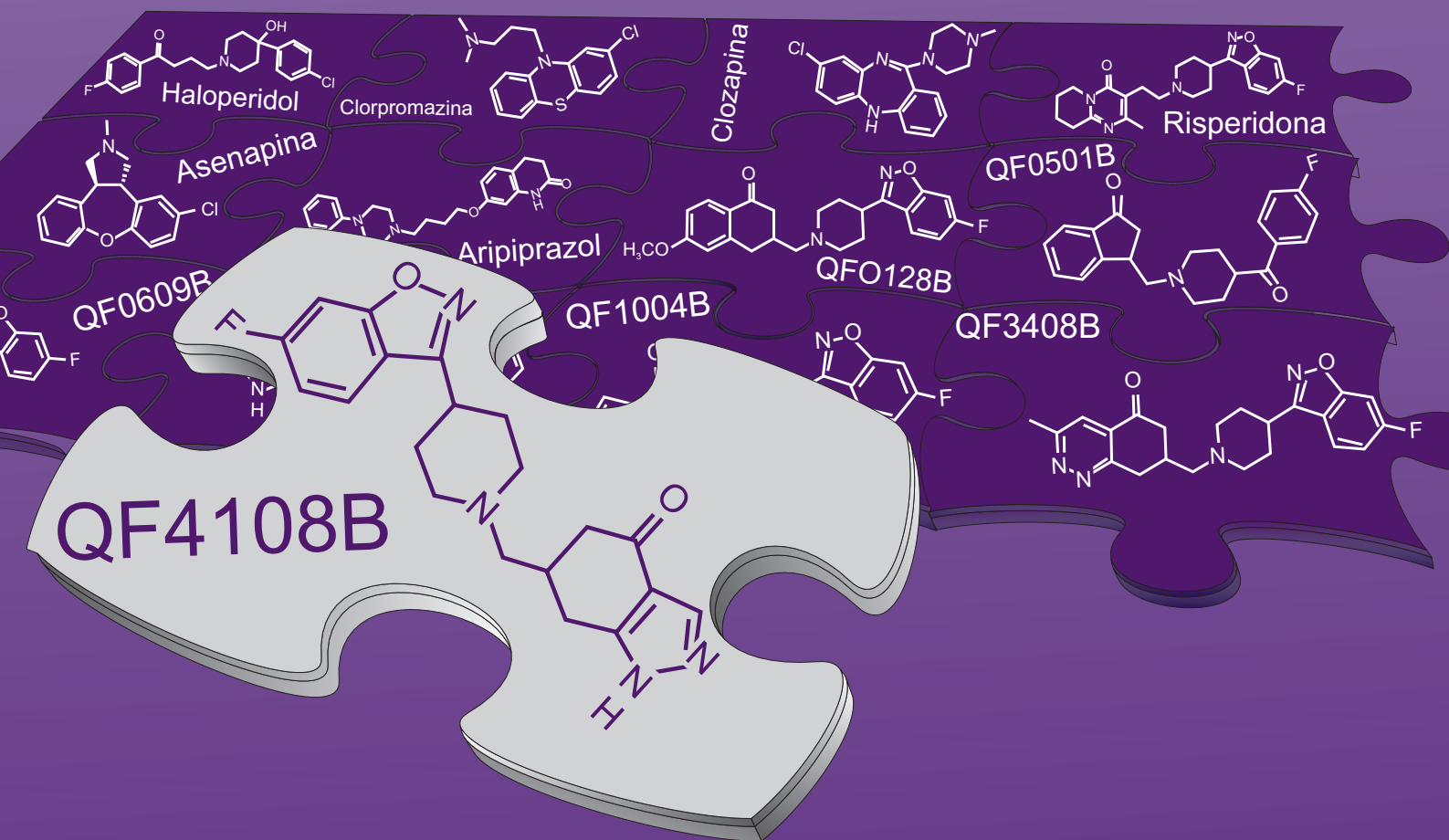


NUEVAS APORTACIONES EN LA BÚSQUEDA DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS DE ESTRUCTURA REFERIBLE A BUTIROFENONA. PREPARACIÓN DE AMINOBUTIROFENONAS DE CONFORMACIÓN RESTRINGIDA EN LAS SERIES DEL PIRAZOL, ISOXAZOL, OXAZOL Y TIAZOL.

MARÍA BARCELÓ CALDAS

Memoria para optar al grado
de Doctora en Farmacia



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

FACULDADE DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
LABORATORIO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



**NUEVAS APORTACIONES EN LA BÚSQUEDA DE ANTIPSICÓTICOS
ATÍPICOS DE ESTRUCTURA REFERIBLE A BUTIROFENONA.
PREPARACIÓN DE AMINO BUTIROFENONAS DE CONFORMACIÓN
RESTRINGIDA EN LAS SERIES DEL
PIRAZOL, ISOXAZOL, OXAZOL Y TIAZOL.**

María Barceló Caldas

Santiago de Compostela, diciembre 2008

D. Enrique Raviña Rubira, Catedrático del área de Química Orgánica, y **D. J. Christian Fernández Masaguer**, Profesor Titular de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICAN:

Que la memoria titulada **NUEVAS APORTACIONES EN LA BÚSQUEDA DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS DE ESTRUCTURA REFERIBLE A BUTIROFENONA. PREPARACIÓN DE AMINOBUTROFENONAS DE CONFORMACIÓN RESTRINGIDA EN LAS SERIES DEL PIRAZOL, ISOXAZOL, OXAZOL Y TIAZOL**, que para optar al grado de Doctora en Farmacia presenta **D^a María Barceló Caldas**, ha sido realizada bajo nuestra 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, autorizamos su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Para que así conste, expiden y firman la presente acreditación en Santiago de Compostela a once de diciembre de dos mil ocho.

Fdo. Enrique Raviña Rubira

Fdo. Christian Fernández Masaguer

**NUEVAS APORTACIONES EN LA BÚSQUEDA DE ANTIPSICÓTICOS
ATÍPICOS DE ESTRUCTURA REFERIBLE A BUTIROFENONA.
PREPARACIÓN DE AMINO BUTIROFENONAS DE CONFORMACIÓN
RESTRINGIDA EN LAS SERIES DEL
PIRAZOL, ISOXAZOL, OXAZOL Y TIAZOL.**

Memoria para optar al Grado de Doctor

Fdo. María Barceló Caldas

*“Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto,
y pensar lo que nadie ha pensado.”*

Albert Szent-Györgi
(1893-1986)

A mi familia,
por estar siempre a mi lado y
apoyarme incondicionalmente durante toda mi vida.

A Luis,
por animarme a continuar en los momentos difíciles y por
su paciencia y espera a lo largo de estos años.

Al profesor D. Enrique Raviña, por sus conocimientos y enseñanzas y al profesor D. Christian Fernández Masaguer por depositar su confianza en mí y por su infinita paciencia y esfuerzo para que esta memoria pudiese llevarse a cabo.

A Reyes Aranda, por su amistad y ayuda dentro y fuera del laboratorio, por encontrar siempre tiempo para mí y por ser en muchos momentos mi confidente.

A Raquel Ortega, "mi pupila" y amiga, por nuestras largas charlas y risas sin las que hubiese sido imposible continuar.

A Laura Carro, por contagiarme sus ansias de aprender, a María Torrado, por la alegría que trae cada día al departamento y a Karen Villalba, por su generosidad demostrada día a día.

A Aziz, por hacer más ameno el tiempo invertido en este proyecto.

A Betty, Yolanda y Mario, por haberme ayudado en mis primeros pasos.

A Paula A., Marcos, Isa, Joana, Pili, Nerea, Eddy, Alberto, Abel y Paula, por los buenos ratos pasados.

Al equipo de Lourdes y Eugenio por su compañerismo a lo largo de tantos años.

A todos los profesores del departamento, Lourdes, Eugenio, José Manuel, Xerardo, Mari Carmen, Ana, Olga y Franco por ofrecerme su ayuda en más de una ocasión.

A Xosé, por tener siempre solución para todos los problemas que le he planteado.

A Mabel Loza y todo su grupo de investigación por realizar los estudios de farmacología y al equipo del CACTUS y al servicio de RMN por las pruebas espectroscópicas.

A mis amigos de Ferrol, con los que he pasado tantos momentos felices y que espero seguir haciendo, y, en especial, a Cris, por darme incansablemente ánimos y por poder contar siempre con ella.

A mi pandilla de Santiago, por haber empezado y acabado a mi lado esta andanza, desde los comienzos en la facultad primero como compañeros y después como grandes amigos.

Porque sin tod@s vosotros sería imposible haber llegado hasta aquí:

GRACIAS A TOD@S

ABREVIATURAS

Å: Angstrom

AC: Adenilato Ciclasa

Ac₂O: Anhídrido acético

AcOEt: Acetato de etilo

AcOH: Ácido acético

AMPA: Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

AMP_C: Adenosín monofosfato cíclico

APG: Antipsicótico de Primera Generación

ASG: Antipsicótico de Segunda Generación

ATP: Adenosín trifosfato

BDMS: Bromuro de bromodimetilsulfonio

Bn: Bencilo

Bencisox.: Bencisoxazol

Benzotiaz.: Benzotiazol

Benzox.: Benzoxazol

°C: Grado centígrado

Ciclohex.: Ciclohexano

cm: Centímetro

col.: Colaboradores

¹³C-RMN: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13

15-crown-5: Éter corona 5

d: Doblete

DA: Dopamina

dd: Doble doblete

DLB: Demencia con cuerpos de Lewy

DMAP: Dimetilaminopiridina

DME: 1,2-Dimetoxietano

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

DMFDMA: *N,N*-Dimetilformamida dimetilacetal

DMSO: Dimetilsulfóxido

ed.: Editor

edn.: Edición

EM: Espectrometría de masas

EMIE: Espectrometría de masas por impacto electrónico

EMIQ: Espectrometría de masas por ionización química
EPS: Efectos extrapiramidales
et al.: Y colaboradores
Et₃N: Trietilamina
Et₂O: Éter dietílico
EtOH: Etanol
Eq: Equivalente
FDA: *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Fármacos)
g: Gramo
GABA: Ácido γ-aminobutírico
GAD: Glutamato Descarboxilasa
GLG: Good Living Group; buen grupo saliente.
GluRs: Receptores de glutamato
GPCRs: *G-Protein Coupled Receptors* (Receptores acoplados a proteínas G)
Hex.: Hexano
¹H-RMN: Resonancia Magnética Nuclear de Protón
5-HT: Serotonina
Hz: Hertzio
IE: Impacto electrónico
iGluRs: Receptores inotrópicos de glutamato
IP₃: 1,4,5-Trifosfato inositol
IR: Infrarrojos
Isoxaz.: Isoxazol
IQ: Ionización Química
KA: Receptores de kainato
Kg: Kilogramo
Lit.: Literatura
LSD: Ácido lisérgico
M: Molar
m: Multiplete
Me: Metilo
MeCN: Acetonitrilo
MeI: Ioduro de metilo
MeOD: Metanol deuterado
MeOH: Metanol
mg: Miligramo
mGlu: Receptores metabotrópicos de glutamato

MHz: Megahertzio
mL: Mililitro
mm: Milímetro
mmol: Milimol
MsCl: Cloruro de mesilo
MsN₃: Mesil azida
m/z: Relación masa-carga
N: Normal
NBS: *N*-Bromosuccinimida
NCS: *N*-Clorosuccinimida
NMDA: *N*-Metil-D-Aspartato
PCP: Fenciclidina
PET: Tomografía de emisión de positrones
PF: *Pseudomonas fluorescens*
P.F.: Punto de Fusión
Pip.: Piperidina
PLC: Fosfolipasa C
PMB-Cl: Cloruro de *p*-metoxibenzofilo
ppm: Partes por millón
i-PrOH: Isopropanol
p-TsN₃: *p*-Tosilazida
Py: Piridina
Rf: Factor de retención
Rh₂(OAc)₄: Acetato de Rodio(II)
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
Rto.: Rendimiento
s: Singlete
S_N1: Sustitución Nucleofílica unimolecular
S_N2: Sustitución Nucleofílica bimolecular
SNC: Sistema Nervioso Central
SPI: Síndrome de las piernas inquietas
t: Triplete
t.a.: Temperatura ambiente
td: Triplete de dobles
THF: Tetrahidrofurano
TMS: Tretrametilsilano
TMSI: Ioduro de trimetilsilano

TsCl: Cloruro de tosilo

UV: Ultravioleta

VTA: Área ventral tegmental

δ : Desplazamiento químico

μ L: Microlitro

μ M: Micromolar

ÍNDICE

RELACIÓN DE COMPUESTOS DESCRITOS	11
<u>DERIVADOS DE PIRAZOL</u>	13
<u>DERIVADOS DE ISOXAZOL</u>	15
<u>DERIVADOS DE OXAZOL</u>	16
<u>DERIVADOS DE TIAZOL</u>	17
<u>AMINAS SECUNDARIAS</u>	18
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. <u>ESQUIZOFRENIA</u>	21
1.1.1. Incidencias y características clínicas	21
1.1.2. Hipótesis neuroquímicas de la esquizofrenia	24
1.1.3. Posibles receptores implicados en la esquizofrenia	29
1.1.3.1. Receptores de dopamina	29
1.1.3.2. Receptores de serotonina	32
1.1.3.3. Receptores de glutamato	34
1.1.3.4. Receptores de GABA	36
1.1.4. Tratamiento de la esquizofrenia	38
1.1.4.1. Antipsicóticos de primera generación o antipsicóticos <i>típicos</i>	38
1.1.4.2. Antipsicóticos de segunda generación o antipsicóticos <i>atípicos</i>	38
1.1.4.3. Agonistas parciales de DA	40
1.1.5. Nuevas dianas farmacológicas en esquizofrenia	43
1.1.5.1. Receptores muscarínicos y colinérgicos	43
1.1.5.2. Receptores nicotínicos neuronales	43
1.1.5.3. Receptor H ₃ de histamina	44
1.1.5.4. Receptores de glutamato	45
1.1.5.5. Receptores de DA	47

1.1.5.6. Receptores de serotonina	49
1.1.5.7. Otras dianas	50
1.2. <u>CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS</u>	51
1.2.1. Antipsicóticos tricíclicos	52
1.2.2. Derivados indólicos	56
1.2.3. Benzamidas	57
1.2.4. Butirofenonas y compuestos relacionados	59
1.2.5. 4-(Bencisoxazolil)piperidinas	63
1.2.6. Otros neurolépticos	64
2. OBJETIVO DEL TRABAJO	67
2.1. <u>ANTECEDENTES</u>	69
2.1.1. Análogos carbocíclicos de conformación restringida	69
2.1.2. Análogos heterocíclicos de conformación restringida	72
2.2. <u>OBJETIVO</u>	77
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	81
3.1. <u>PLANTEAMIENTO SINTÉTICO GENERAL</u>	83
3.2. <u>PREPARACIÓN DE LOS SISTEMAS HETEROCÍCLICOS</u>	86
3.2.1. Preparación del sistema pirazol	86
3.2.2. Preparación del sistema isoxazol	98
3.2.3. Preparación del sistema oxazol	109
3.2.4. Preparación del sistema tiazol	117
3.3. <u>N,N-DIALQUILACIÓN DEL AMINOTIAZOL</u>	52
3.4. <u>PREPARACIÓN DE LOS ALCOHOLES</u>	9, 10, 30, 42 y 55
3.5. <u>PREPARACIÓN DE LOS TOSILATOS</u>	14, 15, 31, 44 y 56
3.6. <u>PREPARACIÓN DE LAS AMINAS FINALES</u>	16-19, 32-34, 45-48 y 57-60

4. PARTE EXPERIMENTAL	145
4.1. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	147
4.2. <u>PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE PIRAZOL</u>	149
4.2.1. Preparación de las enaminodionas 3 y 6	149
4.2.1.1. 2-[(Dimetilamino)metilen]-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (3)	149
4.2.1.2. 2-[(Dimetilamino)metilen]-5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (6)	152
4.2.2. Condensación de 3 y 6 con hidrazina y metilhidrazina	155
4.2.2.1. 6,7-Dihidro-6,6-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (4)	155
4.2.2.2. 6,7-Dihidro-6-(metoximetil)-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (7)	158
4.2.2.3. 6,7-Dihidro-1,6,6-trimetil-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (5)	161
4.2.2.4. 6,7-Dihidro-6-(metoximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (8)	163
4.2.3. Obtención de los alcoholes 9 y 10 por hidrólisis de los metiléteres 7 y 8	166
4.2.3.1. 6,7-Dihidro-6-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (9)	166
4.2.3.2. 6,7-Dihidro-6-(hidroximetil)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (10)	171
4.2.4. Tosilación de los alcoholes 9 y 10	175
4.2.4.1. 6,7-Dihidro-1-(tosil)-6-(tosiloximetil)-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (14)	175
4.2.4.2. 6,7-Dihidro-1-metil-6-(tosiloximetil)-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (15)	181
4.2.5. Desplazamiento nucleofílico del tosilato por aminas	185
4.2.5.1. 6,7-Dihidro-6-[(4-(<i>p</i> -fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (16 , QF4104B)	185
4.2.5.2. 6,7-Dihidro-6-[(4-(6-fluorobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (17 , QF4108B)	188
4.2.5.3. 6,7-Dihidro-1-metil-6-[(4-(<i>p</i> -fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (18 , QF4124B)	191
4.2.5.4. 6,7-Dihidro-1-metil-6-[(4-(6-fluorobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-1 <i>H</i> -indazol-4(5 <i>H</i>)-ona (19 , QF4128B)	194

4.3. <u>PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE ISOXAZOL</u>	197
4.3.1. Acetilación del sistema 1,3-ciclohexanodiona	197
4.3.1.1. 2-Acetil-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (24)	197
4.3.1.2. 2-Acetil-3-hidroxi-5-(metoximetil)-2-ciclohexenona (27)	201
4.3.2. Ciclocondensación de 24 y 27 con hidroxilamina	205
4.3.2.1. 6,7-Dihidro-3,6,6-trimetilbenzo[<i>d</i>]isoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (26)	205
4.3.2.2. 6,7-Dihidro-3-metil-6-metoximetilbenzo[<i>d</i>]isoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (29)	208
4.3.3. 6,7-Dihidro-6-hidroximetil-3-metilbenzo[<i>d</i>]isoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (30)	211
4.3.4. 6,7-Dihidro-6-(tosiloximetil)-3-metilbenzo[<i>d</i>]isoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (31)	214
4.3.5. Desplazamiento nucleofílico del tosilato por aminas	217
4.3.5.1. 6,7-Dihidro-6-[(4-(<i>p</i> -fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-3-metilbenzo[<i>d</i>]isoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (32 , QF4214B)	217
4.3.5.2. 6,7-Dihidro-6-[(4-(6-fluorobenzol[<i>d</i>]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-3-metilbenzo[<i>d</i>]isoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (33 , QF4218B)	220
4.3.5.3. 6,7-Dihidro-6-[(4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il)piperidin-1-il)metil]-3-metilbenzo[<i>d</i>]isoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (34 , QF4216B)	223
4.4. <u>PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE OXAZOL</u>	226
4.4.1. <i>p</i> -Toluensulfonil azida (<i>p</i> -tosil azida, 37)	226
4.4.2. Preparación de las 2-diazo-1,3-ciclohexanodionas	227
4.4.2.1. 2-Diazo-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (38)	227
4.4.2.2. 2-Diazo-5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (40)	229
4.4.3. Formación del sistema benzoxazólico	232
4.4.3.1. 6,7-Dihidro-2,6,6-trimetil-benzoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (39)	232
4.4.3.2. 6,7-Dihidro-2-metil-6-(metoximetil)benzoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (41)	235
4.4.4. 6,7-Dihidro-2-metil-6-(hidroximetil)benzoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (42)	238
4.4.5. 6,7-Dihidro-2-metil-6-(tosiloximetil)benzoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (44)	244
4.4.6. Desplazamiento nucleofílico del tosilato por aminas	247

