone moiety.

Hence, as it is shown on **Scheme 4** protection of the ketone groups in **6** and **7** was carried out in a flask equipped with a Dean-Stark apparatus by using ethylene glycol, *p*-TSA in refluxing benzene, isolating ketals **20** and **21** in yields ranging from 65-75%, respectively. Next, reduction of their amide groups with freshly-prepared 1M aluminium hydride in THF afforded the corresponding aminoketals **22** and **23** in acceptable yields.

To reduce the nitro groups in **22** and **23**, the already optimized conditions for the 7-nitroaminoalcohol derivatives (**Scheme 2**) were employed. Thus, concerning to piperazine derivative **22**, nitro group reduction by means of catalytic hydrogenation using 10% platinum dioxide, gave **24** in good yield.

In **Scheme 4** it is also outlined that the catalytic hydrogenation of the (fluorobenzisoxazolyl)piperidine compound (**23**) using palladium on activated charcoal as catalyst led to the desired amino derivative **25** and the by-product **26** in a ratio of about 1:1, in 60% overall yield.

At last, hydrolysis of the ketals in compounds belonging to both nitro and amino series (**22-26**) under acidic conditions (1N HCl:THF (1:1)) afforded the desired 7-nitro- and the 7-aminobutyrophenones **15-19** in nearly quantitative yields.



Reagents and conditions: (a) Ethane-1,2-diol, *p*-TsOH, benzene, reflux, 16h, 65-75%; (b) 1M AlH₃ / THF, 0°C, 1h, 62-66%; (c) Pd/C 10%, THF, r.t., overnight; 15-25% or PtO₂ 10%, THF, r.t., overnight, 60%; (d) 1M HCl, THF, r.t., 24h, 99%.

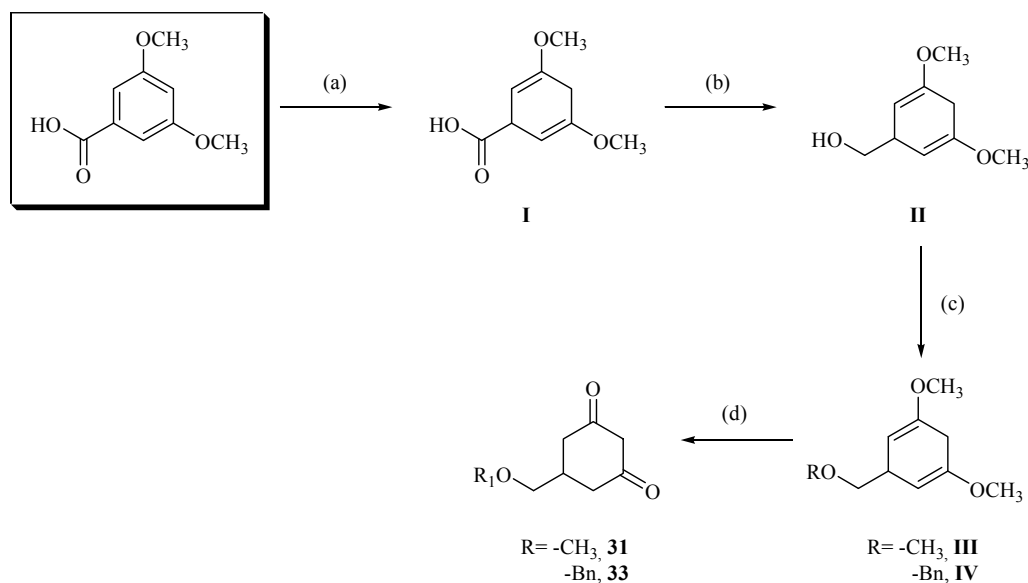
Scheme 4

2.- Synthesis of conformationally constrained aminobutyrophenones where the benzene ring was replaced by a pyrimidine.

As depicted in **Scheme 5**, the synthesis of the cyclohexanedione derivatives **31**³² and **33**,³³ key intermediates in our synthetic strategy, from 3,5-dimethoxybenzoic acid, has been reported before in a four-step procedure for both compounds in an overall yield of 68% and 53% respectively.

³² Pita, B.; Masaguer, C. F.; Raviña, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9835.

³³ Masaguer, C. F.; Ravina, E.; Fontenla, J. A.; Brea, J.; Tristan, H.; Loza, M. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 83.

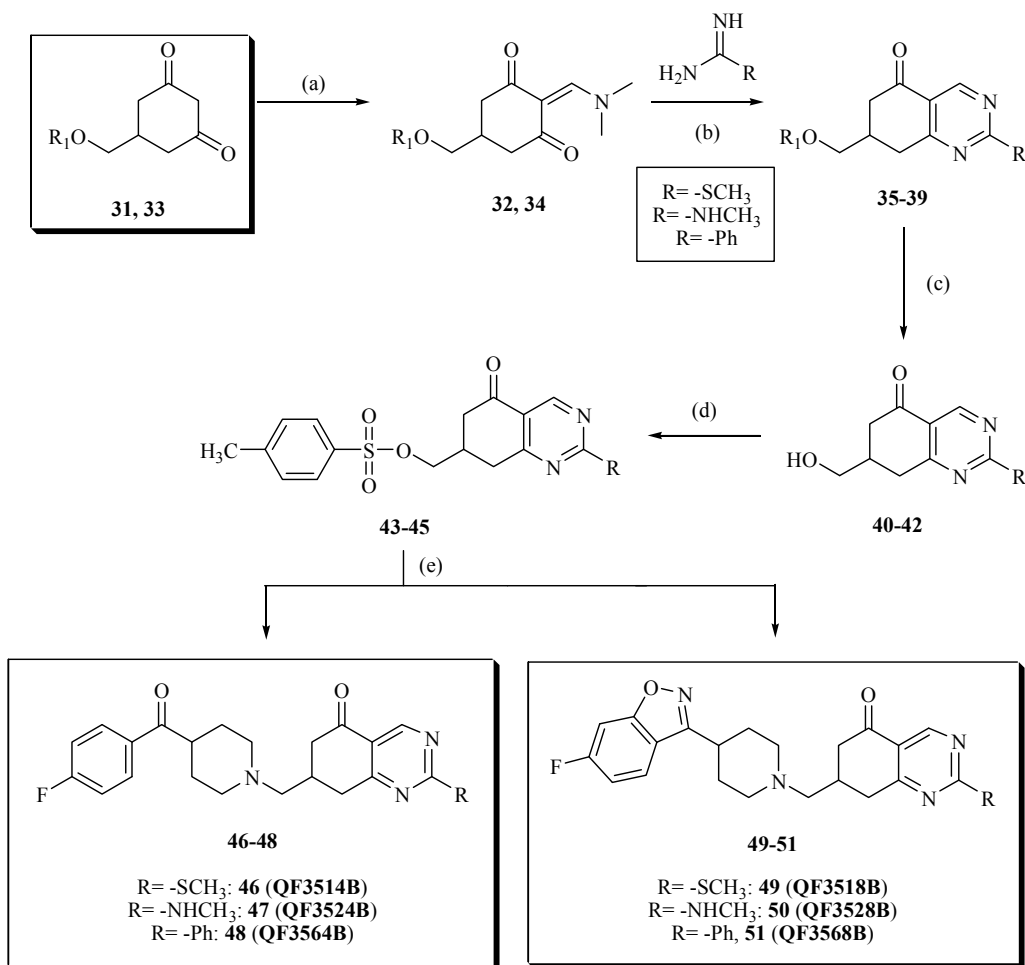


Reagents and Conditions: (a) Li, NH₃ (liq.), MeOH, -56°C to rt, 12 h, 90%; (b) LiAlH₄, Diethyl Ether, rt, 24 h, 80%; (c) RX, NaH 60%, THF, rt, 12 h, 75-95%; (d) 1N HCl, THF, rt, 12 h, 99%.

Scheme 5

As shown in **Scheme 6**, we initiated the synthesis of the dihydroquinazolinones **35-39** *via* the condensation of 5-(methoxymethyl)cyclohexane-1,3-dione (**31**) or 5-(benzyloxymethyl)cyclohexane-1,3-dione (**33**) with *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal (DMFDMA) to obtain aminoketones **32** and **34**, respectively, in 95% yield. Compound **32** was transformed into the dihydroquinazolinones **35-37**, by employing a tandem Michael addition–elimination/cyclodehydration process using different amidine derivatives, in AcOH or EtONa/EtOH at reflux, at yields ranging between 60% and 70%. Alternatively, benzylketone **34** was condensed with *S*-methylthiourea in AcOH to obtain the methylthiotetrahydroquinazolinone **38** in 50% yield, and with *N*-methylguanidine under basic conditions to get **39** in 74% yield.

The methyl ether group of each tetrahydroquinazolinone **35-37** was cleaved using a 1.0 M solution of BBr₃ in CH₂Cl₂ at -40°C to rt, affording the corresponding alcohols **40-42** at acceptable yields. More forceful conditions (2 mol equiv BBr₃, higher temperatures, or longer reaction times) or the use of other reagents, such as iodotrimethylsilane, provided a mixture of decomposed products. Otherwise, hydroxymethylquinazolinones **40** and **41** were accessed at 50% and 26% yield, respectively, *via* the debenylation of compounds **38** and **39** using iodotrimethylsilane in CH₂Cl₂ or catalytic hydrogenation using Pd/C. Tosylation of alcohols **40-42** under standard conditions furnished the corresponding sulfonates **43-45** in 62–88% yield. Finally, these tosylates were converted into the required amines **46-48** to **49-51** by nucleophilic replacement of the tosyl group with the corresponding substituted piperidines **A** or **B** at low to moderate yields.



Reagents and Conditions: (a) DMFDMA, THF, 80 °C, 3 h, 80-95%; (b) $\text{R}_2\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, AcOH or EtONa/EtOH, reflux, 50–74%; (c) for **35–37**: 1 M BBr_3 , CH_2Cl_2 , 40°C to rt, 24 h, 45–97%; for **38–39**: TMSI, CH_2Cl_2 , rt, 15 h, 25-50%; (d) TsCl, Py, rt, 24 h, 62–88%; (e) HNRR, benzene, reflux, 10–60%.

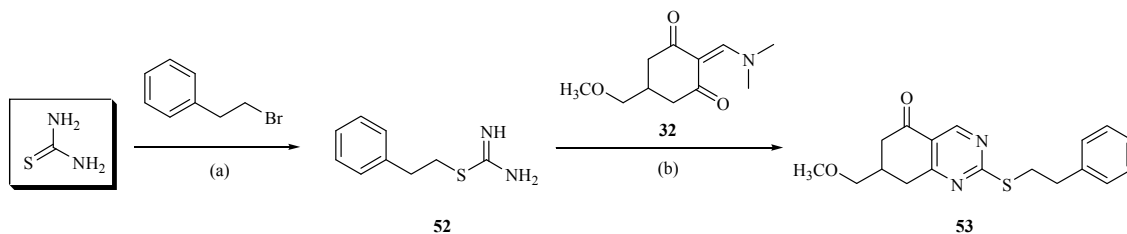
Scheme 6

In an extension of our previous studies on the generation of dihydroquinazolinones,³⁴ we decided to apply the solid phase organic synthesis (SPOS) assisted by microwave irradiation to the generation of several quinazolinone intermediates for prospective development as potential atypical antipsychotic candidates.

Thus, the initial efforts to achieve derivatization on solid support-bound quinazolinones were carried out by applying a traceless linking strategy which, also, provided an additional point of diversity before cleavage.

³⁴ a) Barceló, M.; Alvarado, M.; Carro, L.; Masaguer, J. C.; Raviña, E. *Chem. Biodiv.* **2006**, *3*, 106. b) Carro, L.; Raviña, E.; Domínguez, E.; Brea, J.; Loza, I.; Masaguer, C. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6059. c) Bilbao, E. R.; Alvarado, M.; Masaguer, C. F.; Raviña, E. *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 3551.

Preliminary studies in solution phase were carried out to determine and optimize the reaction conditions. For initial the experiments, the sulfur linker was mimicked by using a *S*-(phenethyl)isothiourea to synthesize a quinazolinone with a thioether group at position 2 (Scheme 7).



Reagents and conditions: (a) EtOH, MW, 100 W, 125 °C, 15 min, 84%; (b) AcOH, 120 °C, 4 h, 62%.

Scheme 7

Thiourea was treated with (2-bromoethyl)benzene within ethanol under microwave irradiation at 125°C for 15 minutes to give the isothiurea **52** in 84% yield. Its cyclocondensation with enaminone **32** in acetic acid at 120°C during four hours gave dihydroquinazolinone **53** in 62% yield.

To develop our solid-phase approach, two commercially available resins have been used: Merrifield's and a Polystyrene resin, which must be "activated" prior to use by shaking in DCM for 1 hour.

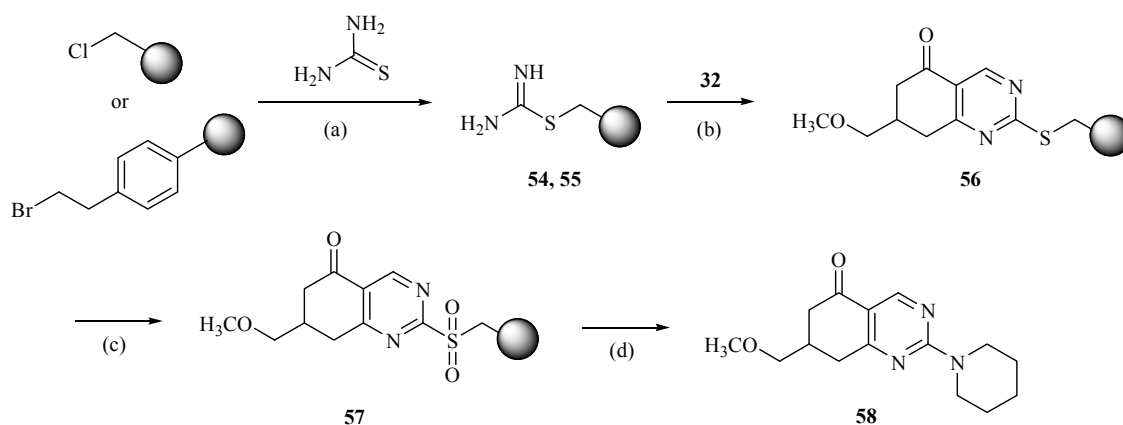
At the beginning, the reaction of thiourea with the resins was carried out applying the already optimized reaction conditions for the solution phase but repeating each reaction twice to ensure the coupling was carried out successfully.

As outlined in **Scheme 8**, the optimal results were obtained when a mixture of thiourea and the Merrifield's resin (loading: 1.3 mmol/g) or Polystyrene A Br resin (loading 1.2 mmol/g) was stirred at 125 °C using microwave irradiation (power: 100 W) during 30 min. Then, the resin was filtered and subsequently washed using dichloromethane, methanol and DMF and carefully dried under vacuum.

Afterwards, the enaminone **32** and the complex **54-55** were stirred at 100 °C into a mixture of AcOH:DCM (1:9) using MW irradiation (power: 100 W) during 1 hour. Again, the resin bound quinazolinone was filtered and washed using DCM and methanol to give the complex **56**. In this occasion, the flow-through solution was not rejected. The solvents were removed and the residue redissolved in DCM. The organic layer was washed with a solution of 10% NaHCO₃ (2 x 10 mL). Happily, after elimination of the solvent under vacuum we were able to recover the unreacted starting material, enaminone **32** (50%).

To release the quinazolinone from the resin, we followed the methodology reported by Gayo *et al.*,³⁵ a traceless linking strategy involving an “activation” of the linker by its oxidation to the sulfone and subsequent displacement by nucleophiles such as amines.

Thus, treatment of **56** with an excess of *m*-CPBA in DCM furnished the sulfone **57**. The linker was cleaved, initially, by treating **56** with piperidine in dioxane providing the desired compound **58** in an overall yield of 34%, when the resin used was Merrifield’s, or 40%, when the resin employed was the Polystyrene-type one. This result allowed us to choose the polystyrene resin as the best candidate to reach our goal.



Reagents and conditions: (a) EtOH, MW, 100 W, 125°C, 15 min; (b) AcOH:DCM (1:9), MW, 100W, 125°C, 60 min; (c) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , rt, 4 h. (d) piperidine, dioxane, rt, 3 h, 34% (Merrifield resin) or 40% (Polystyrene type resin). Isolated yields based on the loading of the resin.

Scheme 8

With quinazolinone **58** in our hands we started the optimization assays. After founding microwave irradiation to speed up reaction times considerably (cyclization took place in 1 h while applying conventional heating 4 hours were needed), we first decreased dramatically the reaction times and afterwards the reactions were carried out only once (**Table 1**). Fortunately, as it is possible to elucidate from the data shown in **Table 1**, microwave irradiation emerged as a powerful tool to reduce the reaction times and polystyrene resin was confirmed to be the best solid support to develop our SPOS approach.

³⁵ Gayo, L. M.; Suto, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 211.

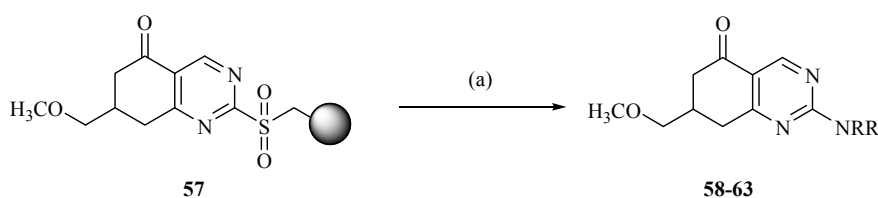
Table 1. Preparation of 2-piperidinylquinazolinone 58 by SPOS.

Entry	Resin	Coupling time	Cyclization time	Yield ^a
1	Merrifield's	2 × 30 min	2 × 60 min	34%
2	Polystyrene	2 × 30 min	2 × 60 min	40%
3	Merrifield's	30 min	60 min	32%
4	Polystyrene	30 min	60 min	46%
6	Merrifield's	15 min	30 min	37%
7	Polystyrene	15 min	30 min	49%

^a Isolated yields based on the loading of the resin.

Having successfully established the optimal conditions for the synthesis of 2-(piperidine)quinazolinone **58**, we next broaden the scope of our protocol for other types of amines, including acyclic, cyclic and heterocyclic structures.

Therefore, resin-bound sulfone **57** was chosen as the starting compound for the synthesis of a collection of quinazolinones (**Scheme 9**). Thus, the complex **57** and the selected amine (1.5 eq.) were shaken in dioxane during 4 hours at room temperature to afford gratifyingly the different quinazolinones **59** to **63** in yields ranging between 33% and 45% (**Table 2**).



Reagents and Conditions: (a) HNRR, Dioxane, rt, 4 h, 33-49%.

Scheme 9

Table 2. Evaluation of the traceless cleavage methodology for other amines.

NRR						
Product	58	59	60	61	62	63
Yield ^a	49%	45%	42%	33%	33%	44%

^a Isolated yields based on the loading of the resin.

In summary, we developed a microwave-assisted solid-phase protocol for the derivatization of the dihydroquinazolinone scaffold. The linker was selectively activated following the classic method based on oxidation of the thioether bond to the corresponding sulfone which after treatment of the activated sulfone with nucleophiles (amines) released the final products from the solid support.

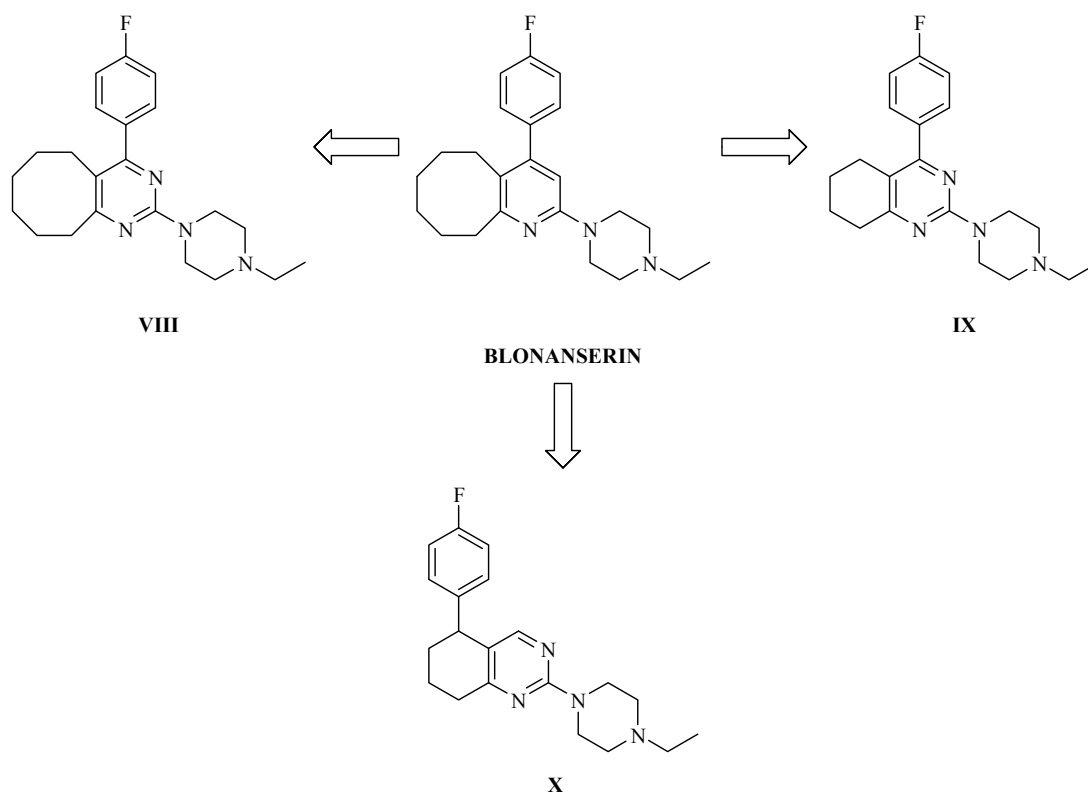
3.- Synthesis of some analogues of blonanserin in which its pyridine ring was replaced by the bioisoster pyrimidine.

As reported so far, we focused our efforts on the discovery of novel templates for potential use as treatments for schizophrenia expanding on the D₂/5-HT_{2A} hypothesis and trying to understand how minor modifications in structure can lead to significant changes in the pharmacological profile.^{36,37}

In a continuation of our work on pyrimidines we embarked on the synthesis and preliminary Structure-Affinity Relationship studies of new analogues of blonanserin where the pyridine ring was replaced by its bioisoster pyrimidine and the phenyl ring located either on the carbocyclic ring or on the heterocycle (**Scheme 10**).

³⁶ Roth, B. D.; Sheffler, D. J.; Kroeze, W. K. *Nature Rev.* **2004**, *3*, 8.

³⁷ Cunningham Owens, D. G. *Drugs* **1996**, *51*, 895. b) Wirshing, D. A.; Wirshing, W. C.; Kysar, L.; Berisford, M.; Goldstein, D.; Pashdag, M. A.; Mintz, J.; Marder, S. J. *Clin. Psychiatry* **1999**, *60*, 358. c) Green, B. *Curr. Med. Res. Opin.* **1999**, *15*, 79.



Scheme 10

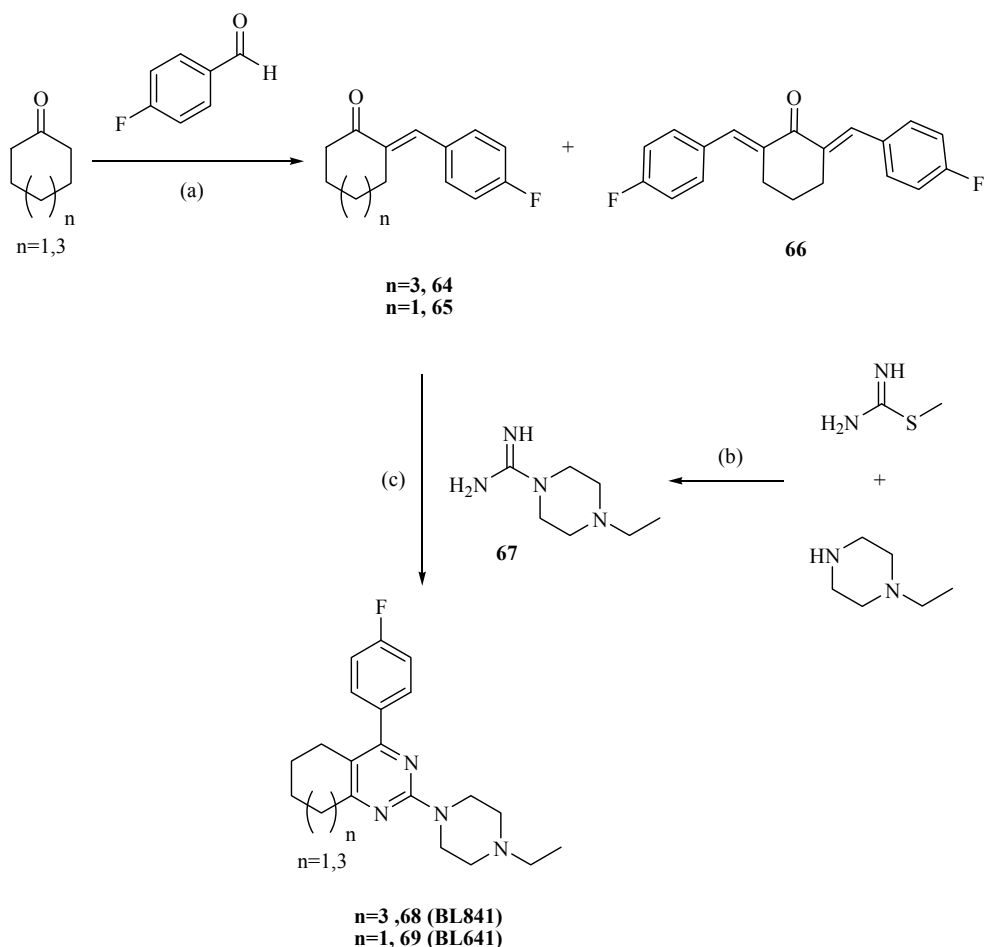
a) Synthesis of pyrimidine isosters of blonanserin VIII and IX:

The synthetic route for the preparation of the cycloalkano[d]pyrimidines **VIII** and **IX** (**Scheme 10**) started from the corresponding commercially available cyclic ketone.

Aldolic condensation of cyclooctanone with 4-fluorobenzaldehyde and LiOH·H₂O within ethanol at room temperature gave **64** in 90% yield. In the case of cyclohexanone, we carried out the condensation using a 1M aqueous solution of KOH at 65°C during 24 hours affording a mixture of both *mono*- (**65**) and *bis*-benzylidene (**66**) derivatives (5:1, 60% yield). When LiOH·H₂O was used for the condensation on cyclohexanone the only product obtained was the bisbenzylidene derivative **66** in 50% yield.

Afterwards, cyclocondensation of **64** or **65** with 4-ethylpiperazine-1-carboxamide **67**³⁸ by means of *t*-BuOK in refluxing methanol during 44 hours afforded the target 4-(4-fluorophenyl)cycloalkano[d]pyrimidines **68** (**BL841**) and **69** (**BL641**) in 30% and 40% yield respectively (**Scheme 11**).

³⁸ Andrews, K. J. M.; Anand, N.; Todd, A. R.; Topham, A. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2490.



Reagents and Conditions: (a) for **64**: LiOH·H₂O, rt, 24 h, 90%; for **65**: 1M KOH, 65°C, 24 h, 50%; (b) BaCl₂, H₂O, reflux, 1 h, 99%; (c) *t*-BuOK, MeOH, reflux, 44 h, 30-40%.

Scheme 11

b) Synthesis of tetrahydroquinazoline X:

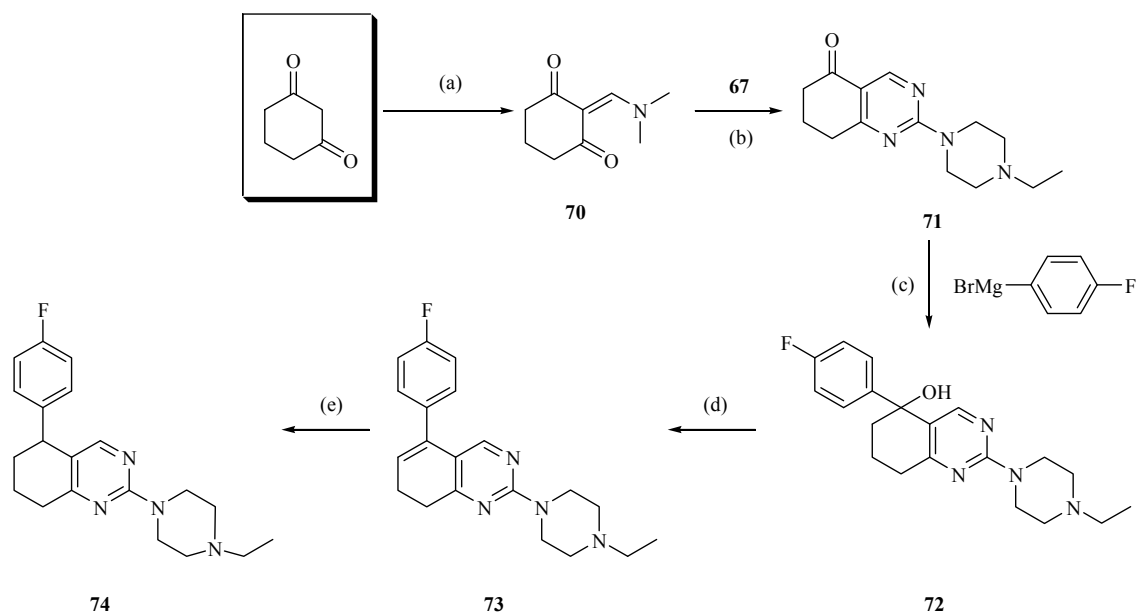
The strategy leading to the quinazoline **X** consisted of a five-step procedure (**Scheme 12**) closely related to the methodology developed for the synthesis of quinazolinones aforementioned in the second epigraph.

The synthetic route started from commercially available cyclohexane-1,3-dione which after condensation with DMFDMA in refluxing THF gave enaminone **70** as a yellow crystalline solid, used without further purification in the next step. Its cyclocondensation with guanidine **67** within EtONa in refluxing ethanol during 68 hours afforded the dihydroquinazolinone **71** in 70% yield.

Grignard addition of a 1M solution in THF of 4-fluorophenyl magnesium bromide on the ketone **71** provided the corresponding alcohol **72** (**BL651**) in 40% (35% starting material was recovered). At this point it is worth mentioning that forcing the conditions by increasing

either the equivalents of the reagent or the temperature did not allow us to improve the yield reported.

Dehydration of **72** under standard acidic conditions employing methanesulfonic acid in refluxing toluene furnished the cycloalkene **73** (**BL652**) in 80% yield. At last, catalytic hydrogenation of the double bond using palladium on charcoal as catalyst in ethanol at 3.5 atm and room temperature led to the final quinazoline **74** (**BL653**) in 70% yield.



Reagents and Conditions: (a) DMFDMA, THF, 80 °C, 1 h; (b) EtONa/EtOH, reflux, 64 h, 68%; (c) THF, 0°C to rt, 2 h, 35%; (d) CH₃SO₃H, Tol, reflux, 2 h, 80%; (e) H₂, Pd/C, EtOH, 3.5 atm, rt, 70%.

Scheme 12

PHARMACOLOGICAL EVALUATION

The pharmacological binding assays were carried out at the Department of Pharmacology of the University of Santiago de Compostela under the supervision of Professor Dr. Isabel Loza García.

The affinities of all the final compounds synthesized for cloned human D₂ and D₃ dopamine receptors and 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-HT₆ serotonin receptors were evaluated in *in vitro* binding assays using the radioligands [³H]spiperone (D₂ and D₃), [³H]ketanserin (5-HT_{2A}), [³H]mesulergine (5-HT_{2C}) and [³H]LSD (5-HT₆), according to our previously described

procedures.^{39,40} K_i values (expressed as pK_i) were calculated according to the Cheng–Prusoff equation.⁴¹

All the values shown are means of two or three separate experiments and a compound is considered not to be active ($pK_i < 5$) when its inhibition in the radioligand binding at 10 nM resulted in less than 60%.

a) 7-Amino- and 7-Nitro-3,4-dihydro-2-(aminoethyl)naphthalen-1(2H)-ones & 7-Amino- and 7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-2-(aminoethyl)naphthalen-1-ols.

All ten compounds exhibited binding affinities for both D_2 and 5-HT_{2A} receptors in the nanomolar range [pK_i for D_2 receptor: 6.19 (**12**) – 7.72 (**8**); pK_i for 5-HT_{2A} receptor: 6.10 (**15**) – 8.35 (**12**)]. Some of the compounds demonstrated selectivity for one of the receptors (e.g., compound **12** showed higher binding affinity for the 5-HT_{2A} receptor, while **8** displayed higher binding affinity for the D_2 receptor).

Regarding behaviour on D_2 receptor, all compounds bearing the (6-fluorobenzisoxazolyl)piperidine moiety (excluding alcohol **9**) displayed higher affinities than those with a (4-fluorobenzoyl)piperidine fragment. All the compounds tested expressed modest affinity compared to haloperidol or risperidone but similar or higher to that of clozapine. In general, reduction of ketone group is detrimental for the affinity at this receptor.

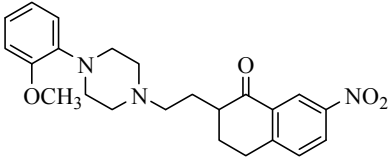
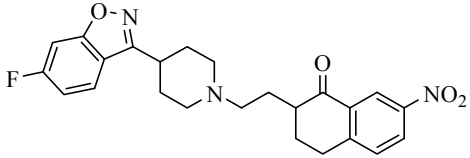
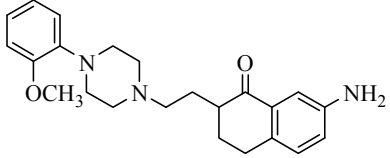
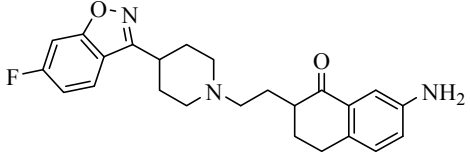
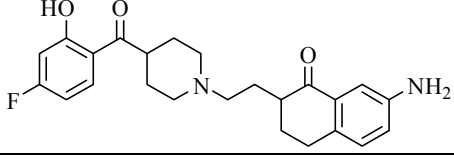
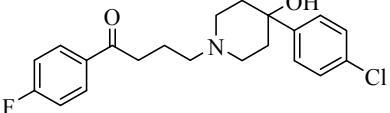
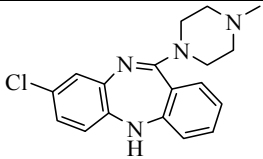
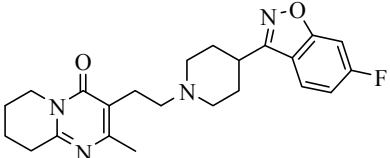
Also, both **Tables** show that for the 5-HT_{2A} receptor, the binding affinities of all the derivatives bearing the (2-methoxyphenyl)piperazine moiety are consistently lower than those of the compounds with the (6-fluorobenzisoxazolyl)piperidine fragment. The difference in the affinities of the two series is higher than 1.5 order of magnitude in all compounds, besides in **18** where the difference is the only 1 order.

³⁹ Brea, J.; Rodrigo, J.; Carrieri, A.; Sanz, F.; Cadavid, M. I.; Enguix, M. J.; Villazón, M.; Mengod, G.; Caro, Y.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Centeno, N. B.; Carotti, A.; Loza, M. I. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 54.

⁴⁰ Brea, J.; Castro, M.; Loza, M. I.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Dezi, C.; Pastor, M.; Sanz, F.; Cabrero-Castel, A.; Galán-Rodríguez, B.; Fernández-Espejo, E.; Maldonado, R.; Robledo, P. *Neuropharmacology* **2006**, *51*, 251.

⁴¹ Cheng, Y.-C.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099.

Table 3. Binding affinities of the tetralone series.

Compound	Structure	p <i>K</i> _i (nM)		M. I. ^{a)}
		5-HT _{2A}	D ₂	
15 (QF0321B)		6.10	7.36	0.83
16 (QF0328B)		7.72	7.43	1.04
17 (QF0331B)		7.37	7.30	1.01
18 (QF0338B)		8.30	7.33	1.13
19 (QF0339B)		7.63	6.95	1.10
Haloperidol		6.78	9.22	0.73
Clozapine		8.04	6.65	1.20
Risperidone		9.30	8.21	1.13

^{a)}M. I.: Meltzer's Index (p*K*_i 5-HT_{2A}/p*K*_i D₂).

Table 4: Binding affinities of the 7 nitro y 7 amino tetralols.

Compound	Structure	p <i>K</i> _i (nM)		M. I. ^a
		5-HT _{2A}	D ₂	
8 (QF0321A)		6.29	7.72	0.81
9 (QF0328A)		7.96	6.92	1.15
10 (QF0331A)		6.80	6.75	1.01
11 (QF0338A)		8.18	7.06	1.16
12 (QF0339A)		8.35	6.19	1.35
Haloperidol		6.78	9.22	0.73
Clozapine		8.04	6.65	1.20
Risperidone		9.30	8.21	1.13

^a) M. I.: Meltzer's Index (p*K*_i 5-HT_{2A}/p*K*_i D₂).

Considering the important role played by serotonin receptors, mainly the 5-HT_{2A} subtype, in the action of antipsychotics, we would like to highlight the potential for antipsychotic activity shown by compounds **12** and **18** with high affinity at the 5-HT_{2A} receptors (p*K*_i = 8.35 and 8.30, respectively), greater than the one displayed for reference molecules haloperidol and clozapine, and moderate-to-high affinity for D₂ receptor (p*K*_i's' values of 6.19

and 7.33 respectively) leading to an appropriate affinity ratio at these two receptors for atypicality. This promising behaviour could be attributed not only to the amine moiety but also to the presence of the -NH₂ group which might establish an additional interaction with an acceptor group in the receptors binding site.

In looking at the influence of the substituents at the seven position of the tetralone or tetralol core, in the main, reduction of nitro group to amino moiety led to more favourable binding affinities for serotonin receptor than for dopamine one.

On the basis of the 5-HT_{2A}/D₂ antagonism hypothesis, it is also worth mentioning the aminobutyrophenone **18** as a potential atypical antipsychotic, with a Meltzer's ratio of 1.13, as good as 1.12, the value from which Meltzer predicts an atypical profile for antipsychotics. Again, a favourable interaction between -NH₂ (in the tetralone ring) and the receptors could be the cause of its hopeful binding profile.

b) 7-(Aminometil)-7,8-dihydroquinazolin-5(6H)-ones.

With respect to the D₂ receptor, compounds bearing a 6-fluorobenzisoxazolyloperidine moiety showed higher affinities than those with a 4-fluorobenzoyloperidine fragment. Among 4-fluorobenzoyloperidine derivatives, compound **47** exhibited a modest affinity for the dopamine D₂ receptors as compared to haloperidol or risperidone but similar to that of clozapine, while compounds **46** and **48** did not display affinity towards D₂ receptors and therefore should not be considered as potential antipsychotics.

Regarding the 5-HT_{2A} receptor, the 6-fluorobenzisoxazolyloperidine derivatives (**49-51**) also showed higher affinities than compounds with a 4-fluorobenzoyloperidine fragment (**46-48**). The compounds with a phenyl substituent on the tetrahydroquinazolinone moiety (**48** and **51**) displayed lower affinities for the 5-HT_{2A} receptor than the corresponding compounds with methylthio, methylamino, or no substituents, suggesting a potential steric effect of the phenyl ring in the binding site. Compounds bearing a methylamino substituent (**47** and **50**) showed the highest affinities for 5-HT_{2A} receptors. This behaviour could be attributed to the presence of an NH group which could establish an additional interaction with an acceptor group in the 5-HT_{2A} receptor binding site.

Table 5: Binding affinities of the compounds containing the quinazolinone scaffold.

Compound	Structure	pK _i (nM)		I.M. ^{a)}
		5-HT _{2A}	D ₂	
46 (QF3514B)		6.99	<5	-
47 (QF3524B)		8.19	6.63	1.24
48 (QF3564B)		6.20	<5	-
49 (QF3518B)		8.34	7.49	1.11
50 (QF3528B)		8.62	7.31	1.18
51 (QF3568B)		6.90	7.47	0.92
Haloperidol		6.78	9.22	0.73
Clozapine		8.04	6.65	1.20
Risperidone		9.30	8.21	1.13

^{a)}M. I.: Meltzer's Index (pK_i 5-HT_{2A}/pK_i D₂).

In general, the new compounds displayed higher affinity for the 5-HT_{2A} serotonin receptor [pK_i values ranging between 6.20 (**48**) and 8.62 (**50**)] than for the D₂ dopamine receptor [<5 (**46**, **48**) and 7.49 (**49**)]. For example, **47** and **50** were about 35-fold and 20-fold more potent against 5-HT_{2A} than D₂ receptors, respectively. On the basis of the 5-HT_{2A}/D₂ antagonism

hypothesis, it is worth highlighting compounds **47**, **49**, and **50**, with Meltzer's ratios between 1.11 and 1.23, as potential atypical antipsychotics.

c) Analogues of blonanserin.

Viewing the binding results shown on the **Table 6**, we may elucidate that the small structural changes made on the blonanserin scaffold led to a reduction of the affinities on all the receptors studied since none of the prototypes improved the values of the reference compound.

Although compound **68** displayed the best binding results, the bioisosterism from pyridine to pyrimidine resulted in a decrease of the affinity for all the receptors, especially for D₂ dopamine receptor. We suggest that this diminution could be due to two factors: in one hand, the substitution of the carbon at the position 3 of the pyridine by a nitrogen could affect the electronic density of the phenyl ring due to the more electronegative character of the heteroatom; and, in the other hand, we hypothesize that the hydrogen at the position three of the blonanserin may exert a steric effect on the phenyl ring provoking a dihedral angle which should be different in the case of **68**, where there is no H in this position.

The reduction of the cycloalkane size from eight (**68**) to six carbons in **69** succeeded in the diminution of the affinity values for all the receptors tested. The smaller size and lower flexibility of the six carbon analogues (**69**) could influence negatively in its disposition in the receptor by making certain interactions with residues in the binding site difficult to establish.

The lack of affinity for D₂ and 5-HT_{2A} receptors was also observed when the aryl ring in **69** was displaced to the 5 position of the quinazoline (**74**).

The intermediates **72** and **73**, where the 4-fluorophenyl is placed at the position 5 too, were also pharmacologically evaluated and none of them displayed significant affinity values for the receptors tested. As a result, we may conclude that the favourable position of the phenyl ring for the affinity may be the four.

Table 6: Binding affinities of the analogues of blonanserin.

Compound	Structure	p <i>K</i> _i			
		5-HT _{2A}	5-HT ₆	D ₂	D ₃
68 (BL841)		7.80	6.93	7.77	7.89
69 (BL641)		7.51	6.36	6.86	6.90
72 (BL651)		<5	<5	<5	5.72
73 (BL652)		<5	5.93	<5	5.93
74 (BL653)		<5	5.81	<5	5.79
Blonanserin ⁴²		9.09	7.58	9.85	9.31

⁴² Values taken from Deeks, E. D.; Keating, G. M. *CNS Drugs*. 2010, 24, 65.

CONCLUSIONS

1.- We optimized a synthetic route leading to the series of 7-amino- and 7-nitro-2-(aminoethyl)tetralones (compounds **15** to **19**). The overall yield ranged from 4.4% to 16.6%.

1.1.- The nitro group was introduced into the tetralone scaffold by means of a classical nitration procedure. Its reduction into an amino group was achieved using different protocols depending on the amine included in the starting material.

1.2.- The five tetralone derivatives, as well as their tetralol counterparts, were *in vitro* pharmacologically evaluated on D₂ dopamine and 5-HT_{2A} serotonin receptors: regarding the binding affinities and the 5-HT_{2A}/D₂ ratio, the most promising compounds synthesized were **18** and **12**.

2.- We carried out the synthesis of a new series of aminobutyrophenone analogues belonging to the dihydroquinazolinone system (compounds **46–51**).

2.1.- A solid-phase synthetic strategy was applied to the enaminone system (**32**), leading to a small collection of quinazolinones substituted at their position 2 with diverse amines (compounds **58–63**) in yields between 33 and 49%.

2.2.- The 2-methylamino derivative **50** displayed the higher affinity values on D₂ y 5-HT_{2A} receptors and a 5-HT_{2A}/D₂ ratio characteristic of an atypical antipsychotic.

3.- We designed and optimized a synthetic route leading to three new pyrimidine analogues of the antipsychotic blonanserin, where the heterocycle, the cycloalkane size and the position of the aryl group were modified.

3.1.- The three compounds (**68**, **69** and **74**) were synthesized with overall yields of 36%, 15% and 14%, respectively.

3.2.- The best *in vitro* binding results on D₂, D₃ dopamine receptors and 5-HT_{2A}, 5-HT₆ serotonin receptors were displayed by the pyrimidine analogue of blonanserin **68**.

1.-INTRODUCCIÓN

1.1.- ESQUIZOFRENIA.

1.1.1.- INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

El término “esquizofrenia” (*mente dividida*) fue acuñado por el psiquiatra suizo Paul Eugen Bleuler (imagen) para referirse a una falta de integración de diversos procesos psíquicos, como percepción, memoria, personalidad y pensamiento lógico. Esta enfermedad se engloba dentro de las conocidas como *psicosis*, caracterizadas por la no percepción por parte del paciente de la naturaleza de su enfermedad, y por lo cual se diferencian del otro gran grupo de enfermedades conocidas como *neurosis*. Las *psicosis* a su vez pueden ser orgánicas, donde una enfermedad física es la causante del trastorno (arteriosclerosis cerebral), o funcionales, que suelen ir unidas a cambios bioquímicos en diversos neurotransmisores en el SNC. Dentro de las psicosis funcionales se diferenciarían dos grupos, las *psicosis afectivas* y las *esquizofrenias* (**Figura 1.1**): las primeras se caracterizan porque los sentimientos se expresan de un modo excesivo, fuera de proporción con las circunstancias, por el contrario, en las esquizofrenias los pacientes se caracterizan por una tendencia a la indiferencia ante situaciones reales o ilusorias que en un sujeto normal conllevarían una respuesta intensa.

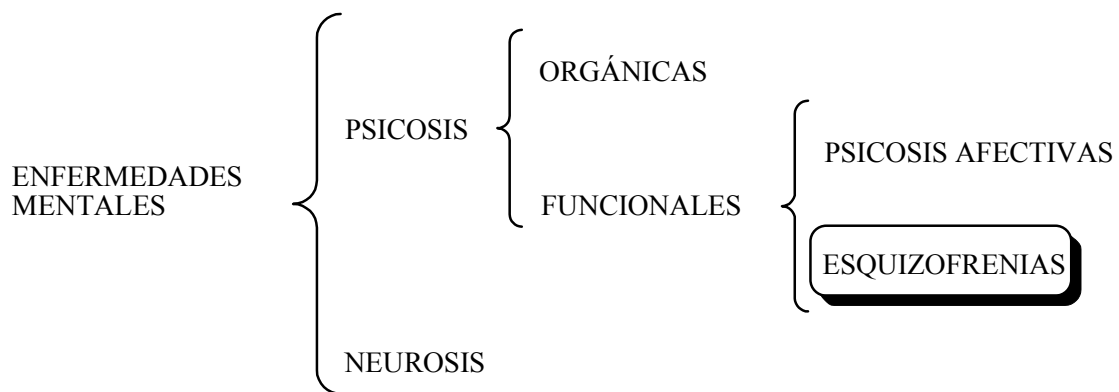
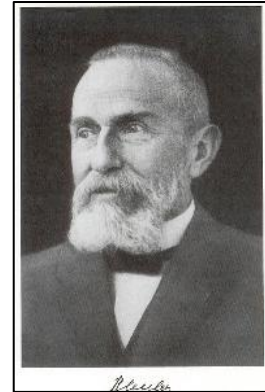


Figura 1.1

La esquizofrenia es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes y que en la actualidad afecta aproximadamente entre el 1 y el 2% de la población mundial sin diferenciar rasgos étnicos, económicos o culturales, hecho que sugiere que el trastorno no es simple ni único.

Los síntomas clínicos aparecen entre los 15 y 45 años y se dividen fundamentalmente en tres tipos:⁴³

* Síntomas positivos: caracterizados por manifestaciones delirantes y alucinatorias, locución desorganizada y conducta extravagante. Aparecen relacionados con un incremento de receptores dopaminérgicos.

* Síntomas negativos: tales como la apatía, alogia, bloque afectivo, anhedonia, falta de fluidez verbal y abolición.

* Síntomas cognitivos: en los que se engloban el deterioro de la atención de asociación lógica, pérdida en la memoria y dificultad para el aprendizaje.⁴⁴

A nivel terapéutico los síntomas positivos son fáciles de tratar, no así los síntomas negativos. No obstante, los nuevos neurolépticos atípicos representan una esperanza importante para los pacientes esquizofrénicos que sufren fundamentalmente síntomas negativos.

Según estas distintas manifestaciones clínicas, podemos clasificar a los pacientes esquizofrénicos en dos grandes grupos: Tipo I (pronóstico bueno) y Tipo II (pronóstico malo) cuyas características respectivas aparecen recogidas en la **Tabla 1.1**.

Tabla 1.1. *Clasificación de los pacientes esquizofrénicos.*

Características del trastorno	Tipo I	Tipo II
Síntomas	Positivos	Negativos
Ataque	Agudo	Insidioso
Historia prepsicótica	Buena	Mala
Curso de la enfermedad	Exacerbaciones/remisiones	Crónica y deteriorante
Trato social	Intacto ante la remisión	Malo
Estructuras cerebrales anormales	No evidentes	Presentes
Área cerebral	Temporolímbica	Prefrontal
Respuesta a fármacos antipsicóticos	Buena	Mala

⁴³ a) Crow, T. J. *Br. Med. J.* **1980**, 280, 66; b) Marino, M. J.; Knutsen, L. J. S.; Williams, M. J. *Med. Chem.* **2008**, 51, 1077.

⁴⁴ Gold, J.M. *Schizophr. Res.* **2004**, 72, 21.

Con la actual terapia farmacológica, aproximadamente un 25% de los pacientes se recupera tras cinco años de tratamiento y en un 65% los problemas se reproducen al cabo de los años, el restante 10-15% de los pacientes desarrolla una incapacidad permanente. La tasa de suicidio a lo largo de la vida de un enfermo de esquizofrenia se sitúa alrededor del 15%.

La principal dificultad en el desarrollo de la farmacología de este desorden psicótico es el desconocimiento de su etiología. Estudios recientes en pacientes esquizofrénicos han demostrado la existencia de un alargamiento ventricular y, adicionalmente, una disminución del volumen de determinadas regiones cerebrales que incluyen el tálamo⁴⁵ y algunas regiones del lóbulo temporal.⁴⁶ Estas modificaciones en la estructura y función del cerebro han sido detectadas mediante análisis del tejido cerebral tras la muerte, así como por medio de las nuevas técnicas de neuroimagen que se utilizan para examinar el cerebro en vida. Estas anomalías reflejan fenómenos que tuvieron lugar durante el desarrollo precoz del cerebro.

Otros condicionantes que promoverían el desarrollo de esta enfermedad serían: la correlación con los antecedentes familiares de la enfermedad, la época del nacimiento, la exposición intrauterina a virus o complicaciones obstétricas. Estudios sobre la diferencia por sexos han obtenido resultados contradictorios. Las anomalías en el tamaño del cerebro y del sistema ventricular cuando están presentes, aparecen al comienzo de la enfermedad, lo que refuerza la interpretación de que suponen una vulnerabilidad arraigada y no son consecuencia del curso de la propia enfermedad o del tratamiento médico.

Además, diversos estudios familiares han demostrado que el riesgo de desarrollar esquizofrenia es mayor en individuos de una misma familia que en la población en general y que este riesgo es mucho más alto en gemelos monozigóticos de un individuo afectado.⁴⁷ Sin embargo, estudios posteriores han sugerido que, efectivamente, aunque existe un componente genético⁴⁸ para la esquizofrenia, hay factores no genéticos como los medioambientales,⁴⁹ socioeconómicos, las infecciones⁵⁰ y las enfermedades autoinmunes,⁵¹ que desempeñan asimismo un papel importante.

⁴⁵ Andreasen N. C.; Arndt, S.; Swayze, V.; Cizadlo, T.; Flaum, M.; O'Leary, D.; Ehrhardt, J. C.; Yuh, W. T. C. *Science* **1994**, *266*, 294.

⁴⁶ a) Nelson, M. D.; Saykin, A. J.; Flashman, L. A.; Riodan, H. J. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1998**, *55*, 433; b) Lawrie, S. M.; Abukmeil, S. S. *Br. J. Psychiatry* **1998**, *172*, 110.

⁴⁷ a) McGuffin, P.; Owen, M. J.; Farmer, A. E. *Lancet* **1995**, *346*, 678; b) Moldin, S. O.; Gottesman, I. I. *Schizophr. Bull.* **1997**, *23*, 547.

⁴⁸ a) Petronis, A. *Biol. Psychiatry* **2004**, *55*, 965; b) Sullivan, P. F. *PLoS Med.* **2005**, *2*, 61; c) Crow, T. J. *Am. J. Psychiatry* **2007**, *164*, 13.

⁴⁹ a) Morgan, C. Fisher, H. *Schizophr. Bull.* **2007**, *33*, 3; b) Krabbendam, L.; Van, O. J. *Schizophr. Bull.* **2005**, *31*, 795.

⁵⁰ Torrey, E. F.; Bartko, J. J.; Lun, Z. R.; Yolken, R. H. *Schizophr. Bull.* **2007**, *33*, 729.

⁵¹ Eaton, W. W.; Byrne, M.; Ewald, H.; Mors, O.; Chen, C. Y.; Agerbo, E.; Mortensen, P. B. *Am. J. Psychiatry* **2006**, *163*, 521.

En general, se cree que la esquizofrenia es un trastorno de la etapa madura más que una neurodegeneración, y que, cambios estructurales, probablemente ocurridos durante la vida preo perinatal,⁵² empujados principalmente por factores genéticos y externos, afectan, aunque no exclusivamente, al lóbulo medio temporal. Esta región cerebral es crucial en el procesamiento e integración de la información procedente del córtex, y su disfunción podría estar relacionada con algunos síntomas clínicos que generalmente no aparecen hasta la adolescencia.

1.2.- POSIBLES RECEPTORES IMPLICADOS EN LA ESQUIZOFRENIA.

1.2.1.- RECEPTORES DE DOPAMINA.

1.2.1.1.- La dopamina.

La dopamina es un neurotransmisor del grupo de las catecolaminas sintetizado a partir del aminoácido L-tirosina en la sustancia negra.⁵³ Sobre ésta, el enzima tirosina hidroxilasa, incorpora un grupo hidroxilo a su posición *meta*, convirtiéndola en L-DOPA. Posteriormente es descarboxilada por acción de la DOPA-decarboxilasa para dar la dopamina. La dopamina β -hidroxilasa, convierte la dopamina en noradrenalina mediante la introducción de un nuevo grupo hidroxilo en posición β y, finalmente, la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa metila el grupo amino primario para formar la adrenalina (**Figura 1.2**).

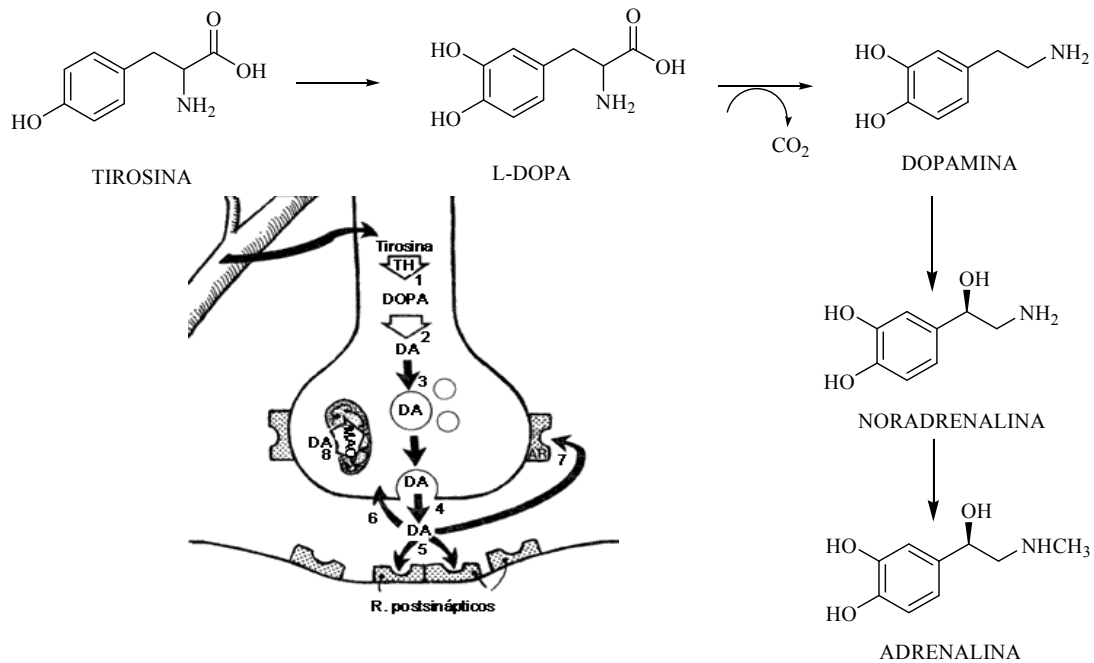


Figura1.2

⁵² Gershon, E. S. *Scientist* 2007, December Suppl. (schizophrenia), 45.

⁵³ Kruk, Z. L.; Pycocok, C. J. *Dopamine; Neurotransmitters and Drugs 2nd ed.*, Croom Helm Ltd.: Kent, 1983, 81.

Existen cuatro vías principales de transmisión dopaminérgica en el cerebro⁵⁴ (**Figura 1.3**):

* El sistema negro-estriatal: las células A9 se proyectan desde la sustancia negra al ganglio basal. Se sabe que anomalías en este sistema provocan trastornos devastadores en lo que al movimiento se refiere, tal y como ocurre en la enfermedad del Parkinson.

* El sistema mesolímbico: sus células A10 están localizadas en el área ventral tegmental (VTA) y se proyectan al núcleo acumbens, tubérculo olfativo, hipocampo y amígdala. Se sabe que el sistema límbico desempeña un papel importante en la memoria y emociones, por lo que su bloqueo causa la aparición de síntomas positivos.

* El sistema mesocortical: al igual que la vía anterior, las células A10 también se encuentran en el VTA proyectando sus axones al núcleo acumbens, tubérculo olfativo, neocórtex y predominantemente al córtex prefrontal. Las regiones prefrontales determinan el comportamiento y pensamiento, en particular, la motivación, el juicio, el razonamiento y el control emocional, de manera que un problema en esta vía de transmisión conduciría a la aparición de síntomas negativos.

* El sistema tuberoinfundibular: sus neuronas A12 se proyectan desde el núcleo del hipocampo a la glándula pituitaria y regulando la función neuroendocrinal, particularmente la liberación de prolactina, por lo que su mal funcionamiento estaría relacionado con un incremento de los niveles plasmáticos de prolactina que, consecuentemente, se refleja en la aparición de galactorrea, ginecomastia, infertilidad, entre otros síntomas.

⁵⁴ Stahl, S. M.; *Psychosis and Schizophrenia; Essential Psychopharmacol.: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press, Cambridge, **1996**, 254.

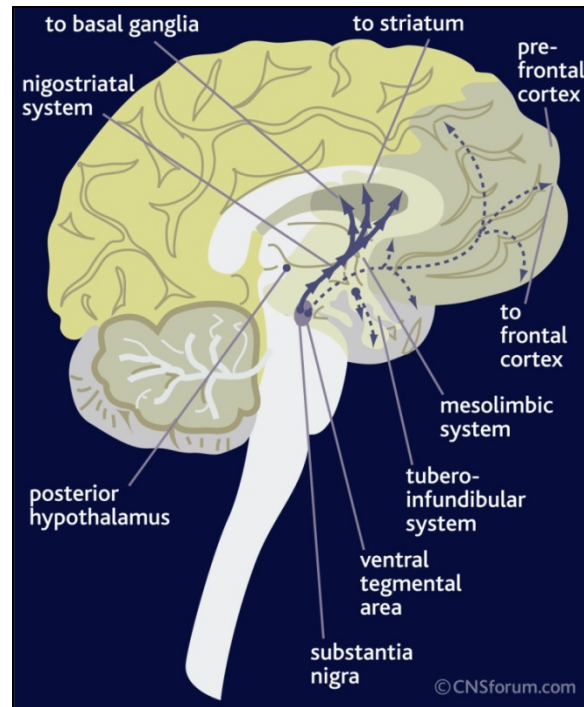


Figura 1.3

1.2.1.2.- Subtipos de receptores de dopamina.

Hasta el momento se han descubierto cinco tipos de receptores de dopamina (**Figura 1.4**) pertenecientes todos ellos a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs).⁵⁵ Estos receptores, se dividen en dos subfamilias en función de su efecto estimulador o inhibidor de la enzima adenilato ciclasa (AC).

⁵⁵ Seeman, P.; Van Tol H. H. M. *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, *15*, 264.

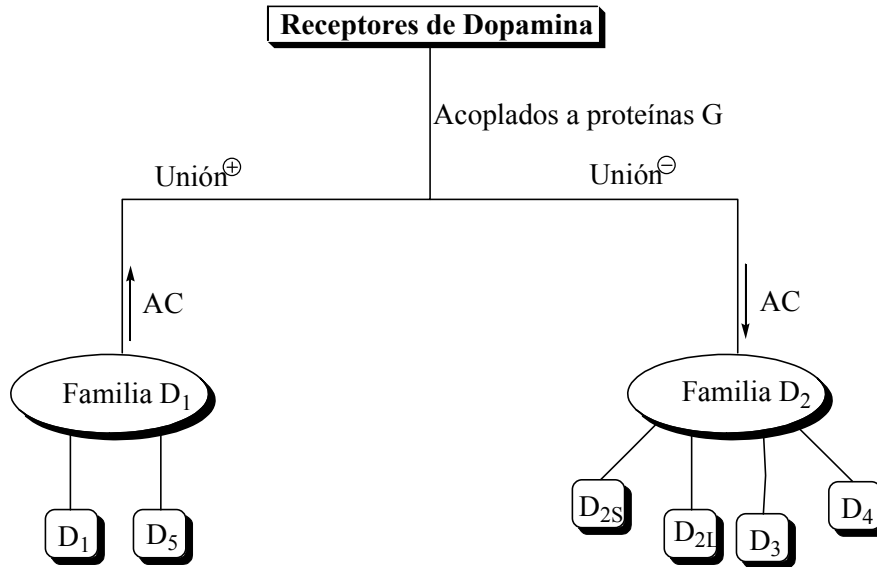


Figura 1.4

La familia de receptores D_1 se caracteriza por su efecto estimulante de la AC cuando se unen a un agonista.⁵⁶ Por el contrario, la estimulación agonista de alguno de los receptores de la familia D_2 inhibe la acción de la AC y por consiguiente produce una disminución de la formación de AMP_C que a su vez, implicará un descenso del efecto biológico como consecuencia de reacciones bioquímicas vía proteína cinasa C (Figura 1.5).⁵⁷

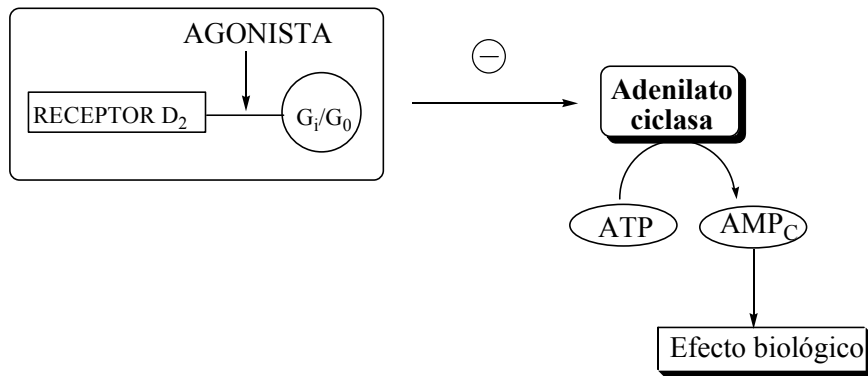


Figura 1.5

Los receptores de dopamina están ampliamente distribuidos en el córtex cerebral y en el sistema límbico (Figura 1.6). Algunos subtipos se encuentran también en otras áreas específicas del cerebro, por ejemplo los receptores D_1 y D_2 están expresados en el cuerpo estriado.

⁵⁶ a) Sedvall, G. ; Farde L. Lancet 1995, 346, 743; b) Crocker A. D. Aust. Prescriber 1994, 17, 17.

⁵⁷ Lullmann, H.; Mohr, K.; Ziegler, A.; Bieger, D. Colours Atlas of Pharmacology. Thieme Publishers, New York, 1993, p.99.

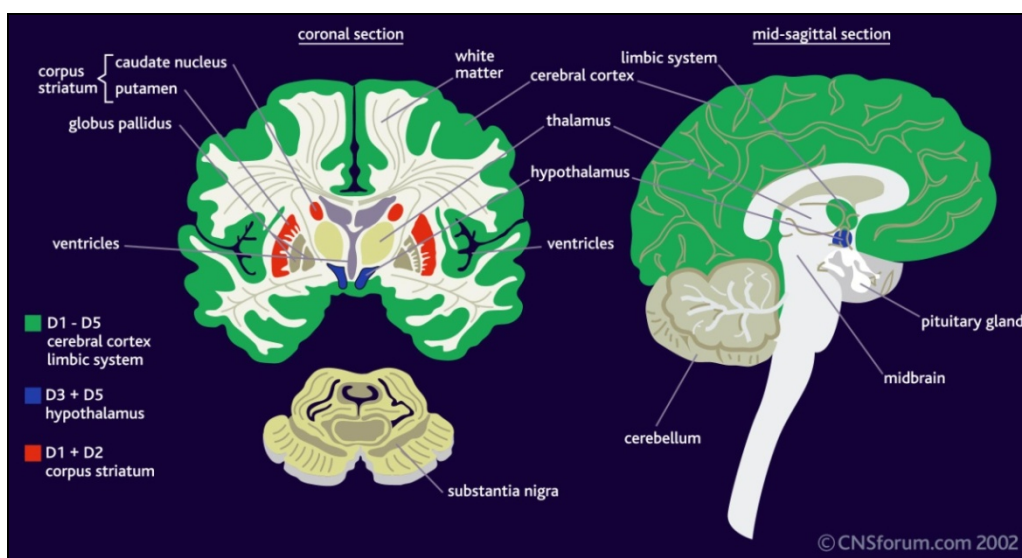


Figura 1.6

1.2.1.3.- Hipótesis dopaminérgica.

El hallazgo de que la **clorpromazina** y el **haloperidol** (Figura 1.7), conocidos por su eficacia clínica en el tratamiento de la esquizofrenia, poseían una elevada afinidad por los receptores D₂ de dopamina, sugirió que la esquizofrenia podría ser un trastorno hiperdopaminérgico.⁵⁸

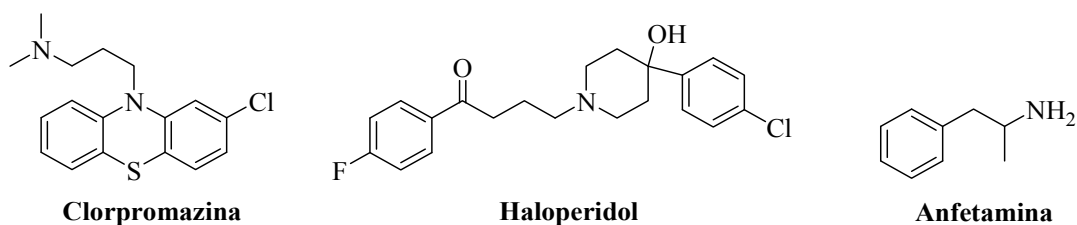


Figura 1.7

Esta teoría, propuesta en 1965, continúa siendo una de las más aceptadas⁵⁹ y postula que los fármacos neurolépticos consiguen su efecto antipsicótico por un bloqueo de los receptores

⁵⁸ a) Snyder, S. H.; Banerjee, S. P.; Yamamura, H. I.; Greenberg, D. *Science* **1974**, *184*, 1243; b) Creese, I.; Buró, D. R.; Zinder, S. H. *Science* **1976**, *192*, 481; c) Sawa, A.; Snyder, S. H. *Science* **2002**, *296*, 692.

⁵⁹ a) Horn, A. S.; Korf, J.; Westering, B. H. C.; (ed) *The neurobiology of dopamine*, Academic Press, London, **1979**; b) Kaiser, C.; Setter, P. E.; Wolf, M. E.; (ed) *Burger's Medicinal Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, Part III, 5th ed, **1994**, 195; c) Seeman, P. *Pharmacol. Rev.* **1980**, *32*, 229; d) Iversen, L. L. *Science* **1975**, *188*, 1084; e) Meltzer, H. Y. *Schizophr. Bull.* **1980**, *6*, 456; f) Horn, A. S.; Snyder, S. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, *68*, 2325; g) Abu-Akel, A. *Medical Hypotheses* **2003**, *60*, 382.

de dopamina. Son numerosos los estudios realizados que corroboran esta teoría,⁶⁰ entre los que cabe destacar:

- * Diferentes estudios realizados con la **anfetamina**⁶¹ (**Figura 1.7**), agonista dopaminérgico indirecto, indicaron que tras repetidas administraciones de ésta aparecían síntomas muy similares a los presentes en algunos esquizofrénicos. En roedores, se comprobó cómo la anfetamina aumenta potencialmente los niveles de dopamina y noradrenalina en el cerebro.
- * Estudios post-mortem, demostraron un aumento en la densidad de receptores dopaminérgicos en el cerebro de pacientes esquizofrénicos no tratados.⁶²
- * Técnicas de PET (tomografía de emisión de positrones), confirmaron un incremento en la densidad de receptores de dopamina en pacientes esquizofrénicos tanto tratados como no tratados, en comparación con los grupos control.⁶³
- * Estudios de imagen RMN han ratificado la hipoactividad del córtex prefrontal en pacientes esquizofrénicos y, tras el tratamiento con antipsicóticos, una mejoría en las funciones prefrontales y subcorticales indicando un aumento en la actividad dopaminérgica.⁶⁴
- * La aplicación de estudios de PET o SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotones) con ligandos D₂ marcados para analizar la liberación de dopamina en cerebro humano vivo ha mostrado que, en la esquizofrenia, particularmente durante un episodio psicótico, existe un incremento en la liberación de dopamina en el estriado.⁶⁵

Sin embargo, la hipótesis del bloqueo dopaminérgico no es suficiente para explicar totalmente este trastorno ya que, en general, los actuales antipsicóticos antagonistas de dopamina no son eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad. Además, la eficacia clínica de estos antipsicóticos aparece mucho más lentamente, y tras un tratamiento crónico, lo cual sugiere que la eficacia clínica de los antagonistas D₂ no es

⁶⁰ a) Seeman, P.; *Synapse* **1987**, *1*, 133; b) Batey, S. R.; (Di Piro J. T.; Talbert R. L.; Hayes P. E.; Yee, G. C.; Posey, L. M.; eds.) *Pharmacotherapy: A Pathophysiological approach*, Elsevier, **1989**, 714.

⁶¹ a) Laurelle, M.; Abi-Dargham, A.; Van Dyck, C. H.; Gil, R.; D'Souza, C. D.; Erdos, J.; McCance, E.; Roseblant, W.; Findango, C.; Zoghbi, S. S.; Baldwin, R. M.; Seibyl, J. P.; Cristal J. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 9235; b) Laurelle, M.; Abi-Dargham, A.; Gil, R.; Kegeles, L.; Innis, R. *Biol. Psychiat.* **1999**, *46*, 56; c) Peleg-Raibstein, D.; Knuesel, I.; Feldon, J. *Behav. Brain. Res.* **2008**, *191*, 190.

⁶² Wong, D. F.; Wagner, H. N. J.; Tune L. E.; Dannals, R. F.; Pearlson, G. D.; Links, J. M.; Tamminga, C. A.; Broussolle, E. P.; Ravert, H. T.; Wilson, A. A.; Thomas Toung, J. K.; Malat, J.; Willians, J. A.; O'Thuama, L. A.; Snyder, S. H.; Kuhar, M. J.; Gjedde, A. *Science* **1986**, *234*, 623.

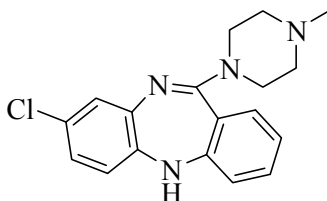
⁶³ Farde, L.; Wisel, F. A.; Nordstrom, A. L.; Sedwal, G. *Psychopharmacol.* **1989**, *99*, S28.

⁶⁴ Alves, F. da Silva.; Figuee, M.; Van Vamelsvoort, T.; Veltman, D.; de Haan, L. *Psychopharmacol. Bull.* **2008**, *41*, 121.

⁶⁵ Abi-Dargham, A.; Rodenhiser, J.; Printz, D.; Zea-Ponce, Y.; Gil, R.; Kegeles, L. S.; Weiss, R.; Cooper, T. B.; Mann, J. J.; Van Heertum, R. L.; Gorman, J. M.; Laurelle, M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2000**, *97*, 8104.

una consecuencia inmediata del bloqueo del receptor D₂ sino que depende de efectos adicionales, como expresión génica (neurogénesis entre otros) que solo ocurren tras tratamientos prolongados.⁶⁶

El descubrimiento de la **clozapina (Figura 1.8)** como antipsicótico eficaz a pesar de ser un débil antagonista de receptores D₂ dopaminérgicos y con elevada afinidad por los receptores 5HT₂, comportándose como agonista inverso de los mismos, evidenció la insuficiencia de esta hipótesis para explicar la totalidad de la etiología de este complejo desorden.



Clozapina

Figura 1.8

El hecho de que la hipótesis del bloqueo de los receptores D₂ de dopamina no es suficiente para justificar la etiología de la esquizofrenia junto con el intento de mejorar los síntomas cognitivos de la esquizofrenia, conduce a la comunidad científica a estudiar la posible implicación de otros subtipos de receptores de dopamina, como el receptor D₃.

Este receptor fue identificado y clonado por primera vez por Sokoloff *et al.*⁶⁷ en 1990, y ha demostrado ser una interesante diana en diferentes patologías del SNC. Aunque su estructura y farmacología son muy similares a la de los receptores D₂, existen diferencias significativas en cuanto al número y localización, concretamente, en el putamen, los receptores D₂ son particularmente abundantes mientras que los D₃ están pobremente representados.⁶⁸ Además, los lugares de unión D₃ y el ARNm que codifica estos receptores están concentrados en áreas límbicas del cerebro asociadas con funciones cognitivas y emocionales.⁶⁹ Debido a esto, el receptor D₃ posee un gran interés en el potencial tratamiento de trastornos neurológicos como la esquizofrenia.⁷⁰

En un intento de probar dicha hipótesis se ha hecho un gran esfuerzo en la búsqueda de ligandos selectivos para los receptores D₃, constituyendo un importante reto en el

⁶⁶ a) Newton, S. S.; Duman, R. S. *CNS Drugs* **2007**, *21*, 715; b) Lewis, D. A.; Lieberman, J. A. *Neuron* **2000**, *28*, 325.

⁶⁷ Sokoloff, P.; Giros, B.; Martres, M. P.; Bouthenet, M. L.; Schwartz, J. C. *Nature* **1990**, *347*, 146.

⁶⁸ Levant, B. *Pharmacol. Rev.* **1997**, *49*, 231.

⁶⁹ a) Joyce, J. N.; Miador-Woodruff, J. H. *Neuropsychopharmacology* **1997**, *16*, 375; b) Shafer, R. A.; Levant, B. *Psychopharmacology* **1998**, *135*, 1; c) Joyce, J. N. *Pharmacol. Ther.* **2001**, *90*, 231.

⁷⁰ Joyce, J. N.; Millan, M. J. *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 917.

descubrimiento de fármacos.⁷¹ Algunos de estos nuevos compuestos se encuentran en Fase clínica o pre-clínica, como por ejemplo el **S-33084**⁷² o el **S-33138** (Figura 1.9), el cual se halla actualmente en ensayos de fase clínica II tras manifestar su eficacia frente a síntomas positivos, negativos y cognitivos, y poseer un buen perfil farmacocinético.⁷³ También ha demostrado no producir efectos secundarios a dosis terapéuticas, a falta de ensayos en Fase IIb.⁷⁴

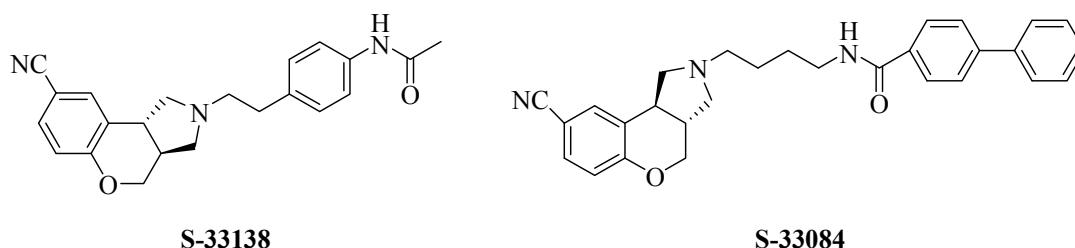


Figura 1.9

En los últimos años existe una tendencia de búsqueda de nuevas estructuras que mejoren los síntomas cognitivos de la esquizofrenia. A este nivel, agonistas del receptor D₁ de DA, como la **dihidrexidina** y el **SKF-81297** (Figura 1.10) han mostrado tener efectos procognitivos en modelos de animales.^{75 76}

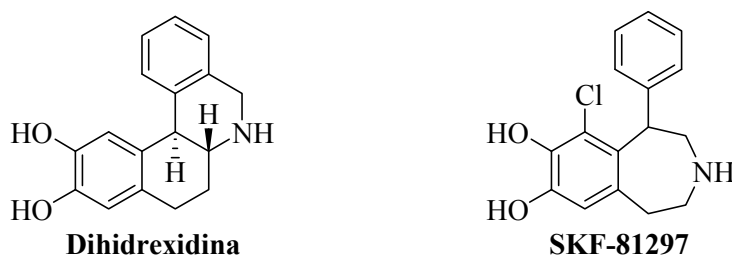


Figura 1.10

⁷¹ a) Boeckler, F.; Gmeiner, P. *Pharmacol. Ther.* **2006**, *112*, 281; b) Luedtkea, R. R.; Mach, R. H. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 643; c) Crider, A. M.; Scheideler, M. A. *Mini Rev. Med. Chem.* **2001**, *1*, 89.

⁷² Millan, M.J.; Gobert, A.; Newman-Tancredi, A.; Lejeune, F.; Cussac, D.; Rivet, J.M.; Audinot, V.; Dubuffet, T.; Lavielle, G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *293*, 1048.

⁷³ Millan, M.J. *Med. Sci.* **2006**, *21*, 434.

⁷⁴ Millan, M.J.; Loiseau, F.; Dekeyne, A.; Gobert, A.; Flik, G.; Cremers, T.I.; Rivet, J-M.; Sicard, D.; Billiras, R.; Brocco, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *324*, 1212.

⁷⁵ Salmi, P.; Isacson, R.; Kull, B. *CNS Drug Rev.* **2004**, *10*, 230.

⁷⁶ Goldman-Rakic, P. S.; Castner, S. A.; Svensson, T. H.; Siever, L. J.; Williams, G. V.; *Psychopharmacol.* **2004**, *174*, 3.

1.2.2.- RECEPTORES DE SEROTONINA.

1.2.2.1.- La serotonina.

La serotonina es un neurotransmisor biosintetizado a partir del aminoácido esencial triptófano en una vía metabólica corta que involucra dos enzimas: la triptófano hidroxilasa (TPH) y la L-aminoácido aromático descarboxilasa (DDC). La reacción mediada por la primera es la etapa limitante de la vía, y en ella el grupo hidroxilo es incorporado a la posición 5 del anillo indólico. De la hidroxilasa existen dos isoformas en la naturaleza: TPH-1, encontrada en varios tejidos, y la TPH-2, que es una isoforma cerebro-específica. Finalmente, la serotonina se obtiene por descarboxilación del 5-hidroxitriptófano, reacción que sucede rápidamente, a medida que el precursor inmediato se encuentra disponible (**Figura 1.11**).

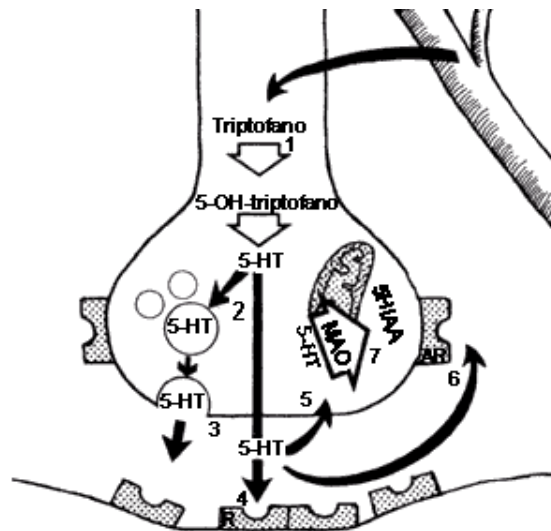
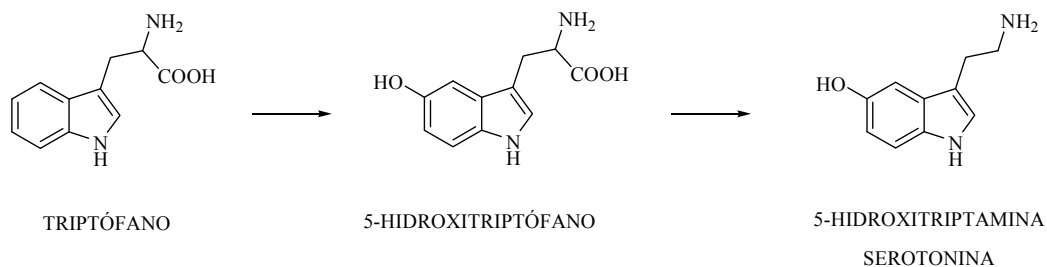


Figura 1.11

Existen dos principales ramas serotoninérgicas en el cerebro que están implicadas en la acción de los fármacos antipsicóticos. Las originadas en el núcleo de Raphe y que se proyectan al ganglio basal, parecen estar vinculadas en trastornos relacionados con una reducción de movimientos asociados a la medicación de algunos antipsicóticos *vía* desinhibición del sistema

dopaminérgico.⁷⁷ Las células que proyectan sus axones al córtex frontal están implicadas en la sintomatología de la esquizofrenia⁷⁸ (Figura 1.12).

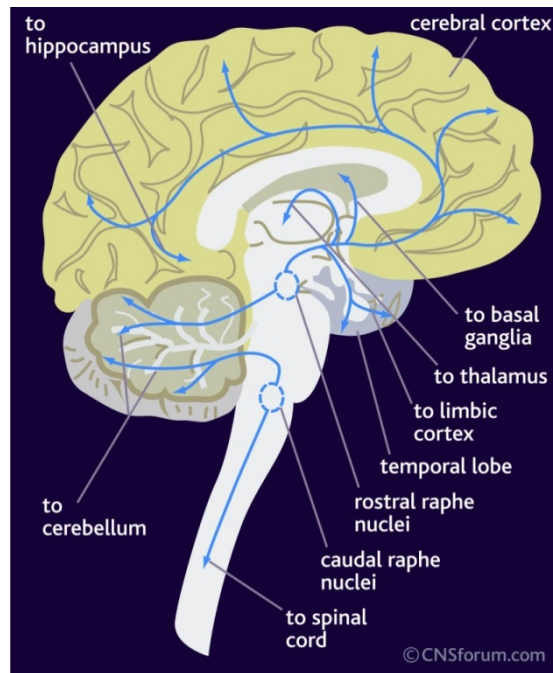


Figura 1.12

1.2.2.2.- Subtipos de receptores de serotonina.

Actualmente se conocen siete familias de receptores de serotonina designados como 5-HT₁₋₇ (Figura 1.13).⁷⁹ La familia de receptores 5-HT₂ se divide en tres subtipos: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, todos ellos acoplados positivamente a proteínas G.

⁷⁷ Kapur, S. *Psychopharmacol.* **1996**, 24, 35.

⁷⁸ Abi-Dargham, A.; Laurelle, M.; Aghajanian, G. K.; Charney, D.; Krystal, J. J. *Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **1997**, 9, 1.

⁷⁹ Barnes, N. M.; Sharp, T. *Neuropharmacol.* **1999**, 38, 1083.

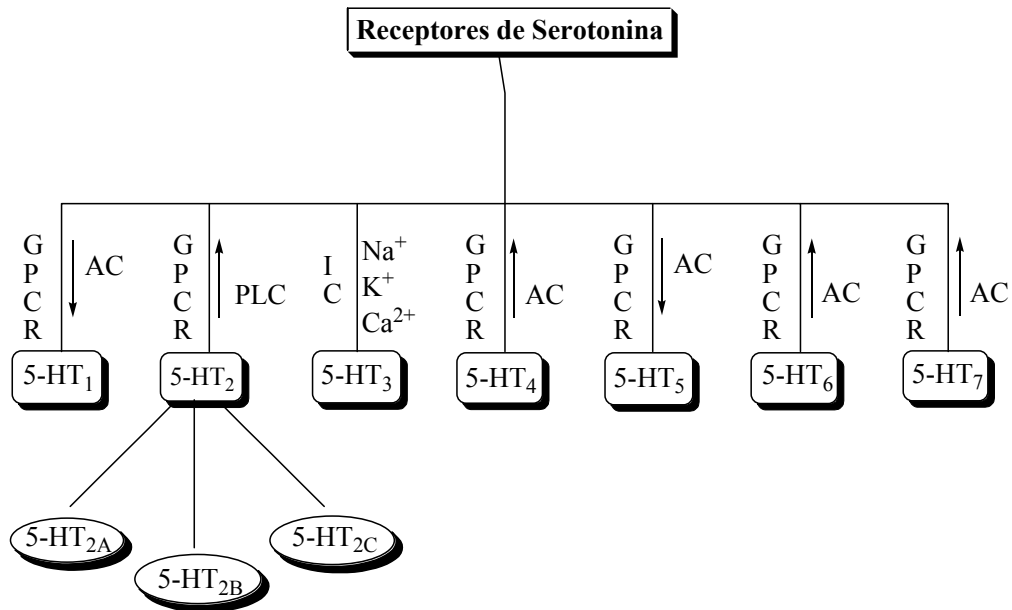


Figura 1.13

Los receptores 5-HT₂ han sido asociados con una activación de la fosfolipasa C (PLC) vía proteína G_q, de modo que su estimulación conllevaría la hidrólisis del fosfoinositol (PI), generándose el 1,4,5-trifosfato de inositol (IP₃) que conduciría al aumento de la acumulación de Ca²⁺ y por lo tanto a una eventual respuesta biológica (Figura 1.14).⁸⁰

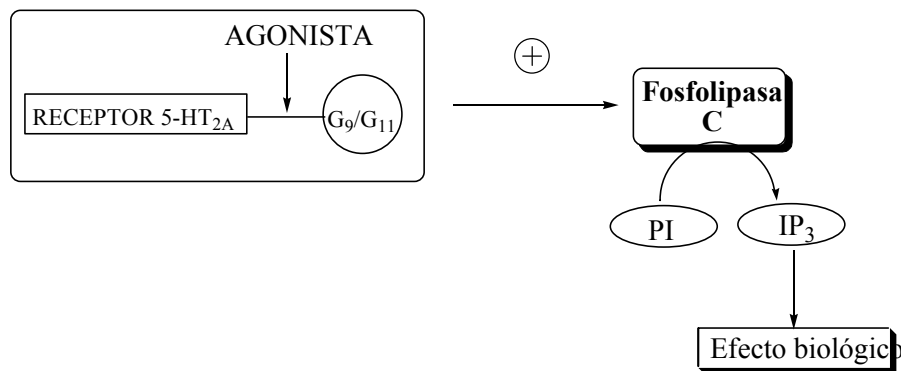


Figura 1.14

Adicionalmente en el caso de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, se ha descrito otro mecanismo por el cual se produce una disminución de los niveles de ácido araquidónico como consecuencia de una estimulación de la fosfolipasa A₂.⁸¹

⁸⁰ Roth, B. L.; Willins, D. L.; Kristiansen, K.; Kroeze, W. K. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79*, 231.

⁸¹ a) Földes, C. C.; Kanterman, R. Y.; Ma, A. L.; Axtdord, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 2187; b) Kaufman, M. J.; Harting, P. R.; Hoffman, B. J. *Neurochem.* **1995**, *64*, 199.

1.2.2.3.- Hipótesis serotoninérgica.

El hecho de que algunos agonistas de receptores de serotonina, como el **LSD**, la **mescalina** o la **bufotenina** (**Figura 1.15**) produjeran síntomas similares a los positivos de la esquizofrenia, como las alucinaciones, condujo a pensar que la serotonina podría estar involucrada en la etiología de la misma.⁸²

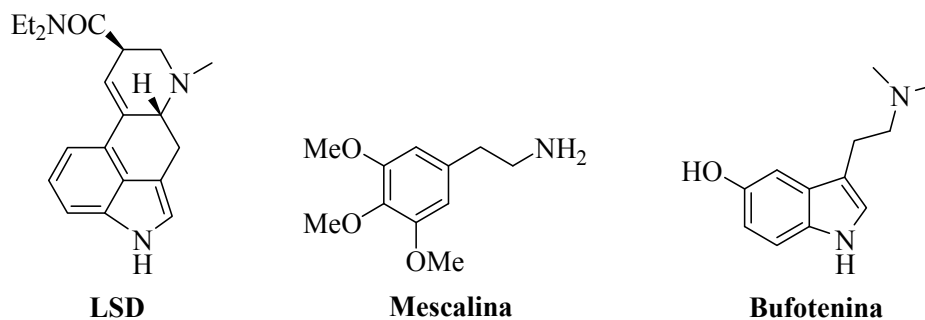


Figura 1.15

Por otra parte, el antipsicótico atípico **clozapina** (**Figura 1.8**) presenta una alta afinidad por los receptores 5-HT₂ como agonista inverso y también una afinidad por los D₂ actuando como antagonista.⁸³ Sin embargo, el hecho de que la clorpromazina, aun teniendo una afinidad similar tanto por los receptores 5-HT₂ como por los D₂, no presente un perfil antipsicótico atípico⁸⁴ ha sugerido que realmente más que las afinidades absolutas para ambos receptores, es la relación 5-HT₂/D₂ (el llamado “*índice de Meltzer*”) la que define un perfil antipsicótico atípico.⁸⁵ Estudios llevados a cabo con antipsicóticos, tales como la **risperidona** o la **olanzapina** (**Figura 1.16**), han mostrado la alta afinidad por este tipo de receptores *in vitro*, además de las diferencias de ocupación de los receptores 5-HT₂/D₂ *in vivo*.⁸⁶

⁸² a) Wooley, D. W.; Shaw, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1934**, *40*, 228; b) Gaddum, J. H.; Hammed, K. A. *Br. J. Pharmacol. Chemoter.* **1954**, *9*, 240; c) Meltzer, H. Y. *Neuropsychopharmacol.* **1999**, *21*, 106.

⁸³ Neyberg, S.; Nakashima, Y.; Nordstrom, A. L.; Hallin, C.; Farde, L. *Br. J. Psychiatry* **1996**, *168*, 40.

⁸⁴ Meltzer, H. Y.; Matsubara, S.; Lee, J. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, *25*, 238.

⁸⁵ Meltzer, H. Y.; Matsubara, S.; Lee, J. C. *J. Psychopharmacol. Bull.* **1989**, *25*, 390.

⁸⁶ a) Neyberg, S.; Hallin, C.; Farde, L. *Neuropsychopharmacol.* **1997**, *16*, 1; b) Pilowski, L. S.; Busatto, G. F.; Taylor, M.; Costa, D. C.; Sharman, T.; Sigmundsson, T.; Elle, P. J.; Nohria, V.; Kerwin, R. W. *Psychopharmacol.* **1996**, *124*, 148; c) Kapur, S.; Zipurski, R. B.; Remington, G.; Jones, C.; DaSilva, J.; Wilson, A. A.; Houle, S. *Am. J. Psychiatry* **1998**, *155*, 921; d) Kapur, S. *Mol. Psychiatry* **1998**, *3*, 135; e) Kessler, R. M.; Ansari, M. S.; Riccardi, P.; Li, R.; Jayathilake, K.; Dawant, B.; Meltzer, H. Y. *Neuropsychopharmacol.* **2005**, *30*, 2283.

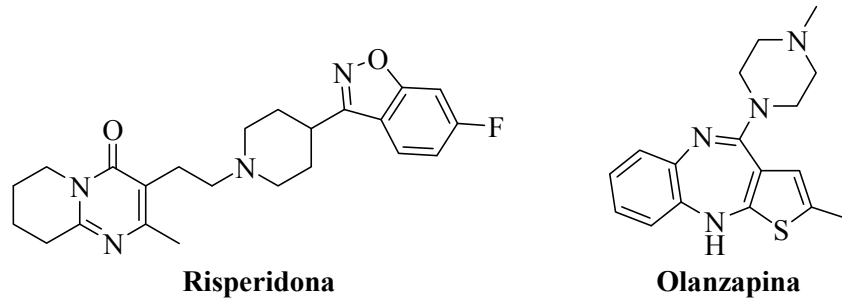


Figura 1.16

El hecho de que el bloqueo de los receptores 5-HT₂ pueda contribuir a la eficacia terapéutica de la clozapina ha renovado el interés por saber el papel que estos receptores puedan tener en la esquizofrenia.⁸⁷ Pero, aunque los nuevos antipsicóticos atípicos poseen menos efectos secundarios, no tratan satisfactoriamente los síntomas negativos y cognitivos, lo que confirma la necesidad de continuar con la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas.

Un gran número de potenciales agentes antipsicóticos que son antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} ha sido evaluado en pacientes con esquizofrenia, proporcionando evidencias de la importancia de este receptor en la actividad antipsicótica.⁸⁸ Además, diversos agonistas 5-HT (fenfluramina, 5-hidroxitriptófano [5-HTP], mCPP y triptófano) algunas veces exacerbaban los síntomas de la esquizofrenia.⁸⁹ Por último, muchos estudios sobre esquizofrenia han demostrado alteraciones en:

- * La neurotransmisión serotoninérgica, medida por las concentraciones de 5-HT y su metabolito el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).
- * La densidad de receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en cerebros post-mortem.
- * Respuestas de comportamiento y hormonales a fármacos serotoninérgicos.
- * Cambios en los receptores 5-HT₂ del córtex de sujetos esquizofrénicos.⁹⁰

Por otro lado, como consecuencia de la observación de la alta afinidad que presentaba la clozapina y de la capacidad de ésta para provocar una “regulación a la baja” del receptor 5-HT₆, el interés por los antagonistas de este receptor está cobrando protagonismo.⁹¹ Estos antagonistas están implicados en mejorar los síntomas cognitivos con potencial utilidad no solo en la

⁸⁷ Lieberman, J. A.; Mailman, R. B.; Duncan, G.; Sikich, L.; Chakos, M.; Nichols, D. E.; Kraus, J. E. *Biol. Psychiatry*, **1998**, *44*, 1099.

⁸⁸ Kapur, S.; Remington, G. *Am. J. Psychiatry* **1996**, *153*, 466.

⁸⁹ Maes, M.; Meltzer, H. Y. *Psychiatry Res.* **1996**, *64*, 147.

⁹⁰ a) Burnertt, P. W. J.; Eastwood, S. L.; Harrison, P. J. *Neuropsychopharmacol.* **1996**, *15*, 443; b) Gurevich, E. V.; Joyce, J. N. *Biol. Psychiatry* **1997**, *42*, 529.