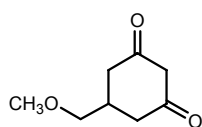
4.4.6.1. 6,7-Dihidro-2-metil-6-[(4-(<i>p</i> -fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]benzoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (45 , QF4414B)	247
4.4.6.2. 6,7-Dihidro-2-metil-6-[(4-(6-fluorobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]benzoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (46 , QF4418B)	250
4.4.6.3. 6,7-Dihidro-2-metil-6-[(4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il)piperidin-1-il)metil]benzoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (47 , QF4416B)	253
4.4.6.4. 6,7-Dihidro-2-metil-6-[(4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)metil]benzoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (48 , QF4417B)	256
4.5. <u>PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DEL TIAZOL</u>	259
4.5.1. Formación del anillo de tiazol	259
4.5.1.1. Ruta A: vía obtención del bromoderivado	259
4.5.1.1.1. 2-Bromo-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (49)	259
4.5.1.1.2. 2-Amino-5,6-dihidro-5,5-dimetilbenzotiazol-7(4 <i>H</i>)-ona (50)	261
4.5.1.2. Ruta B: proceso <i>one-pot</i>	264
4.5.1.2.1. 2-Amino-5,6-dihidro-5,5-dimetilbenzotiazol-7(4 <i>H</i>)-ona (50)	264
4.5.1.2.2. 2-Amino-5,6-dihidro-5-(metoximetil)benzotiazol-7(4 <i>H</i>)-ona (52)	265
4.5.2. <i>N,N</i> -Dialquilación de los aminotiazoles 50 y 52	271
4.5.2.1. 5,6-Dihidro-5,5-dimetil-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4 <i>H</i>)-ona (51)	271
4.5.2.2. 5,6-Dihidro-5-(metoximetil)-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4 <i>H</i>)-ona (54)	274
4.5.3. 5,6-Dihidro-5-(hidroximetil)-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4 <i>H</i>)-ona (55)	277
4.5.4. 5,6-Dihidro-2-(pirrolidin-1-il)-5-(tosiloximetil)benzotiazol-7(4 <i>H</i>)-ona (56)	280
4.5.5. Desplazamiento nucleofílico del tosilato por aminas	283
4.5.5.1. 5,6-Dihidro-5-[(4-(<i>p</i> -fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4 <i>H</i>)-ona (57 , QF4514B)	283
4.5.5.2. 5,6-Dihidro-5-[(4-(6-fluorobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4 <i>H</i>)-ona (58 , QF4518B)	286

4.5.5.3. 5,6-Dihidro-5-[(4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)metil]-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4 <i>H</i>)-ona (59, QF4517B)	289
4.5.5.4. 5,6-Dihidro-5-[(4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4 <i>H</i>)-ona (60, QF4516B)	292
4.6. <u>PREPARACIÓN DE LAS AMINAS 22, 23, 35 Y 36.</u>	295
4.6.1. Preparación de 4-(<i>p</i> -fluorobenzoil)piperidina 22	295
4.6.1.1. Ácido 1-acetilisonipecotínico (61)	295
4.6.1.2. Cloruro de 1-acetilisonipecotínico (62)	297
4.6.1.3. 1-Acetil-4-(<i>p</i> -fluorobenzoil)piperidina (63)	297
4.6.1.4. 4-(<i>p</i> -Fluorobenzoil)piperidina (22)	299
4.6.2. Preparación de 4-(6-fluorobenzol[<i>d</i>]isoxazol-3-il)piperidina 23	302
4.6.2.1. 1-Acetil-4-(2,4-difluorobenzoil)piperidina (64)	302
4.6.2.2. Clorhidrato de 4-(2,4-difluorobenzoil)piperidina (65)	304
4.6.2.3. Clorhidrato de la oxima de 4-(2,4-difluorobenzoil)piperidina (66)	305
4.6.2.4. 4-(6-Fluorobenzol[<i>d</i>]isoxazol-3-il)piperidina (23)	305
4.6.3. Preparación de 4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il)piperidina (36)	309
4.6.3.1. 4-(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (35)	309
4.6.3.2. 4-(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il)piperidina (36)	312
5. ANÁLISIS CRISTALOGRÁFICO	315
6. FARMACOLOGÍA	321
6.1.- <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	323
6.2.- <u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	324
7. CONCLUSIONES	335

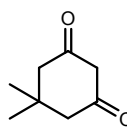
RELACIÓN DE COMPUESTOS

DESCRITOS

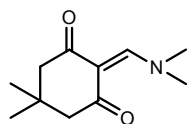
SERIE DEL PIRAZOL



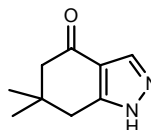
5-(Metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**1**)



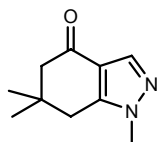
5,5-Dimetil-1,3-ciclohexanodiona (**2**)



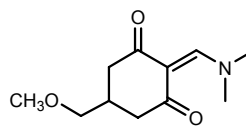
2-[(Dimetilamino)metilen]-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (**3**)



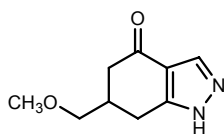
6,7-Dihidro-6,6-dimetil-1H-indazol-4(5H)-ona (**4**)



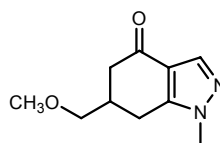
6,7-Dihidro-1,6,6-trimetil-1H-indazol-4(5H)-ona (**5**)



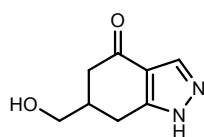
2-[(Dimetilamino)metilen]-5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**6**)



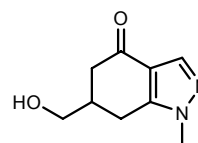
6,7-Dihidro-6-(metoximetil)-1H-indazol-4(5H)-ona (**7**)



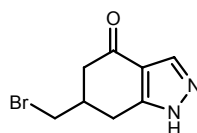
6,7-Dihidro-6-(metoximetil)-1-metil-1H-indazol-4(5H)-ona (**8**)



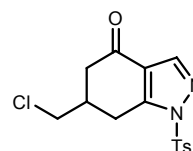
6,7-Dihidro-6-(hidroximetil)-1H-indazol-4(5H)-ona (**9**)



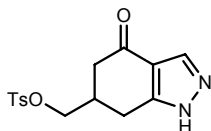
6,7-Dihidro-6-(hidroximetil)-1-metil-1H-indazol-4(5H)-ona (**10**)



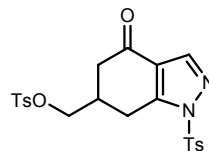
6-(Bromometil)-6,7-dihidro-1H-indazol-4(5H)ona (**11**)



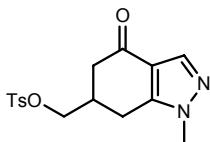
6-(Clorometil)-6,7-dihidro-1-tosil-1H-indazol-4(5H)-ona (**12**)



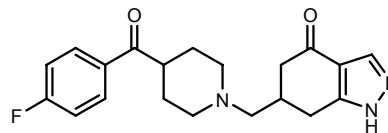
6,7-Dihidro-6-(tosiloximetil)-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**13**)



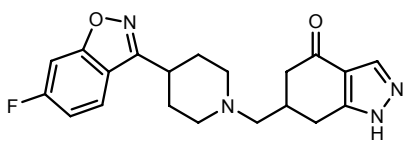
6,7-Dihidro-1-(tosil)-6-(tosiloximetil)-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**14**)



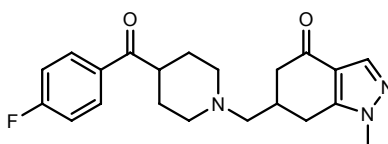
6,7-Dihidro-1-metil-6-(tosiloximetil)-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**15**)



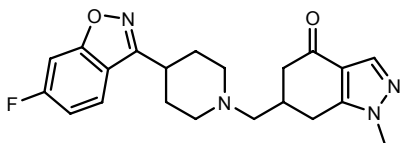
6,7-Dihidro-6-[(4-(*p*-fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**16, QF4104B**)



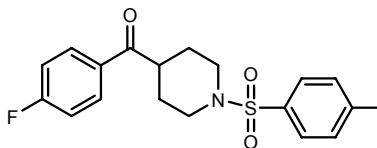
6-((4-(6-Fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil)-6,7-dihidro-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**17, QF4108B**)



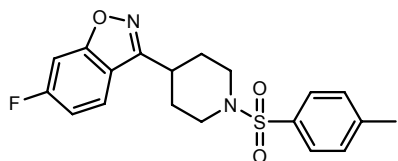
6,7-Dihidro-1-metil-6-[(4-(*p*-fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**18, QF4124B**)



6-((4-(6-Fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil)-6,7-dihidro-1-metil-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**19, QF4128B**)

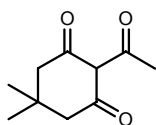


(4-Fluorofenil)(1-tosilpiperidin-4-il)metanona (**20**)

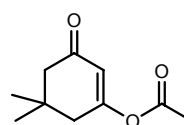


6-Fluoro-3-(1-tosilpiperidin-4-il)benzo[*d*]isoxazol (**21**)

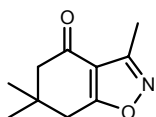
SERIE DEL ISOXAZOL



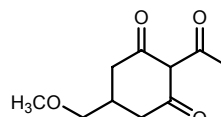
2-Acetil-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (**24**)



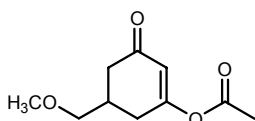
Acetato de 5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo (**25**)



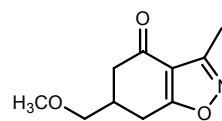
6,7-Dihidro-3,6,6-trimetilbenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ona (**26**)



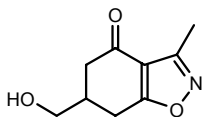
2-Acetil-3-hidroxi-5-(metoximetil)-2-ciclohexenona (**27**)



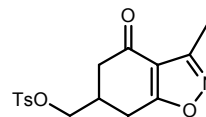
Acetato de 5-(metoximetil)-3-oxo-1-ciclohexenilo (**28**)



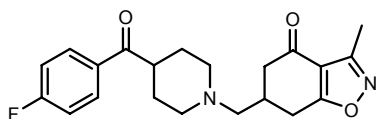
6,7-Dihidro-3-metil-6-(metoximetil)benzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ona (**29**)



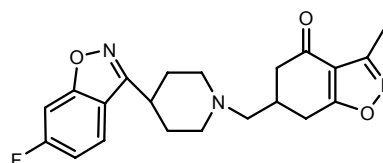
6,7-Dihidro-6-(hidroximetil)-3-metilbenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ona (**30**)



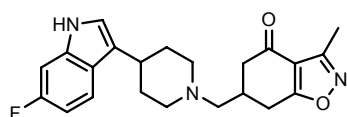
6,7-Dihidro-6-(tosiloximetil)-3-metilbenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ona (**31**)



6,7-Dihidro-6-[(4-(*p*-fluorobenzoi)piperidin-1-il)metil]-3-metilbenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ona (**32, QF4214B**)

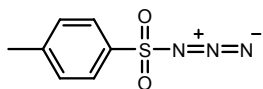


6,7-Dihidro-6-[(4-(6-fluorobenzod]isoxazol-3-il)piperidin-1il)metil]-3-metilbenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ona (**33, QF4218B**)

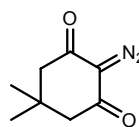


6,7-Dihidro-6-[(4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)piperidin-1-il)metil]-3-metilbenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ona (**34, QF4216B**)

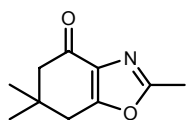
SERIE DEL OXAZOL



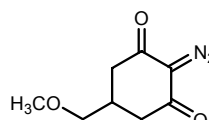
p-Toluensulfonil azida (**37**)



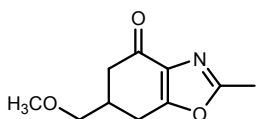
2-Diazo-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (**38**)



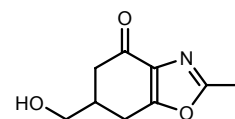
6,7-Dihidro-2,6,6-trimetil-benzoxazol-4(5*H*)-ona (**39**)



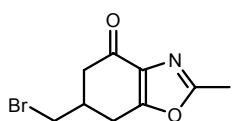
2-Diazo-5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**40**)



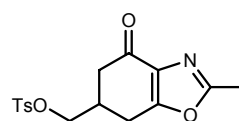
6,7-Dihidro-2-metil-6-(metoximetil)-benzoxazol-4(5*H*)-ona (**41**)



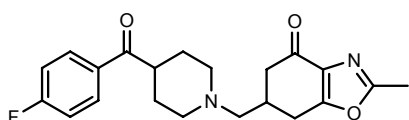
6,7-Dihidro-2-metil-6-(hidroximetil)-benzoxazol-4(5*H*)-ona (**42**)



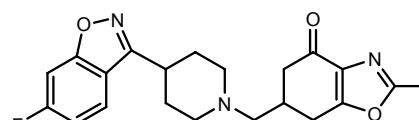
6,7-Dihidro-2-metil-6-(bromometil)-benzoxazol-4(5*H*)-ona (**43**)



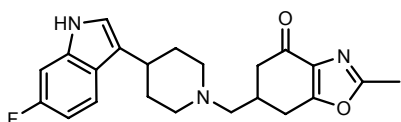
6,7-Dihidro-2-metil-6-(tosiloximetil)benzoxazol-4(5*H*)-ona (**44**)



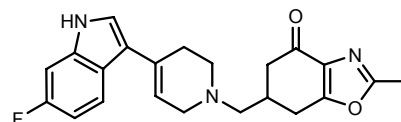
6,7-Dihidro-2-metil-6-[(4-(*p*-fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]benzoxazol-4(5*H*)-ona (**45, QF4414B**)



6,7-Dihidro-2-metil-6-[[4-(6-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)piperidin-1-il]metil]benzoxazol-4(5*H*)-ona (**46, QF4418B**)

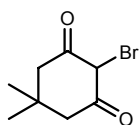


6,7-Dihidro-2-metil-6-[(4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)piperidin-1-il)metil]benzoxazol-4(5*H*)-ona (**47, QF4416B**)

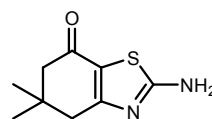


6,7-Dihidro-2-metil-6-[[4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il]metil]benzoxazol-4(5*H*)-ona (**48, QF4417B**)

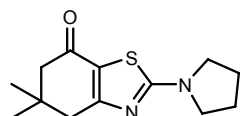
SERIE DEL TIAZOL



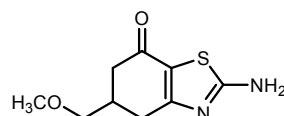
2-Bromo-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (**49**)



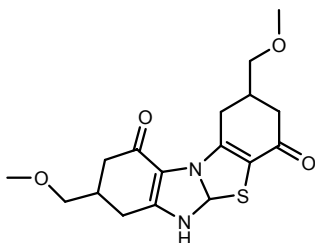
2-Amino-5,6-dihidro-5,5-dimetilbenzotiazol-7(4H)-ona (**50**)



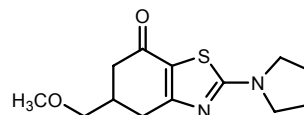
5,6-Dihidro-5,5-dimetil-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4H)-ona (**51**)



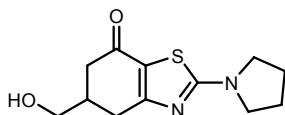
2-Amino-5,6-dihidro-5-(metoximetil)benzotiazol-7(4H)-ona (**52**)



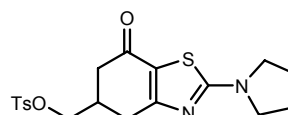
2,8-Bis(metoximetil)-2,3,5a,6,8,9-hexahidrobenzoimidazo[2,1-*b*]benzotiazol-4,10(1*H*,7*H*)-diona (**53**)



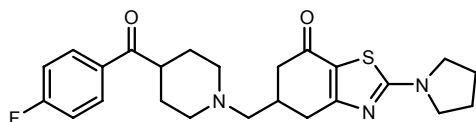
5,6-Dihidro-5-(metoximetil)-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4H)-ona (**54**)



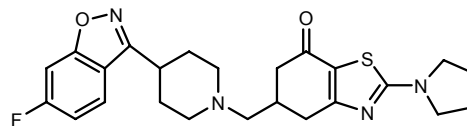
5,6-Dihidro-5-(hidroximetil)-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4H)-ona (**55**)



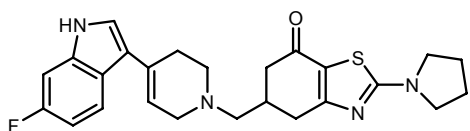
5,6-Dihidro-2-(pirrolidin-1-il)-5-(tosiloximetil)benzotiazol-7(4H)-ona (**56**)



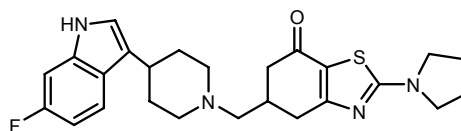
5,6-Dihidro-5-[(4-(*p*-fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4H)-ona (**57, QF4514B**)



5,6-Dihidro-5-[(4-(6-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4H)-ona (**58, QF4518B**)

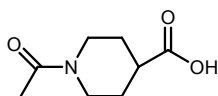


5,6-Dihidro-5-[(4-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)metil]-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4H)-ona
(59, QF4517B)

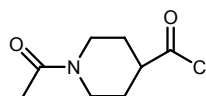


5,6-Dihidro-5-[(4-(6-fluoro-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4H)-ona
(60, QF4516B)

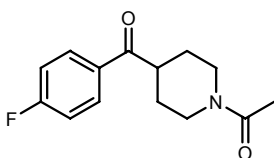
AMINAS SECUNDARIAS



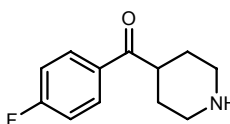
Ácido 1-acetil isonipecotínico (61)



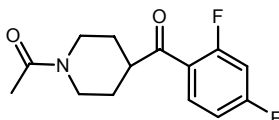
Cloruro de 1-acetil isonipecotínico (62)



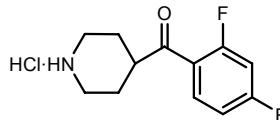
1-Acetil-4-(p-fluorobenzoil)piperidina (63)



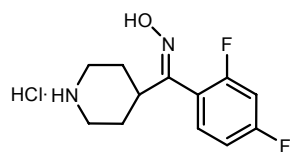
4-(p-Fluorobenzoil)piperidina (22)



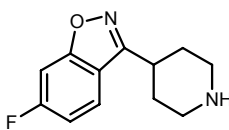
1-Acetil-4-(2,4-difluorobenzoil)piperidina (64)



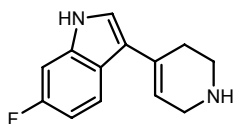
Clorhidrato de 4-(2,4-difluorobenzoil)piperidina (65)



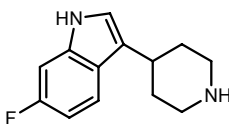
Clorhidrato de la oxima de 4-(2,4-difluorobenzoil)piperidina (66)



4-(6-Fluorobenzod[isoxazol-3-il)piperidina (23)



4-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (35)



4-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)piperidina (36)

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- ESQUIZOFRENIA

1.1.1. INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

El término de esquizofrenia (*mente dividida*) es empleado para indicar una disrupción de las relaciones entre los acontecimientos externos y los procesos mentales. Esta enfermedad se encuentra englobada 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 este grupo 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, sin 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 a una respuesta intensa.

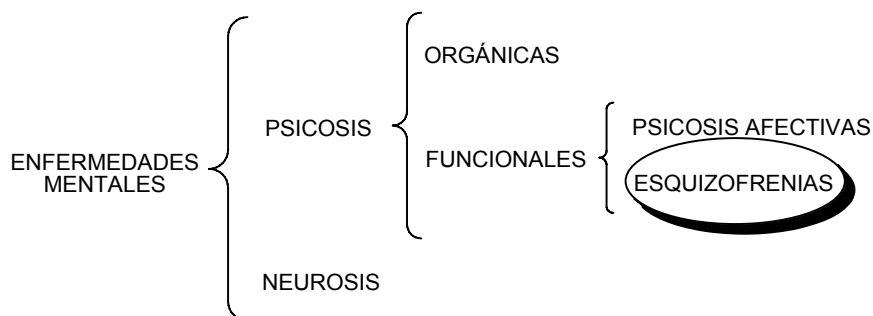


Figura 1.1

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 y único.

Los síntomas clínicos aparecen entre los 15 y 45 años y se dividen en tres tipos¹:

- Síntomas positivos: caracterizados por manifestaciones delirantes y alucinatorias, locución desorganizada y conducta extravagante. Aparecen relacionados con un incremento de receptores dopaminérgicos y se recurre a neurolépticos para su tratamiento.
- Síntomas negativos: tales como alogia, bloqueo afectivo, anhedonia, falta de fluidez verbal y abolición.
- Síntomas cognitivos: en los que se engloban: falta de atención y de comportamiento social, pérdida en la memoria y dificultad para el aprendizaje.

A nivel terapéutico los síntomas positivos son fáciles de tratar, no así los síntomas negativos o los cognitivos. 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 a continuación:

Tabla 1.1

<u>Características del trastorno</u>	<u>Tipo I</u>	<u>Tipo II</u>
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

¹ 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.

Con la actual terapia farmacológica, aproximadamente un 25% de los pacientes se recupera parcialmente 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 desarrollan una incapacidad permanente y alrededor del 15% llegan a suicidarse.

La principal dificultad en el desarrollo de la farmacología de este trastorno psicótico es el desconocimiento de su etiología. Por ello, se están realizando numerosos estudios con los que se pretende poder explicar la causa de esta enfermedad. De esta manera estudios recientes han demostrado la existencia de un alargamiento ventricular y adicionalmente, una disminución del volumen de determinadas regiones cerebrales que incluyen el tálamo² y algunas regiones del lóbulo temporal³ en los pacientes esquizofrénicos. Mediante técnicas de neuroimagen se han llevado a cabo estudios estructurales y funcionales tanto de la materia gris⁴ como blanca⁵ del cerebro de pacientes esquizofrénicos, encontrándose anomalías volumétricas, metabólicas y de activación de ambas sustancias. A través de dichos estudios surgieron indicios para pensar en una conexión entre la etiología de la enfermedad y una anomalía en la formación de mielina⁶, surgiendo una nueva diana farmacológica⁷.

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 incluso más alto en gemelos monozigóticos de un individuo afectado.⁸ Sin embargo, estudios posteriores han sugerido que, efectivamente, aunque existe un fuerte componente genético⁹ para la esquizofrenia, hay factores no genéticos como los

² 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.

³ a) Nelson, M. D.; Saykin, A. J.; Flashman, L. A.; Riordan, H. J.; *Arch. Gen. Psychiatry*, **1998**, 55, 433. b) Lawrie, S. M.; Abukmeil, S. S.; *Br. J. Psychiatry*, **1998**, 172, 110.

⁴ Selemon, S. L.; Goldman-Rakic, P. S.; *Biol. Psychiatry*, **1999**, 45, 17.

⁵ Dwork, A. J.; Mancevski, B.; Rosoklija, G.; *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **2007**, 10, 513.

⁶ Segal, D.; Koschnick, J. R.; Slegers, L. H.; Hof, P. R.; *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **2007**, 10, 503.

⁷ a) Woo, T. U.; Crowell, A. L.; *Schizophr. Res.*, **2005**, 73, 193. b) Lim, K. O.; *Am. J. Psychiatry*, **2007**, 164, 995.

⁸ 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.

⁹ a) Bassett, A. S.; Chow, E. W.; Waterworth, D. M.; Brzustowicz, L.; *Canadian J. of Psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, **2001**, 46, 2, 131. b) Petronis, A.; *Biol. Psychiatry*, **2004**, 55, 965. c) Sullivan, P. F.; *PLoS Med.*, **2005**, 2, 614. d) Crow, T. J.; *Am. J. Psychiatry*, **2007**, 164, 13.

medioambientales¹⁰, socioeconómicos, las infecciones¹¹ y las enfermedades autoinmunes¹², que desempeñan un papel importante.

Así, 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 pre- o perinatal¹³ y 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.

1.1.2. HIPÓTESIS NEUROQUÍMICAS DE LA ESQUIZOFRENIA.

Debido al desconocimiento de la causa de esta enfermedad es difícil diseñar un tratamiento paliativo sobre una base racional. En su lugar, se han desarrollado diferentes hipótesis neuroquímicas basadas en evidencias adquiridas a partir de muy diversas fuentes tales como bioquímicas, farmacológicas, electrofisiológicas y estudios de comportamiento¹⁴. Entre ellas existen cuatro principales:

a) **Hipótesis dopaminérgica.** El descubrimiento de que la clorpromazina y el haloperidol (figura 1.2), 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 hiperdopaminérgico¹⁵. Esta teoría, propuesta en 1965, es una de las más aceptadas¹⁶ e indica que los fármacos neurolépticos consiguen su efecto antipsicótico por un bloqueo de los receptores de

¹⁰ a) Morgan, C.; Fisher, H.; *Schizophr. Bull.*, **2007**, 33, 3. b) Krabbendam, L.; Van, O. J.; *Schizophr. Bull.*, **2005**, 31, 795.

¹¹ Torrey, E. F.; Bartko, J. J.; Lun, Z. R.; Yolken, R. H.; *Schizophr. Bull.*, **2007**, 33, 729.

¹² Eaton, W. W.; Byrne, M.; Ewald, H.; Mors, O.; Chen, C. Y.; Agerbo, E.; Mortensen, P. B.; *Am. J. Psychiatry*, **2006**, 163, 521.

¹³ Gershon, E. S.; *Scientist*, **2007**, December Suppl. (Schizophrenia), 45.

¹⁴ Rowley, M.; Bristow, L.; Hutson, P.; *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 4, 477.

¹⁵ a) Creese, I.; Buró, D. R.; Zinder, S.H.; *Science*, **1976**, 192, 481. b) Sawa, A.; Snyder, S. H.; *Science*, **2002**, 296, 692.

¹⁶ 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 edn., **1994**, 195. c) Seeman, P.; *Pharmacol. Rev.*, **1980**, 32, 229. d) Iversen, L. L.; *Science*, **1975**, 188, 1084. e) Meltzer, H. Y.; *Schizophr. Bull.* **6**, **1980**, 456. f) Horn, A. S.; Snyder, S. H.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1971**, 68, 2325. f) Abu-Akel, A.; *Medical Hypotheses*, **2003**, 60, 3, 382.

dopamina. Son numerosos los estudios realizados que corroboran esta teoría¹⁷, entre los que cabe destacar:

- Diferentes estudios realizados con la anfetamina, agonista dopaminérgico indirecto¹⁸: tras repetidas administraciones de anfetamina en humanos se observó la aparición de síntomas muy similares a los aparecidos en algunos esquizofrénicos. En roedores, se comprobó cómo la anfetamina aumenta potencialmente los niveles de dopamina y noradrenalina en el cerebro.

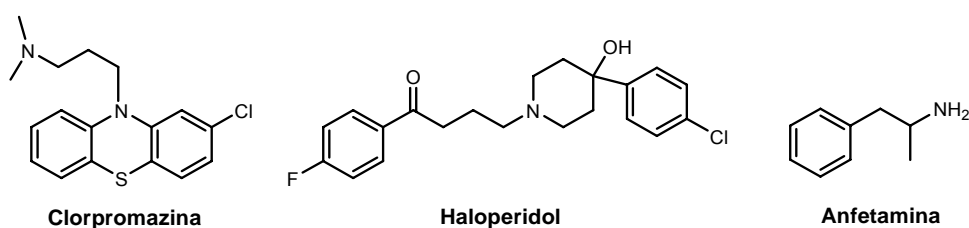


Figura 1.2

- Tras estudios post-mortem, se ha demostrado el aumento en la densidad de receptores dopaminérgicos en el cerebro de pacientes esquizofrénicos no tratados¹⁹.

- Técnicas de PET (tomografía de emisión de positrones), que han confirmado un incremento en la densidad de receptores de dopamina en pacientes esquizofrénicos tanto tratados como no tratados, en comparación con los grupos control²⁰.

Sin embargo, la hipótesis dopaminérgica no es suficiente para explicar totalmente este trastorno ya que, generalmente, los antipsicóticos antagonistas de dopamina actuales 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 de lo que cabe esperar, lo cual sugiere, que la eficacia clínica de los antagonistas D₂ no es una consecuencia inmediata del bloqueo

¹⁷ 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 pathophysiologic approach*, Elsevier, **1989**, 714.

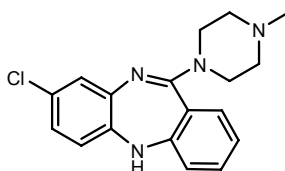
¹⁸ a) Laurelle, M.; Abi-Dargham, A.; Van Dyck, C. H.; Gil, R.; D'Souza, C. D.; Erdos, J.; McCance, E.; Roseblant, W.; Findango, C.; Zoghbi, S. S.; Baldwin, R. M.; Seibyl J. P.; Cristal, J. H.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, 93, 9235. b) Laurelle, M.; Abi-Dargham; Gil, R.; Kegeles, L.; Innis, R.; *Biol. Psychiat.*, **1999**, 46, 56. c) Peleg-Raibstein, D.; Knuesel, I.; Feldon, J.; *Behav. Brain Res.*, **2008**, 191, 190.

¹⁹ 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.

²⁰ Farde, L.; Wisel, F. A.; Nordstrom, A. L.; Sedwal, G.; *Psychopharmacol. (Berl.)*, **1989**, 99, S28.

del receptor D₂ sino que depende de efectos adicionales (p. ej. expresión génica, neurogénesis...) que sólo ocurren en tratamientos crónicos²¹.

El descubrimiento de la clozapina (figura 1.3) como antipsicótico eficaz a pesar de ser un débil antagonista de receptores D₂ dopaminérgicos también ayudó a determinar la insuficiencia de esta hipótesis para explicar la esquizofrenia.



Clozapina

Figura 1.3

b) **Hipótesis serotoninérgica.** El hecho de que algunos agonistas de receptores de serotonina, como el LSD, la mescalina o la bufotenina (figura 1.4) 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 misma²².

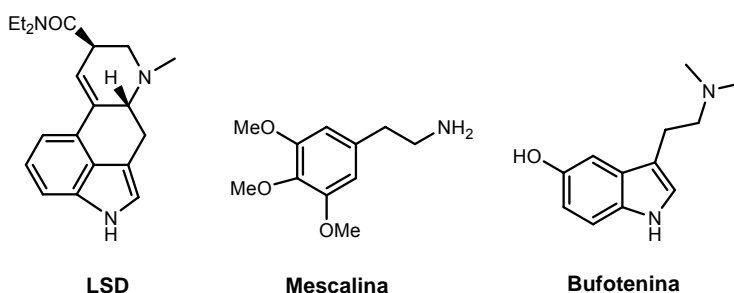


Figura 1.4

En diversos estudios se han podido observar cambios en los receptores 5-HT₂ del córtex de sujetos esquizofrénicos²³. Por otra parte, el antipsicótico atípico clozapina (figura 1.3) presenta una alta afinidad por los receptores 5-HT₂ como agonista inverso y también una afinidad por los D₂²⁴ actuando como antagonista. Sin embargo, el hecho de que la clorpromazina, aún teniendo una afinidad similar tanto por los receptores 5-HT₂ como por los D₂, no presente un perfil antipsicótico

²¹ a) Newton, S. S.; Duman, R. S.; *CNS Drugs*, **2007**, 21, 715-725. b) Lewis, D. A.; Lieberman, J. A.; *Neuron*, **2000**, 28, 325.

²² a) Wooley, D.W.; Shaw, E.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1934**, 40, 228. b) Gaddum, J. H.; Hammed, K. A.; *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **1954**, 9, 240. c) Meltzer, H. Y.; *Neuropsychopharmacol.*, **1999**, 21, 106.

²³ 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.

²⁴ Neyberg, S.; Nakashima, Y.; Nordstrom, A. L.; Hallin, C.; Farde, L.; *Br. J. Psychiatry*, **1996**, 168, 40.

atípico²⁵ 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 atípico²⁶. Estudios llevados a cabo con algunos de los últimos antipsicóticos, tales como la risperidona o la olanzapina (figura 1.5), 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*²⁷.

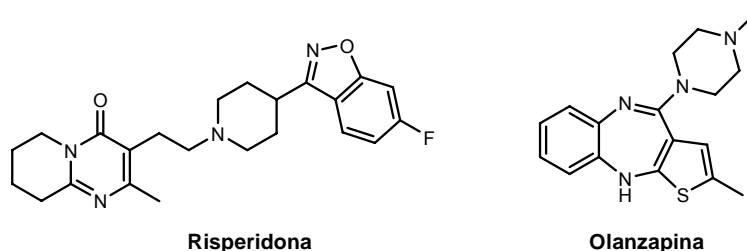


Figura 1.5

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 esquizofrenia²⁸. La importancia reside en saber si la alta afinidad por estos receptores es por sí suficiente para la actividad antipsicótica, y, para ello, se están realizando seguimientos de fármacos antagonistas altamente selectivos de receptores 5-HT₂.

c) **Hipótesis glutamatérgica.** El glutamato es el neurotransmisor con mayor poder de excitación en el SNC. Esta hipótesis sugiere que una hipofunción de las neuronas del glutamato en el sistema nervioso central está asociada con la patofisiología²⁹ de la esquizofrenia. De hecho, diversos trabajos³⁰ prueban que existe

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

²⁶ Meltzer, H. Y.; Matsubara, S.; Lee, J. C.; *J. Psychopharmacol. Bull.*, **1989**, 25, 390.

²⁷ 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) Bench, C. J.; Lammertsma, A. A.; Dolan, R. J.; Grasby, P. M.; Warrington, S. J.; Gunn, K.; Cuddigan, M.; Turton, D. J.; Osman, S.; Franckowiak, R. S. J.; *Psychopharmacol.*, **1993**, 112, 308. e) Kapur, S.; *Mol. Psychiatry*, **1998**, 3, 135. f) Kessler, R. M.; Ansari, M. S.; Riccardi, P.; Li, R.; Jayathilake, K.; Dawant, B.; Meltzer, H. Y.; *Neuropsychopharmacol.*, **2005**, 30, 2283.

²⁸ Lieberman, J. A.; Mailman, R. B.; Duncan, G.; Sikich, L.; Chakos, M.; Nichols, D. E.; Kraus, J. E.; *Biol. Psychiatry*, **1998**, 44, 1099.

²⁹ 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.

³⁰ Kim, J. S.; Kornhuber, H. H.; Schmid-Burgk, W.; Holzmueller, B.; *Neurosci. Lett.*, **1980**, 20, 279.

una correlación inversa entre las concentraciones de glutamato en el líquido cerebroespinal y la severidad de los síntomas positivos³¹.

La ketamina y la fenciclidina (PCP, figura 1.6) son antagonistas del subtipo de receptor glutaminérgico *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y por tanto psicotomiméticos³²: se ha apreciado una gran similitud entre la psicosis inducida por bloqueo del receptor NMDA y la esquizofrenia realizando estudios de comparación entre consumidores de PCP y psicosis controladas e inducidas por PCP o ketamina en humanos.

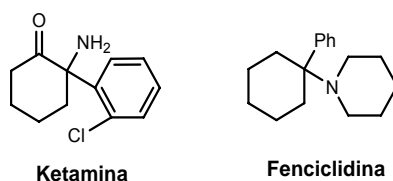


Figura 1.6

Recientemente, diversos estudios³³ han reforzado aún más esta teoría hipoglutaminérgica por la observación de que los antagonistas del receptor NMDA pueden reproducir no sólo los síntomas positivos de la esquizofrenia en pacientes sanos, sino también los negativos y cognitivos, a la vez de que estos se ven aumentados en pacientes esquizofrénicos. De hecho, el LY404039³⁴ (figura 1.7), un agonista selectivo de los receptores metabotrópicos de glutamato 2/3 (mGlu2/3), ha mostrado actividad antipsicótica en estudios animales. Actualmente se encuentra en Fase II de estudios clínicos donde ha probado ser seguro y bien tolerado, produciendo mejoras en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Además, no se diferencian del placebo en el incremento de la prolactina, síntomas extrapiramidales o ganancia de peso³⁵.