⁹¹ Holenz, J.; Pauwels, P. J.; Diaz, J. L.; Merce, R.; Codony, X.; Buschmann, H. *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 283.

esquizofrenia sino que también en la enfermedad del Alzheimer.⁹² Así, nuevos ligandos como **SB-271046** y **Ro 04-6790** (Figura 1.17) han mostrado poseer la propiedad de mejorar los síntomas cognitivos.

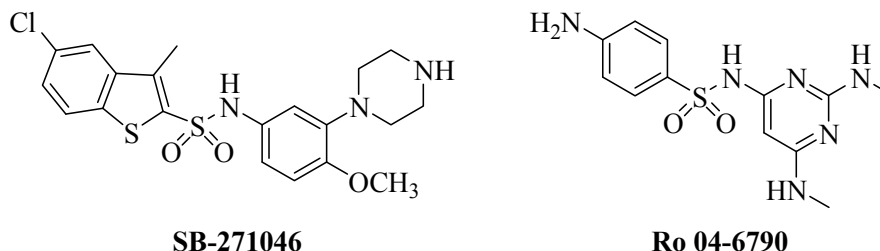


Figura 1.17

Actualmente existen algunos antagonistas 5-HT₆ en fase clínica para el tratamiento del déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia. Podemos mencionar, a modo de ejemplo, el compuesto de Lilly **LY-482318**⁹³ y el antagonista **PRX-07034** (Figura 1.18),⁹⁴ desarrollado por Predix Pharmaceuticals, que tras completar en 2007 los ensayos de Fase Ib⁹⁵ se encuentra en la actualidad en estudios clínicos de Fase II.

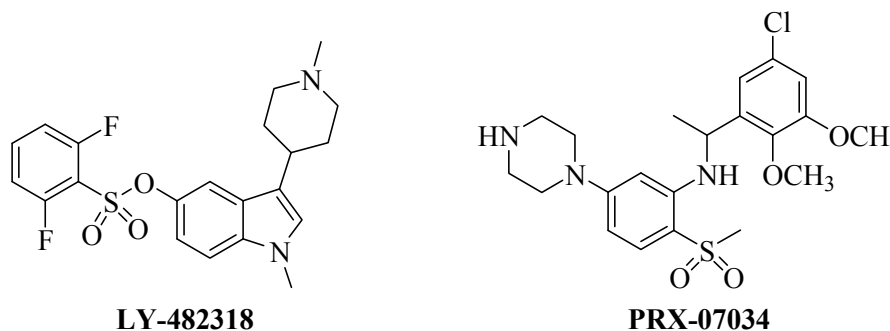


Figura 1.18

A pesar de todo, la utilidad de los antagonistas 5-HT₆ como compuestos que mejoran la actividad cognitiva es todavía objeto de debate.⁹⁶

⁹² Mitchell, E. S.; Neumaier, J. F. *Pharmacol. Ther.* **2005**, *108*, 320.

⁹³ Luedtkea, R. R. *et al.* loc. cit. ref. 71b), pág. 13.

⁹⁴ Fone K. C. *Neuropharmacol.* **2008**, *55*, 1015.

⁹⁵ Halford, J. C. G.; Harrold, J. A.; Boyland, E. J.; Lawton, C. L.; Blundell, J. E. *Drugs* **2007**, *67*, 27.

⁹⁶ a) Lindner, M. D.; Hodges, D. B. Jr.; Hogan, J. B.; Orié, A. F.; Corsa, J. A.; Barten, D. M.; Polson, C.; Robertson, B. J.; Guss, V. L.; Gillman, K. W.; Starrett, J. E. Jr.; Gribkoff, V. K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *307*, 682; b) Pouzet, B.; Didriksen, M.; Arnt, J. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2002**, *71*, 635.

1.2.3.- RECEPTORES DE GLUTAMATO.

1.2.3.1.- El glutamato.

El glutamato o anión carboxilato del ácido glutámico (**Figura 1.19**), es un aminoácido clave en el metabolismo celular, y además el neurotransmisor excitatorio más importante en el sistema nervioso de los mamíferos.

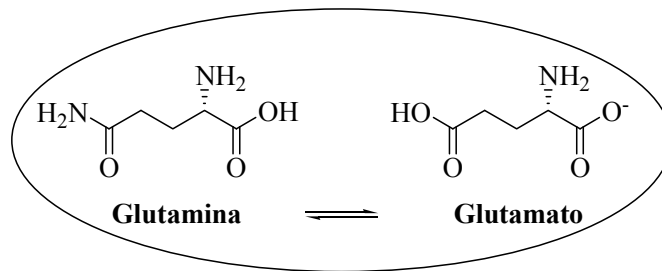


Figura 1.19

En las sinapsis el glutamato se almacena en vesículas. La neurona libera glutamato y, bajo condiciones determinadas, éste activa receptores y debe ser retomado de vuelta a la célula de dos formas (**Figura 1.20**): directamente por recaptación presináptica o mediante recaptación a través de la célula glial que lo transforma en glutamina. La glutamina puede atravesar la membrana para llegar a la neurona y ser tomada por la mitocondria de la neurona presináptica para volver a transformarse en glutamato; con la edad, las neuronas comienzan a morir, pero las células gliales se mantienen en un determinado índice mitótico, lo que altera la concentración de glutamato y por lo tanto lleva a un estado de excitabilidad alterada.

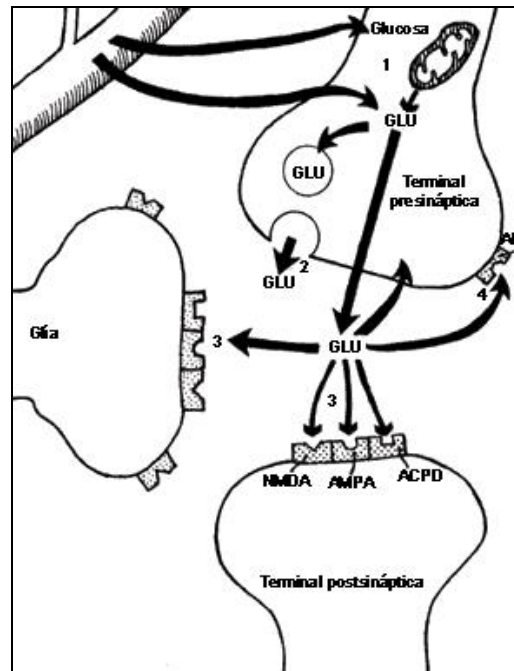


Figura 1.20

1.2.3.2.- Subtipos de receptores de glutamato.

Los receptores de glutamato (GluRs) se clasifican en dos grandes superfamilias:

I. Receptores ionotrópicos (iGluRs):⁹⁷ canales iónicos activados por la unión de un ligando, permeables a Ca^{2+} , Na^+ y K^+ . Estos se han clasificado en tres familias sobre la base de datos farmacológicos y electrofisiológicos:

- * Receptores de α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato (AMPA)
- * Receptores de kainato (KA)
- * Receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA)

II. Receptores metabotrópicos (mGluRs):⁹⁸ receptores acoplados a segundos mensajeros (inositol 3-fosfato, diacilglicerol y AMP cíclico).

Los receptores NMDA son particularmente prominentes en el área CA1 del hipocampo y en las capas superficiales del neocórtex. Los AMPA presentan esa misma localización, mientras que los receptores de kainato tienen predilección especial por las capas profundas del neocórtex y por el área CA3 del hipocampo (Figura 1.21).

⁹⁷ Qian, A.; Johnson, J. W. *Physiol. Behav.* **2002**, *77*, 577.

⁹⁸ Conn, P. J.; Desai, M. A. *Drug Dev. Res.* **1991**, *24*, 207.

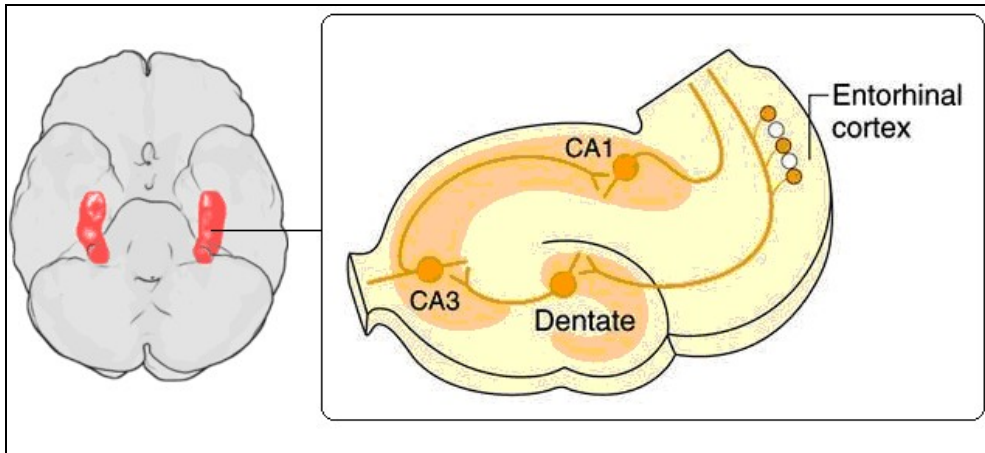


Figura 1.21

1.2.3.3.- Hipótesis glutamatérgica.

Esta hipótesis sugiere que una hipofunción de las neuronas del glutamato (neurotransmisor con mayor poder de excitación en el SNC) está asociada con la patofisiología de la esquizofrenia.⁹⁹ De hecho, diversos trabajos¹⁰⁰ prueban que existe una correlación inversa entre las concentraciones de glutamato en el líquido cerebrospinal y la severidad de los síntomas positivos.¹⁰¹

La evidencia más notable se ha puesto de manifiesto cuando se han administrado antagonistas no competitivos de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) como la **ketamina** y la **fenciclidina (PCP)** (Figura 1.22), apreciándose una exacerbación de los síntomas positivos en pacientes esquizofrénicos.¹⁰²

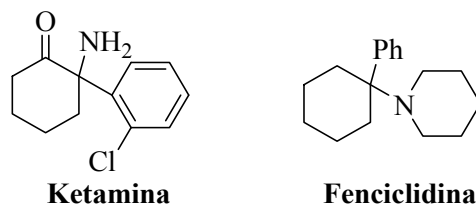


Figura 1.22

⁹⁹ a) Tamminga, C. A. *Crit. Rev. Neurobiol.* **1998**, *12*, 21; b) Avitt, D. C. *Mol. Psychiatry* **1996**, *1*, 16; c) D'Souza, D. C.; Charney, D.; Krystal, J. *CNS Drug Rev.* **1995**, *1*, 227.

¹⁰⁰ Kim, J. S.; Kornhuber, H. H.; Schmid-Burgk, W.; Holzmueller, B. *Neurosci. Lett.* **1980**, *20*, 279.

¹⁰¹ Faustman, W. O.; Bardgett, M.; Faull, K. F.; Pfefferbaum, A.; Csernansky, J. G. *Biol. Psychiatry* **1999**, *45*, 68.

¹⁰² a) Coyle, J. T.; Tsai, G.; Goff, D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**, *1003*, 318; b) Collier, D. A.; Li, T. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *480*, 177; c) Millan, M. J. *Psychopharmacology* **2005**, *179*, 30.

Recientemente, diversos estudios¹⁰³ han reforzado aún más esta teoría hipoglutamatérgica. En ellos, antagonistas del receptor NMDA han reproducido no solo los síntomas positivos de la esquizofrenia en pacientes sanos, sino también los negativos y los cognitivos en pacientes esquizofrénicos. Esta hipótesis se ve afianzada debido a que compuestos como el **LY-404039**,¹⁰⁴ así como su profármaco el compuesto **LY-2140023** (**Figura 1.23**), agonistas selectivos de los receptores metabotrópicos de glutamato 2/3 (mGlu2/3), han mostrado actividad antipsicótica en estudios animales y se encuentran en estudios de Fase III desde marzo de 2011.¹⁰⁵

La gran ventaja del profármaco es que parece no ser responsable de los clásicos efectos secundarios como SEP, incremento de la prolactina o ganancia de peso.¹⁰⁶

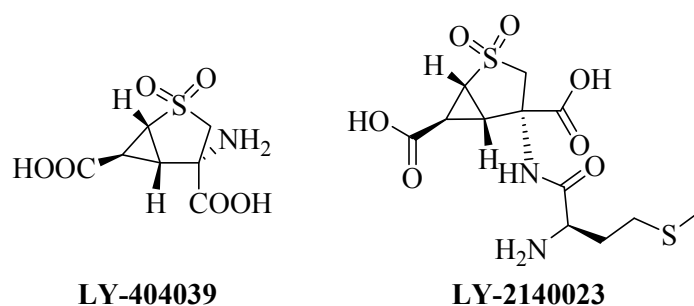


Figura 1.23

González-Maseo *et al.* han dado un paso más en las investigaciones del receptor de glutamato, demostrando que el receptor del glutamato mGluR2 y el de serotonina 5-HT_{2A} se encuentran fisiológicamente unidos uno al otro (**Figura 1.24**), lo que produce una regulación recíproca de sus funciones.¹⁰⁷ Así, agonistas que estimulan los receptores mGluR2 son antipsicóticos mientras que los agonistas 5-HT_{2A}, como por ejemplo los alucinógenos tienen el efecto contrario. Es, por tanto, posible que los efectos neurolépticos del **LY404039** deriven de la reducción de la actividad de los receptores 5-HT_{2A}.

¹⁰³ a) Morris, B. J.; Cochran, S. M.; Pratt, J. A. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2005**, *5*, 101; b) Lane, H. Y.; Huang, C. L.; Lin, C. Y.; Chang, W. H. *Curr. Topics Pharmacol.* **2004**, *8*, 305; c) Natesan, S.; Reckless, G. E.; Barlow, K. B.; Nobrega, J. N.; Kapur, S. *Neuropsychopharmacol.* **2007**, *32*, 1540.

¹⁰⁴ Monn, J. A.; Massey, S. M.; Valli, M. J.; Henry, S. S.; Stephenson, G. A.; Bures, M.; Herin, M.; Catlow, J.; Giera, D.; Wright, R. A.; Johnson, B. G.; Andis, S. L.; Kingston, A.; Schoepp, D. D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 233.

¹⁰⁵ Wong, E.H.F.; Tarazi, F.I.; Shahid, M. *Pharmacol. Ther.* **2010**, *126*, 173.

¹⁰⁶ Patil, S.T.; Zhang, I.; Martenyi, F.; Lowe, S.L. et al. *Nat. Med.* **2007**, *13*, 1102.

¹⁰⁷ Gonzalez-Maseo, J.; Ang, R. L.; Yuen, T.; Chan, P.; Weisstaub, N. V.; López-Giménez, F. F.; Zhou, M.; Okawa, Y.; Callado, L. F.; Milligan, G.; Gingrich, J. A.; Filizola, M.; Meana, J. J.; Sealfon, S. C.; *Nature* **2008**, *452*, 93.

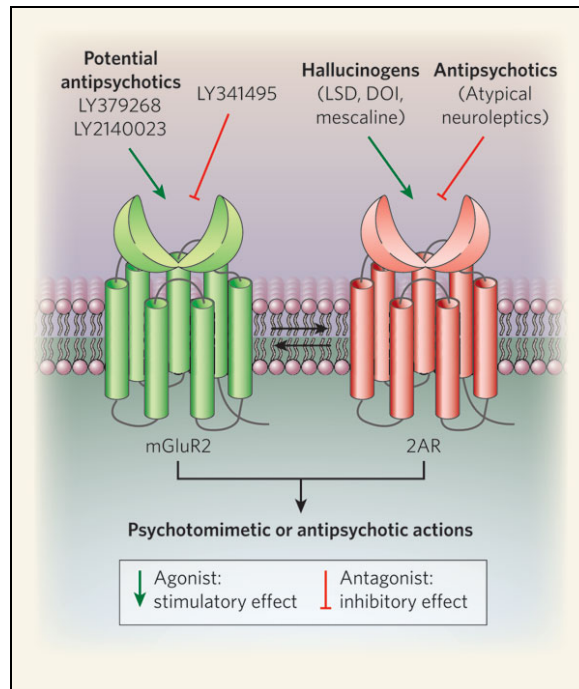


Figura 1.24

La hipótesis de la esquizofrenia basada en una hipofunción del glutamato ha sido estudiada también desde el aspecto clínico y genético. El balance entre el antagonismo de D₂ y la modulación del receptor NMDA¹⁰⁸ puede generar una mejora de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Mientras las nuevas moléculas que activan directamente a los receptores NMDA podrían ser utilizadas en el tratamiento de la esquizofrenia, aquellas que activan indirectamente a los receptores de glutamato pueden generar neurotoxinas y convulsiones. Como ejemplo están los compuestos ALX-5407¹⁰⁹ y SSR504734¹¹⁰ (Figura 1.25).

¹⁰⁸ a) Duncan, G. E.; Moy, S. S.; Lieberman, J. A.; Koller, B. H. *Psychopharmacol.* **2006**, *184*, 190; b) Coyle, J. T. *Cel. Mol. Neurobiol.* **2006**, *26*, 365; c) Kato, T.; Monji, A.; Hashioka, S.; Kanba, S. *Schizophrenia Research* **2007**, *92*, 108.

¹⁰⁹ Harsing, L. G. Jr.; Juranyi, Z.; Gacsalyi, I.; Tapolcsanyi, P.; Czompa, A.; Matyus, P. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1017.

¹¹⁰ Leonetti, M.; Desvignes, C.; Bougault, I.; Souilhac, J.; Oury-Donat, F.; Steinberg, R. *Neuroscience* **2006**, *137*, 555.

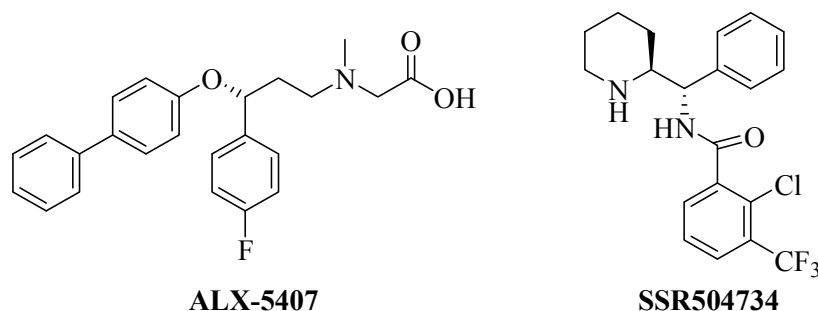
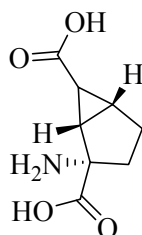


Figura 1.25

Además se han realizado un gran número de estudios¹¹¹ en relación con los receptores metabotrópicos de glutamato, potenciales dianas farmacológicas para el tratamiento de la esquizofrenia.¹¹² El compuesto **LY354740** (Figura 1.26), un agonista selectivo de los receptores metabotrópicos de glutamato 2/3 (mGlu2/3), obtenido por Ely Lilly supuso la primera evidencia clínica de la relación entre el potencial efecto antipsicótico como resultado de la modulación de los receptores glutamatérgicos de tipo II ya que es capaz de revertir el daño inducido por la ketamina en la memoria de pacientes sanos.¹¹³ No obstante, como contrapunto, presenta una baja biodisponibilidad en humanos (de en torno al 3-5%).¹¹⁴



LY354740

Figura 1.26

¹¹¹ a) Rorick-Kehn, L. M.; Johnson, B. G.; Knitowski, K. M.; Salhoff, C. R.; Witkin, J. M.; Perry, K. W.; Griffey, K. I.; Tizzano, J. P.; Monn, J. A.; McKinzie, D. L.; Schoepp, D. D. *Psychopharmacology* **2007**, *193*, 121; b) Pinkerton, A. B.; Cube, R. V.; Hutchinson, J. H.; James, J. K.; Gardner, M. F.; Rowe, B. A.; Schaffhauser, H.; Rodriguez, D. E.; Campbell, U. C.; Daggett, L. P.; Vernier, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1565; c) Jones, C. K.; Eberle, E. L.; Peters, S. C.; Monn, J. A.; Hannon, H. E. *Neuropharmacology* **2005**, *49*, 206; d) Brody, S. A.; Dulawa, S. C.; Conquet, F.; Geyer, M. A. *Mol. Psychiatry* **2004**, *9*, 35.

¹¹² Chavez-Noriega, L. E.; Schaffhauser, H.; Campbell, U. C. *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **2002**, *1*, 261.

¹¹³ Krystal, J. H.; Abi-Saab, W.; Perry, E.; D'Souza, D. C.; Liu, N.; Gueorguieva, R.; McDougall, L.; Hunsberger, T.; Belger, A.; Levine, L.; Breier, A. *Psychopharmacology* (Berl.), **2005**, *179*, 303.

¹¹⁴ Johnson, J. T.; Mattiuz, E. L.; Chay, S. H.; Herman, J. L.; Wheeler, W. J.; Kassahun, K.; Swanson, S. P.; Phillips, D.L. *Drug Metab. Dispos.* **2002**, *30*, 27.

1.2.4.- RECEPTORES DE GABA.

1.2.4.1.- El ácido γ -aminobutírico (GABA).

El GABA (ácido γ -aminobutírico) es un neurotransmisor que regula la excitabilidad de las neuronas junto con el glutamato por ser un inhibidor de la misma. Las neuronas GABAérgicas están localizadas en la corteza, hipocampo y las estructuras límbicas.

El GABA es sintetizado por descarboxilación del glutamato, mediante la enzima glutamato descarboxilasa (GAD). Una vez sintetizado, el GABA es introducido en vesículas y está listo para salir de la neurona presináptica, de manera que, cuando se produce el estímulo nervioso el GABA es liberado de la neurona presináptica y llega hasta la neurona postsináptica donde es reconocido por sus receptores. El GABA que no interacciona con los receptores es recaptado bien sea por la célula presináptica o por las células gliales (**Figura 1.27**).

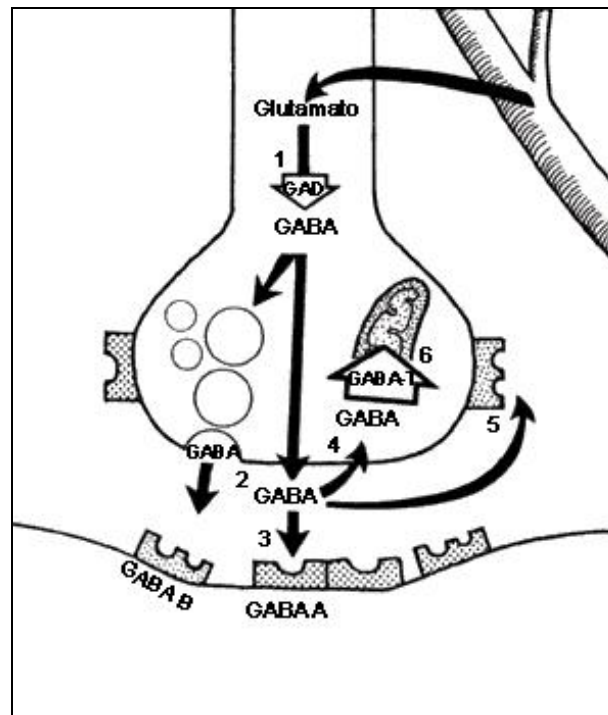


Figura 1.27

1.2.4.2.- Subtipos de receptores GABA.

Se conocen dos tipos de receptores GABA:¹¹⁵

- I. **Receptores ionotrópicos** (GABA_A y GABA_C): estos receptores enlazan el GABA en la parte extracelular del receptor disparando la apertura de un canal de Cl⁻. El receptor GABA_A postsináptico contiene además lugares de unión para una gran

¹¹⁵ a) Matsumoto, R. R. *Brain Res. Rev.* **1989**, 14, 203; b) Semyanov, A. V. *Neurophysiol.* **2002**, 34, 71.

variedad de ligandos como benzodiazepinas, barbitúricos o esteroides. Son inhibidores de la conducción del impulso nervioso. Los receptores GABA_C,¹¹⁶ ubicados en la membrana plasmática de los terminales pre y post sinápticos, están también asociados a un canal de cloruro pero no tienen relación con los receptores benzodiazepínicos.

II. Receptores metabotrópicos (GABA_B): son receptores transmembrana unidos vía proteína G a canales de potasio.¹¹⁷ Se encuentran en el sistema nervioso autónomo central y periférico. Son considerados receptores inhibitorios.

1.2.4.3.- Hipótesis gabaérgica.

El GABA es el mayor neurotransmisor de inhibición en el SNC, siendo muchos de sus efectos opuestos al glutamato, incluyendo su propia acción inhibitoria del mismo. El posible papel del glutamato en la etiología de la esquizofrenia se comenzó a plantear en los años 70, basándose en la regulación gabaérgica de la función neuronal de la dopamina, especialmente en el contexto del papel que desempeña el GABA en la memoria.¹¹⁸

Se ha podido demostrar la disminución de GABA en determinadas zonas como el hipocampo y la amígdala y, además, recientemente, se han encontrado evidencias genéticas que explican determinadas alteraciones de la función gabaérgica en la etiología de la esquizofrenia.¹¹⁹

Aunque estas hipótesis son las más extendidas, existen otras centradas en otros tipos de neurotransmisores como la acetilcolina, endocannabinoides o ampakinas que sugieren la implicación de otros receptores como nuevas dianas farmacológicas en el tratamiento de la esquizofrenia.

1.2.5.- OTROS RECEPTORES.

Además de la necesidad de nuevos antipsicóticos con mejores perfiles de seguridad y eficacia, la aproximación de la expiración de patentes de importantes antipsicóticos supone un reto para la industria farmacéutica. Datos recientes indican que diversos agentes que actúan

¹¹⁶ Enz, R. *Biol. Chem.* **2001**, 382, 1111.

¹¹⁷ Chen, K.; Li, H.; Ye, N.; Zhang, J.; Wang, J. *Brain Res. Bull.* **2005**, 67, 310.

¹¹⁸ Wassef, A.; Baker, J.; Kochan, L. D. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2003**, 23, 601.

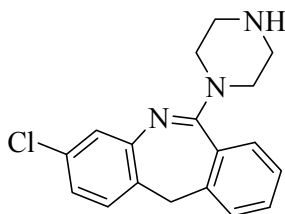
¹¹⁹ a) Akbarian, S.; Huang H. S. *Brain Res. Rev.* **2006**, 52, 293; b) Benes, F. M.; Lim, B.; Matzilevich, D.; Walsh, J. P.; Subburaju, S.; Minns, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, 104, 10164; c) Zhao, X.; Qin, S.; Shi, Y.; Zhang, A.; Zhang, J.; Bian, L.; Wan, C.; Feng, G.; Gu, N.; Zhang, G.; He, G.; He, L. *Schizophr. Res.* **2007**, 93, 374.

sobre nuevas dianas farmacológicas, como los receptores de glutamato metabotrópicos¹²⁰ (anteriormente desarrollados) o los receptores de neuroquininas,¹²¹ podrían representar nuevas clases prometedoras de antipsicóticos, y están siendo actualmente desarrollados por varias compañías farmacéuticas.

1.2.5.1.- Receptores muscarínicos y colinérgicos.

Los pacientes de demencia con cuerpos de Lewy (DLB)¹²² tienen déficits en los niveles colinérgicos que conllevan la aparición de alucinaciones visuales, apatía, agitación, es decir, todos los aspectos fenotípicos de la esquizofrenia. El tratamiento de estos pacientes con inhibidores de la colinesterasa disminuye estos síntomas, lo que conllevaría a una buena actividad antipsicótica.

Como otros ASG, el metabolito desmetilado de la clozapina, la **ACP-104** o *N*-desmetilclozapina (**Figura 1.28**), tiene una actividad agonista parcial de los receptores D₂ de DA y una potente actividad como agonista inverso de los receptores de serotonina 5-HT_{2A}.¹²³ Además de poseer actividad agonista/alostérica parcial sobre los receptores M₁ y M₅, se comporta como un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos tipo M₃. Los estudios clínicos en Fase II, sin embargo, han mostrado la falta de efectividad antipsicótica de este compuesto.



ACP-104

Figura 1.28

Tras el descubrimiento de que las características terapéuticas de la clozapina podían deberse a las propiedades de agonista muscarínico de ACP-104, se comenzaron a realizar

¹²⁰ Patil, S. T.; Zhang, L.; Martenyi, F.; Lowe, S. L.; Jackson, K. A.; Andreev, B. V.; Avedisova, A. S.; Bardenstien, L. M.; Gurovich, I. Y.; Morozova, M. A.; Mosolov, S. N.; Neznanov, N. G.; Reznik, A. M.; Smulevich, A. B.; Tochilov, V. A.; Johnson, B. G.; Monn, J. A.; Schoepp, D. D. *Nature Medicine* **2007**, *13*, 1102.

¹²¹ Spooren, W.; Riemer, C.; Meltzer, H. *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 967.

¹²² Simard, M.; Van Reekum, R. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **2004**, *16*, 409.

¹²³ Lameh, J.; Burstein, E. S.; Taylor, E.; Weiner, D. M.; Vanover, K. E.; Bonhaus, D. W. *Pharmacol. Ther.* **2007**, *115*, 223.

numerosos estudios para desarrollar nuevos antipsicóticos que fuesen agonistas selectivos de este tipo de receptores.¹²⁴

1.2.5.2.- Receptores nicotínicos neuronales.

El hecho de que la nicotina pueda producir una mejora a nivel de los síntomas cognitivos y sensoriales de los pacientes esquizofrénicos condujo al estudio del efecto de la clozapina sobre los receptores nicotínicos, observándose que ésta también puede inducir mejoras cognitivas vía el receptor nicotínico tipo α_7 .¹²⁵

La **isproniclina (Figura 1.29)**, agonista total de los receptores α_7 ,¹²⁶ que mejora los episodios de memoria además de la atención, la velocidad de respuesta y se encuentra en estudios para tratamiento de los síntomas cognitivos de la esquizofrenia.¹²⁷ Los moduladores alostéricos de la función de los receptores nicotínicos, como el **PNU120596 (Figura 1.29)** también pueden tener una actividad potencial sobre los síntomas cognitivos de la enfermedad.¹²⁸ En la actualidad se usa en investigación para modular la regulación colinérgica de la liberación de glutamato y dopamina en el cerebro.¹²⁹

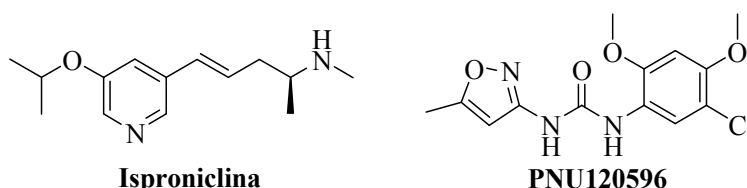


Figura 1.29

1.2.5.3.- Receptor H₃ de histamina.

El estudio de la utilidad terapéutica de la histamina en el tratamiento de la esquizofrenia se remonta a los años 30 aunque con resultados poco concluyentes.¹³⁰ Con el descubrimiento del

¹²⁴ Raedler, T. J.; Bymaster, F. P.; Tandon, R.; Copolov, D.; Dean, B. *Molecular Psychiatry* **2007**, *12*, 232.

¹²⁵ Singhal, S. K.; Zhang, L.; Morales, M.; Oz, M. *Neuropharmacology* **2007**, *52*, 387.

¹²⁶ Gatto, G. J.; Bohme, G. A.; Caldwell, W. S.; Letchworth, S. R.; Traina, V. M.; Obinu, M. C.; Laville, M.; Reibaud, M.; Pradier, L.; Dunbar, G.; Bencherif, M. *CNS Drug Rev.* **2004**, *10*, 147.

¹²⁷ a) Dunbar, G. C.; Inglis, F.; Kuchibhatla, R.; Sharma, T.; Tomlinson, M.; Wamsley, J. J. *Psychopharmacol.* **2007**, *21*, 171; b) Owen, R. T.; Serradell, N.; Rosa, E. *Drugs Fut.* **2008**, *33*, 197.

¹²⁸ Arneric, S. P.; Holladay, M.; Williams, M. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *74*, 1092.

¹²⁹ Livingstone, P.; Srinivasan, J.; Kew, J.; Dawson, L.; Gotti, C.; Moretti, M.; Shoaib, M.; Wonnacott, S. *The European journal of neuroscience.* **2009**, *29*, 539.

¹³⁰ Hoffer, A.; Parsons, S. *Can. Med. Assoc. J.* **1955**, *72*, 352.

receptor de histamina H₃¹³¹ y el desarrollo de antagonistas selectivos de estos receptores de proteínas G, se estableció, mediante modelos animales, que nuevos compuestos como **JNJ-10181457** podrían ser fármacos potenciales en el tratamiento de la disfunción cognitiva relacionada con la esquizofrenia. Otros compuestos que parecen mostrar esta propiedad son **GSK189254**¹³² y **tiprolisant (BF2649)**¹³³ que se encuentran en estudios clínicos de Fase II desde marzo de 2011 y junio de 2010, respectivamente (**Figura 1.30**).

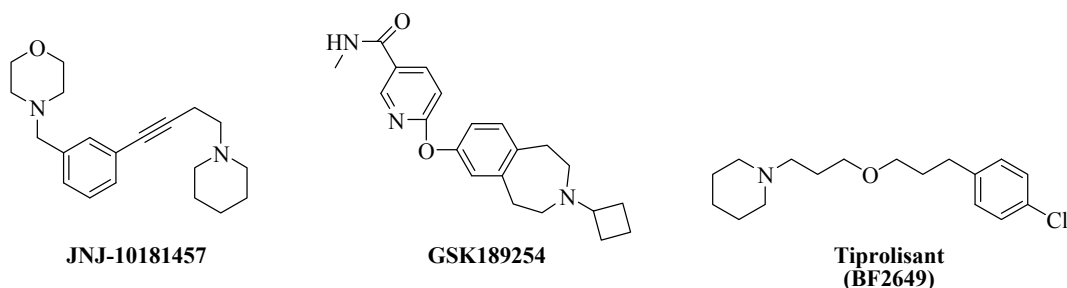


Figura 1.30

1.2.5.4.- Otras dianas.

En la actualidad también se están estudiando compuestos antagonistas del receptor de neurokininas NK₃¹³⁴ para el tratamiento de la esquizofrenia, sobresaliendo el **talnetant**¹³⁵ (antagonista NK₃, **Figura 1.31**), que se ya ha superado con éxito los ensayos de Fase II para su uso en esta enfermedad mostrando eficacia frente a los síntomas positivos, negativos y cognitivos con una baja incidencia de efectos adversos.¹³⁶

Compuestos cannabinoides¹³⁷ como **AVE-1625** y **SLV-319** (**Figura 1.31**) también están siendo investigados.

¹³¹ Bonaventure, P.; Letavic, M.; Dugovic C.; Wilson, S.; Aluisio, L.; Pudiak, C.; Lord, B.; Mazur, C.; Kamme, F.; Nishino, S.; Carruthers, N.; Lovenberg, T. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 1084.

¹³² Medhurst, A. D.; Atkins, A. R.; Beresford, I. J.; Brackenborough, K.; Briggs, M. A.; Calver, A. R.; Cilia, J.; Cluderay, J. E.; Crook, B.; Davis, J. B.; Davis, R. K.; Davis, R. P.; Dawson, L. A.; Foley, A. G.; Gartlon, J.; Gonzalez, M. I.; Heslop, T.; Hirst, W. D.; Jennings, C.; Jones, D. N.; Lacroix, L. P.; Martyn, A.; Ociepka, S.; Ray, A.; Regan, C. M.; Roberts, J. C.; Schogger, J.; Southam, E.; Stean, T. O.; Trail, B. K.; Upton, N.; Wadsworth, G.; Wald, J. A.; White, T.; Witherington, J.; Woolley, M. L.; Worby, A.; Wilson, D. M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *321*, 1032.

¹³³ Ligneau, X.; Landais, L.; Perrin, D.; Piriou, J.; Uguen, M.; Denis, E.; Robert, P.; Parmentier, R.; Anaclet, C.; Lin, J. S.; Burbán, A.; Arrang, J. M.; Schwartz, J. C. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 1215.

¹³⁴ Meltzer, H.; Prus, A. *Drug Discov. Today: Ther. Strategies* **2006**, *3*, 555.

¹³⁵ De la Flor, R.; Dawson, L.A. *Neuropharmacol.* **2009**, *56*, 342.

¹³⁶ Evangelista, S. (2005) *Curr. Opin. Invest. Drug* **6**, 717.

¹³⁷ a) Smesny, S.; Rosburg, T.; Baur, K.; Rudolph, N.; Sauer, H. *Neuropsychopharmacol.* **2007**, *32*, 2067; b) Koethe, D.; Llenos, I. C.; Dulay, J. R.; Hoyer, C.; Torrey, E. F.; Leweke, F. M.; Weis, S. *J. Neural Transm.* **2007**, *114*, 1055; c) Zavitsanou, K.; Garrick, T.; Huang, X. F. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2004**, *28*, 355; d) Emrich, H. M.; Leweke, F. M.; Schneider, U. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1997**, *56*, 803; e) Poncelet, M.; Barnouin, M. C.; Breliere, J. C.; Le Fur, G.; Soubrie, P. *Psychopharmacol.* **1999**, *144*, 144.

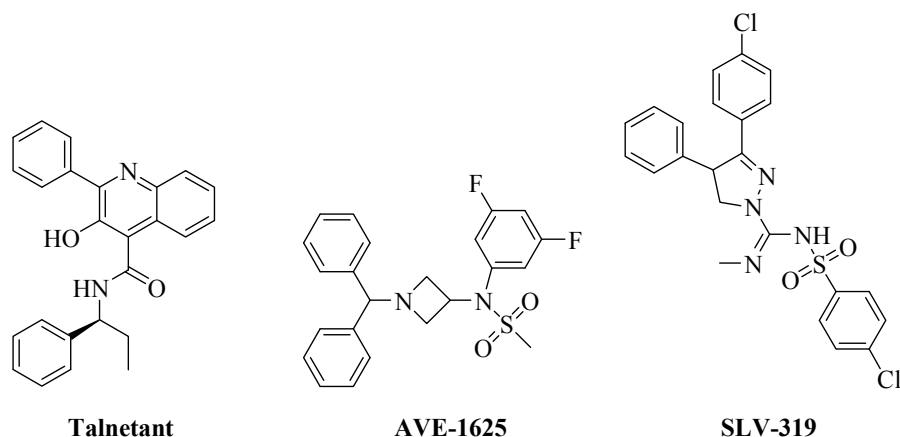


Figura 1.31

1.3.- TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA.

Actualmente, los antipsicóticos pueden estructurarse en tres grandes grupos:

- Antipsicóticos *típicos* o de primera generación (APG).
- Antipsicóticos *atípicos* o de segunda generación (ASG).
- Antipsicóticos modulares o agonistas parciales del receptor de DA.

1.3.1.- ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN O ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS (APG).

El descubrimiento de que la clorpromazina tenía propiedades antagonistas al unirse al receptor de dopamina, dio lugar al descubrimiento de un gran número de compuestos con un mecanismo de acción similar (antagonistas de los receptores D₂ de dopamina).¹³⁸ Forman parte de este grupo fenotiazinas (perfenazina, flufenazina...), tioxantenos (flupentixol...), butirofenonas (haloperidol, pimozida...), benzamidas sustituidas (sulpirida, amisulprida), dihidroindolonas (molindona) y dibenzoxazepinas (loxapina). El tratamiento con APG estuvo asociado con el desarrollo de los efectos extrapiramidales (EPS) y de la discinesia tardía en un 20% aproximadamente de los pacientes. Además, otros efectos adversos como la hipotensión o la secreción de prolactina fueron incrementados por estos APG.¹³⁹

¹³⁸ Richtand, N. M.; Welge, J. A.; Logue, A. D.; Keck, P. E.; Strakowski, S. M.; McNamara, R. K. *Neuropsychopharmacol.* **2007**, *32*, 1715.

¹³⁹ Hamner, M. B.; Arana, G. W. *CNS Drugs* **1998**, *10*, 209.

Así, mientras efectivamente todos los APG controlaban los síntomas positivos de la esquizofrenia, no trataban, e incluso en algún caso empeoraban, los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad. De esta forma, los APG no son fármacos de primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia, y debido a su limitada eficacia, se abrió una nueva ventana para desarrollar nuevos agentes más eficaces y tolerables.

1.3.2.- ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN O ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (ASG).

Debido a la evidencia de que la reducción en la neurotransmisión de DA llevada a cabo por los antipsicóticos era beneficiosa en el tratamiento de la esquizofrenia, se realizaron numerosos estudios¹⁴⁰ con el fin de desarrollar nuevos fármacos que disminuyesen el nivel de DA pero causando menos EPS.

Los antipsicóticos *atípicos*, por definición, se diferencian de los antipsicóticos típicos en que producen significativamente menos síntomas extrapiramidales y en que tienen riesgo de producir discinesia tardía en poblaciones clínicamente vulnerables a dosis que producen un control similar de la psicosis.¹⁴¹ Los antipsicóticos *atípicos* se diferencian de los clásicos en sus mecanismos de acción aunque no todos comparten el mismo mecanismo. Estos agentes aumentan la liberación de dopamina y acetilcolina corticales, así como presentan una amplia variedad de efectos sobre el sistema glutamatérgico no compartidos por los antipsicóticos típicos. Muchos ASG, pero no todos, mejoran la función cognitiva, lo que puede ser su mayor ventaja con respecto a la eficacia.¹⁴²

La **clozapina**, el prototipo de estos ASG, mejora los delirios y las alucinaciones en pacientes que no responden a la terapia con otros antipsicóticos, y reduce el riesgo de suicidio. El uso de la clozapina, sin embargo, está limitado por su toxicidad, ya que produce agranulocitosis,¹⁴³ por lo que es necesaria la monitorización de los pacientes. Los antipsicóticos atípicos posteriores a ella, como la **risperidona**,¹⁴⁴ **ziprasidona**,¹⁴⁵ **zotepina**,¹⁴⁶ **olanzapina**, **loxapina**, **asenapina** y **sertindol**¹⁴⁷ (**Figura 1.32**), presentan la ventaja de no producir agranulocitosis a dosis terapéuticas, pero sí otros efectos secundarios probablemente debido a su

¹⁴⁰ Talkovski, M. E.; Bamne, M.; Mansour, H.; Nimgaonkar, V. L. *Schizophr. Bull.* **2007**, *33*, 1071.

¹⁴¹ Wagstaff, A. J.; Bryson, H. M. *CNS Drugs* **1995**, *4*, 370.

¹⁴² McGurk, S. R. *J. Clin. Psychiatry* **1999**, *60*, 24.

¹⁴³ Krupp, P.; Barnes, P. *Br. J. Psychiatry* **1992**, *160*, 38.

¹⁴⁴ Janssen, P. A.; Niemegeers, C. J.; Awouters, F.; Schellekens, K. H.; Megens, A. A.; Meert, T. F. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1988**, *244*, 685.

¹⁴⁵ Davis, R.; Markham, A. *CNS Drugs* **1997**, *8*, 153.

¹⁴⁶ Prakash, A.; Lamb, H. M. *CNS Drugs* **1998**, *9*, 153.

¹⁴⁷ a) Fritze, J.; Bandelow, B. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* **1998**, *2*, 265; b) Rampe, D.; Murawsky, M. K.; Grau, J.; Lewis, E. W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *286*, 788.

afinidad por otros receptores.¹⁴⁸ Dichos efectos colaterales van desde un aumento de peso (por bloqueo de los receptores 5-HT_{2C}), hipotensión postural y vértigo (por bloqueo de los receptores adrenérgicos α₁), sequedad bucal (por bloqueo de los receptores muscarínicos M₁) y sedación (por bloqueo de los receptores adrenérgicos α₁ y de los histamínicos H₁).

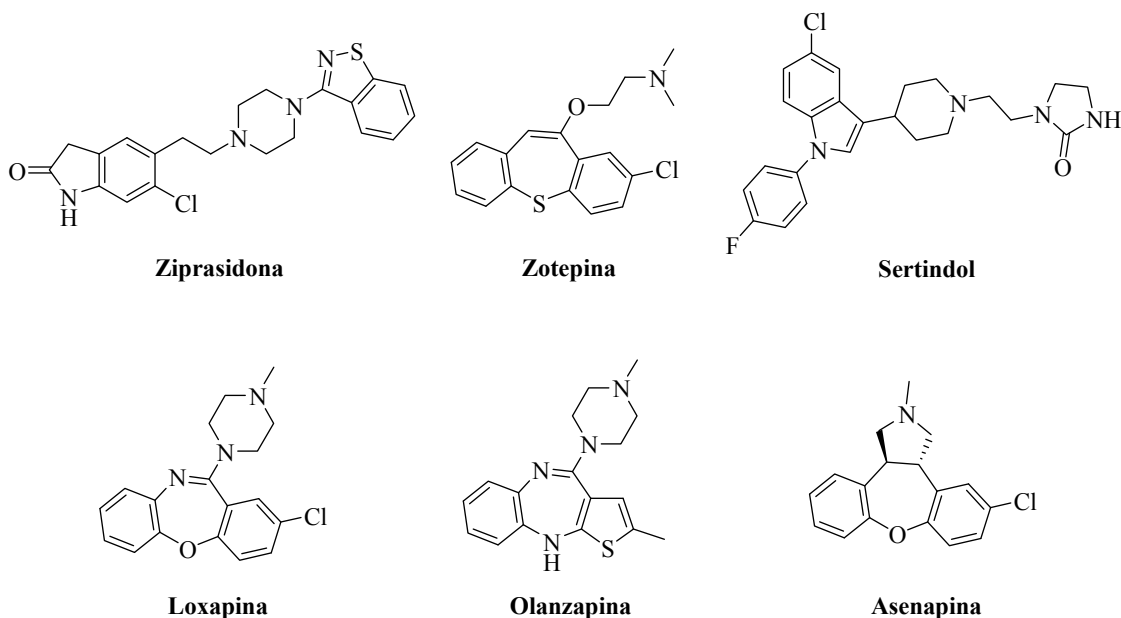


Figura 1.32

Los antipsicóticos atípicos combinan su afinidad por los receptores D₂ con la afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{2A}, y se caracterizan por no inducir EPS y por su mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2A} que por los D₂.^{149,150} Así, Meltzer y colaboradores han propuesto la relación de pK_i 5-HT_{2A}/D₂ (*índice de Meltzer*) como valor predictivo de la potencial inducción de EPS, considerando que un valor de esta relación >1.12 permite asignar al compuesto un perfil de antipsicótico atípico; el haloperidol, un antipsicótico típico clásico, tiene un valor del índice de Meltzer de 0.93 (Figura 1.33).¹⁵¹

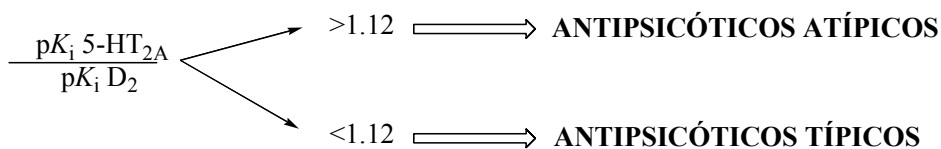


Figura 1.33

¹⁴⁸ a) Cunningham Owens, D. G. *Drugs* 1996, 51, 895; b) Wirshing, D. A.; Wirshing, W. C.; Kysar, L.; Berisford, M. A.; Goldsteing, D.; Pahsdag J.; Mintz, J.; Marder, S. R. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 358.

¹⁴⁹ Loc. cit. ref. 87-89, pág. 18.

¹⁵⁰ Lowe III, J. A. *Curr. Med. Chem.* 1994, 1, 50.

¹⁵¹ Kapur, S. *et al.* loc. cit. ref. 88, pág. 18.

Un efecto que está siendo evaluado actualmente es la influencia negativa de los antagonistas dopaminérgicos en el síndrome de las piernas inquietas (SPI), ya que parece, por estudios recientes, que éste es más severo y persistente en los pacientes tratados con estos antipsicóticos.¹⁵²

1.3.3.- ANTIPSICÓTICOS MODULARES O AGONISTAS PARCIALES DEL RECEPTOR DE DOPAMINA.

Un agonista parcial de dopamina puede, teóricamente, modular la neurotransmisión dopaminérgica, ya que puede actuar como antagonista sobre receptores de DA postsinápticos del sistema mesolímbico y como agonista sobre los receptores presinápticos de DA.

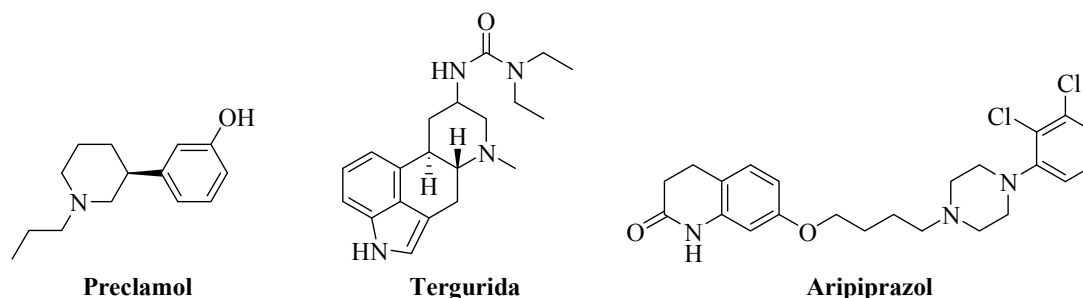


Figura 1.34

El primer agonista parcial ensayado clínicamente fue el **preclamol**¹⁵³ (Figura 1.34), el cual produjo una mejora en el tratamiento de la esquizofrenia, en relación el placebo, durante la primera semana de terapia. Sin embargo, su eficacia fue disminuyendo a medida que se iba prolongando el tratamiento. Otros agonistas parciales de DA, como la **tergurida**¹⁵⁴ (Figura 1.34), tienen eficacia antipsicótica aunque limitada en ensayos clínicos.

El descubrimiento del **aripiprazol**¹⁵⁵ (Figura 1.34) supuso un punto de inflexión en el tratamiento con antipsicóticos desde la aparición de la clozapina y, de hecho, habitualmente se le denomina *antipsicótico de tercera generación*, ya que además de tratarse de un compuesto estructuralmente único, posee un mecanismo de acción característico ya que actúa como agonista parcial D₂ de dopamina y como agonista total del receptor 5-HT_{1A} de serotonina.¹⁵⁶

¹⁵² Kang, S. G. et al.; Prog. NeuroPsychopharmacol. Biol. Psychiatry **2007**, 31, 1078.

¹⁵³ Tamminga, C. A. *J. Neural Transm.* **2002**, 109, 411.

¹⁵⁴ Benkert, O.; Muller-Siecheneder, F.; Wetzel, H. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1995**, 5, 43.

¹⁵⁵ Kikuchi, T.; Tottori, K.; Uwahodo, Y.; Hirose, T.; Miwa, T.; Oshiro, Y.; Morita, S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 274, 329.

¹⁵⁶ Buckley, P. F.; *Drugs Today* **2005**, 41, 5; b) Swainston, H. T., Perry, C. M. *Drugs.* **2004**, 64, 1715.

Tal y como se esperaba, el aripiprazol estabiliza la neurotransmisión dopaminérgica por actuar como un antagonista sobre los receptores D₂ funcionalmente hiperdopaminérgicos y como agonista D₂ en los estados hipodopaminérgicos. Las interacciones adicionales con otros receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos e histamínicos pueden contribuir en la eficacia de este nuevo antipsicótico.¹⁵⁷

Los agonistas parciales de dopamina, como el aripiprazol, representan una nueva generación de antipsicóticos potenciales cuya eficacia pone en duda que el antagonismo del receptor 5-HT_{2A} (hipótesis neuroquímica de la serotonina) sea un punto crítico en la eficacia de los ASG.

En resumen, la generación de fármacos antipsicóticos *atípicos* ha supuesto un avance muy beneficioso para el tratamiento de la esquizofrenia pero éstos están asociados a una variedad de efectos secundarios entre los que se incluyen variaciones en parámetros hematológicos (glucosa o lípidos), diabetes, ganancia de peso e incremento del intervalo QT.¹⁵⁸ Es por esto que el diseño de nuevos agentes antipsicóticos en la actualidad se centra especialmente en la mejora de todos estos efectos colaterales.

1.4.- CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS.

La gran variedad de los trastornos psiquiátricos y de los medicamentos empleados en su tratamiento, ha dado lugar a diversas clasificaciones. Una de las más clásicas es la desarrollada por los profesores Delay y Deniker que diferencian cuatro tipos de fármacos psicótropos:

- 1) Psicolépticos: son sedantes y depresores psíquicos que reducen el psiquismo y la actividad mental. Se encuentran en este grupo:

Hipnóticos

Neurolépticos (antipsicóticos)

Tranquilizantes (ansiolíticos)

- 2) Estimulantes psíquicos

Antidepresores

Timoanalépticos (estimulan el humor deprimido)

Timeréticos (excitan el humor)

¹⁵⁷ Davies, M. A.; Sheffler, D. J.; Roth, B. L. *CNS Drug Rev.* **2004**, *10*, 317.

¹⁵⁸ Vohora, D. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **2007**, *8*, 531.

Psicoestimulantes

- 3) Psicodislépticos
- 4) Psicoreguladores

La clasificación de los neurolépticos, también conocidos actualmente como antipsicóticos, debido a la falta de especificidad que presentan, se basa fundamentalmente en su estructura química ya que existen pocas diferencias en sus efectos farmacológicos. De este modo, se pueden englobar en seis grupos:

- a) Derivados tricíclicos
- b) Derivados indólicos
- c) Benzamidas
- d) Butirofenonas y compuestos relacionados
- e) 4-(Benzoisoxazolil)piperidinas
- f) Otros neurolépticos

1.4.1.- ANTIPSICÓTICOS TRICÍCLICOS.

Su estructura química está formada por un sistema tricíclico fusionado linealmente, con un sustituyente aminoalquílico en su anillo central. Dicho anillo suele estar constituido por seis o siete átomos, y un aumento o disminución en dicho número de átomos hace que su actividad disminuya o incluso desaparezca por completo. Dependiendo de cuál sea el sistema tricíclico tendremos varias clases distintas:

1.4.1.1.- Derivados de la fenotiazina.

El prototipo de este grupo es la **clorpromazina (Figura 1.2)**, primer fármaco empleado (1951) como agente eficaz en el tratamiento de trastornos psíquicos. Este grupo de fármacos no son antagonistas selectivos de los receptores de la dopamina sino que actúan también a nivel de otros receptores.

El farmacóforo (**Figura 1.35**) de este grupo está constituido por el heterociclo de fenotiazina, una amina terciaria y una cadena de tres átomos de carbono que conecte ésta con el nitrógeno del anillo fenotiazínico también necesarias para la actividad.

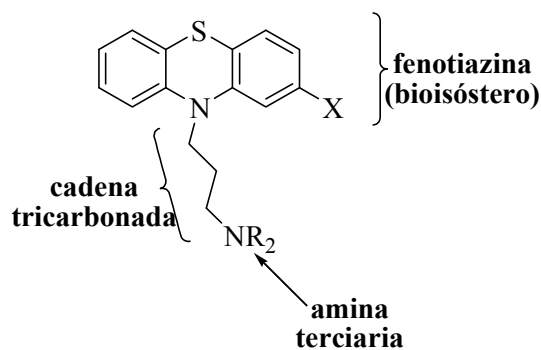


Figura 1.35

La presencia de un sustituyente electronegativo en posición 2 del anillo de la fenotiazina, potencia la actividad antipsicótica: $X = \text{SO}_2\text{NR}_2 > \text{CF}_3 > \text{COCH}_3 > \text{Cl}$.

Tres carbonos es el tamaño óptimo de la cadena carbonada para el bloqueo de receptores de dopamina y la actividad antipsicótica (**Figura 1.36**). Si se acorta dicha cadena a dos carbonos, aumenta la afinidad por los receptores histamínicos del SNC.

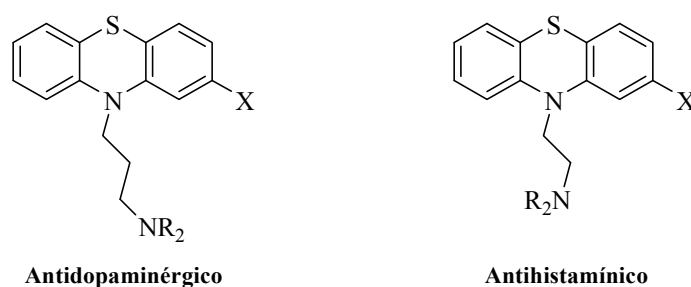



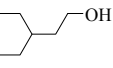

Figura 1.36

La amina terciaria nos permite hablar de tres subclases de fenotiazinas: alifáticas, piperidínicas y piperazínicas, con diferencias marcadas en lo que a perfil terapéutico se refiere:

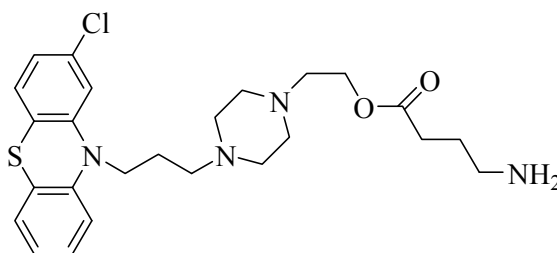
- Potencia antipsicótica y frecuencia de EPS: piperazinas > piperidinas > alifáticas.
- Sedación: alifáticas = piperidinas = piperazinas.
- Hipotensión: alifáticas > piperidinas > piperazinas.

En la terapia antipsicótica actual existen fármacos de las tres subclases:

Tabla 1.2. Principales representantes fenotiazínicos.

Fenotiazinas alifáticas y piperidínicas			Fenotiazinas piperazínicas		
Compuesto	R	X	Compuesto	R	X
CLOPROMAZINA	$(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Cl	PROCLORPERAZINA	CH ₃	Cl
TRIFLUPROMAZINA	$(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	F	FLUFENAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	CF ₃
TIORIDAZINA MESORIDAZINA		SCH ₃ SOCH ₃	TRIFLUOPERAZINA	CH ₃	CF ₃
PIPERACTAZINA PIPOTIAZINA		COCH ₃ SO ₂ N(CH ₃) ₂	ACETOFENAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	COCH ₃
PERICIAZINA		CN	TRIETILPERAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	SCH ₂ CH ₃
			TIOPROPERAZINA	CH ₃	SO ₂ N(CH ₃) ₂
			PERFENAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	Cl

En general, los neurolépticos fenotiazínicos se comportan como clásicos o típicos, produciendo EPS, sedación y ganancia de peso. Un derivado de la perfenazina, el 4-aminobutirato de perfenazina (**BL-1020**,¹⁵⁹ **Figura 1.37**) se encuentra desde junio de 2011 en estudios clínicos de Fase III para el tratamiento de la esquizofrenia. Presenta afinidad por los receptores de dopamina, 5-HT_{2A} y muscarínicos, y también exhibe una afinidad selectiva por los receptores GABA_A que no presenta por los GABA_B o por los receptores de benzodiazepinas. En modelos animales, **BL-1020** muestra una disminución significativa de la catalepsia y de la sedación en comparación con la perfenacina, representando un nuevo prototipo de neurolépticos con actividad GABAérgica y con efectos sedantes y EPS reducidos.¹⁶⁰



BL-1020

Figura 1.37

¹⁵⁹ a) Nudelman, A.; Rephaeli, A.; Gil-Ad, I.; Weizman, A.; Halachmi, S.; Benjamin, E. J.; WO2006131923 A2; b) Fitzgerald, P. B. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2010**, *11*, 92.

¹⁶⁰ Nudelman, A.; Gil-Ad, I.; Shpaysman, N.; Terasenko, I.; Ron, H.; Savitsky, K.; Geffen, Y.; Weizman, A.; Rephaeli, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2858.

1.4.1.2.- Tioxantenos.

Son isómeros de las fenotiazinas por sustitución del nitrógeno 10 por un átomo de carbono que se une mediante un doble enlace a la cadena aminoalquílica. Los representantes más característicos de esta serie usados en clínica son el **clorprotixeno** (análogo de la clorpromazina), el **tioxeno**, el **flupentixol** y el **zuclopentixol** (Figura 1.38).

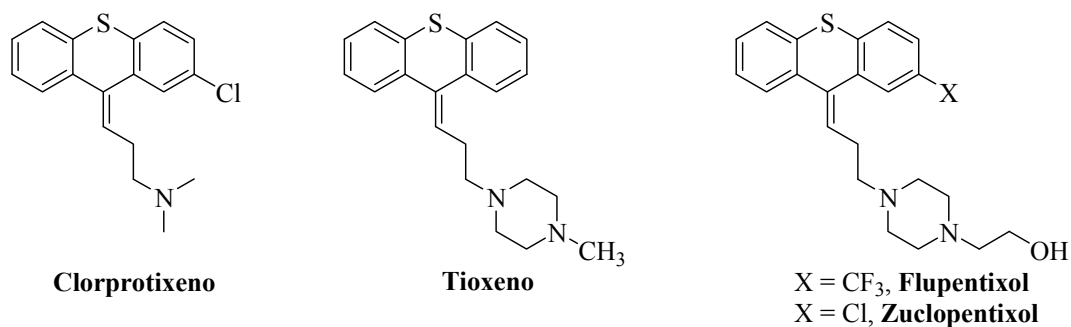


Figura 1.38

En general, estos fármacos son menos potentes que las fenotiazinas, pero modificaciones en los sustituyentes del anillo y en la cadena lateral pueden incrementar su potencia.

1.4.1.3.- Antipsicóticos tricíclicos con el anillo central de siete miembros.

Este grupo de fármacos incorpora en su estructura un anillo de siete miembros que puede ser una diazepina (**clozapina**), una oxazepina (**loxapina**), una tiazepina (**quetiapina**) o un tiepino (**zotepina**) (Figura 1.39). Desde el punto de vista terapéutico se caracterizan por su perfil de antipsicóticos atípicos.

La clozapina fue el primer neuroléptico que no producía EPS por lo que es considerado como el prototipo de la serie de antipsicóticos atípicos. Los antipsicóticos atípicos no causan catalepsia en animales, tienen poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de prolactina y son eficaces en el tratamiento de pacientes que no responden a otros antipsicóticos.

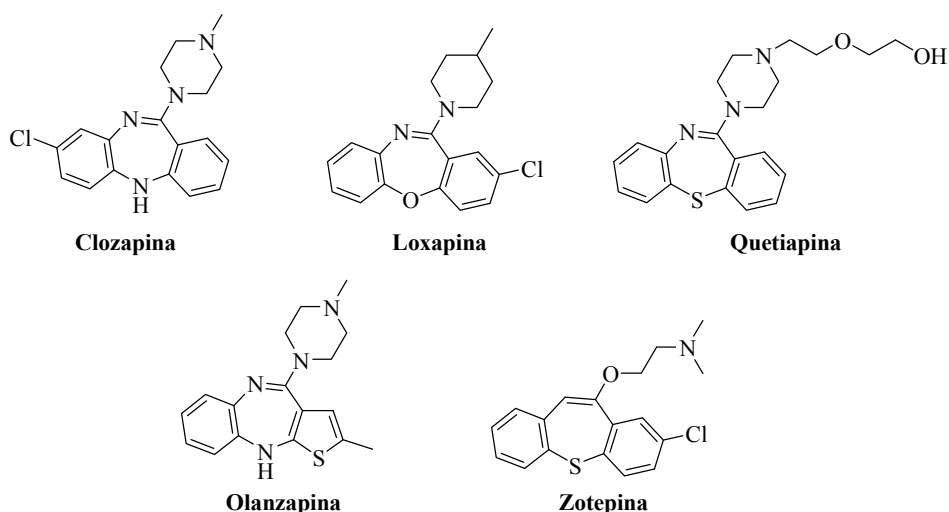


Figura 1.39

La utilización clínica de la clozapina se ha visto restringida por su capacidad de producir agranulocitosis. Sin embargo, la investigación en este campo sigue siendo muy intensa, apareciendo numerosos compuestos de estructura química diferente pero con perfiles farmacológicos coincidentes. Un ejemplo es la olanzapina, introducida en el mercado en 1996, donde uno de los anillos de benceno de la clozapina se ha sustituido por un tiofeno.

La **quetiapina** es al menos tan eficaz como la clorpromazina y el haloperidol, siendo también efectiva en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia.¹⁶¹ Además, a diferencia de la mayoría de los antipsicóticos atípicos, presenta una baja tendencia a causar convulsiones. Los efectos adversos más comunes asociados a este fármaco son la sedación, somnolencia y vértigo,¹⁶² efectos también presentes en el caso de otro tricíclico, la zotepina, la cual ha demostrado tener efectividad como antipsicótico atípico ya que presenta una elevada afinidad por los receptores D_1 y D_2 de dopamina además de un efecto fuertemente antagonista sobre los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ y 5-HT₇. Adicionalmente, este compuesto es un inhibidor de la recaptación de NA, lo que podría ofrecer una mejora potencial de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia.¹⁶³

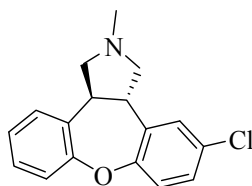
Derivados de esta estructura tricíclica general se consideran otros compuestos con un cuarto anillo fusionado como es el caso del dibenzoxepino[4,5-c]pirrol, **asenapina** (Saphris[®], Schering-Plough) (Figura 1.40). Se trata de un nuevo antagonista de receptores de dopamina D_1 , D_2 y D_3 , α_2 adrenérgico y receptores de serotonina 5-HT₁, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} que fue

¹⁶¹ a) Peuskens, J.; Link, C. G. *Acta Psychiatr. Scand.* **1997**, *96*, 265; b) Meats, P. *Int. Psych. Clin. Pract.* **1997**, *1*, 231; c) Copolov, D. L.; Link, C. G.; Kowalczyk, B. *Psychol. Med.* **2000**, *30*, 85.

¹⁶² Green, B. *Curr. Med. Res. Opin.* **1999**, *15*, 145.

¹⁶³ Cooper, S. J.; Tweed, J.; Raniwalla, J.; Butler, A.; Welch, C. *Acta Psychiatr. Scand.* **2000**, *101*, 218.

introducida en el mercado en 2009¹⁶⁴ y que parece tener una eficacia similar a otros antipsicóticos. Se ha visto que presenta menos eficacia que la olanzapina frente a los síntomas positivos de la enfermedad, pero que, sin embargo, tal y como se desprende de ensayos preclínicos en animales (Fase III), produce una mejora de los síntomas negativos y cognitivos entre los que se encuentran la lentitud para el aprendizaje o la velocidad de procesamiento mental.¹⁶⁵ Además, la asenapina parece producir menor ganancia de peso que la que presentan los pacientes tratados con olanzapina, quetiapina y risperidona.



Asenapina

Figura 1.40

1.4.2.- DERIVADOS INDÓLICOS.

Existe un gran número de neurolepticos que incorporan en su estructura el anillo indólico. Así, tenemos la **oxipertina (Figura 1.41)**, un potente depresor del SNC, que resulta ser unas tres veces más potente que la clorpromazina.¹⁶⁶

La **ziprasidona (Geodon®) (Figura 1.41)**, aprobada por la FDA en agosto del 2000 y desarrollada por Pfizer, es efectiva contra los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, y además, los efectos anticolinérgicos y extrapiramidales¹⁶⁷ que produce son mínimos. Sin embargo, parece llevar asociado el “*síndrome del sertindol*”, con el consecuente riesgo de provocar arritmias ventriculares.¹⁶⁸

¹⁶⁴ Meltzer, H.Y.; Dritselis, A.; Yasothan, U. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 843.

¹⁶⁵ Marston, H. M.; Young, J. W.; Martin, F. D. C.; Serpa, K. A.; Moore, C. L.; Wong, E. H. F.; Gold, L.; Meltzer, L. T.; Azar, M. R.; Geyer, M. A.; Shahid, M. *Psychopharmacology.* **2009**, *206*, 699.

¹⁶⁶ Wylig, D. W.; Archer, S. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *5*, 932.

¹⁶⁷ a) Keck, P. E. J.; Reeves, K. R.; Harrigan, E. P. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2001**, *27*, 21; b) Daniel, D. G.; Copeland, L. F. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2000**, *9*, 819.

¹⁶⁸ Laughren, T.; Gordon, M. FDA Psychopharmacological Drug Advisory Committee **2000**.

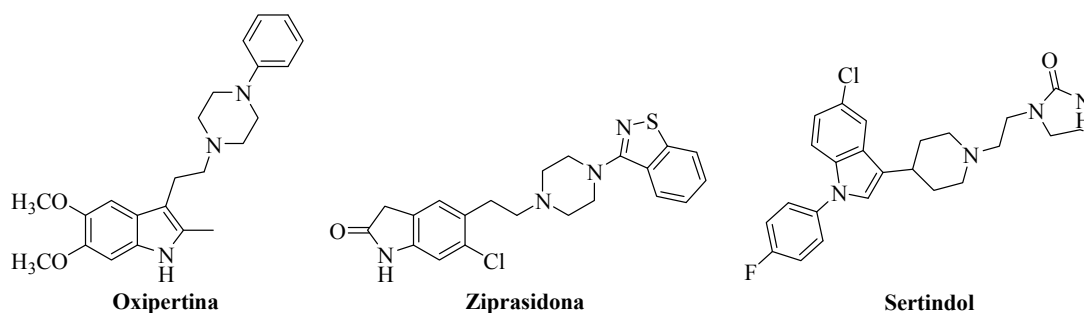
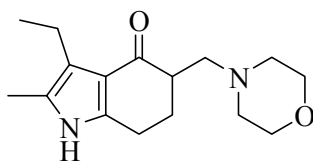


Figura 1.41

Se han desarrollado otros antipsicóticos atípicos conteniendo un anillo indólico tales como el **sertindol**¹⁶⁹ (Figura 1.41). Fue aprobado en 1996 por la FDA, año en el que fue lanzado al mercado por los Laboratorios Abbot, y ha demostrado en numerosos ensayos ser efectivo contra síntomas positivos y negativos con una baja tendencia a producir EPS. En contraste con otros antipsicóticos, el sertindol no produce sedación y parece mejorar los procesos cognitivos elementales, ventaja que puede estar ligada a su baja afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, de histamina H₁ y muscarínicos M₁–M₅ así como a su alta afinidad por los receptores 5-HT₆ de serotonina.

Sin embargo, a pesar de su eficacia sobre los síntomas de la esquizofrenia, fue retirado del mercado en el año 1998 ya que incrementaba el riesgo de producir *torsades de pointes* (TdP). Estudios clínicos y epidemiológicos posteriores demostraron que ese riesgo era comparable al de otros antipsicóticos, por lo que finalmente fue reintroducido en el mercado para el tratamiento de esquizofrenias fármaco-resistentes por Lundbeck bajo el nombre comercial de Serdolect® (2006).¹⁷⁰

Otro compuesto con actividad neuroléptica es la **molindona**¹⁷¹ (Figura 1.42) el cual actúa antagonizando de manera selectiva los receptores D₂ de dopamina.



Molindona

Figura 1.42

¹⁶⁹ Arnt, J.; Skarsfeld, T.; Hyttel, J.; Perregaard, J.; Sánchez, C. *Soc. Neurosci. Abst.* **1990**, *16*, 248.

¹⁷⁰ Moore, N. *Int. J. Psychiatry. Clin. Pract.* **2002**, *6*, S3–S9.

¹⁷¹ Rubin, A. A.; Yen H. C.; Pfeffer, M. *Nature* **1971**, *216*, 578.

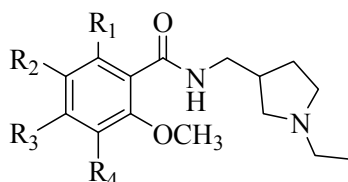
Químicamente se trata de la base de Mannich de la morfolina con el 3-etil-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol y está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia ya que posee unas acciones farmacológicas similares a las de las fenotiazinas piperazínicas aunque tampoco está exenta de originar reacciones extrapiramidales.¹⁷² No obstante, al contrario que la mayoría de los antipsicóticos, la molindona produce pérdida de peso.¹⁷³

1.4.3.- BENZAMIDAS.

La **sulpirida**, derivado de la *o*-anisamida con un anillo de pirrolidina, es el cabeza de grupo de este tipo de neurolépticos. Es un antagonista selectivo de los receptores D₂ postsinápticos, con una potencia antipsicótica de aproximadamente 1/5 de la clorpromazina. Produce menos EPS que la mayoría de los antipsicóticos clásicos, siendo su mayor efecto secundario la fuerte estimulación de la secreción de prolactina.

Las relaciones estructura-actividad en esta serie indicaron que un grupo metoxilo en la posición 2 del anillo bencénico es imprescindible para una actividad antagonista dopaminérgica y que, además, se necesita un sustituyente lipofílico en posición *para* con respecto al grupo metoxilo para una actividad dopaminérgica *in vivo*.

Tabla 1.3. Algunos neurolépticos pertenecientes a la familia de las benzamidas.



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
AMISULPRIDA	H	CH ₃ CH ₂ SO ₂	NH ₂	H
SULPIRIDA	H	H ₂ NSO ₂	H	H
REMOXIPRIDA	O	H	H	Br

¹⁷² Dyd, F. J. *Dis. Nerv. Sys.* **1974**, 35, 447.

¹⁷³ Allison, D. B.; Mentore, J. L.; Heo, M.; Chandler, L. P.; Cappelleri, J. C.; Infante, M. C.; Weiden, P. J. *Am. J. Psychiatry* **1999**, 156, 1686.

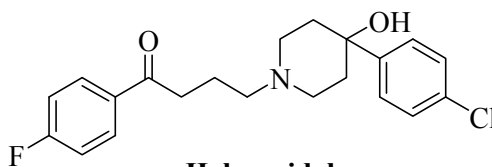
La introducción de un segundo grupo metoxilo en *orto* con respecto a la función carboxamida disminuye el bloqueo del receptor dopaminérgico, tanto *in vitro* como *in vivo*.¹⁷⁴ Otra característica de esta serie es la presencia de una amina terciaria sencilla, sustituida con cadenas alquílicas de bajo número de carbonos y una distancia de dos o tres átomos de carbono desde la función amida. La mayor actividad se consigue cuando el átomo de nitrógeno terciario se encuentra formando parte de un anillo de pirrolidina o de piperidina.¹⁷⁵

Otros representantes de esta serie son la **remoxiprida**, introducida en Europa pero retirada en los años 90 por producir anemia aplásica en 1 de cada 10.000 casos, y la **amisulprida** (Aracalm®), antipsicótico comercializado por Sanofi-Aventis en algunos países europeos. Su baja incidencia de EPS es característica de los antipsicóticos atípicos.

Las benzamidas neurolépticas parecen activar a concentraciones terapéuticas los receptores endógenos de gamma-hidroxibutirato *in vivo*.¹⁷⁶ El gamma-hidroxibutirato posee propiedades neurolépticas y se cree que la unión a sus receptores puede contribuir al efecto de estos neurolépticos.

1.4.4.- BUTIROFENONAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

Esta serie posee una elevada actividad antipsicótica con toxicidad relativamente baja, lo que las convierte en el grupo más importante de los antipsicóticos tricíclicos. Su prototipo es el **haloperidol** (Figura 1.43), compuesto desarrollado por Janssen¹⁷⁷ en los años 60 que, después de medio siglo, continúa siendo el más importante de la serie.



Haloperidol

Figura 1.43

¹⁷⁴ Kumar, Y.; de Paulis, T.; Bengtsson, S.; Hall, H.; Sallemark, M.; Amgeby, K.; Ogren, S. O. *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, *21*, 1.

¹⁷⁵ Van Vijngaarden, I.; Kruse, C. G.; Van Hes, R.; Van der Heyden, J. A. M.; Tulp, M. T. M. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2099.

¹⁷⁶ Maitre, M.; Ratomponirina, C.; Gobaille, S.; Hodé, Y.; Hechler, V. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *256*, 211.

¹⁷⁷ a) Janssen, P. A. J.; Van de Westering, C.; Jagenau, A. H. M.; Demon, P. J. A.; Hermans, B. K. F.; Van Daele, G. H. P.; Schellekens, K. H. L.; Van der Eyken, C. A. M.; Miemegeers, C. J. E. *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, *1*, 281; b) Janssen, P. A. J.; Miemegeers, C. J. E.; Schellekens, K. H. L. *Arzneim. Forsch.* **1965**, *15*, 104.

Estudios químicos y farmacológicos realizados sobre la estructura del haloperidol y otra butirofenonas permitieron a Janssen¹⁷⁸ establecer el farmacóforo responsable de la actividad de estos fármacos, representados por la estructura general 4-aminobutiropfenona (**Figura 1.44**):

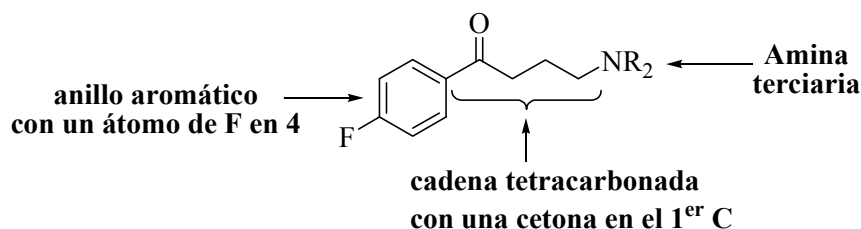


Figura 1.44

Sobre esta estructura se han realizado con posterioridad diversos programas de farmacomodulación que inciden sobre los tres puntos del farmacóforo butirofenónico:

- Modificaciones en el anillo aromático: la mayor actividad se observa cuando el fenilo presenta un halógeno en posición 4. Una excepción la constituye la **anisoperidona (Figura 1.45)** que es uno de los pocos compuestos pertenecientes a esta clase que no posee en su estructura un átomo de flúor en *para* y que ha sido evaluado en clínica como fármaco antipsicótico.¹⁷⁹ También se han descrito variantes bioisostéricas como la sustitución del anillo de fenilo por uno de tiofeno.¹⁸⁰

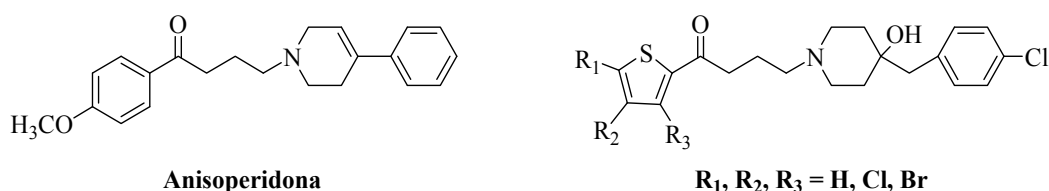


Figura 1.45

- Modificaciones en la cadena tetracarbonada: las variaciones efectuadas sobre el grupo carbonilo original provocan, en general, una disminución marcada de la actividad neuroléptica. Así, por ejemplo, en la **azaespiranobutiropfenona (Figura 1.46)**, la sustitución del grupo carbonilo X por CHO, O, S o SO₂ supone una disminución de la actividad o incluso la pérdida total de la misma.

¹⁷⁸ Janssen, P. A. J. *Butyrophenones and Diphenylbutylpiperidines; Psychopharmacological Agents*, vol. III (Gordon, M. ed.) Academic Press, New York, **1974**, 129.

¹⁷⁹ Wikström, H.; Anderson, B.; Sánchez, D.; Lindberg, P.; Arvidson, L. E.; Johanson, A. M.; Nilsson, J. L. G.; Svenson, K.; Hjorth, S.; Carlsson, A. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 215.

¹⁸⁰ Del Agua, M. J.; Álvarez-Insua, A. S. *An. Quim.* **1983**, *79*, 169.

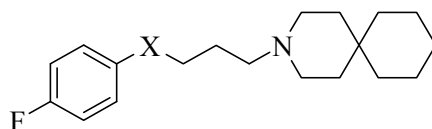


Figura 1.46

Sin embargo si el grupo carbonilo es reemplazado por un heterociclo con doble enlace como el tianafteno¹⁸¹ o el benzisoxazol (HRP-392¹⁸² y HRP-913¹⁸³, Figura 1.47), la actividad neuroléptica se mantiene.

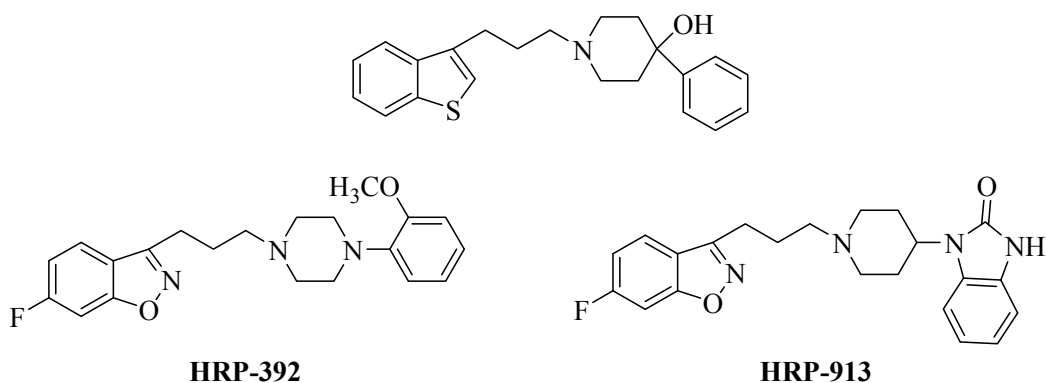


Figura 1.47

Es posible incorporar el grupo carbonílico en un anillo de oxazol reteniéndose así la actividad neuroléptica,¹⁸⁴ o también, otra modificación a nivel del carbonilo, sería reducirlo a alcohol. Un ejemplo claro de esta última modificación es la flutrolina¹⁸⁵ (Figura 1.48).

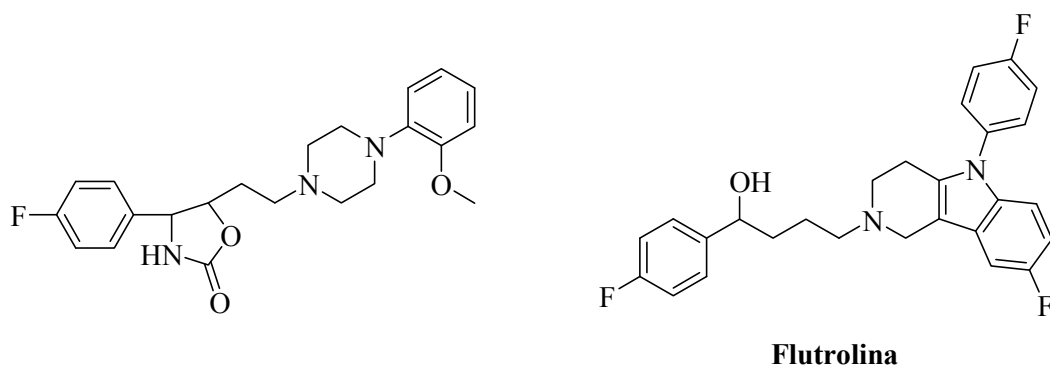


Figura 1.48

¹⁸¹ Grol, C. J.; Janssen, L. J.; Rollema, H. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 679.

¹⁸² Davis, L.; Refly, R. C.; Klein, J. T.; Dunn, R. W.; Geyer, H. M.; Petko, W. W. *Drug Design Discov.* **1992**, *8*, 225.

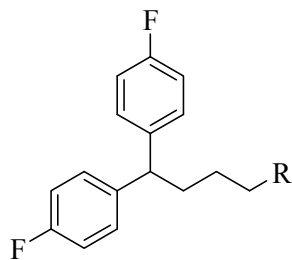
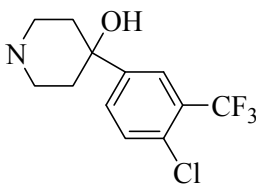
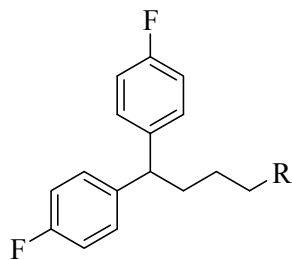
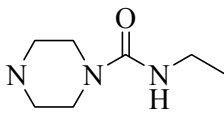
¹⁸³ Fielding, S.; Novik, Jr. W. R.; Geyer, H. M.; Petko, W. W.; Wilker, J. C.; Davis, L.; Klein, J. T.; Cornfeldt, M. *Drug Dev. Res.* **1983**, *3*, 233.

¹⁸⁴ Johansson, A. M.; Karlen, A.; Grol, C. J.; Sundell, S.; Kennel; Hackell, V. *Mol. Pharmacol.* **1986**, *30*, 258.

¹⁸⁵ Welch, W. M.; Herbert, C. A.; Weissman, A.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2093.

Sin embargo, de todas las modificaciones realizadas a nivel del grupo carbonilo, la sustitución de éste por un fenilo es la más adecuada para mantener la actividad neuroléptica que presenta el farmacóforo butirofenónico. Éste es el caso de las difenilbutilaminas, en las que la pimozida, con un resto bencimidazolona en el C₄ pirimidínico es la cabeza de serie. Han sido utilizadas durante años, siendo propuestas en la terapia de mantenimiento.

Tabla 1.4. Estructuras de algunas difenilbutilaminas.

Compuesto	R
	
	
PENFLURIDOL	
PIMOZIDA	
AMPEROZIDA	

En cuanto a la longitud de la cadena se establece como regla general que el acortamiento, alargamiento o ramificación de la cadena propílica produce una disminución de la potencia neuroléptica.¹⁸⁶ La presencia de insaturaciones incluidas en la cadena propílica provoca la total desaparición de esta actividad.¹⁸⁷

Cuando la cadena forma parte de un anillo de piperidina se obtiene el fragmento benzoilpiperidina, que puede considerarse como un farmacóforo neuroléptico, y por tanto, comparable con el butirofenónico en cuanto a actividad. El grupo 4-fluorobenzoilpiperidina constituye un importante fragmento en moléculas con actividad antagonista 5-HT_{2A} específica (como la ritanserina, **Figura 1.49**).

¹⁸⁶ Janssen, P. A. J. *Haloperidol and Related Butyrophenones; Psychopharmacological Agents*, vol. II (Gordon, M. ed.), Academic Press, New York, 1967, 199.

¹⁸⁷ Paugam-Dreves, P.; Baboulone, M.; Sturtz, G. *Eur. J. Med. Chem.* 1977, 12, 333.

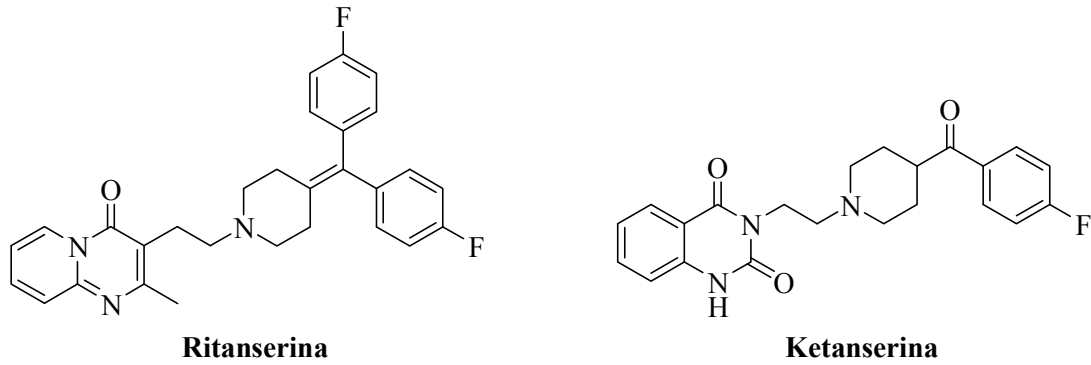
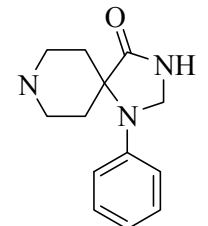
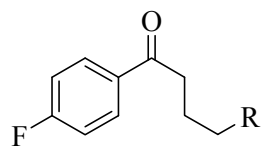
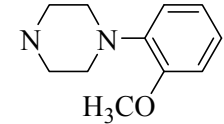
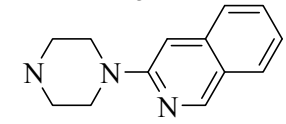


Figura 1.49

➤ Modificaciones en la fracción amínica: este punto del farmacóforo butirofenónico es el que ha sufrido mayor número de modificaciones en la búsqueda de mejores fármacos. En general se puede decir que la incorporación del N en un anillo de seis miembros (piperazinil-4-sustituido, 1,2,3,6-tetrahidropiridil o piperidinil) es óptima para la actividad neuroléptica. Por el contrario, la sustitución de aminas no cíclicas o por anillos de otro tamaño, produce una disminución de la potencia neuroléptica.

Tabla 1.5. Otras aminobutirofenonas.

Compuesto	R
ESPIROPERIDOL	
DROPERIDOL (Xomolix®)	
FLUANISONA	
CINUPERONA	

1.4.5.- 4-(BENZOISOXAZOLIL)PIPERIDINAS.

Estos fármacos han sido desarrollados mediante la aplicación de la relación bioisostérica entre los fragmentos benzoiil y 1,2-benzoisoxazol¹⁸⁸ (Figura 1.50).

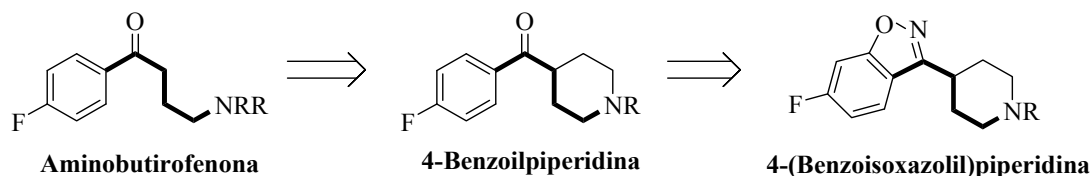


Figura 1.50

Tanto la **risperidona** (Figura 1.51), utilizada en clínica como antipsicótico atípico con actividad antagonista mixta 5-HT_{2A}/D₂, como la **ocaperidona** (Figura 1.51), desarrollada por la compañía Evotec y actualmente en fase clínica III, tienen un grupo 6-fluorobenzoisoxazol¹⁸⁹ que reemplaza al 4-fluorobenzoiilo.

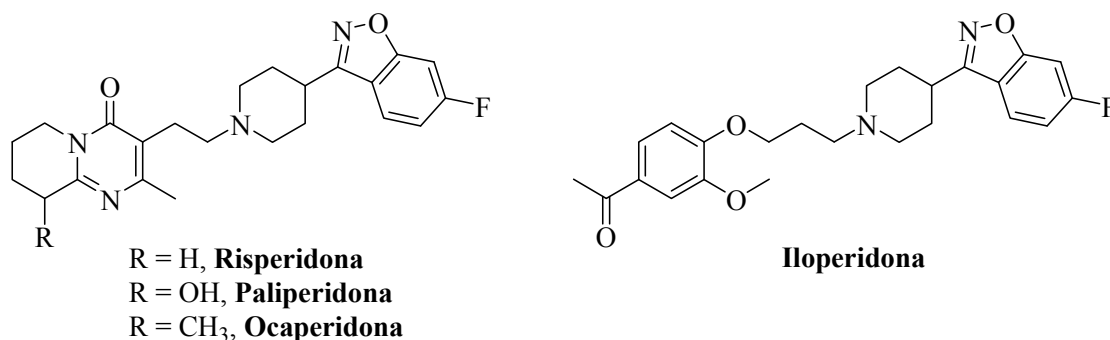


Figura 1.51

La **risperidona** forma parte de la terapia en el tratamiento de la esquizofrenia desde 1993. Es más efectiva que el haloperidol, y eficaz tanto en el caso de los síntomas positivos como negativos, con una baja incidencia de EPS a dosis terapéuticas.¹⁹⁰ Sin embargo, a dosis superiores de 6 mg/día aparecen importantes EPS, que podrían ser debidos a una mayor afinidad por los receptores D₂ que D₄, lo que podría llevar a cuestionar si se debe o no incluir dentro de los antipsicóticos atípicos.¹⁹¹ Los efectos colaterales asociados a este fármaco incluyen

¹⁸⁸ a) Shustke, G. M.; Setescak, L. L.; Allen, R. C.; Davis, L.; Effand, R. E.; Ranbom, K.; Kitzen, J. M.; Wilker, J. C.; Novic, W. J. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 36; b) Strupezewski, J. T.; Allen, R. C.; Gardenr, B. A.; Schmidt, B. L.; Stache, U.; Glankowski, E. J.; Jones, M. C.; Ellis, D. B.; Hurger, F. P.; Dunn, R. W. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 762.

¹⁸⁹ Wise, O. L. D.; Heffner, T. G. *Antipsychotics; Annual Reports in Medicinal Chemistry*, vol. 27, Bristol, J. A. ed., Academic Press, New York, **1992**, 49.

¹⁹⁰ a) Marder, S. R.; Meibach, R. C. *Am. J. Psychiatry* **1994**, *151*, 825; b) Chouinard, G.; Jones, B.; Remington, G.; Bloom, D.; Addington, D.; Labelle, A.; Beauclair, L.; Arnott, W. J. *Clin. Psychopharmacol.* **1993**, *13*, 25.

¹⁹¹ a) Leucht, S.; Pitschel-Walz, G.; Abraham, D.; Kissling, W. *Schizophr. Res.* **1999**, *35*, 51; b) Miller, C. H.; Mohr, F.; Unbricht, D.; Woerner, M.; Fleischhacker, W. W.; Lieberman, J. A. *J. Clin. Psychiatry* **1998**, *59*, 69.

problemas cardiovasculares, y, en el caso de los hombres, problemas de atrofia testicular y disfunción eréctil. Debido a que la risperidona presenta afinidad por los receptores α_1 , su utilización, a diferencia de la de la clozapina, no conlleva efectos a nivel del sistema nervioso autónomo (severas bajadas de presión sanguínea).

La **paliperidona** (Invega[®], **Figura 1.51**) es un antipsicótico atípico desarrollado por la industria farmacéutica Janssen y fue aprobado por la FDA en diciembre del 2006. Químicamente, la paliperidona es un metabolito primario activo de la risperidona (9-hidroxi-risperidona). Este fármaco fue aprobado en un principio solo para el tratamiento de la esquizofrenia pero, posteriormente, se autorizó su uso en el trastorno bipolar. Reduce significativamente los efectos adversos presentes en otros antipsicóticos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades. Se cree que la paliperidona y la risperidona actúan a través de un mecanismo de acción muy similar sino idéntico; los efectos terapéuticos pueden deberse a la combinación de un antagonismo tanto del receptor D_2 como $5-HT_{2A}$. Además, la paliperidona produce efectos antagonistas sobre los receptores α_1 y α_2 adrenérgicos y sobre los receptores H_1 de histamina.¹⁹² El desarrollo posterior de nuevas formulaciones de este fármaco resultó en el lanzamiento de su correspondiente inyectable de acción prolongada (Invega[®] Sustenna[™]) en el primer trimestre del año 2011.

La **iloperidona**¹⁹³ (**Figura 1.51**) es un antipsicótico atípico aprobado por la FDA en el 2009 para el tratamiento de casos agudos de esquizofrenia en adultos y se encuentra comercializado en Estados Unidos bajo el nombre de Fanapt[®] desde el 2010. Es un antagonista de receptores de dopamina D_{2A} y D_3 y de serotonina $5-HT_{1A}$ y $5-HT_6$ estructuralmente relacionado con la **risperidona** (**Figura 1.51**) o el **sertindol** (**Figura 1.41**) ya que los tres poseen en su esqueleto un fragmento piperidinico. En los estudios clínicos de Fase II y III,¹⁹⁴ llevados a cabo hasta la fecha, se ha demostrado que pacientes tratados con este fármaco parecen mostrar menos efectos extrapiramidales y ganancia de peso que la que presentan con otros neurolepticos.¹⁹⁵

Otro representante de esta familia de antipsicóticos es la **abaperidona**¹⁹⁶ (**Figura 1.52**), desarrollada por el Grupo Ferrer, y actualmente se encuentra en Fase II. Se trata de un antagonista de los receptores D_2 , D_3 , $5-HT_{2A}$, α_1 y H_1 .

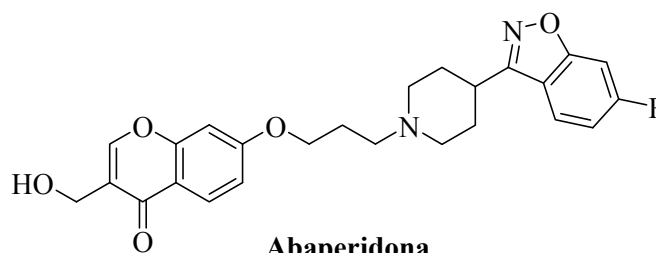
¹⁹² Owen, R. T. *Drugs Today* **2007**, 43, 249.

¹⁹³ a) Yan, J. *Psychiatric News* **2009**, 44, 2; ; M. B. *J. Clinical Pharmacol.* **1995**, 35, 713.

¹⁹⁴ Potkin, S. G.; Litman, R. E; Torres, R. *J. Clin. Psychopharm.* **2008**, 28, 4. b) Kane, J. M.; Lauriello, J.; Laska, E. *J. Clin. Psychopharm.* **2008**, 28, 29.

¹⁹⁵ a) Scott, L. J. *CNS Drugs* **2009**, 23, 867; a) Albers, L. J.; Musenga, A; Raggi, M. A. *Expert. Opin. Inv. Drugs* **2008**, 17, 61.

¹⁹⁶ *Drugs Fut.* **2001**, 26, 335.



Abaperidona

Figura 1.52

1.4.6.- OTROS NEUROLÉPTICOS.

Algunos de los últimos compuestos sintetizados con perfil antipsicótico atípico no pueden englobarse en los grupos descritos hasta ahora. Este es el caso de la **blonanserina** (Lonasen[®], **Figura 1.53**), un nuevo antipsicótico desarrollado por Dainippon Sumitomo Pharma y comercializado en Japón en 2008. Su acción viene caracterizada por su fuerte bloqueo sobre los receptores de dopamina D₂ y de serotonina al igual que por su falta de selectividad por los mismos. Concretamente este fármaco causa un mayor antagonismo sobre los receptores de dopamina que sobre los de serotonina y, en estudios clínicos se ha podido observar que es eficaz no solo sobre los síntomas positivos sino también sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia. Además, este fármaco causa un menor número de efectos adversos y de efectos extrapiramidales al compararlo con otros antipsicóticos ya comercializados.

La misma compañía finalizó en septiembre de 2011 los ensayos clínicos de Fase III de otro agente, la **lurasidona** (Latuda[®]) (**Figura 1.53**), indicado para el tratamiento de tanto la psicosis como del trastorno bipolar,¹⁹⁷ parece presentar potentes efectos antipsicóticos con pocos efectos extrapiramidales. Además de ser agonista de receptores de serotonina 5-HT_{1A}, es antagonista de receptores D₂ de dopamina, 5-HT_{2A} y 5-HT₇ de serotonina y α_{2C} adrenérgicos.¹⁹⁸ Es de esperar que sea lanzado al mercado a lo largo de este mismo año.

¹⁹⁷ Cole, P., Serradell, N., Rosa, E. and Bolos, J. (2008) *Drugs Future*. 33, 316–322.

¹⁹⁸ Ishibashi, T.; Horisawa, T.; Tokuda, K.; Ishiyama, T.; Ogasa, M.; Tagashira, R.; Matsumoto, K.; Nishikawa, H.; Ueda, Y.; Toma, S.; Oki, H.; Tanno, N.; Saji, I.; Ito, A.; Ohno, Y.; Nakamura, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2010**, 334, 171.

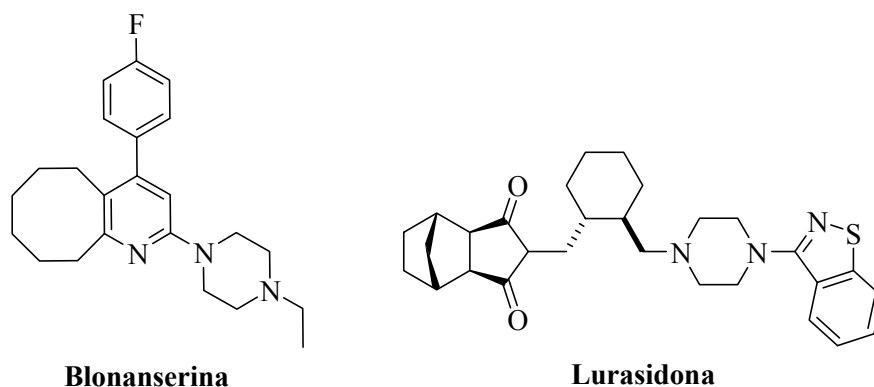


Figura 1.53

Otro ejemplo es el **aripiprazol**¹⁹⁹ (Abilify[®], **Figura 1.34**), el último antipsicótico comercializado en España para el tratamiento de la esquizofrenia. Su descubrimiento fue el resultado de una búsqueda de nuevos antipsicóticos que fuesen agonistas de los autorreceptores de dopamina y a la vez potentes antagonistas de los receptores postsinápticos de dopamina, con la intención de mejorar el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, y con un menor índice de efectos extrapiramidales que los agentes estándar.

El aripiprazol es, por tanto, un fármaco antipsicótico que reúne las propiedades de ser un agonista parcial de los receptores D₂ y D₃ de dopamina y 5-HT_{1A} de serotonina, y un antagonista de los receptores 5-HT_{2A} de serotonina. Cabe destacar su modesta afinidad por los receptores D₄ de dopamina, 5-HT₇ de serotonina, α₁-adrenérgicos y H₁ de la histamina.²⁰⁰

Este compuesto posee las actividades deseadas sobre los receptores de dopamina, muestra un menor potencial para inducir catalepsia que los agentes estándar y no tiene actividad antagonista sobre los adrenerreceptores α₁. Es un potente agente en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y produce menos efectos adversos que el resto de los antipsicóticos comercializados.

¹⁹⁹ Oshiro, Y.; Sato, S.; Kurahashi, N.; Tanaka, T.; Kikuchi, T.; Tottori, K.; Uwahodo, Y.; Nishi, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 658.

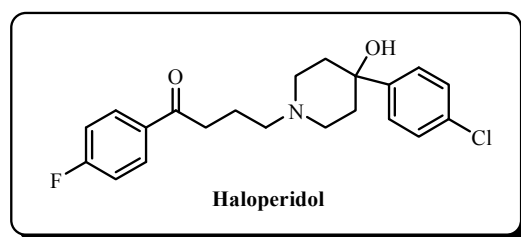
²⁰⁰ Joyce, J. N. *et al.* Loc. cit. ref. 70, pág. 12.

2.- ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

2.1.- ANTECEDENTES.

Las butirofenonas constituyen uno de los grupos de fármacos más utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia. El efecto terapéutico de este grupo viene dado por la interacción con varios grupos de receptores a nivel del SNC, por lo que su estudio también resulta de utilidad para profundizar en el conocimiento de otras alteraciones del mismo.

Desde hace años, en nuestro Laboratorio se viene trabajando en la búsqueda de nuevas estructuras con actividad neuroléptica derivadas del farmacóforo butirofenónico presente en el haloperidol. Sobre este fármaco hemos llevado a cabo diversas estrategias de



farmacomodulación como la rigidificación estructural, con el fin de buscar su conformación activa, mediante la inclusión de 2 ó 3 carbonos de la cadena butírica en un ciclo.

Asimismo, la sustitución bioisostérica del anillo de benceno por heterociclos ha sido otra de las estrategias de modulación que han sido aplicadas en nuestro Grupo de Investigación. En base a estas dos modificaciones, podemos clasificar los diferentes compuestos de estructura butirofenónica sintetizados y evaluados farmacológicamente en dos grupos estructurales:

- 1.- Análogos **carbocíclicos** de conformación restringida.
- 2.- Análogos **heterocíclicos** de conformación restringida.

2.1.1.- ANÁLOGOS CARBOCÍCLICOS DE CONFORMACIÓN RESTRINGIDA.

Se han sintetizado compuestos butirofenónicos análogos cíclicos del haloperidol que constituyen variantes semirrígidas de la estructura general butirofenónica Ar-C₄-NRR. En una de las series, la rigidificación de la cadena butirofenónica se ha llevado a cabo mediante la inclusión de dos átomos de carbono en sistemas benzocicloalcanónicos como la indanona, la tetralona y la benzosuberona (**Figura 2.1**) conduciendo a diversos derivados de la estructura 2-aminoetilbenzocicloalcanona (**I**).²⁰¹

²⁰¹ Fueyo, F. J. "Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores de dopamina y serotonina de 2-aminoetilbenzocicloalcanonas como antipsicóticos atípicos análogos de butirofenona" Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, **1995**.

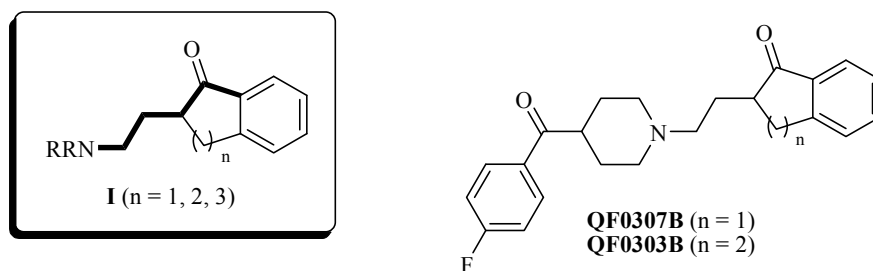


Figura 2.1

Los compuestos más interesantes de estas series resultaron ser **QF0307B** y **QF0303B**, con índices del Meltzer 1.20 y 1.11, respectivamente, como potentes antagonistas de los receptores D_1 , D_2 y $5-HT_{2A}$, con baja capacidad de inducir catalepsia.²⁰²

Mayor rigidez conformacional presentan aquellos derivados que incorporan tres átomos de carbono de la cadena butirofenónica en estructuras conformacionalmente restringidas tipo indanona (**Figura 2.2**). En esta serie destacan compuestos como el **QF0501B**, como potente antagonista de los receptores D_2 y $5-HT_{2A}$, con bajo poder cataleptogénico, o el **QF0504B**, compuesto que ha mostrado una discreta afinidad por los receptores $5-HT_{2C}$ ($pK_i = 6.0$), pero cuya afinidad por los receptores $5-HT_{2A}$ es nula, por lo que puede considerarse un ligando selectivo $5-HT_{2A}/5-HT_{2C}$.²⁰³

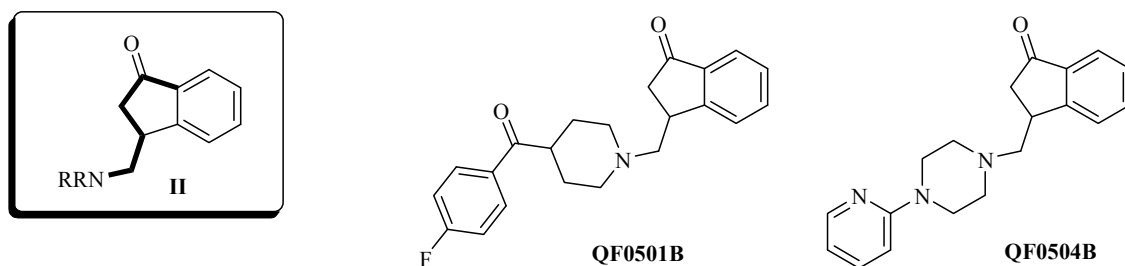


Figura 2.2

Mediante la inclusión de tres de los carbonos de la cadena hidrocarbonada del haloperidol en un anillo de seis miembros se obtienen las 3-aminometiltetralonas (**III**), entre las que se encuentran compuestos con elevada afinidad por receptores de dopamina y serotonina como los mostrados en la **Figura 2.3**.

²⁰² a) Fontenla, J. A.; Osuna, J. A.; Rosa, E.; Castro, E.; Loza, I.; G-Ferreiro, T.; Calleja, J. M.; Sanz, F.; Rodríguez, J.; Fueyo, J.; Raviña, E.; Masaguer, C. F.; Vidal, A.; de Ceballos, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2564; b) Loza, M. I.; G-Ferreiro, T.; Sanz, F.; Lozoya, E.; Rodríguez, J.; Manaut, F.; Verde, I.; Castro, E.; Fontenla, J. A.; Cadavid, I.; Honrubia, M.; Fueyo, J.; Raviña, E. *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82*, 513.

²⁰³ Raviña, E.; Fueyo, J.; Masaguer, C. F.; Negreira, J.; Cid, J.; Loza, I.; Honrubia, A.; Tristan, H.; Ferreiro, T.; Fontenla, J. A.; Rosa, E.; Calleja, J. M.; de Ceballos, M. L. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 534.

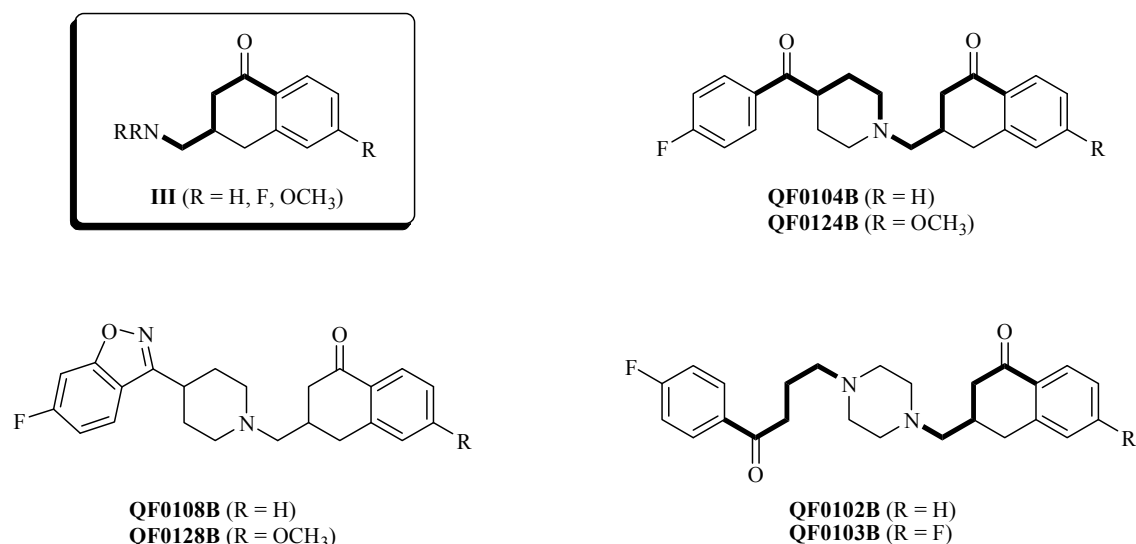


Figura 2.3

Teniendo en cuenta la presencia de un carbono estereogénico en su estructura, algunas de estas 3-aminometiltetralonas se han obtenido como enantiómeros puros, y su estudio farmacológico ha revelado compuestos con una excelente afinidad por receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y por el receptor dopaminérgico D₂. Merece una especial mención el (+)-**QF0128B** por su alta afinidad por los receptores 5-HT_{2A} y su perfil de potencial antipsicótico atípico como muestra su elevado índice de Meltzer (1.41).

Recientemente, se han aplicado diferentes reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio (Stille, Sonogashira, Selnick, Suzuki...) para la introducción de sustituyentes en el anillo aromático del farmacóforo obteniéndose diversas tetralonas 6-sustituidas como el compuesto **QF0198B** o el **QF0168B**.²⁰⁴

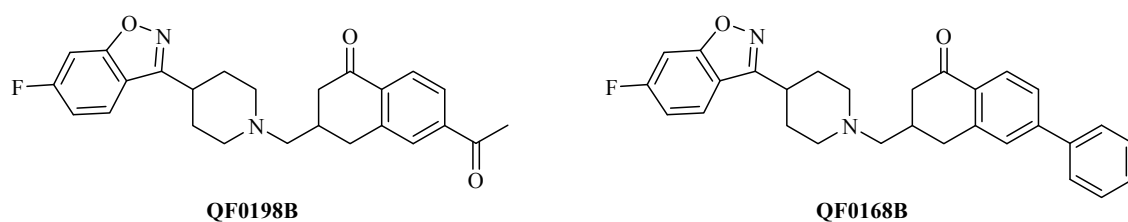


Figura 2.4

A partir del estudio farmacológico de estas series de compuestos ha quedado patente la importancia de la amina terciaria sobre la actividad farmacológica, de modo que si ésta es

²⁰⁴ Torrado, M. "Nuevas aportaciones en la búsqueda de antipsicóticos atípicos de estructura referible a la butirofenona. Preparación de nuevas aminobutirofenonas sustituidas como ligandos de receptores de dopamina y serotonina". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, 2009.

heterocíclica y sencilla (tipo morfolina o piperidina) la actividad neuroléptica es baja, mientras que ésta se incrementa al aumentar el tamaño de la amina.²⁰⁵

Ensayos *in vivo* de varios de estos compuestos mostraron una actividad antipsicótica comparable a la del haloperidol, y, no indujeron catalepsia a dosis tan altas como 8 mg/Kg, hecho importante ya que la inducción de catalepsia en animales de laboratorio se considera el mejor criterio para predecir riesgos extrapiramidales en el hombre. Además produjeron un fuerte antagonismo de los receptores 5-HT_{2A}, siendo su actividad comparable a la de antiserotoninérgicos clásicos como la ketanserina o la metisergida.²⁰⁶

2.1.2.- ANÁLOGOS HETEROCÍCLICOS DE CONFORMACIÓN RESTRINGIDA.

La sustitución de $-C=$ por $-N=$ o de $-CH=CH-$ por $-S-$ en anillos aromáticos conduce al concepto de anillos equivalentes y ha sido una de las aplicaciones de mayor éxito del isosterismo clásico,²⁰⁷ siendo el desplazamiento bioisostérico de benceno por tiofeno utilizado frecuentemente en la Química Farmacéutica. En términos de diseño de fármacos, esta variación conduce frecuentemente a derivados donde tanto la potencia como la selectividad están mejoradas.²⁰⁸ Sobre esta base, nuestro Grupo de Investigación desarrolló series de nuevos análogos butirofenónicos de conformación restringida en los que el anillo aromático de benceno fue sustituido por un sistema heterocíclico de cinco o de seis miembros.

Entre los análogos portadores de heterociclos de cinco miembros se obtuvieron, en la serie del tiofeno, 5-aminoetil- y 6-aminometil-tiatetralonas en las que los compuestos más activos resultaron ser **QF0610B**, **QF0902B** y **(+)-QF0609B (Figura 2.5)**, este último obtenido por resolución de uno de los intermedios mediante HPLC quiral.²⁰⁹

²⁰⁵ Cortizo, L.; Santana, L.; Raviña, E.; Orallo, F.; Fontenla, J. A.; Castro, E.; Calleja, J. M.; de Ceballos, M. L. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2242.

²⁰⁶ Loza, M. I.; Verde, I.; Castro, M. E.; Orallo, F.; Fontenla, J. A.; Calleja, J. M.; Raviña, E.; Cortizo, L.; de Ceballos, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 717.

²⁰⁷ Wermuth, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*, 2nd ed. Academic Press **2003**, 189.

²⁰⁸ Press, J. B.; Russell, D. K.; McNally, J. J.; Rampulda, D. A.; Falotico, R.; Scott, C.; Moore, J. B.; Offord, S. J.; Tobia, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 817.

²⁰⁹ Raviña, E.; Negreira, J.; Cid, J.; Masaguer, C. F.; Rosa, E.; Rivas, M. E.; Fontenla, J. A.; Loza, M. I.; Cadavid, M. I.; Sanz, F.; Carotti, A.; Carrieri, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2774.

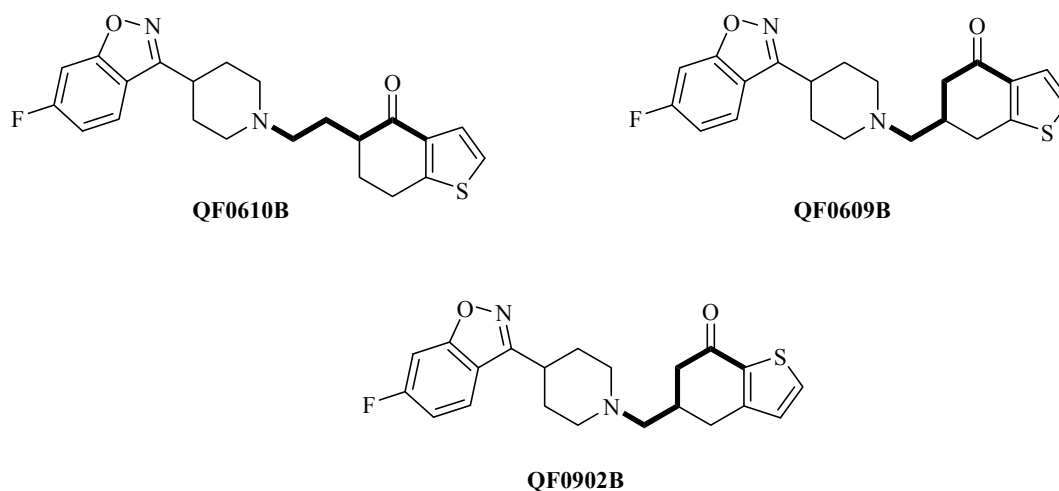


Figura 2.5

En nuestro Laboratorio también se han preparado isómeros pirrólicos (homólogos superiores de la β -aminocetona Molindona) y pirazólicos: así, se obtuvieron series de 5-aminoetil-6,7-dihidroindol-4(5H)-onas (**IV**) y 6-aminometil-6,7-dihidro-1H-indazol-4(5H)-ona (**V**) como butirofenonas cíclicas de conformación restringida.²¹⁰ Las aminas más activas pertenecientes a estas series son **QF0409B** y **QF4108B** (Figura 2.6).^{211,212}

²¹⁰ Raviña, E.; Masaguer, J. C.; Cid, J.; Casariego, I.; Fontenla, J. A.; Ferreiro, T. J.; Cadavid, M. I.; Loza, M. I.; Ceballos, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 579.

²¹¹ Masaguer, C. F.; Casariego, I.; Raviña, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 621.

²¹² Barceló, M. "Nuevas aportaciones en la búsqueda de antipsicóticos de estructura referible a butirofenona. Preparación de aminobutirofenonas de conformación restringida en las series del pirazol, isoxazol, oxazol y tiazol". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, **2009**.

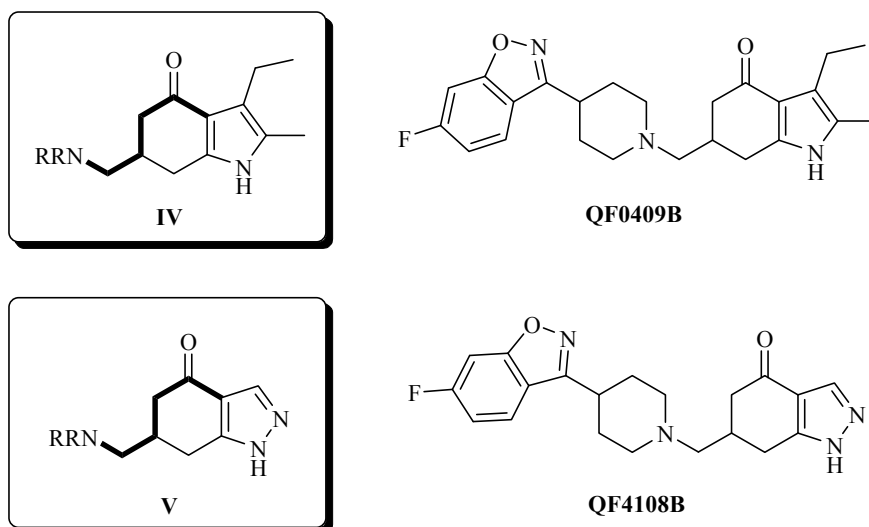


Figura 2.6

Si en los sistemas indólicos fusionamos al pirrol un anillo de benceno tendremos una carbazolona, serie en la que destaca especialmente el compuesto **QF2004B**²¹³ (Figura 2.7), por tener un perfil farmacológico similar al de la clozapina pero con una estructura completamente diferente.²¹⁴

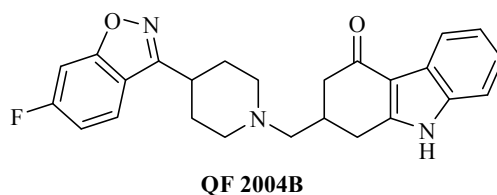


Figura 2.7

Por otra parte, como series portadoras de heterociclos de seis miembros, hemos de hacer referencia a la serie de azabutirofenonas, conjunto de isómeros butirofenónicos en los que el anillo de benceno se ha reemplazado por una azina o una diazina (Figura 2.8) conduciendo a numerosos derivados en las series de la quinolina (VI),²¹⁵ cinolina²¹⁶ (VII) y quinazolina²¹⁷ (VIII).

²¹³ Masaguer, C. F.; Formoso, E.; Raviña, E.; Tristán, H.; Loza, I.; Rivas, E.; Fontenla, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3751.

²¹⁴ Brea, J.; Castro, M.; Loza, M. I.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Dezi, C.; Pastor, M.; Sanz, F.; Cabrero-Castel, A.; Galán-Rodríguez, B.; Fernández-Espejo, E.; Maldonado, R.; Roblado, P. *Neuropharmacology* **2006**, *51*, 251.

²¹⁵ a) Pita B., "Aportación al estudio de la actividad depresora del SNC de aminoazabutirofenonas de conformación restringida. Preparación de 7-aminometil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-onas y 7-aminometil-5,6,7,8-tetrahidrocinolin-5-onas y estudio de su afinidad por receptores de dopamina y serotonina" Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, **2004**. b) Pita B., Masaguer C. F., Raviña E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9829.

²¹⁶ Barceló, M.; Alvarado, M.; Carro, L.; Masaguer, C. F.; Raviña, E. *Chem. Biodiv.* **2006**, *3*, 106.

²¹⁷ Carro, L.; Raviña, E.; Domínguez, E.; Brea, J.; Loza, M. I.; Masaguer, C. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6059.

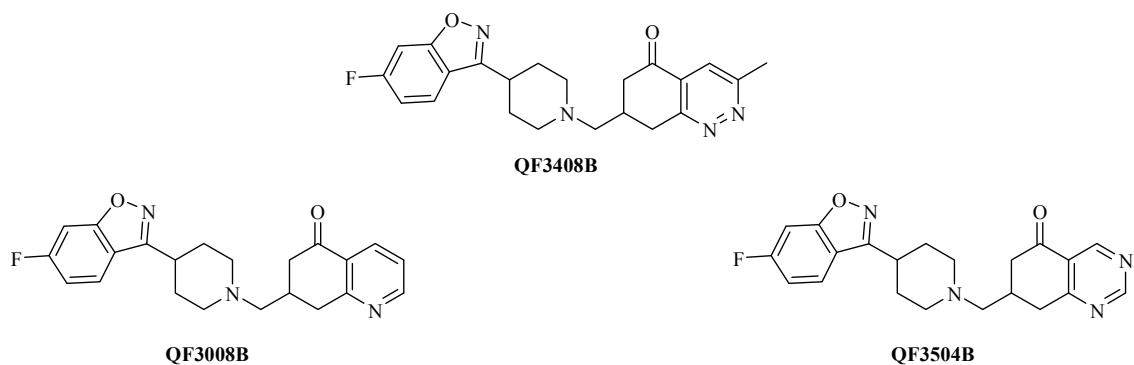
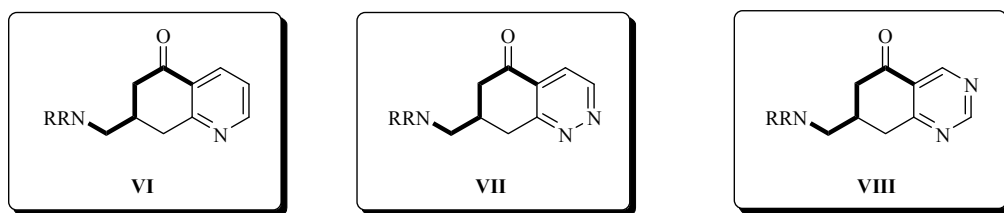
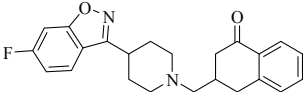
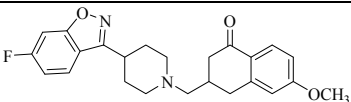
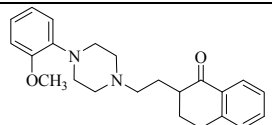
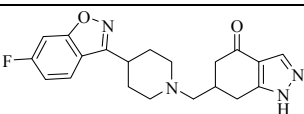
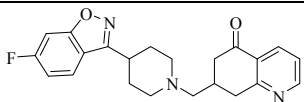
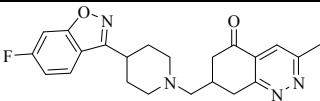
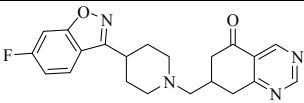
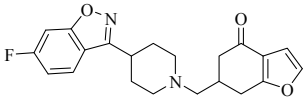
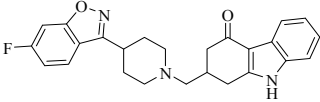


Figura 2.8

A modo de resumen, la **Tabla 2.1** recoge los resultados de los ensayos de unión a algunos receptores relacionados con la esquizofrenia que fueron realizados sobre algunos compuestos relevantes sintetizados en nuestro Grupo de Investigación:

Tabla 2.1: Resultados de los ensayos de unión a receptores [pK_i] de algunos compuestos sintetizados en nuestro Grupo de Investigación.^a

Compuesto	Estructura	D ₁	D ₂	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}
QF0108B		7.24	7.24	8.67	6.67	6.98
QF0128B		n.e.	6.34	7.34	n.e.	5.79
QF0301B		5.83	7.64	7.39	n.e.	n.e.
QF4108B		n.e.	6.75	8.67	n.e.	6.91
QF3008B		n.e.	7.00	8.86	n.e.	7.69
QF3408B		n.e.	<6	7.82	n.e.	6.22
QF3508B		n.e.	6.80	7.50	n.e.	6.30
QF1004B		6.20	8.02	8.26	6.61	6.47
QF2004B		6.92	6.85	8.93	6.35	7.56

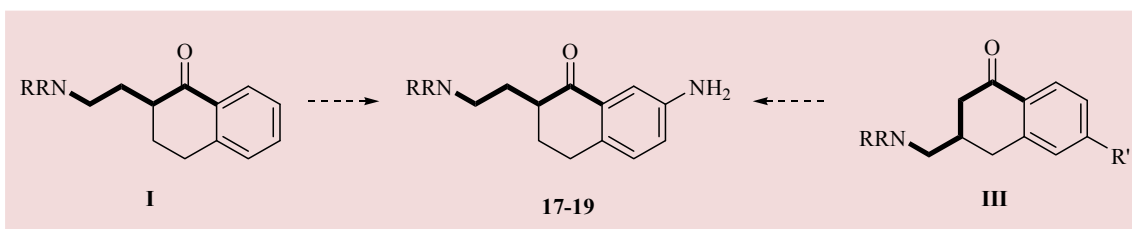
^a Todos los valores son medias de dos o tres experimentos. Los datos del receptor 5-HT_{2B} están medidos en órgano aislado.

2.2.- OBJETIVO.

Como hemos apuntado en el apartado anterior, es amplio el estudio que nuestro Grupo de Investigación viene realizando sobre la relación existente entre diversas butirofenonas carbocíclicas y heterocíclicas de conformación restringida y su actividad neuroléptica, con especial hincapié en la influencia que las nuevas moléculas puedan tener sobre la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica.²¹⁸

Durante las dos últimas décadas se han sintetizado compuestos con altas afinidades por receptores 5-HT_{2A} y D₂, que han mostrado un buen perfil de antipsicótico atípico, con índices de Meltzer similares o superiores al de la clozapina. Como consecuencia de estos resultados prometedores, nos propusimos como objetivo de la presente Memoria, la síntesis de nuevos compuestos potencialmente activos en el SNC encaminados a la profundización del estudio de la relación estructura-actividad en el farmacóforo aminobutirofenónico, así como la exploración de nuevas rutas sintéticas y nuevos cabezas de serie. Con este propósito, perseguimos en el presente trabajo tres objetivos básicos:

Objetivo 1: Síntesis y evaluación farmacológica de 7-amino-2-(aminoetil)tetralonas.



La modificación en la estructura química de las butirofenonas tiene por objeto el conseguir mejorar las características terapéuticas de este grupo de fármacos. Como se ha visto anteriormente, uno de los puntos susceptibles de modificación en la estructura general de las butirofenonas es el anillo de benceno, siendo la introducción de sustituyentes en este anillo una de las estrategias clásicas de farmacomodulación. La presencia de sustituyentes (fundamentalmente F) en la posición *para* en muchos fármacos de estructura butirofenónica (incluido el haloperidol), y en sus análogos conformacionalmente restringidos (también en posición *para* al grupo carbonilo) preparados en nuestro Grupo (**Figura 2.3**) nos impulsó a plantearnos la posibilidad de introducir sustituyentes en otras posiciones del anillo aromático.

²¹⁸ Brea, J.; Rodrigo, J.; Carrieri, A.; Sanz, F.; Cadavid, M. I.; Enguix, M. J.; Villazón, M.; Mengod, G.; Caro, Y.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Centeno, N. B.; Carotti, A.; Loza, M. I. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 54.

Adicionalmente, en nuestro Laboratorio se habían sintetizado varios compuestos pertenecientes a la familia de las 3-aminometiltetralonas sustituidas en posición 6 con un metoxilo, un acetilo o un fenilo, de manera que por comparación con las correspondientes tetralonas no sustituidas nos ha permitido obtener conclusiones sobre el posible efecto causado por los diferentes sustituyentes en el anillo de benceno.^{219,220}

Teniendo en cuenta esta estrategia, nos propusimos la modulación de la estructura general de 2-aminoetiltetralona (**I**) mediante la introducción de un grupo amino en posición 7 del anillo para analizar la influencia de este sustituyente sobre la capacidad de unión a receptores implicados en el efecto terapéutico o en la producción de efectos secundarios indeseables (**Figura 2.9**). Por otra parte, el grupo amino presenta una gran potencialidad como precursor de otros grupos funcionales como aminas diferentemente sustituidas, amidas, sulfonamidas, etc...

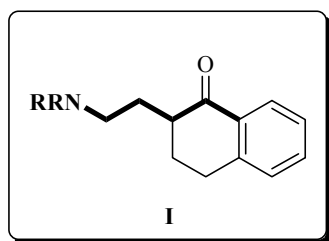


Figura 2.9

Una de las vías clásicas para la obtención de arilaminas consiste en la reducción de nitrobenzenos por lo que, en nuestro caso, esta estrategia supone la preparación de su precursor 2-(aminoetil)-7-nitrotetralona, el cual será también evaluado farmacológicamente (**Figura 2.10**).

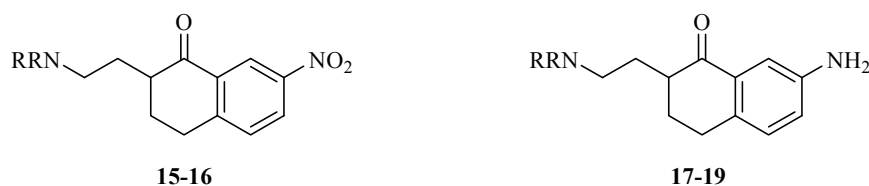


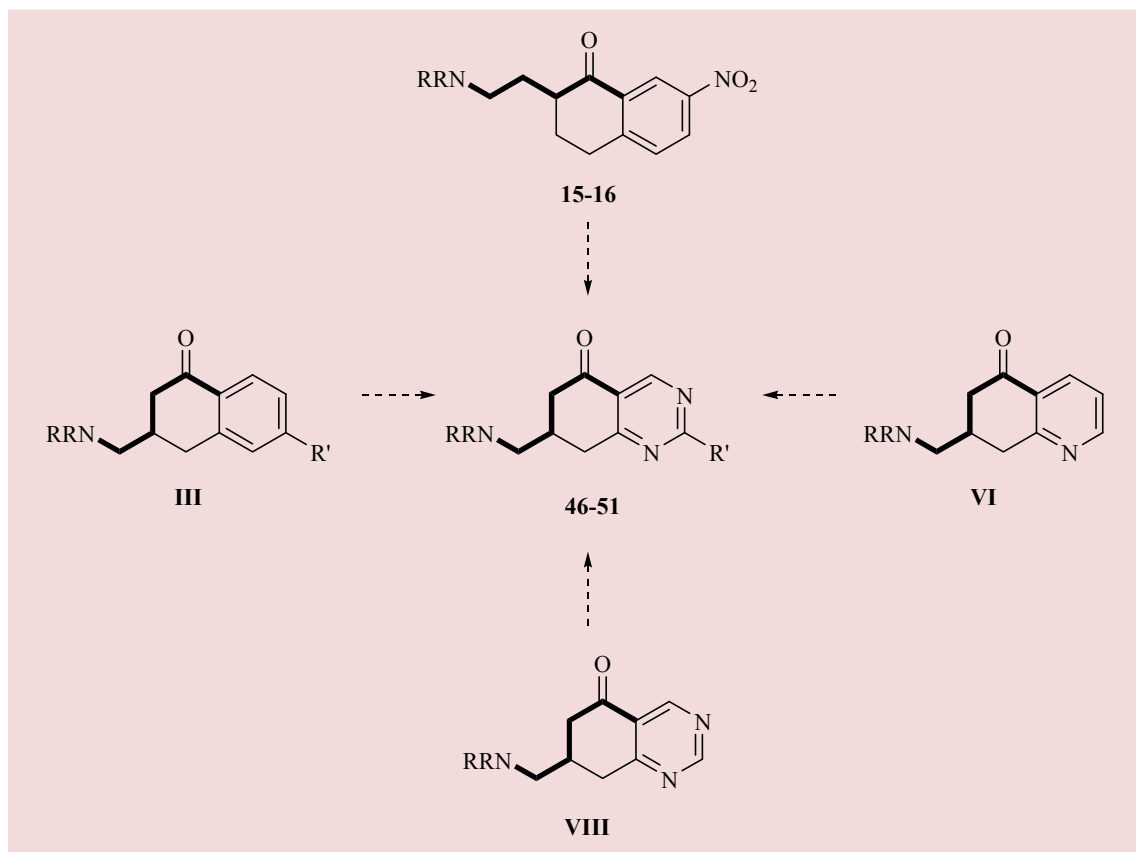
Figura 2.10

²¹⁹ Caro, Y. "Aproximación al estudio de la actividad depresora del SNC de aminobutirofenonas de conformación restringida. Preparación de 3-aminometiltetralonas quirales y estudio de su afinidad por receptores de dopamina y serotonina". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, 2003.

²²⁰ Torrado, M. loc. cit. ref. 204 pág. 57.

Los resultados de afinidad obtenidos nos permitirán profundizar en el conocimiento de la relación estructura-actividad y, así, establecer una conclusión acerca de la influencia que ejerce uno u otro sustituyente sobre dichos valores de afinidad.

Objetivo 2: Síntesis y evaluación farmacológica de 7-aminometil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-onas 2-sustituidas.



Los anillos aromáticos nitrogenados y su inclusión en el farmacóforo butirofenónico constituyen una vieja aspiración en nuestro Grupo de Investigación. Los primeros pasos en este campo nos llevaron a la obtención de estructuras quinolínicas tipo **VI**, compuestos isómeros de las butirofenonas de la serie de la tetralona, basándonos en que la piridina representa el ejemplo de bioisómero clásico del benceno más documentado y utilizado en la preparación de fármacos.²²¹

²²¹ a) Thornber C. W., *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 8, 563. b) Burger A., *Prog. Drug Res.* **1991**, 37, 287. c) Patani G. A., LaVoie E. J., *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147.

Un paso más allá lo constituyeron la quinazolinonas tipo **VIII**, donde se llevó a cabo la sustitución del benceno por pirimidina (uno de los heterocíclicos más ampliamente difundidos en las biomoléculas) en el farmacóforo butirofenónico a fin de estudiar el efecto de un anillo electrónicamente deficitario sobre la actividad antipsicótica.²²²

De este modo, como segundo objetivo de la presente Memoria nos propusimos la síntesis de una colección de quinazolinonas sustituidas en posición 2 para dilucidar, por comparación con las quinazolinonas sin sustituir, la influencia de los sustituyentes sobre la afinidad por receptores implicados en los procesos psicóticos (**Figura 2.11**). Aplicando el concepto de bioisosterismo entre benceno y pirimidina, también podemos considerar a estas quinazolinonas sustituidas en posición 2 como bioisómeros de las 3-aminometiltetralonas 6-sustituidas (**III**) previamente sintetizadas en nuestro Laboratorio.

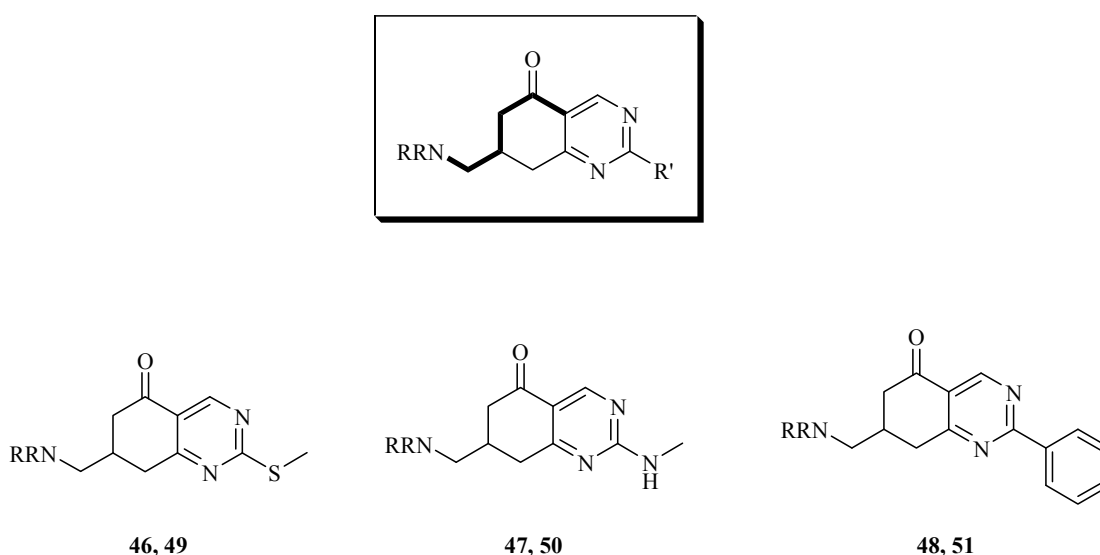


Figura 2.11

Además, la introducción de este segundo nitrógeno en la estructura quinolínica **VI** enlaza con los esqueletos de 7-nitrotetralona vistos en el objetivo anterior: puesto que los grupos nitro aromáticos están asociados con la producción de toxicidad a nivel del metabólico, son varios los autores que han centrado sus esfuerzos en la identificación de otros grupos funcionales por los que puedan ser sustituidos, siendo la introducción del N en el anillo bencénico para dar lugar a un ciclo de piridina la más explotada (**Figura 2.12**).^{223,224}

²²² Alvarado, M. "Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores de dopamina y de serotonina de aminovalerofenonas y aminobutirofenonas heterocíclicas de conformación restringida, como agentes antipsicóticos potenciales." Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, **2005**.

²²³ Firestine, S. M.; Davisson, V. J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3484.

²²⁴ Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.

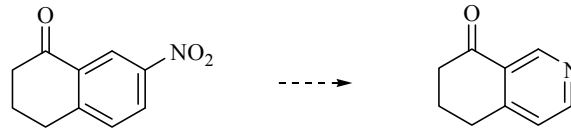


Figura 2.12

Así, un ejemplo exitoso de sustitución isostérica de una unidad nitrofenil por una piridina fue llevada a cabo por Sang y colaboradores en su intento de encontrar inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (**Figura 2.13**). Estudios de RAE de estas nuevas estructuras, sugirieron que el grupo nitro actuaría como un aceptor de enlace de hidrógeno el cual sería perfectamente imitado por una piridina. Esta hipótesis fue confirmada ya que sustituyentes alternativos dieron lugar a compuestos menos efectivos.²²⁵

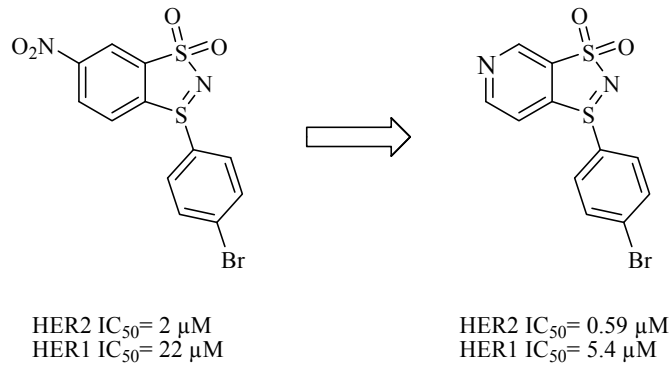
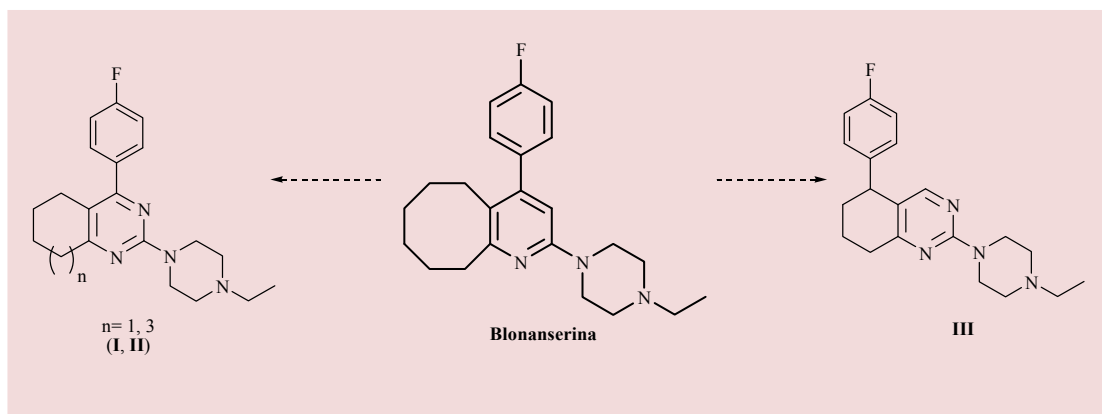


Figura 2.13

Objetivo 3: Síntesis y evaluación farmacológica de isómeros pirimidínicos del antipsicótico blonanserina.



Como se indicó previamente, la blonanserina es un antipsicótico antagonista selectivo de los receptores dopamina D₂ y D₃ y de serotonina 5-HT_{2A} y que no se encuentra estructuralmente relacionado con los otros agentes antipsicóticos atípicos. Se trata un antipsicótico de reciente comercialización (Japón y Corea) y sobre el que se dispone de información bastante limitada en lo que a relación estructura-actividad se refiere.

Dado que el perfil farmacológico *in vitro* de la blonanserina coincide con el perfil multirreceptorial que desde hace algunos años nos hemos propuesto como objetivo, junto con la novedad estructural que representa dicho compuesto, nos planteamos conocer con mayor profundidad aspectos relativos a la relación estructura-actividad. Así, aprovechando nuestra experiencia sintética en el campo de las pirimidinas, y como último objetivo de la presente Memoria, nos propusimos la preparación de una primera serie de análogos de la blonanserina en los que realizamos una sustitución bioisostérica del anillo de piridina por una pirimidina. Dentro de esta primera serie nos planteamos la obtención de compuestos en los que el anillo de fenilo se encuentre sobre el anillo carbocíclico o sobre el anillo heterocíclico.

La comparación de los perfiles farmacológicos de los nuevos compuestos con el de la blonanserina nos dará un mayor conocimiento sobre la relación entre su estructura y la afinidad por receptores D₂ y D₃ de dopamina y 5-HT_{2A} de serotonina.

²²⁵ Sang, X.; Du, K.; Kadow, J. F.; Langley, D. R.; Vite, G. D.; Vyas, D. M.; Wittman, M. D.; Wong, T. W. Synthesis and SAR of Dithiazole HER Kinase Inhibitors. Presentado en 227th National Meeting of the American Chemical Society, Anaheim, CA, United States, Marzo 28-Abril 1, 2004; MEDI-44.

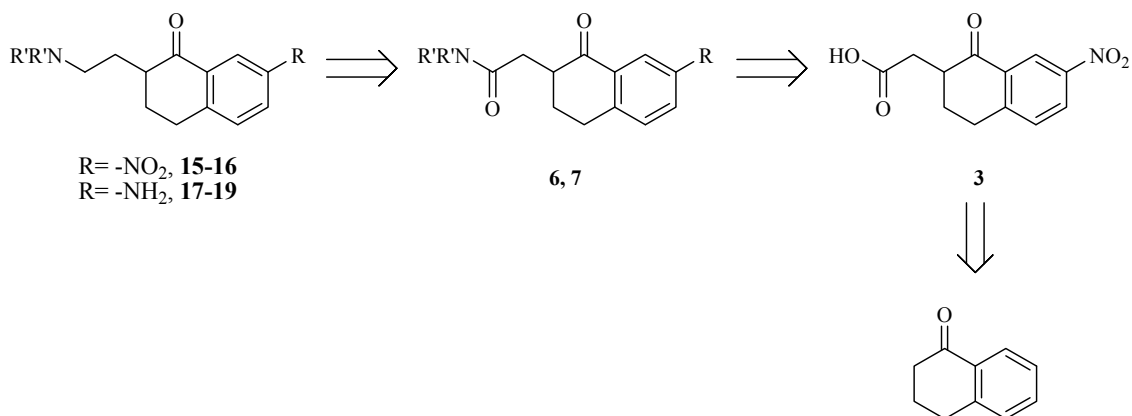
3.- QUÍMICA: PARTE TEÓRICA Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

**3.1.- PREPARACIÓN DE 7-AMINO Y 7-NITRO
-3,4-DIHIDRO-2-(AMINOETIL)NAFTALEN-1(2*H*)-ONAS**

3.1.1.- DISCUSIÓN GENERAL DEL PLANTEAMIENTO SINTÉTICO.

Para la obtención de los compuestos finales pertenecientes a la estructura general de 7-amino- y/o 7-nitro- α -tetralona, se planteó una ruta sintética que aparece resumida, a continuación, en el esquema retrosintético general.

Esquema I



En este planteamiento, a partir de la tetralona se obtendría, en un proceso que incluye tres pasos de reacción uno de los productos intermedios clave en la consecución de nuestro objetivo, el 7-nitro ácido **3**. Seguidamente, se formarían las amidas (**6** y **7**) por reacción de acoplamiento directo (ácido+amina). Por último, se abordaría la obtención de las aminobutirofenonas finales (**15-16**, **17-19**) las cuales estarían sustituidas en la posición 7 del anillo aromático bien con un grupo nitro o bien con un grupo amino.

3.1.2.- SÍNTESIS DE 7-AMINO Y 7-NITRO-3,4-DIHIDRO-2-(AMINOETIL)NAFTALEN-1(2H)-ONAS: VÍA DE LOS AMINOALCOHOLES (RUTAS A Y B).

Para el acceso a las 7-aminoetiltetralonas, objetivo de la presente Memoria, el planteamiento sintético contempla dos métodos que se encuentran ilustrados, de una manera más pormenorizada, a continuación en el **Esquema II**.

Siguiendo la ruta sintética previamente desarrollada y optimizada en nuestro Laboratorio²²⁶ (**ruta A**) a partir de la α -tetralona sintetizamos, por condensación térmica con ácido glioxílico, su correspondiente ácido insaturado **1**. La reducción de éste con zinc en medio ácido condujo al ácido **2** con un 94% de rendimiento.

La introducción del grupo nitro sobre el anillo de tetralona, paso clave en la consecución de nuestros objetivos, se llevó a cabo por tratamiento del ácido **2** con mezcla sulfonítrica al 33% dando lugar al nitroácido **3** con un 54% de rendimiento global.

Alternativamente, se diseñó y ensayó la **ruta B**. En ella, también se emplea como materia prima la α -tetralona cuya nitración, en un primer paso de reacción, genera la 7-nitro tetralona **4**. Aplicando sobre ésta el proceso anteriormente descrito en la **ruta A**: condensación con ácido glioxílico y reducción de la insaturación con zinc en ácido acético acuoso, se obtuvo el nitroácido **3** con un 45% de rendimiento en tres etapas.

A la vista de los resultados, nos decantamos por la **ruta A** ya que nos permitió obtener el ácido **3** no solo con un mejor rendimiento, sino que de una manera más sencilla tanto a nivel de manipulación como de purificación de los sustratos intermedios.

La condensación de la función ácido con las aminas seleccionadas [1-(*o*-metoxifenil)piperazina y 4-(6-fluorobenzisoxazol-3-il)piperidina] nos permitió aislar las amidas **6** y **7** con rendimientos superiores al 80% en ambos casos.

A continuación, la reducción simultánea de los grupos cetona y amida en **6** y **7** con una disolución de AlH_3 1M recién preparada condujo a los aminoalcoholes **8** y **9**.

Si la introducción del grupo nitro se estableció como una etapa clave, su reducción para dar lugar a un grupo amino no fue un paso menos determinante. Decidimos llevar a cabo la reducción del grupo nitro aromático sobre **8** y **9** mediante hidrogenación catalítica, dando lugar a los correspondientes 7-amino derivados **10** y **11**, además del aminoalcohol **12** procedente de la

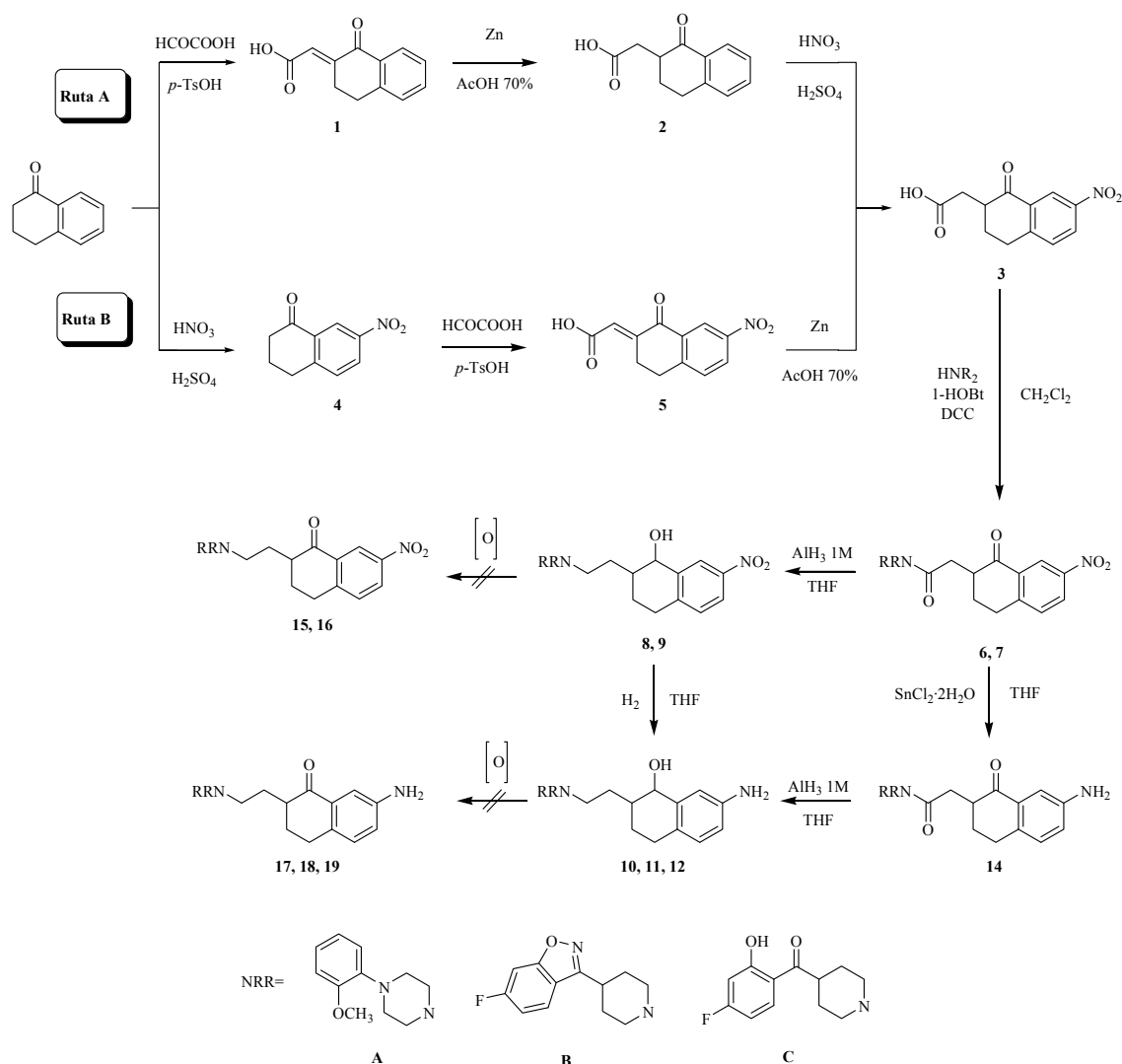
²²⁶ Fueyo, F. J. loc. cit. ref. 201, pág. 55.

ruptura del anillo de benzisoxazol en **11**. Los rendimientos alcanzados variaron desde aceptables a moderados en función del tipo de amina incluida en los compuestos.

Paralelamente, se realizó la reducción del grupo nitro aromático en la cetoamida **7** utilizando $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obteniendo la correspondiente 7-aminocetoamida **14** con rendimiento cuantitativo. Ésta fue sometida a reducción con AlH_3 1M dando lugar al aminoalcohol **11** con un 25% de rendimiento.

Finalmente, la oxidación del alcohol secundario en el aminoalcohol **8**, para obtener las aminobutirofenonas finales, fue ensayada con dos agentes con poderes oxidantes diferentes: MnO_2 y PDC; sin embargo, los repetidos ensayos de oxidación resultaron infructuosos, ya que no conseguimos aislar cantidades apreciables de la cetoamina deseada **15**. Con la finalidad de investigar la influencia del grupo funcional existente en el anillo bencénico, el aminoalcohol **11** (con un grupo amino) fue también sometido a tratamiento con MnO_2 con la finalidad de obtener **18** con similar desafortunado resultado.

Esquema II



Esta ruta sintética nos permitió preparar los compuestos finales pertenecientes a la serie de 7-amino y 7-nitroaminoalcoholes (**8-12**) en cantidad suficiente para someterlos a estudios farmacológicos. Sin embargo, mostró ciertos inconvenientes a la hora de obtener mayores cantidades de compuesto con la finalidad de profundizar en el estudio de su perfil farmacológico: dificultad de purificación tanto de los sustratos cetilizados como de los derivados con el grupo amino en posición 7 de la tetralona, bajos rendimientos alcanzados (en la escala de pocos miligramos) así como resultados erráticos y poco reproducibles en el escalado de tanto la etapa de reducción de las funciones cetona y amida como la de reducción del grupo nitro aromático.

3.1.3.- SÍNTESIS DE 7-AMINO Y 7-NITRO-3,4-DIHIDRO-2-(AMINOETIL)NAFTALEN-1(2H)-ONAS: VÍA DE LOS ACETALES (RUTA C).

A la vista de estos resultados se estudió, alternativamente, la **ruta C**: tal y como se ilustra en el **Esquema III** una vez sintetizados las amidas clave **6** y **7** y siguiendo el procedimiento optimizado en nuestro Laboratorio por F. J. Fueyo en su Tesis Doctoral, nos planteamos el desarrollo sintético que incluye el método clásico de protección de la cetona por formación de los correspondientes etilenacetales, reducción del grupo amida y desprotección de los grupos cetónicos.

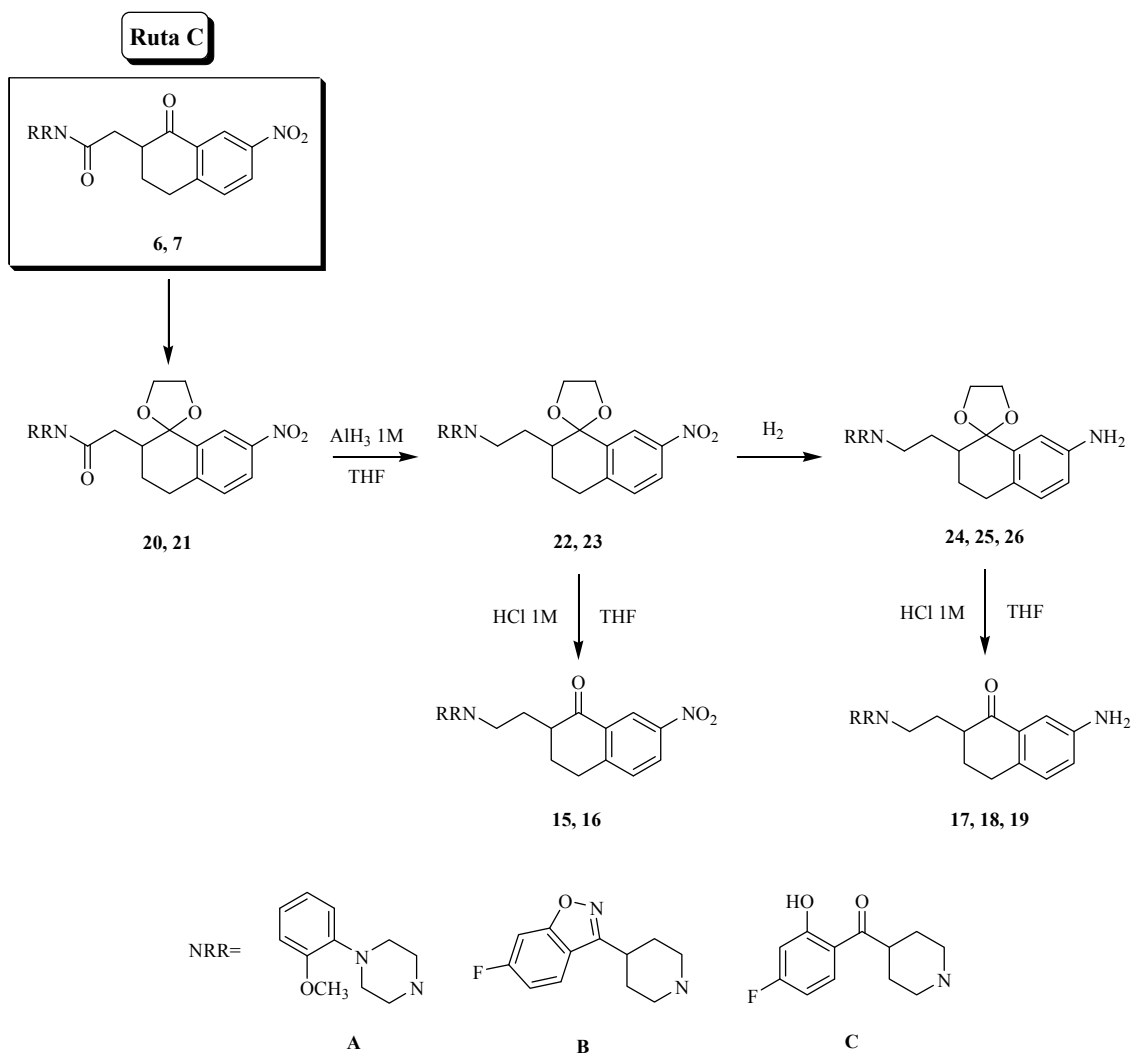
Así, la protección de los carbonilos cetónicos de **6** y **7** como acetales dio lugar a **20** y **21**, y se estableció como paso intermedio para la reducción de la función amida por tratamiento con una disolución de AlH_3 1M recientemente preparada, rindiendo los aminoacetales **22** y **23**.

Para evitar la reducción simultánea de otros grupos funcionales existentes en nuestras estructuras (como la función cetona en **6** y **7**), la reducción del grupo nitro se llevó a cabo por hidrogenación catalítica de los 7-nitroaminoacetales **22** y **23** rindiendo los correspondientes 7-amino derivados **24** y **25** así como el 7-amino aminoacetal **26** procedente (al igual que para el caso de la ruta de los productos de la serie del aminoalcohol) de la ruptura del anillo benzisoxazólico.

Finalmente, el desbloqueo de las cetonas por hidrólisis en medio ácido de los acetales en **22-23** y **24-26** proporcionó las aminas finales **15-19**.

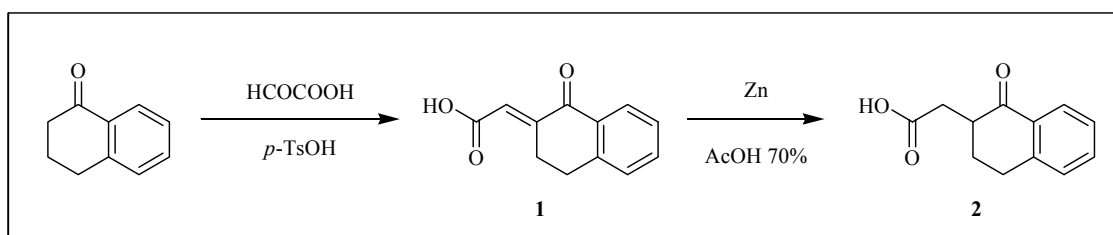
De nuevo en esta ruta alternativa también se observó que el escalado de la etapa de reducción condujo a rendimientos erráticos y poco reproducibles.

Esquema III



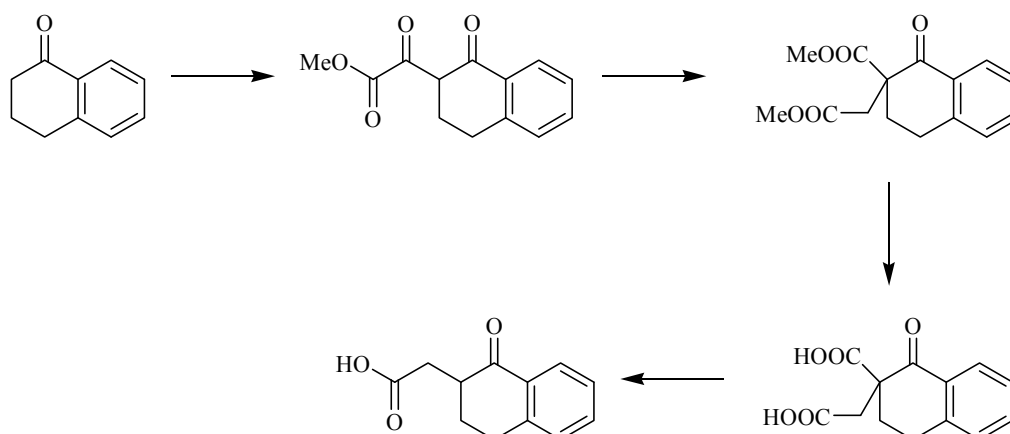
3.1.4.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-(1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTILIDEN)ACÉTICO (1) Y DEL ÁCIDO 2-(1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL)ACÉTICO (2).

Esquema IV



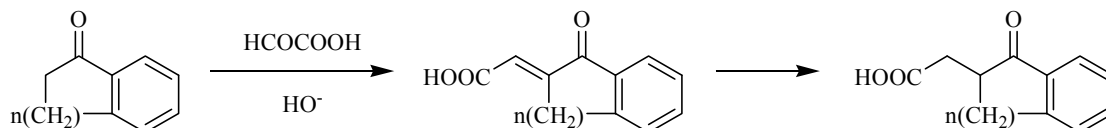
Antecedentes

En la literatura se encuentran descritos numerosos casos sobre introducción del resto ácido acético en posición α de distintas carbocicloalcanonas aromáticas (tetralonas, indanonas). Así, por ejemplo, se encuentran descritos varios métodos para la conversión de 1-tetralona en el ácido 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacético. Uno de estos métodos, descrito por Bachmann y colaboradores, implica la condensación de la α tetralona con oxalato de dimetilo en presencia de metóxido sódico para dar 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilglioxilato de metilo, descarbonilación a 2-carbometoxi-1-tetralona, alquilación con bromoacetato de metilo y posterior hidrólisis y descarboxilación a ácido 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacético con rendimientos globales del 60%.²²⁷



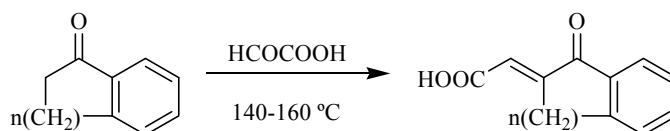
²²⁷ Bachmann W. E., Johnson G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3463.

En todos estos métodos son necesarias varias etapas y los rendimientos globales no son plenamente satisfactorios. Newman y colaboradores²²⁸ obtuvieron el ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftilidenacético mediante condensación aldólica de la tetralona con ácido glioxílico en medio alcalino con un rendimiento del 67%; la posterior reducción con zinc y ácido acético conduce al ácido saturado con rendimientos cuantitativos.

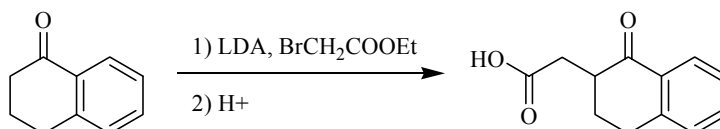


En nuestro Grupo de Investigación, ha sido estudiada esta reacción sobre diversas benzocicloalcanonas obteniendo los correspondientes ácidos insaturados con rendimientos del 20-75%.²²⁹

También en nuestro Laboratorio, Fueyo y Raviña²³⁰ pusieron a punto la ruta sintética conducente a los ácidos 2,3-dihidro-1-oxoindanilidenacético y su 5-flúor derivado, al ácido 1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-2-naftanilidenacético, así como al ácido 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-2-benzocicloheptanilidenacético mediante condensación térmica de las correspondientes benzocicloalcanonas con ácido glioxílico en ausencia de disolvente a 140-160° C con rendimientos que oscilan entre el 60 y el 95%.



Asimismo estos autores²³¹ prepararon el ácido 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilacético por alquilación de la α -tetralona con bromoacetato de etilo en presencia de LDA y posterior hidrólisis del etil éster obtenido con rendimientos globales del 80%.



²²⁸ Newman, M. S.; Sagar, W. C.; Cochrane, C. C. *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1832.

²²⁹ a) Fontenla, J. A. *et al.* loc. cit. ref. 202a, pág. 56. b) García-Mera, G.; Raviña, E.; Santana, L.; Teran, M. C.; Orallo, F.; Fontenla, J. A.; Calleja, J. M. *An. Quim. Serie C.*, **1985**, 81, 280.

²³⁰ Fontenla, J. A. *et al.* loc. cit. ref. 202a, pág. 56.

²³¹ Fontenla, J. A. *et al.* loc. cit. ref. 202a, pág. 56.

Resultados propios

Para la obtención del ácido 2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftiliden)acético **1** nos decantamos por el proceso previamente optimizado en nuestro Laboratorio, anteriormente comentado, de Fueyo y colaboradores, consistente en la condensación térmica de la α -tetralona con ácido glioxílico en ausencia de disolvente a 140-160°C pudiendo reproducir el rendimiento del 95% previamente descrito.²³²

Los datos espectroscópicos también fueron coincidentes con los detallados en la literatura: en el espectro de IR la insaturación de la cadena lateral se puso de manifiesto por la aparición de una banda intensa a 1631 cm⁻¹. Por su parte, en el espectro de ¹H-RMN del cetoácido **1** lo más característico es la señal en forma de singlete a 6.92 ppm correspondiente al protón de dicha insaturación.

La reducción del doble enlace se llevó a cabo con zinc y ácido acético a 75°C, siguiendo un procedimiento similar al utilizado por Cignarella *et al*²³³ y optimizado por Fueyo *et al*.²³⁴ obteniéndose el ácido saturado **2** con un rendimiento del 80%.

Espectroscópicamente la reducción del doble enlace fue confirmada en el espectro de IR por la desaparición de la banda correspondiente a la vibración C=C a 1631 cm⁻¹. Del mismo modo, la señal del hidrógeno de la insaturación en el espectro de ¹H-RMN a 6.92 ppm también desaparece.

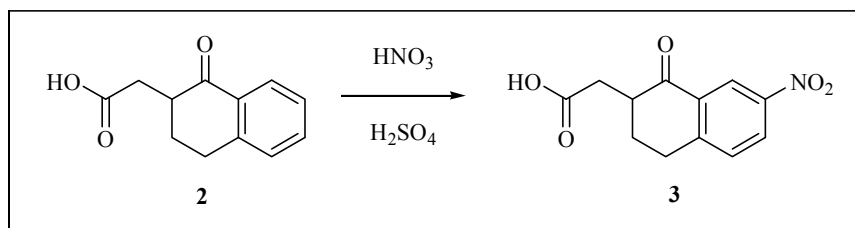
²³² Fueyo, F. J. loc. cit. ref. 201, pág. 55.

²³³ Cignarella, C. G.; Barlocco, D.; Landriani, L.; Folloni, M. *II Farmaco*. **1988**, *43*, 169

²³⁴ Fueyo, F. J. loc. cit. ref. 201, pág. 55.

3.1.5.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL)ACÉTICO (3).

Esquema V

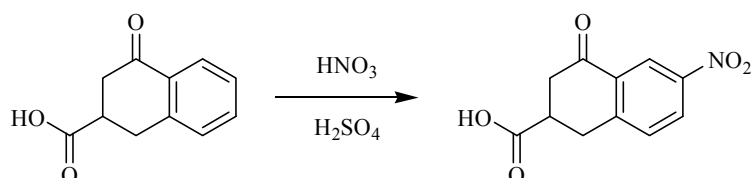


Antecedentes

Genéricamente, como su nombre indica, la nitración es un proceso químico conducente a la introducción de un grupo nitro en un compuesto químico. Podemos diferenciar dos tipos de nitraciones en función de su mecanismo de reacción: electrofílicas (que tienen lugar sobre anillos aromáticos) y radicalarias (suceden preferentemente sobre estructuras no aromáticas). Clásicamente, destacan las nitraciones llevadas a cabo sobre anillos aromáticos por su utilidad y frecuencia de utilización.

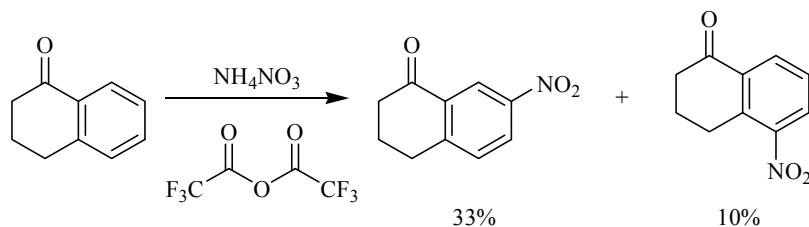
La versatilidad de la nitración aromática ha quedado patente con el paso de los años y podemos decir que continúa siendo un método de elección para introducir sustituyentes que contengan nitrógeno en el anillo de benceno ya que la funcionalización con el grupo nitro permite otras transformaciones además de ser una función amina enmascarada.

A finales de los años 70, Conrow *et al.* desarrollaron un método de nitración sobre un ácido similar a nuestro sustrato de partida, el ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico, gracias a la utilización de una mezcla al 33% de ácido nítrico en ácido sulfúrico, obteniendo así el correspondiente 6-nitro ácido.²³⁵

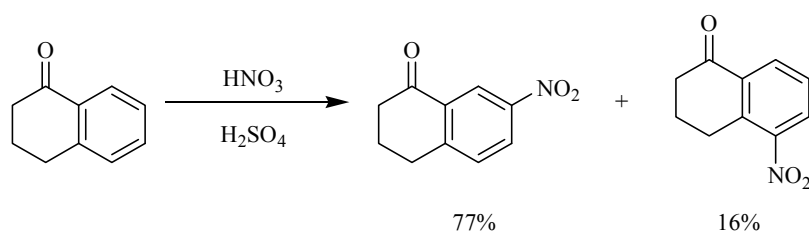


²³⁵ Conrow, R. B.; Bernstein, S.; Bauman, N. U.S. Pat. Appl. Publ. 1977, US 4049640 A 19770920.

La nitración de la α -tetralona fue descrita a finales de los años 80 por Nichols *et al.* por tratamiento de ésta con nitrato potásico y anhídrido trifluoroacético aislando los correspondientes isómeros 7-nitro y 5-nitro en una relación 3:1 y un 43% de rendimiento.²³⁶



Posteriormente, Hay *et al.* optimizaron la relación de ambos isómeros hacia la formación del derivado 7-nitro anteriormente descrito con una relación de 4:1.²³⁷



Resultados propios

La introducción del grupo nitro en la posición 7 del anillo de tetralona del ácido **2** se llevó a cabo por aplicación del método descrito por Conrow consistente en la utilización de una mezcla al 33% de ácido nítrico en ácido sulfúrico concentrado. Tras la elaboración del crudo de reacción, su recristalización posterior dio lugar al nitroácido **3** con un 60% de rendimiento.

Intentos de nitración empleando únicamente ácido nítrico común, resultaron infructuosos, ya que el producto de partida, el ácido **2**, fue recuperado en un 85%.

La caracterización espectroscópica de **3** mostró en el caso del espectro de IR la aparición de una banda a 1523 cm^{-1} perteneciente al grupo nitro.

Ya que el grupo nitro tiene efecto desactivante, en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ se observó un desplazamiento a campo más bajo de los protones vecinos a dicho sustituyente, así, la señal

²³⁶ Nichols, D. E.; Cassady, J. H.; Persons, P. E.; Yeung, M. C.; Clemens, J. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2128.

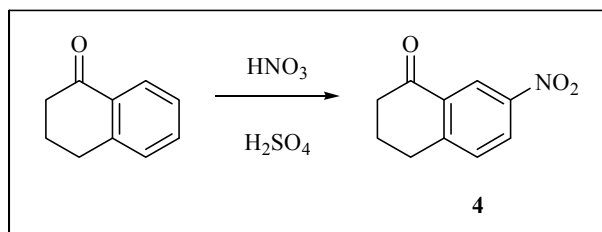
²³⁷ Hay, M. P.; Blaser, A.; Denny, W. A.; Hicks, K. O.; Lee, H. H.; Pchalek, K.; Pruijn, F. B.; Siim, B. G.; Wilson, W. R.; Yang, S. *PCT Int. Appl. Publ.* **2006**, WO 2006104406 A1 20061005.

correspondiente al H₈ se ve desplazada desde 8.03 hasta 8.67 ppm. La influencia de este sustituyente también se conserva para el H₆ cuya señal se traslada desde 7.49 hasta 8.36 ppm.

Los efectos de apantallamiento del grupo nitro se manifiestan también en el espectro de ¹³C, especialmente en la señal del carbono unido a dicho grupo funcional (C₇), de manera que es posible observar un desplazamiento de 20 ppm a campo más bajo (desde ≈126 a 146 ppm). Análogamente, aunque no de una manera tan dramática, las señales de los carbonos vecinos, C₆ y C₈, se trasladan aproximadamente 7 ppm a campo más bajo.

3.1.6.- NITRACIÓN DE LA α -TETRALONA: OBTENCIÓN DE LA 7-NITRO-1-TETRALONA (4).

Esquema VI



Antecedentes

Tal y como se ha descrito en el epígrafe anterior (3.1.5., pág. 82) la nitración ha sido estudiada en profundidad por numerosos Grupos de Investigación.

Resultados propios

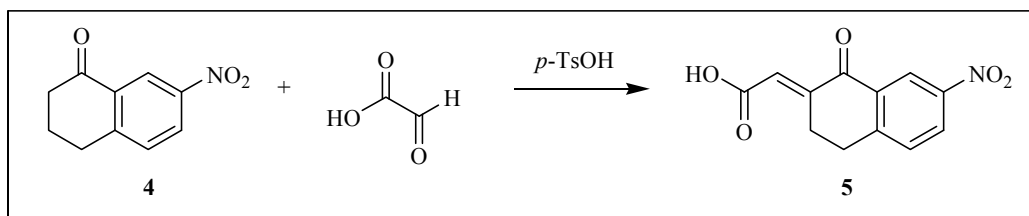
Aplicando la metodología empleada para la obtención del ácido 3: adición lenta y en frío de una mezcla al 33% de ácido nítrico en ácido sulfúrico concentrado sobre una disolución vigorosamente agitada de α -tetralona en ácido sulfúrico concentrado. La agitación se mantuvo a esta temperatura durante 45 minutos y, a continuación, la mezcla se vertió sobre hielo picado y se filtró. La purificación por cromatografía en columna del crudo de reacción dio lugar a la 7-nitro-1-tetralona 4 con un 60% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en la literatura.²³⁸

²³⁸ Hay, M. P.; Hicks, Kevin O.; Pchalek, Karin; Lee, Ho H.; Blaser, Adrian; Pruijn, Frederik B.; Anderson, Robert F.; Shinde, Sujata S.; Wilson, William R.; Denny, William A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6853.

3.1.7.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTILIDEN)ACÉTICO (5).

Esquema VII



Antecedentes

En el apartado 3.1.4 (pág. 79) se han comentado en profundidad algunos de los múltiples ejemplos existentes conducentes a la introducción de un resto ácido acético en posición α de distintas carbocicloalcanonas aromáticas (como las tetralonas).

Resultados propios

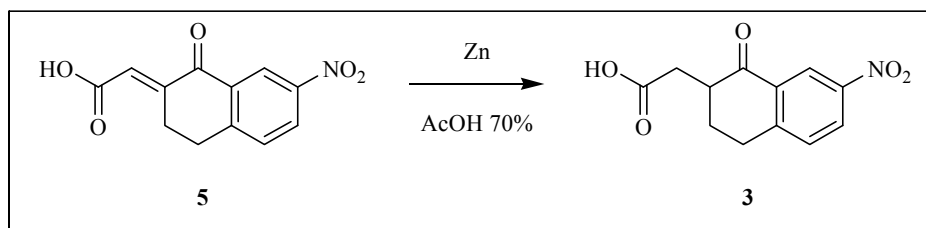
Así, empleando el método optimizado en nuestro Laboratorio sobre diferentes benzocicloalcanonas,²³⁹ el ácido 5 fue sintetizado por condensación térmica de la nitrotetralona 4 con ácido glioxílico en ausencia de disolvente a 140-160° C durante 1 hora. La purificación de la mezcla de reacción obtenida por cromatografía en columna condujo al ácido 5 con un rendimiento del 90%.

El compuesto fue caracterizado por sus datos físicos y espectroscópicos. En el espectro de IR destaca la aparición de una banda a 1696 cm^{-1} correspondiente al grupo ácido α,β -insaturado. El ^1H -RMN mostró la aparición de un singlete a 6.81 ppm correspondiente a protón de la cadena lateral insaturada. Por su parte, el ^{13}C -RMN reveló la existencia de un grupo ácido gracias a la señal a 185.1 ppm.

²³⁹ Fueyo, F. J. loc. cit. ref. 201, pág. 55.

3.1.8.- OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL)ACÉTICO (3).

Esquema VIII



Antecedentes

La reducción de la insaturación en compuestos α,β -insaturados fue descrita previamente en el apartado 3.1.4 (página 79).

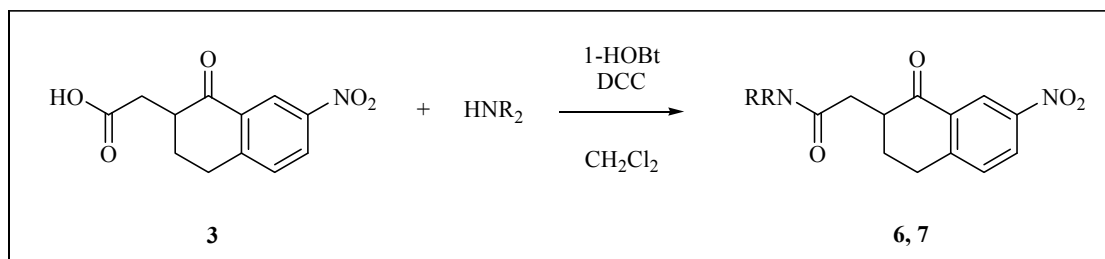
Resultados propios

El ácido **3** fue obtenido con un 84% de rendimiento siguiendo la metodología optimizada previamente para la obtención de **2** a partir de **1**.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos anteriormente en el apartado 3.1.5 (pág. 82).

3.1.9.- OBTENCIÓN DE LAS AMIDAS 6 Y 7 POR CONDENSACIÓN MEDIANTE REACTIVOS DE ACOPLAMIENTO.

Esquema IX



Antecedentes

Las amidas se pueden sintetizar a partir de diversos sustratos derivados de ácidos carboxílicos tales como ésteres,²⁴⁰ haluros de ácido²⁴¹ o anhídridos carboxílicos;²⁴² sin embargo, son los ácidos carboxílicos los principales productos de partida para la síntesis de amidas.

Las reacciones de formación de amidas directamente a partir de ácidos carboxílicos pueden tener lugar con buenos rendimientos a temperatura ambiente o ligeramente elevada mediante activación del grupo carboxilo con reactivos de acoplamiento. Entre ellos, uno de los más clásicos es la *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC).²⁴³

Mecanismo de reacción

Los mecanismos de las reacciones de acilación mediadas por carbodiimidias son algo complejos pero se pueden resumir en un proceso de dos etapas tal y como aparece recogido en el esquema a continuación, en la primera etapa de este proceso sintético, el ácido carboxílico se combina con la carbodiimida en un proceso de catálisis ácida para dar la *O*-acil-isourea (I). Este aducto constituye la forma activada y reacciona directamente con una amina. Rebek y Feitler²⁴⁴

²⁴⁰ a) Pfeiffer, M. J.; Hanna, S. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 735; b) Witzeman, J. S.; Nottingham, W. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1713.

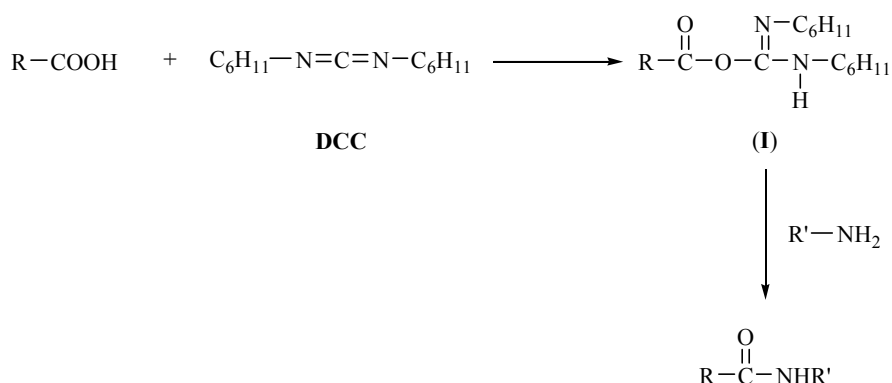
²⁴¹ a) Zhao, S.; Freeman, J. P.; Chidester, C. G.; Von Voigtlander, P. F.; Mizesak, S. A.; Szmuszkovicz, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4043; b) Idziak, S. H. J.; Maliszewskyj, N. C.; Heiney, P. A.; McCauley Jr, J. P.; Sprengeler, P. A.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7666.

²⁴² Fenlon, E. E.; Murray, J.; Baloga, M. H.; Zimmerman, S. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6625

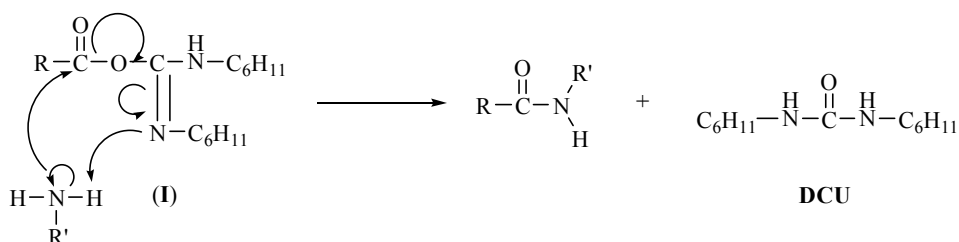
²⁴³ Klansner, Y. S.; Bodanszky, M. *Synthesis*, **1972**, 453.

²⁴⁴ Rebek, J.; Feitler, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1606.

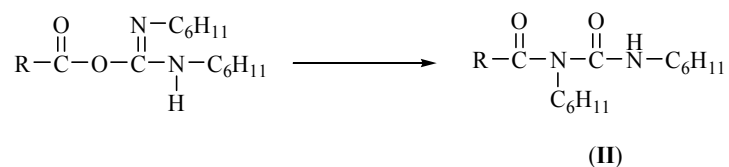
establecieron que este aducto es el principal proceso en la formación de las amidas cuando la síntesis tiene lugar en disolución.



Parece razonable atribuir cierto carácter básico a las *O*-acil-isoureas, y por tanto proponer una catálisis básica como explicación de la reactividad observada en la aminólisis.²⁴⁵



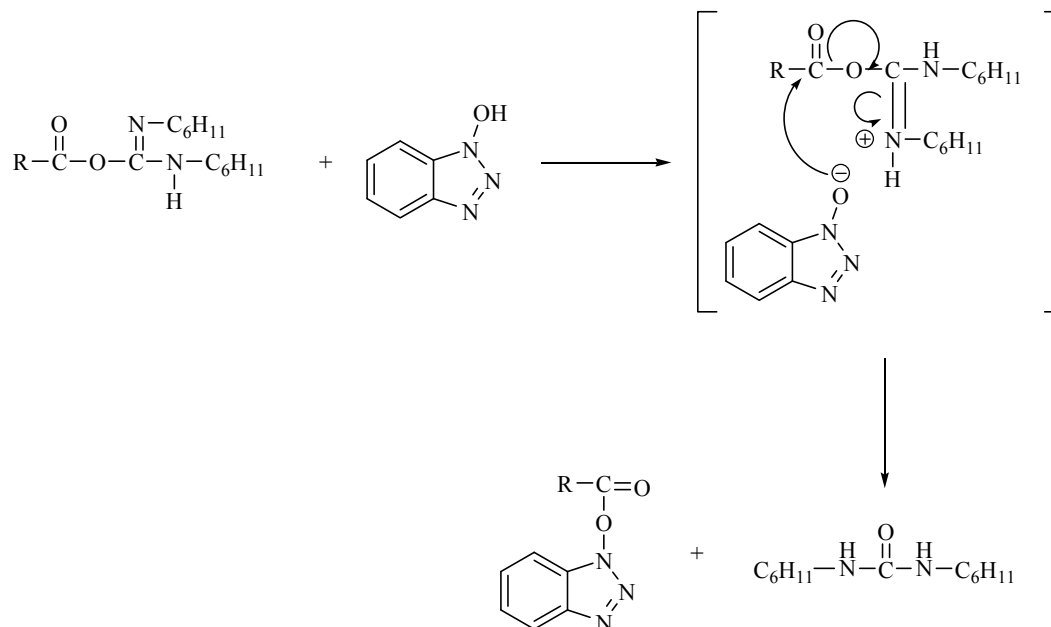
En ausencia de aminas o cuando la reacción de **I** con aminas es especialmente lenta puede llegar a producirse una reacción intramolecular del *O*-acil derivado y formarse la *N*-acil-urea (**II**) estable. Estas *N*-acil-ureas son subproductos normales en las reacciones de acoplamiento de carbodiimidas y el grado de formación es dependiente de la estructura del ácido y del disolvente de reacción.



La formación de *N*-acil urea puede ser suprimida por la adición de nucleófilos auxiliares, entre ellos, se encuentra el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) propuesto por König y

²⁴⁵ Bodanszky, M. *Peptide Chemistry*. Springer-Verlag, 1988, p. 63.

Geiger²⁴⁶ en 1970. El ataque de HOBt sobre el intermedio reactivo (I) conduce al *O*-acil-1-hidroxibenzotriazol, un poderoso agente acilante, acortando así la vida media del intermediario *O*-acil isourea y disminuyendo, por tanto, la formación de las *N*-acil ureas no reactivas.

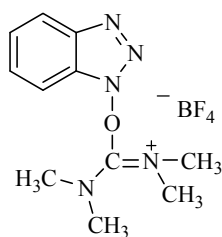


El principal problema de este método es la dificultad de eliminación de la dicitlohexilurea (DCU) formada, ya que presenta una solubilidad similar a la de las amidas sintetizadas. Para evitar este inconveniente Sheehan *et al.*²⁴⁷ describieron la utilización de carbodiimidas solubles en agua o medio ácido con lo que los subproductos formados en la reacción son fácilmente eliminados.

El problema del manejo de la DCC y otros reactivos de acoplamiento del tipo carbodiimida como la DCI (*N,N'*-Diisopropilcarbodiimida) o la EDCI (1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) se podría solventar mediante la utilización de sales de uronio como el TBTU (*O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato), las cuales son conocidas por no solo incrementar la cinética de la reacción de formación de la amida sino que también por favorecer el acoplamiento de ácidos estéricamente impedidos.

²⁴⁶ König, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788.

²⁴⁷ Sheehan, J. C.; Cruickshank, P. A.; Boshart, G. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *25*, 2525.



TBTU

En 2001, Poulain *et al.*²⁴⁸ describieron las ventajas de utilizar el TBTU frente a la DCI en la preparación de intermedios de tipo amidoxima para generar una serie de 1,2,4-oxadiazoles, de manera que, por modificación del reactivo de acoplamiento, consiguieron incrementar el rendimiento desde el 21-67% utilizando DCI, hasta el 54-92% por empleo de TBTU.

Resultados propios

En los primeros ensayos realizados con el ácido **3** y la amina seleccionada se utilizó la dicitclohexilcarbodiimida como reactivo de acoplamiento y, como auxiliar, el *N*-hidroxibenzotriazol en el seno de CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente durante toda una noche. El problema de eliminación de la DCU se solventó mediante la filtración repetida del crudo de reacción seguida de la purificación por cromatografía en columna del crudo de reacción. El rendimiento de la reacción fue del 82% para el caso de la amida **6** y del 83% para **7**.

Alternativamente se estudió otro reactivo de acoplamiento, el TBTU. En este caso, la metodología seguida fue similar al caso de la DCC. El ácido **3** fue disuelto en DCM y sobre ésta disolución se añadieron, secuencialmente, la amina seleccionada (2.25 equivalentes), la base (DIPEA, 4 equivalentes) y TBTU (1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente durante toda una noche. A continuación, se elaboró y tras purificar por cromatografía en columna en AcOEt:Hex (1:2) las amidas deseadas fueron aisladas con un rendimiento del 62% para el caso de la amida **6** y del 65% para **7**.

A pesar de la dificultad a la hora de eliminar la DCU del crudo de reacción el rendimiento sensiblemente superior nos animó a decantarnos por el primer método descrito para la obtención de nuestros compuestos clave, las amidas **6** y **7**.

Es posible destacar las siguientes características espectroscópicas: en el espectro de IR se observó el desplazamiento de la banda de absorción del enlace carbonílico desde 1709 cm⁻¹

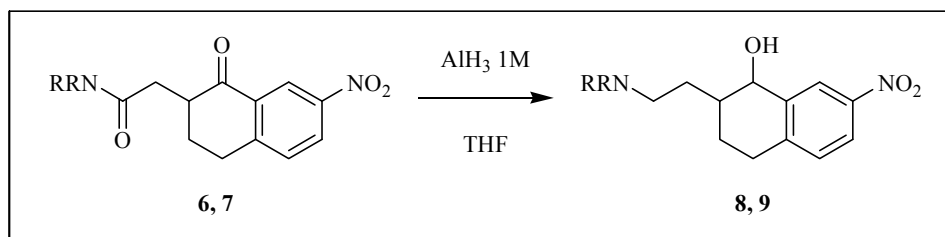
²⁴⁸ Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Deprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1495.

en la función ácido hasta 1636 cm^{-1} en la función amida. En el caso particular de **7** aparece una banda a 1613 cm^{-1} correspondiente al enlace C=N del anillo de benzisoxazol de la amina.

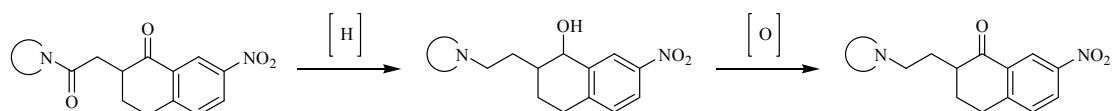
En el espectro de ^{13}C -RMN la señal correspondiente al carbonilo del ácido del producto de partida se desplaza desde 172 hasta aproximadamente 168 ppm al transformarse en su derivado amídico.