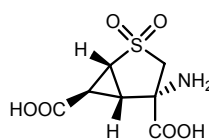
³¹ Faustman, W. O.; Bardgett, M.; Faull, K. F.; Pfefferbaum, A.; Csemansky, J. G.; *Biol. Psychiatry*, **1999**, 45, 68.

³² 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.; *Psychopharmacol. (Berlin)*, **2005**, 179, 30.

³³ 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 in Pharmacol.*, **2004**, 8, 2, 305. c) Lameh, J.; Burstein, E. S.; Taylor, E.; Weiner, D. M.; Vanover, K. E.; Bonhaus, D. W.; *Pharmacol. Ther.*, **2007**, 115, 223. d) Natesan, S.; Reckless, G. E.; Barlow, K. B.; Nobrega, J. N.; Kapur, S.; *Neuropsychopharmacol.*, **2007**, 32, 1540.

³⁴ 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.

³⁵ Patil, S. T.; Zhang, L.; Martenyi, F.; Lowe, S. L.; Jackson, K. A.; Andreev, B. V.; Avedisova, A. S.; Bardenstein, 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.; *Nat. Med.*, **2007**, 13, 1102.



LY404039

Figura 1.7

d) **Hipótesis GABAérgica.** El GABA es el mayor transmisor de inhibición en el SNC, siendo muchos de sus efectos opuestos a los del glutamato, incluyendo la inhibición GABAérgica de la función del glutamato. 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 DA, especialmente en el contexto del papel que desempeña el GABA en la memoria³⁶.

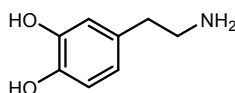
Se ha podido demostrar la disminución de GABA en determinadas zonas como el hipocampo y la amígdala, y, además, recientemente, se han encontrado evidencias genéticas que explican determinadas alteraciones de la función GABAérgica en la etiología de la esquizofrenia³⁷.

Aunque estas hipótesis son las más extendidas, existen otras que se centran en otros tipos de receptores como los nicotínicos, muscarínicos, cannabinoides, receptores de ampaquinas...

1.1.3. POSIBLES RECEPTORES IMPLICADOS EN LA ESQUIZOFRENIA

1.1.3.1 Receptores de dopamina.

La dopamina (figura 1.8) es un neurotransmisor del grupo de las catecolaminas sintetizado a partir del aminoácido L-Tirosina en la sustancia negra³⁸.



Dopamina

Figura 1.8

³⁶ Wassef, A.; Baker, J.; Kochan, L. D.; *J. Clin. Psychopharmacol.*, **2003**, 23, 601.

³⁷ 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.

³⁸ Kruk, Z. L.; Pycocock, C. J.; *Dopamine; Neurotransmitters and Drugs 2nd ed.*, Croom Helm Ltd.: Kent, **1983**, 81.

Existen cuatro vías principales de transmisión dopaminérgica en el cerebro³⁹ (figura 1.9):

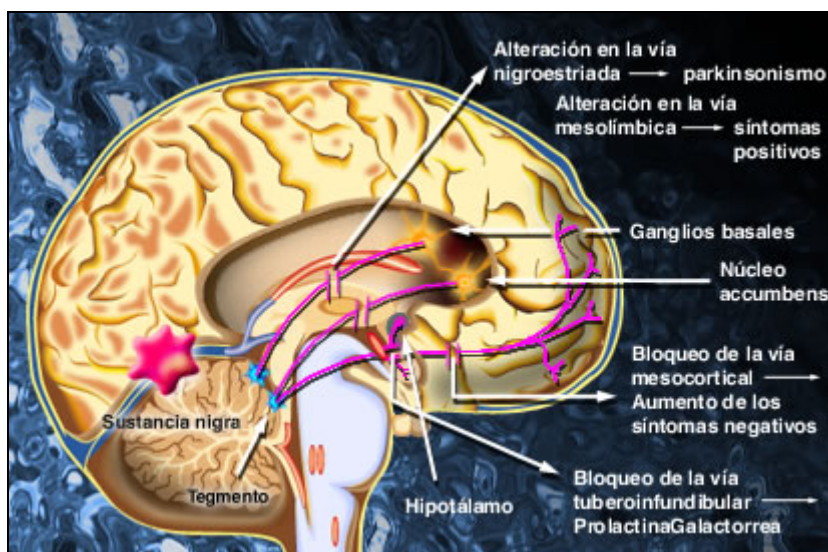


Figura 1.9

- El sistema negro-estriatal: Las células A9 se proyectan desde la sustancia negra al ganglio basal. Anormalidades en este sistema provocan trastornos devastadores en lo que a movimiento se refiere, tal y como ocurre con la enfermedad del Parkinson.
- El sistema mesolímbico: Sus células A10 están localizadas en el área ventral tegmental (VTA) y se proyectan al núcleo accumbens, 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 accumbens, 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.

³⁹ Stahl, S. M.; *Psychosis and Schizophrenia; Essential Psychopharmacol.: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, Cambridge University Press, Cambridge, 1996, 254.

- El sistema tuberoinfundibular: Sus neuronas A12 se proyectan desde el núcleo del hipotálamo a la glándula pituitaria y regulando la función neuroendocrinal, particularmente la liberación de prolactina, por lo que su mal funcionamiento produciría una prolactina-galactorrea.

Hasta el momento se han descubierto cinco tipos de receptores de dopamina (Figura 1.10), pertenecientes todos ellos a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs)⁴⁰. Estos receptores, se dividen en dos subfamilias en función de su efecto estimulador o inhibitor de la enzima adenilato ciclasa (AC).

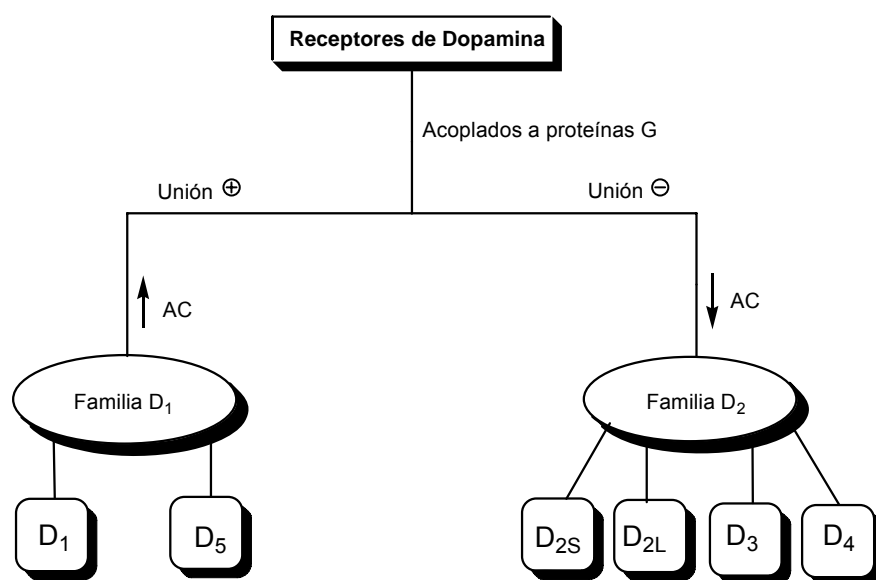


Figura 1.10

La familia de receptores D_1 se localiza en el ganglio basal y en las regiones neocortical y límbica del cerebro humano⁴¹, y estimulan a la AC. 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 se produce una disminución en la formación del AMP_C que a su vez, implicará un descenso del efecto biológico como consecuencia de reacciones bioquímicas vía proteína cinasa C (figura 1.11)⁴²:

⁴⁰ Seeman, P.; Van Tol H. H. M.; *Trends Pharmacol. Sci.*, **1994**, 15, 264.

⁴¹ a) Sedvall, G.; Farde, L.; *Lancet*, **1995**, 346, 743. b) Crocker, A. D.; *Aust. Prescriber*, **1994**, 17, 17.

⁴² Lullmann, H.; Mohr, K.; Ziegler, A.; Bieger, D.; *Colours Atlas of Pharmacol.*, Thieme Publishers, New York, **1993**, p. 99.

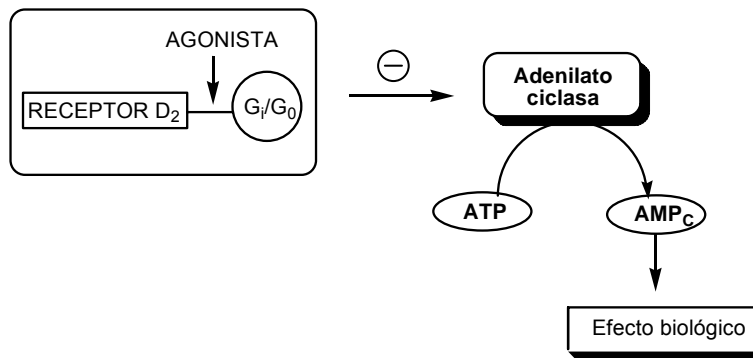


Figura 1.11

1.1.3.2. Receptores de serotonina

La serotonina es un neurotransmisor biosintetizado a partir del aminoácido esencial triptófano. Existen dos principales ramas serotoninérgicas en el cerebro que están implicadas en la acción de los fármacos antipsicóticos (figura 1.12).

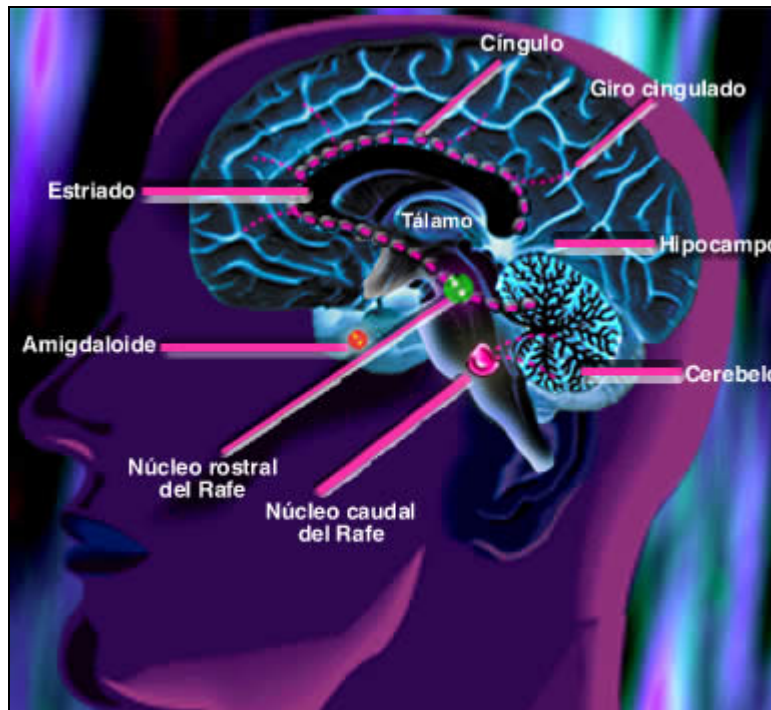


Figura 1.12

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 dopaminérgico⁴³. Las células que proyectan sus axones al córtex frontal están implicadas en la sintomatología de la esquizofrenia⁴⁴.

Actualmente se conocen siete familias de receptores de serotonina designados como 5-HT₁₋₇⁴⁵ (Figura 1.13). La familia de receptores 5-HT₂ se dividen en tres subtipos: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, todos ellos acoplados positivamente a proteínas G.

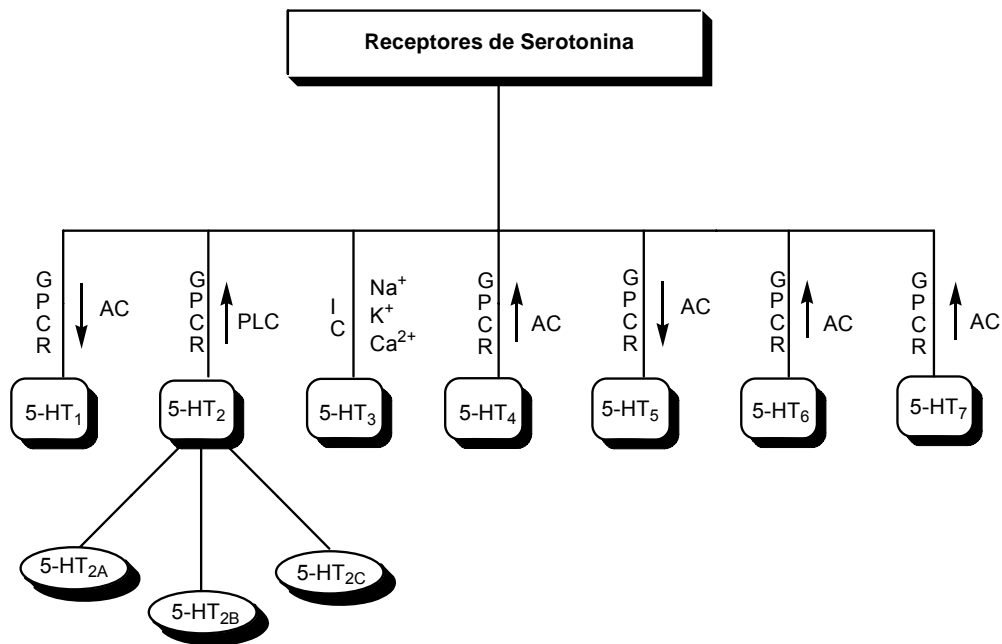


Figura 1.13

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 conducirá al aumento de la acumulación de Ca²⁺ y por lo tanto a una respuesta biológica eventual (figura 1.14)⁴⁶.

⁴³ a) Kapur, S.; Remington, G.; *Am. J. Psychiatry*, **1996**, 153, 466. b) Kapur, S.; *Psychopharmacol.*, **1996**, 24, 35.

⁴⁴ Abi-Dargham, A.; Laurelle, M.; Aghajanian, G. K.; Charney, D.; Krystal, J.; *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, **1997**, 9, 1.

⁴⁵ Barnes, N. M.; Sharp, T.; *Neuropharmacol.*, **1999**, 38, 1083.

⁴⁶ Roth, B. L.; Willins, D. L.; Kristiansen, K.; Kroeze, W. K.; *Pharmacol. Ther.*, **1998**, 79, 231.

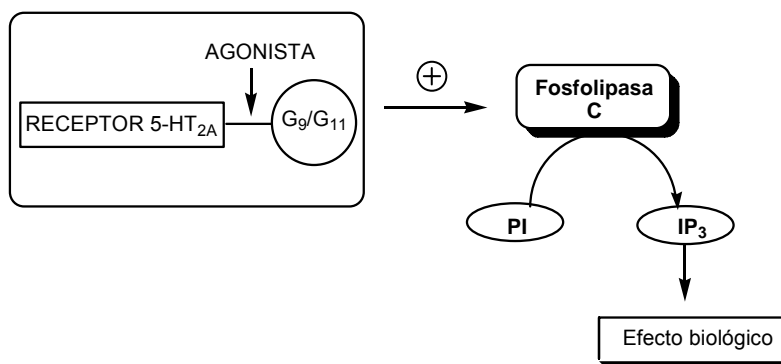


Figura 1.14

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 A₂⁴⁷.

1.1.3.3. Receptores de glutamato

El glutamato o anión carboxilato del ácido glutámico (figura 1.15), es un aminoácido clave en el metabolismo celular, y además el neurotransmisor excitatorio más importante en el sistema nervioso de los mamíferos.

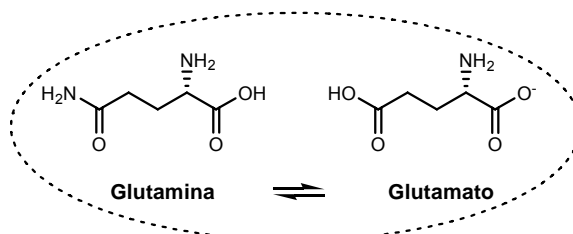


Figura 1.15

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 1.16): directamente por recaptación presináptica, o 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

⁴⁷ a) Fólde, C. C.; Kanterman, R. Y.; Ma A. L.; Axdord, J.; *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **1990**, 87,2187. b) Kaufman, M. J.; Harting, P. R.; Hoffman, B. J.; *Neurochem.*, **1995**, 64, 199.

mantiene en un determinado índice mitótico, lo que altera la concentración de glutamato y por lo tanto lleva a un estado de excitabilidad alterada.

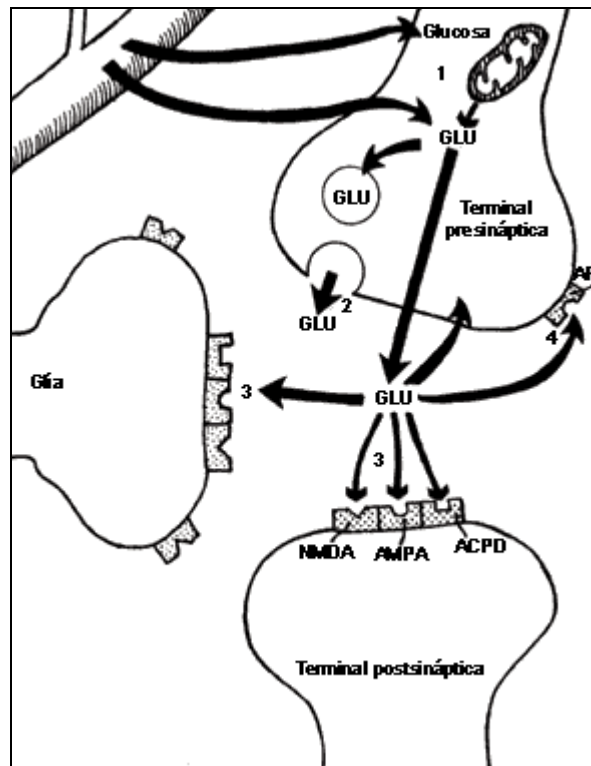


Figura 1.16

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

A. Receptores ionotrópicos (iGluRs)⁴⁸: canales iónicos activados por la unión de un ligando, permeables a Ca^{2+} , Na^+ y K^+ . Estos se han clasificado en tres familias en base a datos farmacológicos y electrofisiológicos:

- Receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA)
- Receptores de kainato (KA)
- Receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA).

B. Receptores metabotrópicos (mGluRs)⁴⁹: receptores acoplados a segundos mensajeros (inositol 3-fosfato, diacilglicerol y AMP cíclico).

⁴⁸ Qian, A.; Johnson, J. W.; *Physiol. & Behav.*, **2002**, *77*, 577.

⁴⁹ Conn, P. J.; Desai, M. A.; *Drug Dev. Res.*, **1991**, *24*, 207.

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 1.17).