3.1.10.- REDUCCIÓN DE LAS CETOAMIDAS 6 Y 7: OBTENCIÓN DE LOS AMINOALCOHOLES 8 Y 9.

Esquema X



Tratando de evitar la protección del grupo carbonilo cetónico, en una primera aproximación, decidimos llevar a cabo la obtención de las aminocetonas finales a partir de las cetoamidas **6** y **7** por reducción de ambas funciones y posterior oxidación del aminoalcohol generado.



Esta ruta nos permitiría además de evitar la protección del carbonilo, llevar a cabo la evaluación farmacológica de los aminoalcoholes intermedios, la cual podría resultar reveladora sobre la función del grupo carbonilo en el receptor.

Antecedentes

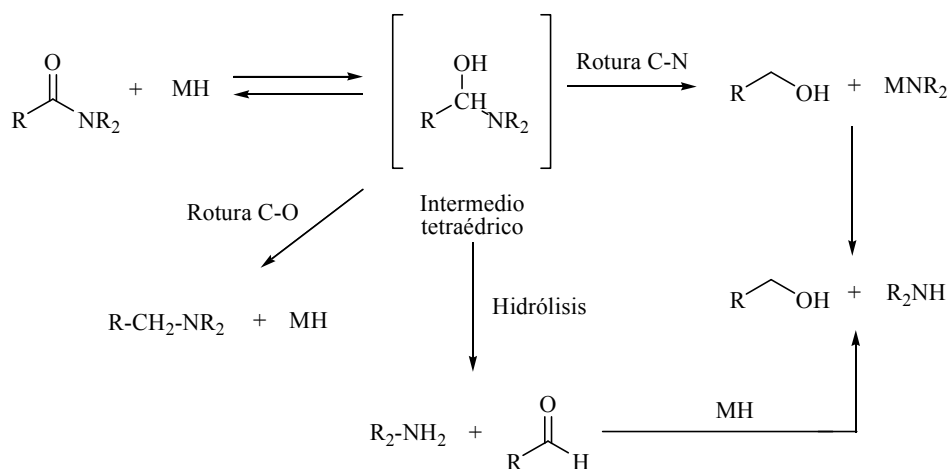
La reducción de amidas a sus correspondientes aminas puede realizarse empleando hidruros metálicos o por hidrogenación catalítica, si bien esta última requiere normalmente presiones y temperaturas elevadas.

En la bibliografía podemos encontrar abundante documentación relacionada con la reducción de amidas con hidruros metálicos como el hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4), hidruro de litio y trimetoxialuminio ($\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$), el hidruro de aluminio (AlH_3) o el diborano ($(\text{BH}_3)_2$). El más conocido de todos, el hidruro de litio y aluminio, ha sido ampliamente aplicado en la reducción de amidas. Sin embargo, la reacción de este reactivo con

amidas primarias es extraordinariamente lenta e incompleta,²⁴⁹ mientras que con amidas secundarias y terciarias el rendimiento en la obtención de la amina es bastante bajo debido a reacciones secundarias.

Mecanismo de reacción

La reacción transcurre a través de la formación inicial de un intermedio tetraédrico que sufre la ruptura del enlace carbono-oxígeno conduciendo a la amina, o la ruptura del enlace carbono-nitrógeno conduciendo al alcohol.²⁵⁰



La importancia relativa de estas dos rutas depende de las características estéricas y electrónicas de la función amida y de la naturaleza del agente reductor. Además, se ha visto que el grado de ruptura del enlace carbono-nitrógeno varía según la temperatura de la reacción, la cantidad de hidruro utilizado, la forma de adición y el tiempo de reacción.

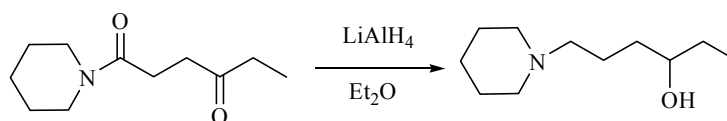
En la bibliografía no hemos encontrado ejemplos de reducción selectiva de amidas en presencia de cetonas pero sí en presencia de otros grupos funcionales menos reactivos. De hecho, la utilización de muchos de estos reactivos está limitada por la presencia de otros grupos funcionales en la molécula también susceptibles de ser reducidos.

Con $LiAlH_4$ la reducción de amidas es más difícil que la de la mayoría de los grupos funcionales, y a menudo, otros grupos se reducen sin alterar la función amida, ya que cualquier reactivo capaz de reducir un carbonilo de amida a amina, ataca antes al carbonilo cetónico generando el aminoalcohol correspondiente. Así, Kafka y colaboradores obtuvieron el 6-

²⁴⁹ Brown H. C.; Weissman P. M.; Yoon N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1458.

²⁵⁰ Brown H. C., Heim P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912.

piperidin-1-il-3-hexanol por reducción de la 1-piperidin-1-il-1,4-hexanodiona empleando hidruro de aluminio y litio en éter anhidro con un rendimiento del 84%.²⁵¹



Alternativamente, encontramos el hidruro de aluminio (AlH₃), aunque, si bien, su uso no está tan ampliamente distribuido como el del LiAlH₄, probablemente debido a que no existen preparaciones comerciales del AlH₃ a causa de su inestabilidad.

Por tanto, es necesario prepararlo antes de su utilización, y el método más empleado consiste en la adición de H₂SO₄ 99.99% sobre una disolución 1M de LiAlH₄ en THF.²⁵² La solución resultante es estable en frío durante 1 mes.²⁵³ Puesto que este reactivo es igual de sensible que el LiAlH₄ frente al agua, debe ser descompuesto utilizando las mismas condiciones.

El LiAlH₄, y, en cierto grado, el AlH₃ son reductores excesivamente poderosos. Frente a ellos, el diborano (B₂H₆) se sitúa como buen agente reductor para todo tipo de amidas.

Brown y colaboradores llevaron a cabo un estudio en profundidad de la reactividad de diferentes grupos funcionales representativos (aldehídos, cetonas, ácidos y sus derivados, epóxidos, amidas y nitrilos) frente al diborano en THF, concluyendo que al tratarse de un reductor *suave* presenta dos grandes ventajas sobre los reductores convencionales como el LiAlH₄: a) las reacciones transcurren de una manera rápida, cuantitativa y limpia, incluso en el caso de amidas terciarias, y b) la posibilidad de llevar a cabo la reducción selectiva, siempre frente a otros tipos de grupos funcionales menos reactivos tales como nitro, ésteres, sulfonas o carbamatos, con rendimientos superiores al 80%. El mecanismo de reacción del diborano propuesto por Brown es similar al que descrito anteriormente para los hidruros de aluminio.²⁵⁴

Resultados propios

Tal y como se comentó al principio de este capítulo, la reducción de las amidas **6** y **7** con diborano, hidruro de litio y aluminio o hidruro de aluminio 1M, dio lugar a rendimientos erráticos y difícilmente reproducibles. Esta complejidad dejó patente la necesidad de realizar un

²⁵¹ Kafka S.; Kytner J.; Silhankova A.; Ferless M.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1987**, 52, 2035.

²⁵² Brown, H. C.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1464.

²⁵³ Cha, J. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3974.

²⁵⁴ Brown H. C.; Heim P.; Yoon N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1637.

estudio en profundidad tanto del mejor agente reductor como de las condiciones óptimas de reacción.

Algunos de los numerosos ensayos realizados conducentes a la obtención de los aminoalcoholes **8** y **9** aparecen resumidos en las **tablas** que se muestran a continuación. Para un mejor análisis de los datos, los resultados han sido agrupados en función del agente reductor empleado.

Tabla 3.1: *Ensayos de reducción de la amida 6 con diborano.*

Entrada	Equivalentes	Tiempo	Temperatura	Rendimiento
1	1	20 h	t.a.	90% PP
2	1	24 h	t.a.	70% PP
3	1.2	1 h	0°C	PP
		22 h	t.a.	
4	1.7	20 h	t.a.	PP
5	3	48 h	t.a.	PP
6	3	48 h	Reflujo	PP
7	6	44 h	t.a.	-

t.a.: temperatura ambiente; PP: producto de partida recuperado.

Analizando los ensayos realizados con diborano (**Tabla 3.1**) hemos podido concluir que se trata de un reductor excesivamente suave, ya que ni el incremento de los equivalentes de reactivo, del tiempo o de la temperatura, nos permitieron obtener el aminoalcohol deseado.

Debido a los infructuosos ensayos con el diborano, decidimos llevar a cabo la reducción de los grupos amida y cetona en **6** con LiAlH_4 (**Tabla 3.2**). Igual que en el caso anterior, los cambios en las variables realizados resultaron ineficaces para conseguir aislar en suficiente cantidad y pureza el aminoalcohol **8**.

En las **entradas 4** y **6** se muestran las mejores condiciones encontradas para llevar a cabo la reducción: 2.5 equivalentes de reductor durante 3 horas a 0°C, y 4 equivalentes de reductor durante 12 horas a 50°C nos permitieron aislar el aminoalcohol **8** con un 20% de rendimiento en ambos casos.

Tabla 3.2: Ensayos de optimización de reducción de la amida 6 con LiAlH_4 .

Entrada	Equivalentes	Tiempo	Temperatura	Rendimiento
1	2	12 h	t.a.	-
2	2.1	4 h	t.a.	10%
3	2.3	6 h	0°C	-
4	2.5	3 h	0°C	20%
5	4	12 h	t.a.	-
6	4	12 h	50°C	20%
7	4.3	3 h	Reflujo	-
8	4.3	6 h	Reflujo	-
9	5	5 h	t.a.	-

t.a.: temperatura ambiente.

Finalmente, con la finalidad de mejorar el rendimiento alcanzado, decidimos realizar diversos ensayos de reducción con AlH_3 1M, por variación de los equivalentes de hidruro utilizados, la temperatura y el tiempo de reacción (**Tabla 3.3**).

De nuevo, al igual que sucedió con los otros agentes reductores, los resultados obtenidos fueron erráticos, variando desde la recuperación de prácticamente la totalidad del producto de partida (**entrada 1**) a un 30% de rendimiento de aminoalcohol aislado (**entradas 8 y 9**).

Tabla 3.3: Optimización de la reducción con AlH_3 1M.

Entrada	Sustrato	Equivalentes	Tiempo	Temperatura	Rendimiento
1	6	1	20 h	t.a.	90% PP
2	6	1	24 h	t.a.	70% PP
3	6	1.2	1 h	0°C	PP
			22 h	t.a.	
4	6	1.7	20 h	t.a.	PP
5	6	3	48 h	t.a.	PP
6	6	3	48 h	Reflujo	PP
7	6	6	44 h	t.a.	-
8	6	2.3	1 h	0°C	30%
9	7	2.3	1 h	0°C	30%

t.a.: temperatura ambiente; PP: producto de partida.

Por lo tanto, a la vista de los ensayos descritos, para la obtención de los aminoalcoholes **8** y **9** seleccionamos como agente reductor 2.3 equivalentes de una disolución de hidruro de aluminio 1M en THF anhidro a 0°C durante 1 hora. Se obtuvieron así los aminoalcoholes **8** y **9** como un aceite amarillo claro (**8**), y como un sólido espumoso beige (**9**) con rendimientos del 30% para ambos compuestos.

Tabla 3.4: Datos físicos y de análisis elemental de los 7-nitro aminoalcoholes.

Compuesto	Código	Fórmula molecular Análisis calc./enc.	P. F.
8	QF0321A	$C_{23}H_{29}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.05H_2O$ C: 56.92/56.98; H: 6.46/6.37; N: 8.66/8.51	193-194 °C ^{a)}
9	QF0328A	$C_{24}H_{26}FN_3O_4 \cdot 0.6H_2O$ C: 64.02/63.98; H: 6.09/6.13; N: 9.33/9.31	133-135 °C

P.F.: Punto de fusión. a) Punto de fusión correspondiente al clorhidrato.

Los aminoalcoholes fueron caracterizados por sus datos físicos y espectroscópicos, los más característicos se describen a continuación:

En el espectro de IR destaca la desaparición de las bandas de carbonilo de amida y cetona a ≈ 1630 y ≈ 1680 cm^{-1} , respectivamente, y la aparición de la banda de tensión O-H a ≈ 3320 cm^{-1} .

En el espectro de ^1H -RMN lo más característico es la aparición de un doblete correspondiente al protón H_1 a 4.40 ppm para **8**, y a 4.20 ppm para **9**.

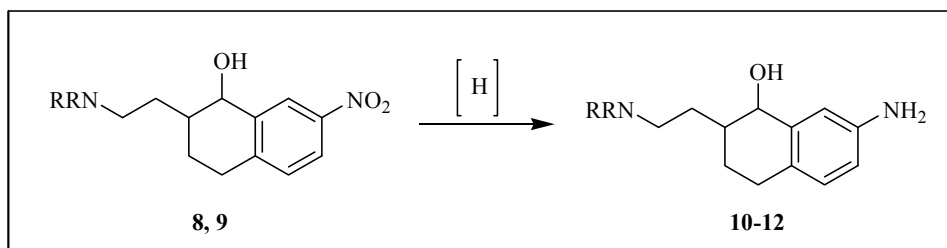
En el espectro de ^{13}C -RMN, tal y como se ilustra en la **Tabla 3.5** a continuación, se observa un movimiento a campo más alto de las señales de los carbonos carbonílicos cetónico y amídico desde ≈ 197 y ≈ 169 ppm respectivamente en las cetoamidas de partida hacia ≈ 73 y ≈ 54 ppm, respectivamente, en los aminoalcoholes.

Tabla 3.5: Principales datos espectroscópicos de ^{13}C -RMN de las cetoamidas 6,7 y de los 7-nitro-aminoalcoholes 8 y 9.

Amida	δ (ppm)	δ (ppm)	Aminoalcohol	δ (ppm)	δ (ppm)
6	196.3	168.2	8	73.1	53.1
7	197.4	169.2	9	73.3	54.5

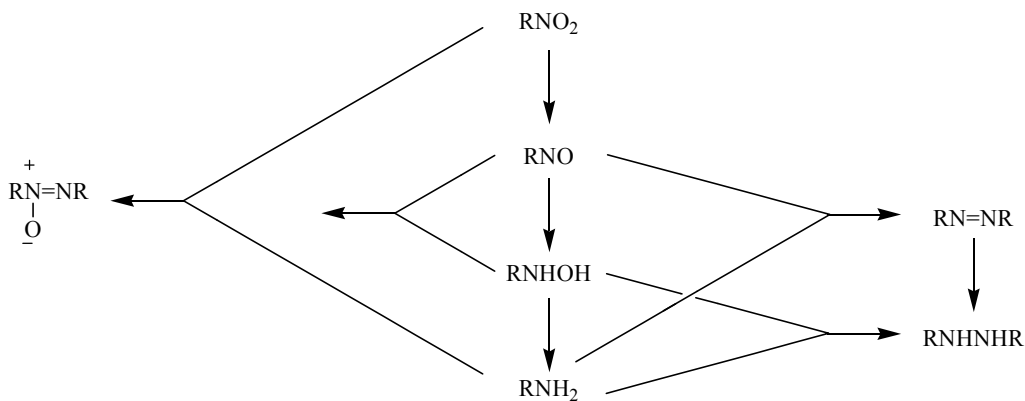
3.1.11.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO EN 8 Y 9: OBTENCIÓN DE LOS 7-AMINOALCOHOLES 10, 11 Y 12.

Esquema XI



Antecedentes

Los grupos nitro aromáticos fueron de los primeros compuestos orgánicos en ser reducidos. Éstos pueden ser convertidos en una serie de funciones de varios *grados de reducción*: muy raramente hasta un grupo nitroso y, más frecuentemente, hasta un grupo amino que representaría el estado más reducido. A medio camino, encontramos intermedios como el azoxi, azo e hidrazo formados por combinación de dos moléculas de los intermedios de reducción.



A excepción del estado nitroso, todos los estados intermedios de reducción del grupo nitro pueden obtenerse por hidrogenación catalítica. Así, controlando la cantidad de H₂ y el pH de la reacción, los grupos hidroxilamino, azoxi, azo, hidrazo y amino pueden conseguirse con

buenos rendimientos mediante hidrogenación catalítica a temperatura ambiente y presión atmosférica usando como catalizador paladio sobre carbono.²⁵⁵

La reducción total del grupo nitro hasta grupo amino puede ser lograda principalmente por dos métodos: hidrogenación catalítica o por metales en medio ácido.

1.- Hidrogenación catalítica. La diferencia en la tasa de hidrogenación del grupo nitro y los anillos aromáticos es lo suficientemente amplia como para que la hidrogenación pueda ser fácilmente regulada y evitar la reducción simultánea de éste último.

Entre los catalizadores empleados en la conversión del grupo nitro en amino encontramos, entre otros, el paladio (Pd/C),²⁵⁶ el dióxido de platino o catalizador de Adams (PtO₂)^{257,258} y el níquel Raney,²⁵⁹ obteniéndose rendimientos que oscilan entre el 95% del níquel Raney hasta el cuantitativo del PtO₂.

En la mayoría de las ocasiones, los catalizadores utilizados son heterogéneos, es decir, insolubles en el disolvente de la reacción, de modo que la reacción tiene lugar en la superficie de partículas suspendidas, normalmente formadas por metales finamente divididos y depositados sobre un material de soporte para aumentar la superficie.

Los disolventes comúnmente empleados en las hidrogenaciones son los alcoholes, el ácido acético y el acetato de etilo.

2.- Metal en medio ácido.

El hierro es uno de los agentes más populares por su precio asequible y su selectividad, ya que, aún en presencia de otros grupos funcionales, éstos no se ven atacados por él.²⁶⁰ Sin embargo, como contrapunto, ofrece rendimientos comprendidos en un rango demasiado amplio (46-100%).²⁶¹ Estas reducciones tienen lugar normalmente en medios acuosos o alcohólicos y solo requieren cantidades catalíticas de ácido (comúnmente ácido acético o clorhídrico) o bien de sales como cloruro sódico, sulfato ferroso o incluso mejor férrico.²⁶² Kreiser y colaboradores

²⁵⁵ Brand, K.; Steiner, J. *Chem. Ber.* **1922**, *55*, 875

²⁵⁶ a) Nishimura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, *34*, 32. b) Mendenhall, G. D.; Smith, P. A. S. *Org. Synth., Collect. Vol.* **1973**, *5*, 829.

²⁵⁷ Nishimura, S. loc. cit. ref. 256a, pág. 101. b) Adams, R.; Cohen, F. L. *Org. Synth., Collect. Vol.* **1932**, *1*, 240.

²⁵⁸ Mendenhall, G. D. *et al.* loc. cit. ref. 256b, pág. 101.

²⁵⁹ a) Adkins, H.; Billica, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 695 y *Org. Synth. Collect. Vol.* **1955**, *3*, 176. b) Fletcher, T. L.; Namkung, M. J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 680.

²⁶⁰ Dankova, T. F.; Bokova, T. N.; Preobrazhenskii, N. A. *Chem. Abstr.* **1951**, *45*, 9517.

²⁶¹ a) Lyons, R. E.; Smith, L. T. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 173. b) West, R. W. *J. Chem. Soc.* **1925**, *127*, 494.

²⁶² Lyons, R. E. loc. cit. ref. 261a, pág. 101.

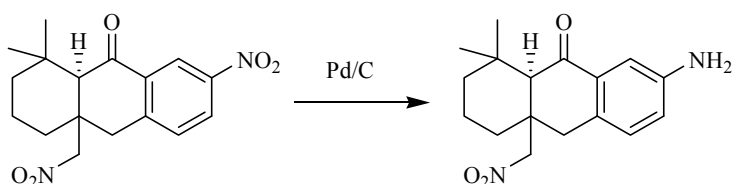
han demostrado que la velocidad de reducción e incluso los rendimientos pueden ser mejorados gracias a la utilización de hierro en forma de pequeñas partículas.

El **zinc** es capaz de reducir los grupos nitro pero su actividad es pH-dependiente. De este modo, la obtención de los grupo amino puede conseguirse en medio alcohólico acuoso en presencia de cloruro de calcio²⁶³ o dicloruro de níquel.²⁶⁴ El rendimiento medio de esta reacción se encuentra en torno al 55%.

El **cloruro de estaño(II)**, por su parte, se caracteriza por ser particularmente suave, de ahí que se utilice con frecuencia cuando en la estructura están presentes otros grupos funcionales reducibles.²⁶⁵ En la mayoría de los casos, los rendimientos obtenidos superan el 90%.

Ya que la tetralona forma parte de nuestros compuestos, los antecedentes más representativos a la hora de reducir grupos nitro aromáticos que se muestran a continuación presentan en su estructura dicho esqueleto. Así, podemos decir que la reducción de la 7-nitrotetralona a 7-aminotetralona fue abordada por diferentes grupos de investigación gracias al empleo de uno u otro de los métodos anteriormente descritos.

Shibanuma *et al.*²⁶⁶ redujeron selectivamente el grupo nitro aromático por hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbono como catalizador, obteniendo el 7-aminofenantreno con un 67% de rendimiento.



Por otro lado, Michael Barker sintetizó la 7-aminotetralona como un intermedio conducente a la obtención de nuevas estructuras con actividad glucocorticoide, utilizando como agente reductor el cloruro de estaño dihidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) en el seno de THF durante 5 minutos a 60°C, obteniendo la 7-aminotetralona con un 88% de rendimiento.²⁶⁷

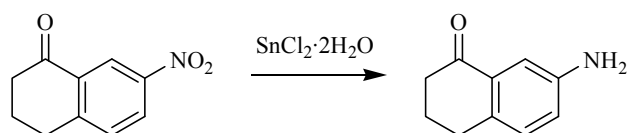
²⁶³ Kuhn, W. E. *Org. Synth. Collect. Vol.* **1943**, 2, 448.

²⁶⁴ Nose, A.; Kudo, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2097.

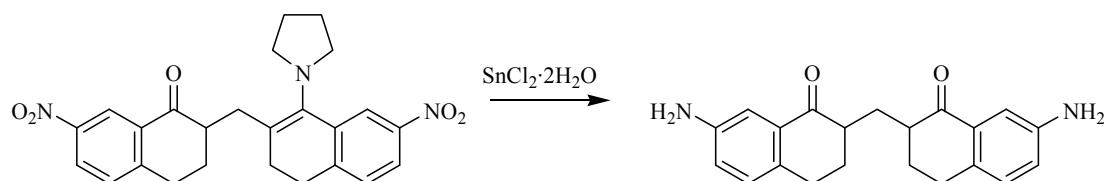
²⁶⁵ a) Ayling, E. E.; Gorvin, J. H.; Hinkel, L. E. *J. Chem. Soc.* **1942**, 755. b) Kock, E. *Chem. Ber.* **1887**, 20, 1567.

²⁶⁶ Shibanuma, Y.; Okamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1599.

²⁶⁷ Barker, M. D. *et al.* PCT Int. Appl. Publ. **2004**, WO 2004071389 A2 20040826.



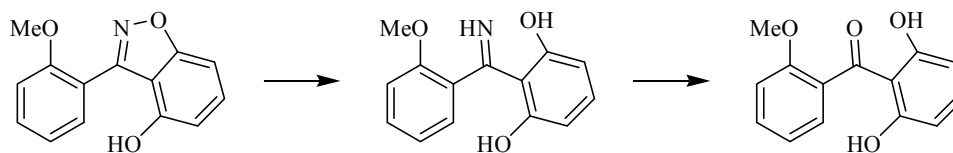
El cloruro de estaño fue empleado también en el grupo de Mussons²⁶⁸ en 1999 para reducir grupos nitro aromáticos en estructuras derivadas de la acridina en una mezcla de EtOH:HCl (1:30), con un rendimiento del 87%.



Resultados propios

Debido a su limpieza y altos rendimientos, consideramos que la hidrogenación catalítica podía ser el método más adecuado para la reducción de los nitroalcoholes **8** y **9**. Si bien la hidrogenación catalítica del grupo *nitro* en el compuesto **9**, portador de un anillo de isoxazol, podía suponer la hidrogenolisis de dicho anillo aromático, consideramos que el producto resultante podría tener también interés farmacológico.

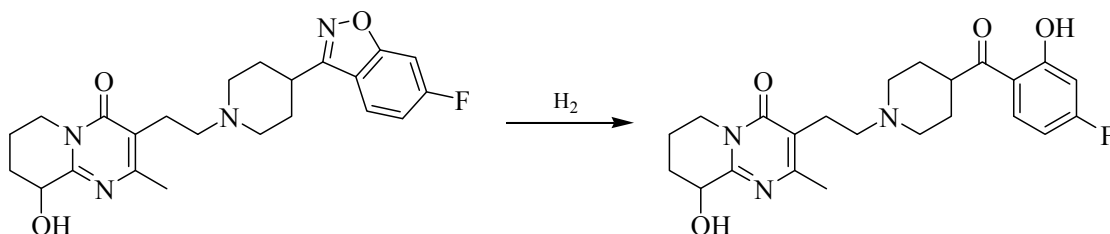
Existen diversos ejemplos recogidos en la literatura de rupturas de isoxazoles por hidrogenación. Así, en el año 2003, Bode *et al.*²⁶⁹ describieron esta ruptura en el 3-(2-metoxifenil)benzo[d]isoxazol-4-ol: tras hidrogenación catalítica en presencia de níquel Raney obtuvieron la imina correspondiente con un 84% de rendimiento, la cual fue transformada en un 66% en la cetona correspondiente por tratamiento con un ácido de Lewis.



²⁶⁸ Mussons, M. L.; Raposo, C.; de la Torre, M. F.; Morán, J. R.; Caballero, M. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4077.

²⁶⁹ Bode, J. W.; Hachisu, Y.; Matsuura, T.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 391.

Recientemente, y en concordancia con nuestros resultados, el Grupo de Investigación de Dixit²⁷⁰ describió la preparación de un derivado de la paliperidona que incluye el fragmento 4-(4-fluoro-2-hidroxibenzoil)piperidina en su estructura como consecuencia de someter el antipsicótico a hidrogenación catalítica utilizando diferentes catalizadores como Pd/C, Pd(OH)₂, PtO₂, Pt/C, Rh/C o Rh/alúmina a una temperatura comprendida entre 20 y 35°C.



En nuestro caso, los ensayos más representativos realizados para la reducción del grupo nitro aromático se muestran resumidos en la **Tabla 3.6**, a continuación:

Tabla 3.6: Optimización de la reducción del grupo nitro en los aminoalcoholes 8 y 9.

Entrada	Sustrato	Catalizador	Equiv.	Tpo.	Disolv.	Rdto.
1	8	PtO ₂	10%	16 h	THF	70% (10)
2	9	Pd/C	15%	13 h	THF	25% (11) + 20% (12)
3	9	PtO ₂	20%	12 h	THF	57% (12)

Equiv.: equivalentes. Tpo.: tiempo de reacción. Disolv.: disolvente. Rdto.: rendimiento.

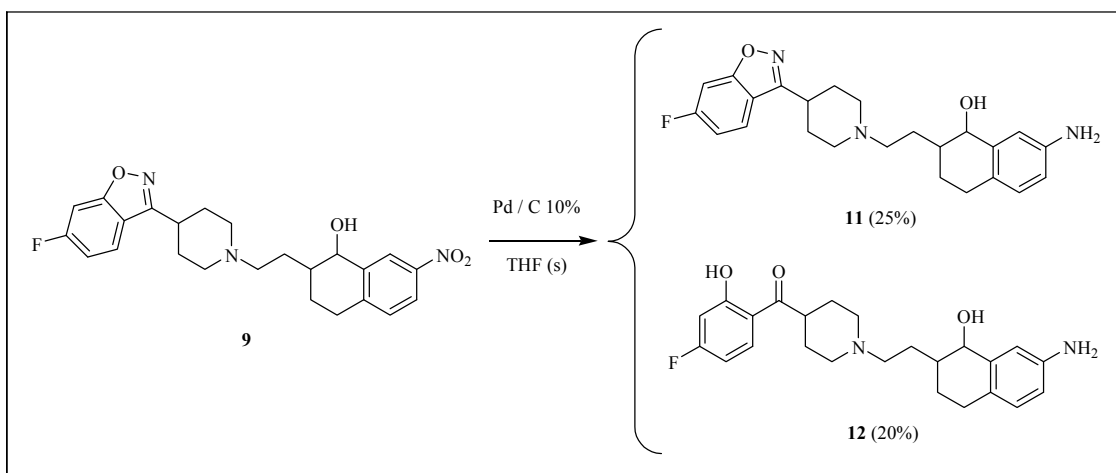
Así, los aminoalcoholes **10-12** fueron obtenidos por disolución de los correspondientes nitro derivados en THF y agitados magnéticamente bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante tiempos que oscilaron entre las 12 y las 16 horas.

La reducción del grupo nitro en el compuesto **8** (el cual incluye una piperazina en su estructura) se llevó a cabo utilizando dióxido de platino como catalizador. La aplicación de estas condiciones al aminoalcohol **9**, que contiene un benzisoxazol en su estructura, condujo a **12** como único producto de reacción, en concordancia con los resultados obtenidos por Dixit.

Para la obtención del aminoalcohol **11** fue necesario el cambio de catalizador a Pd/C, lo cual nos permitió aislar tanto el compuesto con el anillo de benzisoxazol íntegro (**11**) como el

²⁷⁰ Dixit, G.; Khile, A. S.; Patel, J. L.; Pradhan, N. S. PCT Int. Pat. Appl. Publ. **2011**, WO 2011030224 A2 20110317.

aminoalcohol **12** (el cual ha sufrido la fragmentación del benzisoxazol a un sistema hidroxibenzoilo), con una relación de ambos compuestos de 1.25:1, y un rendimiento global del 45%. Para conseguir la separación cromatográfica de ambos aminoalcoholes fue necesario utilizar alúmina como fase estacionaria, ya que, empleando gel de sílice ambos compuestos aparecían como una sola mancha.



Los compuestos fueron obtenidos como aceites o sólidos y fueron caracterizados por sus datos físicos, espectroscópicos y de análisis elemental. En el espectro de IR destaca la desaparición de la banda del grupo *nitro* (1521 cm^{-1}) de los sustratos de partida. En el caso del $^1\text{H-RMN}$, de nuevo se observa un desplazamiento a campo alto de las señales aromáticas, trasladándose todas al intervalo en torno a 7.1–6.5 ppm. De una manera más concreta, el H_8 pasó de estar ubicado a $\approx 8.6\text{ ppm}$ a estarlo en $\approx 7.05\text{ ppm}$.

Los principales datos físicos aparecen en la **tabla** a continuación:

Tabla 3.7: Datos físicos de los 7-amino aminoalcoholes 10-12.

Compuesto	Código	Rendimiento	P. F.
10	QF0331A	70%	$> 230^\circ\text{C}^{\text{a}}$
11	QF0338A	25%	137–139°C
12	QF0339A	57%	$> 230^\circ\text{C}^{\text{a}}$

P. F.: Punto de fusión. a) Puntos de fusión correspondientes al hidrocloreuro.

Los datos espectroscópicos de mayor relevancia de todos estos compuestos se encuentran recogidos en la **Tabla 3.8**:

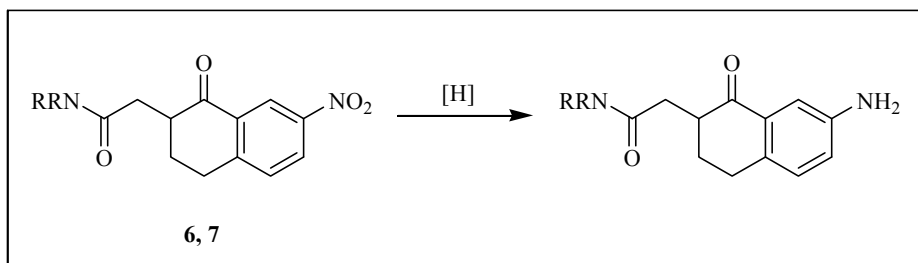
Tabla 3.8: Principales datos espectroscópicos de los 7-amino aminoalcoholes 10-12.

	8	9	10	11	12
δC_8 (ppm)	123.1	123.1	114.2	114.3	114.2
EM IQ (m/z)			382.2	393.3	413.2
Fórmula molecular			$C_{23}H_{31}N_3O_2 \cdot 2HCl$ $\cdot 2.05CH_4O \cdot$ $1.3H_2O$	$C_{24}H_{28}FN_3O_2 \cdot$ $0.5H_2O \cdot$ $0.6C_4H_{10}O$	$C_{24}H_{29}FN_2O_3 \cdot$ $2HCl \cdot 0.85CH_4O$
Análisis calc./enc.			C: 55.35/55.35; H: 8.12/8.13; N: 7.73/7.73	C: 68.49/68.48; H: 7.62/7.62; N: 9.08/9.11	C: 58.22/58.56; H: 6.76/7.15; N: 5.46/5.27

En ella se recogen los valores de desplazamiento químico del C_8 de los 7-aminoaminoalcoholes ya que es el que más se ve influenciado como consecuencia de la reducción del grupo nitro de los sustratos de partida, de modo que éste experimenta un desplazamiento a campo más alto de aproximadamente 9 ppm. Esta disminución en los valores de desplazamiento se mantiene, de una forma comparable, en el caso del otro carbono vecino al que contiene el grupo amino (C_6) situándose ésta en 8 ppm.

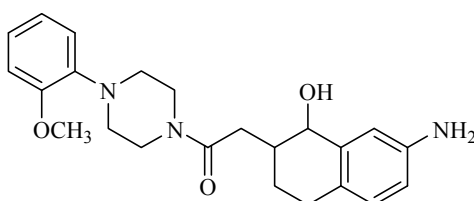
3.1.12.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO EN LAS AMIDAS 6 Y 7.

Esquema XII



Resultados propios

La reducción del grupo nitro mediante hidrogenación catalítica (Pd/C) en la nitrocetoamida **6** condujo, tras 68 horas de reacción, a 7-aminohidroxiamida **13**²⁷¹ como producto mayoritario de la reacción.



13

La reducción simultánea del carbonilo cetónico en el sustrato de esta reacción nos incitó a buscar un reactivo alternativo que nos permitiera la reducción selectiva del grupo nitro. En este sentido, el cloruro de estaño surgió como un buen agente para llevar a cabo dicha reducción cuando existen en la molécula otros grupos funcionales susceptibles de ser reducidos.

De esta forma, la reducción de la nitrocetoamida **7** se realizó, en una primera aproximación, utilizando cloruro de estaño dihidratado siguiendo las metodologías descrita por Barker²⁷² y Mussons²⁷³. Los resultados de los ensayos realizados se muestran en la **Tabla 4.9**.

²⁷¹ IR: 3342, 2922, 1612, 1499, 1439, 1239 cm⁻¹. ¹H-RMN: 7.05-6.82 (m, 6H, H₈, H₅, Ph); 6.52 (dd, J= 2.4, 8.2, 1H, H₆); 4.34 (d, J= 8.8, H₁); 3.86 (s, 3H, -OCH₃); 3.81 (m, 4H, -CON(CH₂-CH₂)₂N-); 3.68 (sa, 2H, NH₂); 3.07-3.02 (m, 4H, CON(CH₂-CH₂)₂N-); 2.81-2.61 (m, 4H, CH₂-CON, H₄); 2.38 (dd, J= 6.2, 15.4, 1H, 1H₂); 2.21-2.16 (m, 1H, 1H₃); 1.99-1.95 (m, 1H, H₃). EM (IE): m/z= 395.1 (M⁺, 12%), 377.1 (33), 234 (55), 149 (100).

²⁷² Barker M. D. *et al.* loc. cit. ref. 267, pág. 102.

Tabla 3.9: Reducción de la nitroamida **7 mediante $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.**

Entrada	Equivalentes	Disolv.	Tiempo	Temperatura	Rendimiento
1	6	EtOH:HCl 30:1	20 min 1h	60°C t.a.	50%
2	6	EtOH:HCl 50:1	20 min 2h	60°C t.a.	62%
3	12	EtOH:HCl 25:1	2h	60°C	65%
4	5	THF	1h	60°C	50%
5	6	THF	6h	60°C	99%

t.a.: temperatura ambiente.

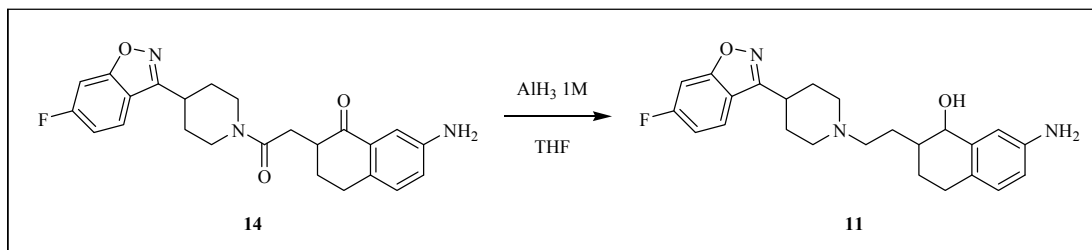
Satisfactoriamente para nuestros objetivos, conseguimos realizar la reducción del grupo nitro en **7** con un rendimiento cuantitativo. Para ello, se preparó una disolución del producto de partida en THF, sobre la que se añadió el $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y la mezcla se mantuvo a 60°C durante 6 horas. Tras elaborar el crudo de reacción obtuvimos la amida **15** como un sólido espumoso blanco con un rendimiento del 99%.

La caracterización física y espectroscópica nos permitió identificar de forma inequívoca el compuesto. En el espectro de IR observamos la desaparición de la banda a 1521 cm^{-1} correspondiente al grupo nitro aromático. Por otro lado, en el espectro de ^1H -RMN se observó un desplazamiento a campo más alto de las señales de los tres protones aromáticos de la tetralona: el H_8 experimentó un desplazamiento de 1.6 ppm desde 8.8 hasta 7.3 ppm, el H_6 se trasladó desde 8.3 hasta 7.0 ppm (diferencia de 1.3 ppm) y H_5 , ya que se trata del protón más alejado del $-\text{NH}_2$, se movió 0.7 ppm desde 7.5 hasta 6.8 ppm.

²⁷³ Mussons M. L. *et al.* loc. cit. ref. 268, pág. 103.

3.1.13.- REDUCCIÓN DE LA 7-NITRO AMIDA 14: OBTENCIÓN DEL AMINOALCOHOL 11.

Esquema XIII



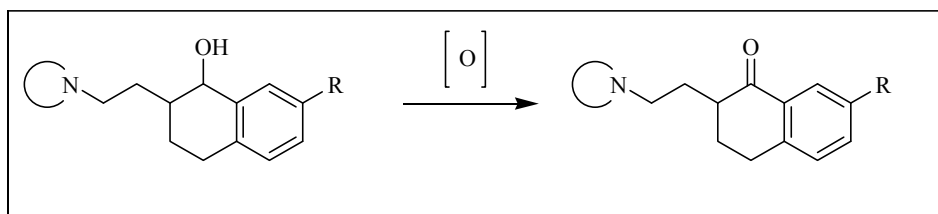
Resultados Propios

Aplicando el procedimiento descrito para la reducción de la amida **7** descrito en el apartado **3.1.10** (pág. 93), obtuvimos el aminoalcohol **11**.

El procedimiento experimental consistió en la utilización de una disolución de AlH₃ 1M (2.3 equivalentes) a 0°C durante 1 hora. Tras elaborar y purificar el crudo de reacción, obtuvimos el alcohol deseado **11** con un 25% de rendimiento. El compuesto fue caracterizado por sus datos físicos y espectroscópicos los cuales fueron coincidentes con los descritos en el apartado **3.1.10** (pág. 93).

3.1.14.- OXIDACIÓN DE LOS ALCOHOLES SECUNDARIOS: OBTENCIÓN DE LAS AMINOBTIROFENONAS 15-19.

Esquema XIV



Antecedentes

La oxidación de alcoholes a compuestos carbonílicos es una transformación sintética fundamental y son numerosos los compuestos desarrollados capaces de realizar esta reacción.²⁷⁴

Se trata de un procedimiento que presenta ventajas indiscutibles como son su elevado porcentaje de conversión, la ausencia de productos colaterales, el empleo de reactivos económicos, fáciles de manejar y no tóxicos, condiciones suaves de reacción y compatibilidad con otros grupos funcionales. Algunos de los métodos más empleados incluyen el uso de recientes oxidantes como el periodinano Dess-Martin (derivados del yoduro hipervalentes),²⁷⁵ el dimetilsulfóxido activado²⁷⁶ y el radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxo (TEMPO).²⁷⁷

Algunos de los reactivos comúnmente empleados oxidan alcoholes secundarios alifáticos frente a alcoholes primarios.²⁷⁸ Diversos agentes *N*-halogenados han sido usados para la oxidación selectiva de alcoholes secundarios, incluyendo *N*-bromoacetamida (NBA), *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-clorosuccinimida (NCS). Los halógenos Br₂ y Cl₂ son efectivos para la oxidación selectiva de oxidaciones alcohólicas en diversidad de condiciones. Una amplia variedad de óxidos halogenados, como el hipoclorito sódico en ácido acético o el bromato sódico oxidan eficazmente alcoholes secundarios a cetonas; también son efectivas las oxidaciones catalizadas por cerio(IV), como el nitrato de amonio y cerio(IV) [(NH₄)₂Ce(NO₃)₆] o el sulfato de cerio(IV) [Ce(SO₄)₂]. Los peróxidos son considerados agentes baratos, limpios en

²⁷⁴ a) Luzzio F. A. *Org. React.* **1998**, 53, 1. b) Trost B. M., Fleming I. (eds.) *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon: Oxford, **1991**. c) Hudlicky M. *Oxidations in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, **1990**. d) Haines A. F. *Methods for the Oxidation Organic Compounds*, Academic Press, **1988**. e) Mijs W. J., de Jonge C. R. H. I. *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*. Plenum Press, New York, **1986**.

²⁷⁵ Dess D. B., Martin J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277.

²⁷⁶ Tidwell T. T. *Org. React.* **1990**, 39, 297.

²⁷⁷ de Nooy A. E. J., Besemer A. C., van Beckum H., *Synthesis* **1996**, 10, 1153.

²⁷⁸ Arterburn J. F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9765.

oxidaciones de alcoholes secundarios, en oxidaciones catalizadas por metales, como los catalizadores de molibdeno; otra posibilidad son los dioxanos, agentes oxidantes electrófilos que generalmente oxidan más rápido los alcoholes secundarios que los primarios.

Dentro de los que realizan una oxidación selectiva de un hidroxilo bencílico frente a otro tipo primario, el dióxido de manganeso activo ocupa un lugar destacado. Desde su descubrimiento como agente oxidante por Ball y col.²⁷⁹ en la oxidación de la vitamina A, se ha demostrado en multitud de ocasiones su efectividad.

La principal ventaja de este reactivo, y que lo destaca del resto, es esta selectividad por lo que permite la presencia de otros grupos funcionales sin que éstos se vean afectados.²⁸⁰

Las reacciones se realizan a temperatura ambiente y en tiempo variable desde 10 minutos a varios días en función del sustrato y de la actividad del MnO₂. Los tiempos de reacción pueden acortarse si se eleva la temperatura, pero ello conlleva una disminución de la selectividad.

En lo que respecta al disolvente de reacción, éste desempeña un papel muy importante; los alcoholes primarios o secundarios, o el agua no son una buena elección ya que pueden competir con el sustrato por ser adsorbidos sobre la superficie del MnO₂ y causar así, desactivación.²⁸¹ La mayoría de las reacciones descritas en la literatura se realizan en el seno de hidrocarburos alifáticos o aromáticos, dietiléter, THF o cloroformo.

En cuanto a la cantidad de agente oxidante a utilizar, depende del tipo de MnO₂ y del sustrato, pero en general varía entre 5-30 equivalentes.

El mecanismo de reacción no se conoce detalladamente debido a que se trata de una reacción heterogénea. Hasta la fecha, son dos los mecanismos planteados: uno de tipo radicalario propuesto por Goldman (**Esquema A**),²⁸² basado en estudios cinéticos, y un segundo de naturaleza iónica propuesto por Kwart y George (**Esquema B**).²⁸³

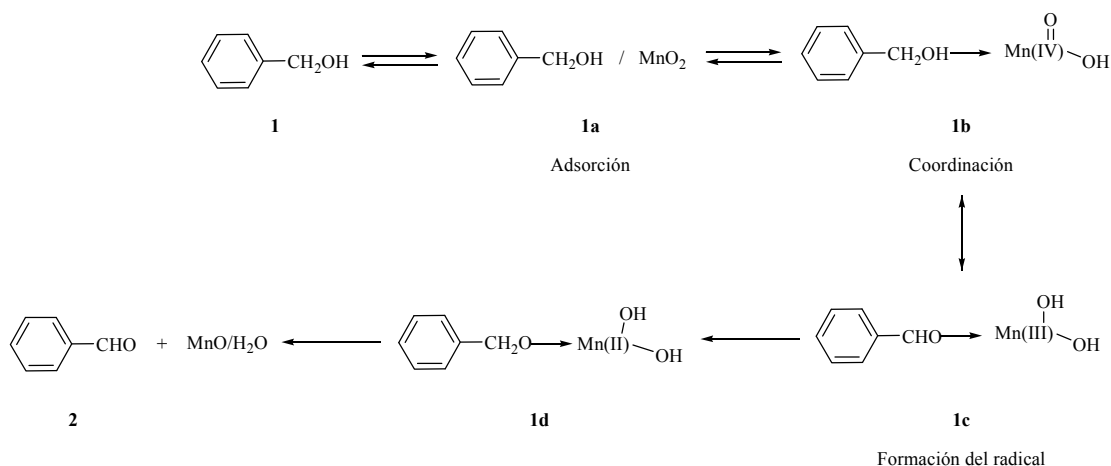
²⁷⁹ Ball, S.; Goodwin, T. W.; Morton, R. A. *Biochem. J.* **1948**, *42*, 516.

²⁸⁰ a) Hight, R. J.; Wildman, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4399. b) Trost, B. M.; Caldwell, C. G.; Murayama, E.; Heissler, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3252. c) König, B. M.; Friedrichsen, W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4279.

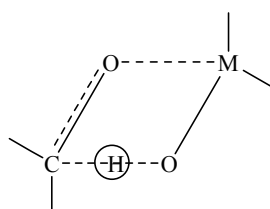
²⁸¹ Mattocks, A. R. *J. Chem. Res.* **1977**, *2*, 40.

²⁸² Goldman, I. M. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3289.

²⁸³ Kwart, H.; George, T. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 162.

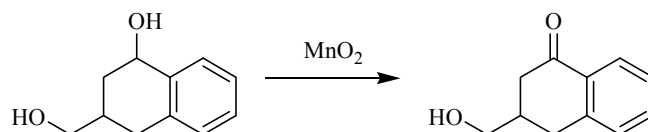


Esquema A: Mecanismo de reacción propuesto por Goldman y consistente en 5 etapas: a) adsorción, b) formación de un complejo coordinado, c) transferencia de un átomo de hidrógeno para formar el radical estable, d) transferencia intramolecular de electrones para dar el producto **2**.



Esquema B: Mecanismo de oxidación propuesto por Kwart y George que implica la formación de un estado de transición cíclico en la superficie del metal.

Un ejemplo de oxidación selectiva de un alcohol secundario, utilizando MnO_2 fue llevado a cabo en nuestro Grupo de Investigación. El diol 3-(hidroximetil) 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol fue oxidado a su correspondiente hidroxicetona utilizando 25 equivalentes de este agente oxidante. Tras 4 horas de reacción se aisló la correspondiente cetona con un 75% de rendimiento.²⁸⁴



Resultados propios

La oxidación del alcohol secundario del anillo de tetralol se llevó a cabo, en un primer intento, utilizando como agente el MnO_2 . Este reactivo fue ensayado sobre los 7-nitro aminoalcoholes **8** y **9** en el seno de diclorometano anhidro a temperatura ambiente durante 90 y

²⁸⁴ Caro, Y. loc. cit. ref. 219, pág. 64.

18 horas, respectivamente. Desafortunadamente, no se pudieron identificar las correspondientes aminocetonas finales.

Con el propósito de comprobar si el grupo nitro ejercía algún efecto pernicioso en la reacción decidimos realizar un intento de oxidación del aminoalcohol **12** con MnO_2 , obteniéndose similar resultado. Las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina, observándose en todo momento el sustrato de partida inalterado como único producto de la reacción. El posterior análisis por espectrometría de IR confirmó la inexistencia de la cetoamina deseada.

A la vista de los resultados obtenidos, optamos por intentar la oxidación en **8** con un reductor más potente como el dicromato de piridinio (PDC). En este ensayo tampoco se pudo identificar la aminocetona deseada en el crudo de reacción ya que obtuvimos como resultado una mezcla compleja de productos de difícil purificación.

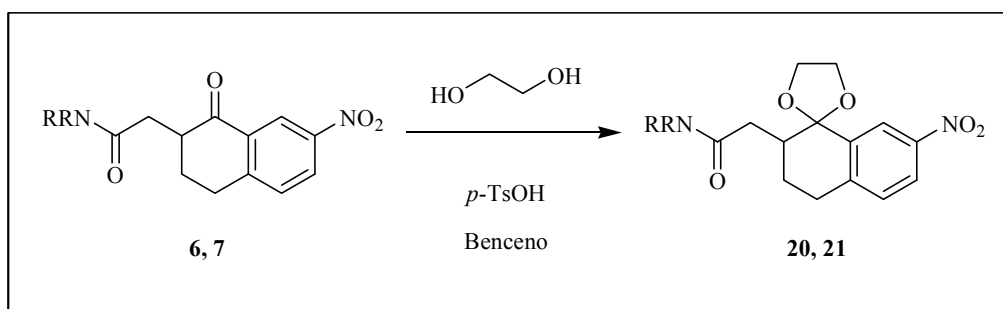
Tabla 3.10: Ensayos de oxidación. Condiciones de reacción.

Entrada	Compuesto	Agente Oxidante	Equivalentes	Disolvente	Tiempo	Rendimiento
1	8	MnO_2	25	CH_2Cl_2	90 h	PP
2	9	MnO_2	20	CH_2Cl_2	18 h	PP
3	11	MnO_2	40	THF	24 h	PP
4	8	PDC	1.5	CH_2Cl_2	16 h	-

PP: producto de partida recuperado.

3.1.15.- PROTECCIÓN DE LAS CETONAS 6 Y 7 COMO ETILÉNACETALES: SÍNTESIS DE 20 Y 21.

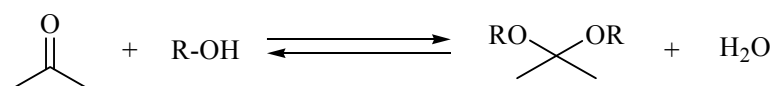
Esquema XV



Antecedentes

Una alternativa diferente para la obtención de las aminocetonas finales a partir de las cetoamidas **6** y **7** consistiría en el empleo del método clásico de protección de los grupos cetónicos, reducción de los grupos amida y posterior hidrólisis de los etilénacetales.

Los acetales son uno de los grupos protectores de carbonilos más ventajosos puesto que enmascaran la electrofilia de estos grupos. Se obtienen por tratamiento de cetonas con alcoholes en presencia de catalizadores ácidos.²⁸⁵ Se trata de una reacción reversible, de ahí que sean considerados como un *enmascaramiento* o *protección* del grupo carbonilo, ya que los acetales pueden ser hidrolizados por tratamiento con ácidos.



En la síntesis de acetales es necesario desplazar el equilibrio hacia éstos, normalmente eliminando agua, bien por destilación azeotrópica, destilación simple o mediante el uso de agentes desecantes tales como el óxido de aluminio o los tamices moleculares.²⁸⁶ La reacción no es catalizada en ninguna dirección por bases, de ahí que los acetales sean bastante estables frente a éstas; por el contrario, los acetales son fácilmente hidrolizables en presencia de medio ácido, lo que hace de esta reacción un método útil para la protección de cetonas. La reacción

²⁸⁵ Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed.; Wiley-VCH: New York, **1999**, p. 312.

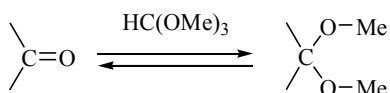
²⁸⁶ Meskens F. A. J. *Synthesis* **1981**, 501.

tiene lugar con más dificultad en cetonas que en aldehídos, posiblemente por razones estéricas. Los acetales cíclicos (dioxolanos y dioxanos) pueden ser obtenidos por tratamiento de las cetonas con 1,2 o 1,3-glicoles.

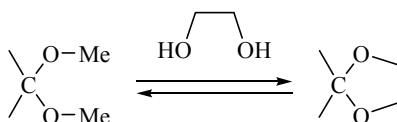
El grupo 1,3-dioxolano es probablemente el más ampliamente utilizado en la protección de grupos carbonilo. En la bibliografía existen recogidos distintos métodos de síntesis de 1,3-dioxolanos, teniendo la mayoría en común la utilización de 1,2-etanodiol y diferenciándose en el catalizador ácido empleado; así se han descrito agentes tales como el ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH, ácido clorhídrico, ácido oxálico, trifluoruro de boro eterato, tosilato de piridinio, amberlita-15, etc.).

Uno de los principales motivos por el que el etilenglicol es considerado como uno de los reactivos más eficaces en la formación de acetales, en comparación con otros alcoholes, es porque da lugar a acetales *cíclicos*, generalmente más estables que sus equivalentes acíclicos. La razón radica en parte en la entropía de formación relativamente más desfavorable del acetal cíclico.

Cuando la reacción directa de una cetona con un alcohol da pobres resultados, es posible mejorar la cetalización de una manera notable teniendo en cuenta que tanto aldehídos como cetonas pueden ser convertidos en acetales por tratamiento con otros acetales o con un ortoéster.²⁸⁷



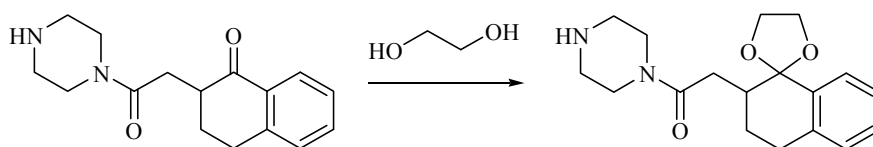
Además, cuando los acetales son tratados con un alcohol de peso molecular más elevado que el alcohol de partida es posible conseguir una transacetalización.



En nuestro Grupo de Investigación,²⁸⁸ se llevó a cabo la cetalización sobre la tetralona por reacción de ésta con etilenglicol en presencia de *p*-TsOH como catalizador y en el seno de tolueno a reflujo durante 22 horas con un 95% de rendimiento.

²⁸⁷ De Wolfe. *Carboxylic Ortho Ester Derivatives*. Academic Press, New York, 1970, p. 154.

²⁸⁸ Fueyo, F. J. loc. cit. ref. 201, pág. 55.



Resultados propios

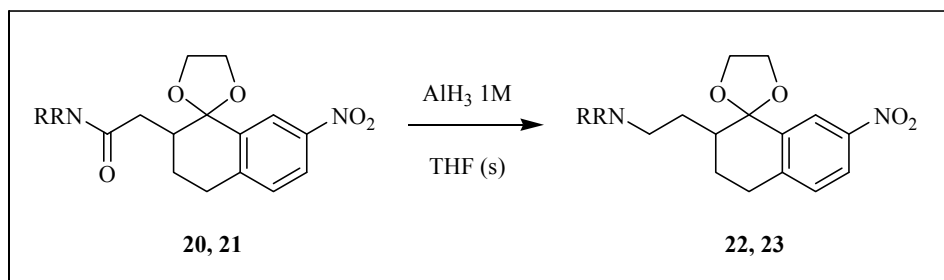
La protección del grupo carbonilo cetónico de los compuestos **6** y **7** como un etilenacetal fue llevada a cabo por reacción con etilenglicol en presencia de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador en el seno de benceno a reflujo durante 16 horas, utilizando un aparato Dean-Stark para la destilación azeotrópica de agua. Los acetales, **20** y **21**, tras su purificación por cromatografía en columna, se obtuvieron como aceites amarillos pálidos con rendimientos del 65 y 75%, respectivamente. Ambos fueron identificados por sus datos físicos y espectroscópicos de IR, RMN y masas.

En el espectro de IR se apreció claramente la desaparición del pico correspondiente a la cetona ($1686 / 1688 \text{ cm}^{-1}$) y la conservación de la banda a 1639 cm^{-1} correspondiente a la señal del carbonilo de la amida. Por otro lado, en el espectro de ¹H-RMN se observó un desplazamiento hacia campo más alto del hidrógeno aromático H₈ (situado en el carbono próximo al acetal) desde 8.85 ppm a 8.30 ppm, además de la aparición de un multiplete complejo característico (sistema AA'BB') en el intervalo 4.10-4.30 ppm que integra por los cuatro protones del anillo de dioxolano.

Desafortunadamente, cambios en parámetros tales como disolvente (benceno por tolueno), incremento del tiempo de reacción (hasta 24 horas) o empleo del producto obtenido sin mayor purificación no solo no supusieron una mejora en el rendimiento de esta reacción sino una disminución de éste, observándose la fragmentación del producto de la reacción, hecho que es posible atribuir a la potencial termoinestabilidad de los sustrato de partida o de los productos de reacción.

3.1.16.- REDUCCIÓN DE LAS AMIDAS **20** Y **21**: OBTENCIÓN DE LAS AMINAS **22** Y **23**.

Esquema XVI



Este procedimiento de reducción fue previamente aplicado, y descrito en detalle, para la reducción de las amidas **6** y **7** conducente a la obtención de los correspondientes aminoalcoholes **8** y **9** en el epígrafe **3.1.10**. (pág. 93).

Resultados propios

Con el objetivo de reducir la función amida de **20** y **21** y obtener los 7-nitro aminoacetales **22** y **23** se llevaron a cabo diferentes ensayos modificando parámetros tales como el agente reductor, número equivalentes, temperatura o tiempo de reacción. Algunos de estos ensayos aparecen resumidos en la **tabla** que se muestra a continuación.

En una primera aproximación, utilizamos como agente reductor el LiAlH_4 y el acetal **20** como producto de partida; así, se preparó una suspensión de 2 equivalentes de en THF anhidro sobre la que se añadió una disolución de **20** a 0°C , manteniéndose a dicha temperatura durante 90 minutos. El resultado fue una mezcla compleja de productos, difícilmente separables por cromatografía, de entre las cuales solo fuimos capaces de aislar e identificar el fragmento amínico del acetal (**entrada 1**).

Este resultado tan poco satisfactorio nos llevó a considerar un agente reductor más suave como es el hidruro de aluminio (AlH_3 1M), de modo que, tras diferentes ensayos variando los equivalentes de hidruro y la temperatura, en los cuales fue posible incluso recuperar cantidades significativas de producto de partida (**entradas 2-6**), los acetales **22** y **23** fueron obtenidos por tratamiento de una disolución de los respectivos productos de partida **20** y **21** con 4 equivalentes de una disolución de AlH_3 1M en THF a 0°C durante 1 hora con rendimientos del 62 y 66% respectivamente (**entradas 7 y 8**).

Tabla 3.11: Reducción de la función amida. Ensayos de optimización.

Entrada	Agente Reductor	Sustrato	Eq.	Tiempo	Temp.	P. P.	P. F.
1	LiAlH ₄	20	2	1.5 h	0°C	-	Amina libre
2	AlH ₃	20	2.5	1 h	0°C	60 %	-
3	AlH ₃	20	3	6 h 15 h	0°C t.a.	20 %	22 (30%)
4	AlH ₃	20	3	2 h 2 h	0°C t.a.	27 %	22 (55%)
5	AlH ₃	20	3	6 h	t.a.	12 %	22 (39%)
6	AlH ₃	20	3	4 h	t.a.	12 %	22 (42%)
7	AlH ₃	20	4	1 h	0°C.	-	22 (62%)
8	AlH ₃	21	4	1 h	0°C	-	23 (66%)
9*	AlH ₃	21	3	1 h	0°C	-	23 (52%)

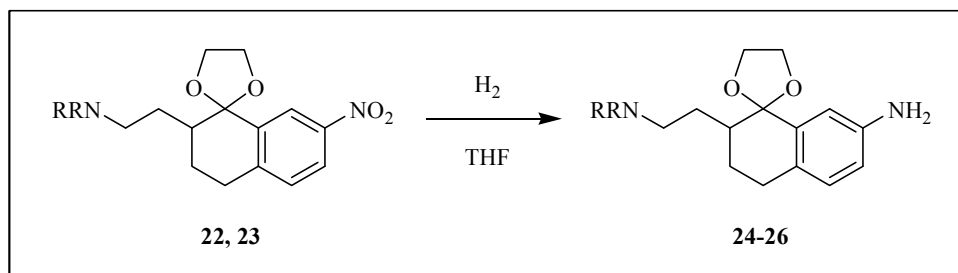
Eq.: equivalentes. Temp.: temperatura. t.a.: temperatura ambiente. P. P.: producto de partida recuperado. P. F.: Producto final obtenido. *inversión en el orden de adición del agente reductor.

Adicionalmente, exploramos la inversión en el orden de adición del agente reductor, siendo éste incorporado, gota a gota, sobre la disolución del material de partida. Sin embargo, desafortunadamente, este cambio no supuso una mejora en el rendimiento de la reacción (**entrada 9**).

Se llevó a cabo la caracterización espectroscópica de estos compuestos, para lo cual previamente fueron purificados por cromatografía en columna. Así, en el espectro de IR se observó la desaparición de la banda a 1639 cm⁻¹, correspondiente al grupo amida. Por su parte, el espectro de ¹H-RMN muestra una simplificación y un desplazamiento a campo más alto (en torno a 3.10 ppm) de las señales correspondientes a los protones adyacentes al nitrógeno de la piperazina o de la piperidina.

3.1.17.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO AROMÁTICO EN 22 Y 23: OBTENCIÓN DE LOS 7-AMINO ACETALES 24-26.

Esquema XVII



Resultados propios

Utilizando los mismo agentes catalizadores descritos para los 7-nitro aminoalcoholes **8** (PtO₂) y **9** (Pd/C), llevamos a cabo los ensayos de reducción del grupo nitro en los aminoacetales **22** y **23** (Tabla 3.12).

Tal y como se ilustra en la **tabla**, la reducción del grupo nitro en **22** y **23** se realizó teniendo en cuenta los procedimientos previamente optimizados para la obtención de los 7-amino aminoalcoholes, seleccionando el catalizador para llevar a cabo la hidrogenación dependiendo de la amina incluida en el sustrato de partida.

Los resultados mostrados en las entradas **1** y **2** se corresponden con ensayos infructuosos a la hora de obtener el aminocetal **24**. En el primer caso, tras hidrogenación catalítica en el seno de metanol y paladio carbono como catalizador se obtuvo una mezcla de reacción compleja en la cual no fue posible identificar el producto deseado. El incremento del catalizador a un 20% y la disminución del tiempo de reacción no nos permitieron obtener el acetal **24** pero sí recuperar parte del sustrato de partida.

Según se muestra en la **entrada 3**, manteniendo la cantidad de catalizador en un 20% e incrementando el tiempo de reacción a 24 horas, obtuvimos el acetal **24** con un 20% de rendimiento. Sin embargo, el PtO₂ fue, de nuevo, el catalizador elegido para llevar a cabo la reducción del grupo nitro en el acetal **22**, el cual incluye una piperazina en su estructura, las mejores condiciones se muestran en la **entrada 4**: tras 12 horas de agitación magnética vigorosa y con la mezcla de reacción saturada de hidrógeno a presión atmosférica, el correspondiente 7-

amino derivado (**24**) fue obtenido con un 60% de rendimiento tras purificación por cromatografía preparativa.

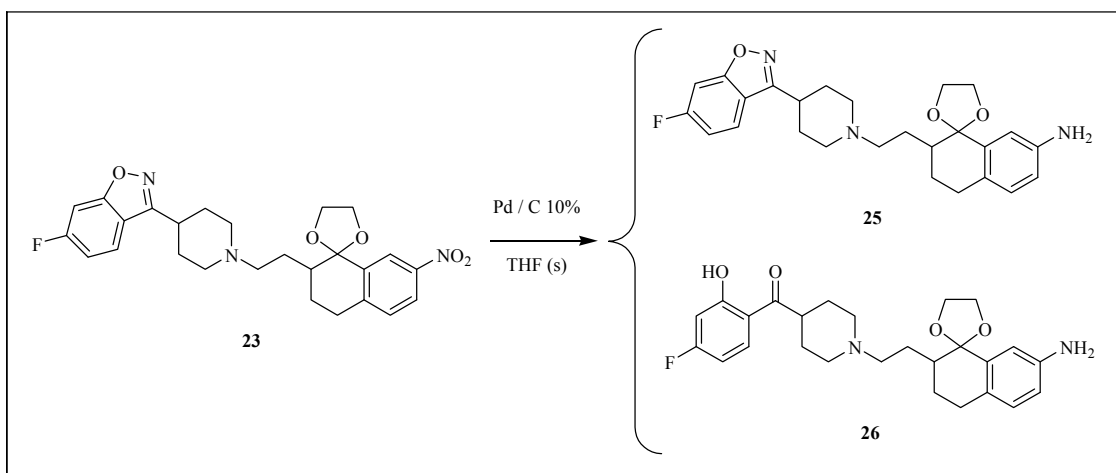
Tabla 3.12: Ensayos de optimización hidrogenación catalítica.

Entrada	Sustrato	Catalizador	Disolvente	Tiempo	Rendimiento
1	22	Pd/C (10%)	MeOH	16 h	-
2	22	Pd/C (20%)	MeOH	12 h	P. P. (15%)
3	22	Pd/C (20%)	MeOH	24 h	24 (20%)
4	22	PtO ₂ (20%)	THF	12 h	24 (60%)
5	23	Pd/C (20%)	THF	12 h	25 (35%) + 26 (25%)
6	23	PtO ₂ (20%)	THF	7 h	26 (35%)

P. P.: producto de partida recuperado.

Por su parte, en el caso de **23**, y en conformidad con los resultados descritos por Dixit,²⁸⁹ cuando utilizamos Pd/C la hidrogenación de **23** rindió no solo el acetal deseado (**25**), el cual posee la fracción benzisoxazol intacta, sino también el acetal **26** (en el cual el anillo de benzisoxazol ha sufrido la apertura a 2-hidroxibenzoil) en una mezcla con una proporción de 1.4:1 (**25:26**) con un rendimiento total del 60% (**entrada 5**). En este punto, al igual que en el caso de la reducción del aminoalcohol **9**, descrita anteriormente, es importante destacar que para conseguir la separación de ambos compuestos fue necesario utilizar alúmina como fase estacionaria ya que usando gel de sílice ambos compuestos aparentaban ser una única estructura.

²⁸⁹ Dixit *et al.* loc. cit. ref. 270, pág. 104.



Alternativamente, como consecuencia de los buenos resultados obtenidos para la reducción de **22**, se ensayó la hidrogenación catalítica con PtO₂ 10% sobre **23**, obteniéndose como único producto el acetal **26** con un 35% de rendimiento (**entrada 6**). Este resultado concuerda con el obtenido para la reducción del grupo nitro en los aminoalcoholes (epígrafe **3.1.11**, pág. 100).

Por tanto, podemos concluir que, al igual que en el caso de la obtención de los 7-amino aminoalcoholes, el mejor catalizador para llevar a cabo la hidrogenación catalítica en el caso del nitro compuesto que incluye una piperazina en su estructura resultó ser el dióxido de platino. La aplicación de estas condiciones al 7-nitro acetal **23**, que contiene un benzisoxazol en su estructura, condujo a **26** como único producto de reacción.

El 7-aminoacetal **25** se obtuvo por hidrogenación catalítica de **23** utilizando paladio sobre carbono como catalizador. Análogamente al caso de la reducción del grupo nitro en el aminoalcohol **9** en la misma reacción se obtuvo el 7-aminocetal **26** resultado de la fragmentación del anillo benzisoxazólico.

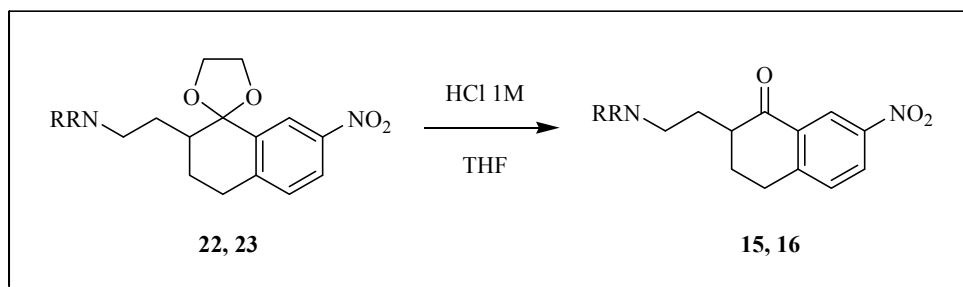
La reducción del grupo nitro a amino fue confirmada por los datos espectroscópicos de los tres compuestos obtenidos.

En el espectro de IR observamos la desaparición de la señal del grupo nitro aromático en $\approx 1520\text{cm}^{-1}$.

En el espectro de ¹H-RMN se observó un desplazamiento de la señal de los protones aromáticos del anillo de la tetralona de 1.6 ppm a campo más alto, como consecuencia del efecto apantallante del grupo amino: la señal correspondiente al H₈ de dicho anillo pasa de estar situada en 8.31 ppm en el 7-nitroderivado, a 6.70 ppm en el correspondiente 7-aminoderivado.

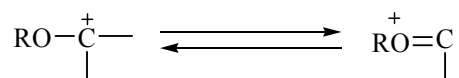
3.1.18.- DESPROTECCIÓN DE LAS CETONAS: OBTENCIÓN DE LAS AMINOBUTIROFENONAS 15 Y 16.

Esquema XVIII

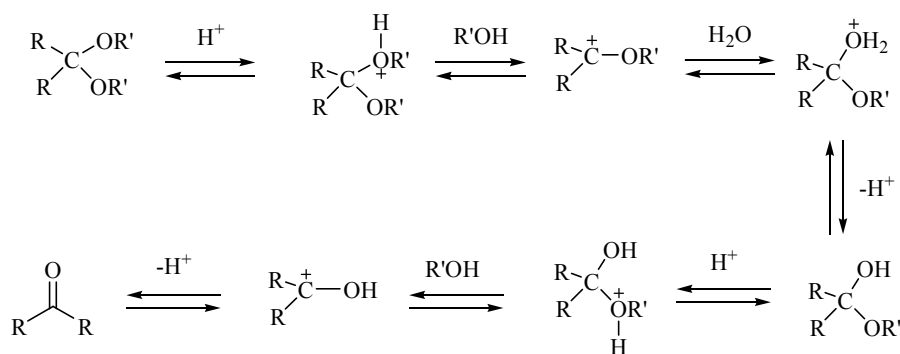


Antecedentes

Acetales, cetales y ortoésteres son fácilmente hidrolizados en presencia de ácidos diluidos debido a la formación de carbocationes muy estabilizados por resonancia.



Las reacciones transcurren, por tanto, mediante un mecanismo de reacción $\text{S}_{\text{N}}1$:²⁹⁰



Este mecanismo es el inverso al de formación de un acetal a partir de una cetona y un alcohol y está justificado por los siguientes motivos:²⁹¹

²⁹⁰ Kreevoy, M. M.; Taft Jr., R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3146.

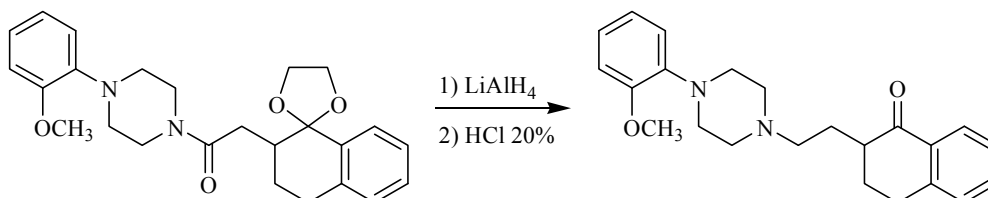
²⁹¹ Cordes, E. H. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1967**, *4*, 1.

* La reacción transcurre mediante hidrólisis específicamente ácida.

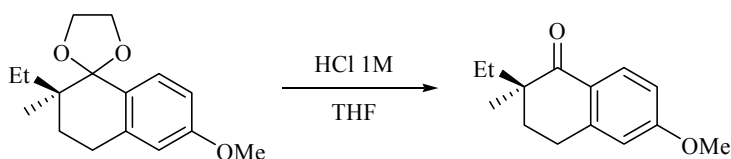
* La facilidad de la hidrólisis se ve incrementada en el siguiente orden: $\text{CH}_2(\text{OR}')_2 < \text{RCH}(\text{OR}')_2 < \text{R}_2\text{C}(\text{OR}')_2 < \text{RC}(\text{OR}')_3$ lo que justifica un intermediario carbocatiónico.

Por tanto, la formación de $\text{R-CH}^+\text{-OR}'$ es la etapa determinante, aunque en determinados casos esta etapa es rápida por lo que la determinante pasaría a ser la correspondiente a la pérdida de $\text{R}'\text{OH}$ del hemiacetal protonado.²⁹²

Como ya se comentó previamente, en nuestro Laboratorio se llevó a cabo exitosamente la protección-desprotección de las cetonas en diferentes estructuras del tipo aminobutirofenona. La hidrólisis se llevó a cabo empleando HCl 20% a 40°C durante 1 hora. La amina deseada fue aislada con un 67% de rendimiento.



El grupo de Mahapatra,²⁹³ llevó a cabo la desprotección del grupo cetónico de la tetralona en condiciones de reacción más suaves. Para ello, emplearon una mezcla de HCl 1M:THF (1:1), de manera que tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente aislaron la (*R*)-2-etil-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona con un 60% de rendimiento en dos etapas.



Resultados propios

La hidrólisis de los acetales se llevó a cabo, en un primer intento, sobre el acetal **22** siguiendo la metodología previamente optimizada en nuestro Laboratorio consistente en la adición de HCl 20% a una solución del acetal en éter y calentamiento del sistema a 40°C

²⁹² Finley, R. L.; Kubler, D. G.; McClelland, R. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 644.

²⁹³ Mahapatra, T.; Jana, N.; Nanda, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1224.

durante una hora. Transcurrido este tiempo se obtuvo una mezcla compleja de productos de entre las que no se pudo aislar la aminocetona deseada **15**.

Por tanto, decidimos aplicar la metodología de hidrólisis de acetales descrita por Mahapatra, y, de tal forma, se preparó una disolución del producto de partida (**22** o **23**) en una disolución de THF:HCl 1M (1:1) a temperatura ambiente durante 24 horas. La posterior alcalinización de la mezcla de reacción y extracción con diclorometano, permitió obtener las aminocetonas **15** o **16**, con rendimientos del 95 y 91% respectivamente.


Tal y como se ilustra en la **Tabla 3.13** las aminobutirofenonas sintetizadas fueron caracterizadas por sus datos físicos, espectroscópicos y análisis elemental para su posterior análisis farmacológico.

En el espectro de IR destaca la aparición de las bandas de cetona en torno a $\approx 1675\text{ cm}^{-1}$.

Por otro lado, en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ se observó la desaparición de los protones del sistema AA'BB' del dioxolano.

En el espectro de ^{13}C se observó la aparición de un pico a 197.8 ppm, inexistente en los sustratos de partida, asignable al grupo cetónico de las butirofenonas.

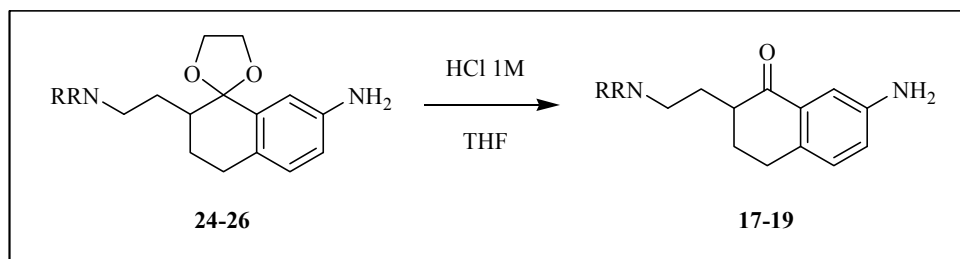
Tabla 3.13: Principales datos físicos y características espectroscópicas de los derivados de la 7-nitro-1-tetralona.

Amina	Rendimiento	P.F. (HCl)	δ (ppm) 	EM IQ (m/z)	Fórmula molecular Análisis calc./enc.
15 QF0321B	95%	211°C	197.8	410.2	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ C: 56.22/56.26; H: 6.15/6.11; N: 8.55/8.59
16 QF0328B	91%	230°C	197.8	436.0	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.05\text{H}_2\text{O}$ C: 58.49/58.15; H: 5.54/5.21; N: 8.53/8.43

P.F.: Punto de fusión. EM (IQ): Espectrometría de masas de Ionización Química.

3.1.19.- DESPROTECCIÓN DE LAS CETONAS: OBTENCIÓN DE LAS AMINOBUTIROFENONAS 17, 18 Y 19.

Esquema XIX



Resultados propios

En este caso se obtuvieron los derivados de la 7-aminotetralona (**17-19**) por tratamiento de los respectivos acetales de partida (**24-26**) con una mezcla 1:1 de HCl 1M en THF a temperatura ambiente durante 24 horas.

Utilizando este método, los acetales de la serie del 7-amino fueron hidrolizados suave y fácilmente. Los excelentes rendimientos, así como los datos físicos de los productos obtenidos se ilustran en la **tabla** que aparece a continuación. Es importante comentar en este punto que para el caso de los compuestos **17** y **19** fue necesaria la elaboración de sus correspondientes clorhidratos para realizar las determinaciones analíticas y las valoraciones farmacológicas.

Tabla 3.14: Datos físicos de los derivados de la 7-amino-1-tetralona.

Compuesto	Código	Rendimiento	P. F.	P. F. HCl
17	QF 0331B	99%	a)	180-182°C
18	QF 0338B	98%	120-122°C	-
19	QF 0339B	97%	a)	>230°C

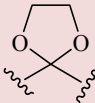
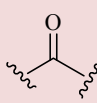
P. F.: Punto de fusión. a) Aceites amarillo pálido.

Todos los compuestos fueron caracterizados por sus datos físicos y espectroscópicos.

Así, en el espectro de IR se observó la aparición de las bandas de cetona a $\approx 1670 \text{ cm}^{-1}$.

En lo que a la RMN se refiere, en el espectro de ^1H desaparecieron las señales correspondientes a los protones dioxolánicos; en el espectro de ^{13}C , encontramos una señal a ≈ 200 ppm que corresponde al carbonilo cetónico de las aminobutirofenonas, inexistente en los espectros de los sustratos de partida.

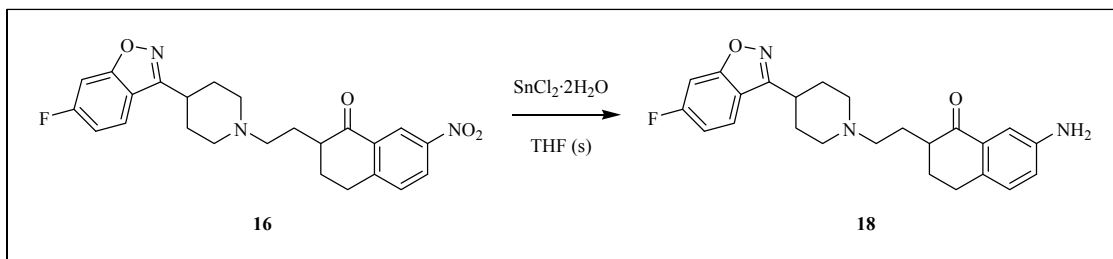
Tabla 3.15: Principales datos espectroscópicos de las aminocetonas.

Acetal	δ (ppm)	Amina	δ (ppm)	EM IQ (m/z)	Fórmula molecular Análisis calculado/encontrado
					
24	109.4	17 QF0331B	199.3	380.2	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot 0.85\text{H}_2\text{O}$ C: 54.79/54.93; H: 6.74/6.69; N: 8.33/8.19
25	109.4	18 QF0338B	199.3	408.2	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 0.45\text{H}_2\text{O}$ C: 69.36/69.35; H: 6.52/6.54; N: 10.11/10.01
26	109.3	19 QF0339B	200.4	411.2	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.95\text{H}_2\text{O}$ C: 55.59/55.35; H: 6.40/6.13; N: 5.40/5.19

EM (IQ): Espectrometría de masas de Ionización Química.

3.1.20.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO EN LA AMINA 16: OBTENCIÓN DE LA AMINA 18.

Esquema XX



Resultados Propios

La reducción del grupo nitro aromático en **16** se realizó empleando $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en THF a 60°C , método que fue anteriormente aplicado para la reducción de **7** para dar lugar a **14** (apartado 3.1.12., página 107).

Se llevaron a cabo una serie de ensayos de optimización aumentando progresivamente el tiempo de reacción desde 1 hora hasta 22 horas, de manera que, el rendimiento se incrementó desde la recuperación del producto de partida intacto tras 1 hora de reacción, un 30% a las 3 horas hasta un 67% una vez transcurridas 22 horas.

Así, aplicando el procedimiento descrito para **14**, pero incrementando el tiempo de reacción a 22h, sintetizamos la 7-amino butirofenona **18** a partir de su 7-nitro análogo **16** con un 67% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en el apartado 3.1.19 (pág. 125).

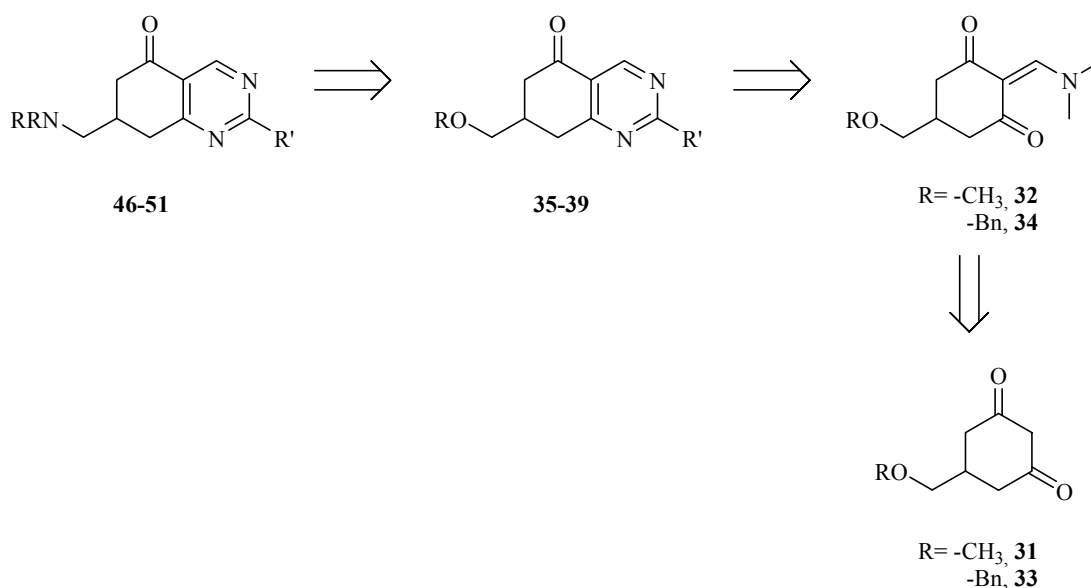
**3.2.- PREPARACIÓN DE 7-(AMINOMETIL)-7,8-DIHIDRO
QUINAZOLIN-5(6H)-ONAS**

3.2.1.- DISCUSIÓN GENERAL DEL PLANTEAMIENTO SINTÉTICO.

Para el acceso a las 7-(aminometil)quinazolinonas el planteamiento de síntesis que hemos diseñado se encuentra ilustrado a continuación en el esquema retrosintético (**Esquema XXI**) partiendo de las dicetonas 5-metoximetil-1,3-ciclohexanodiona **31** o 5-benciloximetil-1,3-ciclohexanodiona **33**.

Una vez obtenidos los sintones **31** y **33**, la etapa clave de la ruta sintética, es la formación del anillo de seis miembros fusionado al sistema de ciclohexanona, previa funcionalización del metileno en posición 2 mediante la formación de un derivado tipo enamina (**32**, **34**) que nos permita la posterior ciclocondensación con un fragmento que aporte los heteroátomos del sistema de quinazolinona (**35-39**). Posteriormente, la hidrólisis del éter genera los correspondientes alcoholes que, tras la formación de un tosilato, conduce por sustitución nucleofílica a las correspondientes aminas finales **46-51**.

Esquema XXI

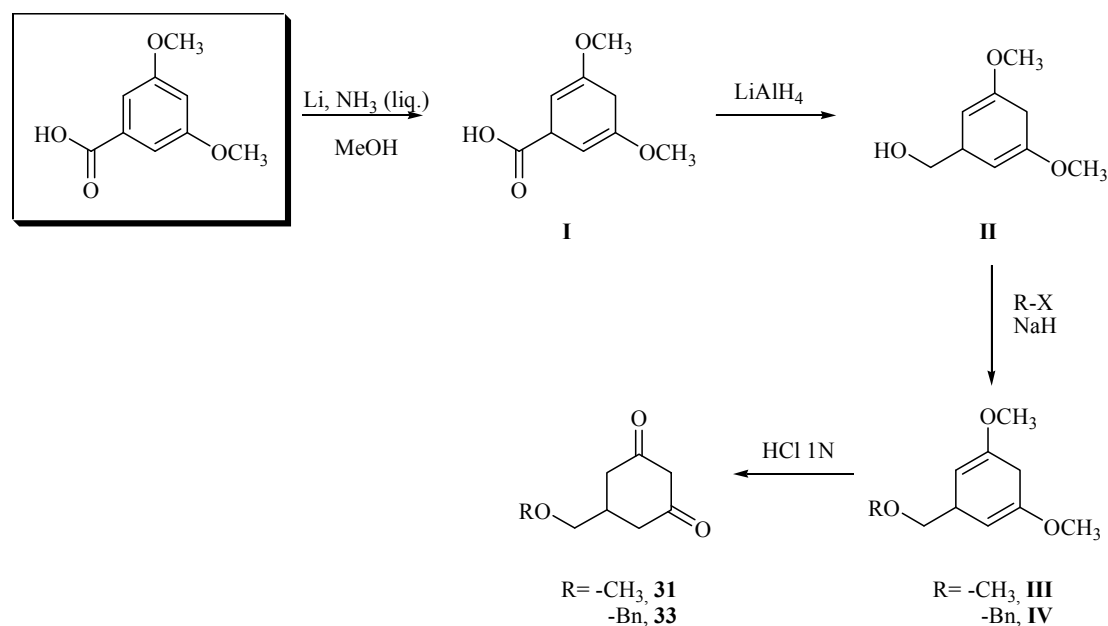


3.2.2.- SÍNTESIS DE LAS 7-(AMINOMETIL)-7,8-DIHIDROQUINAZOLIN-5(6H)-ONAS.

La obtención de los compuestos de partida **31** y **33** se llevó a cabo siguiendo la ruta sintética que se ilustra en el **Esquema XXII** y que ha sido previamente desarrollada en nuestro

Grupo de Investigación.²⁹⁴ Esta ruta comenzó con la reducción de Birch del ácido 3,5-dimetoxibenzoico empleando litio y amoníaco líquido que conduce al ácido 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibenzoico (**I**) con un rendimiento del 90%. El mismo producto puede ser obtenido, con rendimiento similar, partiendo del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico ya que durante la reducción de Birch sufre la desmetoxilación de la posición 4 del ciclo. Seguidamente, el grupo carboxilo fue reducido con hidruro de litio y aluminio para dar el alcohol 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibencílico (**II**) (80% de rendimiento). La posterior protección del grupo hidroxilo como metil o benciléter originó el 1,5-dimetoxi-3-(metoximetil)-1,4-ciclohexadieno (**III**) o el 1,5-dimetoxi-3-(benciloximetil)-1,4-ciclohexadieno (**IV**) con rendimientos del 95% y del 75% respectivamente. Por último, el tratamiento de estos éteres con HCl 1N en THF generó los *sintones* correspondientes (**31**, **33**). El rendimiento global de la ruta se situó en 68% y 53%, respectivamente.

Esquema XXII



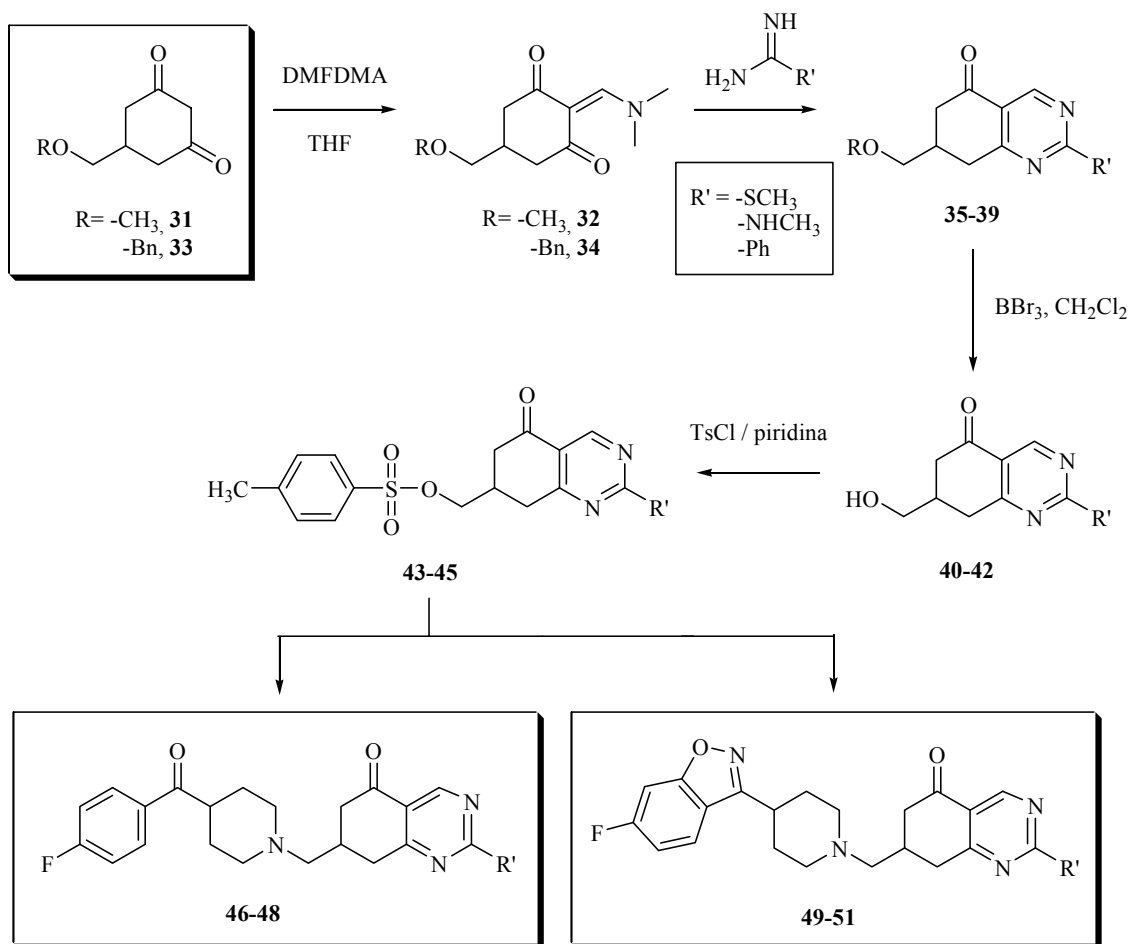
Una vez obtenidas las dicetonas **31** y **33**, para la preparación de las 7-aminometil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-onas finales, la ruta sintética desarrollada se ejemplifica en el **Esquema XXIII**. La etapa clave de la ruta sintética fue la formación del anillo de pirimidina fusionado al sistema de ciclohexanona sustituida. La formación de este sistema heterocíclico

²⁹⁴ Pita, B.; Masaguer, C. F.; Raviña, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9835. b) Masaguer, C. F.; Ravina, E.; Fontenla, J. A.; Brea, J.; Tristan, H.; Loza, M. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 83.

(35-39) requirió formación de un derivado amidínico (32 o 34). La desmetilación de los intermedios 35-37 se llevó a cabo con tribromuro de boro originando los correspondientes alcoholes 40-42 con rendimientos en torno al 50%, mientras que para la desbencilación de 36 y 37, el agente utilizado fue el TMSI, generando los alcoholes 38 y 39 con rendimientos comprendidos entre el 26-50%. A continuación, se obtuvieron los tosilatos 43-45 por tratamiento con cloruro de tosilo en piridina para, finalmente, proceder a la reacción de sustitución del grupo tosilo por la correspondiente amina y conducir así a las quinazolinonas finales 46-51.

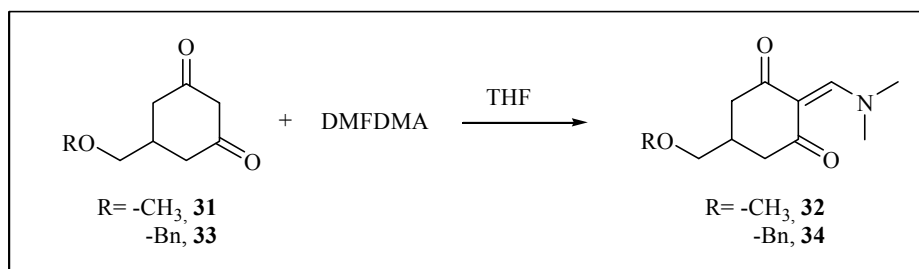
Tanto a través del intermedio 31 como del 33 es posible obtener con buenos rendimientos las quinazolinonas 35-39, siendo éstas, además, fácilmente purificables por cromatografía de columna. Entre los dos intermedios (31 y 33), nos decantamos por el éter metílico (31), ya que pudimos llevar a cabo la desprotección del hidroxilo de una manera más ventajosa tanto a nivel de rendimiento como de manipulación del producto obtenido.

Esquema XXIII



3.2.3.- OBTENCIÓN DE 2-(DIMETILAMINOMETILEN)-5-(METOXIMETIL)-1,3-CICLOHEXANODIONA (32) Y 2-(DIMETILAMINOMETILEN)-5-(BENCILOXIMETIL)-1,3-CICLOHEXANODIONA (34).

Esquema XXIV

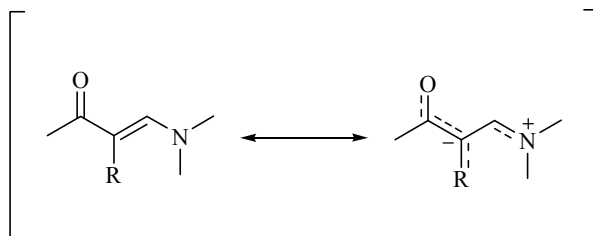


Antecedentes

La formación de enaminonas terciarias *N,N*-disustituidas vía condensación de compuestos carbonílicos con DMFDMA es una de las metodologías más utilizadas en la preparación de estos “sintones” empleados en la construcción de sistemas heterocíclicos.²⁹⁵

Mecanismo de reacción

La reacción transcurre a través de la formación del anión enolato del compuesto carbonílico por parte del metóxido generado vía formación del ión iminio, al cual ataca nucleofílicamente, generando así, previa abstracción del segundo hidrógeno α , el producto de condensación correspondiente a la enaminona. La estabilidad por resonancia de la carga positiva generada en la cadena lateral altamente electrofílica, es un factor decisivo en el incremento de su reactividad hacia nucleófilos.



²⁹⁵ Abu Elmaati T. M.; Said S. M.; Abu Elenein N. S.; Khodier N. M.; Sofan M. M. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 481.

Existen diferentes procedimientos descritos en la literatura en los que se emplea enamionas generadas vía DMFDMA como paso previo para la preparación de sistemas heterocíclicos, debido a su capacidad de reacción con el sitio más nucleofílico de diferentes dinucleófilos tales como hidrazinas,²⁹⁶ hidroxilaminas,²⁹⁷ amidinas o guanidinas, compuestos α -aminocarbonílicos²⁹⁸ y malonodinitrilo,²⁹⁹ que tras cierre del anillo, generan heterociclos sustituidos tales como pirazoles, isoxazoles, pirimidinas, pirroles y piridonas respectivamente.