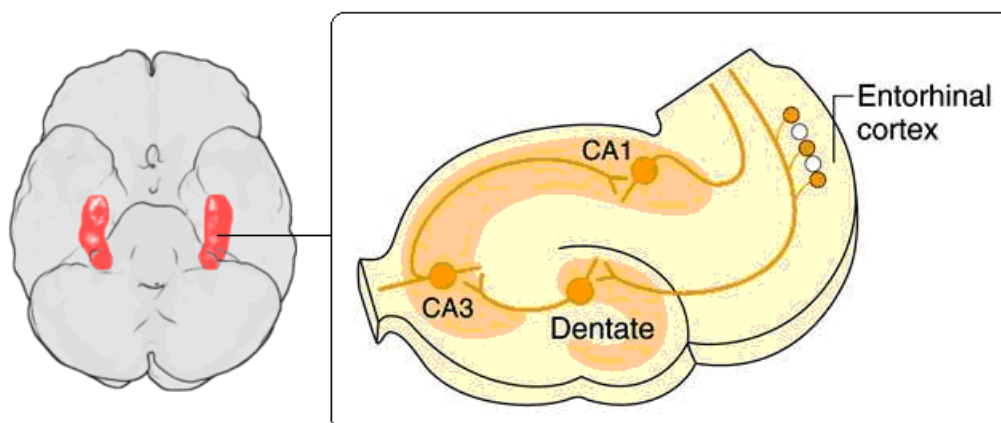
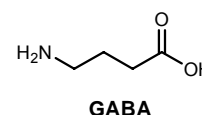


Figura 1.17

1.1.3.4. Receptores de 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. 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 1.18).

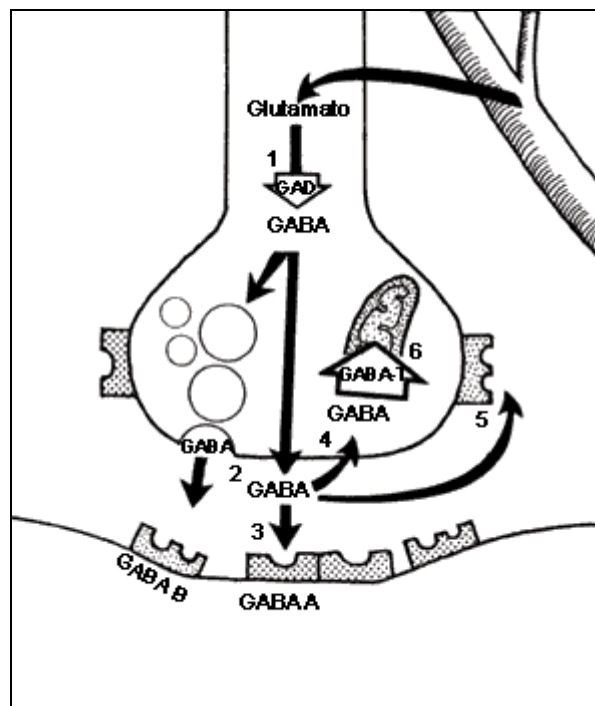


Figura 1.18

Se conocen dos tipos de receptores para GABA⁵⁰:

A. 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 variedad de ligandos como benzodiazepinas, barbitúricos o esteroides. Son inhibidores de la conducción del impulso nervioso. Los receptores GABA_C⁵¹, 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.

B. Receptores metabotrópicos (GABA_B): receptores transmembrana unidos vía proteína G a canales de potasio⁵². Se encuentran en el sistema nervioso autónomo central y periférico. Son considerados receptores inhibitorios.

⁵⁰ a) Matsumoto, R. R.; *Brain Res. Rev.*, **1989**, 14, 203. b) Semyanov, A. V.; *Neurophysiol.*, **2002**, 34, 71.

⁵¹ Enz, R.; *Biol. Chem.*, **2001**, 382, 1111.

⁵² Chen, K.; Li, H.; Ye, N.; Zhang, J.; Wang, J.; *Brain Res. Bull.*, **2005**, 67, 310.

1.1.4. 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 moduladores o agonistas parciales del receptor de DA.

1.1.4.1. 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). Forman parte de este grupo fenotiazinas (perfenazina, flufenazina,...), tioxantenos (flupentixol...), butirofenonas (haloperidol, pimozida...), benzamidas sustituidas (sulpirida, amisulprida), la dihidroindolona (molindona) y la dibenzoxazepina (loxapina). El tratamiento con APG estuvo asociado con el desarrollo de los efectos extrapiramidales (EPS) y con discinesia tardía en un 20% aproximadamente de los pacientes. Además otros efectos adversos fueron incrementados por estos APG como la hipotensión o la secreción de prolactina⁵³.

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.

Debido por tanto a su limitada eficacia, se abrió una nueva ventana para desarrollar nuevos agentes más eficaces y tolerantes.

1.1.4.2. Antipsicóticos de segunda generación o antipsicóticos *atípicos* (ASG)

Debido a la inequívoca evidencia de que la reducción en la neurotransmisión de DA llevada a cabo por los antipsicóticos, era beneficiosa en el tratamiento de la esquizofrenia⁵⁴, se llevaron a cabo numerosos trabajos de investigación con el fin de desarrollar nuevos fármacos que disminuyesen el nivel de DA pero causando menos

⁵³ Hamner, M. B.; Arana, G. W.; *CNS Drugs*, **1998**, 10, 209.

⁵⁴ Richtand, N. M.; Welge, J. A.; Logue, A. D.; Keck, P. E.; Strakowski, S. M.; McNamara, R. K.; *Neuropsychopharmacol.*, **2007**, 32, 1715.

EPS⁵⁵. Así, los antipsicóticos *atípicos* han demostrado que un fármaco pueda presentar una baja tendencia a causar EPS⁵⁶, que permita tratar a pacientes que no responden a otras terapias, y que tenga un efecto beneficioso en los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia⁵⁷, a los cuales a menudo no se les presta demasiada atención. El hecho de que estos antipsicóticos atípicos sean poco propensos a inducir EPS y a aumentar las secreciones de prolactina, implica ser más aceptables a la hora de una administración crónica.

El uso de la clozapina está limitado por su toxicidad, ya que produce agranulocitosis en un pequeño porcentaje de pacientes⁵⁸, por lo que es necesaria su monitorización. Los antipsicóticos atípicos posteriores a ella, como la risperidona⁵⁹, ziprasidona⁶⁰, zotepina⁶¹, olanzapina, loxapina, asenapina y sertindol⁶² (figura 1.19), presentan la ventaja de no producir agranulocitosis pero sí producen otros efectos secundarios debido probablemente a su afinidad por otros receptores⁶³.

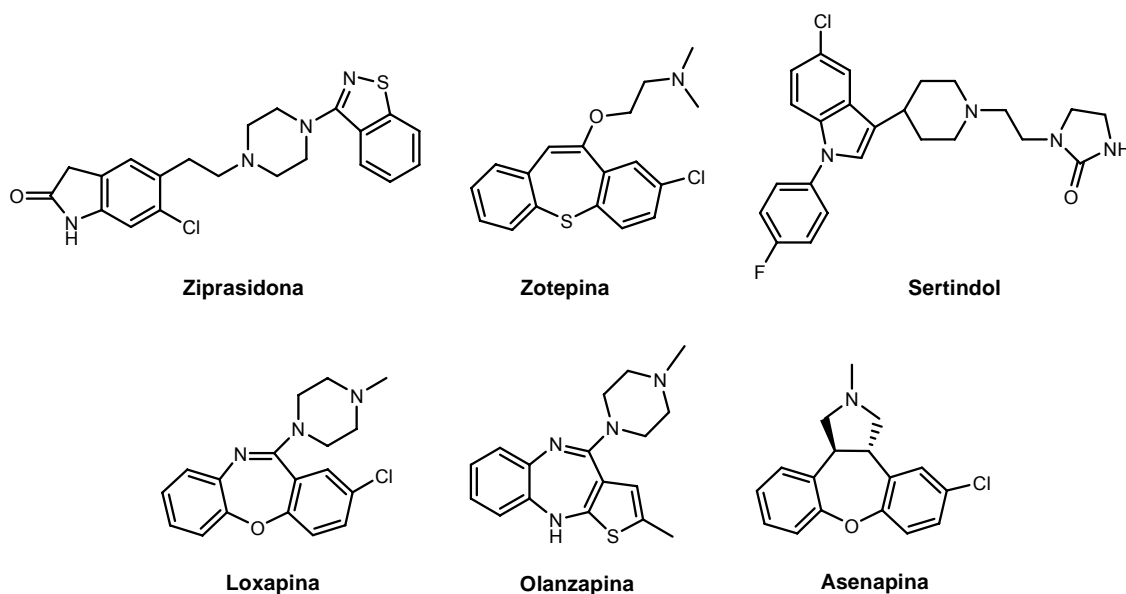


Figura 1.19

⁵⁵ Talkovski, M. E.; Bamne, M.; Mansour, H.; Nimgaonkar, V. L.; *Schizophr. Bull.*, **2007**, 33, 1071.

⁵⁶ Wagstaff, A.J.; Bryson, H.M.; *CNS Drugs*, **1995**, 4, 370.

⁵⁷ McGurk, S.R.; *J. Clin. Psychiatry*, **1999**, 60, 24.

⁵⁸ Krupp, P.; Barnes, P.; *Br. J. Psychiatry*, **1992**, 160, 38.

⁵⁹ Janssen, P. A.; Niemegeers, C. J.; Awouters, F.; Schellekens, K. H.; Megens, A. A.; Meert, T. F.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1988**, 244, 685.

⁶⁰ Davis, R.; Markham, A.; *CNS Drugs*, **1997**, 8, 153.

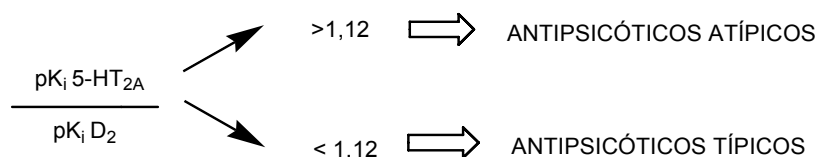
⁶¹ Prakash, A.; Lamb, H. M.; *CNS Drugs*, **1998**, 9, 153.

⁶² 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.

⁶³ 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.

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 α_1), sequedad bucal (por bloqueo de los receptores muscarínicos M₁) y sedación (por bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 y de los histamínicos H₁).

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^{25-27,64} y por su mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2A} que por los D₂. 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 atípico clásico, tiene un valor del índice de Meltzer de 0,93²⁶.



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 antipsicóticos⁶⁵.

1.1.4.3. Agonistas parciales de DA

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.

El primer agonista parcial testado clínicamente fue el preclamol⁶⁶ (figura 1.20), el cual produjo una mejora en el tratamiento de la esquizofrenia, en relación al placebo, durante la primera semana de terapia; sin embargo su eficacia fue disminuyendo a medida que se iba prolongando el tratamiento. Otros agonistas

⁶⁴ Lowe III, J. A.; *Curr. Med. Chem.*, **1994**, 1, 50.

⁶⁵ Kang, S. G.; *et al*; *Prog. NeuroPsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **2007**, 31, 1078.

⁶⁶ Tamminga, C. A.; *J. Neural Transm.*, **2002**, 109, 411.

parciales de DA, como la tergurida⁶⁷ (figura 1.20), tienen eficacia antipsicótica aunque limitada por ensayos clínicos.

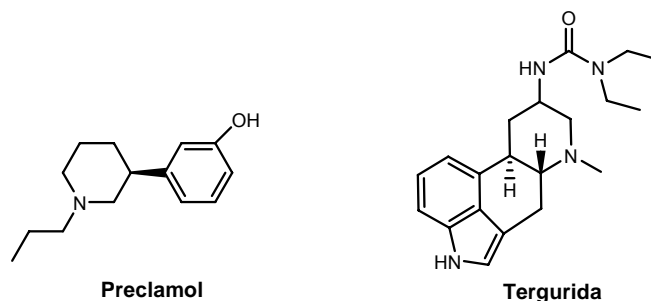


Figura 1.20

El descubrimiento del aripiprazol (figura 1.21) fue un punto de inflexión en el tratamiento con antipsicóticos desde la aparición de la clozapina.

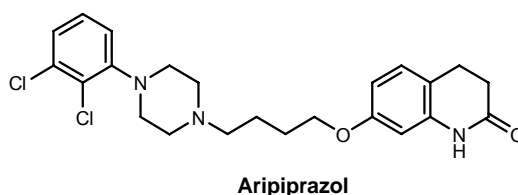


Figura 1.21

Se trata de un compuesto estructuralmente único, formado por dos fragmentos (una quinolinona y una aripiperazina) unidos mediante un puente de cinco eslabones. Presenta un mecanismo de acción que parece reflejar sus propiedades como agonista parcial D₂ de dopamina.

Tal y como se esperaba, el aripiprazol parece estabilizar 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 ASG.

Los agonistas parciales de dopamina, como el aripiprazol, representan a 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.

⁶⁷ Benkert, O.; Muller-Siecheneder, F.; Wetzel, H.; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **1995**, 5 (Suppl.), 43.

El SLV313⁶⁸, cuya evaluación clínica está en curso, y el bifeprunox⁶⁹ (figura 1.22) son nuevos compuestos que presentan una actividad D₂/5-HT_{1A} agonista-antagonista parcial con un mínimo de interacción con los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, α₁-adrenérgicos y H₁ de histamina⁷⁰.

El bifeprunox estabiliza los síntomas esquizofrénicos sin tener que prolongar mucho el tiempo de tratamiento, sin alterar parámetros metabólicos y con EPS similares a los que aparecen con el placebo⁵⁸. Sin embargo, el bifeprunox no fue aprobado por la FDA en 2007 por falta de estudios que demostrasen su eficacia, aunque en Europa se encuentra en Fase clínica III.

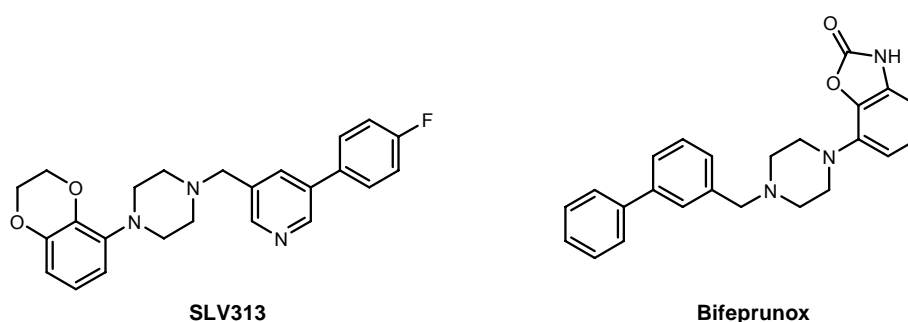


Figura 1.22

Otro de los últimos antipsicóticos sintetizados es el F15063⁷¹ (figura 1.23), el cual posee propiedades: agonistas parciales D₄, antagonistas D₂/D₃, agonistas 5-HT_{1A} con lo que se mejoran los síntomas negativos y los déficits cognitivos.

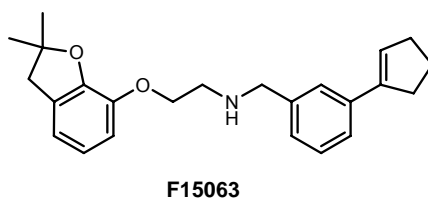


Figura 1.23

⁶⁸ McCreary, A. C.; Glennon, J. C.; Ashby, C. R., Jr.; Meltzer, H. Y.; Li, Z.; Reinders, J. H.; Hesselink, M. B.; Long, S. K.; Herremans, A. H.; van Stuivenberg, H.; Feenstra, R. W.; Kruse, C. G.; *Neuropsychopharmacol.*, **2007**, 32, 78.

⁶⁹ a) Meltzer, H. Y.; Barbato, L. M.; Heisterberg, J.; Yeung, P. P.; Shapira, N. A.; *Schizophr. Bull.*, **2007**, 33, 446. b) Wadenberg, M.-L. G.; *Future Neurol.*; **2007**, 2, 153.

⁷⁰ Cuisiat, S.; Bourdiol, N.; Lacharme, V.; Newman-Tancredi, A.; Colpaert, F.; Vacher, B.; *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 865.

⁷¹ Newman-Tancredi, A.; Assié, M. B.; Martel, J. C.; Cosi, C.; Slot, L. B.; Palmier, C.; Raully-Lestienne, I.; Colpaert, F.; Vacher, B.; Cussac, D.; *Br. J. Pharmacol.*, **2007**, 151, 237.

1.1.5. NUEVAS DIANAS FARMACOLÓGICAS EN ESQUIZOFRENIA

1.1.5.1. Receptores muscarínicos y colinérgicos

Los pacientes de demencia con cuerpos de Lewy (DLB)⁷² tienen déficits en los niveles colinérgicos que conllevan la aparición de alucinaciones visuales, apatía, agitación, todos los aspectos fenotípicos de la esquizofrenia... El tratamiento de estos pacientes con inhibidores de colinesterasa puede disminuir estos síntomas, lo que conllevaría a una buena actividad antipsicótica.

Como otros ASG, el metabolito desmetilado de la clozapina (ACP-104, figura 1.24), tiene una actividad agonista parcial de los receptores D₂ de DA y una potente actividad como agonista inverso sobre los receptores de serotonina 5-HT_{2A}⁷³. También tiene una actividad agonista/alostérica parcial sobre los receptores M₁ y M₅ y es un antagonista competitivo de receptores muscarínicos M₃.

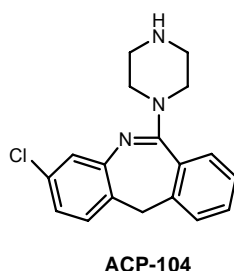


Figura 1.24

Tras el descubrimiento de que las características terapéuticas de la clozapina podían deberse a las propiedades de agonista muscarínico de ACP104, se comenzaron a realizar numerosos estudios⁷⁴ para desarrollar nuevos antipsicóticos que fuesen agonistas selectivos de los receptores muscarínicos.

1.1.5.2. Receptores nicotínicos neuronales

La nicotina puede producir modestas mejoras en los síntomas cognitivos y sensoriales de los pacientes esquizofrénicos, mientras que se observó que la

⁷² Simard, M.; van Reekum, R.; *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, **2004**, 16, 409.

⁷³ Lameh, J.; Burstein, E. S.; Taylor, E.; Weiner, D. M.; Vanover, K. E.; Bonhaus, D. W.; *Pharmacol. Ther.*, **2007**, 115, 223.

⁷⁴ a) Raedler, T. J.; Bymaster, F. P.; Tandon, R.; Copolov, D.; Dean, B.; *Molecular Psychiatry*, **2007**, 12, 232. b) Singh, R. K.; Jain, S.; Sinha, N.; Mehta, A.; Naqvi, F.; Agarwal, A. K.; Anand, N.; *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 545.

clozapina podía inducir mejoras cognitivas mediante vía receptor nicotínico $\alpha 7$ ⁷⁵. Hay en la actualidad un número de agonistas selectivos del receptor $\alpha 7$ que están siendo estudiados para el tratamiento de los déficits cognitivos en la esquizofrenia⁷⁶. El compuesto SSR180711⁷⁷ (figura 1.25) puede mejorar los síntomas cognitivos inducidos por PCP en ratones y actualmente está en fase II de los ensayos clínicos.

La isproniclina (figura 1.25) es una agonista total de los receptores $\alpha 7$ ⁷⁸, que mejora los episodios de memoria, la atención, la velocidad de respuesta y está participando en los estudios para tratar los síntomas cognitivos de la esquizofrenia⁷⁹. Los moduladores alostéricos de la función de los receptores nicotínicos, como el PNU120596 (figura 1.25) también pueden tener una actividad potencial sobre los síntomas cognitivos de la enfermedad⁸⁰.

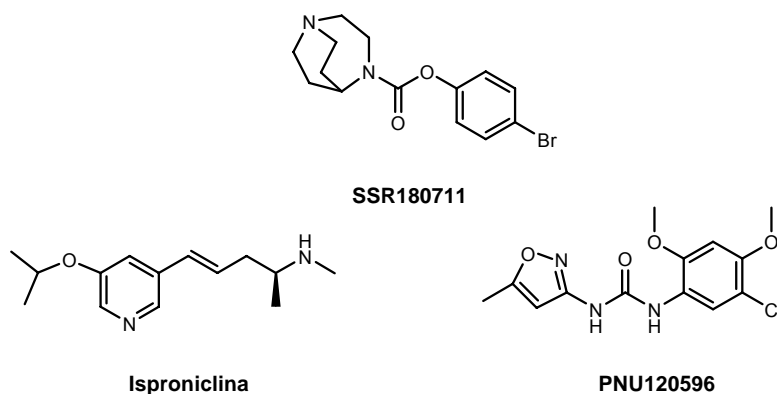


Figura 1.25

1.1.5.3. Receptor H₃ de histamina

El estudio de la utilidad terapéutica de la histamina en el tratamiento de la esquizofrenia se remonta a los años 30⁸¹ con resultados poco concluyentes. Con el descubrimiento del receptor de histamina H₃⁸² y el desarrollo de antagonistas selectivos de estos receptores unidos a proteínas G, se ha establecido mediante

⁷⁵ Singhal, S. K.; Zhang, L.; Morales, M.; Oz, M.; *Neuropharmacol.*, **2007**, 52, 387.

⁷⁶ Olincy, A.; Stevens, K. E.; *Biochem. Pharmacol.*, **2007**, 74, 1192.

⁷⁷ Pichat, P.; Bergis, O. E.; Terranova, J.-P.; Urani, A.; Duarte, C.; Santucci, V.; Gueudet, C.; Voltz, C.; Steinberg, R.; Stemmelin, J.; Oury-Donat, F.; Avenet, P.; Griebel, G.; Scatton, B.; *Neuropsychopharmacology*, **2007**, 32, 17.

⁷⁸ 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 Reviews*, **2004**, 10, 147.

⁷⁹ 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.

⁸⁰ Arneric, S. P.; Holladay, M.; Williams, M.; *Biochem. Pharmacol.*, **2007**, 74, 1092.

⁸¹ Hoffer, A.; Parsons, S.; *Can. Med Assoc. J.*, **1955**, 72, 352.

⁸² 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.

modelos animales que nuevos compuestos como JNJ-10181457⁸², GSK189254⁸³ y BF2649⁸⁴ (figura 1.26) pueden ser fármacos potenciales en el tratamiento de la disfunción cognitiva relacionada a la esquizofrenia, aunque por el momento no hay ningún ensayo clínico que lo verifique.

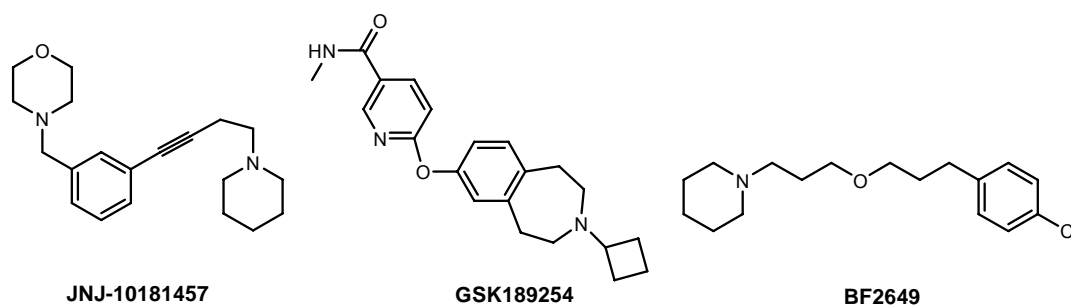


Figura 1.26

1.1.5.4. Receptores de glutamato

La hipótesis de la esquizofrenia que se basa en una hipofunción del glutamato ha sido estudiada desde el aspecto clínico y genético. El balance entre el antagonismo de D₂ y la modulación del receptor NMDA⁸⁵ 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-5407⁸⁶ y SSR504734⁸⁷ (figura 1.27).

⁸³ 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.

⁸⁴ Ligneau, X.; Landais, L.; Perrin, D.; Piriou, J.; Uguen, M.; Denis, E.; Robert, P.; Parmentier, R.; Anaclet, C.; Lin, J. S.; Burban, A.; Arrang, J. M.; Schwartz, J. C.; *Biochem. Pharmacol.*, **2007**, 73, 1215.

⁸⁵ a) Duncan, G. E.; Moy, S. S.; Lieberman, J. A.; Koller, B. H.; *Psychopharmacol.*, **2006**, 184, 190. b) Coyle, J. T.; *Celular Mol. Neurobiology*, **2006**, 26, 365. c) Kato, T.; Monji, A.; Hashioka, S.; Kanba, S.; *Schizophrenia Research*, **2007**, 92, 108.

⁸⁶ Harsing, L. G., Jr.; Juranyi, Z.; Gacsalyi, I.; Tapolcsanyi, P.; Czompa, A.; Matyus, P.; *Curr. Med. Chem.*, **2006**, 13, 1017.

⁸⁷ Leonetti, M.; Desvignes, C.; Bougault, I.; Souilhac, J.; Oury-Donat, F.; Steinberg, R.; *Neuroscience*, **2006**, 137, 555.

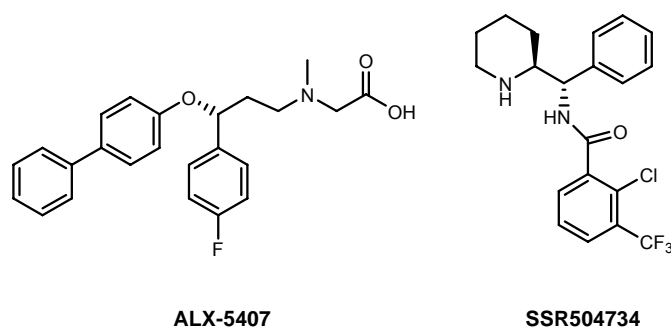


Figura 1.27

También se han realizado un gran número de estudios en relación a los receptores metabotrópicos de glutamato⁸⁸, potenciales dianas farmacológicas para el tratamiento de la esquizofrenia, para los que se han sintetizado moléculas como LY354740 y MGS 0039 (figura 1.28), análogos conformacionalmente restringidos del glutamato⁸⁹.

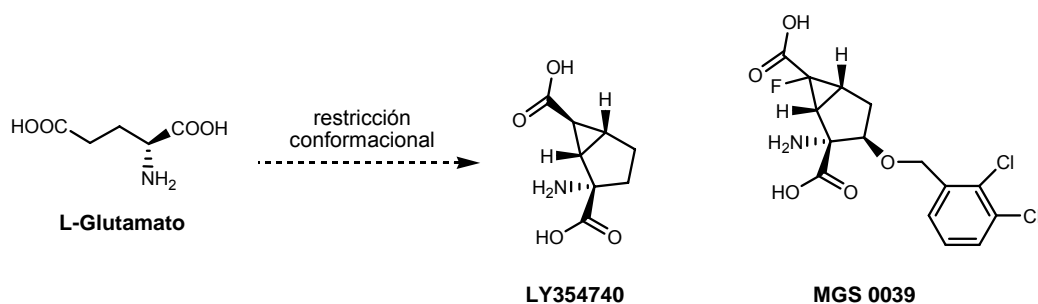


Figura 1.28

La administración conjunta de ampakinas (se unen a receptores AMPA⁹⁰) con clozapina o con otros ASG, mejora algunos síntomas de la esquizofrenia, sin embargo, la monoterapia con ampakinas es inactiva en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. En la actualidad hay un número de ampakinas que están siendo evaluadas en ensayos clínicos, como ORG 24448, IDRA-21 y LY404187 (figura 1.29).

⁸⁸ 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) Jones, C. K.; Eberle, E. L.; Peters, S. C.; Monn, J. A.; Hannon, H. E.; *Neuropharmacology*, **2005**, 49 (Suppl. 1), 206. c) Brody, S. A.; Dulawa, S. C.; Conquet, F.; Geyer, M. A.; *Mol. Psychiatry*, **2004**, 9, 35. d) Chavez-Noriega, L. E.; Schaffhauser, H.; Campbell, U. C.; *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.*, **2002**, 1, 261.

⁸⁹ Swanson, C. J.; Bures, M.; Johnson, M. P.; Linden, A.-M.; Monn, J. A.; Schoepp, D. D.; *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2005**, 4, 131.

⁹⁰ Arai, A. C.; Kessler, M.; *Curr. Drug Targets*, **2007**, 8, 583.

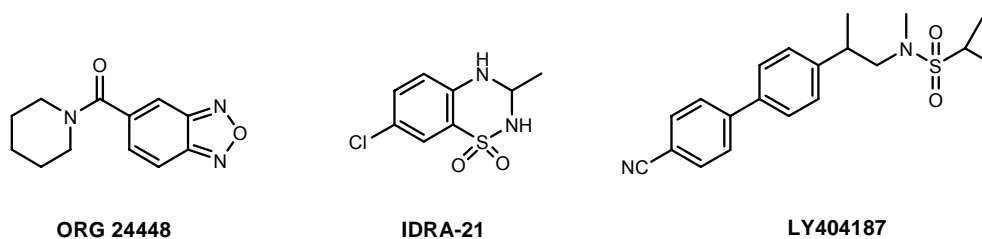


Figura 1.29

Otra posibilidad a la hora de la búsqueda de nuevas dianas es la de intervenir en la neurotransmisión glutamérgica ya sea a través del péptido NAAG⁹¹ (como los 2-PMPA, GPI5693 y ZJ38, figura 1.30) o por inhibición de los transportadores⁹² (como el NBI-59159, figura 1.30).

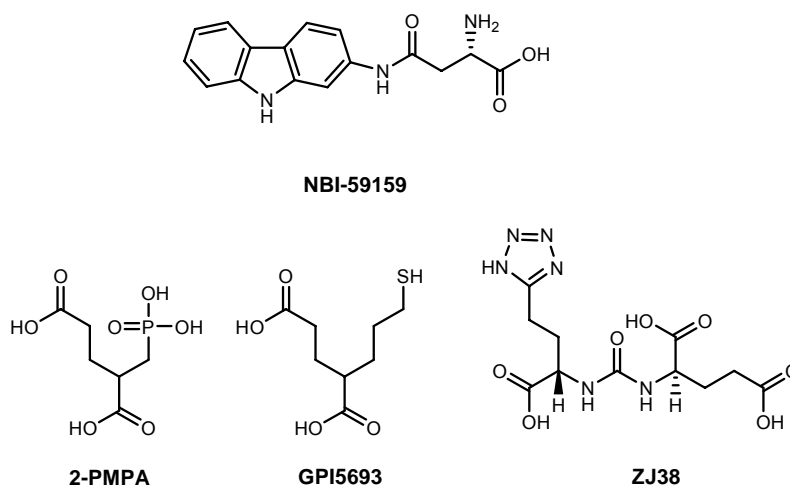


Figura 1.30

1.1.5.5. Receptores de DA

Agonistas del receptor D₁ de DA, como la dihidrexidina y el SKF-81297 (figura 1.31) tienen efectos procognitivos en modelos de animales⁹³.

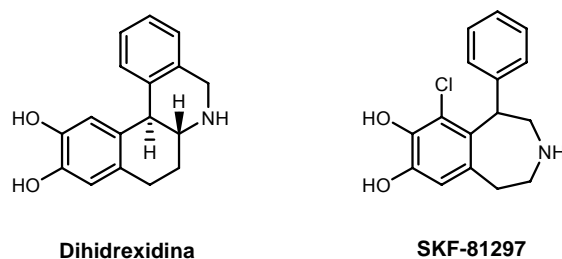


Figura 1.31

⁹¹ Zhou, J.; Neale, J. H.; Pomper, M. G.; Kozikowski, A. P.; *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2005**, 4, 1015.

⁹² Dunlop, J.; Marquis, K.; *Drug Discovery Today: Ther. Strategies*, **2006**, 3, 533.

⁹³ Salmi, P.; Isacson, R.; Kull, B.; *CNS Drug Rev.*, **2004**, 10, 230.

Aunque los agonistas D₁/D₅ de DA induzcan a un déficit en la memoria (en estudios con ratas) y su potencia esté limitada por su mecanismo, parece que continúan siendo interesantes para combatir los síntomas cognitivos⁹⁴.

Hay también un creciente esfuerzo por mejorar los antagonistas D₂ de DA con el objetivo de lograr una mayor selectividad como antagonistas D₃, ya que los antagonistas D₃ reducen en mayor cantidad los EPS que los antagonistas D₂. Ensayos recientes incluyen las amida S-33138⁹⁵ y SB-414796, la indolona ST-280 y la benzazepinona A-706149 y (figura 1.32).

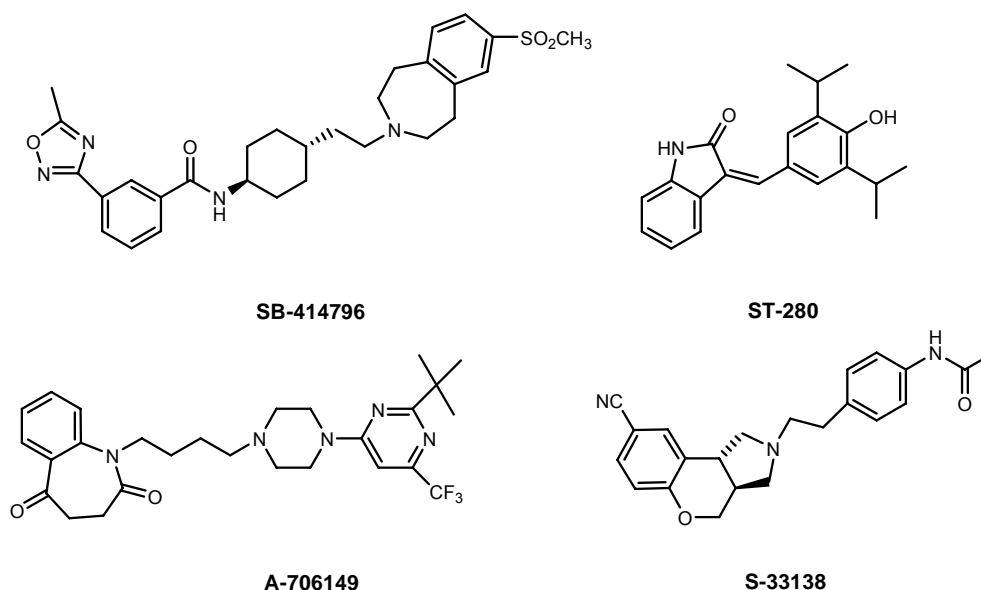


Figura 1.32

El interés despertado en la década pasada por los antagonistas D₄ como antipsicóticos, fue debido a la alta afinidad de la clozapina por este receptor, más que por el D₂⁹⁶. Los receptores D₄ parecen estar implicados en la memoria⁹⁷ y pueden prevenir los déficits cognitivos en monos⁹⁸. Se identificaron antagonistas selectivos D₄ como L-745,870, fananserina, NGD 94-1...(figura 1.33) En los estudios preclínicos⁹⁹ y

⁹⁴ Goldman-Rakic, P. S.; Castner, S. A.; Svensson, T. H.; Siever, L. J.; Williams, G. V.; *Psychopharmacol.*, **2004**, 174, 3.

⁹⁵ Millan, M. J.; Mannoury, I. C.; Novi, F.; Maggio, R.; Audinot, V.; Newman-Tancredi, A.; Cussac, D.; Pasteau, V.; Boutin, J. A.; Dubuffet, T.; Lavielle, G.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2008**, 324, 600.

⁹⁶ Van Tol, H. H.; Bunzow, J. R.; Guan, H. C.; Sunahara, R. K.; Seeman, P.; Niznik, H. B.; Civelli, O.; *Nature*, **1991**, 350, 610.

⁹⁷ Zhang, K.; Grady, C. J.; Tsapakis, E. M.; Andersen, S. L.; Tarazi, F. I.; Baldessarini, R. J.; *Neuropsychopharmacol.*, **2004**, 29, 1648.

⁹⁸ Arnsten, A. F.; Murphy, B.; Merchant, K.; *Neuropsychopharmacol.*, **2000**, 23, 405.

⁹⁹ Bristow, L. J.; Collinson, N.; Cook, G. P.; Curtis, N.; Freedman, S. B.; Kulagowski, J. J.; Leeson, P. D.; Patel, S.; Ragan, C. I.; Ridgill, M.; Saywell, K. L.; Tricklebank, M. D.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997**, 283, 1256.

clínicos¹⁰⁰ de L-745,870 se observó que realmente su perfil antipsicótico no era debido a su perfil antagonista D₄, sino a su carácter agonista parcial, al igual que NGD 94-1¹⁰¹.

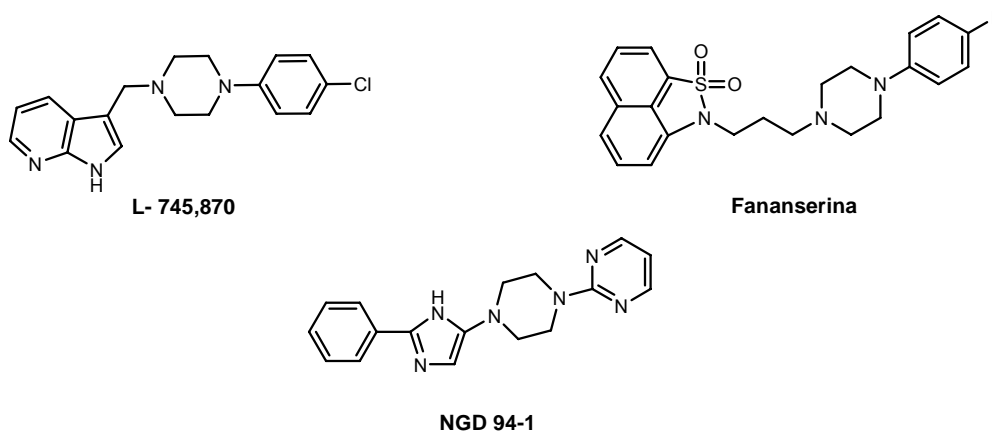


Figura 1.33

1.1.5.6. Receptores de serotonina

La búsqueda de nuevos antipsicóticos también incluye a los compuestos que se unen a receptores de 5-HT. Las nuevas dianas/ligandos incluyen al agonista inverso del receptor 5-HT_{2A} ACP-103¹⁰² (figura 1.34) y agonistas del receptor 5-HT_{2C} como el WAY-163909 (figura 1.34). La activación del receptor 5-HT_{2C} reduce la neurotransmisión mesolímbica de DA¹⁰³.