Resultados propios

La obtención de la 2-(dimetilaminometil)-5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**32**) y de la 2-(dimetilaminometil)-5-(benciloximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**34**) se realizó vía condensación de DMFDMA sobre nuestros compuestos de partida **31** y **33**.

La reacción se efectuó en THF anhidro a reflujo durante 1 hora para el derivado metoxilado y 2 horas para la dicetona bencilada, empleando un pequeño exceso de la DMFDMA. Los compuestos deseados fueron obtenidos con un rendimiento del 95 y 80% respectivamente como sólidos amarillos que, a continuación, fueron identificados por datos físicos y espectroscópicos.

En el espectro de IR se muestra la aparición de una banda alrededor de 1660 cm^{-1} correspondiente a los grupos carbonílicos y un singlete a 1630 cm^{-1} correspondiente al doble enlace de la enamina.

En el espectro de ^1H -RMN destacan la señal a 8.02 ppm, que integra para el protón del doble enlace exocíclico y un singlete que aparece a ≈ 3.35 ppm, que integra para los seis hidrógenos de los metilos unidos al nitrógeno.

El espectro de ^{13}C -RMN muestra la señal perteneciente al carbono del CH del doble enlace a 162.5 ppm y las correspondientes a los carbonos de los grupos metilo unidos al nitrógeno a ≈ 49 y ≈ 45 ppm.

²⁹⁶ Schenone P., Mosti L., Menozzi G. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, 19, 1355.

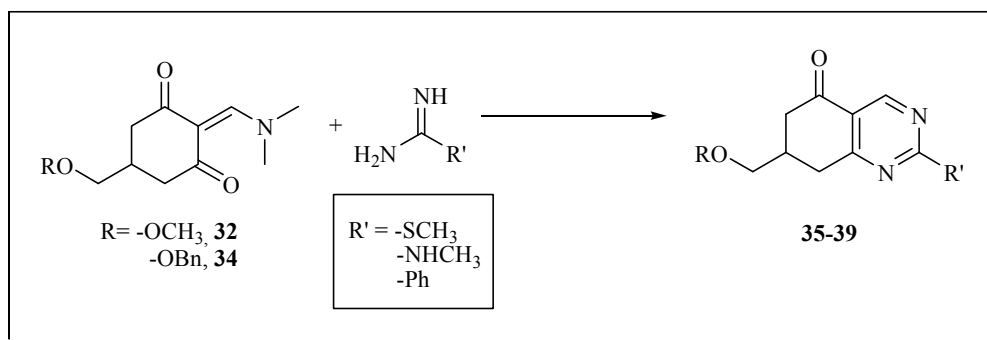
²⁹⁷ Schenone P., Mosti L., Menozzi G. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, 20, 645.

²⁹⁸ Cohnen E., Dewald R. *Synthesis* **1987**, 566.

²⁹⁹ Mosti L., Fossa P., Boggia R., Lo Presti E., Dorigo P., Floreani M. *Il Farmaco* **1997**, 52, 523.

3.2.4.- OBTENCIÓN DE LAS 7,8-DIHI-DRO-7-(METOXIMETIL)QUINAZOLIN-5(6H)-ONAS (35-37) Y DE 7-(BENCILOXIMETIL)-7,8-DIHI-DROQUINAZOLIN-5(6H)-ONAS (38-39).

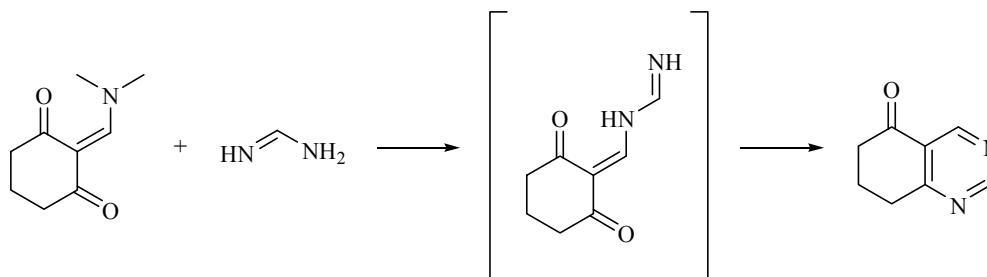
Esquema XXV



Antecedentes

La reacción de enamionas terciarias con dinucleófilos que presentan estructura N-C-N, se emplea como un método usual para obtener en un solo paso una gran variedad de compuestos heterocíclicos, entre los que se encuentran las quinazolinonas caracterizadas por presentar un anillo de pirimidina en su estructura.

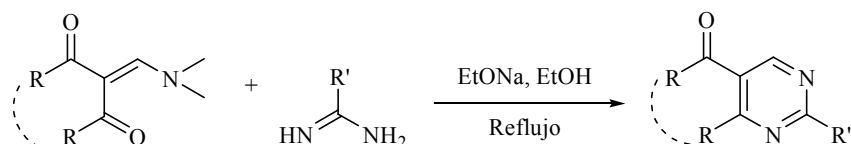
La reacción es un proceso secuencial adición-eliminación/ciclodeshidratación,³⁰⁰ la cual inicialmente tiene lugar vía transaminación del grupo dimetilaminometilén por compuestos con nitrógenos nucleofílicos, como en el caso de la amidina, a través de la adición de Michael de su grupo amino terminal al carbono más electrofílico del doble enlace para, seguidamente, formar el intermediario acíclico y tras posterior ciclodeshidratación intramolecular obtener el derivado pirimidínico.



³⁰⁰ Molteni V., Hamilton M., Mao L., Crane C., Termin A., Wilson D. *Synthesis* **2002**, 12, 1669.

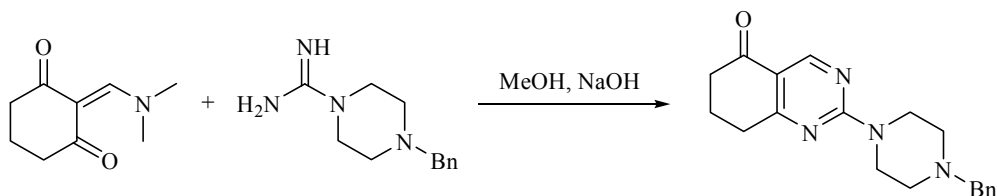
Existen numerosos ejemplos descritos en la literatura en los que encuentran sistemas con un anillo de pirimidina obtenido vía reacción de enamionas y amidinas o guanidinas como dinucleófilos en medios básicos o ácidos. Entre ellos podemos citar:

Schenone y colaboradores³⁰¹ describieron la obtención de 5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-5-onas a través de la reacción de cantidades equimolares de 5-H-5,5-dimetil- o 5-fenil-2-(dimetilaminometilen)-1,3-ciclohexanodiona con acetamidina, benzamidina o guanidina en presencia de etóxido sódico en etanol a reflujo.



R \ R'	-(CH ₂) ₃ -		-(CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂)-		-(CH ₂ -CH(C ₆ H ₅)-CH ₂)-	
	Tpo.	Rdto.				
CH ₃	1h	58%	-	-	1.5h	63%
C ₆ H ₅	1h	61%	7h	54%	7h	45%
NH ₂	1.5h	84%	1h	64%	1.5h	63%

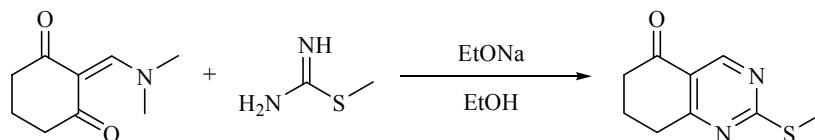
La 2-(4-bencilpiperazin)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina, compuesto que presenta una excelente actividad herbicida, fue preparado por Yokoyama y colaboradores³⁰² a través de la reacción de 2-(dimetilaminometilen)-1,3-ciclohexanodiona y sulfato de 1-imidin-4-bencilpiperazina en metanol y medio básico a reflujo durante 4 horas con un 77% de rendimiento.



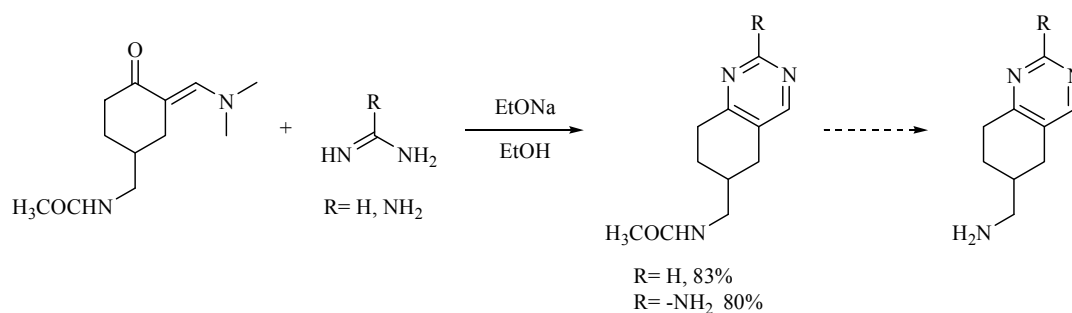
³⁰¹ Schenone P.; Mosti L.; Menozzi G. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 649.

³⁰² a) Yokoyama, K.; Ishida, T.; Isayama, S.; Kato, K.; Kitahara, T.; Furuya, Y. *PCT Int. Pat. Appl. Publ.* **1986**, WO 8601798 A1 19860327. b) *Chem. Abst.* **1986**, *105*, 42844.

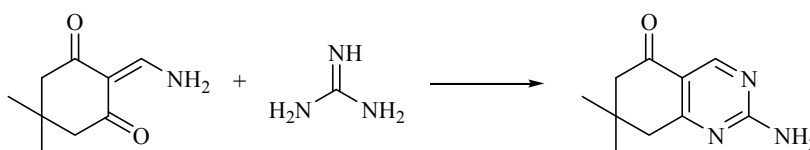
Bajnati y colaboradores³⁰³ obtuvieron la 2-metiltio-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina con un 30% de rendimiento a partir de la reacción de *S*-metilisotiurea y la 2-(dimetilaminometileno)-1,3-ciclohexanodiona en presencia de etóxido de sodio/etanol.



Kikelj y colaboradores³⁰⁴ prepararon la 6-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (83%) y la 6-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-quinazolinamina (80%), vía ciclación de 2-(*N,N*-dimetilaminometileno)-*N*-[(4-oxociclohexil)metil]acetamida con amidina o guanidina como hidroclouros respectivamente, en presencia de EtONa en etanol anhidro a reflujo durante 4 horas.



La 2-amino-7,8-dihidro-7,7-dimetilquinazolin-5(6*H*)-ona fue preparada por Strakov y colaboradores³⁰⁵ a partir de la reacción de 2-aminometileno-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona con acetato de guanidina con un rendimiento del 86%.



³⁰³ Bajnati A.; Kokel B.; Hubert-Habart M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 2, 318.

³⁰⁴ Kikelj D.; Peterlin-Mašič L.; Jurca A.; Marinko P.; Jančar A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1557.

³⁰⁵ Strakov A. Y.; Kozlovskaya T. F.; Petrova M. V.; Tkachenko R. G. *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija.* **1989**, 5, 579. *Chem. Abst.* **1989**, 112, 216843.

Resultados propios

Para la preparación de nuestro sistema de quinazolinona (**35-39**) decidimos realizar previamente una serie de ensayos de ciclocondensación empleando como sustrato de partida la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona), un compuesto comercial, barato y de estructura similar a nuestros sustratos de partida, con el fin de ser aplicadas posteriormente a nuestras enamionas **32** y **34**.

Por condensación de la dimedona con DMFDMA se obtuvo la 2-(dimetilaminometil)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona **27**,³⁰⁶ sobre la que se realizaron los ensayos de ciclación explorando tanto condiciones de reacción básicas como ácidas, obteniéndose los ciclos **28-30** (Tabla 3.16).

Esquema XXVI

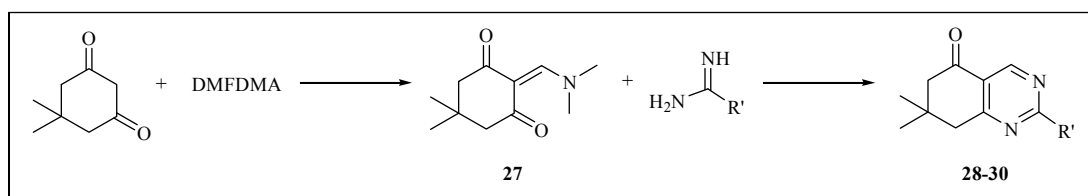


Tabla 3.16: Optimización ciclocondensación.

Entrada	R'	Quinazolinona	Disolv.	Tiempo	Temp.	Rdto.
1	-S-CH ₃	28	DMF	12 h	Reflujo	-
2	-S-CH ₃	28	AcH glacial	22 h	Reflujo	90%
3	-NH-CH ₃	29	DMF	12 h	Reflujo	-
4	-NH-CH ₃	29	AcH glacial	12 h	Reflujo	-
5	-NH-CH ₃	29	EtONa/EtOH	29 h	Reflujo	66%
6	-Ph	30	AcH glacial	24 h	Reflujo	60%

Disolv.: disolvente. Temp.: temperatura. Rdto.: Rendimiento.

Tal y como se ilustra en la **Tabla 3.16**, los rendimientos alcanzados oscilaron entre aceptables y muy buenos. Las condiciones de reacción óptimas fueron diferentes en función de la amidina empleada, de manera que, para el caso de las quinazolinonas **28** y **30** la reacción

³⁰⁶ Schenone P. *et al.* loc. cit. ref. 301, pág. 137.

debe ser llevada a cabo en medio ácido (**entradas 2 y 6**) mientras que para la síntesis de **29** conviene utilizar medio básico.

En consecuencia, aplicando las mejores condiciones de reacción a la ciclocondensación de **32** y **34** con las diferentes amidinas comerciales generamos las correspondientes quinazolinonas **35** a **39** (**Tabla 3.17**).

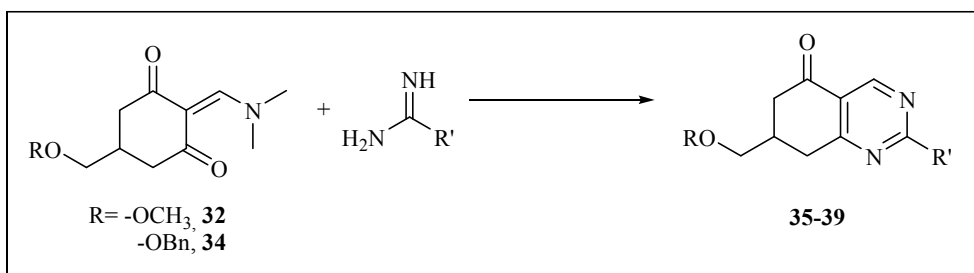


Tabla 3.17: Condiciones de ciclocondensación. Obtención de 35-39.

Entrada	Enaminona	R'	Quinazolinona	Condiciones	Tpo.	Rdto.
1	32	-S-CH ₃	35	AcH glacial	23 h	60%
2	32	-NH-CH ₃	36	EtONa/EtOH	29 h	66%
3	32	-Ph	37	AcH glacial	24 h	70%
4	34	-S-CH ₃	38	AcH glacial	1 h	51%
5	34	-NH-CH ₃	39	EtONa/EtOH	20 h	74%

Como método de síntesis general, la obtención de las quinazolinonas **35-39** se llevó a cabo vía reacción de las enaminonas **32** o **34** con diferentes amidinas a temperatura de reflujo del disolvente y con rendimientos que oscilaron entre el 51-74%.

Las quinazolinonas fueron identificadas por métodos físicos y espectroscópicos.

En la **Tabla 3.18** se ilustran algunas de las principales características espectroscópicas de los ciclos sintetizados: desplazamientos de H₄ y C₂ en espectroscopía de RMN, así como los resultados de espectrometría de masas de impacto electrónico o ionización química.

Tabla 3.18: Principales características espectroscópicas de 35-39.

Quinazolinona	R'	δ (ppm)	δ (ppm)	E. M
		H ₄	C ₂	(m/z)
35	-S-CH ₃	8.95	171.1	239.0 ^{a)}
36	-NH-CH ₃	8.90-8.79	163.9	221 ^{b)}
37	-Ph	9.24	167.2	268 ^{b)}
38	-S-CH ₃	8.95	171.1	315.2 ^{a)}
39	-NH-CH ₃	8.91-8.79	163.9	298.2 ^{a)}

E. M.: Espectrometría de masas. a) IQ: Ionización Química. b) IE: Impacto Electrónico.

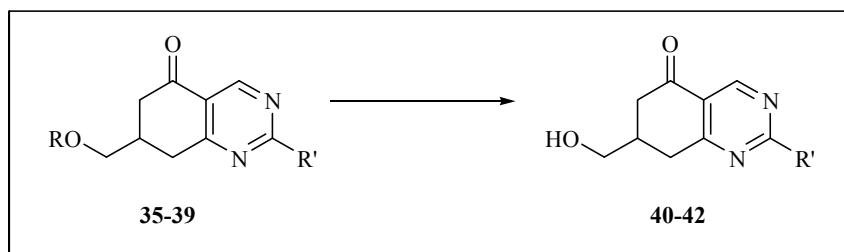
Las nuevas quinazolinonas sintetizadas fueron fácilmente identificadas por espectroscopía de ¹H-RMN debido a la inequívoca aparición de la señal correspondiente al protón H₄ como singlete en torno a ≈ 9 ppm.

Asimismo, cabe destacar la aparición de un carbono cuaternario asignado al C₂ del anillo y comprendido en el rango ≈ 164 -171 ppm, dependiendo del sustituyente al que esté unido.

Finalmente, la espectrometría de masas de ionización química o impacto electrónico mostró para todas ellas el pico del ión molecular.

3.2.5.- HIDRÓLISIS DE LOS ÉTERES 35-39: SÍNTESIS DE LOS ALCOHOLES 40-42.

Esquema XXVII



Antecedentes

La hidrólisis de éteres es una reacción muy utilizada en síntesis orgánica, particularmente en la degradación o transformación de productos naturales y en la síntesis de moléculas polifuncionales. Además, la transformación de alcoholes o fenoles a éteres y su posterior hidrólisis es un importante método para la protección de grupos hidroxilos.³⁰⁷

Muchos reactivos son capaces de hidrolizar éteres, y, entre éstos se encuentran los ácidos de Lewis y de Brønsted que forman compuestos de adición del tipo ácido-base con la mayoría de los éteres. El TMSI,³⁰⁸ el SiCl₄ combinado con NaI,³⁰⁹ el AlCl₃ con Bu₄N⁺I,³¹⁰ y el BBr₃³¹¹ son reactivos que pueden ser utilizados a la hora de realizar una hidrólisis de éteres.

Entre los reactivos más empleados se encuentran algunos haluros metálicos como el tribromuro de boro (BBr₃), agente muy usado debido a su marcada habilidad para formar complejos con éteres permitiendo así su ruptura bajo condiciones suaves de acidez, sin afectar a otros grupos funcionales presentes en la molécula tales como dobles enlaces o ésteres. La preparación de alcoholes por hidrólisis de éteres utilizando BBr₃ fue dada a conocer por Benton y Dillon³¹² en 1942, y posteriormente McOmie y Watts,³¹³ en el año 1963, realizaron un estudio en profundidad sobre este ácido. Estos últimos recomendaban el uso de al menos un mol de

³⁰⁷ Bhatt, M. V.; Kulkarni, S. U. *Synthesis* **1983**, 249.

³⁰⁸ Jung, M. E.; Lyster, M. A.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761.

³⁰⁹ Bhatt, M. V.; El-Morey, S. S. *Synthesis* **1982**, 1048.

³¹⁰ a) Akiyama, T.; Shima, H.; Ozaki, S.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5593. b) Moher, E. D.; Collins, J. L.; Grieco, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2764.

³¹¹ Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Oguri, T.; Burke, S. D.; Marinovic, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5773.

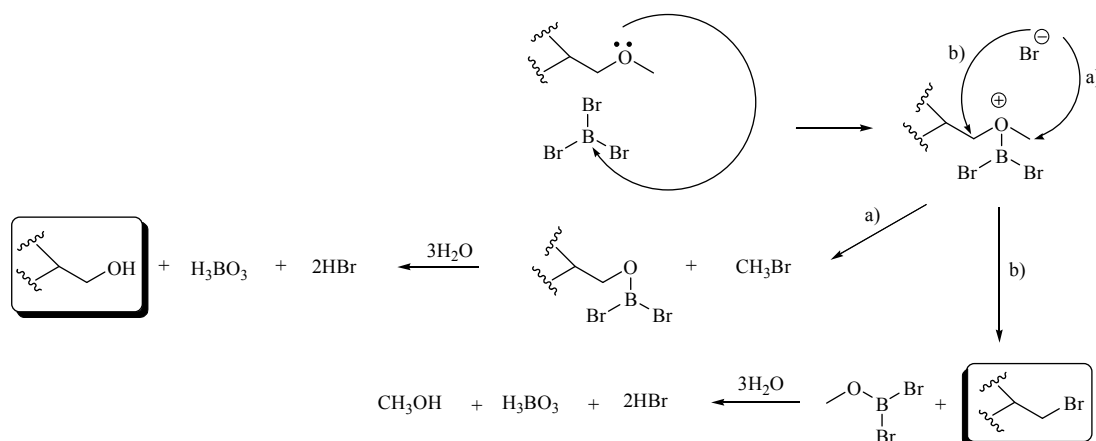
³¹² Benton, F. L.; Dillon, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1128.

³¹³ a) McOmie, J. F.; Watts, M. L. *Chem. Ind.* **1963**, 1658. b) McOmie, J. F.; Watts, M. L.; West D. E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289.

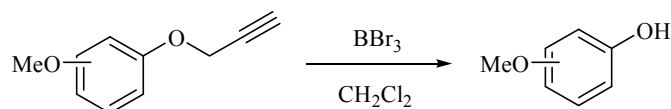
BBr_3 por cada grupo éter, más un mol extra del agente por cada nitrógeno u oxígeno potencialmente básico presente en la molécula ($-\text{CHO}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$).

Mecanismo de reacción

La reacción de ruptura de un éter metílico transcurre, en el caso de éteres de alcoholes primarios, a través de la formación de un complejo de Lewis entre el haluro metálico y el átomo de oxígeno del éter al atacar dicho átomo de oxígeno al boro. El complejo sufre el ataque en uno de los carbonos contiguos al oxígeno por el bromuro: mediante un mecanismo tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ el bromuro ataca preferentemente sobre el carbono menos impedido, es decir, el metílico (*mecanismo a*), obteniéndose el bromuro de metilo y el correspondiente dibromoboronito de alquilo, que al tratarlo con agua rinde el correspondiente alcohol.³¹⁴ El ataque del bromuro sobre el carbono más impedido (*mecanismo b*) conduciría al correspondiente bromuro de alquilo primario, subproducto que se obtiene en algunas de estas reacciones de hidrólisis.



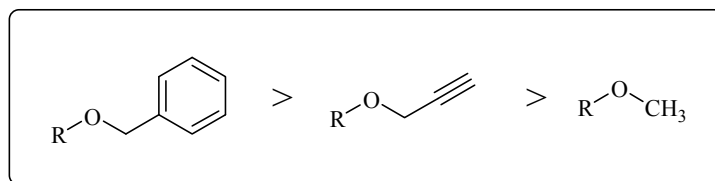
Numerosos trabajos científicos han empleado este reactivo para llevar a cabo la desmetilación selectiva de grupos éteres. Por ejemplo, Finn y colaboradores³¹⁵ describieron la desprotección rápida y selectiva de aril propargil éteres sobre aril metil éteres presentes en la misma molécula por 1 equivalente de BBr_3 en diclorometano a temperatura ambiente.



³¹⁴ Robert, L.; Burwell, J. R. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 654.

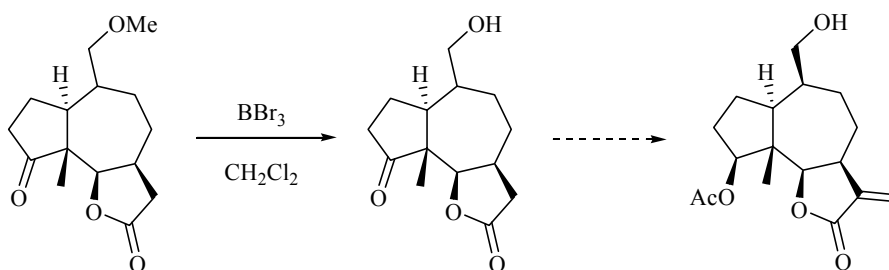
³¹⁵ Finn M. G.; Punna S.; Meunier S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2777.

El orden de reactividad de los éteres frente al BBr_3 sería:

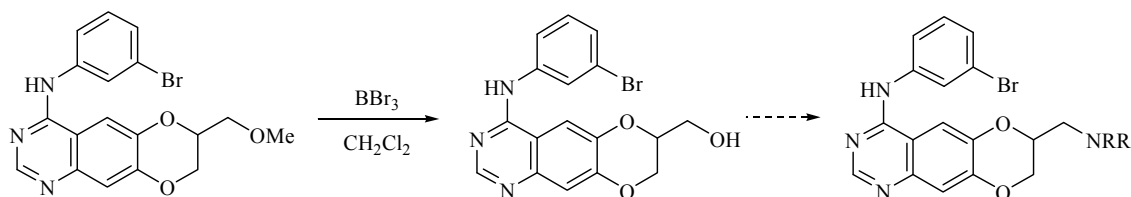


Orden de reactividad vía BBr_3

Vandewalle y col.³¹⁶ describen la síntesis total de la (+/-) Histerina, una lactona natural, a través de la *O*-desmetilación del sustituyente metoximetilo del anillo de siete miembros de una de sus estructuras intermedias empleando tres equivalentes de BBr_3 a baja temperatura durante 1 hora.



Lee y col.³¹⁷ describieron la preparación y evaluación como agentes anticancerígenos de diversas 7-mono o di-alkilaminometil-[1,4]-dioxano[2,3-g]quinazolinas a través de la desmetilación de la 7-metoximetil-[1,4]-dioxano[2,3-g]quinazolina empleando para ello 1.6 equivalentes de una disolución 1.0 M de BBr_3 en hexano, generando así el correspondiente alcohol.



La hidrólisis de metiléteres alifáticos con BBr_3 presenta, sin embargo, algunos inconvenientes: por un lado, los rendimientos suelen ser menores que en el caso de derivados aromáticos y, por otra parte, no se soluciona el problema de la limpieza y de la selectividad de la

³¹⁶ Demuynek, M.; De Clercq, P.; Vandewalle, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4863.

³¹⁷ Lee, J.; Park, Y. K.; Seo, S.H.; Yang, B.; Park, H.; Lee, Y. S. *Arch. Pharm.* **2002**, *10*, 487.

por adición a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 1.6 equivalentes del ácido de Lewis manteniendo esta temperatura durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 20 horas más. Los rendimientos obtenidos oscilaron entre el 45 y el 51%.

Por otro lado, para la desbencilación de **38** y **39** se utilizaron 5.5 equivalentes de TMSI y DCM como disolvente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argon durante 15 horas. Los alcoholes correspondientes, **39** y **40** fueron obtenidos con un 50 y un 26% de rendimiento respectivamente.

Los resultados obtenidos en las diferentes reacciones de desprotección se encuentran recogidos en la siguiente **Tabla 3.19**:

Tabla 3.19: Reactivos y rendimientos de las hidrólisis de 35-39.

Entrada	Éter	R'	Agente	Dvte.	Presión	Alcohol	Rdto.
1	35	-S-CH ₃	BBr ₃	CH ₂ Cl ₂	P.A.	40	97%
2	36	-NH-CH ₃	BBr ₃	CH ₂ Cl ₂	P.A.	41	47%
3	37	-Ph	BBr ₃	CH ₂ Cl ₂	P.A.	42	51%
4	38	-S-CH ₃	TMSI	CH ₂ Cl ₂	P.A.	40	50%
5	39	-NH-CH ₃	TMSI	CH ₂ Cl ₂	P.A.	41	26%
6	39	-NH-CH ₃	Pd/C (15%)	EtOH	P.A.	41	90% PP
7	39	-NH-CH ₃	Pd/C (15%)	AcOEt	40 PSI	41	15% PP

Dvte.: Disolvente. P.A.: Presión atmosférica. Rdto.: Rendimiento. PP: producto de partida recuperado.

Tal y como se resume en la **Tabla 3.19**, el BBr₃ 1M resultó ser el mejor agente para obtener los alcoholes deseados. El mejor resultado se obtuvo en la hidrólisis del éter **35** (con un grupo tiometil en la posición 2 de la quinazolinona) ya que nos permitió aislar el alcohol correspondiente (**40**) con un 97% (**entrada 1**).

Intentos de mejorar el rendimiento de síntesis del alcohol **41** utilizando TMSI en CH₂Cl₂ (**entrada 5**) en lugar de BBr₃ 1M (**entrada 2**) resultaron infructuosos (47% y 26% respectivamente). De igual modo, para el caso de la obtención de **40**, el empleo de este ácido de Lewis condujo a una disminución del rendimiento desde un 97% a un 50% (**entradas 1 y 4**).

Ya que, como se comentó con anterioridad, la hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbono como catalizador constituye uno de los métodos preferidos para llevar a cabo las desbencilaciones, se realizaron dos ensayos sobre la quinazolinona **39** (con un grupo

metilamino en su posición 2) resultando ambos infructuosos. En el primero de ellos (**entrada 6**) se realizó a presión atmosférica recuperándose el éter de partida en un 90% de rendimiento. El incremento de la presión aplicada hasta 40 PSI gracias al empleo de un hidrogenador *Parr* (**entrada 7**) no supuso una mejora del rendimiento puesto que en la mezcla de reacción, de nuevo, solo se identificó el producto de partida, el cual fue recuperado en un 15%.

Todos los compuestos fueron identificados por datos físicos y espectroscópicos.

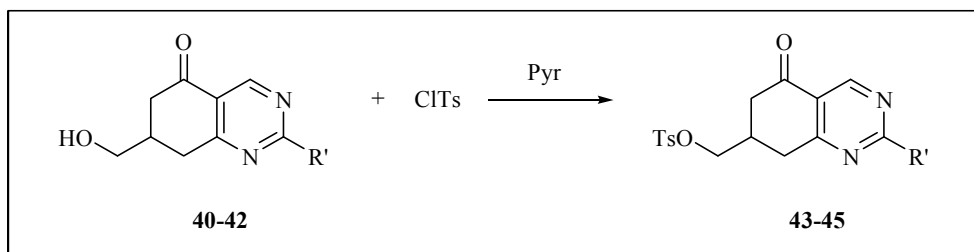
El espectro de IR mostró las bandas correspondientes a los OH a $\approx 3200-3400\text{ cm}^{-1}$.

En los espectros de $^1\text{H-RMN}$, lo más destacable es la desaparición de la señal del grupo metoxilo a 3.36 ppm y el subsiguiente desplazamiento a campo bajo de la señal del grupo metileno unido al hidroxilo, desde 3.42 hasta 3.75 ppm. En el caso de los derivados bencilados, es el multiplete comprendido entre 7.29-7.37 ppm el que desaparece.

En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ se aprecia la señal perteneciente al grupo CH_2OH a $\approx 65-66$ ppm, valor muy diferenciado del resto de los grupos metilenos, así como la desaparición de la correspondiente señal del grupo metoxilo a 59.5 ppm y de las señales de los carbonos aromáticos en los éteres **38** y **39**.

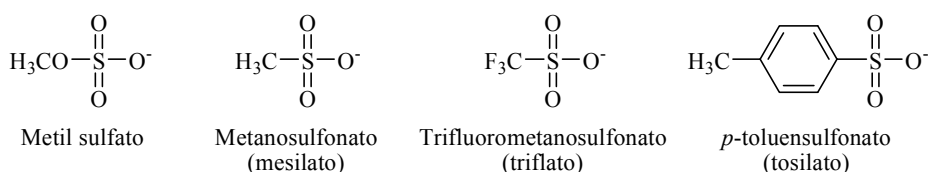
3.2.6.- TOSILACIÓN DE LOS ALCOHOLES 40-42: OBTENCIÓN DE 7,8-DIHIDRO-7-[(*p*-TOLUENSULFONIL)OXIMETIL]QUINAZOLIN-5(6H)-ONAS 43-45.

Esquema XXVIII



Antecedentes

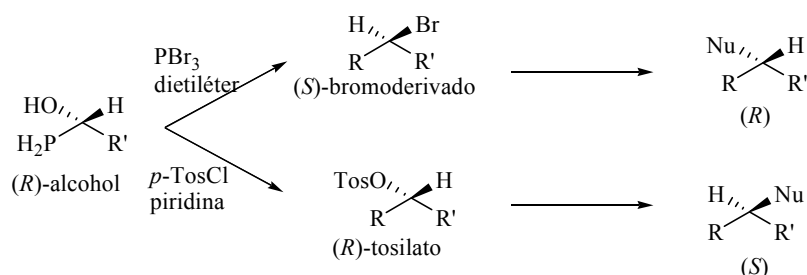
Las sustituciones nucleofílicas de alcoholes requieren de la transformación previa de la función hidroxilo en un grupo saliente. Un “buen” grupo saliente debe formar un enlace C-X débil y altamente polarizado, de modo que cuando este se rompe, X^- sea un ión estable. Por ello, la aptitud de los grupos salientes en las reacciones de sustitución nucleofílica tipo S_N^2 está relacionada con la fuerza de la base: cuanto más débil sea X^- como base, más fuerte será su ácido conjugado HX, y por tanto, mejor funcionará X^- como grupo saliente. Los haluros son los más empleados con este fin, sin embargo, algunos derivados de azufre, iones sulfonato y sulfato son también buenos grupos salientes:



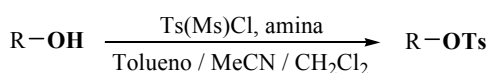
En ocasiones, cuando conviene que los grupos salientes no sean buenos nucleófilos, el empleo de los tosilatos y mesilatos resulta ser una buena alternativa frente a los típicos haluros. Los aniones sulfonatos están estabilizados por resonancia, y su carga difusa hace que no sean buenos nucleófilos. Sin embargo son poseedores de diversas cualidades que los convierten en buenos grupos salientes: 1) son bases débiles 2) estables debido a la resonancia del ión desplazado y 3) el enlace S-O (sulfonato) es relativamente débil.

Una de las razones más importantes para el empleo de los tosilatos en lugar de los haluros, es la estereoquímica. La reacción S_N^2 a partir de un alcohol por formación de su haluro implica dos inversiones de configuración, de modo que el producto final presenta la misma estereoquímica que el alcohol inicial. Sin embargo, si la S_N^2 ocurre vía tosilato, existe una única

inversión de configuración, y por lo tanto el producto de la sustitución nucleofílica presenta una estereoquímica opuesta al alcohol inicial:



La tosiliación de los alcoholes es ampliamente empleada en síntesis orgánica.^{321,322} Generalmente se lleva a cabo en presencia de cloruro o anhídrido *p*-toluensulfónico y de bases:³²³ piridina,³²⁴ trietilamina,³²⁵ 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO),³²⁶ o de una base acuosa. Los ácidos sulfónicos como el ácido *p*-toluensulfónico también pueden ser usados pero requieren el uso de agentes caros,³²⁷ agentes alquilantes como el trialkil ortoformato, alquiléteres; o de bases orgánicas derivadas de sulfonilos como sales de 1-fenilsulfonil benzotriazolina y sales de aril sulfonilmetilimidazolino.³²⁸ El principal inconveniente de utilizar estas bases es que se generaban cantidades importantes de subproductos en forma de sales disueltas.



<p>Mét. A: Et₃N / cat. Me₃N·HCl Mét. B: K₂CO₃ / cat. Et₃N / cat. Me₃N·HCl Mét. C: Me₂N(CH₂)_nNMe₂ Mét. D: DABCO</p>

Sulfonación de alcoholes, sin la presencia de piridina, en disolventes orgánicos.

³²¹ Kabaka, G. W.; Varma, M.; Varma, R. S.; Srivastava, P. C.; Knapp, F. F. Jr. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2386.

³²² a) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, 5th ed, **2001**, p. 576. b) Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagent for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1967**, vol. 1, p. 1179. c) Sekera, V. C.; Marvel, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 345. d) Tipson, R. S. *J. Org. Chem.* **1944**, *9*, 235. e) Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195. f) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd ed. Wiley, New York, **1999**, p. 199.

³²³ Del Agua, M. J *et al.* loc. cit. ref. 180, pág. 45.

³²⁴ Grol, C. J. *et al.* loc. cit. ref. 181, pág. 46.

³²⁵ Davis, L. *et al.* loc. cit. ref 181, pág. 46.

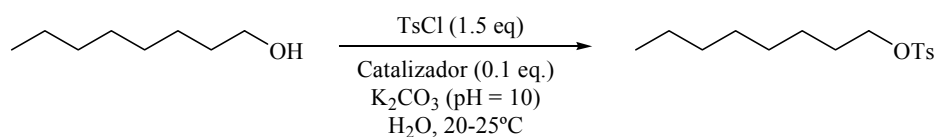
³²⁶ Hartung, J.; Humig, S.; Kneuer, R.; Schwarz, M.; Wenner, H. *Synthesis*. **1997**, 1433.

³²⁷ a) Fazaeli, R.; Tangestaninejad, S.; Aliyan, H. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 812. b) Nitta, Y.; Arakawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1380. c) Karaman, R.; Leader, H.; Goldblum, A.; Breuer, E. *Chem. Ind.* **1987**, *24*, 857. d) Klamann, D.; Weyerstahl, P. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2070. e) Mukaiyama, T.; Hojo, K. *Chem. Lett.* **1976**, *9*, 893.

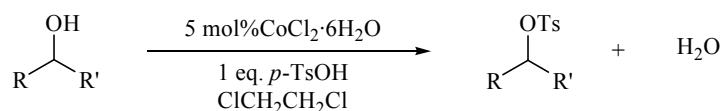
³²⁸ a) O'Connell, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4775. b) Katrizky, A. R.; Zhang, G.; Wu, J. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 205.

Cuando se aplica en la tosilación el procedimiento más clásico y más usado, que consiste en emplear TsCl/Py (Ts = *p*-toluensulfonilo, Py = piridina) o el anhídrido, pueden aparecer dos problemas: la sensibilidad a la humedad y amplia reactividad que posee el cloruro de *p*-toluensulfónico (o el anhídrido) y la posible conversión, no deseada, de los tosilatos en sus cloruros.³²⁹

Una buena alternativa para la sulfonación que resuelve estos problemas son las reacciones orgánicas en disolventes acuosos, siendo además referencia en la química ecológica. Se ha descrito un método efectivo, el método de Schotten-Baumann, para la tosilación y mesilación de alcoholes que empleaba cloruro de *p*-toluensulfónico o cloruro de metanosulfónico, y como disolvente agua, incorporando además cantidades catalíticas de aminas³³⁰ y KOH. La elección de la amina como catalizador es importante: la *N,N*-dimetilbencilamina, una amina terciaria estéricamente no impedida y lipofílica, es efectiva en la tosilación, mientras que la *N,N*-dimetilbutilamina y la trietilamina son efectivas en la mesilación. El mayor problema de este método es la hidrólisis de los cloruros sulfónicos por el agua. Para evitar este problema se establece un sistema que mantenga el pH alrededor de 10, previniendo la hidrólisis del TsCl.



La catalización de la tosilación también es posible empleando como catalizador cobalto(II) en forma de cloruro de cobalto(II) hexahidratado.³³¹ El CoCl₂·6H₂O es un catalizador óptimo para la tosilación de alcoholes tanto aromáticos como alifáticos cuando se usa con *p*-TsOH, en 1,2-dicloroetano como disolvente, a reflujo. Este procedimiento funciona en ausencia de aditivos y sin medio acuoso.



Tosilación de alcoholes aromáticos y alifáticos con *p*-TsOH y CoCl₂·6H₂O, a 80°C. También pueden ser usados como disolventes: CH₂Cl₂, CH₃CN, tolueno, aunque los mejores resultados se obtienen con CH₂Cl.

³²⁹ a) Bennett, G. M.; Mahmoud, H. M. *J. Chem. Soc.* **1941**, 656. b) Sane, S. M.; Joshi, S. S. *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 2481.

³³⁰ Morita, J.; Nakatsuji, H.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Green Chem.*, **2005**, 7, 711.

³³¹ Velusamy, S.; Kumar, J. S. K.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 203.

Una alternativa más ecológica y económica para la tosilación de alcoholes emplea el ácido *p*-toluensulfónico en vez del cloruro de *p*-toluensulfónico o del anhídrido, junto con montmorillonitas intercambiadoras de metales,³³² entre las que destacan por su eficacia la arcilla de Fe³⁺-montmorillonita.

Otros métodos empleados para la tosilación de alcoholes alifáticos y aromáticos con *p*-TsOH usan el cloruro de sílice (SiO₂Cl)³³³ o el ZrCl₄.³³⁴ pero los tiempos de reacción son más largos y dan rendimientos más pobres. Das *et al.*³³⁵ desarrollaron un método fácil, selectivo y adecuado para la tosilación directa de alcoholes usando el *p*-TsOH con cloruro de sílice como catalizador heterogéneo, en CH₂Cl₂ porque el *p*-TsOH es un agente de tosilación más barato, menos sensible a la humedad y menos reactivo que el *p*-TsCl o que el (*p*-Ts)₂O, resultando un método menos dañino que el llevado a cabo en presencia de *p*-TsCl/Pyr, donde se producen elevadas cantidades de sales.

Clásicamente, los tosilatos se preparan directamente por reacción del alcohol con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina seca³³⁶ y los mesilatos empleando cloruro de metanosulfonilo en diclorometano, Et₃N y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP).³³⁷

Resultados propios

Los tosilatos **43-45** fueron obtenidos a partir de los alcoholes **40-42** disueltos en piridina anhidra por adición a 0°C de cloruro de *p*-toluensulfonilo (TsCl) y posterior agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Los rendimientos obtenidos oscilaron entre el 62 y el 88%, según se recoge en la siguiente **tabla**:

³³² Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7291.

³³³ Ramesh, C.; Mahender, G.; Ravindranath, N.; Das, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1565.

³³⁴ Das, B.; Reddy, V. S. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1428.

³³⁵ Das, B.; Reddy, V. S.; Reddy, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6717.

³³⁶ a) Fieser, L.F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley, New York, **1967**, p. 1179. b) Kabalka, G. W.; Varma, M.; Varma, R. S.; Srivastava, P. C.; Knapp, F. F. Jr. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2386.

³³⁷ a) Fürst, A.; Koller, F. *Helv. Chim. Acta.* **1947**, *30*, 1454. b) Caamaño, O.; Gómez, G.; Fernández, F.; García, M. D.; García-Mera, X.; De Clercq, E. *Synthesis* **2004**, *17*, 2855.

Tabla 3.20: Rendimientos y datos físicos de los tosilatos 43-45.

Tosilato	R'	Rdto.	P. F.
43	-S-CH ₃	62%	110-112°C
44	-NH-CH ₃	62%	152-154°C
45	-Ph	88%	169-170°C

Rdto: rendimiento. P. F.: punto de fusión.

El mejor rendimiento se obtuvo en la preparación de la *p*-toluensulfonato de [2-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]metilo (**45**) con un 88%. El *p*-toluensulfonato de [2-(metiltio)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]metilo (**43**) y el *p*-toluensulfonato de [2-(metilamino)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-il]metilo (**44**) se obtuvieron con idénticos rendimientos.

Todos los tosilatos fueron caracterizados utilizando métodos físicos y espectroscópicos.

La espectroscopía de IR nos permitió la rápida caracterización de los tosilatos por la desaparición de la banda de O–H de los alcoholes y la aparición de las bandas de vibración de tensión del grupo SO₂. La aparición de los picos correspondientes al grupo tosilato en los espectros de RMN confirmó en todos los casos la introducción del grupo saliente.

En los espectros de ¹H-RMN lo más significativo fue la aparición de las señales de los protones correspondientes al fenilo (≈ 7.4 y 7.8 ppm) y metilo (~2.4 ppm) del grupo tosilo.

En el espectro de ¹³C se produce un movimiento a campo bajo de aproximadamente 6 ppm en la señal correspondiente al grupo metileno enlazado al tosilato debido a un menor efecto apantallante del TsO– respecto al grupo HO–.

Los datos espectroscópicos más relevantes se encuentran recogidos en la siguiente **Tabla 3.21:**

Tabla 3.21: Datos espectroscópicos relevantes.

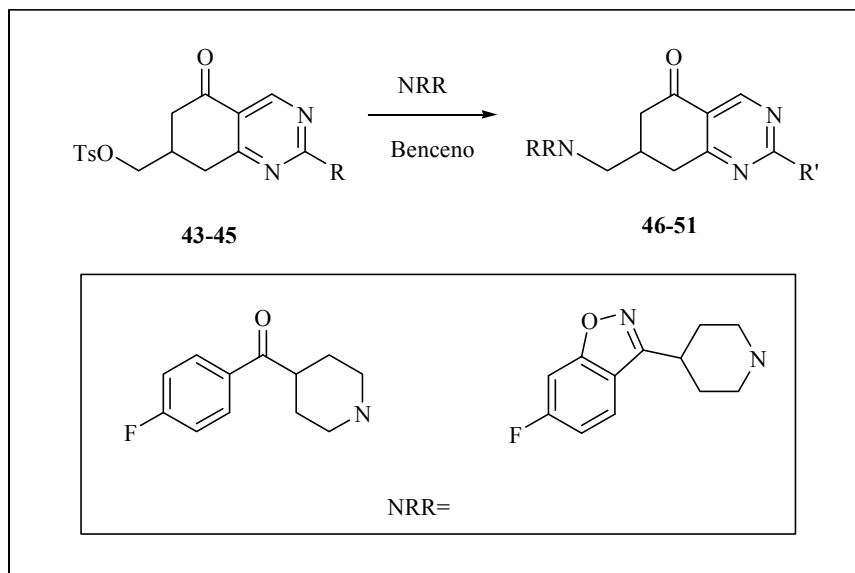
Alcohol	δ (ppm)	Tosilato	δ (ppm)	ν (cm ⁻¹) ^{a)}			E. M. (<i>m/z</i>)
	-CH ₂ -OH		-CH ₂ -OTs	SO ₂ st as	SO ₂ st as	S-O st	
40	66.0	43	72.0	1360	1174	971	379.2 ^{b)}
41	64.9	44	72.3	1356	1177	981	361.1 ^{c)}
42	66.1	45	72.1	1355	1176	972	408 ^{c)}

^{a)} st as: vibración de tensión asimétrica; st sim: vibración de tensión simétrica.

E. M.: Espectrometría de masas. ^{b)} Método: Ionización química. ^{c)} Método: Impacto electrónico.

3.2.7.- DESPLAZAMIENTO NUCLEOFÍLICO DEL TOSILATO POR AMINAS: OBTENCIÓN DE LAS AMINOBUTIROFENONAS FINALES 46-51.

Esquema XXIX



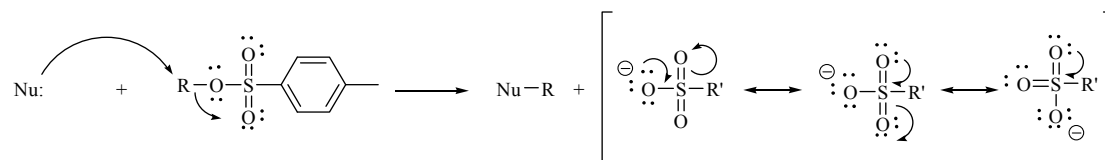
Antecedentes

La sustitución nucleófila de sulfonatos por aminas es un método ampliamente utilizado en el campo de la Química Orgánica sintética. Estas reacciones resultan útiles para convertir un alcohol en un nuevo derivado en el cual un nucleófilo desplaza al grupo hidroxilo. Esto es muy importante porque, en contraste con los haluros de hidrógeno y los ácidos sulfónicos, el agua tiene un pK_a muy alto y, por consiguiente, el hidróxido es un grupo saliente muy pobre.

Los haluros, aunque en general sean los más empleados como grupos salientes, no son los únicos grupos que pueden ser desplazados por nucleófilos en las reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2). Otras entidades que actúan como bases débiles son también buenos grupos salientes. Ejemplos típicos son derivados del azufre del tipo $ROSO_3^-$, tales como el ión metilsulfato, $CH_3OSO_3^-$, y varios iones sulfonatos. Sus ácidos conjugados son muy fuertes, comparables a los ácidos metanosulfónico y sulfúrico, debido principalmente a la estabilización por resonancia de los correspondientes aniones.

Mecanismo de reacción

En el caso de los sulfonatos de alquilo primarios, la reacción transcurre a través de un mecanismo clásico de sustitución nucleofílica bimolecular. El nucleófilo, en nuestro caso concreto, son las diferentes aminas que se quieran introducir.



Las formas resonantes del anión tosilato ponen de manifiesto la eficiente deslocalización de la carga negativa, y por tanto su carácter de *buen grupo saliente*.

Resultados propios

La obtención de las aminas finales se realizó por el método clásico de sustitución nucleofílica del tosilato.³³⁸

La reacción se llevó a cabo en el seno de benceno, a reflujo, empleando exceso de la amina seleccionada (2 equivalentes) durante tiempos de reacción elevados. En la **Tabla 3.22** se describe la variabilidad en cuanto a los rendimientos alcanzados, y que oscilaron entre el 10 y el 60%. Todas las aminas se purificaron por cromatografía en columna para, posteriormente, cristalizarlas o bien hacer su correspondiente clorhidrato.

³³⁸ Sekera, V. C; Marvel, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 345.

Tabla 3.22: Condiciones conducentes a la obtención de las aminobutirofenonas finales.

Tosilato	Amina	R'	Tiempo	Rendimiento	P. F.
43	46	-S-CH ₃	55 h	25 %	155-157°C
44	47	-NH-CH ₃	69 h	20 %	224-225°C ^{a)}
45	48	-Ph	28 h	50 %	191-192°C
43	49	-S-CH ₃	56 h	60 %	190-191°C
44	50	-NH-CH ₃	6 días	10 %	170-172°C
45	51	-Ph	72 h	20 %	179-181°C

^{a)}P.F.: Punto de fusión correspondiente al clorhidrato.

En los espectros de masas se observaron tanto los iones moleculares como las fragmentaciones a nivel del enlace CH₂-N-piperazina.

En el espectro de ¹³C-RMN se produce un movimiento a campo alto de aproximadamente 10 ppm en la señal correspondiente al grupo metileno enlazado a la amina debido a un mayor efecto apantallante de la amina respecto al tosilato (**Tabla 3.23**).

Tabla 3.23: Datos físicos de los productos finales.

Amina	δ (ppm) -CH ₂ -NRR	E. M. (<i>m/z</i>)	P. F.	Fórmula molecular Análisis elemental (calc./enc.)
46 QF3514B	63.1	414.2 ^{a)}	155-157°C	C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O ₂ S·0.4C ₃ H ₈ O·0.2H ₂ O C, 63.16/63.20; H, 6.31/6.28; N, 9.53/9.72; S, 7.27/7.10
47 QF3524B	63.8	177 ^{b), c)}	191-192°C	C ₂₂ H ₂₅ FN ₄ O ₂ ·3HCl·1.7H ₂ O C, 49.26/49.39; H, 5.90/6.02; N, 10.44/10.31
48 QF3564B	63.1	234 ^{b), c)}	170-172°C	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₂ ·HCl·3.4SiO ₂ ·0.15H ₂ O C, 47.21/47.49; H, 4.01/3.99; N, 6.12/5.83
49 QF3518B	63.6	426 ^{b)}	224-225°C ^{d)}	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S·HCl·0.1H ₂ O C, 56.71/56.70; H, 5.26/4.97; N, 12.02/11.69; S, 6.88/6.83
50 QF3528B	63.8	409	190-191°C	C ₂₂ H ₂₄ FN ₅ O ₂ ·2HCl·2H ₂ O C, 50.97/51.26; H, 5.83/5.74; N, 13.51/13.19
51 QF3568B	63.1	456 ^{b)}	179-181°C	C ₂₇ H ₂₅ FN ₄ O ₂ ·0.5H ₂ O C, 69.66/69.49; H, 5.63/5.74; N, 12.04/12.32

E. M.: Espectrometría de masas. a) IQ: Ionización Química. b) IE: Impacto Electrónico. c) No se obtuvo el ión molecular: *m/z* = (47): 220 [(M⁺-177): C₁₃H₁₅FNO⁺], 177 [(M⁺-220): C₁₂H₁₁NO⁺]; (48): 234 [(M⁺-207): C₁₇H₁₅O⁺], 207 [(M⁺-234): C₁₂H₁₃FNO⁺].
P. F.: Punto de fusión. d) P. F. correspondiente al clorhidrato.

Las 7-(aminometil)quinazolinonas finales, ya fuese en su forma de base o de clorhidrato, se emplearon posteriormente en las determinaciones analíticas y en las valoraciones de las afinidades a receptores implicados en la esquizofrenia.

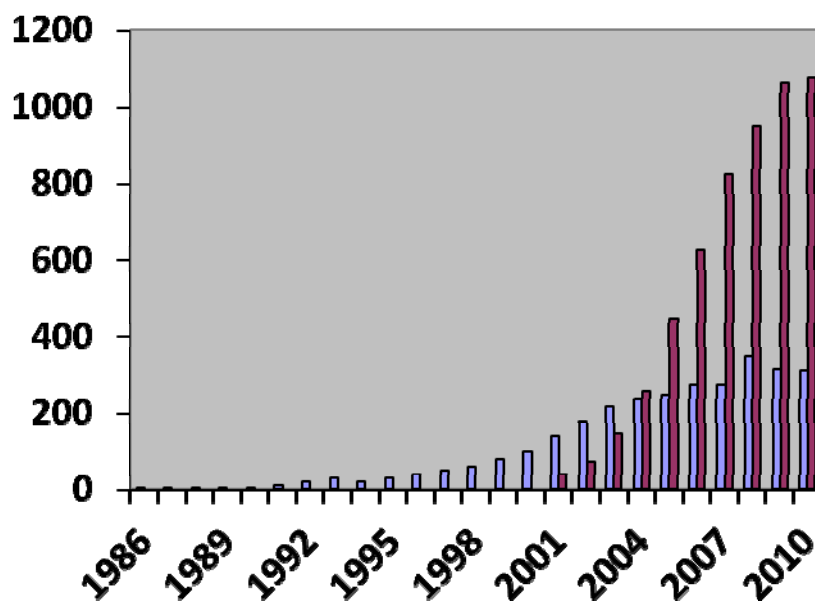
3.2.8.- APLICACIÓN DE LA SÍNTESIS EN FASE SÓLIDA ASISTIDA POR MICROONDAS A LA OBTENCIÓN DE 7,8-DIHI-DRO-7-(METOXIMETIL)QUINAZOLIN-5(6H)-ONAS.

3.2.8.1.- El microondas en síntesis orgánica.

Desde la primera publicación relacionada con el uso de la irradiación por microondas (MW) para acelerar las transformaciones químicas por Gedye y Giguere en 1986,³³⁹ más de 7000 artículos relacionados han sido publicados hasta la fecha. El éxito de la utilización de la síntesis asistida por microondas radica principalmente en el incremento de la velocidad de las reacciones, el aumento de los rendimientos aplicando condiciones de reacción suaves además de la mayor pureza de los productos obtenidos (principalmente como consecuencia de la reducción de reacciones colaterales). Todos estos factores se traducen en una más rápida exploración de la Relación Estructura-Actividad (REA).

En el gráfico a continuación se muestra el incremento en el número de publicaciones de síntesis orgánica asistida por microondas no domésticos desde el año 1986 hasta el 2010. Las barras en granate indican la totalidad de los artículos existentes. Las barras en malva corresponden al número de publicaciones en siete revistas: *J. Org. Chem.*, *Org. Lett.*, *Tetrahedron*, *Tetrahedron Lett.*, *Synth. Commun.*, *Synthesis* y *Synlett*. Se aprecia en el gráfico el incremento exponencial en el número de trabajos publicados especialmente en el intervalo de años comprendido entre 2001-2009 ya que en los dos últimos años el crecimiento parece que tiende a estabilizarse.

³³⁹ a) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279. b) Giguere, R.J.; Bray, T.L.; Duncan, S.M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.



Ya que los efectos de las microondas, antes mencionados, no pueden ser consecuencia únicamente de un rápido calentamiento y, unido a que, en muchos casos, los resultados obtenidos no pueden ser reproducidos por calentamiento convencional, muchos autores han postulado la existencia del “efecto microondas”,³⁴⁰ si bien, este efecto específico constituye aún un tema controvertido y, por tanto, susceptible objeto de debate.³⁴¹

En lo que sí están de acuerdo los autores es que el efecto de la irradiación por microondas constituye una combinación de efectos termales como el supercalentamiento, los *puntos calientes* o el calentamiento selectivo, y los no termales, consecuencia de la existencia de un campo de elevada polarización además de los efectos en la movilidad y la difusión de las moléculas que incrementa las probabilidades de choques intermoleculares debido a un incremento de la velocidad de la reacción y una disminución de la energía de activación.³⁴²

Los primeros experimentos de síntesis orgánica asistida por MW fueron llevados a cabo en dispositivos domésticos.³⁴³ Actualmente se opta por la utilización de aparatos diseñados para

³⁴⁰ Gedye, R. N.; Wei, J. B. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 525.

³⁴¹ a) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199. b) Perreux, L.; Loupy, A. En *Microwaves in Organic Synthesis*; Loupy, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, **2002**; Capítulo 3, p. 61. c) Perreux, L.; Loupy, A. En *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Loupy, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, **2006**; Capítulo 4, p. 134. d) De La Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. In *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Loupy, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, **2006**; Capítulo 5, p. 219. e) Kuhnert, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863. g) Strauss, C. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3589.

³⁴² De la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.

³⁴³ Gedye *et al.* loc. cit. ref. 339, pág. 158.

la síntesis química ya que, entre otras características, incorporan dispositivos que permiten un control directo de la temperatura (por fibra óptica o por IR) e incluso de la presión.³⁴⁴

Es posible diferenciar dos diseños de reactores diferentes: monomodales (más pequeños en los cuales solo un vial puede ser irradiado a la vez y la radiación emitida está más focalizada) y multimodales (mucho más grandes por lo que la radiación aplicada interacciona con la muestra de una manera más caótica).

3.2.8.2.- Síntesis en fase sólida.

Desde que Merrifield realizó los primeros ensayos de química en fase sólida a principios de los años 60 (trabajo por el cual sería galardonado en 1984 con el Premio Nobel de Química)³⁴⁵ el concepto se ha generalizado como estrategia de síntesis orgánica.

La principal razón por la que esta nueva metodología de síntesis ha supuesto una revolución es su capacidad de generar rápidamente una elevada cantidad de compuestos químicos dando lugar a un nivel de productividad superior al de la química tradicional.

La utilización de resinas para síntesis orgánica está basada en tres requisitos interrelacionados:

* Las resinas deben estar fabricadas en un material polimérico degradado, hinchable, insoluble y que sea inerte a las condiciones de la síntesis.

* La síntesis debe tener lugar en un medio para enlazar el sustrato a la fase sólida, de tal manera que permita efectuar durante la síntesis la separación selectiva entre algunos, o todos los productos y el material sólido, pudiendo, así, analizar el grado de reacción, proporcionando finalmente el producto deseado.

* El procedimiento de síntesis ha de estar comprobado y ha de ser compatible con el enlazador y con la fase sólida.

En la práctica lo más habitual es la utilización de perlas esféricas de resina con un tamaño comprendido entre 80-200 μm las cuales se encuentran disponibles comercialmente. Previamente a su utilización es necesaria la adición y dispersión de la resina en un disolvente orgánica (diclorometano, por ejemplo) lo que hace que el polímero incremente su tamaño. A continuación, las perlas de resina se recogen por filtración y tras secarlas con ayuda de la succión de vacío, se almacenan en nevera hasta su posterior empleo.

³⁴⁴ Kappe, C. O.; Stadler, A. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2005**.

³⁴⁵ Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.

Podemos diferenciar varios tipos de perlas de resina: en función de la composición del polímero.³⁴⁶

- * De poliestireno entrelazado.
- * De poliamida.
- * De vidrio de poro definido.
- * De TentaGel.
- * Perlas magnéticas.

Entre todas ellas las resinas de poliestireno son las más utilizadas debido a su amplio espectro de aplicación.

Pero no solo los tipos de soporte sólido son importantes, el otro componente vital son los *enlazadores*, que unen el compuesto que se está sintetizando a la base de apoyo en fase sólida. Ya que la síntesis en fase sólida conlleva, irremediablemente, dos nuevas etapas de síntesis, el mejor enlazador será aquel que nos permita la unión y separación con un rendimiento cuantitativo.

Sin embargo, a pesar de este inconveniente, el principal atractivo de la síntesis en fase sólida es que nos permite producir colecciones de compuestos (*quimiotecas*) estructuralmente relacionados al introducir diversidad en el último paso de reacción, el de ruptura del enlace resina-compuesto orgánico.

Otra ventaja es la sencillez a la hora de elaborar las reacciones, con un simple filtrado en las reacciones de generación de los intermedios, de manera que se evita la purificación por cromatografía hasta el paso de hidrólisis del enlace resina-compuesto.

Es importante destacar que seleccionando adecuadamente el enlazador será posible bien regenerar la función química originalmente unida, o bien la conversión de un grupo funcional a otro o incluso la total sustitución de la funcionalidad (ésta última se consigue con los que se conocen como *traceless linkers* o enlazadores “sin huella”).

Debido a la amplia gama de enlazadores disponibles, clásicamente, éstos se clasifican en función del grupo funcional de unión:

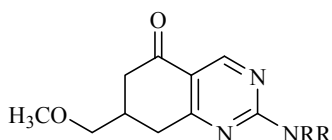
- * Enlazadores de ácido carboxílico: como ejemplo podríamos citar el de Merrifield o el de Wang.
- * Enlazadores de carboxamida: como el de Rink.

³⁴⁶ Terret, N. K. En *Química Combinatoria*, Ed. Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, España, **1998**. Capítulo 2, p. 8.

- * Enlazadores de alcohol.
- * Enlazadores de amina.
- * Enlazadores sin rastro.
- * Enlazadores fotoseparables.

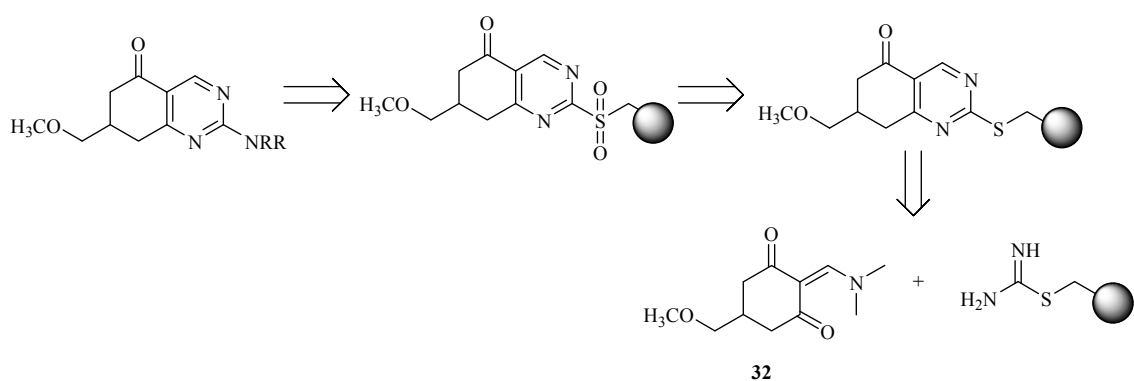
3.2.8.3.- Planteamiento sintético conducente a la obtención de 2-Amino-7,8-dihidro-7-(metoximetil)quinazolin-5(6H)-onas mediante síntesis en fase sólida.

Como una continuación del estudio llevado a cabo para la generación de dihidroquinazolinonas (epígrafe 3.2.4., pág. 136) decidimos aplicar la estrategia de síntesis en fase sólida a la obtención de una colección de quinazolinonas diversamente sustituidas en la posición 2 como intermedios para su prospectivo desarrollo como antipsicóticos atípicos.



Para ello seleccionaremos un enlazador “sin huella” el cual estará unido a nuestra quinazolinona mediante un enlace del tipo tioéter. Éste, tras su oxidación a sulfona, proporcionará el punto de introducción de diversidad en el momento de llevar a cabo la hidrólisis del enlace quinazolinona-resina.

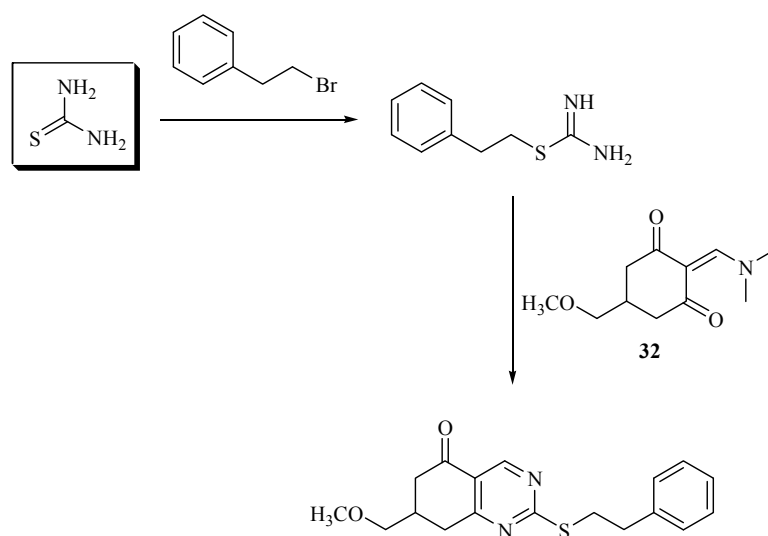
Esquema XXX



De una manera preliminar y con la finalidad de optimizar las reacciones en fase sólida, tanto el anclaje de la resina como la ciclación que nos permitirá obtener la quinazolinona

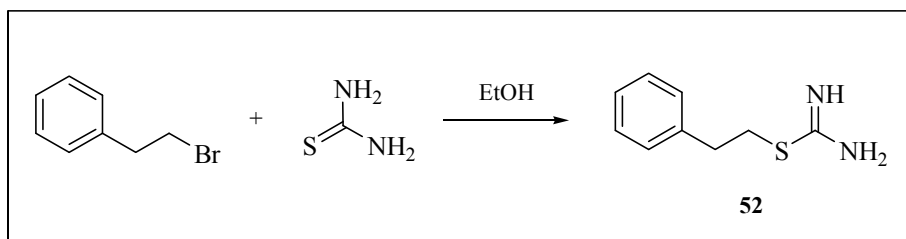
enlazada al soporte sólido, es necesario realizar una serie de ensayos en fase líquida. De esta forma y tal y como se ilustra en el **Esquema XXXI**, proponemos que enlace de azufre (aportado por la isotiourea) podría ser perfectamente imitado por la *S*-(fenetil)isotiourea, la cual por ciclocondensación con la enaminona **32** generaría la quinazolinona con un enlace tioéter en su posición 2.

Esquema XXXI



3.2.8.4.- ALQUILACIÓN DE LA TIOUREA: OBTENCIÓN DE LA S-(2-FENETIL)ISOTIOUREA (52).

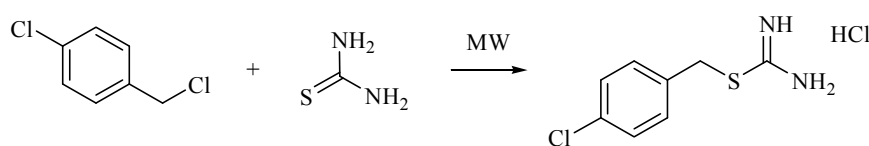
Esquema XXXII



Antecedentes

La alquilación de la tiourea para dar lugar a isotioureas es un procedimiento bastante extendido y utilizado que tiene lugar a través de un mecanismo de sustitución nucleofílica S_N2 que ha sido descrito en profundidad en el apartado 3.2.7. (pág. 154).

En 2007, Sebti y colaboradores llevaron a cabo la alquilación de la tiourea con diferentes haluros bencílicos.³⁴⁷ Entre los compuestos sintetizados por este grupo podríamos destacar 2-bencilisotiourea en su forma de clorhidrato. Para su obtención, se irradió en un reactor de microondas una mezcla de del 1-cloro-4-(clorometil)benceno con tiourea en el seno de etanol a 100 °C durante 15 minutos, obteniendo así la isotiourea deseada con un 87% de rendimiento.



Resultados propios

Teniendo en cuenta los ensayos de alquilación descritos por Sebti, decidimos llevar a cabo la síntesis de la tiourea 52 por tratamiento con radiación de microondas de una mezcla de tiourea y (2-bromoetil)benceno en etanol a 125°C durante 15 minutos.

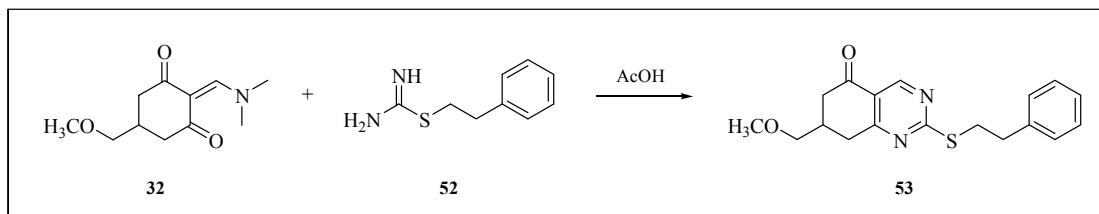
³⁴⁷ Sebti, S. M.; Chellappan, S.; Lawrence, N. J. PCT Int. Appl. Publ. 2007, WO 2007062222 A2 20070531.

Tras purificar por columna el crudo obtenido, conseguimos aislar la guanidina **52** con un 84% de rendimiento como un sólido blanco, la cual fue caracterizada por sus datos físicos y espectroscópicos.

En el espectro de ^1H -RMN encontramos un multiplete correspondiente a los 5 protones aromáticos en el rango 7.35-7.22 ppm. Por su parte, en el espectro de ^{13}C -RMN los carbonos aromáticos aparecen como tres señales entre 138.3 y 128.4 ppm.

3.2.8.5.- OBTENCIÓN DE LA 7,8-DIHI-DRO-2-(2-FENILETIL-1-TIO)-7-(METOXIMETIL)QUINAZOLIN-5(6H)-ONA (53).

Esquema XXXIII



Antecedentes

La ciclocondensación de amidinas con enaminonas ha sido discutida en profundidad en el apartado 3.2.4 (pág. 136).

Resultados propios

La quinazolinona **53** fue obtenida por ciclación de la enaminona **32** con la isotiurea previamente sintetizada **52** en el seno de ácido acético a reflujo durante 4 horas siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **35**.

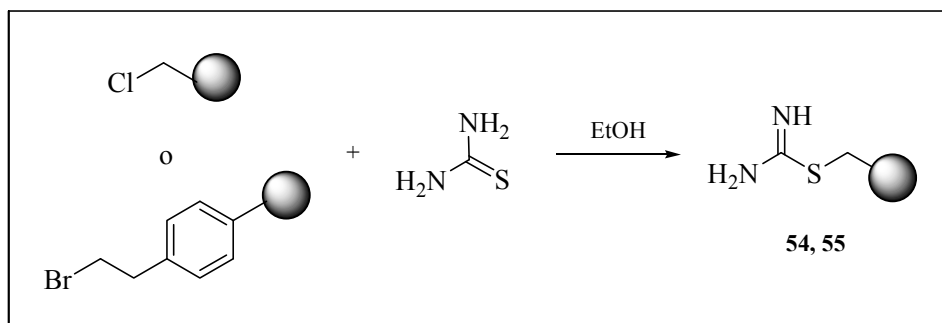
La purificación por cromatografía columna rindió **53** con un 62% de rendimiento como un aceite amarillo claro que fue caracterizado por sus datos espectroscópicos.

En el espectro de IR cabe destacar el pico a 1686 cm^{-1} asignado al grupo cetónico de la quinazolinona.

Por espectroscopía de $^1\text{H-RMN}$ se observa la aparición de un singlete a 8.85 ppm que corresponde al H_4 del ciclo. Por su parte, el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ mostró la existencia del carbonilo mediante una señal a ≈ 196 ppm.

3.2.8.6.- MÉTODO GENERAL DE ACOPLAMIENTO DE TIOUREA CON LAS RESINAS. FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS TIOUREA-RESINA 54 Y 55.

Esquema XXXIV



Antecedentes

Como se ha comentado con anterioridad, uno de los principales atractivos de la síntesis en fase sólida es la rapidez a la hora de generar colecciones de compuestos (quimiotecas) así como la facilidad a la hora de purificar los intermedios anclados a la fase sólida, gracias simplemente, en muchos casos a un simple filtrado.

Si estas ventajas las acompañamos de la utilización de un reactor de microondas, podremos ser capaces de incrementar drásticamente la velocidad de los procesos químicos, pasando en muchos casos de varias horas a minutos.

Por tanto, nos propusimos combinar la síntesis en fase sólida con la aplicación de radiación por microondas para la síntesis de una pequeña colección de quinazolinonas diversamente sustituidas en posición 2.

En la literatura existen numerosos ejemplos de formación de complejos resina-guanidina vía puente sulfuro.

Los pioneros a la hora de sintetizar estos complejos fueron Gayo³⁴⁸ y Wermuth³⁴⁹ los cuales desarrollaron un método de síntesis de análogos pirimidínicos y piridazínicos respectivamente basado en un proceso de activación vía oxidación de un enlace sulfuro y posterior sustitución de la sulfona formada con diferentes nucleófilos.

³⁴⁸ Gayo, L. M.; Suto, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 211.

³⁴⁹ Parrot, I.; Wermuth, C. G.; Hibert, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7975.

Resultados propios

Una vez optimizado el protocolo en fase líquida descrito en el apartado 3.2.8.4 y 3.2.8.5 (págs. 164 y 166), nos propusimos la síntesis en fase sólida asistida por microondas de una colección de 2-aminoquinazolinonas.

Tal y como se comentó anteriormente, para la síntesis de la sulfona precursora, nos decantamos por el anclaje de de la isotiourea a la resina de Merrifield (**a**) o a una resina de poliestireno (**b**). Esto nos permitirá llevar a cabo una hidrólisis del complejo en el último paso de la ruta sintética con una amplia variedad de nucleófilos.

Debido a que no es fue posible realizar un seguimiento de la reacción por CCF decidimos llevar a cabo una serie de ensayos de anclaje de las resinas seleccionadas a la isotiourea variando el tiempo de exposición a la radiación de microondas, según se resume en la **Tabla 3.24**:

Tabla 3.24: Ensayos de anclaje tiourea-resina.

Entrada	Resina	Tiempo
1	Merrifield	2 × 30 min
2	Poliestireno	2 × 30 min
3	Merrifield	30 min
4	Poliestireno	30 min
6	Merrifield	15 min
7	Poliestireno	15 min

Con el propósito de llevar a cabo el anclaje de la manera más eficiente posible, se aplicaron diferentes tiempos desde 15 minutos (**entradas 6 y 7**) hasta media hora (**entradas 3 y 4**), llegando, incluso a repetir la reacción una segunda vez.

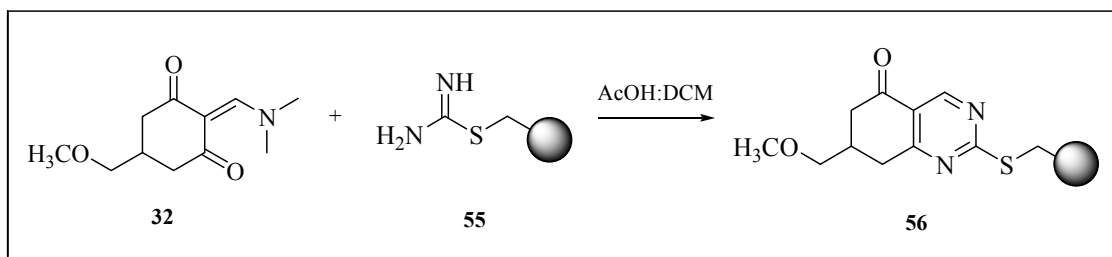
Tanto la resina como el tiempo de irradiación óptimos fueron seleccionados teniendo en cuenta el rendimiento obtenido en la etapa de hidrólisis de la quinazolinona del soporte sólido. Así, podemos concluir que las mejores condiciones se lograron cuando la resina empleada fue la de poliestireno y el tiempo de irradiación 15 minutos (**entrada 7**).

De tal forma, en un vial de microondas se preparó una suspensión de la resina de poliestireno y tiourea en el seno de etanol y la mezcla se irradió en un reactor de microondas a 125°C y una potencia de 100W durante 15 minutos. A continuación, tras dejar que alcanzase temperatura ambiente, el disolvente fue filtrado y la resina lavada en el filtro secuencialmente,

en donde el complejo tiourea-resina fue cuidadosamente secado con ayuda de la succión del vacío para su utilización inmediata en la siguiente etapa de la ruta sintética.

3.2.8.7.- SÍNTESIS EN FASE SÓLIDA DE 2-AMINOQUINAZOLINONAS. MÉTODO GENERAL DE CICLACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL COMPLEJO QUINAZOLINONA-RESINA 56.

Esquema XXXV



Resultados propios

Teniendo en cuenta el procedimiento de ciclocondensación en fase líquida previamente descrito en el apartado 3.2.8.5 (pág. 166) procedimos a su aplicación en fase sólida para generar el complejo quinazolinona-resina 56.

De nuevo, ante la imposibilidad de realizar un seguimiento de la reacción por CCF y para asegurar que la ciclación sucedía de una manera eficaz, llevamos a cabo la ciclación con los dos complejos 54 y 55 con la enaminona 32 variando el tiempo de aplicación de la radiación de microondas (Tabla 3.25).

De una manera similar al protocolo descrito para el anclaje de las resinas a la tiourea, los tiempos de irradiación aplicada oscilaron entre 30 minutos (entradas 6 y 7) y 60 minutos con repetición de la reacción una segunda vez (entradas 1 y 2).

También en este caso, la resina y el tiempo de irradiación fueron elegidos teniendo en cuenta el rendimiento obtenido en la etapa de hidrólisis de la quinazolinona del soporte sólido. Las mejores condiciones se lograron cuando la resina empleada fue la de poliestireno y el tiempo de irradiación 30 minutos (entrada 7).

Tabla 3.25: Ensayos de ciclocondensación para generar el complejo 56.

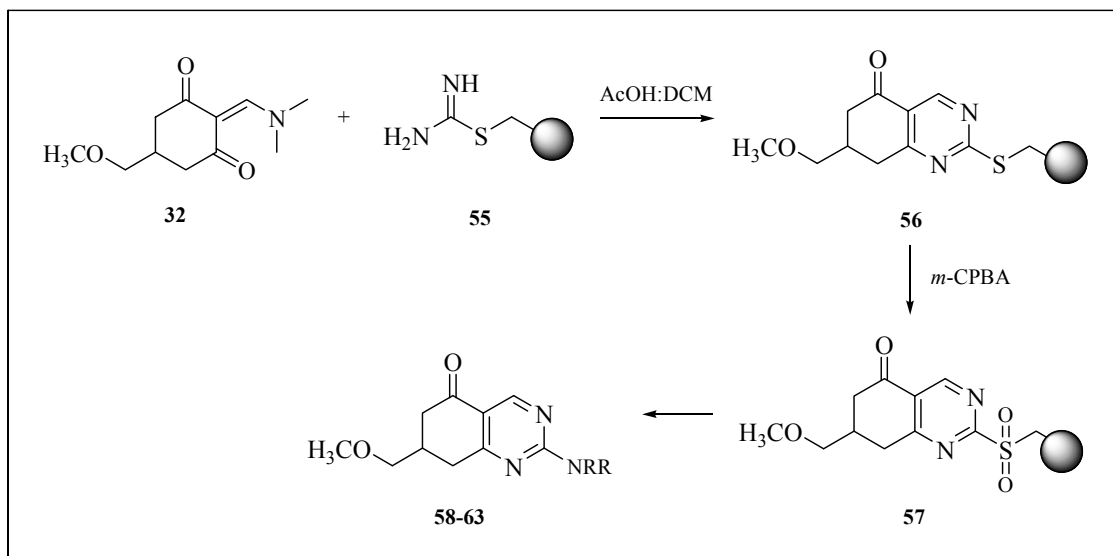
Entrada	Resina	Tiempo
1	Merrifield	2 × 60 min
2	Poliestireno	2 × 60 min
3	Merrifield	60 min
4	Poliestireno	60 min
6	Merrifield	30 min
7	Poliestireno	30 min

En un vial de microondas se preparó una suspensión de la enaminona **32** y el complejo **55** en una mezcla de diclorometano:ácido acético, la cual fue irradiada a 100 °C durante 30 minutos a una potencia 100 W. A continuación la mezcla se filtró, se lavó siguiendo el protocolo estándar y el complejo quinazolinona-resina **56** obtenido fue conservado en frío hasta su posterior uso.

Conviene mencionar que, ya que se utilizó un exceso de la enaminona **32**, procedimos a la recolección del filtrado, pudiendo recuperar, así, un 50% de ésta como un sólido amarillo claro.

3.2.8.8.- UTILIZACIÓN DE UN TRACELESS LINKER: OBTENCIÓN DE LAS QUINAZOLINONAS 58-63.

Esquema XXXVI



Antecedentes

Clásicamente, la construcción de heterociclos mediante síntesis en fase sólida se ha llevado a cabo utilizando un grupo polar (hidroxilo, amino o ácido) que une el compuesto a la resina. No obstante, este procedimiento tiene como principal desventaja la limitación a la hora de introducir diversidad en la molécula, ya que, en muchos casos, estos grupos terminan por formar parte de la estructura.

Una manera ventajosa de unir el complejo a la resina lo constituye el enlace sulfuro por una doble razón: además de servir de punto de unión al heterociclo constituye una manera de introducir diversidad estructural en la molécula final sintetizada.³⁵⁰

Como consecuencia, la utilización de este puente disulfuro para la construcción de heterociclos se ha vuelto muy popular; así, por ejemplo, en el caso concreto de las pirimidinas, Gayo³⁵¹ *et al.* sintetizaron eficazmente varios derivados de pirimidina con rendimientos comprendidos entre el 50% y el 93% gracias a la utilización de una resina NovaSyn® TG Thio

³⁵⁰ Backes, J. B.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11171. b) Backes, J. B.; Virgilio, A. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3055.

³⁵¹ Gayo, L. M. *et al.* loc. cit. ref. 348, pág. 167.

Resin demostrando no solo la eficacia a la hora de diversificar las estructuras sino que también la estabilidad del puente sulfuro a reacciones como saponificación, reducción y Mitsunobu.

Más tarde, en el año 1999, Wermuth³⁵² aplicó la utilización del enlace sulfuro a otro tipo de heterociclo, las piridazinas. En este caso, sus esfuerzos se centraron en la hidrólisis del enlace heterociclo-resina de un modo directo, es decir, evitando la oxidación previa del mismo con resultados variables.

Resultados propios

Para llevar a cabo la oxidación del enlace sulfuro seguimos la metodología descrita por Gayo consistente en la utilización de ácido *m*-cloroperbenzoico en diclorometano, de manera que tras agitación vigorosa de **56** en un aparato de PLS durante 4 horas a temperatura ambiente, el complejo fue filtrado, lavado en el propio filtro mediante el protocolo habitual (diclorometano, metanol, dimetilformamida) y secado con ayuda de la succión de vacío.

A continuación, procedimos a la hidrólisis del complejo resina-quinazolinona mediante desplazamiento nucleofílico en una primera aproximación utilizando piperidina.

Para ello, en un vial de 10 mL se preparó una suspensión del complejo **57** y piperidina en dioxano anhidro. La mezcla de reacción fue agitada en un aparato de PLS a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación por cromatografía preparativa del crudo de reacción rindió la quinazolinona **58** como un sólido blanco con un 49 % de rendimiento en cuatro etapas.

En la **Tabla 3.26** se recogen los rendimientos obtenidos en función del tipo de resina anclada a nuestra quinazolinona, así como los tiempos de reacción correspondientes a la reacción de ciclocondensación.

³⁵² Parrot, I. *et al.* loc. cit. ref. 349, pág.167.

Tabla 3.26: Ensayos obtención quinazolinona 58 por síntesis en fase sólida.

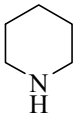
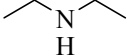

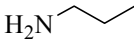


Entrada	Resina	Tiempo	Rendimiento ^{a)}
1	Merrifield	2 × 60 min	34 %
2	Poliestireno	2 × 60 min	40 %
3	Merrifield	60 min	32 %
4	Poliestireno	60 min	46 %
6	Merrifield	30 min	37 %
7	Poliestireno	30 min	49 %

^{a)}Rendimientos basados en la carga de la resina.

El análisis de rendimientos obtenidos nos permitió realizar la selección de la resina más adecuada y el tiempo de reacción necesario para aplicarlo, posteriormente, a la síntesis de la colección de 2-aminoquinazolinonas, y, tal y como se muestra en la **entrada 7**, la resina apropiada es la de poliestireno y el tiempo de ciclocondensación 30 minutos.

De esta manera, decidimos proceder a la introducción de diversidad en la posición 2 de la quinazolinona por sustitución nucleofílica con diferentes tipos de aminas (primarias, secundarias, alifáticas y/o aromáticas) obteniéndose las quinazolinonas **59-63** con rendimientos comprendidos entre el 33 y el 45%, según se recoge en la **Tabla 3.27** que aparece a continuación:

Tabla 3.27: Evaluación de la metodología de hidrólisis del traceless linker para otras aminas.

NRR						
Compuesto	58	59	60	61	62	63
Rendimiento ^{a)}	49 %	45 %	42 %	33 %	33 %	44 %

^{a)}Rendimientos del producto aislado basados en la carga de la resina.

Todos las quinazolinonas fueron caracterizados por sus datos físicos y espectroscópicos.

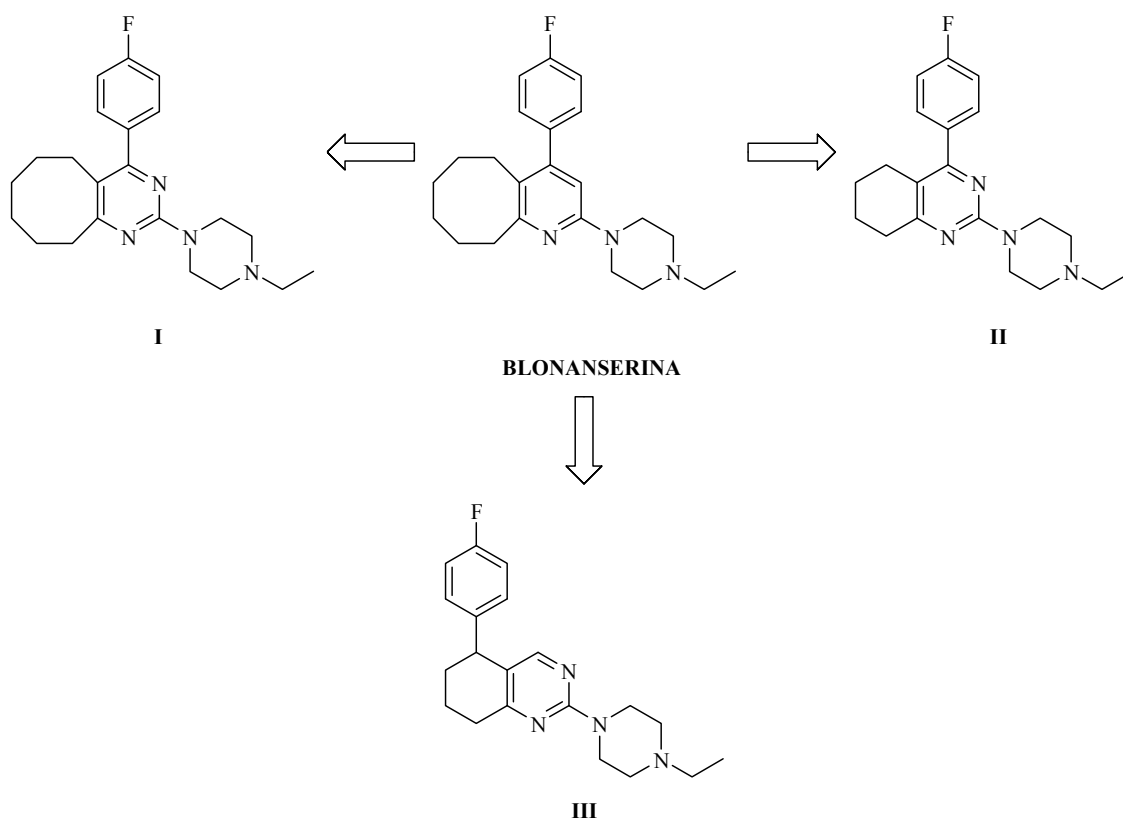
En el espectro de ¹H-RMN cabe destacar la aparición de un singlete a ≈8.85 ppm asignado al H₄ del anillo. Por otro lado, en el espectro de ¹³C-RMN conviene mencionar las señales correspondientes al grupo cetónico (C₅) en ≈195 ppm y al C₂ en ≈160 ppm.

**3.3.- PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS
DE LA BLONANSERINA**

3.3.1.- DISCUSIÓN GENERAL DEL PLANTEAMIENTO SINTÉTICO.

A la vista de los excelentes resultados proporcionados al incluir un anillo de pirimidina, tanto a nivel de manipulación de los sustratos obtenidos, como de rendimientos del proceso sintético y de los resultados de los ensayos de afinidad, optamos por llevar a cabo la síntesis de una pequeña colección de análogos quinazolínicos de la blonanserina, un antipsicótico atípico de reciente introducción en el mercado farmacéutico oriental.

Esquema XXXVII

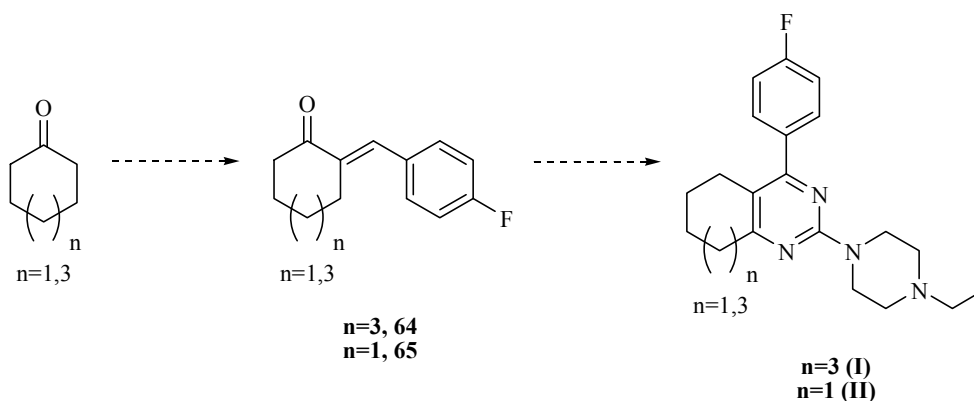


Tal y como se ilustra en el **Esquema XXXVII**, introduciremos progresivamente tres variaciones estructurales en la estructura de la blonanserina: sustitución del anillo de piridina de la blonanserina por su bioisómero pirimidina (**I**), posteriormente abordaremos la síntesis del análogo tipo **II** en el cual, además de la incorporación de una pirimidina, se ha disminuido el tamaño del cicloalcano desde ocho a seis carbonos y finalmente, en una última aproximación, procederemos a la modificación de la posición del anillo de fenilo en **II** desde la posición 4 a la posición 5, generando, de esta forma, el análogo tetrahidroquinazolínico tipo **III**.

3.3.1.1.- OBTENCIÓN DE LOS 4-ARIL-PIRIMIDINO CICLOALCANOS (I) Y (II).

Según se observa en la figura anterior, nos propusimos como primer objetivo la síntesis del bioisótero pirimidínico de la blonanserina (I) y de su análogo tetrahydroquinazolinico (II).

Esquema XXXVIII



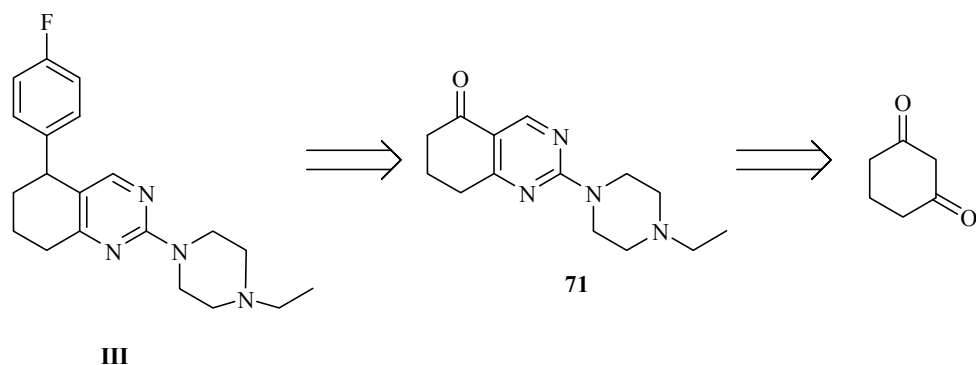
Para ello la metodología sintética planteada consistirá en una ruta breve (de solo dos etapas) y que tal y como se expone en el **Esquema XXXVIII**, tendría como productos de partida la ciclooctanona o la ciclohexanona, ambos comercialmente disponibles. Sobre éstas se formarían sus correspondientes bencilidén derivados (**64** y **65**), los cuales por ciclocondensación con la 4-etilpiperazina-1-carboxamidina generarían los compuestos finales deseados.

Conviene mencionar que, a diferencia de las amidinas utilizadas en el anterior capítulo de la presente Memoria, la 4-etilpiperazina-1-carboxamidina no está comercializada por lo que es necesario sintetizarla previamente.

3.3.1.2.- OBTENCIÓN DE LA 5-ARIL-CICLOHEXANOPYRIMIDINA (III).

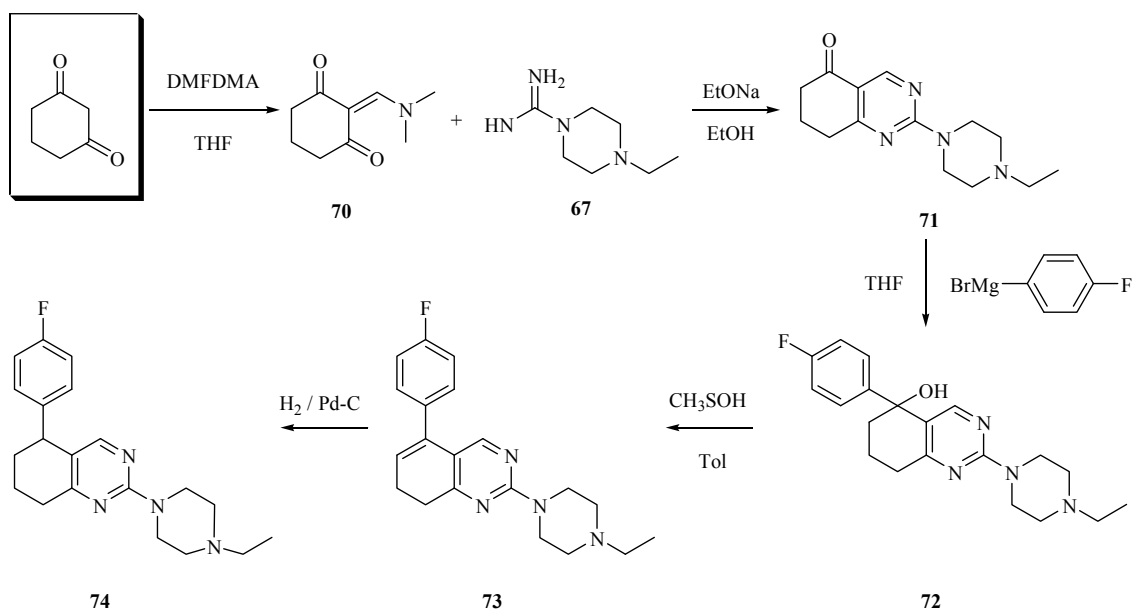
Como segundo objetivo de este epígrafe, sirviéndonos de la experiencia previa adquirida en la formación de anillos de quinazolinona, nos planteamos la obtención del análogo tetrahydroquinazolinico (**III**), el cual presenta el fenilo sobre el anillo de ciclohexano. Tal y como se resume en el siguiente esquema retrosintético: a partir de la 1,3-ciclohexanodiona, la etapa clave de la ruta sintética será la formación del ciclo de quinazolinona (**71**); a continuación, mediante un procedimiento de tres etapas: adición de Grignard, deshidratación e hidrogenación catalítica obtendremos la quinazolina **III**.