Por otra parte, el interés en los antagonistas del receptor 5-HT₆, al igual que para los antagonistas del receptor D₄, fue debido a la alta afinidad de la clozapina por este receptor y también por su capacidad para regular (disminuyendo) el receptor 5-HT₆¹⁰⁴. Mientras estos antagonistas han estado implicados en los síntomas cognitivos con una potencial utilidad en la enfermedad de Alzheimer y en la esquizofrenia, nuevas entidades químicas, como SB-271046 y Ro 04-6790 (figura 1.34) tienen la propiedad de mejorar los síntomas cognitivos, un efecto de los antagonistas del receptor NMDA. Sin embargo, la utilidad de los antagonistas 5-HT₆ como compuestos que mejoran la actividad cognitiva está todavía en entredicho.

¹⁰⁰ Bristow, L. J.; Kramer, M. S.; Kulagowski, J.; Patel, S.; Ragan, C. I.; Seabrook, G. R.; *Trends Pharmacol. Sci.*, **1997**, 18, 186.

¹⁰¹ Gazi, L.; Sommer, B.; Nozulak, J.; Schoeffter, P.; *Eur. J. Pharmacol.*, **1999**, 372, R9.

¹⁰² Weiner, D. M.; Burstein, E. S.; Nash, N.; Croston, G. E.; Currier, E. A.; Vanover, K. E.; Harvey, S. C.; Donohue, E.; Hansen, H. C.; Andersson, C. M.; Spalding, T. A.; Gibson, D. F.; Krebs-Thomson, K.; Powell, S. B.; Geyer, M. A.; Hacksell, U.; Brann, M. R.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 299, 268.

¹⁰³ Navailles, S.; Moison, D.; Ryczko, D.; Spampinato, U.; *J. Neurochem.*, **2006**, 99, 1311.

¹⁰⁴ a) Mitchell, E. S.; Neumaier, J. F.; *Pharmacol. Ther.*, **2005**, 108, 320. b) Holenz, J.; Pauwels, P. J.; Diaz, J. L.; Merce, R.; Codony, X.; Buschmann, H.; *Drug Discov. Today*, **2006**, 11, 283.

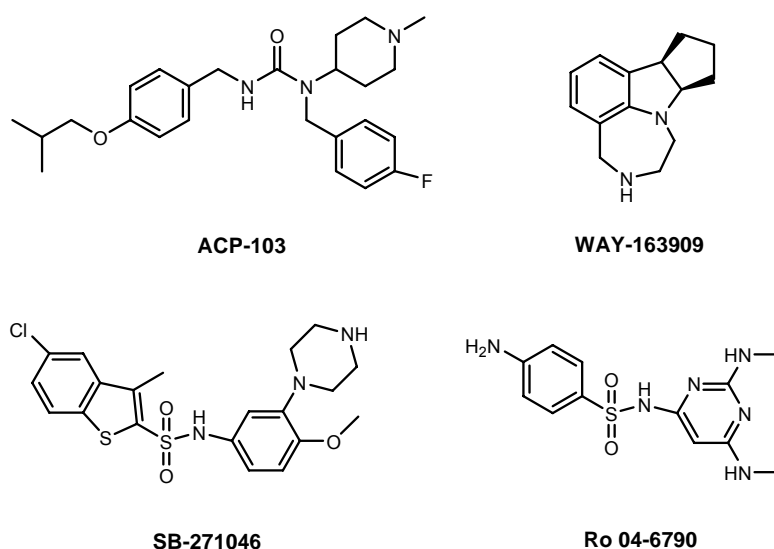


Figura 1.34

1.1.5.7. Otras dianas

En la actualidad también se están estudiando compuestos antagonistas del receptor de neurokininas NK_3 ¹⁰⁵ y compuestos que actúan sobre receptores de cannabinoides¹⁰⁶ para el tratamiento de la esquizofrenia, sobresaliendo el talnetant (figura 1.35), un antagonista NK_3 , que se encuentra actualmente en ensayos de fase II para su uso en esta enfermedad, y los cannabinoides AVE-1625 y SLV-319 (figura 1.35) que también están siendo actualmente evaluados.

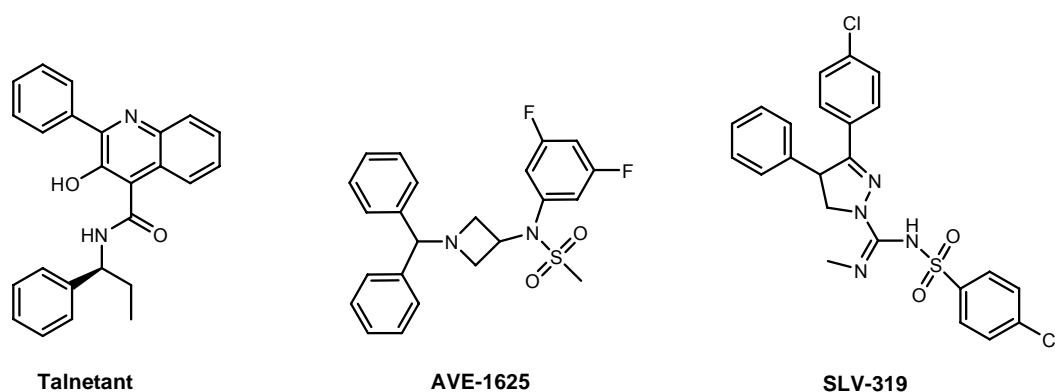


Figura 1.35

¹⁰⁵ Meltzer, H.; Prus, A.; *Drug Discov. Today: Ther. Strategies*, **2006**, 3, 555.

¹⁰⁶ 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.

1.2.-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 psicotropos:

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)

Timoréticos (excitan el humor)

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. De este modo, se pueden englobar en seis grupos: 1) Derivados tricíclicos 2) Derivados indólicos 3) Benzamidas 4) Butirofenonas y compuestos relacionados, 5) Bencisoxazolilpiperidinas, y 6) Otros.

1.2.1. 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.

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 1.36) de este grupo está constituido por el heterociclo de fenotiazina, una amina terciaria y una cadena de tres átomos de carbono que conecta ésta con el nitrógeno del anillo fenotiazínico necesario también para la actividad.

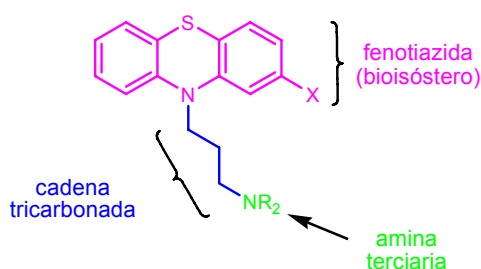


Figura 1.36

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 resulta ser el tamaño óptimo de la cadena carbonada para el bloqueo de receptores de dopamina y la actividad antipsicótica. Si se acorta dicha cadena a dos carbonos, se incrementa la afinidad por receptores histamínicos del SNC (figura 1.37):

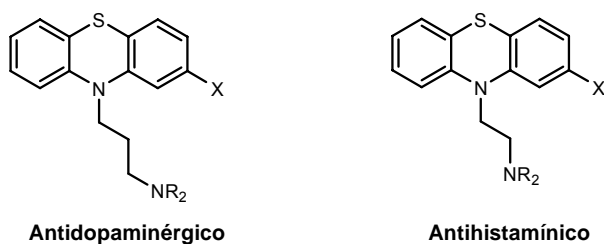


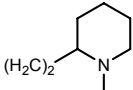
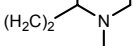
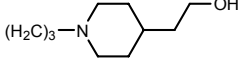
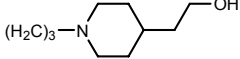
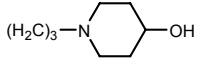
Figura 1.37

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

Fenotiazinas alifáticas y piperidínicas			Fenotiazinas piperazínicas		
Compuesto	R	X	Compuesto	R	X
CLOPRIMAZINA	$(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	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		SCH ₃	TRIFLUOPERAZINA	CH ₃	CF ₃
MESORIDAZINA		SOCH ₃	ACETOFENAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	COCH ₃
PIPERACTAZINA		COCH ₃	TRIETILPERAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	SCH ₂ CH ₃
PIPOTIAZINA		SO ₂ N(CH ₃) ₂	TIOPROPERAZINA	CH ₃	SO ₂ N(CH ₃) ₂
PERICIAZINA		CN	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-1020¹⁰⁷, figura 1.38), se encuentra en la actualidad en ensayos clínicos Fase II para el tratamiento de la esquizofrenia. Presenta afinidad por los receptores de dopamina, 5-HT_{2A} y muscarínicos, y también exhibe una afinidad por los receptores GABA_A única, sin afinidad por GABA_B o por

¹⁰⁷ Nudelman, A.; Rephaeli, A.; Gil-Ad, I.; Weizman, A.; Halachmi, S.; Benjamin, E. J.; WO 2006131923 A2

receptores de benzodiazepinas. En modelos animales, BL-1020 exhibe una disminución significativa de la catalepsia y de la sedación en comparación con la perfenazina, representando un nuevo prototipo de neurolépticos con actividad GABAérgica y con efectos sedantes y EPS reducidos¹⁰⁸.

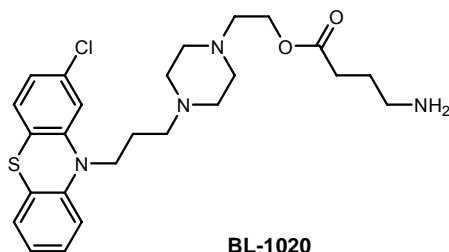


Figura 1.38

Tioxantenos

Estos compuestos son isómeros de las fenotiazinas con sustitución del nitrógeno 10 por un átomo de carbono que se une mediante un doble enlace a la cadena aminoalquílica. Los representantes más características de esta serie usados en clínica son el clorprotixeno (análogo de la clorpromazina), el tioxeno, el flupentixol y el zuclopentixol (figura 1.39).

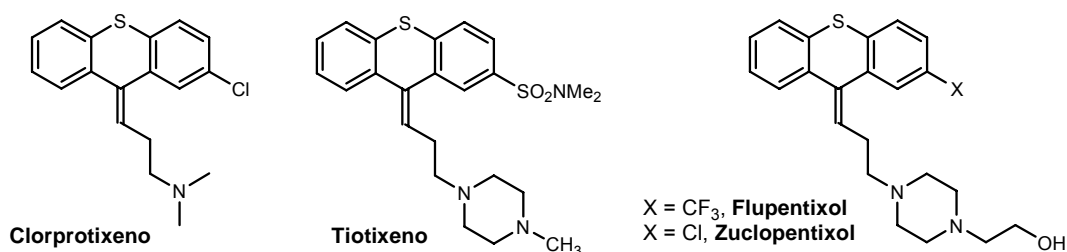


Figura 1.39

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.

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

¹⁰⁸ Nudelman, A.; Gil-Ad, I.; Shpaisman, N.; Terasenko, I.; Ron, H.; Savitsky, K.; Geffen, Y.; Weizman, A.; Rephaeli, A.; *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2858.

(quetiapina) o un tiepino (zotepina) (figura 1.40). Desde el punto de vista terapéutico se caracterizan por su perfil de antipsicóticos atípicos.

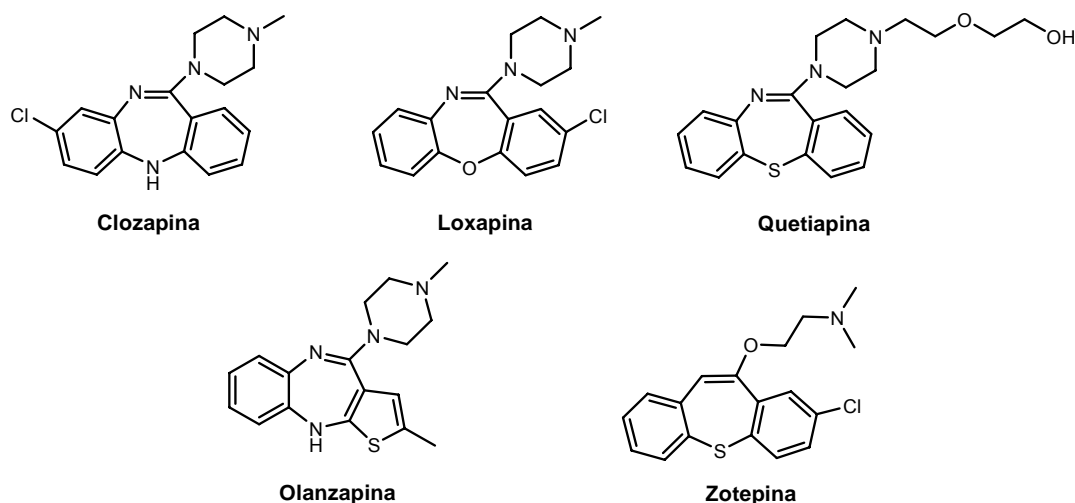


Figura 1.40

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 un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de prolactina y son eficaces en el tratamiento de pacientes que no responden a otros antipsicóticos.

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.

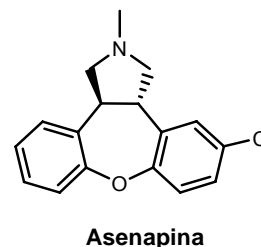
La quetiapina es al menos tan eficaz como la clorpromazina y el haloperidol, siendo también efectiva en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia¹⁰⁹. Además, a diferencia de la mayoría de los antipsicóticos atípicos, presenta una baja tendencia a causar convulsiones. Los efectos adversos más comunes asociados a este fármaco, son la sedación, somnolencia y vértigo¹¹⁰, efectos

¹⁰⁹ 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.

¹¹⁰ Green, B.; *Curr. Med. Res. Opin.*, **1999**, 15, 145.

también presentes en el caso de otro tricíclico, la zotepina, la cual ha demostrado tener efectividad como antipsicótico atípico¹¹¹.

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 asenapina¹¹² (Schering-Plough). Se trata de un nuevo antagonista D₂/5-HT_{2A} en desarrollo para el tratamiento de la esquizofrenia. Se encuentra desde finales de 2007 en Fase III, y los datos preliminares indican efectos secundarios cardiovasculares y anticolinérgicos mínimos, así como una mínima ganancia de peso.



1.2.2. DERIVADOS INDÓLICOS.

Existe un gran número de neurolépticos que incorporan en su estructura el anillo indólico. Así tenemos a la oxipertina (figura 1.41), un potente depresor del SNC, que resulta ser unas tres veces más potente que la clorpromazina¹¹³.

La Ziprasidona, 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 extrapiramidales¹¹⁴ que produce son mínimos. Sin embargo, parece llevar asociado el “síndrome del sertindol”, con el consecuente riesgo de provocar arritmias ventriculares¹¹⁵.

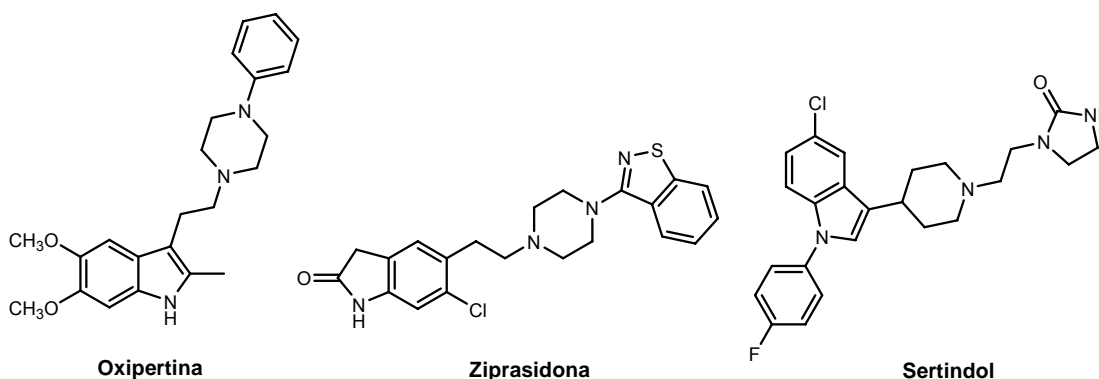


Figura 1.41

¹¹¹ Cooper, S., J.; Tweed, J.; Raniwalla, J.; Butler, A.; Welch, C.; *Acta Psychiatr. Scand.*, **2000**, 101, 218.

¹¹² Franberg, O.; Wiker, C.; Marcus, M. M.; Konradsson, A.; Jardemark, K.; Schilstroem, B.; Shahid, M.; Wong, E. H. F.; Svensson, T. H.; *Psychopharmacol.*, **2008**, 196, 417.

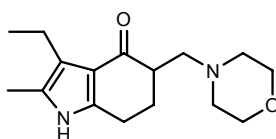
¹¹³ Wylig, D. W.; Archer, S.; *J. Med. Pharm. Chem.*, **1962**, 5, 932.

¹¹⁴ 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.

¹¹⁵ Laughren, T.; Gordon, M.; *FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Comité*, **2000**.

Se han desarrollado otros antipsicóticos atípicos conteniendo un anillo indólico tales como el sertindol¹¹⁶ (figura 1.41). Fue aprobado en el 1996 por la FDA 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 alta afinidad por los receptores 5-HT₆.

Otro compuestos con actividad neuroléptica es la molindona¹¹⁷ (figura 1.42), un antagonista selectivo de los receptores D₂.



Molindona

Figura 1.42

La molindona (base de Manich de la morfolina con el 3-etil-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol) está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia, y, posee unas acciones farmacológicas similares a las de las fenotiazinas piperazínicas aunque también puede originar reacciones extrapiramidales¹¹⁸. Al contrario de la mayoría de los antipsicóticos, la molindona produce pérdida de peso¹¹⁹.

1.2.3. BENZAMIDAS.

La sulpirida (tabla 1.3), derivado de la *o*-anisamida con un anillo de pirrolidina, es el cabeza de grupo. 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*.

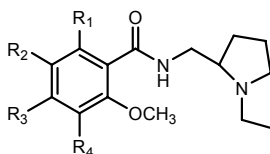
¹¹⁶ Arnt, J.; Skarsfeld, T.; Hyttel, J.; Perregaard, J.; Sánchez, C.; *Soc. Neurosci. Abst.*, **1990**, 16, 248.

¹¹⁷ Rubin, A.A.; Yen, H.C.; Pfeffer, M.; *Nature*, **1971**, 216, 578.