Esquema XXXIX



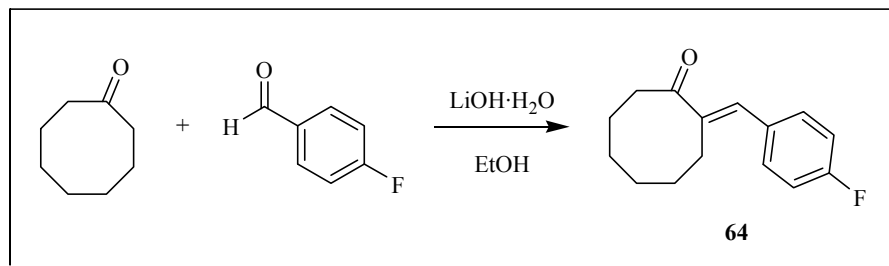
De una manera más detallada la ruta sintética se muestra en el **Esquema XL** a continuación: partiendo de la 1,3-ciclohexanodiona, por formación de la enaminona correspondiente (**70**) y posterior ciclocondensación en medio básico con el derivado guanidínico **67** obtuvimos la quinazolinona **71** con un 68% de rendimiento en dos etapas. Posteriormente, por reacción con el bromuro de 4-fluorofenilmagnesio generamos el alcohol secundario **72** con un 40% de rendimiento. La deshidratación de **72** en condiciones ácidas generó el cicloalqueno **73** con un 80% de rendimiento. Finalmente, por hidrogenación catalítica redujimos el doble enlace dando lugar al la quinazolina **74** con un 70% de rendimiento. El rendimiento global de esta ruta fue del 14% en cinco pasos de reacción.

Esquema XL



3.3.2.- OBTENCION DE 2-(4-FLUOROBENCILIDEN)CICLOOCTANONA (64).

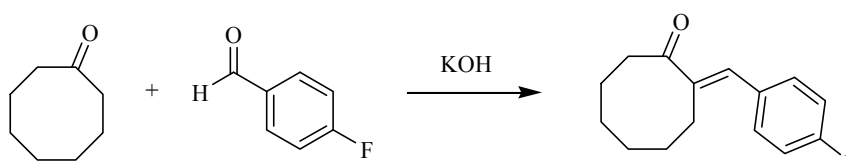
Esquema XLI



Antecedentes

La condensación aldólica constituye una de las herramientas sintéticas fundamentales para la construcción de un nuevo enlace C-C. Consiste en la adición del carbono α de una molécula de aldehído o cetona al carbono carbonílico de otra para formar un β -hidroxialdehído o β -hidroxicetona que fácilmente pueden sufrir deshidratación, formando así el doble enlace entre los carbonos α y β del aldol.

Recientemente, Liotta aplicó este método para la obtención de nuevos moduladores cannabinoides vía bencilidén derivados. Para la generación de estos intermedios, hizo reaccionar la ciclooctanona con 4-fluorobenzaldehído utilizando como base KOH acuosa obteniendo la cetona correspondiente con un 45% de rendimiento.³⁵³



Resultados propios

En una primera etapa la ciclooctanona se hizo reaccionar con 4-fluorobenzaldehído obteniendo para lo que se ensayaron diferentes metodologías de condensación aldólica cuyos resultados aparecen resumidos en la **Tabla 3.28**:

³⁵³ Liotta, F. PCT Int. Appl. Publ. **2007**, WO 2007044215 A1 20070419.

Tabla 3.28: Ensayos condensación aldólica sobre la ciclooctanona.

Entrada	Base	Disolvente	Tiempo	Rendimiento
1	LiI	THF	4 h	-
2	KOH (aq.)	H ₂ O	5 h	25 %
3	KOH 5%	EtOH	22 h	40 %
4	LiOH·H ₂ O	EtOH	24 h	90 %

Con la finalidad de incrementar el rendimiento descrito por Liotta, llevamos a cabo varios ensayos de condensación variando la base utilizada. Tal y como se muestra en la **tabla** los rendimientos alcanzados oscilaron desde la imposibilidad de aislar el producto final del crudo de reacción cuando la base utilizada fue el LiI (**entrada 1**) hasta el 90% gracias a la utilización de LiOH·H₂O (**entrada 4**). La aplicación del método de Liotta (**entrada 2**) condujo a la ciclooctanona **64** con un 25% de rendimiento, valor inferior al descrito en la literatura (45%).

Por ello, seleccionamos el descrito por Bhagat y colaboradores³⁵⁴ (**entrada 4**), consistente en la utilización de LiOH·H₂O como base, ya que nos permitió aislar el producto deseado de una manera más sencilla y con un rendimiento del 90%.

En el espectro de IR lo más característico es la aparición de la señal correspondiente a la cetona α - β insaturada a 1671 cm⁻¹ así como los picos correspondientes a la insaturación y al anillo aromático a 1606 y 1503 cm⁻¹ respectivamente.

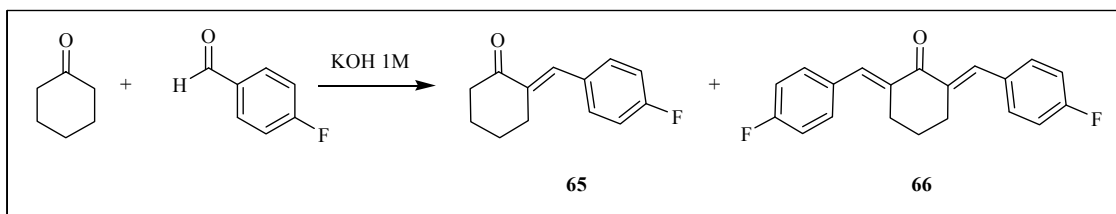
En el espectro de ¹H-RMN podemos observar un singlete a 7.41 ppm correspondiente al protón de la insaturación, además de los protones del anillo aromático como multipletes en los intervalos 7.39-7.33 y 7.09-7.03 ppm.

Por su parte, en el espectro de ¹³C-RMN encontramos las señales correspondientes al grupo carbonílico de la cetona a 207.1 ppm y la de los carbonos cuaternario y terciario del doble enlace exocíclico a 140.1 y 135.2 respectivamente.

³⁵⁴ Bhagat, S.; Sharma, R.; Chakraborty, A. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *260*, 235.

3.3.3.- OBTENCIÓN DE 2-(4-FLUOROBENCILIDEN)CICLOHEXANONA (65).

Esquema XLII

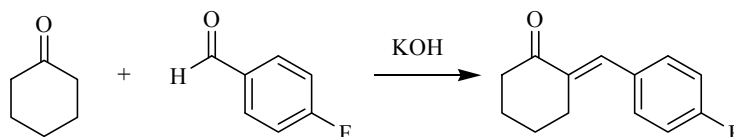


Antecedentes

De una manera similar a la ciclooctanona α,β -insaturada descrita en el epígrafe anterior, es decir, mediante un mecanismo de condensación aldólica, se puede obtener su análogo de seis carbonos.

Hasta nuestro conocimiento, no existe en la bibliografía, alusión a la formación de mono y bis bencilidén derivados de la ciclohexanona como productos de una misma reacción. Sin embargo, sí es posible encontrar varios ejemplos de obtención de productos de monocondensación como consecuencia, como es lógico, del empleo de cantidades equimolares de los sustratos y de doble condensación debido a la utilización del aldehído en exceso.

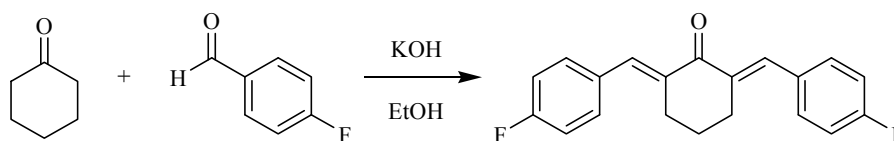
Como ejemplo de monocondensación, podemos mencionar de nuevo al Grupo de Investigación de Liotta, los cuales no solo llevaron a cabo la condensación aldólica del 4-fluorobenzaldehído sobre la ciclooctanona sino que también sobre la ciclohexanona utilizando las mismas condiciones básicas (potasa acuosa) descritas anteriormente para su análogo de ocho carbonos. De esta manera, aislaron el monobencilidén derivado con un 54% de rendimiento.³⁵⁵



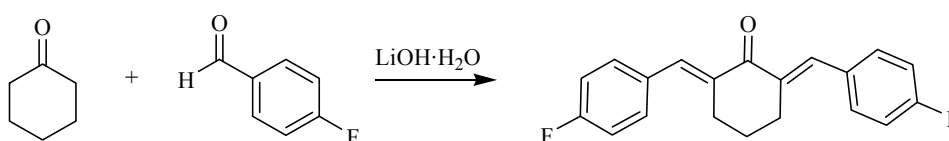
Adicionalmente, en la literatura podemos encontrar muestras de doble condensación sobre la ciclohexanona. A modo ilustrativo, podemos citar a Nimisha Singh, quien por

³⁵⁵ Lagu, B.; Liotta, F.; Pan, M.; Wachter, M.; Xia, M. PCT Int. Appl. Publ. **2005**, WO 2005095353 A1.

tratamiento de un equivalente la ciclohexanona con dos del 4-fluorobenzaldehído en el seno de potasa etanólica aislaron el bis bencilidén derivado con un 85% de rendimiento.³⁵⁶



De una manera similar, en el año 2006, Bhagat *et al.*³⁵⁷ describieron la síntesis con excelentes rendimientos de varios bis-bencilidén derivados cetonas tanto acíclicas como cíclicas utilizando como base el LiOH·H₂O y etanol como disolvente.



Resultados propios

Para la obtención de la cetona α,β -insaturada **65** seguimos la metodología descrita por Liotta de manera que hicimos reaccionar la ciclohexanona y el aldehído aromático con una disolución acuosa de KOH 1M a 65°C durante 24 horas.

De esta manera obtuvimos el derivado monobencilado deseado **65** y como subproducto, a pesar de haber utilizado cantidades equimolares de los reactivos, el bisderivado **66** con unos rendimientos del 50% y del 10% respectivamente. La diferencia de R_f entre ambas cetonas permitió llevar a cabo su purificación por cromatografía en columna de una manera sencilla.

Con la finalidad de mejorar el rendimiento anteriormente alcanzado, y como consecuencia de los buenos resultados alcanzados en el caso de la obtención del bencilidén derivado de la ciclooctanona (**64**) reemplazamos el KOH por el LiOH·H₂O. Desafortunadamente, aplicando las condiciones descritas en el apartado **3.3.2.** (pág. 180) obtuvimos como único producto de reacción el bisderivado **66** con un 50% de rendimiento.

En la **Tabla 3.29** resumimos las principales características encontradas y que nos han permitido diferenciar inequívocamente ambos derivados.

³⁵⁶ Singh, N.; Pandey, J.; Yadav, A.; Chaturvedi, V.; Bhatnagar, S.; Gaikwad, A. N.; Sinha, S. K.; Kumar, A.; Shukla, P. K.; Tripathi, R. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1705.

³⁵⁷ Bhagat, S. *et al.* loc. cit. ref. 354, pág. 181.

Tabla 3.29: Principales características espectroscópicas.

Cetona	IR (cm ⁻¹) C=O	δ (ppm) =CH-Ph	δ (ppm) C=O	E. M./IQ (m/z)
65	1677	7.44	201	205.0
66	1660	7.75	190	310.9

E. M. (IQ): Espectrometría de masas de ionización química.

A continuación, caracterizados por sus datos físicos y espectroscópicos.

En el espectro de IR el pico correspondiente a la cetona aparece a 1677 cm⁻¹ en el caso del compuesto monosustituido mientras que en el caso del bisustituido lo encontramos a 1660 cm⁻¹.

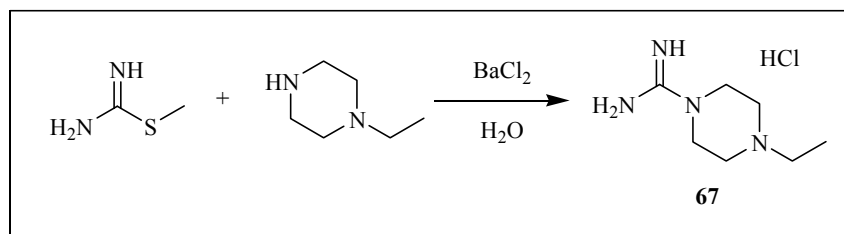
En el espectro de ¹H-RMN el protón del doble enlace se desplaza 0.3 ppm a campo más bajo en el caso del bis derivado.

Al igual que en el caso del IR, la señal asociada al carbonilo cetónico en el espectro de ¹³C-RMN aparece a diferente desplazamiento químico. Así, en el caso del bisderivado se desplaza ≈10 ppm a campo más alto.

Por espectrometría de masas de IQ observamos en ambos casos el pico correspondiente a los respectivos iones moleculares.

3.3.4.- OBTENCIÓN DEL HIDROCLORURO DE 4-ETILPIPERAZINA-1-CARBOXAMIDINA (67).

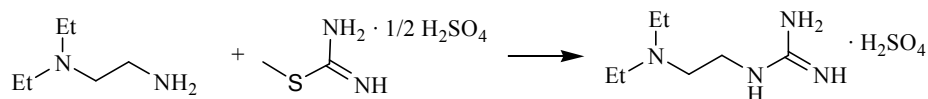
Esquema XLIII



Antecedentes

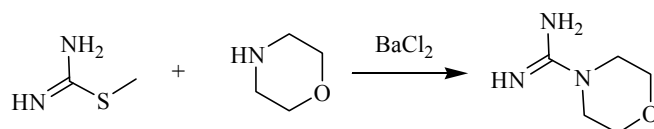
Son numerosos los trabajos en la literatura que describen la obtención de derivados guanidínicos a partir de *S*-metilisotiurea. La reacción tiene lugar mediante un mecanismo S_N2 en el cual el grupo tiometil actúa como buen grupo saliente y la amina como nucleófilo.

La reacción de una sal de 2-metil-2-tiopseudourea (*S*-metilisotiurea) con una amina primaria o secundaria fue descrita por Rathke.³⁵⁸



En general las aminas primarias son más reactivas que las secundarias, de ahí que la reacción con aminas primarias pueda tener lugar incluso a temperatura ambiente. Para el caso de las secundarias habitualmente se requiere calefacción.

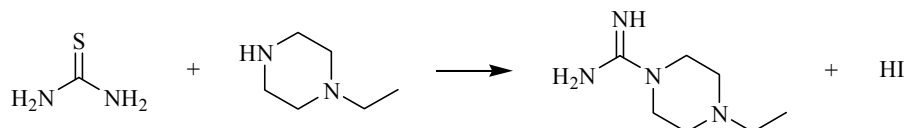
En 1949, Andrews describió la formación de este tipo de guanidinas por reacción de *S*-metilisotiurea³⁵⁹ en agua y cloruro de bario a reflujo, generando la morfolina-4-carboxamida con un rendimiento cuantitativo.



³⁵⁸ Rathke, B. *Chem. Ber.* **1881**, 14, 1774.

³⁵⁹ Andrews, K. J. M.; Anand, N.; Todd, A. R.; Topham, A. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2490.

Alternativamente, Leach *et al.*³⁶⁰ con el objetivo de preparar nuevos compuestos farmacológicamente activos a nivel del SNC llevaron a cabo la síntesis de 4-etilpiperazina-1-carboxamidina en su forma de sal yodhídrica a partir de tiourea.



Resultados Propios

Para la obtención de la guanidina **67** seguimos la metodología descrita por Andrews³⁶¹ consistente en la reacción de *S*-metil isotiourea y *N*-etilpiperazina en el seno de agua a reflujo durante 5 minutos. A continuación, se incorporó a la mezcla una disolución acuosa de BaCl₂ y la reacción se refluyó durante 1 hora más.

La amidina obtenida fue purificada por recristalización en etanol obteniéndose como unos cristales blancos con un rendimiento cuantitativo y fue caracterizada por sus datos físicos y espectroscópicos.

El análisis de ¹H-RMN mostró las señales como tripletes correspondientes a los protones de la piperazina a 3.39 y a 2.45 ppm.

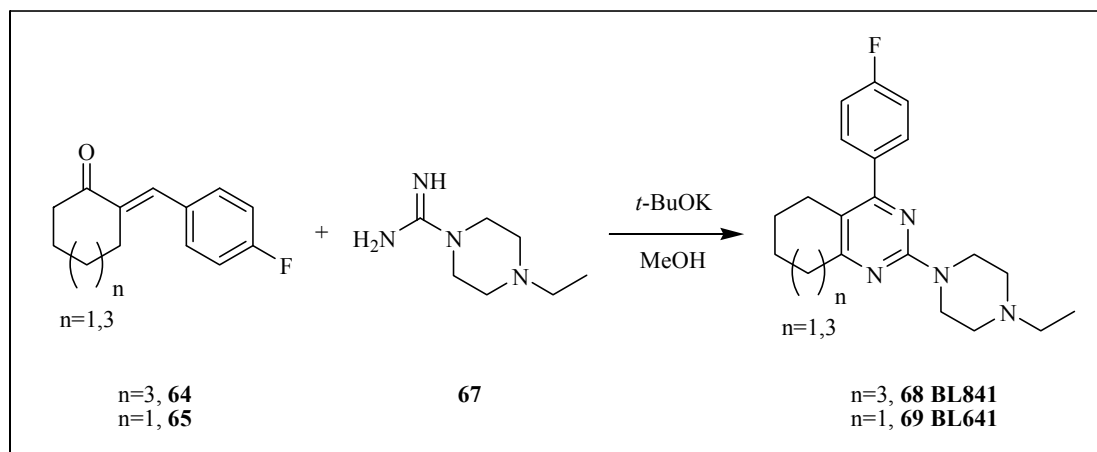
En el espectro de ¹³C-RMN encontramos a aproximadamente 157 ppm la señal del carbono C₁ correspondiente a la carboxamidina y a ≈51 ppm los carbonos de la piperazina.

³⁶⁰ Leach, M. J.; Nobbs, M. S.; Iyer, R.; Yeates, C. L.; Skone, P. A. Eur. Pat. Appl. Publ. **1991**, EP 459819 A2 19911204.

³⁶¹ Andrews, K. J. M. loc. cit. ref. 359, pág. 185.

3.3.5.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-4-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROQUINAZOLINA, (68, BL641) Y 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-4-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8,9,10-HEXAHIDROCICLOOCTA[D]PIRIMIDINA, (69, BL841).

Esquema XLIV



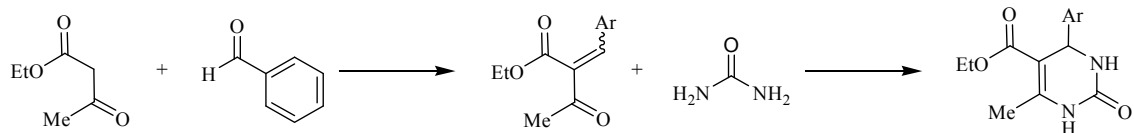
Antecedentes

El estudio de la obtención de pirimidinas se encuentra presente en la literatura de una manera generalizada debido a su variada utilidad como estructuras base a la hora de preparar nuevos compuestos farmacológicamente activos.

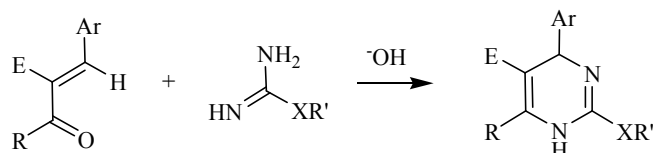
La ruta más extendida incluye la combinación de un reactivo que contiene el esqueleto N-C-N (típicamente urea, tiourea o guanidina) con otro que aporta la unidad C-C-C (como cetonas α,β -insaturadas o derivados de ácidos). La elección de los reactivos, como es lógico, dependerá del producto final deseado.

La condensación de Biginelli³⁶² constituye el método por excelencia de síntesis de estos anillos, la cual en su forma más clásica consiste en una condensación de tres componentes: un β -cetoéster, un aldehído aromático y una urea. De manera que, en una primera etapa, tendría lugar la condensación aldólica entre el aldehído y el éster y, posteriormente, la ciclocondensación con la urea.

³⁶² Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.



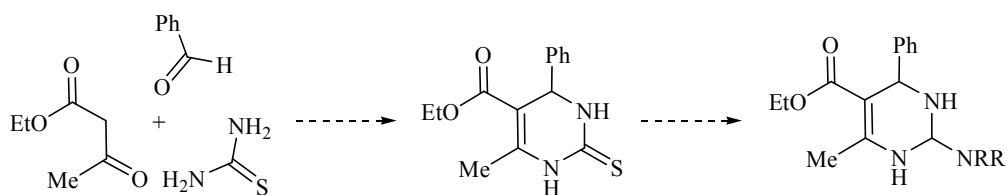
Una variante de la condensación de Biginelli conocida como “*modificación de Atwal*”³⁶³ fue propuesta por el científico homónimo en 1987. En ella una enona se condensa con una urea protegida o un derivado de la tiourea bajo condiciones básicas suaves.³⁶⁴



A pesar de que este método requiere la síntesis de la enona en un primer paso, su amplio espectro de aplicación hace de él una alternativa muy atractiva a la tradicional condensación de Biginelli en un solo paso.

La reacción entre el compuesto 1,3-dicarbonílico, o un reactivo equivalente en su defecto, con formamida abre la ruta hacia la consecución de numerosas pirimidinas no sustituidas en la posición 2, ya que en esta reacción, la formamida constituye la fuente del carbono 2 y de los dos nitrógenos aromáticos.

En este campo destaca el trabajo llevado a cabo por Oliver Kappe³⁶⁵ el cual desarrolló un proceso multicomponente en fase sólida asistido por microondas para generar nuevos derivados 2-amino-4-arilpirimidínicos.



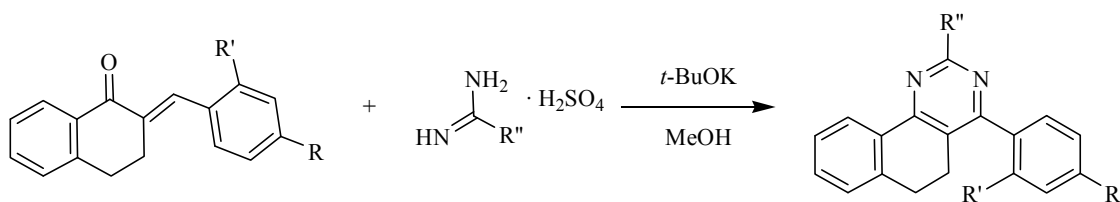
En el año 2009, el Grupo de Investigación de Agarwal³⁶⁶ llevó a cabo la preparación de agentes antiparasitarios por reacción de compuestos α , β -insaturados con derivados de guanidina en el seno de *t*-BuOK y metanol a reflujo durante 24 h

³⁶³ Atwal K. S.; O'Reilly B. C.; Gougoutas J. Z.; Malley M. F. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1189.

³⁶⁴ Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.

³⁶⁵ Mitra Matloobi, M.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 275.

³⁶⁶ Agarwal, K. C.; Sharma, V.; Shakyia, N.; Gupta, S.. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5474.



Resultados propios

Aplicando el método descrito por Agarwal llevamos a cabo la síntesis de los dos análogos 4-arylpirimidínicos de la blonanserina **68** y **69**.

En el caso concreto de **68**, se obtuvo por ciclocondensación de la cetona **64** con la guanidina **67** en el seno de una disolución de *t*-BuOK en metanol anhidro a reflujo durante 44 horas. Tras la elaboración de la reacción y posterior purificación se obtuvo el compuesto deseado con un 30% de rendimiento.

De una manera similar se obtuvo el derivado con un ciclohexano en su estructura (**69**) con un 40% de rendimiento.

Ambos compuestos fueron caracterizados por sus datos físicos y espectroscópicos. Los principales datos aparecen resumidos en la siguiente **tabla**.

En el espectro de ¹H-RMN desapareció la señal correspondientes al protón del doble enlace exocíclico del producto de partida a ≈7.40 ppm. Adicionalmente encontramos un triplete a ≈1.15ppm que integra por el metilo terminal del grupo etilo.

En el caso del ¹³C-RMN observamos una señal a ≈164 ppm asignada al C₂ del ciclo obtenido.

Tabla 3.30: Principales características espectroscópicas.

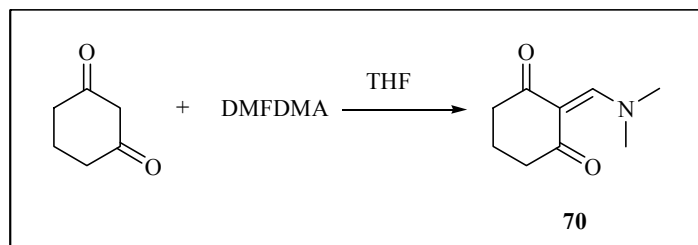
Compuesto	P. F.	δ (ppm) C ₂	EM/IQ (<i>m/z</i>)	Fórmula molecular Análisis elemental (calc./enc.)
68 BL841	137°C	164	369.3	C ₂₂ H ₂₉ FN ₄ C, 71.71/71.80; H, 7.93/8.06; N, 15.20/14.99
69 BL641	110°C	164	341.0	C ₂₀ H ₂₅ FN ₄ ·0.35 C ₄ H ₁₀ O·0.15 H ₂ O C, 69.64/69.50; H, 7.86/7.38; N, 15.18/14.78

P. F.: Punto de fusión.

Ambos compuestos fueron sometidos a ensayos farmacológicos de afinidad por receptores implicados en la esquizofrenia.

3.3.6.- OBTENCIÓN DE 2-(DIMETILAMINOMETILEN)CICLOHEXANO-1,3-DIONA (70).

Esquema XLV



Resultados propios

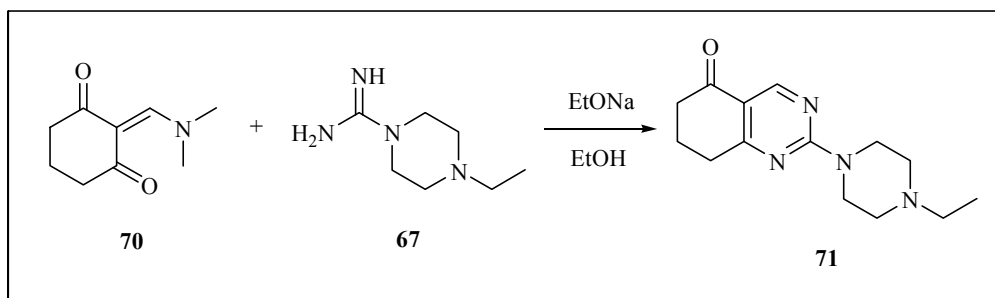
Teniendo en cuenta los resultados previamente optimizados (apartado 3.2.3, página 134) llevamos a cabo la síntesis de la enaminona **70** por reacción de la 1,3-ciclohexanodiona con DMFDMA en THF a reflujo durante 1 hora obteniéndose ésta como un sólido amarillo claro que se utilizó sin mayor purificación en la siguiente etapa de la ruta sintética.

La enaminona **70** fue caracterizada por sus datos físicos y espectroscópicos los cuales fueron coincidentes con los descritos en la literatura.³⁶⁷

³⁶⁷ Schenone, P. *et al.* loc. cit. ref. 301, pág. 137.

3.3.7.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-7,8-DIHI-DROQUINAZOLIN-5(6H)-ONA (71).

Esquema XLVI



Resultados propios

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos en el segundo capítulo de esta Memoria, llevamos a cabo la obtención de la quinazolinona **71** por tratamiento de la enaminona **70** con la guanidina **67** en el seno de etóxido sódico en etanol a reflujo durante 68 horas. De esta manera se obtuvo el compuesto deseado con un 68% de rendimiento como un sólido blanco que fue caracterizado por sus datos físicos y espectroscópicos.

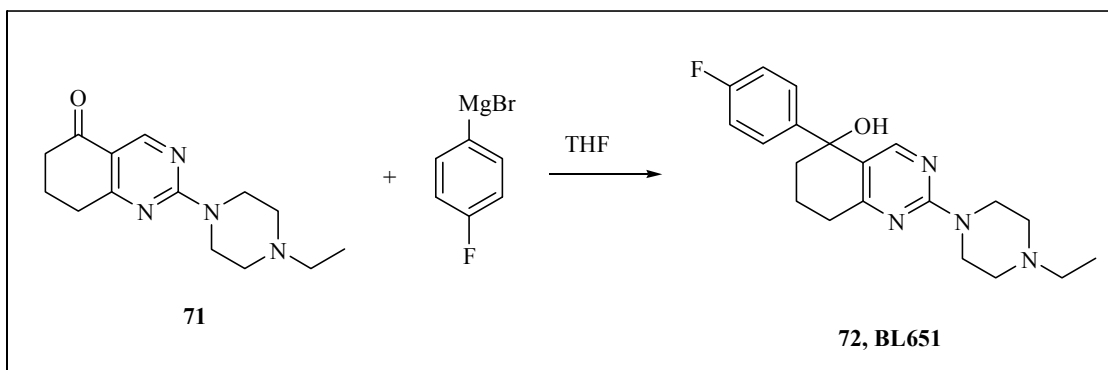
En el espectro de IR se observó la señal correspondiente a la cetona a 1673 cm^{-1} .

En el espectro de ^1H RMN, lo más característico fue la aparición de un singlete a 8.82 ppm que integra por el protón H_4 del ciclo.

Por otro lado, en el espectro de ^{13}C -RMN encontramos las señales de los carbonos aromáticos de la pirimidina a 161.3 ppm. (C_2) y a 158.6 ppm (C_4).

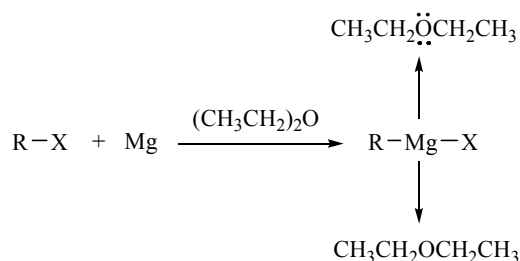
3.3.8.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROQUINAZOLIN-5-OL (72, BL651).

Esquema XLVII



Antecedentes

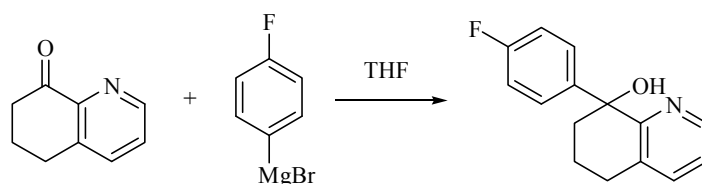
Los compuestos organomagnésicos, RMgX , se denominan también reactivos de Grignard. Pueden ser sintetizados a partir de haloalcanos primarios, secundarios o terciarios en un proceso conocido como *metalación*.



Debido a su elevada sensibilidad al agua y a la humedad deben ser preparados y manejados en condiciones de estricta ausencia de humedad y aire. Es por esto que, una vez sintetizados, rara vez se aíslan, sino que se forman en disolución y se usan inmediatamente en la reacción deseada. No obstante, en la actualidad es posible encontrar en el mercado disoluciones de magnesianos listas para ser utilizadas.

El ejemplo clásico de utilización de estos reactivos es su adición a un carbonilo para formar un alcohol al tiempo que se forma un enlace carbono-carbono. Esta transformación es posible ya que los conocidos genéricamente como *reactivos organometálicos* (ya que el átomo de carbono de un grupo orgánico se encuentra unido al metal), constituyen bases muy fuertes funcionando, por tanto, como nucleófilos.

Bao y colaboradores³⁶⁸ utilizaron estos reactivos de Grignard para sintetizar alcoholes derivados de la tetrahydroquinolina. Para ello hicieron reaccionar la 6,7-dihidroquinolin-8(5H)-ona con el bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en THF a 0°C durante 2 horas.



Resultados propios

Realizamos la síntesis del alcohol **72** utilizando una disolución comercial 1M de bromuro de 4-fluorofenil magnesio en THF.

El proceso de optimización se resume en la **Tabla 3.31** que se muestra a continuación:

De ella podemos dilucidar que tanto el incremento del número de equivalentes del reactivo de Grignard, tiempo o temperatura no condujeron a una mejora sustancial del rendimiento de la reacción.

En consecuencia, tal y como se muestra en la **entrada 4**, el alcohol **72** fue obtenido por reacción de la cetona **71** con 1.5 equivalentes del magnesiano en THF durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo el crudo de la reacción fue purificado por cromatografía aislándose el alcohol deseado como un sólido amarillo con un 35% de rendimiento y fue caracterizado por sus datos físicos y espectroscópicos. Es importante comentar en este punto que un 40% del producto de partida fue recuperado inalterado.

Tabla 3.31: Condiciones de reacción.

Entrada	Equivalentes magnesiano	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
1	2	t.a.	4 h	-
2	2	reflujo	5 h	25%
3	1.5	t.a.	2 h	35%
4	1.5	t.a.	22 h	40%

t.a.: temperatura ambiente.

³⁶⁸ Bao, J.; Devita, R. J.; Jiang, J.; Mills, S. G. PCT Int. Appl. Publ. **2006**, WO 2006060346 A2 20060608.

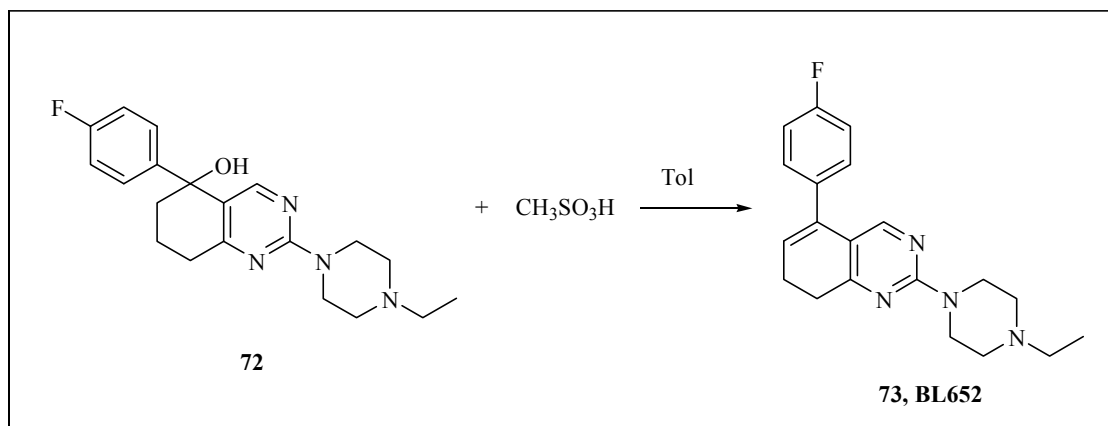
En el espectro de IR se mostró la desaparición de la señal de la cetona del producto de partida a 1673 cm^{-1} y la aparición de una banda intensa a 3182 cm^{-1} correspondiente al grupo hidroxilo.

En el espectro de ^1H -RMN aparecieron dos multipletes en los intervalos 7.35-7.30 y 7.01-6.96 que integran por los protones del fenilo.

En el espectro de ^{13}C -RMN se observó el desplazamiento de la señal del C_5 desde 195.7 ppm en el producto de partida hasta 73.4 ppm en el alcohol sintetizado.

3.3.9.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)-7,8-DIHIROQUINAZOLINA (73, BL652).

Esquema XLVIII



Antecedentes

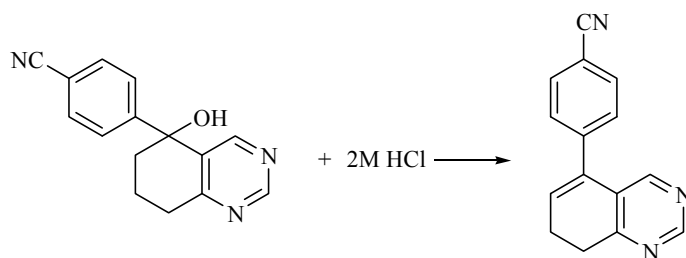
Un alcohol se convierte en alqueno por deshidratación, es decir, por la eliminación de una molécula de agua, en presencia de un ácido y calor. En general, se puede proceder por dos métodos:

a) Calentando el alcohol con ácido sulfúrico o fosfórico

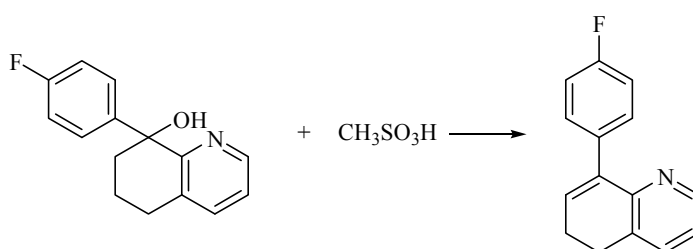
b) Haciendo pasar vapor del alcohol sobre un catalizador, normalmente alúmina, a temperaturas elevadas, (la alúmina funciona como un ácido, como un ácido de Lewis o, por medio de grupos OH en su superficie, como un ácido de Bronsted–Lowry).

El Grupo de Investigación de Peter Herold llevó a cabo la síntesis de diversas quinazolininas sustituidas como intermediarios en la elaboración de nuevos análogos inhibidores de la aromatasas. Así, según se muestra en el esquema, por tratamiento del alcohol 4-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-5-il)benzonitrilo con HCl 2M a 50°C durante 8 horas obtuvieron el correspondiente alqueno 4-(7,8-dihidroquinazolin-5-il)benzonitrilo.³⁶⁹

³⁶⁹ Herold, P. Mah, R.; Tschinke, V.; Schumacher, C.; Quirnbach, M. PCT Int. Appl. Publ. **2005**, WO2005118540 A2 20051215.



Bao y colaboradores³⁷⁰ describieron un método de deshidratación de alcoholes derivados de quinolina utilizando como ácido metanosulfónico en tolueno a reflujo como paso intermedio a la hora de sintetizar nuevos antagonistas del receptor de neurokinina NK-1.

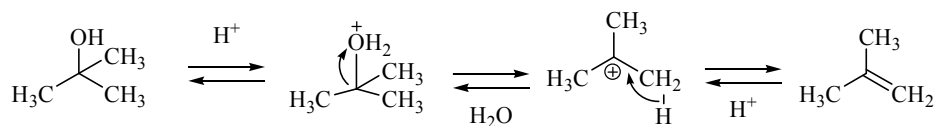


Mecanismo de reacción

El tratamiento de alcoholes con ácidos minerales a elevadas temperaturas provoca la pérdida de agua, que transcurre a través de mecanismos E₁ o E₂.

En las condiciones de reacción, se observa que los alcoholes terciarios se deshidratan mejor que los secundarios, y estos a su vez mejor que los primarios.

Los alcoholes secundarios y terciarios forman carbocationes estables por pérdida de una molécula de agua previa protonación del grupo hidroxilo. El carbocatión formado genera el alqueno por pérdida de un protón.



³⁷⁰ Bao, J. *et al.* loc. cit. ref. 368, pág. 193.

Resultados propios

Llevamos a cabo el proceso de deshidratación del alcohol **72** siguiendo la metodología publicada por Bao *et al.* utilizando ácido metanosulfónico en tolueno anhidro. Tras 2 horas de reflujo se aisló el cicloalqueno **73** con un 80% de rendimiento que fue caracterizado por sus datos físicos y espectroscópicos.

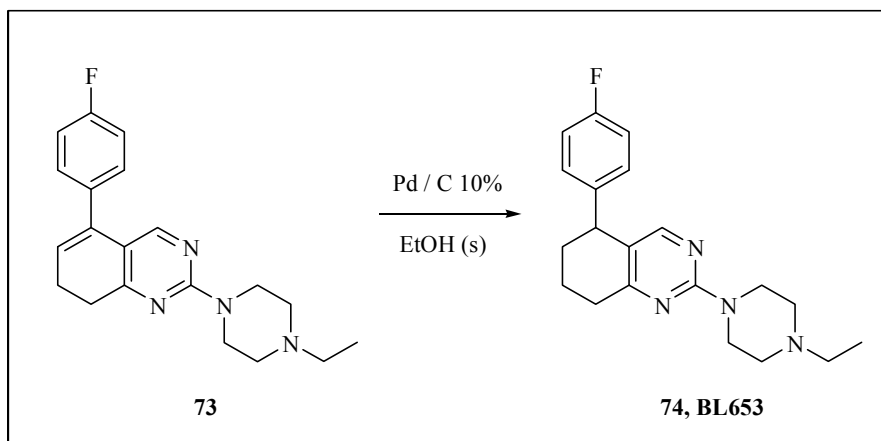
En el espectro de IR destaca la desaparición de la banda correspondiente al hidroxilo a 3182 cm^{-1} y la aparición de una banda a 1524 cm^{-1} asignable a la insaturación endocíclica.

En el espectro de ^1H -RMN podemos observar un triplete a 5.81 ppm correspondiente al protón de la insaturación. Por otro lado, en el espectro de ^{13}C -RMN se observa un desplazamiento de la señal correspondiente al C_5 desde 73.4 ppm en el alcohol de partida a 135.3 ppm. Del mismo modo sucede con la señal correspondiente al carbono terciario (C_6) del doble enlace endocíclico trasladándose desde 41.3 en el alcohol (carbono secundario) a 123.4 ppm en el alqueno.

Este intermedio también fue sometido a ensayos farmacológicos de afinidad por los receptores implicados en los procesos psicóticos.

3.3.10.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROQUINAZOLINA (74, BL653).

Esquema XLIX



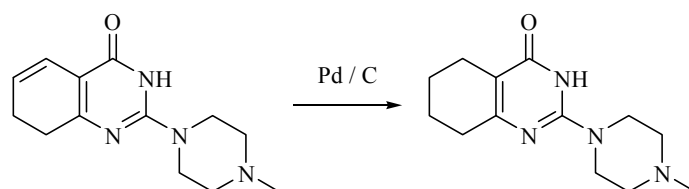
Antecedentes

La reacción más sencilla de un doble enlace viene dada por su saturación con hidrógeno. Como ya se comentó con anterioridad, el proceso de hidrogenación requiere un catalizador, el cual, habitualmente es de tipo heterogéneo, es decir, insoluble en el medio de reacción.

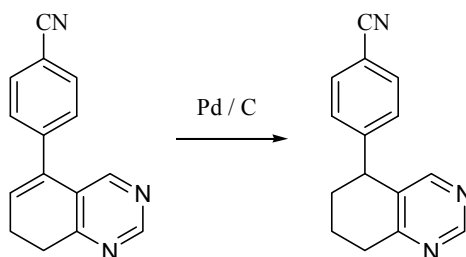
En la reducción de alquenos, la presencia de un catalizador es indispensable para poder reducir la temperatura y el tiempo de reacción a unos valores razonables. Los catalizadores de elección coinciden con los utilizados a la hora de reducir un grupo nitro aromático: paladio, platino y níquel. Su función principal es la activación del hidrógeno para generar hidrógeno unido al metal sobre la superficie del catalizador.

En 2006, Finsinger³⁷¹ obtuvo la 5,6,7,8-tetrahidro-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona por reducción de su correspondiente dihidro precursor mediante hidrogenación catalítica con Pd/C en el seno metanol durante 12 horas con un 83% de rendimiento.

³⁷¹ Finsinger, D.; De Meijere, A. PCT Int. Appl. Publ. 2006, WO2006094604 A2 20060914.



De un modo similar, Herold *et al.*³⁷² como parte de su búsqueda de análogos de inhibidores del enzima aromatasasa realizaron la síntesis de diferentes quinazolininas y ciclopentapirimidinas. Como último paso sintético redujeron por hidrogenación catalítica un cicloalqueno, similar a nuestro sustrato, a temperatura ambiente durante 50 horas.



Resultados propios

La reducción del doble enlace en **73** para obtener el análogo tetrahydroquinazolinico de la blonanserina (**BL653**) se ensayó aplicando el método clásico de hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbono como catalizador. Se realizaron una serie de ensayos que se resumen en la **Tabla 3.32** que se muestra a continuación.

³⁷² Herold, P. *et al.* loc cit ref. 369, pág. 195.

Tabla 3.32: Optimización reducción hidrogenación catalítica.

Entrada	% de Pd	Temperatura	Presión	Tiempo	Rendimiento
1	10%	t.a.	1 atm	48 h	-
2	20%	45°C	1 atm	24 h	-
3	20%	t.a	3.5 atm	24 h	-
4	100%	t.a.	3.5 atm	12 h	70%

t.a.: temperatura ambiente.

Tal y como se observa en ella se fueron variando los diferentes parámetros: en un primer momento se llevó a cabo la reducción a temperatura ambiente y presión atmosférica, para, a continuación, incrementar tanto la cantidad de catalizador a un 20% como la presión de 1 a 3.5 atmósferas.

Finalmente (**entrada 4**), la tetrahydroquinazolinona **74** fue obtenida por hidrogenación del cicloalqueno **73** en hidrogenador *Parr* utilizando Pd/C como catalizador a una presión de 50 psi (3.5 atm.) durante una noche, aislándose la quinazolina con un rendimiento del 70%.

La quinazolina **74** fue caracterizada por sus datos físicos y espectroscópicos.

En el espectro de ¹H-RMN se certificó la reducción del doble enlace endocíclico por la aparición de un triplete a 3.95 ppm que integra por el H₅ de la quinazolina.

En el espectro de ¹³C-RMN, como consecuencia de la reducción del alqueno, se produce un desplazamiento dramático a campo más bajo de la señal del C₅ de dicho ciclo desde 135.3 a 41.3 ppm.

Tabla 3.33: Principales características espectroscópicas de 73 (BL652) y 74 (BL653).

Compuesto	δ (ppm) H ₅	δ (ppm) C ₅	E. M. I. Q. (alta resolución) Calc./Enc.
73 BL652	-	135.3	339.1985 / 339.1974
74 BL653	3.95	41.3	341.2142 / 341.2136

E. M.: Espectrometría de Masas. I. Q.: Ionización Química.

Este compuesto ha sido sometido a los análisis de afinidad por receptores implicados en la esquizofrenia.

4.- PARTE EXPERIMENTAL

4.1.- ASPECTOS GENERALES.

1.- Los puntos de fusión se determinaron en una platina KOFLER THERMOPAN REICHERT y no están corregidos.

2.- Todos los compuestos han sido objeto de un estudio rutinario por espectrofotometría de infrarrojo (IR) mediante el empleo de un espectrofotómetro PERKIN-ELMER 1640 FT/IR y con muestras en película líquida sobre NaCl o en pastillas de KBr, o un espectrofotómetro JASCO FT/IR-4100 provisto de un accesorio de ATR (*Attenuated Total Reflection*, Reflexión Total Atenuada) para la aplicación de muestras. Se indican las bandas más intensas y características de cada compuesto expresando su número de onda en cm^{-1} .

3.- Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizaron en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad de Santiago de Compostela y se registraron en un aparato BRUKER AMX 300 (300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C), a temperatura ambiente en CDCl_3 o metanol- d_4 según los casos, y utilizando como referencia interna la señal del TMS. Los desplazamientos químicos se indican en ppm, correspondientes a señales individuales bien resueltas o el intervalo en que aparecen cuando corresponden a varias señales y/o multipletes complejos. La multiplicidad de las señales se indica con las abreviaturas s = singulete; sa = singulete ancho; d = doblete; t = triplete; c = cuadruplete q = quintuplete; m = multiplete; dd = doble doblete; dt = doble triplete; td = triplete de dobletes, seguido de las constantes de acoplamiento (J) en Hertzios (Hz), el número de protones (deducido por integración) y la asignación estructural.

4.- Los análisis elementales se realizaron en un analizador elemental PERKIN ELMER 240, en el Servicio de Microanálisis de la Universidad de Santiago de Compostela.

5.- Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro HEWLETT PACKARD 5988-A (impacto electrónico), en un TRACE-MS (ionización química) o en un MICROMASS AUTOSPEC (impacto electrónico o ionización química) en el servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela, utilizando el impacto electrónico o la ionización química como sistema de ionización, e indicándose entre paréntesis el porcentaje de abundancia de cada señal.

6.- Para la separación de compuestos por cromatografía en columna se empleó como adsorbente gel de sílice flash SDS tipo 60 Å C.C., tamaño de partícula 35-70 micrones.

7.- Para la separación de compuestos por cromatografía en placa preparativa se usó como adsorbente gel de sílice MERCK 60 GF₂₅₄ para cromatografía en capa fina.

8.- Las reacciones fueron monitorizadas por cromatografía en capa fina (C.C.F.) sobre cromatofolios de gel de sílice MERCK TLC-60 F 254 de 0.2 mm de espesor de capa y

empleando como reveladores luz UV (254 y 360 nm), vapores de yodo y/o disolución de Hannesian (molibdato amónico tetrahidratado, sulfato cérico tetrahidratado, ácido sulfúrico 10%).

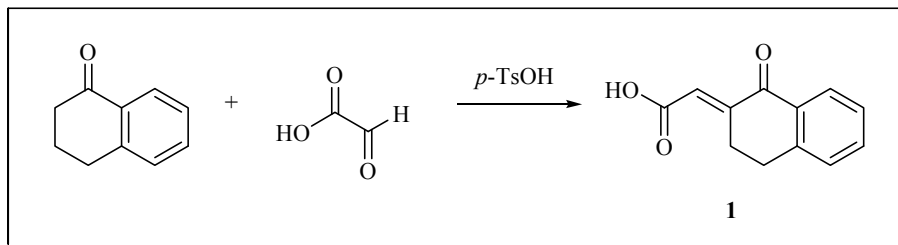
9.- Los disolventes utilizados se purificaron siguiendo los métodos descritos por Vogel³⁷³ y se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado y bajo atmósfera de argon, inmediatamente antes de ser utilizados. Los agentes desecantes utilizados fueron Na/benzofenona para THF y éter; P₂O₅ para CH₂Cl₂; KOH para piridina y Et₃N; Mg/I₂ para MeOH.

10.- La formación de clorhidratos se realizó, con enfriamiento, por adición cuidadosa de una disolución saturada de HCl en éter anhidro sobre una disolución de la amina en éter anhidro o en una mezcla de metanol/éter anhidro hasta que cesó la formación de la sal.

³⁷³ Vogel's, A. I. *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Scientific and Technical, 5th Ed, London, 1996.

**4.2.- PREPARACIÓN DE 7-AMINO Y 7-NITRO
-3,4-DIHIDRO-2-(AMINOETIL)NAFTALEN-1(2*H*)-ONAS**

4.2.1.- OBTENCIÓN DE ÁCIDO 2-(1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTILIDEN)ACÉTICO (1).



En un aparato Dean-Stark se calentó a reflujo una mezcla de α -tetralona (2.2 g, 15.0 mmol), ácido glicólico monohidratado (1.48 g, 16.0 mmol) y una cantidad catalítica de *p*-TsOH a 160 °C durante 1 h. Tras enfriar, el sólido formado fue triturado con AcOEt (2×50 mL) y después filtrado para separar el residuo insoluble. El filtrado fue lavado varias veces con agua, secado con Na₂SO₄ y el disolvente evaporado para dar el ácido **1** como un sólido beige (2.90 g, 95%). Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en la literatura.³⁷⁴

Punto de fusión = 188-189°C (EtOH).

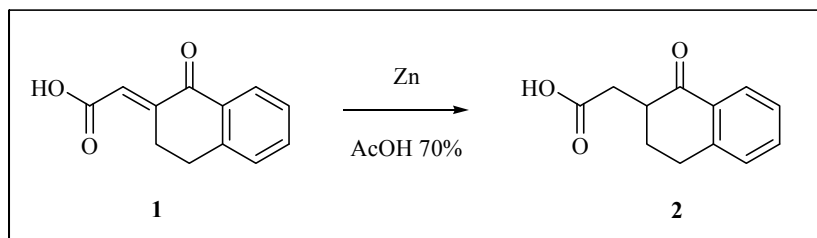
IR: ν_{\max} = 2903, 2599, 1691, 1666, 1631, 1593 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃-TFA): δ = 8.10 (d, J = 7.1, 1H, H₈); 7.6 (t, J = 7.4, 1H, H₆); 7.41 (t, J = 7.1, 1H, H₇); 7.33 (d, J = 7.7, 1H, H₅); 6.92 (s, 1H, -C=CH-COOH); 3.45 (m, 2H, H₄); 3.08 (t, J = 6.3, 2H, H₃).

EM (IQ): m/z = 203 (MH⁺, 58%), 185 (100), 157 (32), 129 (31).

³⁷⁴ Fontenla, J. A. loc. cit. ref. 202a, pág. 56.

4.2.2.- OBTENCIÓN DE ÁCIDO 2-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-1-OXO-2-NAFTIL)ACÉTICO (2).



A una disolución de **1** (2.0 g, 9.9 mmol) en ácido acético 70% aq. (30 mL), se añadió granalla de zinc (1.50 g, 22.8 mmol) y la suspensión fue vigorosamente agitada a 75 °C durante 1h. Tras dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente el residuo inorgánico se filtró y el filtrado se extrajo varias veces con AcOEt. La combinación de las fases orgánicas se evaporó a presión reducida y el residuo resultante fue recristalizado en ciclohexano dando el ácido **2** como un sólido blanco (1.93 g, 94%). Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en la literatura.³⁷⁵

Punto de fusión= 107-109°C (Lit.: 106-108°C).

IR: ν_{\max} = 2921, 1702, 1685, 1603 cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl_3): δ = 8.03 (dd, J = 7.8, 1H, H_8); 7.49 (t, J = 7.4, 1H, H_6); 7.24-7.35 (q, J = 7.5, 2H, H_5 , H_7); 3.20-2.96- (m, 4H, H_2 , 2H_4 , HCH-COOH); 2.49 (q, J = 8.3, 1H, $-\text{HCH-COOH}$); 2.30-2.25 (m, 1H, H_3); 2.00 (dc, J = 4.5, 12.9, 1H, H_3).

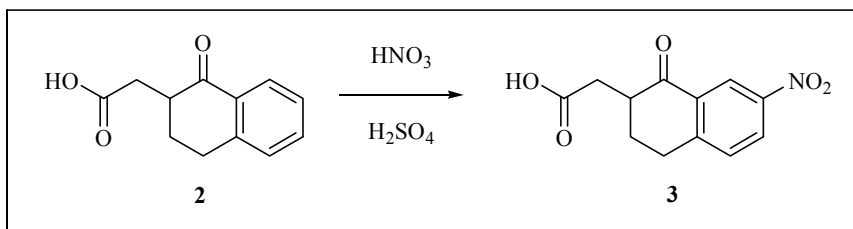
¹³C-RMN (CDCl_3): δ = 198.4 (C_1); 178.6 (COOH); 144.1 (C_{4a}); 133.6 (C_6); 131.9 (C_{8a}); 128.8 (C_8); 127.5 (C_5); 126.7 (C_7); 44.6 (C_2); 35.0 ($\text{CH}_2\text{-COOH}$); 29.2 (2C, C_3+C_4).

EM (IE): m/z = 204 (M^+ , 28%), 186 (43), 158 (52), 144 (98), 118 (100).

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 70.58; H, 5.92. Encontrado: C, 70.76; H, 6.04.

³⁷⁵ Barlocco, D.; Pinna, G. A.; Carboni, L.; Cipolla, P. *Il Farmaco* **1989**, *44*, 967.

4.2.3.- OBTENCIÓN DE ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL)ACÉTICO (3).



A una solución vigorosamente agitada del ácido **2** (0.50 g, 2.5 mmol) en H₂SO₄ conc. (2 mL), se añadió, gota a gota durante 30 minutos a -20°C una disolución al 33% de HNO₃ en H₂SO₄ conc. (1 mL) y la agitación se mantuvo a la misma temperatura durante 45 minutos más. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado, filtró y lavó con agua. El sólido color crema obtenido fue parcialmente secado en el filtro y a continuación purificado por recristalización en una disolución acuosa de metanol 33% para dar el nitroácido **3** (0.37 g, 60%) como un sólido blanco.

Punto de fusión= 149°C (H₂O-MeOH).

IR: ν_{\max} = 2878, 1709, 1686, 1607, 1523 cm⁻¹.

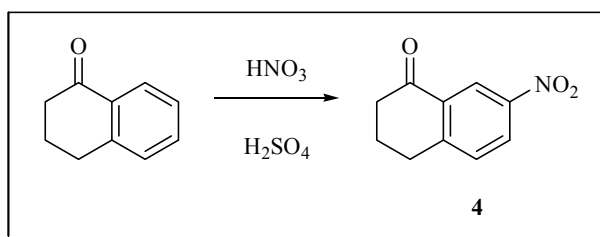
¹H-RMN ((CD₃)₂CO): δ = 10.76 (s.a., 1H, -OH); 8.67 (d, J= 2.5, 1H, H₈); 8.36 (dd, J= 2.5, 8.5, 1H, H₆); 7.67 (d, J= 8.5, 1H, H₅); 3.36-3.06 (m, 3H, H₂, H₄); 2.93 (dd, J= 5.4, 16.8, 1H, H_{CH}-COOH); 2.59 (dd, J= 6.4, 16.9, 1H, H_{CH}-COOH); 2.38-2.32 (m, 1H, 1H₃); 2.20-2.03 (m, 1H, 1H₃).

¹³C-RMN ((CD₃)₂CO): δ = 196.4 (C₁); 172.5 (COOH); 151.5 (C_{4a}); 146.9 (C₇); 133.5 (C_{8a}); 130.9 (C₅); 126.8 (C₆); 121.5 (C₈); 44.2 (C₂); 33.9 (CH₂-COOH); 29.7 (C₄); 28.2 (C₃).

EM (IQ): m/z = 250.1 (MH⁺, 29%), 231.1 (100), 220.1 (12), 202.1 (22).

Análisis elemental. Calculado para C₁₂H₁₁NO₅: C, 57.83; H, 4.45; N, 5.62. Encontrado: C, 57.50; H, 4.47; N, 6.02.

4.2.4.- OBTENCIÓN DE 3,4-DIHIDRO-7-NITRONAFTALEN-1(2H)-ONA (4).



La 7-nitrotetralona **4** se sintetizó por nitración de la 1-tetralona siguiendo una metodología similar a la descrita para el caso del ácido **3** (epígrafe 4.2.3., pág. 209), obteniéndose **4** como un sólido blanco con un rendimiento del 60%.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en la literatura.³⁷⁶

Punto de fusión= 106-108°C (Hexano).

IR: ν_{\max} = 3085, 1681, 1607, 1519, 1355 cm⁻¹.

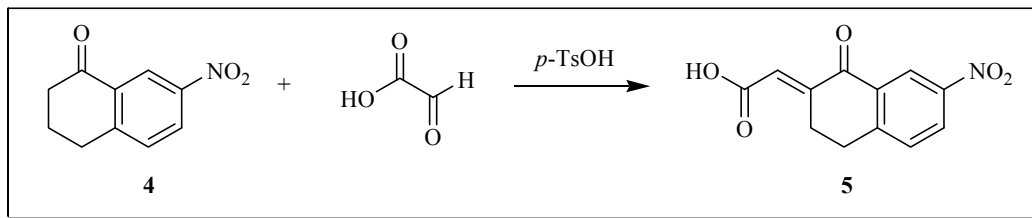
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.81-8.78 (d, 1H, J= 2.5, H₈); 8.3 (dd, 1H, J= 2.5, 8.4, H₆); 7.5 (d, 1H, J=8.4 Hz, H₅); 3.1 (t, 2H, J= 6.0, H₂); 2.81-2.66 (m, 2H, H₄); 2.30-2.13 (m, 2H, H₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 195.9 (C₁); 150.9 (C_{4a}); 146.8 (C₇); 133.2 (C_{8a}); 130.2 (C₅); 126.9 (C₆); 122.1 (C₈); 38.4 (C₂); 29.6 (C₄); 22.4 (C₃).

EM (IQ): m/z = 192.0 (MH⁺, 100%), 162.1 (29).

³⁷⁶ Nichols, D. E. *et al.* loc. cit. ref. 236, pág. 83.

4.2.5.- OBTENCIÓN DE ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTILIDEN)ACÉTICO (5).



El compuesto **5** fue obtenido a partir de la nitrotetralona **4** siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del nitroácido **1** (apartado 4.2.1., pág. 207). El compuesto **5** fue purificado por cromatografía en columna en AcOEt:Hexano (2:1) obteniéndose en forma de sólido color crudo con un 90% de rendimiento.

Punto de fusión= >230°C.

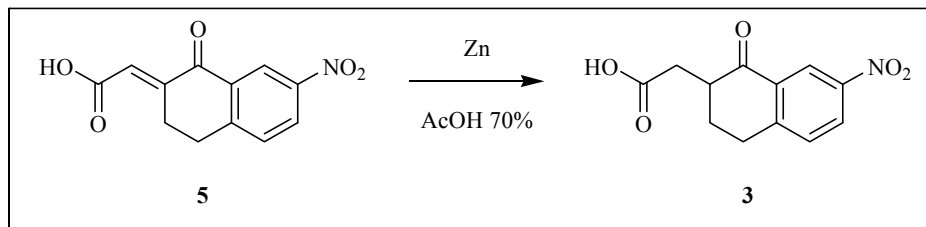
IR: ν_{\max} = 2927, 1696, 1672, 1606, 1519 cm^{-1} .

^1H -RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{O}$): δ = 8.70 (d, J= 2.2, 1H, H₈); 8.39 (dd, J= 2.6, 8.5, 1H, H₆); 7.71 (dd, J= 8.4, 1H, H₅); 6.81 (t, J= 1.9, 1H, -C=CH-COOH); 3.46-3.43 (m, 2H, H₄); 3.22-3.20 (m, 2H, H₃).

^{13}C -RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{O}$): δ = 205.6 (C₁); 185.1 (COOH); 166.1 (C_{4a}); 151.2 (C₂); 147.8 (C₇); 133.3 (C_{8a}); 130.7 (C₅); 127.5 (C₆); 122.4 (C₈); 28.2 (C₄); 26.0 (C₃).

EM (IQ): m/z = 248.1 (MH⁺, 52%), 230.1 (99), 201 (100).

4.2.6.- OBTENCIÓN DE ÁCIDO 2-(7-NITRO-1-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-2-NAFTIL)ACÉTICO (3).

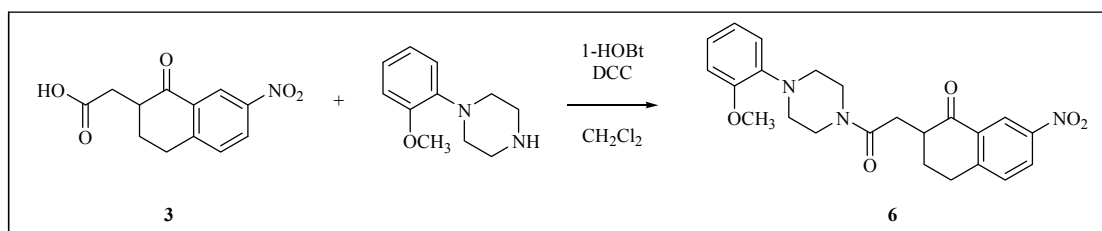


El compuesto **3** fue obtenido a partir del ácido **5** siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del ácido **2** (epígrafe **4.2.2.**, pág. 208). El ácido **3** fue purificado por cromatografía en columna en AcOEt:Hex (1:1) obteniéndose en forma de sólido blanco con un 84% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en el apartado **4.2.3.** (pág. 209).

4.2.7.- OBTENCIÓN DE LAS AMIDAS 6 Y 7 POR CONDENSACIÓN MEDIANTE REACTIVOS DE ACOPLAMIENTO.

3,4-Dihidro-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-oxoetil]-7-nitronaftalen-1(2H)-ona (6).



Una disolución del ácido **3** (0.50 g, 2.0 mmol), 1-HOBT (0.54 g, 4.0 mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (0.38 g, 2.0 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (25 mL) se agitó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y a esta temperatura se incorporó DCC (0.83 g, 4.0 mmol) y la disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h más, después se dejó que alcanzase temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El precipitado de dicitclohexilurea formado se filtró y el filtrado se lavó varias veces con NaHCO₃ 10%, se secó con Na₂SO₄, y fue concentrado a sequedad. El residuo aceitoso obtenido se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla AcOEt:Hex (1:2) para obtener la amida deseada **6** como un sólido espumoso blanco (0.74 g, 83%).

Punto de fusión= 79°C.

IR: ν_{\max} = 2915, 1686, 1636, 1609, 1521 cm⁻¹.

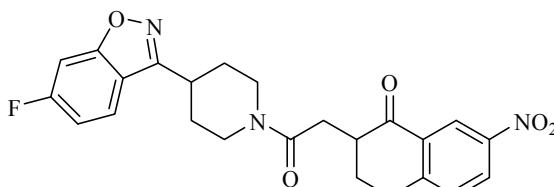
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.86 (d, J = 2.5, 1H, H₈); 8.29 (dd, J = 8.5, 2.5, 1H, H₆); 7.45 (d, J = 8.5, 1H, H₅); 7.07-6.88 (m, 4H, Ph); 3.89 (s, 3H, -OCH₃); 3.86-3.71 (m, 4H, -CON(CH₂-CH₂)₂N-); 3.23-3.05 (m, 8H, CON(CH₂-CH₂)₂N-, HCH-CON-, H₂, H₄); 2.54 (dd, J = 7.6, 16.7, 1H, HCH-CON-); 2.40 (dd, J = 3.0, 13.2, 1H, H₃); 2.05 (dc, J = 4.6, 12.9, 1H, H₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 196.3 (C₁); 168.2 (-CONRR); 151.3 (C₂); 149.6 (C_{4a}); 146.1 (C₇); 139.6 (C₁); 132.3 (C_{8a}); 129.2 (C₅); 126 (C₆); 122.6 (C₈); 121.8 (C₅); 120.1 (C₄); 117.5 (C₃); 110.3 (C₆); 54.4 (-OCH₃); 49.9 (-N(CH₂CH₂)₂N-); 49.5 (-N(CH₂CH₂)₂N-); 44.8 (-N(CH₂CH₂)₂N-); 43.7 (C₂); 41.1 (-N(CH₂CH₂)₂N-); 32.3 (-CH₂-CON); 28.5 (C₄); 27.9 (C₃).

EM (IQ): m/z = 424.2 (MH⁺, 100%), 205.0 (48).

La amida **7** fue preparada siguiendo la misma metodología.

3,4-Dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-7-nitronaftalen-1(2H)-ona (7).



7

Rendimiento: 82% (sólido espumoso blanco).

Punto de fusión= 84°C.

IR: ν_{\max} = 2925, 1688, 1636, 1611, 1522, 1495, 1343 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8.84 (d, J = 2.5, 1H, H_8); 8.29 (dd, J = 8.5, 2.5, 1H, H_6); 7.70 (ddd, J = 13.7, 8.5, 5.0, 1H, H_4); 7.45 (d, J = 8.5, 1H, H_5); 7.26 (dd, J = 8.5, 2.2, 1H, H_7); 7.12 (dd, J = 8.8, 2.2, 1H, H_5); 4.72-4.70 (m, 1H, $-\text{N}(\underline{\text{HCH}}-\text{CH}_2)\text{CH}-$); 4.18-4.11 (m, 1H, $-\text{N}(\text{H}\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2)\text{CH}-$); 3.38 (dt, 2H, J = 3.5, 11.1, $-\text{N}(\underline{\text{HCH}}-\text{CH}_2)\text{CH}-$, $-\text{N}(\text{H}\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2)\text{CH}-$); 3.20 (td, 4H, J = 4.7, 12.2, H_2 , H_4 , $-\text{H}\underline{\text{CH}}-\text{CONRR}$); 2.96 (q, 1H, J = 11, $-\text{N}(\text{HCH}-\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}}-$); 2.56 (dq, 1H, J = 3.5, 6.4, 1H, $-\underline{\text{HCH}}-\text{CONRR}$); 2.38 (dq, 1H, J = 4, 7, 1H₃); 2.24-1.90 (m, 5H, $-\text{N}(\text{HCH}-\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}}-$, 1H₃).

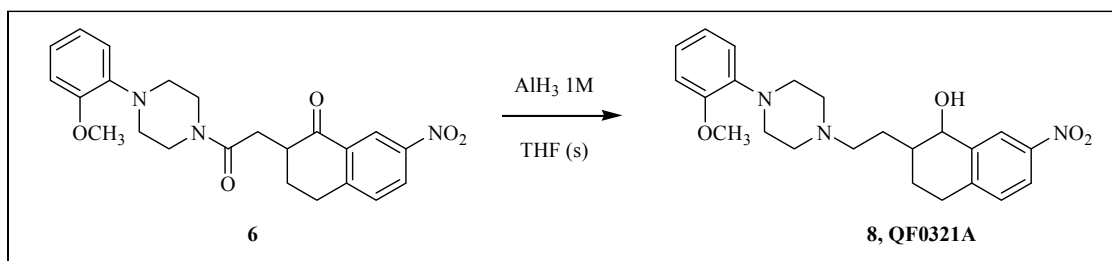
^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 197.4 (C_1); 169.2 (CO-NRR); 164.2 (d, J = 251, C_6); 163.9 (d, J = 7, C_{7a}); 160.2 (C_3); 150.7 (C_{4a}); 147.0 (C_7); 133.2 (C_{8a}); 130.3 (C_5); 127.0 (C_6); 122.7 (C_8); 122.5 (d, J = 11.5, C_4); 117.0 (C_{3a}); 112.7 (d, J = 25.4, C_5); 97.6 (d, J = 26.5, C_7); 45.6 ($\text{N}(\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$); 45.3 ($\text{N}(\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$); 44.9 (C_2); 41.6 ($\text{CON}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\underline{\text{CH}}$); 34.5 ($\underline{\text{CH}}_2-\text{CONRR}$); 33.4 ($\text{N}(\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2)\text{CH}$); 30.4 ($\text{N}(\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2)\text{CH}$); 29.6 (C_4); 28.9 (C_3).

EM (IQ): m/z = 451.0 (MH^+ , 45%); 232.0 (49); 219.0 (100).

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$: C, 63.85; H, 4.91; N, 9.31. Encontrado: C, 64.13; H, 4.94; N, 8.99.

4.2.8.- REDUCCIÓN DE LAS CETOAMIDAS: OBTENCIÓN DE LOS AMINOALCOHOLES 8 Y 9.

2-[2-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il)etil]-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (8, QF0321A).



Sobre una disolución de AlH_3 1M en THF (0.55 mL, 0.55 mmol), se adicionó bajo argón, a 0°C , una disolución de la amida **6** (100 mg, 0.24 mmol) en THF (10 mL). La suspensión formada fue agitada magnéticamente a la misma temperatura durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, se añadió cuidadosamente H_2O (0.5 ml), una disolución acuosa de Na_2CO_3 10% (2 mL) y nuevamente H_2O (2 ml). A continuación, la mezcla de reacción se filtró a vacío y el filtrado fue evaporado dando lugar a un residuo que fue redisoluto en diclorometano, secado con Na_2SO_4 y concentrado a presión reducida. El crudo obtenido fue finalmente purificado por cromatografía preparativa en CH_2Cl_2 :MeOH (99:1) rindiendo el alcohol **8** como un sólido espumoso beige (27 mg, 30%).

IR: $\nu_{\text{max}} = 3322, 2926, 2850, 1625, 1577, 1518, 1499 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta = 8.61$ (d, 1H, $J = 1.9$, H_8); 7.96 (dd, $J = 2.3, 8.2$, 1H, H_6); 7.17 (d, $J = 8.4$, 1H, H_5); 7.06 - 6.86 (m, 4H, Ph); 4.40 (d, $J = 7.8$, 1H, H_1); 3.87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3.19 (s.a, 4H, $-\text{N}(\underline{\text{H}}_2\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\text{N}-$); 2.99 - 2.88 (m, 4H, H_4 , $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NRR}$); 2.73 - 2.58 (m, 4H, $\text{N}(\text{H}_2\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\text{N}$); 1.88 - 1.61 (m, 5H, H_2, H_3 , $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2\text{NRR}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta = 152.2$ ($\text{C}_{2'}$); 146.8 (C_7); 143.7 (C_{4a}); 141.9 ($\text{C}_{1'}$); 140.8 (C_{8a}); 128.8 (C_5); 123.3 ($\text{C}_{5'}$); 123.1 (C_8); 121.3 ($\text{C}_{4'}$); 121.1 (C_6); 118.6 ($\text{C}_{6'}$); 111.1 ($\text{C}_{3'}$); 73.1 (C_1); 57.7 ($-\text{N}(\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2)_2\text{N}-$); 55.4 ($-\text{OCH}_3$); 53.1 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NRR}$); 50.2 ($-\text{N}(\text{H}_2\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\text{N}-$); 44.1 (C_2); 33.5 (C_4); 29.7 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2\text{NRR}$); 29.5 (C_3).

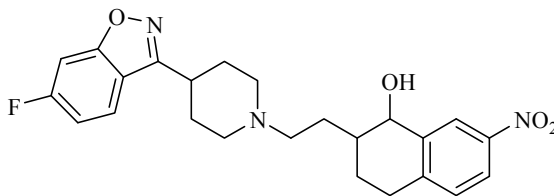
EM (IE): $m/z = 411.2$ (M^+ , 85%), 394.2 (39), 205.1 (100).

Hidrocloruro:

Punto de fusión= 193-194°C.

Análisis elemental. Calculado para $C_{23}H_{29}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.05H_2O$: C, 56.92; H, 6.46; N, 8.66. Encontrado: C, 56.98; H, 6.37; N, 8.51.

2-[2-(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-1-ol (9, QF0328A).



9, QF0328A

El alcohol **9** fue preparado a partir de la amida **7** siguiendo el procedimiento descrito para **8** (pág. 215). El compuesto fue purificado por cromatografía preparativa usando CH₂Cl₂:MeOH (97:3) como eluyente obteniéndose **9** como un aceite amarillo claro con un 30% de rendimiento.

Punto de fusión= 133-135°C.

IR: ν_{\max} = 3066, 2928, 1613, 1516, 1494 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.65 (d, J= 1.9, 1H, H₈); 7.97 (dd, J= 2.2, 8.4, 1H, H₆); 7.90 (dd, J= 8.8, 5.2, H₄); 7.25 (dd, J= 2.2, 8.1, 1H, H₇); 7.19 (dd, J= 2.3, 8.8, 2H, H₅, H_{5'}); 4.20 (d, J= 7.7, H₁); 3.35-3.18 (m, 2H, N(HCH-CH₂)₂CH); 3.05-2.90 (m, 3H, N(HCH-CH₂)₂CH); 2.67-2.62 (m, 2H, H₄); 2.50 (dt, J= 2.4, 11.5, 1H, -HCH-NRR); 2.34-2.06 (m, 5H, N(H₂C-CH₂)₂CH-, -CH₂-HCH-NRR); 1.64-1.89 (m, 5H, H₂, H₃, -CH₂-CH₂NRR).

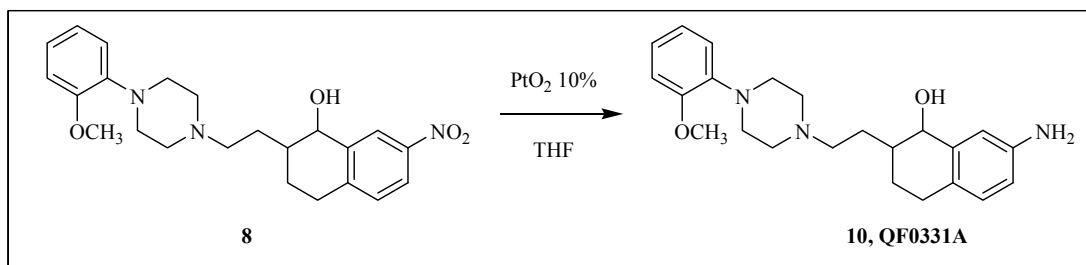
¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 165.8 (d, J= 251, C₆); 164.1 (d, J= 13.8, C_{7a}); 160.6 (C₃); 146.8 (C₇); 143.6 (C_{4a}); 141.8 (C_{8a}); 128.9 (C₅); 123.1 (C₄); 122.9 (C₈); 121.3 (C₆); 116.9 (C_{3a}); 112.9 (d, J= 25.4, C₅); 97.6 (d, J=26.5, C₇); 73.3 (C₁); 57.7 (-N(H₂C-CH₂)₂CH-); 54.5 (-CH₂NRR); 51.4 (-N(H₂C-CH₂)₂CH-); 44.3 (C₂); 34.2 (-N(H₂C-CH₂)₂CH-); 29.9 (C₄); 29.7 (-CH₂-CH₂NRR); 29.6 (C₃).

EM (IQ): m/z = 440.2 (MH⁺, 93%), 422.2 (24), 410.2 (68), 137.9 (100).

Análisis elemental. Calculado para C₂₄H₂₆FN₃O₄·0.6H₂O: C, 64.02; H, 6.09; N, 9.33. Encontrado: C, 63.98; H, 6.13; N, 9.31.

4.2.9.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO: OBTENCIÓN DE LOS 7-AMINO TETRALOLES 10-12.

7-Amino-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (10, QF0331A).



A una suspensión de PtO₂ 10% (20 mg) en THF anhidro (2 mL) se añadió una disolución del aminoalcohol **8** (100 mg, 0.24 mmol) en THF anhidro (8 mL). La suspensión resultante fue agitada vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celita® para eliminar el catalizador. La evaporación del filtrado dio lugar a un residuo que fue purificado por cromatografía preparativa en CH₂Cl₂:MeOH (95:5) obteniéndose el alcohol **10** como un aceite incoloro (64 mg, 70%).

IR: ν_{\max} = 2919, 2826, 1620, 1592, 1499 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7.04-6.83 (m, 6H, H₈, H₅, Ph); 6.51 (dd, J = 2.5, 8.0, 1H, H₆); 4.37 (d, J = 7.8, H₁); 3.87 (s, 3H, -OCH₃); 3.17 (s.a. 4H, -N(H₂C-CH₂)₂N-); 2.90 (s.a. 2H, -NH₂); 2.75 (dd, J = 4.7, 11.2, 2H, H₄); 2.69-2.59 (m, 6H, -N(H₂C-CH₂)₂N-, -CH₂-CH₂NRR); 1.79-1.65 (m, 5H, H₂, H₃, -CH₂-CH₂NRR).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 152.2 (C_{2'}); 144.5 (C₇); 140.9 (C_{1'}); 140.6 (C_{8a}); 128.8 (C₅); 126.4 (C_{4a}); 123.1 (C_{5'}); 120.9 (C_{4'}); 118.4 (C_{6'}); 114.2 (C₈); 113.9 (C₆); 111.1 (C_{3'}); 73.8 (C₁); 57.8 (-N(CH₂-CH₂)₂N-); 55.3 (-OCH₃); 53.1 (CH₂NRR); 50.2 (N(H₂C-CH₂)₂N); 44.4 (C₂); 33.6 (C₄); 29.7 (-CH₂-CH₂NRR); 28.8 (C₃).

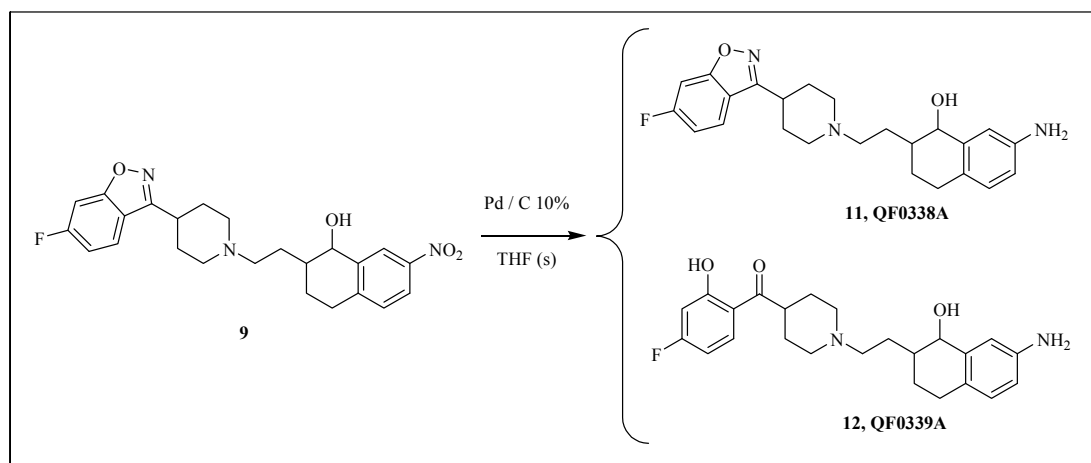
EM (IQ): m/z = 382.2 (MH⁺, 96%), 364.2 (100), 205.0 (90).

Hidrocloruro:

Punto de fusión >230°C.

Análisis elemental. Calculado para $C_{23}H_{31}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 2.05CH_4O \cdot 1.3H_2O$: C, 55.35; H, 8.12; N, 7.73. Encontrado: C, 55.35; H, 8.13; N, 7.73.

7-Amino-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-1-ol (11, QF0338A) y 7-Amino-2-[2-(4-(4-fluoro-2-hidroxi-benzoil)piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (12, QF0339A).



A una suspensión de Pd/C 10% (20 mg) en THF anhidro (2 mL) se añadió una disolución del 7-nitroalcohol **9** (200 mg, 0.46 mmol) en THF anhidro (8 mL). La suspensión resultante fue agitada vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celita® para eliminar el catalizador. La evaporación del filtrado dio lugar a un residuo que fue purificado por cromatografía en columna usando alúmina como fase estacionaria y MeOH:acetona (95:5) como fase móvil, obteniéndose el aminoalcohol **11** (47 mg, 25%) como un sólido blanco y la aminocetona **12** (38 mg, 20%) como un aceite incoloro.

7-Amino-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (11, QF0338A).

Punto de fusión= 137-139°C.

IR: ν_{\max} = 2922, 2851, 1619, 1589, 1499, 1456 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7.77 (dd, J = 5, 8.8, 1H, H_4); 7.25 (dd, J = 2.1, 8.5, 1H, H_7); 7.08 (dt, J = 2.1, 8.8, 2H, H_8, H_5); 6.87 (d, J = 8.0, 1H, H_5); 6.46 (dd, J = 8.1, 2.6, 1H, H_6); 4.37 (d, J = 7.8, 1H, H_1); 3.33-3.03 (m, 3H, $\text{N}(\text{HCH-CH}_2)_2\text{CH-}$); 2.84-2.73 (m, 1H, H_4); 2.68-2.61 (m, 3H,

$N(\underline{HCH-CH_2})_2CH-$, 1H₄); 2.41 (dt, J= 2.4, 11.5, 1H, $-CH_2-\underline{HCH-NRR}$); 2.22-2.12 (m, 5H, $N(\underline{H_2C-CH_2})_2CH-$, $-CH_2-\underline{HCH-NRR}$); 1.80-1.61 (m, 5H, H₂, H₃, $-\underline{CH_2-CH_2NRR}$).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ= 165.8 (d, J= 251, C₆); 164.0 (d, J= 13.8, C_{7a}); 160.7 (C_{3'}); 144.5 (C₇); 140.5 (C_{8a}); 128.8 (C₅); 126.4 (C_{4a}); 122.8 (d, J= 11.6, C_{4'}); 117.1 (C_{3a}); 114.3 (C₈); 113.9 (C₆); 112.5 (d, J= 25.4, C_{5'}); 97.5 (d, J=26.5, C₇); 73.8 (C₁); 57.8 ($-N(\underline{H_2C-CH_2})_2CH-$); 54.0 ($-\underline{CH_2NRR}$); 51.9 ($-N(\underline{H_2C-CH_2})_2CH-$); 44.3 (C₂); 33.7 ($-N(\underline{H_2C-CH_2})_2\underline{CH-}$); 29.9 (C₄); 29.8 ($-\underline{CH_2-CH_2NRR}$); 28.8 (C₃).

EM (IQ): m/z = 410.1 (MH⁺, 100%), 392.1 (86); 233.1 (49), 201.1 (40).

Análisis elemental. Calculado para C₂₄H₂₈FN₃O₂·0.5H₂O·0.6C₄H₁₀O: C, 68.49; H, 7.62; N, 9.08. Encontrado: C, 68.48; H, 7.62; N, 9.11.

7-Amino-2-[2-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (12, QF0339A).

IR: ν_{\max} = 2924, 2847, 1633, 1616, 1504 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 12.77 (s, -OH Ph); 7.76 (dd, J= 6.4, 8.9, 1H, H_{4'}); 7.05 (d, J= 2.3 1H, H₈); 6.84 (d, J= 8.0, 1H, H₅); 6.71-6.57 (m, 2H, H₅+H₇); 6.51 (dd, J= 2.5, 8, H₆); 4.34 (d, J= 7.8, 1H, H₁); 3.30-3.23 (m, 2H, $N(\underline{HCH-CH_2})_2CH-$); 3.01 (m, 1H, $N(\underline{HCH-CH_2})_2\underline{CH-}$); 2.82-2.57 (m, 4H, H₄, $N(\underline{HCH-CH_2})_2CH-$); 2.32 (dt, J= 2.7, 11.6, 1H, $-CH_2-\underline{HCH-NRR}$); 2.13-1.86 (m, 5H, $N(\underline{H_2C-CH_2})_2CH-$, $-CH_2-\underline{HCH-NRR}$); 1.79-1.52 (m, 5H, H₂, H₃, $-\underline{CH_2-CH_2NRR}$).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ= 207.0 (C=O); 167 (d, J= 253, C_{4'}); 165.8 (C_{2'}); 144.6 (C₇); 140.5 (C_{8a}); 131.8 (d, J= 11.5, C_{6'}); 128.8 (C₅); 126.3 (C_{4a}); 115.2 (C_{1'}); 114.2 (C₈); 113.9 (C₆); 107.3 (d, J= 23.0, C_{5'}); 105.4 (d, J= 23.0, C_{3'}); 73.8 (C₁); 57.8 ($-N(\underline{CH_2-CH_2})_2CH-$); 53.7 ($-\underline{CH_2NRR}$); 51.7 ($-N(\underline{CH_2-CH_2})_2\underline{CH-}$); 44.3 (C₂); 43.2 ($-N(\underline{CH_2-CH_2})_2\underline{CH-}$); 33.7 (C₄); 30.2 ($-\underline{CH_2-CH_2NRR}$); 28.7 (C₃).

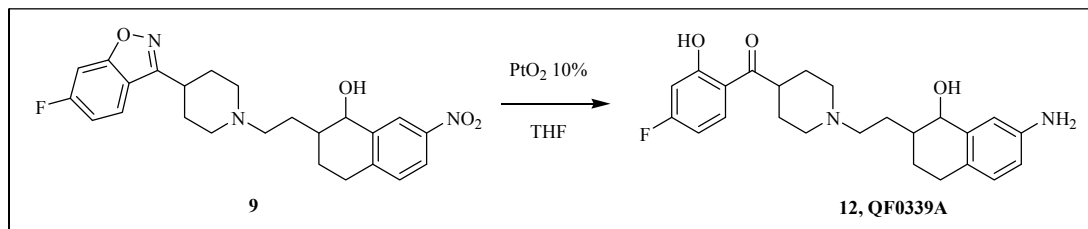
EM (IQ): m/z = 413.2 (MH⁺, 87%), 395.2 (100), 236.0 (46).

Hidrocloruro:

Punto de fusión >230°C.

Análisis elemental. Calculado para C₂₄H₂₉FN₂O₃·2HCl·0.85CH₄O: C, 58.22; H, 6.76; N, 5.46. Encontrado: C, 58.56; H, 7.15; N, 5.27.

7-Amino-2-[2-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (**12**, QF0339A).

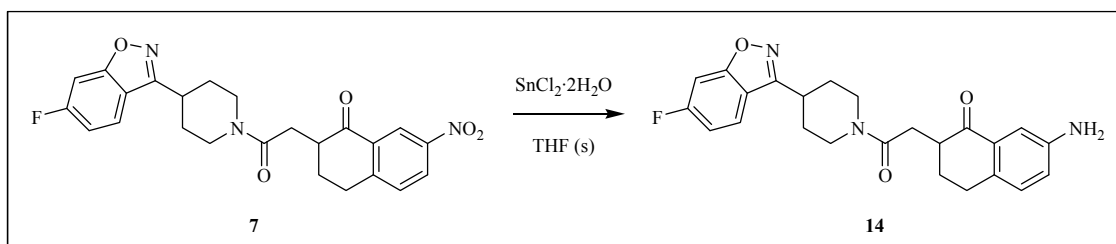


La aminocetona **12** fue también obtenida a partir de **9** aplicando la metodología descrita para la preparación de **10** a partir de **8** en el apartado 4.2.9. (pág. 218). El compuesto fue purificado por cromatografía preparativa usando una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose **12** como un sólido aceitoso incoloro con un 57% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos anteriormente (pág. 220).

4.2.10.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO EN 7: OBTENCIÓN DE LA 7-AMINO CETOAMIDA 14.

7-Amino-2-(2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-3,4-dihidro naftalen-1(2H)-ona (14).



A una disolución de la amida **7** (100 mg, 0.22 mmol) en THF anhidro (2 mL) se añadió, cuidadosamente, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.26 g, 1.1 mmol). A continuación, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos y posteriormente se calentó a 50-60°C durante 6 h más. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con AcOEt y se llevó a pH 5-6 con una disolución acuosa de NaHCO_3 al 8%. Posteriormente, la mezcla se filtró, la fase acuosa se separó y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 y tras concentrar a sequedad el disolvente se obtuvo la amida **14** como un sólido espumoso blanco (90 mg, 99%).

Punto de fusión= 90-91°C.

IR: ν_{max} = 3351, 2927, 1732, 1678, 1612, 1497 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7.64 (ddd, 1H, J = 13.7, 8.5, 5.0, H_4); 7.24 (d, 1H, J = 2.5, H_8); 7.19 (dd, J = 2.5, 8.0, 1H, H_7); 7.05-6.94 (m, 2H, H_5 + H_5); 6.76 (dd, J = 8.1, 2.6, 1H, H_6); 4.68-4.56 (m, 1H; -N($\underline{\text{H}}\text{CH}-\text{CH}_2$)CH-); 4.08-4.03 (m, 1H; -N($\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$)CH-); 3.66 (s.a., 2H, - NH_2); 3.35-2.90 (m, 6H, H_2 , H_4 , - $\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CONRR}$, -N($\underline{\text{H}}\text{CH}-\text{CH}_2$)CH-, -N($\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$)CH-); 2.86-2.74 (m, 2H, - $\underline{\text{H}}\text{CH}-\text{CONRR}$, -N($\text{H}\text{CH}-\text{CH}_2$) $\underline{\text{C}}\text{H}$ -); 2.34-2.19 (m, 1H, 1H_3); 2.12-1.80 (m, 5H, -N($\text{H}\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$) $\underline{\text{C}}\text{H}$ -, 1H_3).

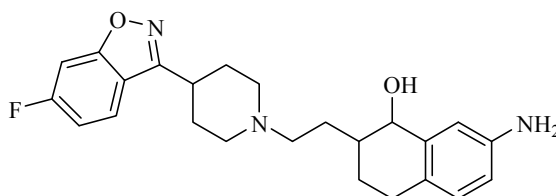
^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 199.7 (C_1); 170.1 (CO-NRR); 164.2 (d, J = 250, C_6); 163.9 (d, J = 12.6, C_{7a}); 160.3 (C_3); 144.9 (C_7); 134.5 (C_{8a}); 132.9 (C_{4a}); 129.7 (C_5); 122.3 (d, J = 10.4, C_4); 120.9 (C_6); 117.0 (C_{3a}); 112.6 (d, J = 28.2, C_5); 112.3 (C_8); 97.6 (d, J = 25.3, C_7); 45.6 (-N($\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2$)CH-); 45.1 (-N($\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2$)CH-); 41.7 (C_2); 34.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CONRR}$); 34.2 (-N(CH_2-CH_2) $\underline{\text{C}}\text{H}$ -); 33.5 (-N($\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$)CH-); 30.4 (-N($\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$)CH-); 29.7 (C_4); 28.5 (C_3).

EM (IQ): $m/z=$ 422.2 (MH^+ , 86%), 221.1 (50), 203.0 (100).

Análisis elemental. Calculado para $C_{24}H_{24}FN_3O_3$: C, 68.39; H, 5.74; N, 9.97.
Encontrado: C, 68.87; H, 5.65; N, 9.53.

4.2.11.- REDUCCIÓN DE LA AMIDA **13**: OBTENCIÓN DEL AMINOALCOHOL **11**.

7-Amino-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-1-ol (**11**, QF0338A).



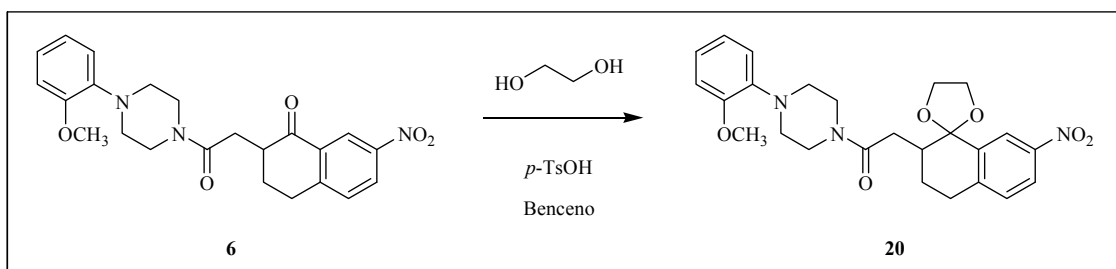
11, QF0338A

El alcohol **11** fue preparado a partir de la amida **13** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **8** (pág. 215). El compuesto fue purificado por cromatografía preparativa usando CH₂Cl₂:MeOH (97:3) como eluyente, obteniéndose el aminoalcohol **11** como un sólido blanco con un 25% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos del aminoalcohol **11** fueron coincidentes con los descritos anteriormente en el apartado **4.2.9**. (pág. 218).

4.2.12.- PROTECCIÓN DE LAS CETONAS COMO ETILÉNACETALES: OBTENCIÓN DE 20 Y 21.

2-(1,1-Etilendioxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-1-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]etanona (20).



A una disolución de la amida **6** (0.5 g, 1.2 mmol) en benceno anhidro (20 mL), se añadió etilenglicol (2.7 mL, 48 mmol) seguido de una cantidad catalítica de *p*-TsOH. La mezcla de reacción se reflujoó en un aparato de Dean–Stark durante 16 h. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ 10% (1 × 20 mL) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 20 mL). Posteriormente, la combinación de las fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ y concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente AcOEt:Hex (1:1) para dar lugar al acetal **20** como un aceite incoloro (0.3 g, 65%).

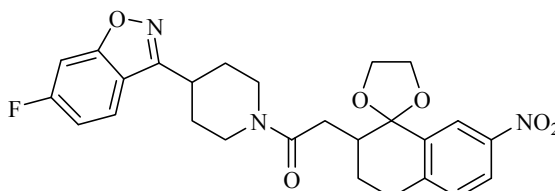
IR: ν_{\max} = 2890; 1639; 1591; 1521 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.29 (d, J = 2.4, 1H, H₈); 8.07 (dd, J = 2.4, 8.5, 1H, H₆); 7.28 (d, J = 8.5, 1H, H₅); 7.04-6.85 (m, 4H, -Ph); 4.30-4.10 (m, 4H, -OCH₂CH₂-O-); 3.85 (s, 3H, -OCH₃); 3.82-3.70 (m, 1H, -N(HCH-CH₂)N-); 3.60 (s.a, 3H, N(HCH-CH₂)N-, N(CH₂-CH₂)N-); 3.00 (s.a., 4H, -(N(CH₂CH₂)₂N-); 2.93 (t, J = 6.8, 2H, H₄); 2.74-2.63 (m, 3H, -CH₂-CON-, H₂); 2.17 (dd, J = 8.8, 14.8, 1H, H₃); 2.00 (dd, J = 6.6, 13.4, 1H, H₃).

EM (IQ): m/z = 467.9 (MH⁺, 85%), 437.9 (100), 233.9 (52).

El acetal **21** se preparó a partir de la cetona **7** siguiendo el mismo procedimiento:

2-(1,1-Etilendioxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-1-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il]etanona (21).



21

Rendimiento: 75% (aceite amarillo claro).

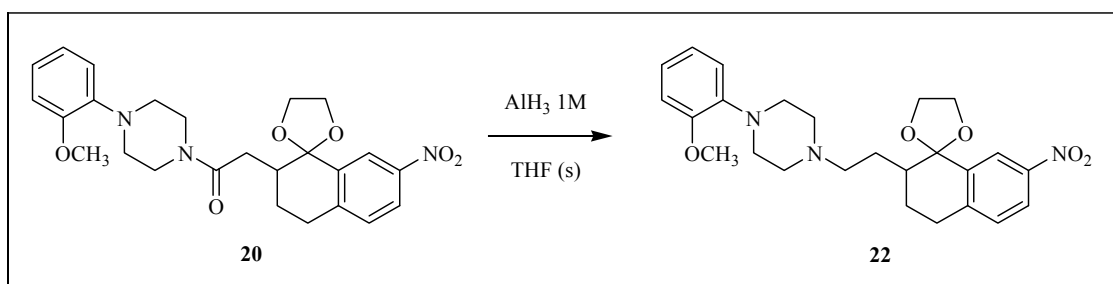
IR: ν_{\max} = 3418, 2925, 1639, 1613, 1520 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8.31 (d, 1H, J = 2.4, H_8); 8.08 (dd, 1H, J = 2.3, 8.5, H_6); 7.67-7.61 (m, 1H, H_4); 7.27 (dd, J = 4.2, 7.6, 10.6, 2H, H_5 , H_7); 7.13-7.03 (m, 1H, H_5); 4.68 (t, J = 12.6, 1H, -N($\underline{\text{HCH}}\text{-CH}_2$)CH-); 4.32-4.11 (m, 4H, -OCH₂CH₂O-); 3.98 (d, J = 12.8, 1H, -N($\text{HCH}\text{-}\underline{\text{CH}_2}$)CH-); 3.38-3.20 (m, 2H, -N($\underline{\text{HCH}}\text{-CH}_2$)CH-, -N($\text{HCH}\text{-}\underline{\text{CH}_2}$)CH-); 2.98-2.87 (m, 3H, H_2 , - $\underline{\text{HCH}}\text{-CONRR}$, -N($\text{HCH}\text{-CH}_2$) $\underline{\text{CH}}$ -); 2.77-2.65 (m, 2H, - $\underline{\text{HCH}}\text{-CONRR}$, H_4); 2.32-1.88 (m, 7H, H_3 , H_4 , -N($\text{HCH}\text{-}\underline{\text{CH}_2}$) $\underline{\text{CH}}$ -).

EM (IQ): m/z = 496.1 (MH^+ , 98%), 361.2 (11), 260.1 (20), 232.0 (25).

4.2.13.- REDUCCIÓN DE AMIDAS 20 Y 21: OBTENCIÓN DE LAS AMINAS 22 Y 23.

3,4-Dihidro-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]-7-nitronaftalen-1(2H)-ona, etilenacetal (22).



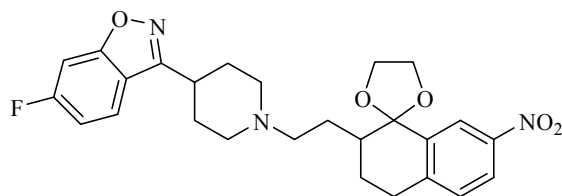
Bajo atmósfera de argón, una disolución de la cetona **20** (0.2 g, 0.43 mmol) en THF anhidro (20 mL) se añadió, gota a gota y a 0°C, sobre una disolución preparada en el momento de AlH₃ 1M (1.71 mL, 1.71 mmol) en THF anhidro. La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Cuando la CCF indicó la ausencia de material de partida, la reacción se elaboró mediante adición cuidadosa de una disolución acuosa de Na₂CO₃ 10% (2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se filtró a vacío y el filtrado se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido fue redisoluto en diclorometano, secado con Na₂SO₄, concentrado a presión reducida y finalmente purificado por cromatografía preparativa usando AcOEt:Hex (2:1) como eluyente dando lugar al acetal **22** como un aceite amarillo (0.28 g, 62%).

IR: ν_{\max} = 2938, 1591, 1520, 1499 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.31 (d, J = 2.3, 1H, H₈); 8.06 (dd, J = 2.4, 8.5, 1H, H₆); 7.25 (d, J = 8.2, 1H, H₅); 7.04-6.85 (m, 4H, -Ph); 4.28-4.11 (m, 4H, -OCH₂CH₂-O); 3.85 (s, 3H, -OCH₃); 3.09 (s.a., 4H, -N(CH₂-CH₂)₂N-); 2.88 (m, 2H, H₄); 2.67 (s.a., 4H, -N(H₂C-CH₂)₂N-); 2.51 (t, J = 8.2, 2H, CH₂-CH₂-NRR), 2.25-2.10 (m, 1H, H₂); 2.09-2.06 (m, 1H, -HCH-CH₂-NRR), 1.98-1.80 (m, 3H, H₃, -HCH-CH₂-NRR).

EM (IQ): m/z = 454.2 (MH⁺, 12%), 424.2 (27), 262.1 (10), 218.0 (65).

3,4-Dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]-7-nitronaftalen-1(2H)-ona, etilenacetal (23).



23

La amina **23** fue obtenida a partir de la amida **21** siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **22** (pág. 227). El compuesto fue purificado por cromatografía preparativa en AcOEt:Hex (1:2) obteniéndose en forma de aceite amarillo claro con un 66% de rendimiento.

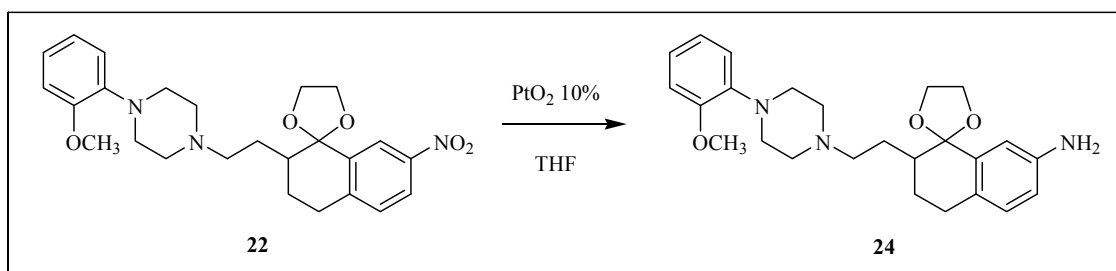
IR: ν_{\max} = 2940, 1613, 1589, 1520, 1495 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8.31 (d, 1H, J = 2.5, H_8); 8.08 (dd, J = 8.5, 2.2, 1H, H_6); 7.68 (dd, 1H, J = 8.7, 5, H_4); 7.28-7.22 (m, 2H, H_5 , H_7); 7.04 (dt, 1H, J = 2.2, 8.8, H_5); 4.29-4.13 (m, 4H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-O}$ -); 3.12-3.00 (m, 4H, - $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH}$ -); 2.91 (q, 2H, J = 6.7, H_4); 2.50 (t, J = 7.2, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NRR}$); 2.27-2.04 (m, 8H, H_2 , H_3 , - $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH}$ -, - $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH}$ -, $\text{HCH-CH}_2\text{-NRR}$); 1.99-1.82 (m, 2H, H_3 , $\text{HCH-CH}_2\text{-NRR}$).

EM (IQ): m/z = 482.2 (MH^+ , 100%), 452.2 (44), 233.0 (26).

4.2.14.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO AROMÁTICO EN 22 Y 23: OBTENCIÓN DE LOS 7-AMINOACETALES 24-26.

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]naftalen-1(2H)-ona, etilenacetal (24).



A una suspensión de PtO₂ 10% (20 mg) en THF anhidro (2 mL), se añadió una disolución del 7-nitroacetal **22** (100 mg, 0.22 mmol) en THF (8 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, la reacción se filtró a través de Celita® para eliminar el catalizador. La evaporación del filtrado dio lugar a un residuo que fue purificado por cromatografía preparativa usando una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose el acetal **24** como un sólido aceitoso incoloro (56 mg, 60%).

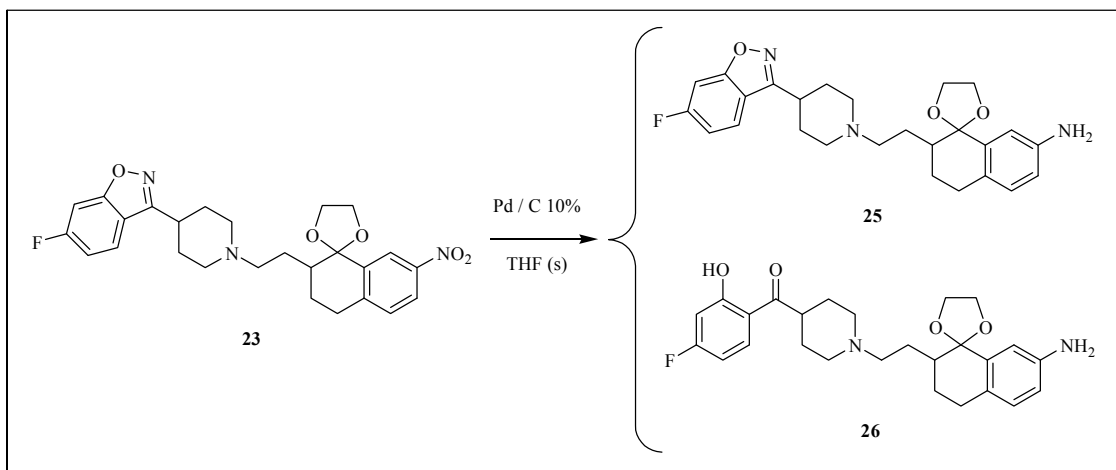
IR: ν_{\max} = 3636, 2950, 2816, 1623, 1595, 1499 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7.02-6.84 (m, 5H, -Ph, H₅); 6.76 (d, J = 2.5, 1H, H₈); 6.60 (dd, J = 2.5, 8.3, 1H, H₆); 4.13-3.99 (m, 4H, -OCH₂CH₂-O-); 3.85 (s, 3H, -OCH₃); 3.09 (s.a., 4H, -N(H₂C-CH₂)N-); 2.74-2.62 (m, 6H, -N(H₂C-CH₂)N-, H₄); 2.51 (t, J = 7.8, 2H, CH₂-CH₂-NRR); 2.18-1.97 (m, 3H, H₂, 1H₃, -HCH-CH₂-NRR); 1.92-1.79 (m, 2H, 1H₃, -HCH-CH₂-NRR).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 152.3 (C_{2'}); 144.3 (C₇); 141.4 (C_{1'}); 138.2 (C_{8a}); 129.6 (C₅); 127.7 (C_{4a}); 122.8 (C_{5'}); 120.9 (C_{4'}); 118.2 (C_{6'}); 116.1 (C₈); 111.9 (C₆); 111.1 (C_{3'}); 109.4 (C₁); 65.6 (-OCH₂CH₂-O-); 65.1 (-OCH₂CH₂-O-); 57.2 (-CH₂-NRR); 55.3 (-OCH₃); 53.5 (N(CH₂-CH₂)₂N); 50.6 (N(CH₂-CH₂)₂N); 40.1 (C₂); 25.1 (C₃); 24.7 (C₄); 24.4 (-CH₂-CH₂-NRR).

EM (IQ): m/z = 424.2 (MH⁺, 100%), 380.2 (16), 205.0 (48).

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzof[*d*]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]naftalen-1(2*H*)-ona, etilenacetal (**25**) y 7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-il)etil]naftalen-1(2*H*)-ona, etilenacetal (**26**).



A una suspensión de Pd/C 10% (40 mg) en THF anhidro (2 mL), se añadió una disolución del 7-nitroacetal **23** (0.2 g, 0.42 mmol) en THF (8mL) y la mezcla se agitó vigorosamente bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, la reacción se filtró a través de Celita® para eliminar el catalizador. La evaporación del filtrado dio lugar a un residuo que fue purificado por cromatografía en columna en alúmina usando una mezcla de MeOH:acetona (95:5) como eluyente, obteniéndose los acetales **25** (72 mg, 35%) y **26** (56 mg, 25%) como sólidos aceitosos de color amarillo.

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzof[*d*]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]-naftalen-1(2*H*)-ona, etilenacetal (**25**).

IR: ν_{\max} = 3356, 2927, 1614, 1496, 1446 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7.62 (dd, J = 5.2, 8.8, 1H, H_{4'}); 7.16 (dd, J = 2.2, 8.5, 1H, H₇); 6.97 (dt, J = 2.1, 8.9, 1H, H_{5'}); 6.84 (d, J = 8, 1H, H₅); 6.70 (d, J = 2.4, 1H, H₈); 6.53 (dd, J = 8.3, 2.5, 1H, H₆); 4.13-3.99 (m, 4H, -OCH₂CH₂-O-), 3.01 (dd, J = 5.4, 12.1, 3H, N(HCH-CH₂)₂CH-, N(CH₂-CH₂)CH-); 2.77-2.53 (m, 2H, H₄); 2.42 (t, J = 7.8, 2H, CH₂-CH₂-NRR); 2.14-1.90 (m, 10H, H₂, -N(CH₂-CH₂)₂CH-, -N(CH₂-CH₂)₂CH-, HCH-CH₂-NRR); 1.84-1.74 (m, 3H, H₃, HCH-CH₂-NRR).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 164.1 (d, J = 251, C₆ bzx); 163.8 (d, J = 12.6, C_{7a} bzx); 161.1 (C₃ bzx); 144.3 (C₇); 138.1 (C_{8a}); 129.6 (C₅); 127.7 (C_{4a}); 122.6 (d, J = 11.5, C₄ bzx); 117.3 (C_{3a}

bzx); 116.2 (C₈); 112.3 (d, J= 25.3, C₅ bzx); 111.9 (C₆); 109.4 (C₁); 97.4 (d, J= 27.7, C₇ bzx); 65.6 (-OCH₂CH₂-O-); 65.2 (-OCH₂CH₂-O-); 57.4 (-CH₂-NRR); 53.9 (N(CH₂-CH₂)CH-); 53.3 (-N(CH₂-CH₂)CH-); 40.1 (C₂); 34.7 (-N(CH₂-CH₂)₂CH-); 30.6 (-N(CH₂-CH₂)CH-); 29.7 (-N(CH₂-CH₂)CH-); 25.0 (C₃); 24.7 (C₄); 24.3 (-CH₂-CH₂-NRR).

EM (IQ): m/z = 452.2 (MH⁺, 100%), 432.2 (16), 390.2 (8).

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(4-fluoro-2-hidroxi-benzoil)piperidin-1-il)etil]naftalen-1(2H)-ona, etilenacetal (26).

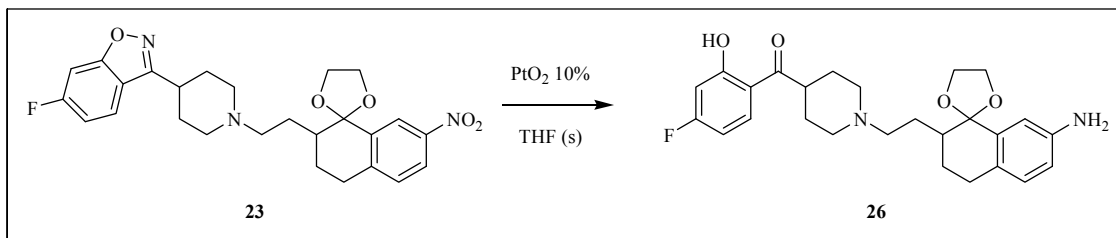
IR: ν_{\max} = 2936, 1633, 1504, 1447 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 12.75 (s, -OH); 7.69 (dd, J= 6.4, 8.9, 1H, H₄); 6.83 (d, J= 8.1, 1H, H₅); 6.70 (d, J= 2.5, 1H, H₈); 6.62-6.50 (m, 3H, H₅+H₇+H₆); 4.14-3.97 (m, 4H, -OCH₂CH₂-O-); 3.48 (s, 2H, -NH₂); 3.13 (m, 1H, N(CH₂-CH₂)₂CH-); 2.98 (t, J= 10.8, 2H, -N(HCH-CH₂)₂CH-); 2.74-2.54 (m, 2H, H₄); 2.38 (t, J= 7.8, 2H, CH₂-CH₂-NRR); 2.10-1.92 (m, 4H, H₂, 1H₃, N(HCH-CH₂)₂CH-); 1.83-1.73 (m, 5H, 1H₃, -CH₂-CH₂-NRR, N(CH₂-HCH)₂CH-).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 207.7 (C=O); 167.0 (d, J= 255, C₄); 165.8 (C₂); 165.6 (C₃); 144.3 (C₇); 138.1 (C_{8a}); 129.6 (C₅); 127.7 (C_{4a}); 116.1 (C₈); 115.3 (C₁); 111.9 (C₆); 109.3 (C₁); 107.1 (d, J= 23, C₅); 105.3 (d, J= 24.2, C₆); 65.5 (-OCH₂CH₂-O-); 65.1 (-OCH₂CH₂-O-); 57.2 (-CH₂-NRR); 53.5 (-N(CH₂-CH₂)CH-); 52.9 (-N(CH₂-CH₂)CH-); 43.8 (C₂); 39.9 (-N(CH₂-CH₂)₂CH-); 28.9 (-N(CH₂-CH₂)₂CH-); 25.0 (C₃); 24.7 (C₄); 24.3 (-CH₂-CH₂-NRR).

EM (IQ): m/z = 455.1 (MH⁺, 100%), 435.1 (24), 411.1 (21), 236.0 (58).

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-il)etil]naftalen-1(2H)-ona, etilenacetal (**26**).

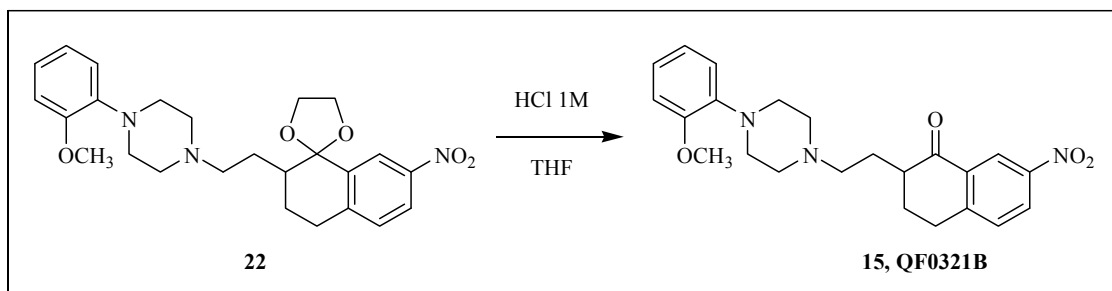


El acetal **26** fue sintetizado a partir de **23** siguiendo el procedimiento descrito para **24** (apartado 4.2.14. pág. 229). El compuesto fue purificado por cromatografía preparativa utilizando CH_2Cl_2 :MeOH (95:5) como eluyente, obteniéndose **26** como un sólido aceitoso de color amarillo con un 35% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos anteriormente (pág. 231).

4.2.15.- DESPROTECCIÓN DE LAS CETONAS **22** Y **23**: OBTENCIÓN DE LAS AMINOBTIROFENONAS **15** Y **16**.

3,4-Dihidro-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]-7-nitronaftalen-1(2H)-ona (**15**, QF0321B).



El acetal **22** (50 mg, 0.11 mmol) se disolvió en THF (2 mL), se añadió, gota a gota, HCl 1M (2 mL) y la disolución fue agitada durante 24 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío y el crudo resultante fue redisoluto en CH₂Cl₂ y alcalinizado con NaOH 10% hasta pH= 12. Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y la correspondiente cetona fue purificada por cromatografía preparativa usando AcOEt como eluyente, dando lugar a la aminobutirofenona **15** como un aceite incoloro (43 mg, 95%).

IR (HCl): ν_{max} = 3323, 2200, 1688, 1610, 1520, 1492 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.79 (d, J= 2.5, 1H, H₈); 8.21 (dd, J= 2.4, 8.6, 1H, H₆); 7.36 (d, J=8.2, 1H, H₅); 6.95-6.77 (m, 4H, -Ph); 3.79 (s, 3H, -OCH₃); 3.07-3.03 (m, 2H, H₄); 2.99 (s.a., 4H, -N(H₂C-CH₂)N-); 2.61 (s.a, 4H, -N(H₂C-CH₂)N-); 2.49 (t, J= 7.4, 3H, H₂, -CH₂-CH₂-NRR); 2.30-2.14 (m, 2H, H₃); 1.98-1.84 (m, 1H, HCH-CH₂-N); 1.74-1.64 (m, 1H, HCH-CH₂-N).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 197.8 (C₁), 152.9 (C₂), 150.3 (C_{4a}), 147.0 (C₇), 141.3 (C₁'), 133.5 (C_{8a}), 130.1 (C₅), 126.9 (C₆), 122.9 (C₅'), 122.8 (C₈), 120.9 (C₄'), 118.1 (C₃'), 111.2 (C₆'), 55.7 (N(CH₂-CH₂)₂N), 55.3 (-OCH₃), 53.4 (N(CH₂-CH₂)₂N), 50.6 (CH₂-NRR), 45.4 (C₂), 28.8 (C₄); 27.8 (-CH₂-CH₂-NRR), 26.7 (C₃).

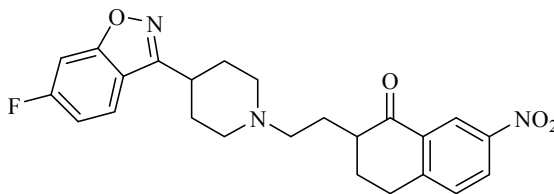
EM (IQ): m/z = 410.2 (MH⁺, 23%), 380.2 (40), 364.2 (21), 218.1 (38), 188.1 (100).

Hidrocloruro:

Punto de fusión= 210-212°C.

Análisis elemental. Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 56.22; H, 6.15; N, 8.55. Encontrado: C, 56.26; H, 6.11; N, 8.59.

3,4-Dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]-7-nitronaftalen-1(2H)-ona (16, QF0328B).



16, QF0328B

La nitro cetona **16** fue sintetizada a partir de **23** siguiendo el procedimiento descrito para **15** (epígrafe **4.2.15.**, pág. 233). El compuesto fue purificado por cromatografía preparativa usando AcOEt:Hex (1:1) obteniéndose la amina **16** en forma de aceite amarillo claro con un 91% de rendimiento.

IR: ν_{\max} = 3323, 1688, 1610, 1520, 1492 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8.83 (d, 1H, J = 2.5, H_8); 8.30 (dd, J = 2.5, 8.4, 1H, H_6); 7.69 (dd, 1H J = 8.4, 5.1, H_4); 7.44 (d, J = 8.4, 1H, H_5); 7.23 (dd, J = 2.2, 8.5, 1H, H_7); 7.05 (dt, J = 2.2, 8.8, 1H, H_5); 3.16-3.04 (q, J = 4.2, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{H}$ -, H_4), 2.73-2.56 (m, 3H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NRR}$, H_2), 2.37-2.19 (m, 4H, H_3 , $\text{HCH-CH}_2\text{-NRR}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$ -,), 2.11-1.91 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{H}$ -), 1.84-1.75 (m, 1H, $\text{HCH-CH}_2\text{-NRR}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 197.8 (C_1), 165.9 (d, J = 251, C_6), 164.2 (d, J = 13.6, C_{7a}), 159.5 (C_3), 150.6 (C_{4a}), 147.0 (C_7), 133.0 (C_{8a}), 130.4 (C_5), 127.3 (C_6), 122.9 (d, J = 11.5, C_4 bzx), 122.6 (C_8), 116.5 (C_{3a} bzx), 112.9 (d, J = 25.4, C_5 bzx), 97.6 (d, J = 26.5, C_7 bzx), 68.6 ($-\text{CH}_2\text{-NRR}$), 64.2 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$), 62.9 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$), 45.8 (C_2), 32.4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH}$); 29.7 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$), 29.3 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$ -), 25.0 (C_3); 24.9 (C_4); 23.2 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NRR}$).

EM (IQ): m/z = 436.0 (MH^+ , 3%), 259.9 (100), 220.9 (38).

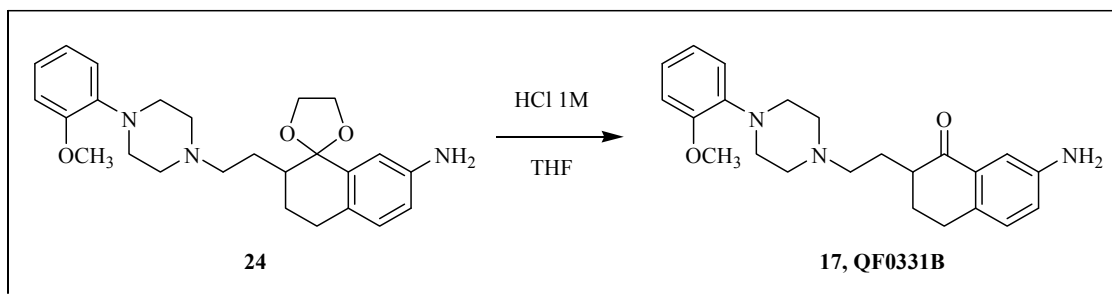
Hidrocloruro:

Punto de fusión = 230°C.

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4\cdot\text{HCl}\cdot 1.05\text{H}_2\text{O}$: C, 58.49; H, 5.54; N, 8.53. Encontrado: C, 58.15, H, 5.21, N, 8.43.

4.2.16.- DESPROTECCIÓN DE LAS CETONAS 24, 25 Y 26: OBTENCIÓN DE LAS AMINOBUTIROFENONAS 17, 18 Y 19.

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]naftalen-1(2H)-ona (17, QF0331B).



La aminocetona **17** fue obtenida a partir de **24** siguiendo el procedimiento descrito para **15** (epígrafe **4.2.15.**, pág. 233). El compuesto fue purificado por cromatografía preparativa usando AcOEt como eluyente, obteniéndose **17** como un sólido aceitoso incoloro con un 99% de rendimiento.

IR: ν_{\max} = 2925, 1671, 1612, 1498 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7.24 (d, J =2.7, 1H, H_8); 6.98-6.72 (m, 6H, H_6 , H_7 , -Ph); 3.79 (s, 3H, - OCH_3); 3.02 (s.a., 4H, $\text{N}(\underline{\text{H}}_2\text{C}-\text{CH}_2)\text{N}$); 2.82 (q, J = 4.7, 2H, H_4); 2.63 (s.a., 4H, $\text{N}(\text{H}_2\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2)\text{N}$); 2.48 (t, J = 7.4, 3H, H_2 , $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{NRR}$); 2.22-2.12 (m, 2H, H_3); 1.87-1.76 (m, 1H, - $\text{HCH}-\text{CH}_2-\text{NRR}$); 1.69-1.57 (m, 1H, - $\underline{\text{H}}\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NRR}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 200.1 (C_1); 152.2 (C_2); 144.9 (C_7); 138.1 (C_1); 134.8 (C_{8a}); 132.9 (C_{4a}); 129.6 (C_5); 122.9 (C_5); 121.0 (C_4); 120.8 (C_6); 118.3 (C_3); 112.1 (C_8); 111.2 (C_6); 55.9 ($\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2)_2\text{N}$); 55.4 (- OCH_3); 53.1 ($\text{N}(\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\text{N}$); 49.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{NRR}$); 45.8 (C_2); 29.3 (C_4); 27.8 (- $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{NRR}$); 26.3 (C_3).

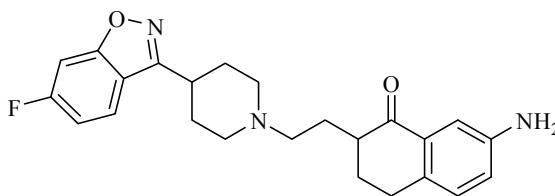
EM (IQ): m/z = 380.2 (MH^+ , 100%), 218.2 (44), 205.2 (30), 188.1 (50).

Hidrocloruro:

Punto de fusión = 180-182°C.

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot 0.85\text{H}_2\text{O}$: C, 54.79; H, 6.74; N, 8.33. Encontrado: C, 54.93; H, 6.69; N, 8.19.

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]naftalen-1(2H)-ona (18, QF0338B).



18, QF0338B

La aminocetona **18** fue sintetizada a partir de **25** siguiendo el procedimiento descrito para **15** (epígrafe **4.2.15.**, pág. 233). El compuesto fue purificado por cromatografía preparativa usando AcOEt como eluyente obteniéndose la amina **18** como un sólido color crema con un 98% de rendimiento.

Punto de fusión= 120-122°C.

IR: ν_{\max} = 2925, 1672, 1612, 1498 cm^{-1} .

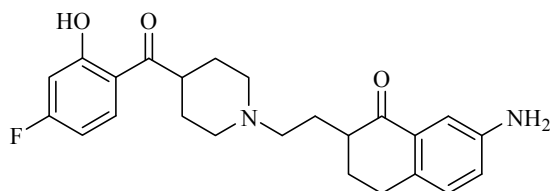
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7.68 (dd, J = 5.1, 8.7, 1H, H_4); 7.32 (d, J = 2.6, 1H, H_8); 7.23 (dd, J = 2.1, 8.5, 1H, H_7); 7.05 (dt, J = 2.9, 8.9, 2H, H_5 , H_5); 6.83 (dd, J = 2.6, 8.1, 1H, H_6); 3.72 (s.a., 2H, $-\text{NH}_2$); 3.12-3.03 (m, 3H, $-\text{N}(\text{HCH}-\text{CH}_2)_2\text{H}-$, $-\text{N}(\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2)_2\text{H}-$); 2.90 (dd, J = 4.7, 2H, H_4); 2.53 (t, J = 7.8, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NRR}$, H_2); 2.24-2.13 (m, 5H, H_3 , $-\text{HCH}-\text{NRR}$, $\text{N}(\text{HCH}-\text{CH}_2)_2\text{H}-$); 2.04 (dd, J = 3.2, 7.7, 3H, $-\text{HCH}-\text{NRR}$, $-\text{N}(\text{H}_2\text{C}-\text{HCH})_2\text{H}$); 1.95-1.84 (m, 1H, $-\text{HCH}-\text{CH}_2-\text{NRR}$); 1.78-1.66 (m, 1H, $-\text{HCH}-\text{CH}_2-\text{NRR}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 199.3 (C_1); 164.7 (d, J = 250, C_6); 162.9 (d, J = 12.7, C_{7a}); 160.1 (C_3); 143.9 (C_7); 133.2 (C_{8a}); 132.1 (C_{4a}); 128.6 (C_5); 121.6 (d, J = 11.5, C_4); 119.7 (C_6); 116.3 (C_{3a}); 111.5 (d, J = 24.2, C_5); 111.4 (C_8); 96.4 (d, J = 26.5, C_7); 55.2 ($-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}-$); 52.5 (CH_2-NRR); 44.8 (C_2); 33.6 ($-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$); 29.4 ($-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}-$); 28.7 (C_4); 27.9 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NRR}$); 26.8 (C_3).

EM (IQ): m/z = 408.2 (MH^+ , 88%), 390.2 (100), 188.0 (62).

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 0.45\text{H}_2\text{O}$: C, 69.36; H, 6.52; N, 10.11. Encontrado: C, 69.35; H, 6.54; N, 10.01.

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-il)etil]naftalen-1(2H)-ona (19, QF0339B).



19, QF0339B

La amina **19** fue preparada a partir de **26** siguiendo el procedimiento descrito para **15** (epígrafe 4.2.15., pág. 233). El compuesto fue purificado por cromatografía preparativa usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (97:3) como eluyente, obteniéndose **19** como un sólido aceitoso incoloro con un 97% de rendimiento.

IR (HCl): $\nu_{\text{max}} = 3328, 2938, 1681, 1633, 1495 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta = 12.80$ (s.a., 1H, OH Ph); 7.76 (dd, , $J = 6.5, 9.0$, 1H, H_4); 7.3 (d, $J = 2.7$, 1H, H_8); 7.03 (d, $J = 8.1$, 1H, H_5); 6.81 (dd, $J = 2.6, 8.0$, 1H, H_6); 6.70-6.56 (m, 2H, H_5+H_7); 3.26-3.16 (m, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH-}$); 3.10-3.06 (m, 2H, $\text{N}(\text{HCH-CH}_2)_2\text{CH-}$); 2.90-2.86 (m, 2H, $\text{N}(\text{HCH-CH}_2)_2\text{CH-}$); 2.55-2.50 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NRR}$, H_2); 2.24-2.10 (m, 4H, $\text{N}(\text{H}_2\text{C-CH}_2)_2\text{CH-}$); 1.93-1.80 (m, 5H, H_3, H_4 - $\text{HCH-CH}_2\text{NRR}$); 1.74-1.62 (m, 1H, - $\text{HCH-CH}_2\text{NRR}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta = 207.6$ (C=O); 200.4 (C_1); 168.9 (d, $J = 256$, C_4); 165.8 (C_2); 144.9 (C_7); 144.8 (C_{8a}); 131.9 (d, $J = 11.5$, C_6); 129.7 (C_{4a}); 129.5 (C_5); 120.7 (C_6); 115.3 (C_1); 112.4 (C_8); 107.3 (d, $J = 23.0$, C_5); 105.4 (d, $J = 23.0$, C_3); 56.1 (- $\text{N}(\text{H}_2\text{C-CH}_2)_2\text{CH}$); 52.9 (- CH_2NRR); 45.8 (C_2); 43.5 (- $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH-}$); 28.9 (C_4); 28.7 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH-}$); 28.6 (- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NRR}$); 26.8 (C_3).

EM (IQ): $m/z = 411.0$ (MH^+ , 100%), 250.1 (35), 161.1 (35).

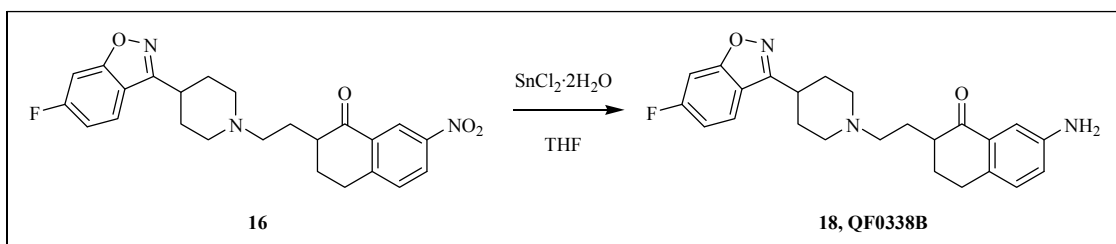
Hydrocloruro:

Punto de fusión $>230^\circ\text{C}$.

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.95\text{H}_2\text{O}$: C, 55.59; H, 6.40; N, 5.40. Encontrado: C, 55.35, H, 6.13, N, 5.19.

4.2.17.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO AROMÁTICO EN 16: OBTENCIÓN DE LA 7-AMINOCETOAMINA 18.

7-Amino-3,4-dihidro-2-[2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etil]naftalen-1(2H)-ona (18, QF0338B).

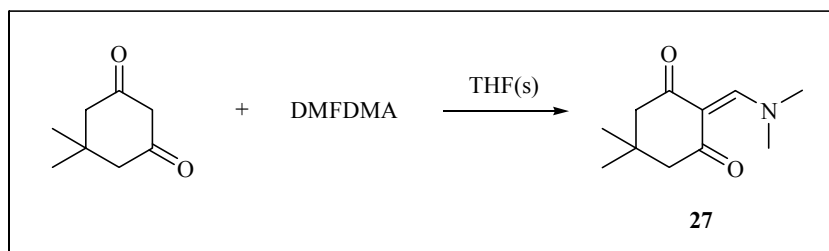


La aminobutirofenona **18** fue preparada en 22 horas de reacción a partir de **16** siguiendo la metodología descrita para la obtención de **14** a partir de **7** (apartado 4.2.10., pág. 222). El residuo obtenido fue purificado por cromatografía preparativa en AcOEt dando lugar a **17** como un sólido espumoso blanco con un 67% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos anteriormente (pág. 237).

**4.3.- PREPARACIÓN DE 7-(AMINOMETIL)-7,8-DIHIDRO
QUINAZOLIN-5(6H)-ONAS**

4.3.1.- OBTENCIÓN DE 2-[(DIMETILAMINO)METILEN]-5,5-DIMETIL-1,3-CICLOHEXANODIONA (27).



Sobre una disolución de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona, 2.00 g, 14.27 mmol) en THF anhidro (65 mL) se adicionó DMFDMA (3.77 mL, 28.54 mmol) a 0°C. La disolución así obtenida se calentó a reflujo durante 1 hora y posteriormente se concentró a sequedad obteniéndose un sólido de color amarillo pálido que se recrystalizó en hexano recogiendo 2.76 g (99% de rendimiento) de la enaminona **27** como un sólido en forma de agujas incoloras transparentes que se utilizó sin mayor purificación en la siguiente etapa de la ruta sintética.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en la literatura.³⁷⁷

Punto de fusión= 92-93°C (Lit: 93°C).

IR (film): ν_{\max} = 2928, 1660, 1631, 1584 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8.00 (s, 1H, = $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.38 (s, 3H, - NCH_3); 3.18 (s, 3H, - NCH_3); 2.35 (s, 4H, $2\text{H}_4+2\text{H}_6$); 1.07 (s, 6H, 2 x CH_3).

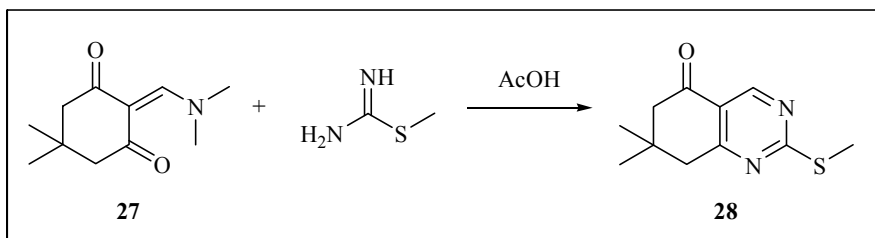
^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 195.4 (2 x CO); 161.6 ($=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 108.0 (C_2); 52.0 (C_4+C_6); 48.3 y 44.6 (- $\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 30.7 (C_5); 28.3 (2 CH_3).

EM (IE): m/z = 195 (M^+ , 100%), 180 (56), 125 (4).

³⁷⁷ Schenone P. *et al.* loc. cit. ref. 296, pág. 135.

4.3.2.- OBTENCIÓN DE LAS QUINAZOLINONAS 28, 29 Y 30.

7,8-Dihidro-7,7-dimetil-2-(metiltio)quinazolin-5(6H)-ona (28).



Sobre una disolución de la dicetona **27** (0.10 g, 0.51 mmol) en ácido acético glacial (5 mL) se añadió, bajo atmósfera de argón, bisulfato de *S*-metilisotiurea (0.14 g, 0.51 mmol). La disolución así obtenida se calentó a reflujo durante 22 horas; se dejó enfriar y el disolvente se eliminó a presión reducida dando una mezcla de un aceite amarillo con un sólido blanco. Dicha mezcla se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ 10% (3 × 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y concentró a sequedad dando la quinazolinona **28** como un aceite amarillo poco viscoso que cristalizó en forma de sólido amarillo pálido (0.10 g, 90%) al poner vacío.

Punto de fusión= 78-80°C.

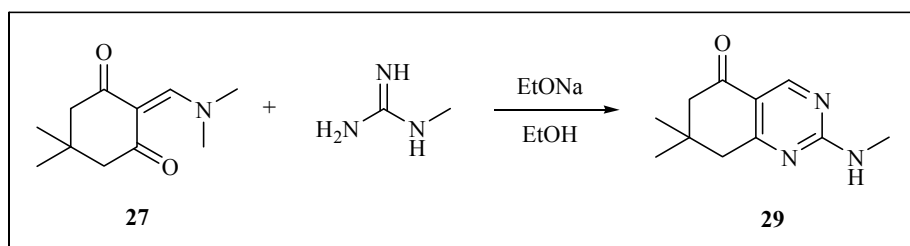
IR (film): ν_{\max} = 2953, 1684, 1560, 1540, 1318 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.96 (s, 1H, H₄); 2.88 (s, 2H, H₈); 2.61 (s, 3H, -SCH₃); 2.52 (s, 2H, H₆); 1.11 (s, 6H, 2 x CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 196.7 (C₅); 177.8 (C₂); 170.7 (C_{8a}); 156.3 (C₄); 120.8 (C_{4a}); 52.3(C₆); 45.9 (C₈); 33.2 (C₇); 28.7 (2 x CH₃); 14.7 (-SCH₃).

EM (IQ): m/z = 223.1 (MH⁺, 100%), 209.2 (4), 191.1 (4).

7,8-Dihidro-7,7-dimetil-2-(metilamino)quinazolin-5(6H)-ona (29).



Sobre una disolución de EtONa (23 mg, 1 mmol) en etanol (2.5 mL) se añadió clorhidrato de *N*-metilguanidina (0.11 g, 1.02 mmol) y posteriormente una disolución de la enamino **27** (0.20 g, 1.02 mmol) en etanol (7 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 29 horas. Una vez transcurrido este tiempo se evaporó a sequedad el disolvente obteniendo un residuo de color amarillo pálido (0.27 g) que se disolvió en agua (20 mL), se acidificó con HCl concentrado y se neutralizó con disolución saturada de NaHCO₃. La disolución resultante se extrajo con AcOEt (4 × 30 mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un sólido amarillo pálido (0.19 g) el cual se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 3:2) para dar a la quinazolinona **29** como un sólido amarillo claro (146 mg) con un rendimiento final de 66%.

Punto de fusión= 146-147°C.

IR (film): ν_{\max} = 3252, 1662, 1575, 1330 cm⁻¹.

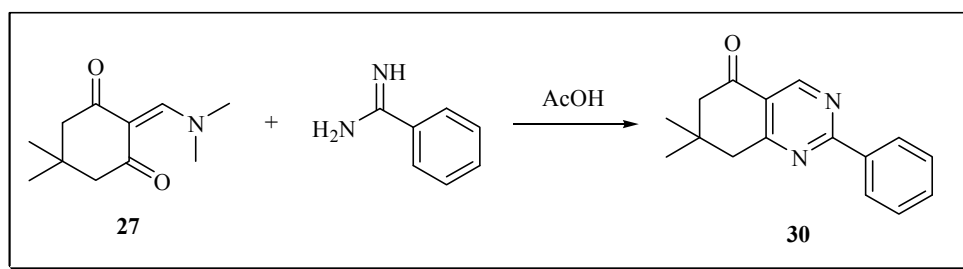
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.91 + 8.79 (s, 1H, H₄). 3.08 (d, J = 5.1, 3H, -CH₃); 2.76 (s, 2H, H₈); 2.44 (s, 2H, H₆); 1.09 (s, 6H, 2 x CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 196.1 (C₅); 173.3 (C₂); 172.1 (C_{8a}); 164.0 (C₄); 116.4 (C_{4a}); 52.2 (C₆); 46.6 (C₈); 32.9 (C₇); 28.8 (2 x CH₃).

EM (IQ): m/z = 206.2 (MH⁺, 100%), 149.1 (4).

Análisis elemental. Calculado para C₁₁H₁₅N₃O: C, 64.37; H, 7.37; N, 20.47. Encontrado: C, 64.52; H, 7.46; N, 20.11.

7,8-Dihidro-7,7-dimetil-2-fenilquinazolin-5(6H)-ona (30).



Sobre una disolución de la dicetona **27** (0.50 g, 2.56 mmol) en ácido acético glacial (10 mL) se añadió a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hidrócloruro de benzamidina (0.60 g, 3.84 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se concentró a presión reducida el ácido acético glacial y el residuo obtenido (1.06 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL) y se lavó con NaHCO₃ 10% (4 × 6 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a vacío para obtener un residuo (0.63 g) que se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂) y por posterior recristalización en hexano para dar lugar a la quinazolinona **30** como un sólido algodonoso blanco (0.38 g) con un rendimiento total de 60%.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en la literatura.³⁷⁸

Punto de fusión= 125-127°C (Lit.: 124°C).

IR (film): ν_{\max} = 3037, 1684, 1540, 1325 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 9.25 (s, 1H, H₄); 8.54-8.51 (m, 2H, H₂+H₆); 7.54-7.49 (m, 3H, H₃+H₄+H₅); 3.05 (s, 2H, H₈); 2.59 (s, 2H, H₆); 1.16 (s, 6H, 2 x CH₃).

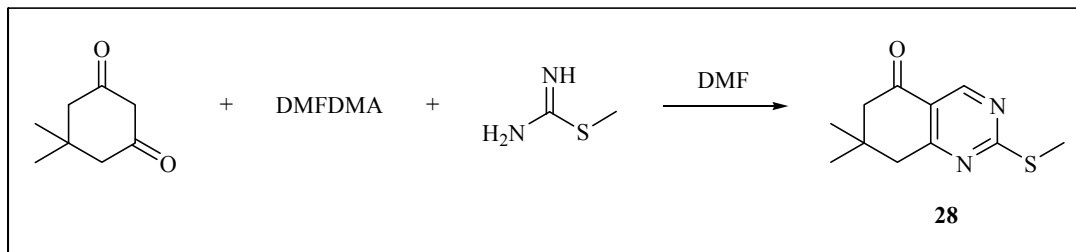
¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 197.1 (C₅); 171.0 (C_{8a}); 167.5 (C₂); 156.8 (C₄); 137.2 (C₁); 132.2 (C₄); 129.5 (C₃+C₅); 129.1 (C₂+C₆); 122.8 (C_{4a}); 52.5 (C₆); 46.3 (C₈); 33.2 (C₇); 28.7 (2 x CH₃).

EM (IQ): m/z = 253.3 (MH⁺, 2%), 41.1 (36), 29.2 (100).

Análisis elemental. Calculado para C₁₇H₁₈N₂O·1/15 H₂O: C, 75.80; H, 6.41; N, 11.05. Encontrado: C, 75.78; H, 6.51; N, 11.07.

³⁷⁸ Schenone, P. *et al.* loc. cit. ref. 301, p. 137.

4.3.3.- PROCEDIMIENTO “ONE POT”: OBTENCIÓN DE 7,8-DIHIDRO-7,7-DIMETIL-2-(METILTIO)QUINAZOLIN-5(6H)-ONA (**28**).



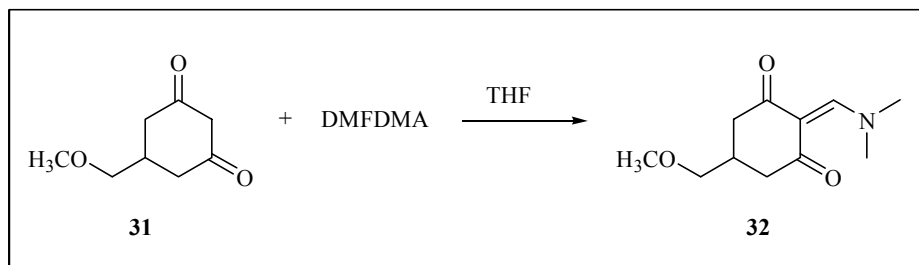
A una disolución de dimedona (0.14 g, 1 mmol) en DMF (10 mL), bajo atmósfera de argón, se incorporó DMFDMA (0.13 mL, 1 mmol). La disolución así obtenida se calentó a reflujo durante una hora y, posteriormente se añadió bisulfato de *S*-metilisotiurea (0.28 g, 1 mmol) manteniéndose a temperatura de reflujo durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionó un equivalente más de bisulfato de *S*-metilisotiurea (0.28 g, 1mmol) y el reflujo se prolongó durante 40 horas más.

Finalmente, se evaporó a presión reducida el disolvente apareciendo un residuo aceitoso marrón oscuro (0.39 g) que se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y se lavó con disolución de NaHCO₃ 10% (3 × 15 mL). A continuación las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y concentraron a sequedad para dar un residuo (0.31 g) que se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂) dando lugar a la quinazolinona **28** un sólido amarillo pálido (0.15 g) con un rendimiento final de 65%.

Los datos espectroscópicos obtenidos fueron coincidentes con los descritos en el epígrafe 4.3.2. (pág. 244).

4.3.4.- OBTENCIÓN DE LAS ENAMINONAS 32 Y 34.

2-[(Dimetilamino)metilen]-5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (32).



Se preparó una disolución de dicetona **31** (0.5 g, 3.2 mmol) en THF anhidro (30 mL) y posteriormente se adicionó DMFDMA (0.42 mL, 3.2 mmol) gota a gota y a 0°C. La disolución obtenida se calentó a reflujo durante 1 hora.

Transcurrido este tiempo se concentró a sequedad el THF y, tras ponerlo a vacío, se obtuvo la enaminona **32** en forma de sólido amarillo claro (0.64 g, 95%) que fue utilizado sin mayor purificación en la siguiente etapa de la ruta sintética.

Punto de fusión= 76-78°C.

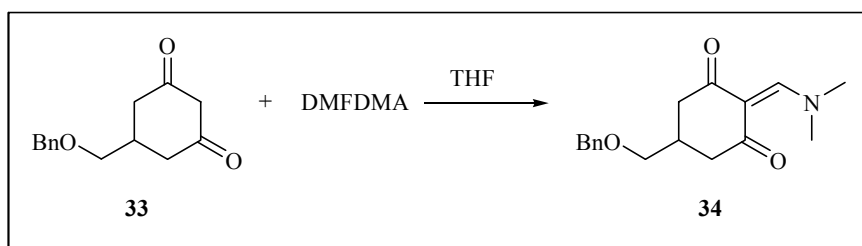
IR (film): ν_{\max} = 2928, 1660, 1631, 1584 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8.02 (s, 1H, =CH-NRR); 3.38 (d, 2H, -OCH₂-); 3.34 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 3.17 (s, 3H, CH₃O-); 2.57 (d, J = 12.5, 2H, H₄); 2.37-2.25 (m, 3H, H₆+H₅).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 195.6 (C₁+C₃); 162.5 (=CH-NRR); 109.4 (C₂); 76.4 (-CH₂O-); 59.4 (CH₃O-); 48.5 y 45.0 (2 x (CH₃)₂N-); 41.7 (C₄+C₆); 32.6 (C₅).

EM (IQ): m/z = 211.2 (MH⁺, 41%), 196.1 (32), 167.2 (17), 166.2 (30), 149.0(45), 111.2 (48), 98.2 (96), 57.2 (100).

5-(Benciloximetil)-2-[(dimetilamino)metilen]-1,3-ciclohexanodiona (**34**).



Sobre una disolución de la dicetona **33** (0.53 g, 2.28 mmol) en THF anhidro (15 mL) se incorporó, gota a gota, DMFDMA (0.44 mL, 3.42 mmol). Esta disolución se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas.

Transcurrido este tiempo, se concentró a sequedad el disolvente para dar la enamínona **34** como un aceite muy viscoso de color marrón oscuro (0.64 g.) que se utilizó sin mayor purificación en la siguiente etapa de la ruta sintética.

IR (film): ν_{\max} = 2926, 1660, 1630, 1373 cm^{-1} .

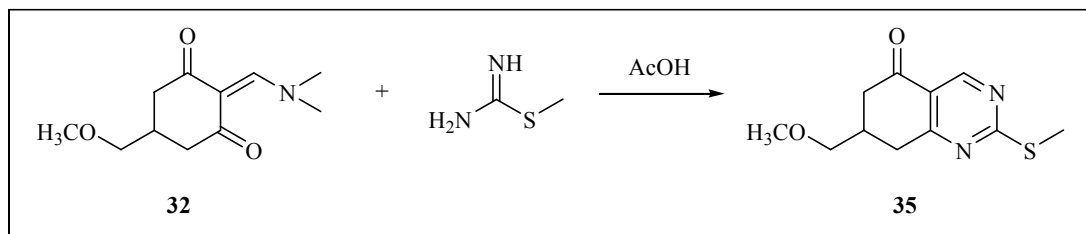
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8.01 (s, 1H, = $\text{CH-N}(\text{CH}_3)_2$); 7.37-7.27 (m, 5H, Ph); 4.51 (s, 2H, - CH_2Ar); 3.51-3.42 (m, 2H, - OCH_2 -); 3.42 y 3.20 (s, 3H, - NCH_3); 2.63-2.56 (m, 2H, $1\text{H}_4+1\text{H}_6$); 2.49-2.30 (m, 3H, $1\text{H}_4+\text{H}_5+1\text{H}_6$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 195.6 (C_1+C_3); 162.5 (= CH-NRR); 138.7 ($\text{C}_{1'}$); 128.8 (C_3+C_5); 128.0 (C_2+C_6); 127.9 (C_4); 109.4 (C_2); 73.8 (- OCH_2 -); 73.5 (- CH_2Ar); 49.0 y 45.1 (2 x - NCH_3); 41.8 (C_4+C_6); 32.8 (C_5).

EM (IQ): m/z = 288.3 (MH^+ , 100%), 226.2 (2), 196.1 (7), 181.2 (4), 166.1 (3).

4.3.5.- OBTENCIÓN DE LAS METOXIMETILQUINAZOLINONAS 35, 36 Y 37.

7,8-Dihidro-2-(metiltio)-7-(metoximetil)quinazolin-5(6H)-ona (35).



Sobre una disolución de la enaminona **32** (0.59 g, 2.8 mmol) en ácido acético glacial (20 mL) se adicionó bisulfato de *S*-metilisotiourea (0.78 g, 2.8 mmol). La disolución así obtenida se reflujo durante 23 horas.

Posteriormente se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo marrón oscuro obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y se lavó con disolución de NaHCO₃ 10% (5 × 15 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a sequedad obteniéndose un aceite marrón oscuro que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:3) para dar la quinazolinona **35** un aceite amarillo pálido poco viscoso que cristalizó en forma de sólido blanco (0.41 g; 60% en dos etapas) al ponerlo a vacío.

Punto de fusión= 50-51°C.

IR (film): ν_{\max} = 2846, 1629, 1564, 1442, 1318 cm⁻¹.

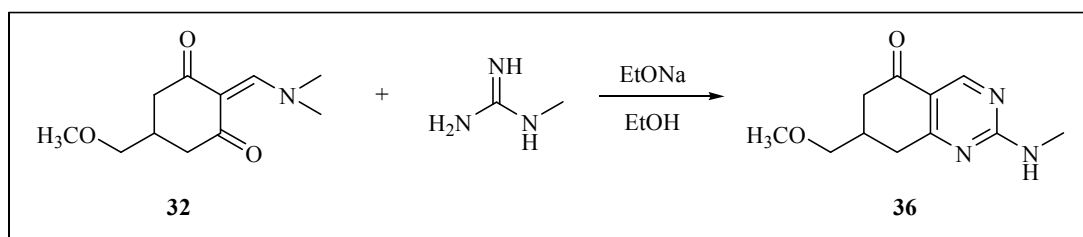
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.95 (s, 1H, H₄); 3.42 (d, J = 4.7, 2H, -OCH₂-); 3.36 (s, 3H, -OCH₃); 3.10 (dd, J = 4.0, 16.7, 1H, 1H₆); 2.91 (dd, J = 10.2, 17.9; 1H, 1H₆); 2.79-2.71 (m, 1H, H₇); 2.61 (s, 3H, -SCH₃); 2.57-2.52 (m, 2H, H₈).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 196.2 (C₅); 177.6 (C_{8a}); 171.1 (C₂); 156.5 (C₄); 121.5 (C_{4a}); 75.9 (-CH₂-); 59.5 (-OCH₃); 41.8 (C₆); 35.3 (C₈); 34.2 (C₇); 14.7 (-SCH₃).

EM (IQ): m/z = 239.0 (MH⁺, 100%), 225.0 (6), 206.9 (12), 192.8 (13).

Análisis elemental. Calculado para C₁₇H₁₈N₂O·1/15 H₂O: C, 75.80; H, 6.41; N, 11.05. Encontrado: C, 75.78; H, 6.51; N, 11.07.

7,8-Dihidro-2-(metilamino)-7-(metoximetil)quinazolin-5(6H)-ona (**36**).



Sobre una disolución de EtONa (115 mg, 5 mmol) en etanol (12.5 mL) se añadió bajo atmósfera de argón clorhidrato de *N*-metilguanidina (0.55 g, 5.1 mmol) y posteriormente una disolución de enaminona **32** (1.0 g, 5.1 mmol) en etanol (35 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 29 horas. Una vez transcurrido este tiempo se evaporó a sequedad el disolvente obteniendo un residuo de color amarillo pálido (1.35 g) que se disolvió en H₂O (20 mL), se acidificó con HCl concentrado y se neutralizó con disolución saturada de NaHCO₃.

Posteriormente, la disolución se extrajo con AcOEt (4 × 30 mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida obteniendo un sólido amarillo pálido (0.95 g) el cual se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 3:2) para dar la quinazolinona **36** como un sólido amarillo claro (0.73 g, 66% en dos etapas).

Punto de fusión= 76-77°C.

IR ν_{\max} = 3333, 2872, 1661, 1606, 1488, 1420, 1118 cm⁻¹.

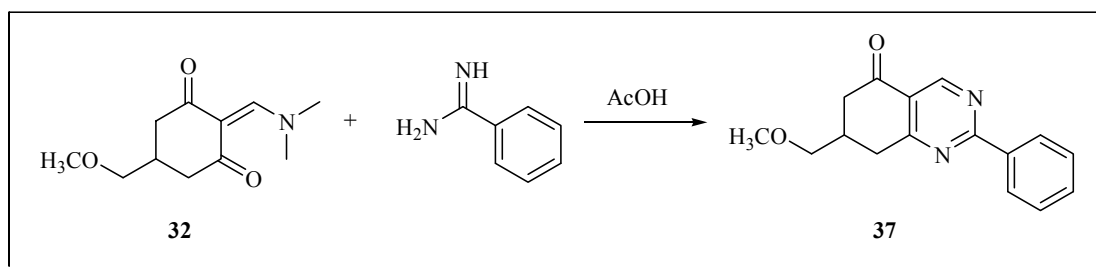
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.90-8.79 (s, 1H, H₄); 5.61 (s.a., 1H, -NH-CH₃); 3.39 (d, J= 4.9, 2H, -CH₂O-); 3.36 (s, 3H, -OCH₃); 3.07 (d, J=5.1, 3H, -NH-CH₃); 2.85-2.66 (m, 3H, H₆, H₇); 2.47-2.42 (m, 2H, H₈).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 195.4 (C₅); 173.5+172.5 (C_{8a}); 163.8 (C₂); 159.5+158.9 (C₄); 117.2 (C_{4a}); 76.1 (-CH₂O-); 59.4 (-OCH₃); 41.6 (C₆); 35.9 (C₈); 34.4 (C₇); 28.8 (-NHCH₃).

EM (IE): m/z = 221 (M⁺, 23%), 176 (100), 149 (66), 123 (27).

Análisis elemental. Calculado para C₁₁H₁₅N₃O₂: C, 59.71; H, 6.83; N, 18.99. Encontrado: C, 59.52; H, 6.92; 18.40.

7,8-Dihidro-2-fenil-7-(metoximetil)quinazolin-5(6H)-ona (37).



A una disolución de la dicetona **32** (1.0 g, 5.12 mmol) en ácido acético glacial (20 mL) se añadió a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hidrocloreuro de benzamidina (1.2 g, 7.68 mmol) dejándose refluir durante 24 horas.

Transcurrido este tiempo, el ácido acético glacial se concentró a presión reducida y el residuo obtenido (2.12 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL) y se lavó con NaHCO₃ 10% (4 × 15 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a vacío para obtener un residuo (1.2 g) que se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂) y posterior recristalización en hexano para dar lugar a la quinazolinona **37** como un sólido algodonoso blanco (0.96 g, 70% en dos etapas).

Punto de fusión= 144-145°C.

IR (film): ν_{\max} = 2870, 1741, 1688, 1568, 1413, 1296, 1116 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 9.24 (s, 1H, H₄); 8.53-8.50 (m, 2H, H₂, H₆); 7.52-7.47 (m, 3H, H₃, H₄, H₅); 3.47 (d, J = 4.7, 2H, -CH₂O-); 3.38 (s, 3H, -NH-CH₃); 3.29-3.22 (m, 1H, 1H₆); 3.05 (dd, J = 10.1, 17.9, 1H, 1H₆); 2.88-2.78 (m, 1H, H₇); 2.64-2.57 (m, 2H, H₈).LC88

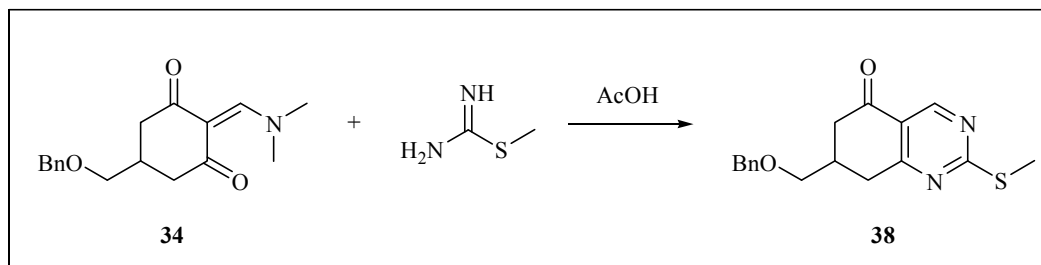
¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 196.5 (C₅); 171.4 (C_{8a}); 167.2 (C₂); 157.0 (C₄); 137.2 (C₁); 132.2 (C₄); 129.5 (C₃+C₅); 129.1 (C₂+C₆); 123.5 (C_{4a}); 76.0 (-CH₂-); 59.5 (-OCH₃); 42.0 (C₆); 35.7 (C₈); 34.4 (C₇).

EM (IE): m/z = 268 (M⁺, 9%), 229 (100).

Análisis elemental. Calculado para C₁₆H₁₆N₂O₂: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44. Encontrado: C, 71.63; H, 5.98; N, 10.49.

4.3.6.- OBTENCIÓN DE LAS BENCILOXIMETILQUINAZOLINONAS 38 Y 39.

7-(Benciloximetil)-7,8-dihidro-2-(metiltio)quinazolin-5(6H)-ona (38).



Sobre una disolución de enaminona **34** (0.61 g, 2.13 mmol) en ácido acético glacial (10 mL) se añadió bisulfato de *S*-metilisotiourea (0.59 g, 2.13 mmol) dejándose refluir la mezcla durante 1 hora. Transcurrido este tiempo se eliminó hasta sequedad el disolvente obteniendo un aceite marrón oscuro.

A continuación, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y la fase orgánica se extrajo con disolución de NaHCO₃ 10% (3 × 15 mL). Posteriormente, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y tras concentrar a sequedad el CH₂Cl₂ se obtuvo la quinazolinona **38** como un aceite marrón (0.55 g) que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:5) para dar lugar a un aceite amarillo claro (0.28 g, 51%).

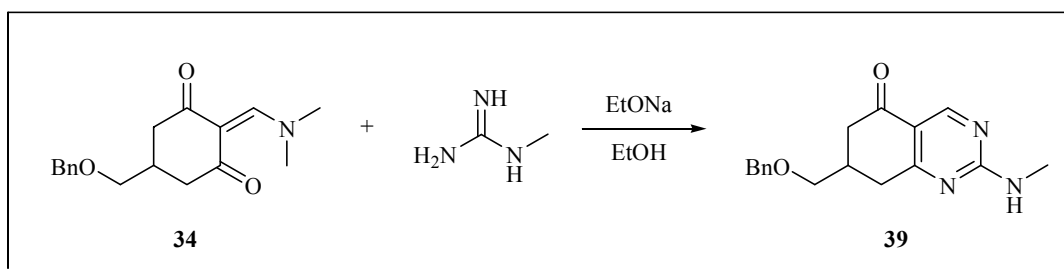
IR (film): ν_{\max} = 2859, 1687, 1542, 1290, 1107 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.95 (s, 1H, H₄); 7.38-7.28 (m, 5H, Ph); 4.63 (s, 2H, -CH₂Ar); 3.52 (m, 2H, -OCH₂-); 3.16-3.00 (dd, J = 4.0, 16.3, 1H, H₆); 2.99-2.91 (dd, J = 10.0, 17.0, 1H, H₆); 2.81-2.73 (m, 1H, H₇); 2.61 (s, 3H, -SCH₃); 2.58-2.54 (m, 2H, H₈).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 196.2 (C=O); 177.6 (C_{8a}); 171.1 (C₂); 156.5 (C₄); 138.3 (C₁); 128.8 (C₃+C₅); 128.2 (C₄); 127.9 (C₂+C₆); 121.5 (C_{4a}); 73.6 (-CH₂O-); 73.3 (-CH₂Ar); 41.9 (C₆); 35.5 (C₈); 34.4 (C₇); 14.7 (-SCH₃).

EM (IQ): m/z = 315.2 (MH⁺, 100%), 193.1 (2), 91.1 (13).

7-(Benciloximetil)-7,8-dihidro-2-(metilamino)quinazolin-5(6H)-ona (**39**).



Sobre una disolución de EtONa (44 mg, 1.56 mmol) en etanol (10 mL) se añadió bajo atmósfera de argón clorhidrato de *N*-metilguanidina (0.55 g, 5.1 mmol) y posteriormente una disolución de la enaminona **34** (0.2 g, 1.78 mmol) en etanol (30 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. Una vez transcurrido este tiempo se evaporó a sequedad el disolvente obteniendo un residuo de color amarillo pálido (0.77 g) que se disolvió en agua (25 mL), se acidificó con HCl concentrado y se neutralizó con disolución saturada de NaHCO₃.

La disolución resultante se extrajo con AcOEt (4 × 25 mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un sólido amarillo pálido (0.37 g) el cual se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:2) para dar la quinazolinona **39** como un sólido amarillo claro (0.33 g, 74% en dos etapas).

Punto de fusión= 130-131°C.

IR (film): ν_{\max} = 3254, 3138, 2939, 1786, 1674, 1572, 1404, 1284 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.91-8.79 (s, 1H, H₄); 7.37-7.29 (m, 5H, Ph); 5.61 (s.a., 1H, -NH-CH₃); 4.53 (s, 2H, -CH₂Ar); 3.49 (d, J = 4.7, 2H, -CH₂O-); 3.08 (d, J=5.0, 3H, -NH-CH₃); 2.92-2.68 (m, 3H, H₆, H₇); 2.50-2.42 (m, 2H, H₈).

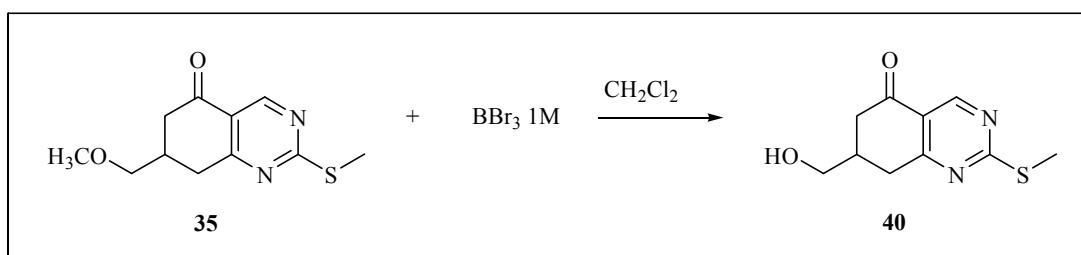
¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 195.6 (C₅); 172.6+172.5 (C_{8a}); 163.9 (C₂); 159.5+158.9 (C₄); 138.5 (C_{1'}); 128.8 (C₃+C_{5'}); 128.1 (C_{4'}); 127.9 (C₂+C_{6'}); 117.3 (C_{4a}); 73.6 (-CH₂O-, -CH₂Ar); 41.7 (C₆); 36.1 (C₈); 34.5 (C₇); 28.9 (-NHCH₃).

EM (IQ): m/z = 298.2 (MH⁺, 100%), 176.1 (12), 91.1 (3).

Análisis elemental. Calculado para C₁₇H₁₉N₃O₂: C, 68.67; H, 6.44; N, 14.13. Encontrado: C, 68.48; H, 6.36; N, 14.01.

4.3.7.- HIDRÓLISIS DE LOS METILÉTERES 35-37: OBTENCIÓN DE LOS ALCOHOLES 40, 41 Y 42.

7,8-Dihidro-7-(hidroximetil)-2-(metiltio)quinazolin-5(6H)-ona (40).



Sobre una disolución del éter **35** (0.40 g, 1.71 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) se incorporó BBr_3 1M (2.05 mL, 2.05 mmol) a -78°C y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó manteniendo esta temperatura durante 1 hora y posteriormente se dejó que alcanzase temperatura ambiente, agitando a esta temperatura durante 20 horas más.

Transcurrido este tiempo, se le incorporó disolución saturada de NaHCO_3 (20 mL), se extrajo con AcOEt (4×20 mL) y las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 anhidro; tras evaporar a presión reducida el disolvente, se obtuvo un aceite amarillo (0.37 g) que se purificó por cromatografía en columna ($\text{AcOEt}:\text{Hex}$ 1:1) para dar el alcohol **40** en forma de un sólido amarillo pálido (0.37 g, 97%).

Punto de fusión= $132\text{-}134^\circ\text{C}$.

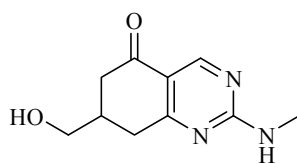
IR (film): $\nu_{\text{max}} = 3407, 2927, 1687, 1564, 1317, 1291 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta = 8.97$ (s, 1H, H_4); 3.74 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-OH}$); 3.12 (dd, $J = 4.3, 18.0$, 1H, H_8); 2.93 (dd, $J = 10.1, 17.8$, 1H, H_6); 2.81-2.77 (m, 1H, H_8); 2.61 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$); 2.81-2.47 (m, 2H, H_6+H_7).

^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta = 196.3$ (C_5); 177.7 (C_{8a}); 171.1 (C_2); 156.6 (C_4); 121.5 (C_{4a}); 65.9 ($-\text{CH}_2\text{-OH}$); 41.5 (C_6); 36.2 (C_7); 35.0 (C_8); 14.7 ($-\text{SCH}_3$).

EM (IQ): $m/z = 225.0$ (MH^+ , 100%), 206.9 (9), 192.9 (4), 178.9 (4).

7,8-Dihidro-7-(hidroximetil)-2-(metilamino)quinazolin-5(6H)-ona (41).



41

El alcohol **41** fue obtenido a partir del éter **36** siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **40** (pág. 255). El compuesto fue purificado por cromatografía columna en AcOEt:Hex (3:1) obteniéndose con un 47% de rendimiento en forma de sólido amarillo.

Punto de fusión= 170-171°C.

IR (film): ν_{\max} = 3742, 3257, 1794, 1673, 1581, 1350 cm^{-1} .

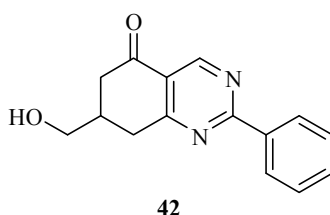
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8.91-8.77 (s, 1H, H₄); 6.22 (s.a., 1H, -NH-CH₃); 3.72-3.62 (m, 2H, -CH₂-OH); 3.07 (d, J = 5.1, 3H, -NH-CH₃); 3.03-2.55 (m, 3H, 1H₆, H₈); 2.49-2.31 (m, 2H, 1H₆, H₇).LC107

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 196.9 (C₅); 174.2+173.4 (C_{8a}); 163.1 (C₂); 158.0+158.3 (C₄); 116.3 (C_{4a}); 65.1 (-CH₂OH); 40.7 (C₆); 36.5 (C₇); 35.0 (C₈); 27.5 (-NHCH₃).

EM (IQ): m/z = 208.0 (MH⁺, 100%), 190.0 (14).

Análisis elemental. Calculado para C₁₀H₁₃N₃O₂·0.35 H₂O: C, 56.25; H, 6.47; N, 19.68.
Encontrado: C, 56.65; H, 6.17; N, 19.30.

7,8-Dihidro-2-fenil-7-(hidroximetil)quinazolin-5(6H)-ona (42).



El alcohol **42** fue obtenido a partir del éter **37** siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de **40** (pág. 255). El compuesto **42** fue purificado por cromatografía en columna en columna (AcOEt:Hex 1:1) obteniéndose con un 51% de rendimiento en forma de sólido beige.

Punto de fusión= 137-139°C.

IR (film): ν_{\max} = 3433, 2881, 1766, 1670, 1566, 1419, 1326, 1313 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 9.23 (s, 1H, H_4); 8.56-8.49 (m, 2H, H_2 , H_6); 7.56-7.47 (m, 3H, H_3 , H_4 , H_5); 3.79-3.73 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3.30-3.23 (m, 1H, H_8); 3.05 (dd, J = 10.2, 17.8, 1H, H_6); 2.87-2.82 (m, 1H, H_8); 2.59 (dd, J = 11.5, 16.2, 1H, H_6); 2.57-2.48 (m, 1H, H_7).

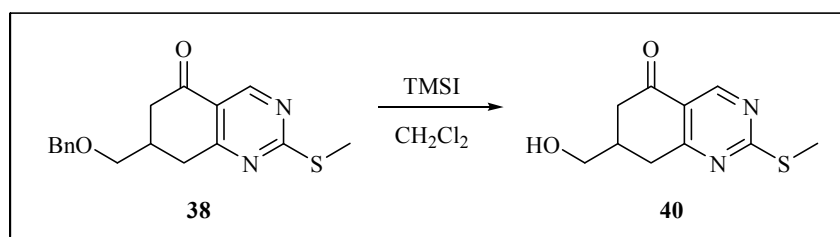
^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 196.7 (C_5); 171.4 (C_{8a}); 167.3 (C_2); 157.0 (C_4); 137.1 (C_1); 132.3 (C_4); 129.5 (C_3+C_5); 129.1 (C_2+C_6); 123.4 (C_{4a}); 66.1 ($-\text{CH}_2-\text{OH}$); 41.7 (C_6); 36.3 (C_7); 35.3 (C_8).

EM (IQ): m/z = 255.0 (MH^+ , 100%), 237.0 (12).

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.35\text{H}_2\text{O}$: C, 69.22; H, 5.68; N, 10.76.
Encontrado: C, 69.44; H, 5.62; N, 10.48.

4.3.8.- HIDRÓLISIS DE LOS BENCILÉTERES 38-39: OBTENCIÓN DE LOS ALCOHOLES 40 Y 41.

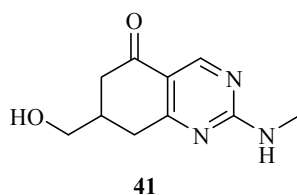
7,8-Dihidro-7-(hidroximetil)-2-(metiltio)quinazolin-5(6H)-ona (40).



A una disolución de la quinazolinona **38** (0.28 g, 0.9 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) se añadió TMSI (711 µL, 4.95 mmol) gota a gota. Esta disolución se mantuvo agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 15 horas. Transcurrido este tiempo se añadió agua (5 mL) y se continuó agitando a la misma temperatura durante 6 horas más. Posteriormente se separó la fase orgánica y la fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Tras reunir todas las fases orgánicas, éstas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y el CH₂Cl₂ se evaporó a presión reducida para dar lugar a un residuo aceitoso marrón oscuro (0.32 g) que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:2) rindiendo el alcohol **40** como un sólido amarillo pálido (0.1 g, 50%).

Los datos físicos y espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos anteriormente (pág. 255).

7,8-Dihidro-7-(hidroximetil)-2-(metilamino)quinazolin-5(6H)-ona (41).

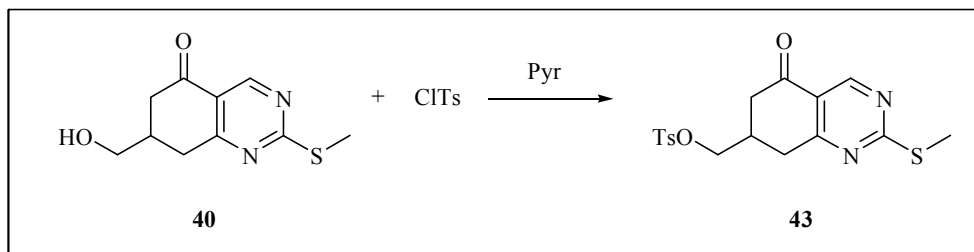


De manera similar se preparó el alcohol **41** a partir del éter **39** con un rendimiento del 26%.

Los datos físicos y espectroscópicos fueron coincidentes con los obtenidos en el apartado **4.3.7.** (pág. 255).

4.3.9.- OBTENCIÓN DE LOS TOSILATOS 43, 44 Y 45.

7,8-Dihidro-2-(metiltio)-7-[(*p*-toluensulfonyl)oximetil]quinazolin-5(6*H*)-ona (43).



Sobre una disolución del alcohol **40** (0.10 g, 0.44 mmol) en piridina seca (5 mL) se adicionó ClTs (0.42 g, 2.2 mmol) a 0°C. La disolución así obtenida se agitó a esta temperatura y bajo atmósfera de argón durante 16 horas.

A continuación la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de agua-hielo, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂O (3 × 15 mL). Posteriormente, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y tras concentrar a sequedad se obtuvo un residuo aceitoso marrón que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:2) para dar el tosilato **43** como un sólido blanco (0.11 g, 62%).

Punto de fusión= 110-112°C.

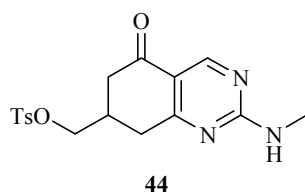
IR (film): ν_{\max} = 2928, 1690, 1635, 1360, 1295 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.93 (s, 1H, H₄); 7.78 (d, J = 8.2, 2H, C₂+C₆); 7.36 (d, J = 8.2, 2H, C₃+C₅); 4.13-4.00 (m, 2H, -OCH₂-); 3.11-3.04 (dd, J = 2.7, 17.5, 1H, 1H₈); 2.92-2.82 (dd, J = 10.2, 17.7, 1H, 1H₆); 2.75-2.67 (m, 1H, 1H₈); 2.65-2.60 (m, 1H₈); 2.60 (s, 3H, -SCH₃); 2.47 (s, 3H, -CH₃); 2.50-2.41 (m, 1H, 1H₇).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 194.5 (C₅); 178.1 (C₂); 169.8 (C_{8a}); 156.7 (C₄); 145.7 (C₄); 132.8 (C₁); 130.4 (C₂+C₆); 128.3 (C₃+C₅); 121.1 (C_{4a}); 71.9 (-OCH₂-); 40.9 (C₆); 34.6 (C₈); 33.5 (C₇); 22.1 (-CH₃); 14.8 (-SCH₃).

EM (IQ): m/z = 379.2 (MH⁺, 5%), 207.1 (100), 191.2 (8), 161.1 (20).

7,8-Dihidro-2-(metilamino)-7-[(*p*-toluensulfonil)oximetil]quinazolin-5(6*H*)-ona (44).



El tosilato **44** fue obtenido a partir del alcohol **41** siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de **43** (pág. 260), y purificado por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:2) obteniéndose en forma de sólido blanco con un 62% de rendimiento.

Punto de fusión= 152-154°C.

IR (film): ν_{\max} = 3260, 2944, 1864, 1678, 1587, 1356, 1177 cm^{-1} .

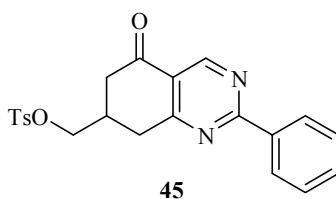
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8.82-8.70 (s, 1H, H₄); 7.50 (d, J = 7.9, 2H, H₂+H₆); 7.32 (d, J = 8, 2H, H₃+H₅); 6.50 (s.a., 1H, -NH-CH₃); 4.04-4.00 (m, 2H, -OCH₂-); 3.02 (d, J = 4.8, 3H, -NH-CH₃); 2.78-2.47 (m, 4H, H₆, H₈); 2.42 (s, 3H, -CH₃); 2.36-2.27 (m, 1H, H₇).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 194.8 (C₅); 172.3+171.3 (C_{8a}); 163.8 (C₂); 159.7+159.1 (C₄); 145.6 (C_{4'}); 132.9 (C_{1'}); 130.4 (C₂+C₆); 128.3 (C₃+C₅); 116.8 (C_{4a}); 72.3 (-OCH₂-); 40.6 (C₆); 34.7 (C₈); 33.7 (C₇); 28.9 (-NHCH₃); 22.1 (-CH₃).

EM (IE): m/z = 361.1 (M⁺, 57%), 175.9 (100).

Análisis elemental. Calculado para C₁₇H₁₉N₃O₄S 1.15 H₂O: C, 53.43; H, 5.62; N, 11.00; S, 8.39. Encontrado: C, 53.83; H, 5.40; 10.65; S, 8.21.

7,8-Dihidro-2-fenil-7-[(*p*-toluensulfonil)oximetil]quinazolin-5(6*H*)-ona (45).



El tosilato **45** fue preparado a partir del alcohol **42** siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de **43** (pág. 260). El sulfonato **45** fue purificado por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:2) obteniéndose en forma de sólido blanco con un 88% de rendimiento.

Punto de fusión= 169-170°C.

IR (film): ν_{\max} = 3836, 3744, 1685, 1570, 1419, 1355, 1176 cm^{-1} .

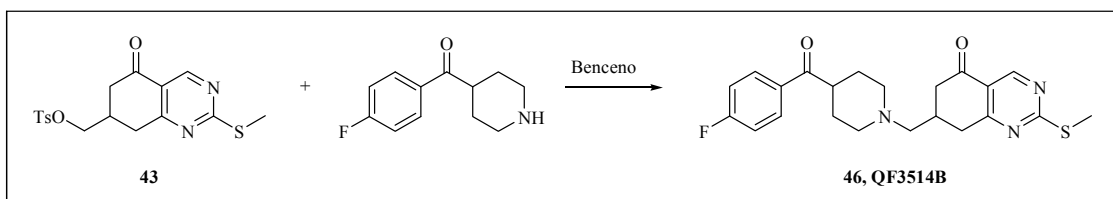
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 9.22 (s, 1H, H₄); 8.53-8.50 (m, 2H, H₂, H₆); 7.81 (d, J = 8.3, 2H, H₂, H₆); 7.55-7.48 (m, 3H, H₃, H₄, H₅); 7.36 (d, J = 8.2, 2H, H₃, H₅); 4.17-4.06 (m, 2H, -OCH₂-); 3.28-3.20 (m, 1H, 1H₆); 3.06-2.96 (m, 1H, 1H₆); 2.82-2.68 (m, 2H, H₈); 2.57-2.48 (m, 1H, H₇); 2.44 (s, 3H, -CH₃).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 194.8 (C₅); 170.1 (C_{8a}); 167.5 (C₂); 157.2 (C₄); 145.7 (C₄); 136.9 (C₁); 132.9 (C₁); 132.5 (C₄); 130.5 (C₂+C₆); 129.6 (C₃+C₅); 129.2 (C₂+C₆); 128.3 (C₃+C₅); 123.1 (C_{4a}); 72.1 (-OCH₂-); 41.1 (C₆); 34.9 (C₈); 33.7 (C₇); 22.1 (-CH₃).

EM (IE): m/z = 408 (M⁺, 50%), 236 (65), 223 (100).

4.3.10.- DESPLAZAMIENTO NUCLEOFÍLICO DEL TOSILATO POR AMINAS: OBTENCIÓN DE LAS AMINOBUTIROFENONAS 46, 47 Y 48.

7,8-Dihidro-7-[(4-(4-fluorobenzoyl)piperidinil)metil]-2-(metiltio)quinazolin-5(6H)-ona (46, QF3514B).



A una disolución de tosilato **43** (50 mg, 0.14 mmol) en benceno anhidro (5 mL) se añadió 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina (60 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción así obtenida se calentó a temperatura de reflujo durante 48 horas. A continuación se añadió más 4-fluorobenzoylpiperidina (14.5 mg, 0.07 mmol, 0.5 eq.) y benceno (2 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas más.

Una vez transcurridas las 55 horas, se eliminó a presión reducida el disolvente para obtener un crudo de reacción marrón oscuro que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 2:1) y cromatografía preparativa (AcOEt:Hex 3:1 y 1:1) para dar la amina **46** como un sólido marrón claro (15 mg, 25%).

Punto de fusión= 155-157°C.

IR (film): ν_{\max} = 2926, 1681, 1621, 1175 cm^{-1} .

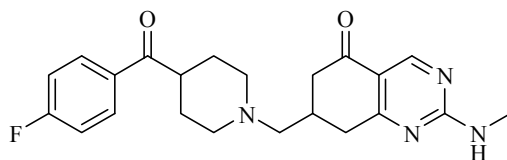
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8.95 (s, 1H, H_4); 7.96 (dd, J = 5.4, 8.9, 2H, H_2 , H_6); 7.13 (t, J = 8.6; 2H, H_3 , H_5); 3.24-3.14 (m, 2H, 1H_6 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH}$); 2.91-2.79 (m, 3H, $1\text{H}_6+\text{H}_7+1\text{H}_8$); 2.75 (dd, J = 9.4, 17.8, 1H, 1H_8); 2.62 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$); 2.50-2.32 (m, 4H, CH_2NRR , $\text{N}(\text{HCH-CH}_2)\text{CH}$, $\text{N}(\text{HCH-CH}_2)\text{CH}$); 2.22-2.09 (m, 2H, $\text{N}(\text{HCH-CH}_2)\text{CH}$, $\text{N}(\text{HCH-CH}_2)\text{CH}$); 1.83-1.81 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 200.9 (CO); 196.0 (C_5); 177.3 (C_2); 170.9 (C_{8a}); 168.0 (d, J = 255, C_4); 156.2 (C_4); 132.5 (C_1); 130.8 (d, 2C, J = 9.1, C_2+C_6); 121.3 (C_{4a}); 115.8 (d, 2C, J = 22.2, C_3+C_5); 63.1 (CH_2NRR), 53.9 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$); 53.5 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$); 43.5 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH}$); 42.9 (C_6); 36.6 (C_8); 31.5 (C_7); 28.9 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$); 28.8 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$); 14.4 ($-\text{SCH}_3$).

EM (IQ): $m/z=414.2$ (MH^+ , 28%).

Análisis elemental. Calculado para $C_{22}H_{24}FN_3O_2S \cdot 0.4C_3H_8O \cdot 0.2H_2O$: C, 63.16; H, 6.31; N, 9.53; S, 7.27. Encontrado: C, 63.20; H, 6.28; N, 9.72; S, 7.10.

7,8-Dihidro-7-[(4-(4-fluorobenzoi)l)piperidinil]metil]-2-(metilamino)quinazolin-5(6H)-ona (47, QF3524B).



47, QF3524B

La aminocetona **47** fue preparada por calefacción durante 28 h a partir del tosilato **44** siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de **46** (pág. 263), y purificada por cromatografía preparativa (AcOEt:Hex 1:1) obteniéndose en forma de sólido beige con un 50% de rendimiento.

Punto de fusión= 191-192°C.

IR (film): ν_{\max} = 3290, 2942, 1674, 1621, 1590, 1288 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8.78+8.88 (2s, 1H, H_4); 7.96 (dd, J = 5.4, J = 8.8, 2H, H_2 , H_6); 7.13 (t, J = 8.6, 2H, H_3 , H_5); 5.85 (s.a., 1H, $-\text{NH}-\text{CH}_3$); 3.16 (dd, J = 7.8, J = 15.0, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 3.08 (d, J = 5.1, 3H, $-\text{NH}-\text{CH}_3$); 3.03-2.88 (m, 3H, H_6 , H_7 , H_8); 2.74-2.61 (m, 2H, H_6 , H_8); 2.37 (s.a., 3H, HCHNRR , $\text{N}(\text{HCH}-\text{CH}_2)\text{CH}$, $\text{N}(\text{HCH}-\text{CH}_2)\text{CH}$); 2.33-2.24 (dd, J = 10.5, J = 16.4, 1H, HCHNRR); 2.20-2.06 (m, 2H, $\text{N}(\text{HCH}-\text{CH}_2)\text{CH}$, $\text{N}(\text{HCH}-\text{CH}_2)\text{CH}$); 1.82 (s.a, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$, $\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 201.54 (CO); 195.8 (C_5); 173.8+173.7 (C_{8a}); 166.1 (d, J = 254.5, C_4); 163.9 (C_2); 158.9 (C_4); 132.8 (d, J = 3.0, 1C, C_1); 131.2 (d, 2C, J = 8.5, C_2 + C_6); 130.2 (C_{4a}); 116.2 (d, 2C, J = 21.8, C_3 + C_5); 63.8 (CH_2NRR); 54.5 ($\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$), 53.8 ($\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$); 44.0 ($\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 43.2 (C_6); 37.6 (C_8); 31.4 (C_7); 29.3 ($\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$); 29.2 ($\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$); 28.9 ($-\text{NH}-\text{CH}_3$).

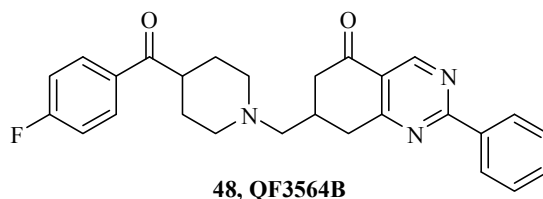
EM (IE): m/z = 220 (M^+ , 100%), 177 (3).

Hidrocloruro:

Punto de fusión >230°C.

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$: C, 49.26; H, 5.90; N, 10.44. Encontrado: C, 49.39; H, 6.02; N, 10.31.

7,8-Dihidro-7-[(4-(4-fluorobenzil)piperidinil)metil]-2-fenilquinazolin-5(6H)-ona (48, QF3564B).



La aminocetona **48** fue obtenida a partir del tosilato **45** por agitación a temperatura ambiente durante 4 días y calefacción a reflujo durante 28 h siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de **46** (pág. 263). La mezcla obtenida fue purificada por cromatografía preparativa en AcOEt obteniéndose la amina **48** en forma de sólido beige con un 10% de rendimiento.

Punto de fusión= 170-172°C.

IR (film): ν_{\max} = 1672, 1595, 1567, 1455 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 9.24 (s, 1H, H_4); 8.54-8.51 (m, 2H, H_2 , H_6); 7.96 (dd, J = 5.4, 8.9, 2H, H_2 , H_6); 7.54-7.47 (m, 3H, H_3 , H_4 , H_5); 7.13 (t, J = 8.6, 2H, H_3 , H_5); 3.38-3.31 (m, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$); 3.26-3.19 (m, 1H, H_6); 2.98-2.85 (m, 4H, H_6 , H_7 , H_8); 2.57-2.40 (m, 4H, CH_2NRR , $\text{N}(\text{HCH-CH}_2)\text{CH}$, $\text{N}(\text{HCH-CH}_2)\text{CH}$); 2.28-2.15 (m, 2H, $\text{N}(\text{HCH-CH}_2)\text{CH}$, $\text{N}(\text{HCH-CH}_2)\text{CH}$); 1.86-1.81 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 200.9 (CO); 196.3 (C_5); 171.1 (C_{8a}); 167.3 (C_2); 165.7 (d, J = 254.9, C_4); 156.6 (C_4); 136.7 (C_1); 132.4 (d, J = 3.2, 1C, C_1); 131.8 (C_4); 130.8 (d, 2C, J = 9.7, C_2 , C_6); 129.1 (C_3 , C_5); 128.7 (C_2 , C_6); 123.2 (C_{4a}); 115.8 (d, 2C, J = 21.9, C_3 , C_5); 63.1 (CH_2NRR); 53.8 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$); 53.5 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)\text{CH}$); 43.3 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH}$); 43.1 (C_6); 36.9 (C_8); 31.6 (C_7); 28.6 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH}$).

EM (IE): m/z = 234 (M^+ , 54%), 206 (86), 123 (100).

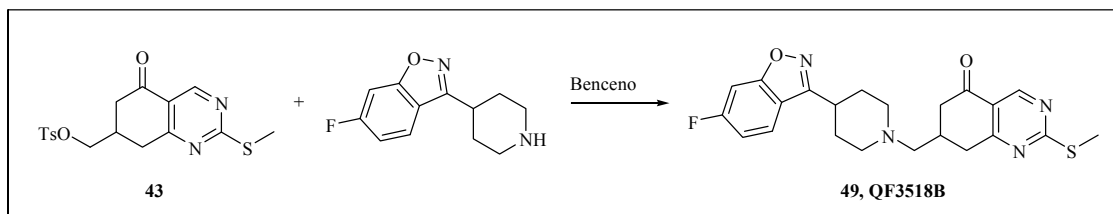
Hidrocloruro:

Punto de fusión >230°C.

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 3.4\text{SiO}_2\cdot 0.15\text{H}_2\text{O}$: C, 47.21; H, 4.01; N, 6.12. Encontrado: C, 47.49; H, 3.99; N, 5.83.

4.3.11.- DESPLAZAMIENTO NUCLEOFÍLICO DEL TOSILATO POR AMINAS:
OBTENCIÓN DE LAS AMINOBUTIROFENONAS 49, 50 Y 51.

7,8-Dihidro-7-[4-(6-fluorobenzisoxazol-3-il)piperidinil-1-il]metil]-2-(metiltio)-
quinazolin-5(6H)-ona (49, QF3518B).



Sobre una disolución del tosilato **43** (100 mg, 0.26 mmol) en benceno anhidro (3 mL) se añadió 4-(6-fluorobenzisoxazol-3-il)piperidina (120 mg, 0.53 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 69 horas.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se filtró a vacío y tras la evaporación a presión reducida del disolvente se obtuvo un aceite marrón oscuro (130 mg) que se purificó por cromatografía preparativa (AcOEt:Hex 1:5) para dar la amina **49** (22 mg) como un sólido aceitoso marrón claro con un 20% de rendimiento.

IR (NaCl): ν_{\max} = 3361, 2930, 1688, 1614, 1564, 1410 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8.95 (s, 1H, H₄); 7.68 (dd, J = 5.1, 8.7, 1H, H₄); 7.23 (dd, J = 2.1, 8.5, 1H, H₇); 7.07 (dt, J = 6.7, 8.8, 1H, H₅); 3.25-3.17 (m, 1H, -N(HCH-CH₂)CH-); 3.06-2.95 (m, 3H, -N(HCH-CH₂)CH-, -N(CH₂-CH₂)CH-); 2.88-2.73 (m, 2H, -CH₂-NRR); 2.61 (s, 3H, -SCH₃); 2.49-2.35 (m, 4H, H₇, -N(CH₂-CH₂)CH-, -N(CH₂-CH₂)2CH-); 2.27-2.22 (m, 2H, 1H₆, 1H₈); 2.04-2.02 (m, 4H, 1H₆, 1H₈, -N(CH₂-CH₂)CH-).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 196.4 (C₅); 177.7 (C₂); 171.3 (C_{8a}); 166.5 (d, J = 255, C₆); 163.9 (d, J = 13.6, C_{7a}); 161.4 (C₃); 156.6 (C₄); 123.0 (d, J = 11.0, C₄); 121.7 (C_{4a}); 117.7 (C_{3a}); 112.8 (d, J = 25.4, C₅); 97.5 (d, J = 26.5, C₇); 63.6 (-CH₂-NRR); 54.6 (N(CH₂-CH₂)CH); 54.3 (N(CH₂-CH₂)2CH); 43.4 (C₆); 37.0 (C₈); 34.9 (N(CH₂-CH₂)2CH); 31.9 (C₇); 30.9 (2C, N(CH₂-CH₂)2CH); 14.8 (-SCH₃).

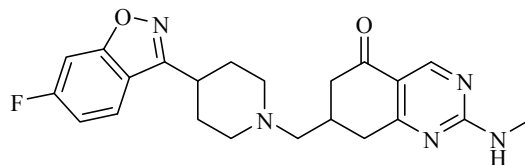
EM (IE): m/z = 426 (M⁺, 100%), 233 (26).

Hidrocloruro:

Punto de fusión = 224-225°C.

Análisis elemental. Calculado para $C_{22}H_{23}FN_4O_2S \cdot HCl \cdot 0.1H_2O$: C, 56.71; H, 5.26; N, 12.02; S, 6.88. Encontrado: C, 56.70; H, 4.97; N, 11.69; S, 6.83.

7,8-Dihidro-7-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidinil-1-il]metil]-2-(metilamino)-quinazolin-5(6H)-ona (50, QF3528B).



50, QF3528B

La aminocetona **50** fue preparada por calefacción durante 56 h a partir del tosilato **44** siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de **49** (pág. 267). La amina **50** fue purificada por cromatografía preparativa (AcOEt:Hex 1:2) obteniéndose en forma de sólido blanco con un 60% de rendimiento.

Punto de fusión= 190-191°C.

IR (film): ν_{\max} = 3261, 2944, 1678, 1599, 1411 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8.92+8.80 (2s, 1H, H_4); 7.70 (dd, J = 5.2, 8.4, 1H, H_4); 7.25 (dd, J = 2.1, 8.4, 1H, H_7); 7.07 (dt, J = 2.2, 8.8, 1H, H_5); 5.77 (s.a., 1H, $-\text{NH}-\text{CH}_3$); 3.09 (d, J = 5.1, 3H, $-\text{NH}-\text{CH}_3$); 3.07-2.99 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$); 2.80-2.64 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{NRR}$); 2.43 (s.a., 3H, $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$); 2.32 (dd, J = 10.6, 16.3, 1H, H_7); 2.22-2.04 (m, 6H, H_6 , H_8 , $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}-$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 195.8 (C_5); 173.7+173.6 (C_{8a}); 165.9 (d, J = 251, C_6); 164.0 (d, J = 13.6, C_{7a}); 162.8 (C_2); 161.5 (C_3); 159.5+159.0 (C_4); 124.3 (C_{4a}); 123.0 (d, J = 11.5, C_4); 117.7 (C_{3a}); 112.8 (d, J = 25.4, C_5); 97.8 (d, J = 26.5, C_7); 63.8 ($-\text{CH}_2-\text{NRR}$); 54.6 ($\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$); 54.3 ($\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$); 43.2 (C_6); 37.5 (C_8); 34.9 ($\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 31.0 (C_7); 30.9 ($\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$); 30.1 ($\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{CH}$); 28.9 ($-\text{NHCH}_3$).

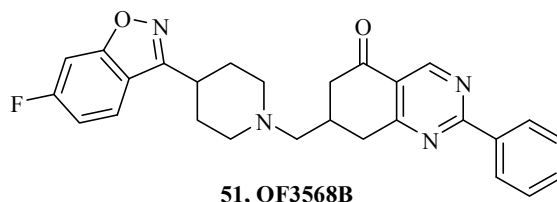
EM (IE): m/z = 409 (M^+ , 28%), 233 (100), 190 (27), 176 (18).

Hidrocloruro:

Punto de fusión >230°C.

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 50.97; H, 5.83; N, 13.51. Encontrado: C, 51.26; H, 5.74; N, 13.19.

7,8-Dihidro-7-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidinil-1-il]metil]-2-fenilquinazolin-5(6H)-ona (51, QF3568B).



La aminocetona **51** fue preparada por calefacción durante 72 horas a partir del tosilato **45** siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de **49** (pág. 267). La amina **51** fue purificada por cromatografía preparativa (AcOEt:Hex 1:3) obteniéndose en forma de sólido blanco con un 20% de rendimiento.

Punto de fusión= 179-181°C.

IR (film): ν_{\max} = 3256, 1674, 1652, 1581, 1350, 1290 cm^{-1} .

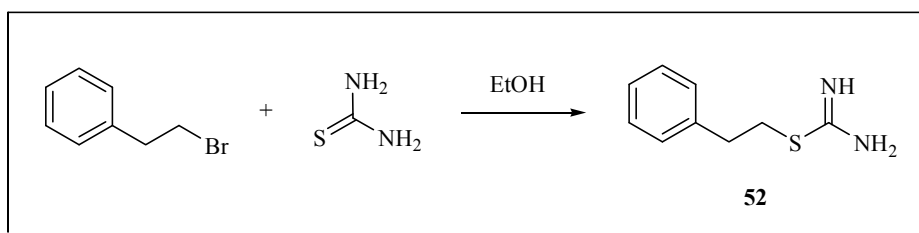
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 9.26 (s, 1H, H_4); 8.55-8.52 (m, 2H, H_2 , H_6); 7.73-7.68 (dd, J = 5.2, 8.5, 1H, H_4'); 7.55-7.50 (m, 3H, H_3 , H_4 , H_5); 7.24 (d, J = 2.1, 1H, H_7''); 7.09 (dt, J = 2.1, 8.7, 1H, H_5''); 3.42-3.34 (m, 1H, $-\text{N}(\underline{\text{HCH}}-\text{CH}_2)\text{CH}-$); 3.03-2.88 (m, 5H, $-\text{N}(\text{HCH}-\text{CH}_2)\text{CH}-$ - $\text{N}(\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2)\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NRR}$); 2.50 (dd, J = 4.1, 6.3, 4H, H_7 , $-\text{N}(\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2})\text{CH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$); 2.26-2.21 (m, 2H, 1H_6 , 1H_8); 2.09-2.06 (m, 4H, 1H_6 , 1H_8 , $-\text{N}(\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2})\text{CH}-$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 196.1 (C_5); 171.0 (C_{8a}); 166.9 (C_2); 164.1 (d, J = 255, C_6'); 163.9 (d, J = 13.6, $\text{C}_{7a''}$); 160.8 (C_3'); 156.7 (C_4); 136.7 (C_1'); 131.8 (C_4'); 129.1 ($\text{C}_3'+\text{C}_5'$); 128.7 ($\text{C}_2'+\text{C}_6'$); 123.2 (C_{4a}); 122.5(d, J = 11.0, C_4''); 117.2 ($\text{C}_{3a'}$); 112.8 (d, J = 25.4, C_5''); 97.5 (d, J = 26.5, C_7''); 63.1 ($-\text{CH}_2-\text{NRR}$); 54.0 ($\text{N}(\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2)\text{CH}$); 53.8 ($\text{N}(\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2)\text{CH}$); 43.1 (C_6); 36.9 (C_8); 34.1 ($\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 31.5 (C_7); 30.2 ($\text{N}(\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2})\text{CH}$); 29.7 ($\text{N}(\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2})\text{CH}-$).

EM (IE): m/z = 456 (M^+ , 23%), 233 (43), 220 (7), 190 (12).

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 69.66; H, 5.63; N, 12.04. Encontrado: C, 69.49; H, 5.74; N, 12.32.

4.3.12.- OBTENCIÓN DE S-(2-FENILETIL)ISOTIOUREA (52).



En un vial de microondas se preparó una suspensión de (2-bromoetil)benceno (130 μ L, 0.92 mmol), tiourea (50 mg, 0.66 mmol) y etanol (2 mL). A continuación la mezcla se irradió a 125°C mediante un reactor de microondas durante 15 minutos. Después de dejar enfriar el crudo de reacción a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el aceite resultante se lavó con hexano, precipitando un sólido blanco que fue purificado por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente CH₂Cl₂:MeOH (9:1) obteniéndose la isotiourea **52** como un sólido blanco (99 mg, 84%).

Punto de fusión= 96°C.

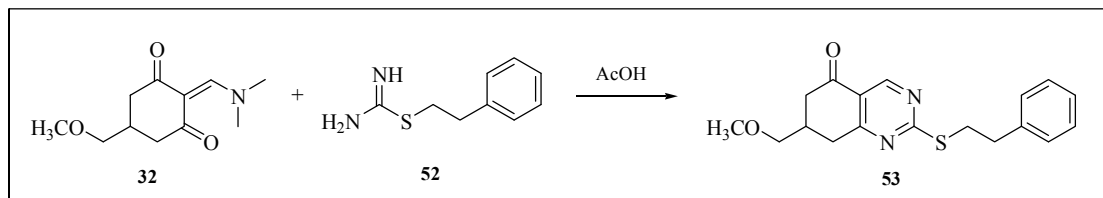
IR: ν_{\max} = 3176, 3061, 1655, 1637, 1421, 1265 cm⁻¹.

¹H-RMN (CD₃OD): δ = 8.95+8.79 (s, 1H, -NH); 7.35-7.22 (m, 5H, -Ph); 3.45 (t, J= 7.4, 2H, -CH₂-Ph); 3.34 (t, J= 11.9, 2H, -CH₂-S-).

¹³C-RMN (CD₃OD): δ = 171.5 (t, J= 4.6, S-C=NH); 138.3 (C₁); 128.6 (C₃+C₅); 128.4 (C₂+C₆); 126.8 (C₄); 34.2 (C₂); 32.4 (C₁).

EM (IQ): m/z = 181.0 (MH⁺, 100%), 104.9 (98).

4.3.13.- OBTENCIÓN DE 7,8-DIHI-DRO-2-(2-FENILETIL-1-TIO)-7-(METOXIMETIL)QUINAZOLIN-5(6H)-ONA (53).



A una disolución de la enaminona **32** (50 mg, 0.24 mmol) en ácido acético (4 mL) se añadió la isotiourea **52** (70 mg, 0.36 mmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 4 horas. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna en AcOEt:Hex (1:4) para dar la quinazolinona **53** como un aceite amarillo claro (49 mg, 62%).

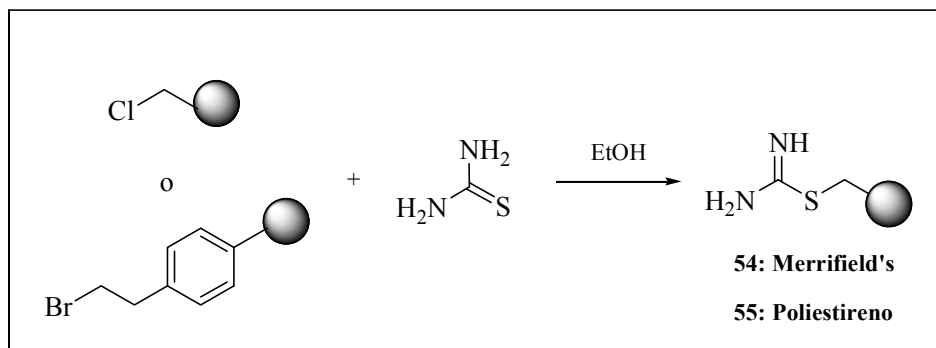
IR: ν_{\max} = 2925, 1686, 1560, 1536, 1405, 1291 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8.96 (s, 1H, H_4); 7.35-7.21 (m, 5H, -Ph); 3.46-3.39 (m, 4H, - OCH_2 -, - S-CH_2); 3.36 (s, 3H, - OCH_3); 3.07-3.04 (m, 3H, 1 H_6 -, - CH_2 -Ph); 2.97-2.93 (m, 1H, 1 H_6); 2.79-2.74 (m, 1H, H_7); 2.55-2.50 (m, 2H, H_8).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 195.8 (C_5); 176.7 (C_{8a}); 170.8 (C_2); 16.2 (C_4); 140.1 (C_1); 128.6 (2C, C_3 + C_5); 128.5 (2C, C_2 + C_6); 126.5 (C_4); 121.2 (C_{4a}); 75.5 (- CH_2 -); 59.1 (- OCH_3); 41.4 (C_6); 35.6 (C_8); 34.9 (C_7); 33.9 (CH_2 -Ph); 32.5 (S-CH_2 -).

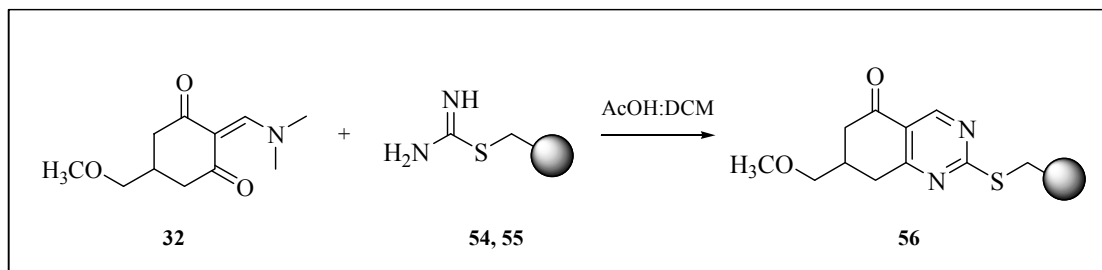
EM (IQ): m/z = 329.1 (MH^+ , 100%), 225.0 (28), 193.0 (16).

4.3.14.- MÉTODO GENERAL DE ACOPLAMIENTO DE TIOUREA CON LAS RESINAS: FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS TIOUREA-RESINA 54 Y 55.



En un vial de microondas se preparó una suspensión de la resina elegida (Merrifield's: 0.5 g, 0.38 mmol, loading: 1.3 mmol/g o Poliestireno: 0.5 g, 0.38 mmol, loading: 1.2 mmol/g) y tiourea (122 mg, 1.6 mmol) en el seno de etanol (5 mL) la cual se irradió a 125°C en un reactor de microondas a una potencia de 100W durante 15 minutos. A continuación, tras dejar que alcanzase temperatura ambiente, la suspensión fue filtrada y la resina lavada en el filtro secuencialmente con CH₂Cl₂ (2 × 5 mL), MeOH (2 × 5 mL) y DMF (2 × 5 mL), y seguidamente el complejo tiourea-resina (**54** o **55**) fue cuidadosamente secado con ayuda de la succión del vacío para su utilización inmediata en la siguiente etapa de la ruta sintética.

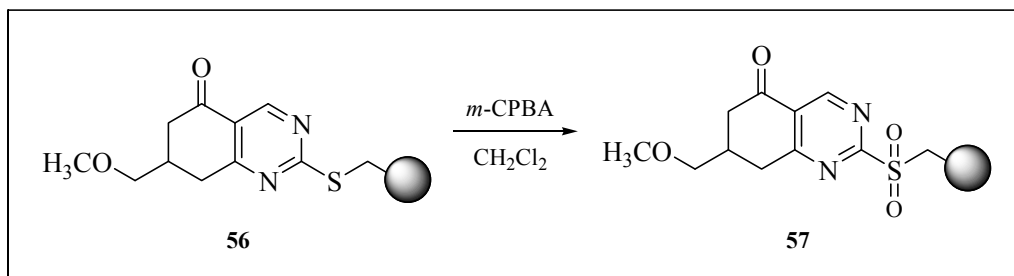
4.3.15.- MÉTODO GENERAL DE CICLACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL COMPLEJO QUINAZOLINONA-RESINA **56**.



En un vial de microondas se preparó una disolución de enaminona **32** (0.25g, 1.2 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂:AcOH (9:1 v/v, 4 mL), sobre la que se añadió el complejo **54** o **55** (0.5 g, 0.6 mmol). La suspensión así obtenida fue irradiada en un aparato de microondas a 100 °C (potencia máxima: 100 W) durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada a través de un filtro de polipropileno en donde fue secuencialmente lavado con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) y MeOH (3 × 10 mL), y el complejo quinazolinona-resina **56** cuidadosamente secado con ayuda de la succión del vacío y conservado en frío hasta su posterior uso.

El filtrado fue recolectado, evaporado a presión reducida y el residuo fue redissuelto en diclorometano; la disolución obtenida fue lavada con NaHCO₃ al 10% (3 x 20 mL), secada con Na₂SO₄ anhidro y filtrada para dar lugar, tras eliminación del disolvente a presión reducida, a un 50% del producto de partida, la enaminona **32** (0.12 g) como un sólido amarillo claro.

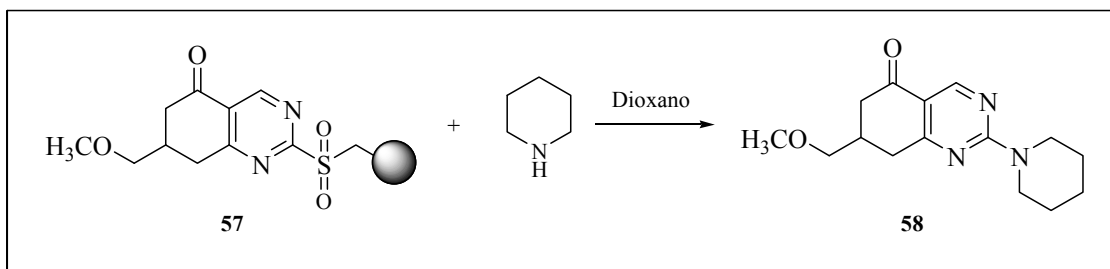
4.3.16.- MÉTODO GENERAL DE ACTIVACIÓN DEL GRUPO TIOÉTER EN EL COMPLEJO QUINAZOLINONA-RESINA: OBTENCIÓN DE LA SULFONA 57.



En un vial de 10 mL se preparó una suspensión del complejo **56** (0.5 g, 0.6 mmol) en diclorometano (4 mL), sobre la que se añadió *m*-CPBA (0.1 g, 0.36 mmol). El vial de reacción se agitó vigorosamente en un aparato de PLS durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción fue filtrada a vacío y, en el filtro, cuidadosamente lavada con CH₂Cl₂ (2 × 5 mL), MeOH (2 × 5 mL) y DMF (2 × 5 mL). Finalmente, la sulfona **57** obtenida fue secada en el filtro con ayuda de la succión del vacío y guardada en la nevera hasta su posterior utilización.

4.3.17.- MÉTODO GENERAL DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN EL COMPLEJO QUINAZOLINONA-RESINA: OBTENCIÓN DE LAS QUINAZOLINONAS SUSTITUIDAS EN POSICIÓN 2.

7,8-Dihidro-7-(metoximetil)-2-(piperidin-1-il)quinazolin-5(6H)-ona (58).



En un vial de 10 mL se preparó una suspensión del complejo **57** (0.5 g, 0.6 mmol) en dioxano anhidro (3 mL) sobre la que se añadió piperidina (0.18 mL, 1.8 mmol). La mezcla de reacción fue agitada en un aparato de PLS a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la resina fue filtrada a vacío y lavada con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) y MeOH (3 × 10 mL), y la combinación de las fases orgánicas fue evaporada a presión reducida. El residuo aceitoso obtenido purificado por cromatografía preparativa en AcOEt:Hex 1:2 dando lugar a la quinazolinona **58** (81 mg) como un sólido blanco con un 49% de rendimiento en cuatro etapas.

Punto de fusión= 53-55°C.

IR: ν_{\max} = 2924, 2854, 1650, 1580, 1520, 1280 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.82 (s, 1H, H₄); 3.92-3.89 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂); 3.39 (d, J = 5.5, 2H, CH₂-OCH₃); 3.36 (s, 3H, -OCH₃); 2.93 (dd, J = , 1H, H₈); 2.70-2.62 (m, 2H, H₇, 1H₈); 2.47-2.42 (m, 2H, H₆); 1.64-1.60 (m, 6H, N(CH₂-CH₂)₂CH₂).

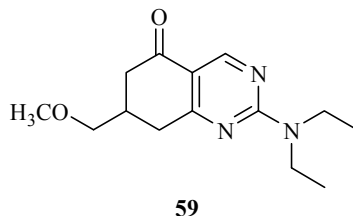
¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 194.9 (C₅); 172.1 (C_{8a}); 161.4 (C₂); 158.4 (C₄); 115.4 (C_{4a}); 75.9 (CH₂-OCH₃); 58.9 (-OCH₃); 45.0 (2C, N(CH₂-CH₂)₂); 41.2 (C₆); 35.5 (C₈); 34.0 (C₇); 25.9 (2C, N(CH₂-CH₂)₂); 24.7 (N(CH₂-CH₂)₂CH₂).

EM (IQ): m/z = 276.2 (MH⁺, 100%), 260.2 (7), 246.1 (8).

Análisis elemental. Calculado para C₁₅H₂₁N₃O₂·0.25 H₂O: C, 64.38 ; H, 7.74; N, 15.01. Encontrado: C, 64.63; H, 7.89; N, 14.76.

Del mismo modo se obtuvieron las quinazolinonas **59-63**.

2-(Dietilamino)-7,8-dihidro-7-(metoximetil)quinazolin-5(6H)-ona (59).



Rendimiento= 45% (aceite amarillo).

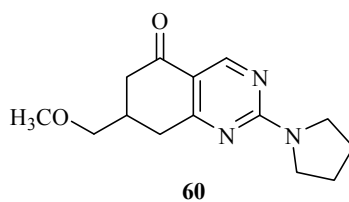
IR: ν_{\max} = 2928, 1671, 1578, 1542, 1523, 1289 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8.84 (s, 1H, H₄); 3.69 (c, J = 7.0, 4H, N(CH₂-CH₃)₂); 3.39 (dd, J = 5.6, 1.6, 2H, CH₂-OCH₃); 3.36 (s, 3H, -OCH₃); 2.89 (dd, J = 1.8, 4.3, 1H, 1H₈); 2.71-2.62 (m, 2H, H₇, 1H₈); 2.48-2.33 (m, 2H, H₆); 1.21 (c, J = 7.0, 6H, N(CH₂-CH₃)₂).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 195.2 (C₅); 172.1 (C_{8a}); 161.3 (C₂); 158.4 (C₄); 115.5 (C_{4a}); 75.9 (CH₂-OCH₃); 59.0 (-OCH₃); 42.3 (2C, N(CH₂-CH₃)₂); 41.2 (C₆); 35.7 (C₈); 34.1 (C₇); 29.7 (2C, N(CH₂-CH₃)₂).

EM (IQ): m/z = 264.2 (MH⁺, 100%), 248.2 (14), 234.1 (10).

7,8-Dihidro-7-(metoximetil)-2-(pirrolidin-1-il)quinazolin-5(6H)-ona (60).



Rendimiento= 42% (sólido beige).

Punto de fusión= 61°C.

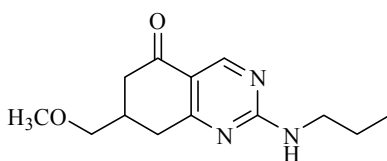
IR: ν_{\max} = 2921, 2870, 1678, 1577, 1542, 1520, 1480, 1424 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8.86 (s, 1H, H₄); 3.69-3.62 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂); 3.39 (d, J = 5.5, 2H, CH₂-OCH₃); 3.36 (s, 3H, -OCH₃); 2.93 (ddd, J = 1.8, 4.3, 1H, 1H₈); 2.77-2.64 (m, 2H, H₇, 1H₈); 2.48-2.43 (m, 2H, H₆); 2.01 (q, 4H, J = 3.8, N(CH₂-CH₂)₂).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 195.2 (C₅); 172.1 (C_{8a}); 160.3 (C₂); 158.4 (C₄); 115.7 (C_{4a}); 75.9 (CH₂-OCH₃); 59.0 (-OCH₃); 47.1 (N(CH₂-CH₂)); 46.9 (N(CH₂-CH₂)); 41.2 (C₆); 35.5 (C₈); 34.1 (C₇); 25.3 (N(CH₂-CH₂)); 25.2 (N(CH₂-CH₂)).

EM (IQ): m/z = 262.2 (MH⁺, 100%), 232.1 (8).

7,8-Dihidro-7-(metoximetil)-2-(propilamino)quinazolin-5(6H)-ona (61).



61

Rendimiento= 33% (aceite anaranjado).

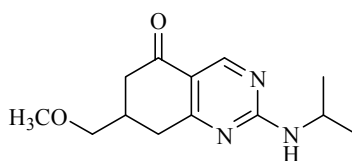
IR: ν_{\max} = 3247, 2920, 2850, 1673, 1575, 1525, 1286 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8.88-8.79 (s, 1H, H₄); 5.73-5.65 (s, 1H, -NH-R); 3.47 (q, J= 6.5, 2H, -NH-CH₂-); 3.40 (d, J= 5.1, H, 2H, -CH₂O-); 3.36 (s, 3H, -OCH₃); 2.99-2.73 (m, 2H, H₇, 1H₈); 2.67 (dd, J= 1.5, 12.8, 1H, 1H₈); 2.52-2.44 (m, 2H, H₆); 1.65 (q, J= 7.3, 2H, -NH-CH₂-CH₂-CH₃); 0.99 (t, J= 7.4, 3H, -CH₃).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 195.4 (C₅); 172.2 (C_{8a}); 161.4 (C₂); 158.5 (C₄); 115.7 (C_{4a}); 75.7 (-CH₂-OCH₃); 59.0 (-OCH₃); 43.3 (-NH-CH₂-CH₂-CH₃); 41.2 (C₆); 35.5+35.0 (C₈); 33.8 (C₇); 29.7 (-NH-CH₂-CH₂-CH₃); 11.3 (-CH₃).

EM (IQ): m/z = 250.2 (MH⁺, 100%), 234.2 (4), 220.1 (6).

7,8-Dihidro-2-(isopropilamino)-7-(metoximetil)quinazolin-5(6H)-ona (62).



62

Rendimiento= 33% (aceite amarillo claro).

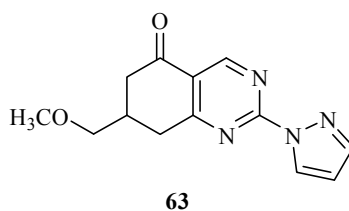
IR: ν_{\max} = 3234, 2923, 1671, 1577, 1523, 1286 cm^{-1} .)

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8.88-8.79 (s, 1H, H₄); 5.55-5.48 (s, 1H, -NH-R); 4.26 (dt, J= 13.1, 6.5, 1H, -NH-CH-(CH₃)₂); 3.39 (d, J= 5.2, 2H, -CH₂O-); 3.36 (s, 3H, -OCH₃); 2.98-2.74 (m, 2H, H₇, 1H₈); 2.67 (dd, J= 1.5, 12.8, 1H, 1H₈); 2.54-2.36 (m, 2H, H₆); 1.26 (d, J= 6.5, 6H, 2x-CH₃).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 195.9 (C₅); 172.1 (C_{8a}); 162.1 (C₂); 159.2 (C₄); 116.3 (C_{4a}); 75.7 (CH₂-OCH₃); 59.0 (-OCH₃); 43.2 (-NH-CH-(CH₃)₂); 41.2 (C₆); 35.2+35.0 (C₈); 33.8 (C₇); 22.7 (2C, (-NH-CH-(CH₃)₂)).

EM (IQ): m/z = 250.2 (MH⁺, 100%), 234.1 (21).

7,8-Dihidro-7-(metoximetil)-2-(pirazol-1-il)quinazolin-5(6H)-ona (63).



Rendimiento= 44% (sólido beige).

Punto de fusión= 111°C.

IR: ν_{\max} = 3134, 2922, 1687, 1585, 1556, 1487, 1419 cm^{-1} .

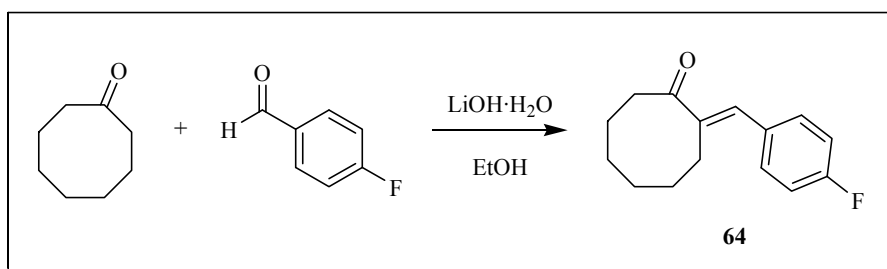
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 9.14 (s, 1H, H₄); 8.66 (s, 1H, H₃-pirazol); 7.92 (t, J= 1.4, 1H, H₃-pirazol); 7.18 (s, 1H, H₅-pirazol); 3.47 (t, J= 4.4, 2H, -CH₂O-); 3.37 (s, 3H, -OCH₃); 3.22 (dd, J= 4.7, 18.0, 1H, 1H₈); 3.07 (dd, J= 10.2, 16.7, 1H, 1H₇); 2.83 (dd, J= 1.5, 12.7, 1H, 1H₈); 2.63-2.55 (m, 2H, H₆).).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 193.8 (C₅); 172.6 (C_{8a}); 157.8 (C₄); 154.7 (C₂); 135.8 (C₃-pirazol); 130.2 (C₅-pirazol); 122.4 (C₄-pirazol); 115.8 (C_{4a}); 74.4 (CH₂-OCH₃); 58.1 (-OCH₃); 40.4 (C₆); 34.1 (C₈); 32.8 (C₇).).

EM (IQ): m/z = 259.2 (MH⁺, 100%).

4.4.- PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE LA BLONANSERINA

4.4.1.- OBTENCIÓN DE 2-(4-FLUOROBENCILIDEN)CICLOOCTANONA (64).



Sobre una disolución de ciclooctanona (0.25 g, 2.0 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió LiOH·H₂O (8.5 mg, 0.2 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente 10 minutos. A continuación, se adicionó gota a gota 4-fluorobenzaldehído (0.21 mL, 2.0 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo se redisolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y tras eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna en AcOEt:Hex (1:20) aislándose la cetona α,β-insaturada **64** como un sólido amarillo pálido (0.42 mg, 90%).

Punto de fusión= 69°C.

IR: ν_{\max} = 2917, 2854, 1671, 1606, 1503, 1220 cm⁻¹.

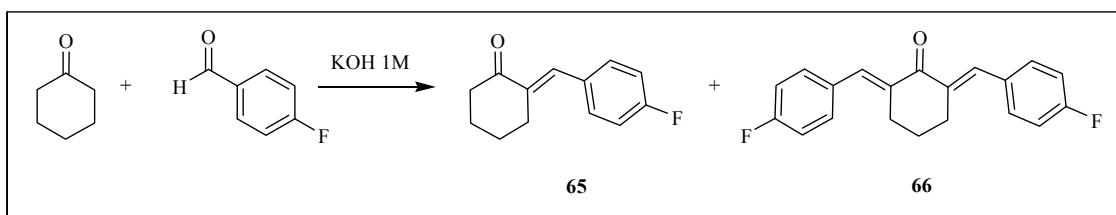
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7.41 (s, 1H, CH=Ph); 7.39-7.33 (m, 2H, H₃, H₅); 7.09-7.03 (m, 2H, H₂, H₆); 2.72 (dt, J = 5.8, 6.5, 4H, H₃, H₈); 1.86-1.51 (m, 8H, H₄, H₅, H₆, H₇).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 207.1 (C₁); 162.6 (d, J = 249, C₄); 140.1 (C₂); 135.2 (-CH=Ph); 132.0 (d, J = 3.4, C₁); 131.5+131.4 (2C, C₂+C₆); 115.6+115.3 (2C, C₃+C₅); 39.1 (C₈); 29.9 (C₃); 29.6 (C₄); 26.4 (C₅); 25.8 (C₆); 25.3 (C₇).

EM (IE): m/z = 232.2 (M⁺, 100%), 153.1 (95), 148.1 (72), 133.1 (54), 122.1 (54).

Análisis elemental. Calculado para C₁₅H₁₇FO: C, 77.56; H, 7.38. Encontrado: C, 77.54; H, 7.78.

4.4.2.- OBTENCIÓN DE LAS BENCILIDEN ALCANONAS 65 Y 66.



Una solución acuosa de KOH 1M (4.4 mL) fue adicionada gota a gota sobre una suspensión de 4-florobenzaldehído (1.1 mL, 10 mmol) y ciclohexanona (0.98 g, 10 mmol). La mezcla fue agitada a 65°C durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se acidificó hasta pH 3 con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL). La combinación de la fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y, tras evaporación del disolvente orgánico, el aceite amarillo obtenido se purificó por cromatografía en columna en AcOEt:Hex (1:10) obteniéndose el derivado α,β-insaturado **65** como un sólido ceroso amarillo (0.9 g, 50%), así como el bisbencilidén derivado **66** como un sólido cristalino amarillo intenso (0.15 g, 10%), ambos identificados y caracterizados por sus datos físicos y espectroscópicos.

2-(4-Florobenciliden)ciclohexanona (65).

IR: ν_{\max} = 2936 2869, 1677, 1598, 1506, 1222 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7.44 (s, 1H, CH=Ph); 7.41-7.33 (m, 2H, H₃, H₅); 7.10-7.02 (m, 2H, H₂, H₆); 2.78 (dt, J = 2.2, 6.6, 2H, H₆); 2.52 (t, J = 6.6, 2H, H₃); 1.95-1.87 (m, 2H, H₅); 1.80-1.73 (m, 2H, H₄).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 201.4 (C₁); 163.1 (d, J = 250, C₄); 136.3 (C₂), 134.4 (-CH=Ph), 132.3+132.1 (2C, C₂+C₆); 131.7 (d, J = 3.4, C₁); 115.5+115.3 (2C, C₃+C₅); 40.2 (C₆); 28.8 (C₄); 23.8 (C₃); 23.3 (C₅).

EM (IQ): m/z = 205.0 (MH⁺, 100%), 185.0 (38), 161.0 (29), 109.0 (84).

2,6-Bis(4-fluorobenciliden)ciclohexanona (66).

Punto de fusión= 149-150°C.

IR: ν_{\max} = 2933, 1660, 1607, 1600, 1566, 1506, 1220, 1156 cm^{-1} .

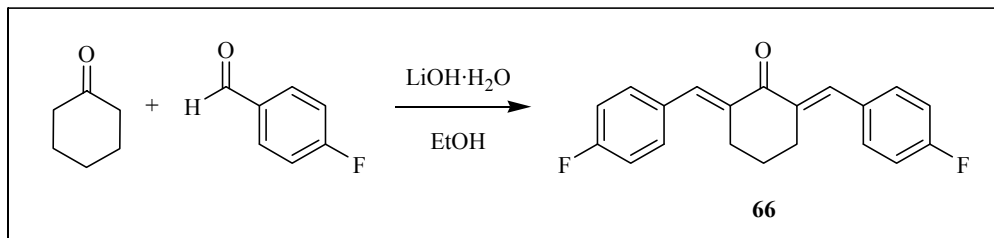
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7.75 (s, 2H, 2 \times $\text{CH}=\text{Ph}$), 7.47-7.43 (m, 4H, 2 \times H_3, H_5), 7.13-7.07 (m, 4H, 2 \times H_2, H_6), 2.88 (dt, J = 2.0, 6.4, 4H, H_3, H_5), 1.85-1.79 (m, 2H, H_4).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 189.9 (C_1); 162.6 (2C, d, J = 250, 2 \times C_4); 135.8 (2C, C_2+C_6); 135.7+135.6 (2C, 2 \times $-\text{CH}=\text{Ph}$); 132.3+132.2 (4C, 2 \times C_2+C_6); 132.0 (2C, d, J = 3.4, 2 \times C_1); 115.6+115.4 (4C, 2 \times C_3+C_5); 28.8 (2C, C_3+C_5); 22.9 (C_4).

EM (IQ): m/z = 310.9 (MH^+ , 99%), 204.9 (77), 125.0 (74), 109.0 (100).

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}$: C, 77.40; H, 5.20. Encontrado: C, 77.64; H, 5.54.

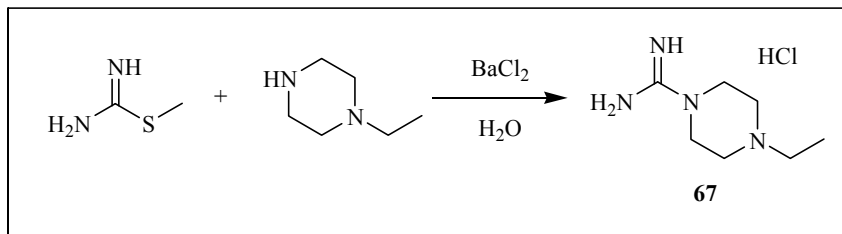
4.4.3.- OBTENCIÓN DE LA 2,6-BIS(4-FLUOROBENCILIDEN)CICLOHEXANONA (66).



Aplicando la metodología descrita en el apartado 4.4.1. (pág. 285) a la ciclohexanona, se obtuvo la cetona 66 como único producto de reacción con un 50% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos anteriormente en el apartado 4.4.2. (pág. 286).

4.4.4.- OBTENCIÓN DE HIDROCLORURO DE 4-ETILPIPERAZINA-1-CARBOXAMIDINA (67).



Una disolución de *S*-metil isotiourea (13.9 g, 0.1 mol) y *N*-etilpiperazina (12.7 mL, 0.1 mmol) en H₂O (40 mL) se reflujo a 100°C durante 5 minutos. A continuación, tras dejar enfriar a temperatura ambiente la reacción, se añadieron 25 mL de una disolución acuosa de BaCl₂ y se volvió a calentar a reflujo durante 1 hora más. Transcurrido este tiempo, la reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío obteniéndose un sólido beige que fue purificado por recristalización en EtOH dando lugar a la amidina **67** (19 g) como un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo.

Punto de fusión (HCl) >230°C.

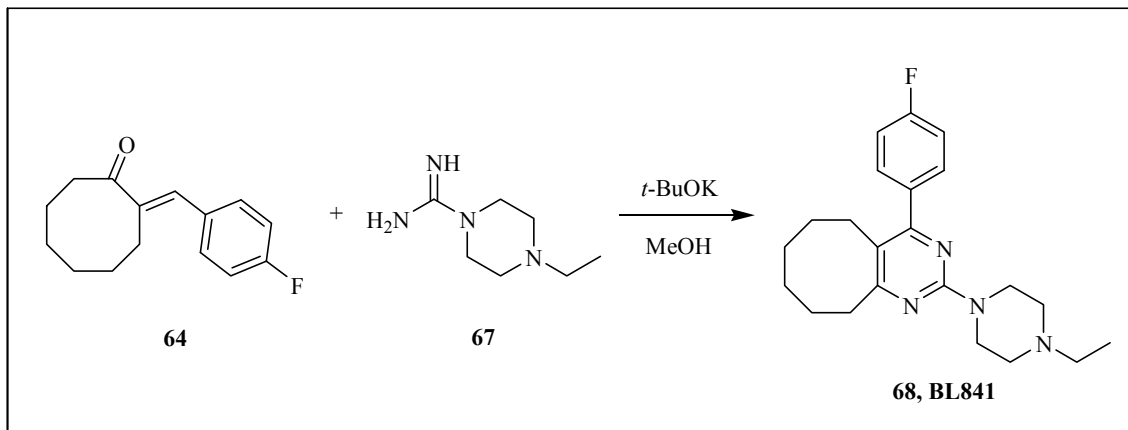
IR: ν_{\max} = 3052, 2824, 1663, 1605, 1075 cm⁻¹.

¹H-RMN (CD₃OD): (HCl) δ = 3.39 (t, 4H, J = 5.2, N(CH₂-CH₂)₂N); 2.45 (t, 4H, J = 5.5, N(CH₂-CH₂)₂N); 2.47 (d, 2H, J = 7.1, -N-CH₂-CH₃), 1.03 (t, 3H, J = 7.1, -N-CH₂-CH₃).

¹³C-RMN (CD₃OD): (HCl) δ = 156.8 (C₁); 51.6 (-CH₂-CH₃); 51.4 (N(CH₂-CH₂)₂N); 44.7 (N(CH₂-CH₂)₂N); 10.5 (-CH₂-CH₃).

EM (IQ): (HCl) m/z = 157.1 (MH⁺, 7%), 140.1 (17), 115.1 (100), 113.1 (79).

4.4.5.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-4-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8,9,10-HEXAHIDROCICLOOCTA[D]-PIRIMIDINA (68, BL841).



A una disolución de *t*-BuOK (47 mg, 0.43 mmol) en MeOH anhidro (1 mL) se añadió, gota a gota y a 10°C, una disolución de la cetona **64** (0.1 g, 0.43 mmol) en 7 mL de MeOH. La disolución así obtenida se dejó agitando a esta temperatura durante 30 minutos, y a reflujo durante 44 horas.

La reacción se elaboró por evaporación a sequedad del disolvente y el residuo obtenido se redisolvió en H₂O (20 mL) y se acidificó por adición de 3 gotas de AcOH glacial. La disolución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y la fase orgánica separada se secó con Na₂SO₄, se filtró y, tras evaporación del disolvente, se obtuvo un aceite naranja que se purificó por cromatografía en columna en AcOEt:Hex 3% dando lugar a la pirimidina **68** como un sólido blanco (47 mg, 30%).

Punto de fusión= 137°C.

IR: ν_{max} = 2927, 2852, 1603, 1556, 1500, 1445 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7.45-7.41 (m, 2H, H₃, H₅); 7.12-7.06 (m, 2H, H₂, H₆); 3.87 (t, 4H, J = 5.1, N(CH₂-CH₂)₂N); 2.81 (t, 2H, J = 6.3, N(CH₂-CH₂)N); 2.63-2.49 (m, 8H, H₅, H₁₀, N(CH₂-CH₂)N, -N-CH₂-CH₃); 1.84-1.76 (m, 2H, 1H₆, 1H₉); 1.49-1.35 (m, 6H, 1H₆, 1H₉, H₇, H₈); 1.15 (t, 3H, J = 7.3, -N-CH₂-CH₃).

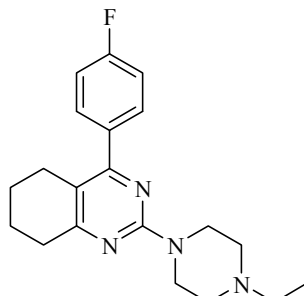
¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 171.3 (C₄); 164.7 (C₂); 163.3 (d, J = 247, C₄); 160.1 (C_{8a}); 136.3 (d, J = 2.3, C₁); 130.4+130.3 (2C, C₂+C₆); 118.9 (C_{4a}); 115.0+114.8 (2C, C₃+C₅); 52.8 (2C, N(CH₂-CH₂)N); 52.5 (-CH₂-CH₃); 43.7 (2C, N(CH₂-CH₂)₂N); 34.9 (C₁₀); 31.6 (C₅); 30.1 (C₆); 26.3 (C₉); 25.9 (2C, C₇+C₈); 11.9 (-CH₂-CH₃).

EM (IQ): m/z = 369.3 (MH⁺, 100%), 349.3 (12), 297.2 (10), 272.2 (9), 257.1 (3).

Análisis elemental. Calculado para $C_{22}H_{29}FN_4$: C, 71.71; H, 7.93; N, 15.20. Encontrado: C, 71.80; H, 8.06; N, 14.99.

La tetrahidroquinazolina **69** fue preparada siguiendo la misma metodología.

2-(4-Etilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (69, BL641).



69, BL641

La tetrahidroquinazolina **69** fue sintetizada a partir de **65** siguiendo el procedimiento descrito para **68** (epígrafe 4.4.5. pág. 290). El compuesto fue purificado por cromatografía preparativa usando AcOEt:Hex 3% como eluyente obteniéndose la pirimidina **69** como un sólido beige con un 40% de rendimiento.

Punto de fusión= 110°C.

IR: ν_{\max} = 2928, 2842, 1599, 1560, 1537, 1506, 1445 cm^{-1} .

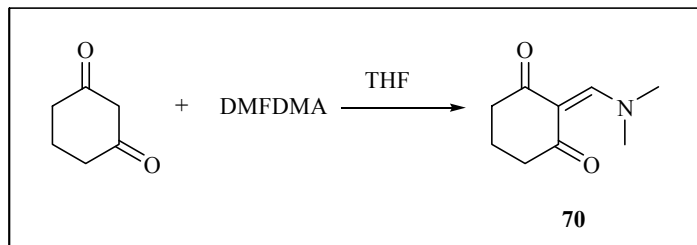
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7.58-7.53 (m, 2H, H_3 , H_5); 7.13-7.08 (m, 2H, H_2 , H_6); 3.85 (t, 4H, J = 5.1, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$); 2.76 (t, 2H, J = 6.6, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$); 2.59-2.45 (m, 8H, H_5 , H_8 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$); 1.87-1.81 (m, 2H, H_6); 1.68 (dt, J = 3.5, 5.7, 2H, H_7); 1.13 (t, 3H, J = 7.2, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 167.1 (C_4); 164.3 (C_2); 162.9 (d, J = 249, C_4'); 159.9 (C_{8a}); 135.3 (d, J = 3.5 C_1); 130.8+130.7 (2C, C_2 + C_6); 115.7 (C_{4a}); 115.0+114.8 (2C, C_3 + C_5); 52.8 (2C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$); 52.5 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 43.8 (2C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$); 32.9 (C_8); 26.4 (C_5); 23.4 (C_6); 22.7 (C_7); 11.9 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

EM (IQ): m/z = 341.0 (MH^+ , 9%), 312.0 (21), 296.9 (77).

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_4 \cdot 0.35 \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O} \cdot 0.15 \text{H}_2\text{O}$: C, 69.64; H, 7.86; N, 15.18. Encontrado: C, 69.50; H, 7.38; N, 14.78.

4.4.6.- OBTENCIÓN DE 2-[(DIMETILAMINO)METILEN]CICLOHEXANO-1,3-DIONA (70).



Sobre una disolución de ciclohexanodiona (2 g, 0.02 mol) en THF anhidro (25 mL) se añadió, gota a gota, DMFDMA (4.74 mL, 0.04 mol). La disolución así obtenida se refluxó durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida dando lugar a la enaminona **70** como un sólido amarillo claro (3.3 g) que se utilizó sin mayor purificación en la siguiente etapa de la ruta sintética.

Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en la literatura.³⁷⁹

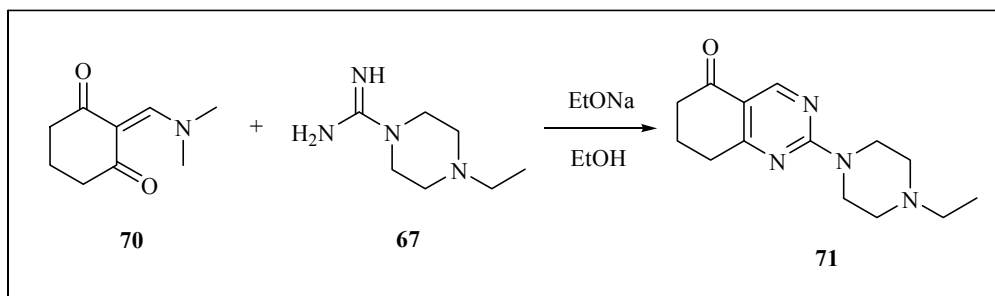
IR: ν_{\max} = 3374, 2956, 1661, 1633, 1582 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8.01 (s, 1H, = $\text{CH-N}(\text{CH}_3)_2$); 3.37 (3H, s, NCH_3); 3.18 (3H, s, NCH_3); 2.35 (4H, s, CH_2); 1.05 (3H, s, $(\text{CH}_3)_2$).

EM (IQ): m/z = 168.1 (MH^+ , 9%), 140.0 (100).

³⁷⁹ Schenone, P. *et al.* loc. cit. ref. 301, pág. 137.

4.4.7.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-7,8-DIHI-DROQUINAZOLIN-5(6H)-ONA (71).



Sobre una disolución de EtONa (177 mg, 6.28 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió, mediante cánula, una disolución de la dicetona **70** (1 g, 5.98 mmol) en etanol (5 mL). Sobre esta disolución se añadió la guanidina **67** (1.12 g, 7.18 mmol) y a continuación se agitó a reflujo durante 68 horas. Una vez transcurrido este tiempo se evaporó a sequedad el disolvente y el residuo obtenido se redisolvió en diclorometano y se filtró a vacío. El residuo aceitoso obtenido se purificó por cromatografía en columna en CH₂Cl₂:MeOH 3% obteniéndose la quinazolinona **71** como un sólido beige claro (1.06 g, 68%).

Punto de fusión= 63-64°C.

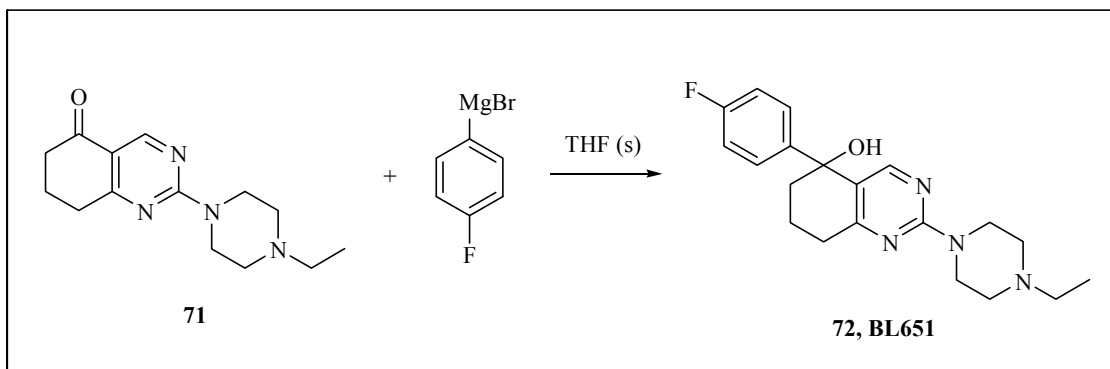
IR: ν_{max} =2938, 1673, 1584, 1514, 1254 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8.82 (s, 1H, H₈); 3.96 (t, 4H, J= 5.2, N(CH₂-CH₂)₂N); 2.79 (t, 2H, J= 6.2, N(CH₂-CH₂)N); 2.56-2.37 (m, 8H, H₂, H₄, N(CH₂-CH₂)N, -N-CH₂-CH₃); 2.06 (q, J= 6.5, 2H, H₃); 1.09 (t, 3H, J= 7.1, -N-CH₂-CH₃)

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 195.7 (C₅); 173.1 (C_{8a}); 161.3 (C₂); 158.6 (C₄); 116.3 (C_{4a}); 52.6 (N(CH₂-CH₂)₂N); 52.3 (-CH₂-CH₃); 43.8 (N(CH₂-CH₂)₂N); 38.3 (C₆); 32.4 (C₈); 21.4 (C₇); 11.9 (-CH₂-CH₃).

EM (IQ): m/z = 261.0 (MH⁺, 36%), 192.0 (15), 168.0 (40), 140.0 (100).

4.4.8.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROQUINAZOLIN-5-OL (72, BL651).



Sobre una disolución de la quinazolinona **71** (0.1 g, 0.38 mmol) en THF anhidro (5 mL) bajo atmósfera de argón se añadió, gota a gota y a 0°C, una disolución 1M de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en THF (0.58 mL, 0.58 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

A continuación, se añadió CH₂Cl₂ (10 mL) y H₂O (20 mL). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y tras evaporar el filtrado se obtuvo un aceite marrón oscuro que se purificó por cromatografía preparativa en CH₂Cl₂:MeOH 5% separándose dos manchas mayoritarias que resultaron ser producto de partida (quinazolinona **71**, 40 mg, 40%) y el alcohol deseado **72** como un sólido amarillo pálido (47 mg, 35%).

Punto de fusión= 143-144°C.

IR: ν_{\max} = 3182, 2937, 1588, 1541, 1490, 1447, 1346, 1261 cm⁻¹.

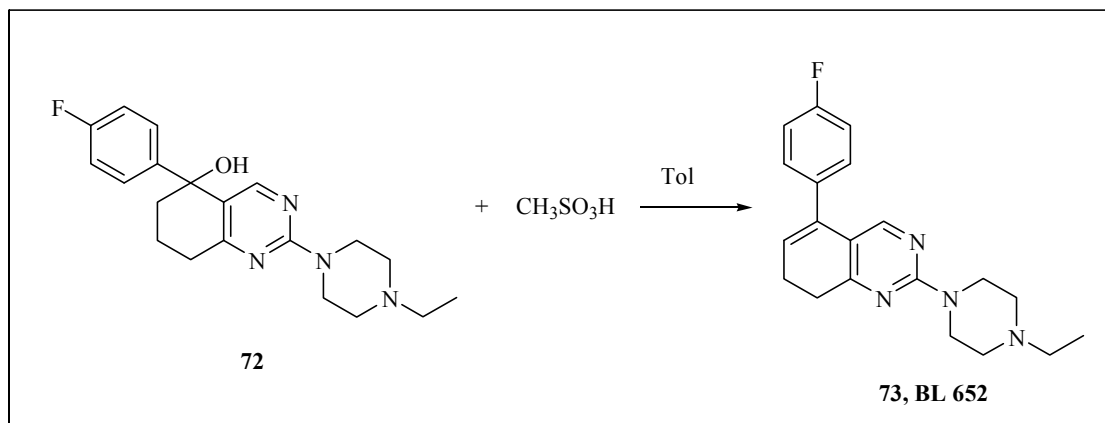
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7.94 (s, 1H, H₄); 7.35-7.30 (m, 2H, H₃, H₅); 7.01-6.96 (m, 2H, H₂, H₆); 3.98 (s.a., 1H, -OH); 3.82 (t, 4H, J = 5.2, N(CH₂-CH₂)₂N); 2.78 (t, 2H, J = 6.2, N(CH₂-CH₂)N); 2.50-2.41 (m, 8H, H₂, H₄, N(CH₂-CH₂)N, -N-CH₂-CH₃); 2.07-1.98 (m, 2H, H₃); 1.12 (t, 3H, J = 7.1, -N-CH₂-CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 166.4 (C₄); 161.8 (d, J = 245, C₄); 160.4 (C₂); 158.9 (C_{8a}); 143.2 (d, J = 3.5 C₁); 127.9+127.8 (2C, C₂+C₆); 123.7 (C_{4a}); 114.8+114.5 (2C, C₃+C₅); 73.4 (C₅); 52.7 (2C, N(CH₂-CH₂)₂N); 52.4 (-CH₂-CH₃); 43.6 (2C, N(CH₂-CH₂)₂N); 41.3 (C₆); 32.5 (C₈); 18.8 (C₇); 11.9 (-CH₂-CH₃).

EM (IQ): m/z = 357.0 (MH⁺, 64%), 339.0 (100), 261.0 (67).

Análisis elemental. Calculado para $C_{20}H_{25}FN_4O$: C, 67.39; H, 7.07; N, 15.72.
Encontrado: C, 67.02; H, 6.95; N, 15.46.

4.4.9.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)-7,8-DIHIIDROQUINAZOLINA (73, BL652).



A una disolución del alcohol **72** (0.1 g, 0.3 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) se incorporó, gota a gota y bajo atmósfera de argón, ácido metanosulfónico (80 μ L, 1.24 mmol). La mezcla de reacción resultante se reflujoó durante 2 horas.

Tras dejar que la reacción alcanzase temperatura ambiente, ésta fue diluida con éter y el conjunto de fases orgánicas fue alcalinizado con NaOH 5N, secado con Na₂SO₄ y filtrado obteniéndose un residuo ceroso amarillo que fue purificado por cromatografía preparativa en CH₂Cl₂:MeOH 3% separándose el cicloalqueno **73** como un sólido ceroso (80 mg, 80%).

IR: ν_{\max} = 2932, 1671, 1588, 1524, 1506, 1444, 1341, 1261 cm⁻¹.

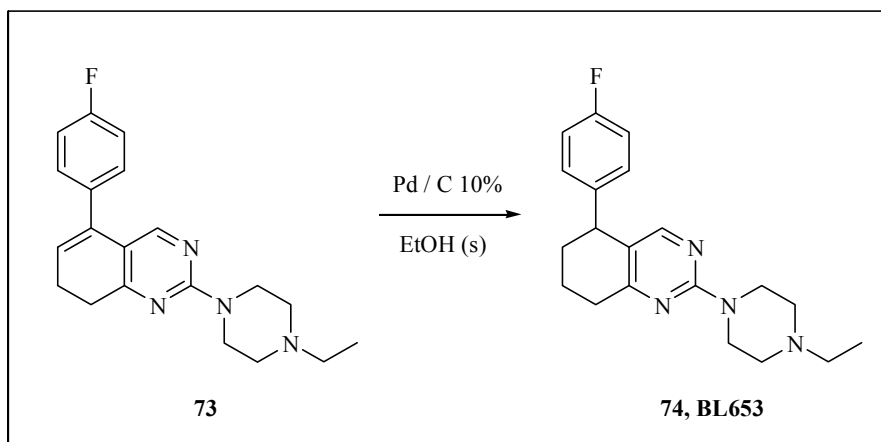
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7.89 (s, 1H, H₄); 7.30-7.26 (m, 2H, H₃, H₅); 7.07-7.01 (m, 2H, H₂, H₆); 5.81 (t, J = 4.7, 1H, H₆); 3.87 (t, 4H, J = 5.2, N(CH₂-CH₂)₂N); 2.83 (t, 2H, J = 8.2, N(CH₂-CH₂)N); 2.53-2.42 (m, 8H, H₇, H₈, N(CH₂-CH₂)N, -N-CH₂-CH₃); 1.13 (t, 3H, J = 7.1, -N-CH₂-CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 167.5 (C_{8a}); 162.2 (d, J = 246, C_{4'}); 160.3 (C₂); 152.4 (C₄); 135.3 (C₅); 134.9 (d, J = 3.2, C_{1'}); 129.8+129.7 (2C, C₂+C_{6'}); 123.4 (C₆); 117.5 (C_{4a}); 115.4+115.1 (2C, C₃, C₅); 52.7 (2C, N(CH₂-CH₂)₂N); 52.4 (-CH₂-CH₃); 43.8 (2C, N(CH₂-CH₂)₂N); 30.7 (C₈); 22.9 (C₇); 11.9 (-CH₂-CH₃).

EM (IQ): m/z = 339.2 (MH⁺, 100%), 266.1 (27), 254.2 (22).

Masas de alta resolución (IQ). Calculado (MH⁺): 339.1985. Encontrado (MH⁺): 339.1974.

4.4.10.- OBTENCIÓN DE 2-(4-ETILPIPERAZIN-1-IL)-5-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROQUINAZOLINA (74, BL653).



Sobre una suspensión de Pd/C (40 mg) en EtOH (2 mL) se añadió mediante cánula, a 0°C y bajo atmósfera de argón, una disolución del alqueno **73** (40 mg, 0.12 mmol) en EtOH (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y 3.5 atmósferas de H₂ en un aparato hidrogenador tipo *Parr* durante 12 horas.

Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a vacío a través de Celita®. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo aceitoso obtenido se purificó por cromatografía preparativa en CH₂Cl₂:MeOH 3% aislandose la quinazolina **74** como un aceite ceroso incoloro (29 mg, 70%).

IR: ν_{\max} = 2926, 1590, 1504, 1446 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7.76 (s, 1H, H₄); 7.09-7.04 (m, 2H, H₃, H₅); 6.99-6.94 (m, 2H, H₂, H₆); 3.95 (t, J = 6.8, 1H, H₅); 3.83 (t, 4H, J = 5.0, N(CH₂-CH₂)₂N); 2.80-2.74 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)₂N); 2.54-2.44 (m, 8H, H₇, H₈, N(CH₂-CH₂)₂N, -N-CH₂-CH₃); 1.14 (t, 3H, J = 7.3, -N-CH₂-CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 166.4 (C₄); 161.5 (d, J = 247, C₄); 160.3 (C₂); 158.8 (C_{8a}); 141.4 (d, J = 3.3, C₁); 129.8+129.7 (2C, C₂+C₆); 120.7 (C_{4a}); 115.3+115.0 (2C, C₃+C₅); 52.7 (2C, N(CH₂-CH₂)₂N); 52.4 (-CH₂-CH₃); 43.6 (2C, N(CH₂-CH₂)₂N); 41.3 (C₅); 32.5 (C₈); 29.7 (C₆); 20.4 (C₇); 11.8 (-CH₂-CH₃).

EM (IQ): m/z = 341.2 (MH⁺, 100%), 268.2 (84), 256.2 (40), 245.2 (66).

Masas de alta resolución (IQ). Calculado: 341.2142. Encontrado (MH⁺): 341.2136.

5.- EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA

5.1.- MATERIAL Y MÉTODOS.

Los ensayos farmacológicos fueron realizados en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela bajo la dirección de la Dra. Isabel Loza García.

El material y los métodos empleados para la realización de los ensayos de unión a los receptores D₂ y D₃ de dopamina, así como 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₆ de serotonina se encuentran recogidos en publicaciones anteriores de nuestros Grupos de Investigación.^{380,381,382}

Los estudios de fijación a los diferentes receptores se realizaron para algunos de los intermedios obtenidos y para todos los compuestos finales sintetizados. Los valores de afinidad se obtuvieron mediante estudios *in vitro* de competición de la unión del radioligando a receptores humanos transfectados en la línea celular de Ovario de Hamster Chino (Chinese Hamster Ovary, CHO) variando el radioligando utilizado en función del receptor estudiado.

Así, para el estudio de fijación a receptores D₂ y D₃ de dopamina se utilizó el mismo radioligando, la [³H]-espiroperona.

En el caso de los receptores 5-HT_{2A} humanos, se midieron los valores de afinidad mediante estudios de competición de la unión del radioligando [³H]-ketanserina, para los receptores 5-HT_{2C} se empleó la [³H]-mesulergina, mientras que para los receptores 5-HT₆ fue el utilizado fue el [³H]-LSD.

Todos los resultados farmacológicos fueron medias de dos o tres experimentos. Los valores de afinidad K_i (expresados como el $-\log$ aritmo de su constante de inhibición, pK_i) fueron calculados de acuerdo a la ecuación de Cheng–Prusoff.³⁸³

³⁸⁰ Brea, J. *et al.* loc. cit. ref. 218, pág. 63.

³⁸¹ Brea, J. *et al.* loc. cit. ref. 214, pág. 60.

³⁸² López, L.; Selent, J.; Ortega, R.; Masaguer, C. F.; Domínguez, E.; Areias, F.; Brea, J.; Loza, M. I.; Sanz, F.; Pastor, M. *ChemMedChem*. **2010**, *5*, 1300.

³⁸³ Cheng, Y.-C.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099.

5.2.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.2.1. SERIES DE 7-AMINO Y 7-NITRO-3,4-DIHI-DRO-2-(AMINOETIL)NAFTALEN-1(2H)-ONAS Y 7-AMINO Y 7-NITRO-2-(AMINOETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRONAFTALEN-1-OLE.S.

5.2.1.1.- 7-Amino- y 7-nitro-2-(aminoetil)tetralonas.

Las afinidades de las (aminoetil)tetralonas **15-19**, que constituyen el primer objetivo sintético de la presente Memoria, así como la de tres de los fármacos de referencia (haloperidol, clozapina y risperidona) por los receptores 5-HT_{2A} de serotonina y D₂ de dopamina se resumen en la **Tabla 5.1**. De dichos valores de afinidad pueden extraerse las siguientes conclusiones:

a) Diferencias de afinidad teniendo en cuenta el sustituyente de la tetralona.

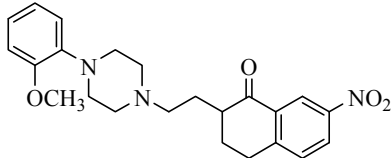
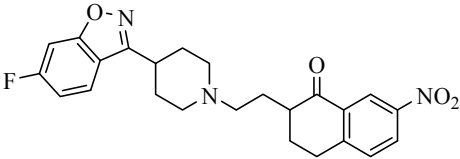
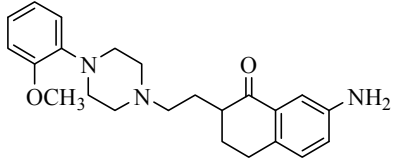
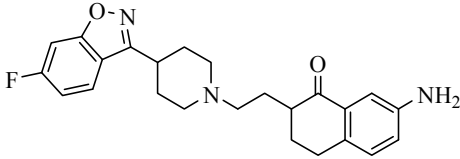
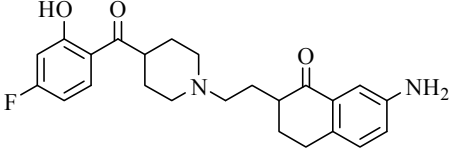
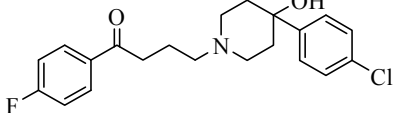
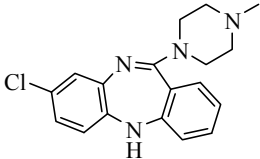
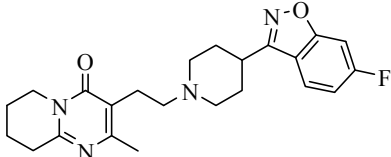
Todos los compuestos inhibieron la unión de [³H]-ketanserina a los *receptores 5-HT_{2A}* humanos con valores de pK_i superiores al del **haloperidol** (pK_i = 6.78) salvo el compuesto **15** (pK_i = 6.10) que mostró un valor inferior. Los mejores resultados correspondieron a los compuestos **16** (pK_i = 7.72) y **18** (pK_i = 8.30) mostrando éste último un valor superior al del antipsicótico atípico **clozapina** (pK_i = 8.04), no superando, sin embargo, a la **risperidona** (pK_i = 9.30).

Por tanto, podemos concluir que, a nivel del receptor de serotonina 5-HT_{2A}, la presencia de un grupo amino en la posición 7 de la tetralona es más favorable para la afinidad que la de un grupo nitro. Esto podría deberse a que dicho grupo interacciona con un residuo del receptor con propiedades aceptoras de puentes de hidrógeno.

Asimismo, todos los compuestos inhibieron la unión de [³H]-espiperona a los *receptores D₂ de dopamina*, con valores de pK_i modestos, todos ellos superiores a los de la **clozapina** (pK_i = 6.65) pero inferiores a los de la **risperidona** (pK_i = 8.21) y **haloperidol** (pK_i = 9.22), en un rango muy similar para todos ellos (7.30-7.43) excepto para el caso del compuesto **19** (pK_i = 6.95).

En consecuencia, a nivel del receptor de dopamina D₂, el sustituyente presente en el anillo aromático de la tetralona no parece influenciar en el valor de afinidad.

Tabla 5.1. Afinidades de los compuestos de la serie de las 2-(aminoetil)tetralonas.

Compuesto	Estructura	pK _i (nM)		I.M. ^{a)}
		5-HT _{2A}	D ₂	
15 (QF0321B)		6.10	7.36	0.83
16 (QF0328B)		7.72	7.43	1.04
17 (QF0331B)		7.37	7.30	1.01
18 (QF0338B)		8.30	7.33	1.13
19 (QF0339B)		7.63	6.95	1.10
Haloperidol		6.78	9.22	0.73
Clozapina		8.04	6.65	1.20
Risperidona		9.30	8.21	1.13

^{a)} I.M.: Índice de Meltzer ($[\text{pK}_i \text{ 5-HT}_{2A}]/[\text{pK}_i \text{ D}_2]$).

b) Diferencias de afinidad teniendo en cuenta el fragmento amínico.

A partir de los valores de afinidad expresados en la **Tabla 5.1** se observa que, en general, los compuestos cuya fracción amínica es la (fluorobenzisoxazolil)piperidina presentan unos valores de pK_i para el caso del *receptor 5-HT_{2A}* superiores que sus análogos, ya sean éstos portadores del fragmento (metoxifenil)piperazina o bien de la unidad (4-fluoro-2-hidroxibenzoil)piperidina, llegando a ser esta diferencia del orden de 2.2 entre los compuestos **18** ($pK_i = 8.30$) y **15** ($pK_i = 6.10$). Contrariamente a lo esperado, este comportamiento no se conserva para el caso del *receptor D₂ de dopamina* ya que todos los valores (exceptuando **19**, $pK_i = 6.95$ con la unidad de (2-hidroxibenzoil)piperidina) se circunscriben al rango estrecho entre 7.33 a 7.43.

El incremento en la afinidad por los receptores 5-HT_{2A} que produce el cambio del grupo nitro por el amino en estos compuestos, manteniendo similares afinidades por los receptores D₂, produce un aumento en el valor del índice de Meltzer (I. M.), relación de pK_i 5-HT_{2A}/ pK_i D₂ que ha sido propuesta como posible predictor del perfil típico (**haloperidol**, I. M. = 0.73) o atípico (**clozapina**, I.M. = 1.20 y **risperidona** I.M. = 1.13) de un neuroléptico.

Se puede afirmar que el compuesto **18** (I.M.= 1.13) presenta el mejor perfil antipsicótico mostrando destacadas afinidades por los receptores 5-HT_{2A} y D₂ y con una relación de afinidades característica de un antipsicótico atípico.

5.2.1.2.- 7-Amino y 7-nitro-2-(aminoetil)tetraloles.

Las afinidades de los aminoetiltetraloles **8-12**, así como la de tres de los fármacos de referencia (**haloperidol**, **clozapina** y **risperidona**) por los receptores 5-HT_{2A} de serotonina y D₂ de dopamina se resumen en la **Tabla 5.2**.

De nuevo en esta serie, todos los compuestos mostraron afinidad por los receptores ensayados.

a) Diferencias de afinidad teniendo en cuenta el sustituyente de la tetralona.

En el caso específico del *receptor de serotonina 5-HT_{2A}*, todos ellos presentaron valores superiores al **haloperidol** ($pK_i = 6.78$) salvo el compuesto **8** ($pK_i = 6.29$) que mostró un valor inferior. Conviene destacar los compuestos **11** ($pK_i = 8.18$) y **12** ($pK_i = 8.35$) ambos con un grupo amino en su estructura y con unos valores de afinidad por este receptor superiores a los de los fármacos de referencia **haloperidol** ($pK_i = 6.78$) y **clozapina** ($pK_i = 8.04$). De nuevo en los compuestos de esta serie se pone de manifiesto una ligera influencia positiva del grupo amino sobre el grupo nitro en los resultados farmacológicos.

En lo que se refiere al *receptor de dopamina D₂*, todos los tetraloles (a excepción de **12**, $pK_i = 6.19$) mostraron valores de afinidad bastante modestos pero superiores a los de la clozapina ($pK_i = 6.65$).

Tabla 5.2. Afinidades de los compuestos de la serie de los aminoetil-tetraloles.

Compuesto	Estructura	pK _i (nM)		I.M. ^{a)}
		5-HT _{2A}	D ₂	
8 (QF0321A)		6.29	7.72	0.81
9 (QF0328A)		7.96	6.92	1.15
10 (QF0331A)		6.80	6.75	1.01
11 (QF0338A)		8.18	7.06	1.16
12 (QF0339A)		8.35	6.19	1.35
Haloperidol		6.78	9.22	0.73
Clozapina		8.04	6.65	1.20
Risperidona		9.30	8.21	1.13

^{a)} I.M.: Índice de Meltzer ($[pK_i \text{ 5-HT}_{2A}]/[pK_i \text{ D}_{2}]$).

El análisis de estos resultados no demuestra que las afinidades de los compuestos de esta serie se vean afectadas por la presencia de un grupo nitro o amino en la posición 7 de la tetralona.

b) Diferencias de afinidad teniendo en cuenta el fragmento amínico.

A nivel del *receptor de serotonina 5-HT_{2A}* los compuestos portadores del fragmento 2-metoxifenilpiperazina exhiben una menor afinidad que aquellos que incluyen la piperidina en sus estructura, ya sea ésta la (4-fluoro-2-hidroxibenzoil)piperidina o bien la (fluorobenzisoxazolil)piperidina.

El compuesto **12**, que incluye en su estructura la amina 2-hidroxibenzoil piperidina, se ha revelado como un compuesto capaz de inhibir eficazmente la unión de la [³H]-ketanserina con un valor de p*K_i* de 8.35 superior al del **haloperidol** y **clozapina**. Este comportamiento podría ser atribuible a la presencia del grupo OH aromático, el cual establecería una interacción adicional con un grupo aceptor del receptor.

En lo que se refiere a los datos de afinidad a nivel del *receptor D₂ de dopamina*, de nuevo encontramos valores moderados pero superiores a clozapina salvo el compuesto **12** cuyo valor es inferior al de ésta.

En base a la relación de p*K_i* 5-HT_{2A}/p*K_i* D₂ (índice de Meltzer, I.M.) el compuesto con un potencial perfil de antipsicótico atípico es el anteriormente mencionado, **12**, que incluye en su estructura el fragmento 2-hidroxibenzoil piperidina ya que presenta un valor de dicho cociente de 1.35.

5.2.2.- SERIE DE 7-(AMINOMETIL)-7,8-DIHIDROQUINAZOLIN-5(6H)-ONAS.

Las afinidades de las 7-(aminometil)quinazolinonas por los receptores 5-HT_{2A} y D₂ se resumen en la **Tabla 5.3**.

Todos los compuestos obtenidos en esta serie inhibieron la unión de [³H]-ketanserina a los *receptores 5-HT_{2A}* humanos, con un valor de p*K_i* superior al del **haloperidol** (p*K_i* = 6.78), salvo el **48** (p*K_i* = 6.20), al cual le corresponde, además, el valor más bajo. El valor más alto de toda la serie se observó para el compuesto **50** con un valor de p*K_i* de 8.62, superior tanto al **haloperidol** (p*K_i* = 6.78) como a la **clozapina** (p*K_i* = 8.04).

Tabla 5.3. Afinidades de los compuestos de la serie de las aminometilquinazolinonas.

Compuesto	Estructura	pK _i (nM)		I.M. ^{a)}
		5-HT _{2A}	D ₂	
46 (QF3514B)		6.99	<5	-
47 (QF3524B)		8.19	6.63	1.24
48 (QF3564B)		6.20	<5	-
49 (QF3518B)		8.34	7.49	1.11
50 (QF3528B)		8.62	7.31	1.18
51 (QF3568B)		6.90	7.47	0.92
Haloperidol		6.78	9.22	0.73
Clozapina		8.04	6.65	1.20
Risperidona		9.30	8.21	1.13

^{a)} I.M.: Índice de Meltzer ($[pK_i \text{ 5-HT}_{2A}]/[pK_i \text{ D}_2]$).

En la inhibición de la unión de [³H]-espiperona a *receptores D₂ de dopamina*, los compuestos ensayados presentaron valores de pK_i similares o superiores al del antipsicótico atípico de referencia **clozapina** (pK_i = 6.65) en todos los casos salvo para **46** y **48** que no

mostraron afinidad alguna. En todos ellos los valores mostrados son notablemente inferiores al del **haloperidol** ($pK_i = 9.22$). El compuesto con mayor afinidad por este receptor fue el **49** con un valor de $pK_i = 7.49$.

a) Diferencias de afinidad teniendo en cuenta el sustituyente de la quinazolinona.

Tal y como se muestra en la **Tabla 5.3**, los compuestos que presentan un sustituyente fenilo en su estructura **48** ($pK_i = 6.20$) y **51** ($pK_i = 6.90$) presentan una menor afinidad por los **receptores de serotonina 5-HT_{2A}** que los análogos que incluyen otro sustituyente como el tiometil o el aminometil, lo que sugiere un potencial efecto estérico del anillo de fenilo en el lugar de unión al receptor.

El compuesto **50** ($pK_i = 8.62$), mostró la afinidad por este receptor más elevada. Este comportamiento podría ser atribuible a la presencia del grupo NH, el cual establecería una interacción adicional con un grupo aceptor del receptor.

En general, todos estos nuevos compuestos mostraron una mayor afinidad por el receptor 5-HT_{2A}, con unos valores de pK_i comprendidos entre 6.20 (**48**) y 8.62 (**50**), que por el de dopamina D₂ englobados entre <5 (**46, 48**) y 7.49 (**49**). Así, por ejemplo, los dos compuestos que incluyen el metilamino en su estructura (**47** y **50**) son respectivamente 35 y 20 veces más potentes sobre 5-HT_{2A} que sobre D₂, ($pK_i = 8.19, 6.63$ y $8.62, 7.31$).

b) Diferencias de afinidad teniendo en cuenta el fragmento amínico.

Con respecto al **receptor D₂ de dopamina**, los compuestos que incluyen el fragmento (6-fluorobencisoxazolil)piperidina presentaron mejores afinidades que aquellos con el fragmento (4-fluorobenzoil)piperidina.

Así, el derivado con 4-fluorobenzoilpiperidina **47** ($pK_i = 6.63$) mostró una afinidad moderada por el receptores D₂ en comparación con el **haloperidol** ($pK_i = 9.22$) o la **risperidona** ($pK_i = 8.21$) pero similar al de la **clozapina** ($pK_i = 6.65$). Por su parte, **46** y **48** no mostraron afinidad por este receptor, no pudiendo considerarse, consecuentemente, como potenciales antipsicóticos.

Teniendo en cuenta la hipótesis del índice de Meltzer, como un valor predictivo del perfil típico y/o atípico de los antipsicóticos, podemos mencionar los compuestos **47** y **50**. Sugerimos su potencial *atipicalidad* en base a que los valores de dicho cociente están comprendidos entre 1.18 y 1.24, respectivamente.

5.2.3.- ANÁLOGOS DE BLONANSERINA.

Las afinidades de los tres análogos pirimidínicos de la blonanserina (**68**, **69** y **74**) así como las de los intermedios **72** y **73** de la ruta conducente a **74** se muestran en la **Tabla 5.4**.

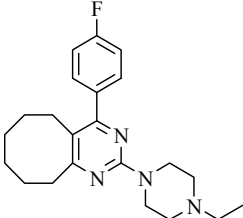
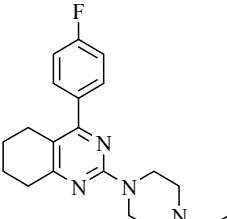
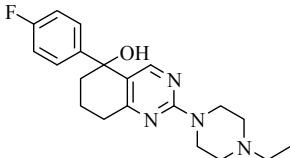
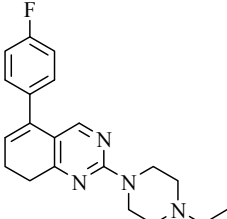
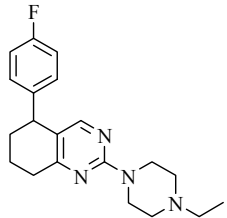
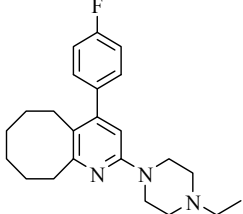
Observando los diferentes datos de unión que se muestran en la **tabla** podemos deducir que los pequeños cambios estructurales realizados conllevaron una caída drástica de la afinidad por los receptores objeto de estudio puesto que ninguno de los prototipos o de los intermedios evaluados mejoró los datos de afinidad descritos para la **blonanserina**.

Entre los nuevos compuestos ensayados, **68**, análogo pirimidínico de la blonanserina, mostró los mejores resultados de afinidad, siendo éstos similares entre sí ($pK_i \approx 7.8$) para todos los receptores (**D₂** y **D₃** de dopamina y **5-HT_{2A}** de serotonina) salvo para el **receptor de serotonina 5-HT₆** para el cual se apreció una moderada disminución de en torno a 10 unidades. A la vista de estos resultados podemos concluir que el cambio bioisostérico de la piridina por un anillo de pirimidina ocasiona una pérdida de afinidad por estos receptores, especialmente por el **D₂**, sobre el que la afinidad es aproximadamente 100 veces menor. Esta drástica disminución podría atribuirse a dos factores: por un lado a que la sustitución del átomo de carbono de la posición tres de la piridina por un nitrógeno afecte a la densidad electrónica del fenilo debido al carácter más electronegativo del heteroátomo produciendo un efecto negativo sobre las interacciones π -stacking. Por otro lado, la sustitución isostérica podría conllevar un cambio en el ángulo diedro formado por los anillos aromáticos debido a la ausencia del H de la posición 3, de forma que este efecto estérico influenciaría negativamente en ciertas interacciones de la molécula con residuos del bolsillo del receptor.

Por otra parte, la reducción del tamaño del cicloalcano de 8 (**68**) a 6 eslabones (**69**) supuso una disminución de los valores de afinidad para todos los receptores ensayados, fundamentalmente para los dopaminérgicos donde la caída fue de aproximadamente 10 unidades. Interpretamos que esta disminución podría deberse a que el menor tamaño de la molécula, además de su menor flexibilidad, dificultaría las interacciones hidrofóbicas de *van der Waals* de esta región del ligando con el centro activo del receptor.

El desplazamiento del sustituyente 4-fluorofenil de la posición 4 (**69**) a la posición 5 (**74**) de la quinazolina produjo la pérdida de afinidad por los receptores **D₂** y **5-HT_{2A}**, así como una disminución en la afinidad por los otros dos receptores ensayados (**D₃** y **5-HT₆**). Tampoco los intermedios sintéticos ensayados (**72** y **73**), en los que sustituyente 4-fluorofenil se sitúa en la posición 5, mostraron afinidades significativas por ninguno de los receptores ensayados, de manera, que a falta de más experimentos que corroboren esta tendencia, podríamos interpretar que la posición óptima del anillo del fenilo en estos derivados es la 4.

Tabla 5.4. Afinidades de los análogos de blonanserina.

Compuesto	Estructura	p <i>K</i> _i			
		5-HT _{2A}	5-HT ₆	D ₂	D ₃
68 (BL841)		7.80	6.93	7.77	7.89
69 (BL641)		7.51	6.36	6.86	6.90
72 (BL651)		<5	<5	<5	5.72
73 (BL652)		<5	5.93	<5	5.93
74 (BL653)		<5	5.81	<5	5.79
Blonanserina ³⁸⁴		9.09	7.58	9.85	9.31

En último lugar, en todos los casos, el receptor menos sensible a los cambios resultó ser el 5-HT₆, si bien es aquel sobre el que la **blonanserina** muestra una menor afinidad entre los cuatro receptores en estudio.

³⁸⁴ Valores tomados de Deeks, E. D.; Keating, G. M. *CNS Drugs*. **2010**, *24*, 65.

6.- CONCLUSIONES

1.- Se ha puesto a punto una ruta sintética conducente a series de 7-amino- y 7-nitro-2-(aminoetil)tetralonas (compuestos **15** a **19**) mediante varias etapas:

1.1.- La preparación de las amidas **6** y **7**, intermedios clave en la síntesis de ambas series de compuestos, se realizó por condensación del 7-nitroácido **3** con las aminas seleccionadas en presencia de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida con rendimientos en torno al 80%. El ácido **3** fue obtenido mediante dos rutas sintéticas alternativas:

Ruta A: la condensación térmica de α -tetralona con ácido glioxílico, seguida de reducción con zinc en medio ácido y posterior nitración condujo al 7-nitrocetoácido **3** (45% rendimiento global).

Ruta B: mediante nitración de la α -tetralona, posterior condensación con ácido glioxílico y reducción del doble enlace, se obtuvo el ácido **3** (27% rendimiento global).

La primera ruta resultó ser la más adecuada al ser procedimentalmente más sencilla, los productos intermedios más fáciles de purificar y el rendimiento global superior.

1.2.- En una primera aproximación, se llevó a cabo la reducción simultánea de los grupos carbonílicos cetónico y amídico, aislándose los 7-nitroaminoalcoholes **8** y **9**. Los intentos de oxidación del hidroxilo con MnO_2 o PDC resultaron infructuosos.

1.3.- Para la preparación de las aminocetonas finales se empleó el procedimiento clásico de protección-desprotección de los carbonilos cetónicos en **6** y **7**: síntesis de los acetales, reducción la función amida, y, finalmente, desprotección de la función cetona obteniéndose las aminobutirofenonas **15–19** con rendimientos globales del 4.4% y 16.6%.

1.4.- La reducción del grupo nitro aromático fue llevada a cabo por diferentes metodologías dependiendo de la amina presente en el sustrato de partida:

1.4.1.- Los derivados piperazínicos fueron sometidos a hidrogenación catalítica utilizando PtO_2 10% como catalizador dando lugar al 7-aminocetal **24** y al 7-aminoalcohol **10** con 60% y un 70% de rendimiento, respectivamente.

1.4.2.- Para los derivados piperidínicos se realizó la hidrogenación catalítica utilizando Pd/C 10% obteniéndose una mezcla formada por el compuesto esperado (**11** o **25**) y el producto resultante de la fragmentación del anillo de benzisoxazol (**12** o **26**). Estos últimos compuestos se obtuvieron como únicos productos al emplear PtO_2 10% como catalizador con un 57% (**12**) o un 35% de rendimiento (**26**).

1.4.3.- Alternativamente, con la finalidad de evitar la mencionada fragmentación del anillo de benzisoxazol, se empleó $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ para la reducción del grupo nitro en la aminobutirofenona **16**, obteniéndose la 7-aminocetona **18** con un 67% de rendimiento.

1.5.- Tanto los aminoalcoholes **8–12** como las aminocetonas **15–19** fueron sometidas a ensayos de evaluación *in vitro* de sus afinidades por los receptores D₂ y 5-HT_{2A} en ensayos de competición con radioligandos sobre receptores humanos transfectados de la línea celular CHO.

1.5.1.- Ambas series de compuestos exhibieron valores de afinidad por los receptores ensayados similares entre sí. En general, la reducción de la cetona a alcohol conlleva una reducción de la afinidad pero no la pérdida de la misma.

1.5.2.- Los mejores resultados se obtuvieron con los derivados piperidínicos. Concretamente, destacan el compuesto **18** y el alcohol **12**, los cuales combinan en su estructura un grupo amino aromático y, o bien la 4-(4-fluorobenzisoxazolil)piperidina o la 4-(4-fluoro-2-hidroxibenzoil)piperidina, respectivamente. Además de presentar los mayores valores de pK_i de toda la serie ensayada, mostraron un valor del cociente 5-HT_{2A}/D₂ característico de un antipsicótico atípico.

2.- Se ha llevado a cabo la síntesis de una nueva serie de análogos aminobutirofenónicos conteniendo un sistema de dihidroquinazolinona en su estructura (compuestos **46–51**):

2.1.- La ruta sintética empleó como precursores la 5-(metoximetil)ciclohexano-1,3-diona (**31**) y la 5-(benciloximetil)ciclohexano-1,3-diona (**33**) preparados mediante un procedimiento previamente descrito por nuestro Grupo de Investigación.

2.2.- La obtención de las 7-(metoximetil)dihidroquinazolinonas **35–37** o las 7-(benciloximetil)dihidroquinazolinonas **38–39** se realizó vía condensación de sus correspondientes enamionas primarias **32** y **34** (obtenidas a partir de **31** y **33**, respectivamente) con diferentes amidinas con rendimientos comprendidos entre 50 y 74%.

2.3.- Se diseñó una estrategia sintética en fase sólida, empleando dos tipos de resinas, que aplicada al sistema de enamionona **32** condujo a una pequeña colección de quinazolinonas sustituidas en posición 2 con aminas de diferente naturaleza química (compuestos **58–63**) con rendimientos globales comprendidos entre 33 y 49%.

2.4.- Las aminobutirofenonas **46–51** fueron obtenidas mediante un procedimiento de tres pasos: hidrólisis de los éteres por medio de la utilización de dos ácidos de Lewis, el BBr₃ 1M y el TMSI, preparación de los tosيلات **43–45** con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina, con rendimientos entre 62 y el 88%, y, finalmente sustitución nucleofílica del grupo saliente con rendimientos entre el 10 y el 60%.

2.5.- Las 7-(aminometil)quinazolinonas sintetizadas (**46–51**) fueron evaluadas *in vitro* para determinar sus afinidades por los receptores D₂ de dopamina y 5-HT_{2A} de serotonina. De estos estudios se pueden extraer las siguientes conclusiones preliminares:

2.5.1.- Todos los compuestos de la serie salvo **46** y **48** presentaron mejores afinidades por los dos receptores que sus análogos sin sustituir. Además, los compuestos que presentan un fragmento de benzisoxazolilpiperidina presentan mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2A} y D₂ que aquellos que portan la fracción benzoilpiperidina.

2.5.2.- Desde el punto de vista de su potencial actividad antipsicótica, el compuesto de mayor interés de esta serie es el 2-metilamino derivado **50** al presentar las afinidades por los receptores D₂ y 5-HT_{2A} más elevadas y un cociente 5-HT_{2A}/D₂ predictivo de un antipsicótico atípico.

3.- Se diseñó y optimizó una ruta sintética para la síntesis de los tres cabezas de serie análogos pirimidínicos del antipsicótico blonanserina.

3.1.- Los bencilidén derivados **64** y **65** se obtuvieron por condensación aldólica de las correspondientes cicloalcanonas con 4-fluorobenzaldehído con rendimientos del 90% y 50%, respectivamente. Su posterior ciclocondensación en medio básico con 4-etilpiperazincarboxamidina dio lugar a los dos isómeros (**68** y **69**) con un rendimiento global del 36%, para el caso de la ciclooctanona, y del 15%, para el de la ciclohexanona.

3.2.- La síntesis de la dihidroquinazolinona **71** se realizó mediante la formación de la enamionona primaria **70** a partir de 1,3-ciclohexanodiona y ciclación secuencial con la 4-etilpiperazincarboxamidina (**67**) para generar el sistema dihidroquinazolinónico **71** con un rendimiento del 68% en dos etapas. La adición de Grignard sobre el carbonilo (35%) y posterior deshidratación del alcohol formado (**72**), condujo al alqueno **73**, con un rendimiento del 80%. Finalmente, la hidrogenación catalítica del doble enlace endocíclico rindió la quinazolina **74** con un rendimiento del 70%. El rendimiento global fue del 14%.

3.3.- Los tres compuestos sintetizados así como los intermedios **72** y **73** fueron evaluados farmacológicamente mediante ensayos *in vitro* de unión a receptores de dopamina D₂, D₃, y de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT₆, de cuyos resultados podemos concluir:

3.3.1.- Los mejores resultados se obtuvieron para el análogo pirimidínico de la blonanserina **68**.

3.3.2.- La disminución del tamaño del cicloalcano de ocho a seis carbonos (**69**) produjo una disminución de los valores de afinidad entre notable y moderada.

3.3.3.- El desplazamiento del grupo aromático desde la posición 4 (**69**) a la posición 5 de la quinazolina (**74**) ocasionó una notable disminución de la afinidad por los receptores de dopamina D₃ y de serotonina 5-HT₆ y la pérdida total de la misma por los receptores de dopamina D₂ y de serotonina 5-HT_{2A}.

7.- CONCLUSIONS

1.- We optimized a synthetic route leading to the series of 7-amino- and 7-nitro-2-(aminoethyl)tetralones (compounds **15** to **19**).

1.1.- The preparation of the key intermediates, amides **6** and **7**, was carried out by the condensation of the 7-nitroacid **3** with the selected amines in the presence of *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide in yields around 80%. The acid **3** was obtained by two different synthetic routes:

Route A: thermal condensation of α -tetralone with glyoxylic acid, followed by the reduction with zinc in acidic media and subsequent nitration, gave the 7-nitroketoacid **3** (45% overall yield).

Route B: nitration of α -tetralone, condensation with glyoxylic acid and finally reduction of the double bond lead to the acid **3** with an overall yield of 27%.

The first route resulted to be the most appropriate since the intermediates were more easily purified, and the overall yield was higher.

1.2.- In a first approach, we carried out the reduction of both carbonyl groups, ketone and amide simultaneously, isolating the 7-nitroaminoalcohols **8** and **9** in fair yields. The oxidizing assays of the hydroxyl group with MnO_2 or PDC met with failure.

1.3.- For the synthesis of the targeted aminoketones the classical procedure consisting of protection-deprotection of the ketones in **6** y **7** was applied: preparation of the ketals, reduction of the amide moiety, and, finally, deprotection of the ketone function afforded the aminobutyrophenones **15–19** with overall yields between 4.4% and 16.6%.

1.4.- The reduction of the aromatic nitro group was achieved using different protocols depending on the amine included in the starting material:

1.4.1.- The piperazine derivatives were subjected to catalytic hydrogenation using PtO_2 10% as catalyst giving the 7-aminoketal **24** and the 7-aminoalcohol **10** in 60% and 70% yield, respectively.

1.4.2.- In the case of piperidine counterparts, also catalytic hydrogenation was carried out but using Pd/C 10% as catalyst, leading to a mixture of the desired compound (**11** or **25**) and the product of the fragmentation of the benzisoxazole ring (**12** or **26**). The latter were obtained as only products when the catalyst used was PtO_2 10% with 57% yield (**12**) or 35% yield (**26**).

1.4.3.- Alternatively, with the aim of avoiding the aforementioned fragmentation of benzisoxazole ring, $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ was used for the nitro group reduction in the aminobutyrophenone **16**, giving the 7-aminoketone **18** in 67% yield.

1.5.- The aminoalcohols **8–12** and the aminoketones **15–19** were submitted to *in vitro* pharmacological evaluation of their affinities for D₂ and 5-HT_{2A} receptors in competition assays with radioligands on transfected human receptors.

1.5.1.- Both series exhibited similar affinity values. In general, the reduction of the ketone group into an alcohol leads to a diminution of the affinity but not its complete loss.

1.5.2.- The best results were obtained for the piperidine derivatives. Specifically, compounds **18** and **12** are worth mentioning. Both combine in their structure the aromatic amino group and the 4-(4-fluorobenzisoxazolyl)piperidine or the 4-(4-fluoro-2-hydroxybenzoyl)piperidine, respectively. Also, they displayed the best 5-HT_{2A}/D₂ ratio, characteristic of an atypical antipsychotic.

2.- We carried out the synthesis of a new series of aminobutyrophenone analogues belonging to the dihydroquinazolinone system (compounds **46–51**):

2.1.- The synthetic route started with 5-(methoxymethyl)cyclohexane-1,3-dione (**31**) or with 5-(benzyloxymethyl)cyclohexane-1,3-dione (**33**) which were prepared according to protocols reported by our Research Group.

2.2.- The synthesis of the 7-(methoxymethyl)dihydroquinazolinones **35–37** or the 7-(benzyloxymethyl)dihydroquinazolinones **38–39** was achieved by condensation of their corresponding primary enaminones **32** and **34** (obtained from **31** and **33**, respectively) with different amidines in yields ranging from 50 to 74%.

2.3.- A solid-phase synthetic strategy (using two different types of resins) was applied to the enaminone system (**32**), leading to a small collection of quinazolinones substituted at their position 2 with diverse amines (compounds **58–63**) in yields between 33 and 49%.

2.4.- The aminobutyrophenones **46–51** were obtained in a three step procedure: hydrolysis of the ethers using a Lewis acid (BBr₃ or TMSI), preparation of their tosylates **43–45**, with yields from 62 to 88%, and finally nucleophilic replacement of the leaving group in yields ranging from 10 to 60%.

2.5.- The targeted 7-(aminomethyl)quinazolinones (**46–51**) were *in vitro* pharmacologically evaluated against D₂ dopamine and 5-HT_{2A} serotonin receptors:

2.5.1.- All compounds, excluding **46** and **48**, showed better affinity values than their none substituted analogues. Moreover, compounds bearing the benzisoxazolylpiperidine moiety displayed higher affinities for 5-HT_{2A} and D₂ receptors than those including the benzoylpiperidine fragment.

2.5.2.- According to its potential as atypical antipsychotic, the 2-methylamino derivative **50** should be highlighted. It displayed the higher affinity values on D₂ y 5-HT_{2A} receptors and a 5-HT_{2A}/D₂ ratio characteristic of an atypical antipsychotic.

3.- A synthetic route for three new pyrimidine analogues of the antipsychotic blonanserin was designed and optimized.

3.1.- The benzylidene derivatives **64** and **65** were achieved by aldol condensation of the corresponding cycloalkanones with 4-fluorobenzaldehyde in 90% and 50% yield, respectively. Their subsequent cyclocondensation in alkaline media with 4-ethylpiperazinecarboxamide gave both two isomers of blonanserin (**68** and **69**) in an overall yield of 36%, for the cyclooctanone, and of 15%, for the cyclohexanone.

3.2.- The synthesis of the dihydroquinazolinone **71** was carried out in 68% yield in two steps: condensation of 1,3-cyclohexanedione with DMFDMA to give the enaminone **70** followed by cyclization with 4-ethylpiperazinecarboxamide (**67**). Grignard addition on the carbonyl (35%) and subsequent dehydration of the alcohol **72** gave the alkene **73**, in 80% yield. Finally, catalytic hydrogenation of the endocyclic double bond led to the quinazoline **74** in 70% yield. The overall yield was 14% in five steps.

3.3.- The three targeted compounds along with the intermediates **72** and **73** were *in vitro* pharmacologically evaluated on D₂, D₃ dopamine receptors and 5-HT_{2A}, 5-HT₆ serotonin receptors:

3.3.1.- The best results were displayed by the pyrimidine analogue of blonanserin **68**.

3.3.2.- The reduction of the cycloalkane size from eight to six carbons (**69**) resulted in a decrease of the affinity values from remarkable to moderate.

3.3.3.- The displacement of the aromatic substituent from the position 4 to the 5 (**74**) of the quinazoline ring led to a diminution of the affinity values for D₃ dopamine and 5-HT₆ serotonin receptors and to the total loss of the affinity for D₂ dopamine and 5-HT_{2A} serotonin receptors.