¹¹⁸ Dyd, F. J.; *Dis. Nerv. Sys.*, **1974**, 35, 447.

¹¹⁹ 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.

Tabla 1.3



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

La introducción de un segundo grupo metoxilo en *orto* con respecto a la función carboxamida disminuye el bloqueo del receptor dopaminérgico, tanto *in vivo* como *in vitro*¹²⁰. 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 ó tres átomos de carbono de 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 piperidina¹²¹.

Otros representantes de esta serie son la remoxiprida, introducido en Europa pero retirado en los años 90 por producir anemia aplásica en 1 de cada 10.000 casos, y la amisulprida, 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-hidroxi-butirato *in vivo*¹²². El gamma-hidroxi-butirato posee propiedades neurolépticas y se cree que la unión a sus receptores puede contribuir al efecto de estos neurolépticos.

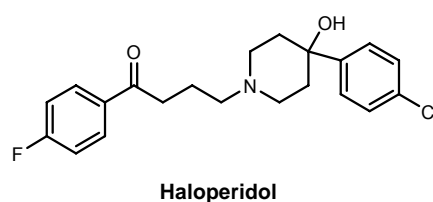
¹²⁰ Kumar, Y.; de Paulis, T.; Bengtsson, S.; Hall, H.; Sallemark, M.; Amgeby, K.; Ogren, S. O.; *Eur. J. Med. Chem.*, **1986**, 21, 1.

¹²¹ Van Vijngaarden, I.; Kruse, C. G.; Van Hes, R.; Van der Heyden, J. A. M.; Tulp, M. Th. M.; *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 2099.

¹²² Maitre, M.; Ratomponirina, C.; Gobaille, S.; Hodé, Y.; Hechler, V.; *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, 256, 211.

1.2.4. 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 antipsicóticos no tricíclicos. Su prototipo es el haloperidol, compuesto desarrollado por Janssen¹²³ en los años 60, que después de medio siglo, continúa siendo el más importante de la serie.



Estudios químicos y farmacológicos realizados sobre la estructura del haloperidol y otras butirofenonas permitieron a Janssen¹²⁴ establecer el farmacóforo responsable de la actividad de estos fármacos, representados por la estructura general 4-aminobutirofenona (figura 1.43):

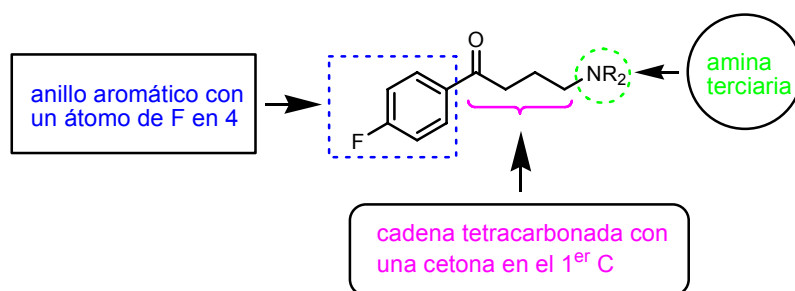


Figura 1.43

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 1.44) 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 antipsicótico¹²⁵.

¹²³ 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.

¹²⁴ Janssen, P. A. J.; *Butyrophenones and Diphenylbutylpiperidines; Psychopharmacological Agents*, vol. III (Gordon, M.ed.) Academic Press, New York, **1974**, 129.

¹²⁵ 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.

También se han descrito variantes bioisostéricas como la sustitución del anillo del fenilo por uno de tiofeno¹²⁶.

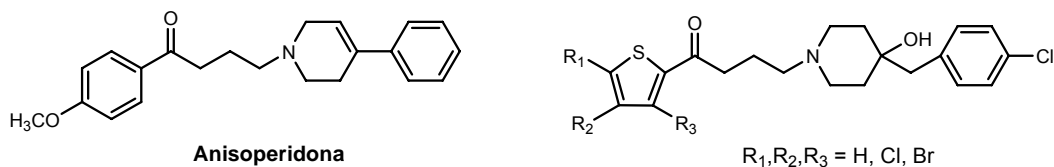


Figura 1.44

➤ 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 azaespiranobutirofenona (figura 1.45), la sustitución del grupo carbonilo X por CHO, O, S o SO₂ supone una disminución de la actividad o incluso su pérdida total.

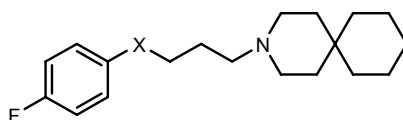


Figura 1.45

Sin embargo, si el grupo carbonilo es reemplazado por un heterociclo con doble enlace como el tianafteno¹²⁷ o el bencisoxazol (HRP-392¹²⁸ y HRP-913¹²⁹, figura 1.46), se mantiene la actividad neuroléptica:

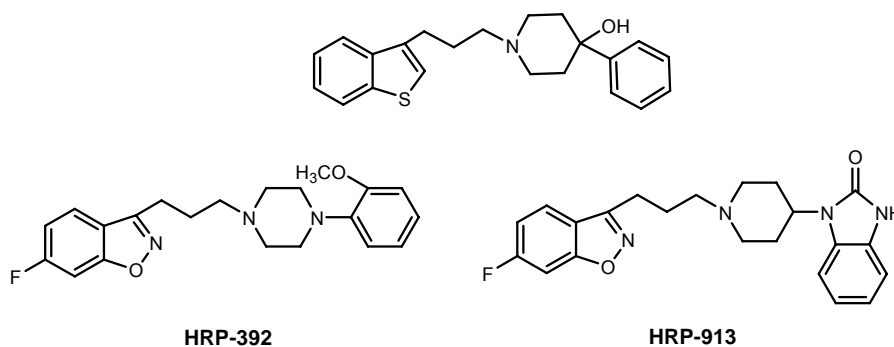


Figura 1.46

¹²⁶ del Agua, M. J.; Álvarez-Insua, A. S.; *An. Quim.*, **1983**, 79, 169.

¹²⁷ Grol, C. J.; Janssen, L. J.; Rollema, H.; *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 679.

¹²⁸ Davis, L.; Refly, R. C.; Klein, J. T.; Dunn, R. W.; Geyer, H. M.; Petko, W. W.; *Drug Desing and Discovery*, **1992**, 8, 225.

¹²⁹ 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.

Otra modificación a nivel del grupo carbonilo llevada a cabo sobre el prototipo butirofenónico como es la reducción a alcohol conduce a la obtención de la flutrolina¹³⁰ (figura 1.47), un antipsicótico utilizado en clínica.

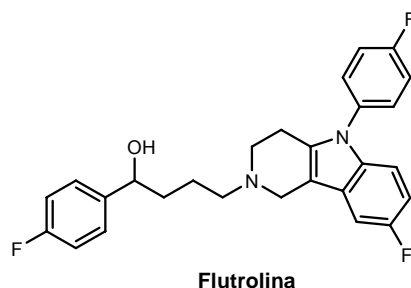


Figura 1.47

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. Éste es el caso de las difenilbutilaminas, en las que la pimozida, con un resto bencimidazolona en el C₄ pirimidínico es el cabeza de serie. Han sido utilizadas durante años, siendo propuestas en la terapia de mantenimiento.

Tabla 1.4

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 neuroléptica¹³¹. La presencia de insaturaciones incluidas en la cadena propílica provoca la total desaparición de esta actividad¹³².

¹³⁰ Welch, W. M.; Herbert, C. A.; Weissman, A.; Koe, B. K.; *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 2093.

¹³¹ Janssen, P. A. J.; *Haloperidol and Related Butyrophenones; Psychopharmacological Agents*, vol.II (Gordon, M. ed.), Academic Press, New York, **1967**, 199.

¹³² Paugam-Dreves, P.; Baboulone, M.; Sturtz, G.; *Eur. J. Med. Chem.*, **1977**, 12, 333.

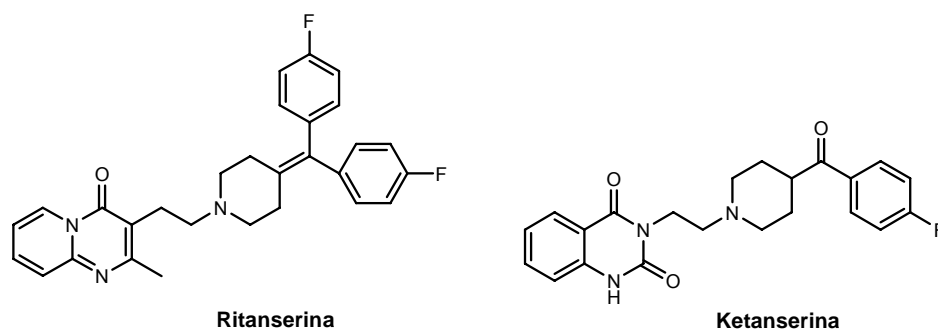


Figura 1.48

Cuando la cadena forma parte de un anillo de piperidina se obtiene el fragmento benzoilpiperidina, que puede considerarse como un farmacóforo neuroléptico, comparable con el butirofenónico en cuanto a actividad. El grupo *p*-fluorobenzoilpiperidina constituye un importante fragmento en moléculas con actividad antagonista 5-HT_{2A} específica (como la ritanserina, figura 1.48), o antagonista mixta 5-HT_{2A}/D₂ (como la ketanserina, figura 1.48).

➤ 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 por aminas no cíclicas o por anillos de otro tamaño produce una disminución de la potencia neuroléptica.

Tabla 1.5

Compuesto	R
ESPIROPERIDOL	
 DROPERIDOL	
FLUANISONE	

1.2.5. 4-(BENCISOXAZOLIL)PIPERIDINAS.

Estos fármacos han sido desarrollados mediante la aplicación de la relación bioisostérica entre los fragmentos benzoil y 1,2-bencisoxazol¹³³ (figura 1.49).

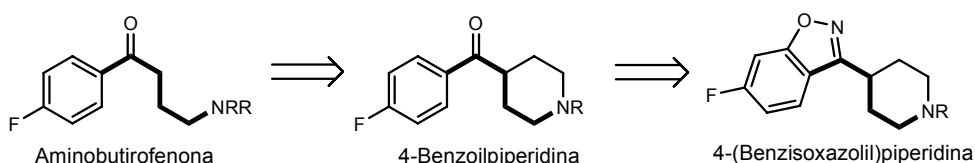


Figura 1.49

Tanto la risperidona (figuras 1.5 y 1.50), utilizada en clínica como un antipsicótico atípico con actividad antagonista mixta 5-HT_{2A}/D₂, como la ocaperidona (figura 1.50), desarrollada por la compañía Evotec y actualmente en Fase clínica III, tienen un grupo 6-fluorobencisoxazol¹³⁴ que reemplaza al *p*-fluorobenzoílo.

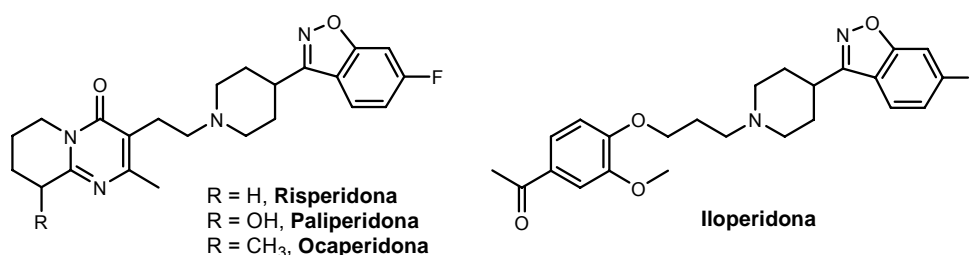


Figura 1.50

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 EPS¹³⁵. 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 incluirla dentro de los antipsicóticos atípicos¹³⁶. Los efectos colaterales asociados a este fármaco incluyen problemas cardiovasculares, y, en el caso de los

¹³³ 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.; Garder, 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.

¹³⁴ Wise, L. D.; Heffner, T. G.; *Antipsychotics; Annual Reports en Medicinal Chemistry*, vol. 27. Bristol, J. A., ed., Academic Press, New York, **1992**, 49.

¹³⁵ 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.

¹³⁶ 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.

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

La paliperidona (Invega[®], figura 1.50) es un antipsicótico atípico desarrollado por la industria farmacéutica Janssen y que fue aprobado por la FDA en diciembre de 2006 para el tratamiento de la esquizofrenia y posteriormente se aprobó su uso en el trastorno bipolar. Químicamente, la paliperidona es un metabolito primario activo de la risperidona (9-hidroxisrisperidona). Se cree que la paliperidona y la risperidona actúan a través de un mecanismo de acción muy similar si no idéntico; los efectos terapéuticos pueden deberse a la combinación de un antagonismo tanto del receptor D_2 como $5-HT_{2A}$. Este fármaco reduce significativamente los efectos adversos presentes en otros antipsicóticos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades. Además la paliperidona produce efectos antagonistas sobre los receptores α_1 y α_2 adrenérgicos y sobre los receptores H_1 de histamina¹³⁷.

La iloperidona¹³⁸ (Figura 1.50) es un antipsicótico atípico que está siendo investigado principalmente para el tratamiento de la esquizofrenia por causar muchos menos efectos adversos en los pacientes al compararlo con los tratamientos tradicionales. La actuación de este fármaco es a nivel de los receptores de dopamina y de serotonina. En 2007 la FDA aceptó los informes sobre la iloperidona y comenzó el estudio para su comercialización¹³⁹.

1.2.6. OTROS NEUROLÉPTICOS.

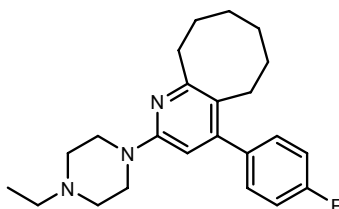
Algunos de los últimos compuestos sintetizados con perfil antipsicótico atípico no pueden englobarse en ninguno de los grupos descritos hasta ahora. Este es el caso de la blonanserina (Lonasen[®], figura 1.51), un nuevo antipsicótico desarrollado por Daiinippon Sumitomo Pharma y comercializado en Japón en 2008. Su acción viene caracterizada por su fuerte bloqueo sobre los receptores de dopamina D_2 y de serotonina al igual que por su alta selectividad por los mismos. Concretamente este fármaco causa un mayor antagonismo sobre los receptores de dopamina que sobre

¹³⁷ Owen, R. T.; *Drugs Today*, **2007**, 43, 249.

¹³⁸ Sainati, S. M.; Hubbard, J. W.; Chi, E.; Grasing, K.; Brecher, M. B.; *J. Clinical Pharmacol.*, **1995**, 35, 713.

¹³⁹ a) Albers, L. J.; Musenga, A.; Raggi, M. A.; *Expert Opin. Inv. Drugs*, **2008**, 17, 61. b) RxTrials institute drug pipeline alert; *FDA News*, **2007**, 5 (232).

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.



Blonanserina

Figura 1.51

Otro ejemplo es el aripiprazol¹⁴⁰ (Abilify[®], figura 1.21), 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 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 histamina¹⁴¹.

Este compuesto posee las actividades deseadas sobre los receptores de DA y 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 antipsicóticos comercializados.

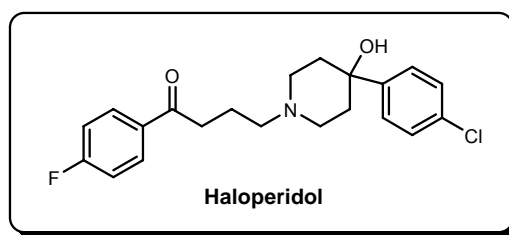
¹⁴⁰ Oshiro, Y.; Sato, S.; Kurahashi, N.; Tanaka, T.; Kikuchi, T.; Tottori, K.; Uwahodo, Y.; Nishi, T.; *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 658.

¹⁴¹ Joyce, J. N.; Millan, M. J.; *Drug Discov. Today*, **2005**, 10, 917.

2. OBJETIVO DEL TRABAJO

2.1.- ANTECEDENTES

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 farmacóforo hemos llevado a cabo una estrategia de rigidificación estructural con el fin de buscar la conformación activa del farmacóforo, 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 farmacomodulación que han sido aplicadas en nuestro Grupo de Investigación. Así, podemos clasificar los diferentes compuestos sintetizados y evaluados farmacológicamente en dos grupos en base a su estructura:

- 1) Análogos carbocíclicos
- 2) Análogos heterocíclicos

2.1.1. Análogos carbocíclicos de conformación restringida

Se han sintetizado compuestos butirofenónicos análogos cíclicos del haloperidol, referibles a la estructura de 3-aminometiltetralonas (I, Figura 2.1), variantes semirrigidas de la estructura general butirofenónica Ar-C₄-NRR.

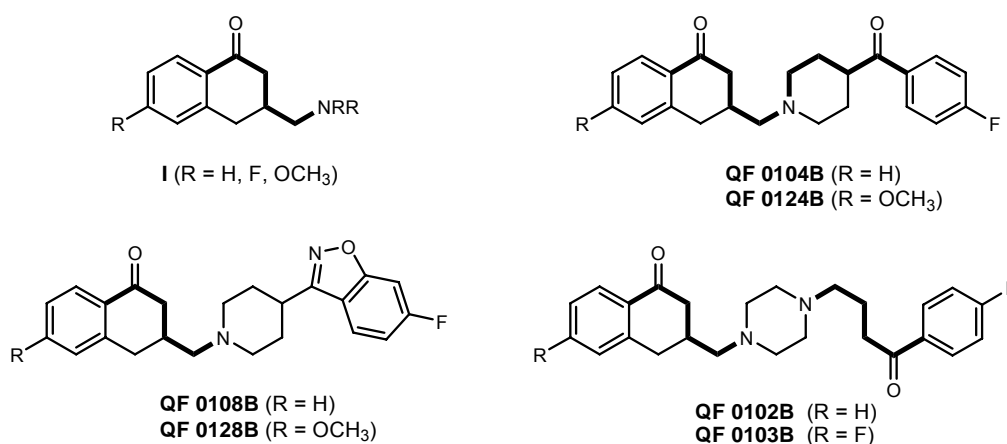


Figura 2.1

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

es heterocíclica y sencilla (tipo morfolina o piperidina) la actividad neuroléptica es baja, y dicha actividad se incrementa, al aumentar el tamaño de la amina¹⁴².

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, lo cual es realmente importante ya que la inducción de catalepsia en animales de laboratorio se considera el mejor criterio para predecir riesgos extrapiramidales en el hombre. Además, muestran un fuerte antagonismo de los receptores 5-HT_{2A}, siendo su actividad comparable a la de antiserotoninérgicos clásicos como la ketanserina o la metisergida¹⁴³.

Algunas de estas 3-aminometiltetralonas se han obtenido enantioméricamente puras por resolución enzimática del intermedio racémico 3-hidroxiometiltetralona usando la lipasa de *Pseudomonas fluorescens* (PF). El estudio farmacológico de esta nueva familia de aminobutirofenonas 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 compuesto (+)-**QF 0128B** (figura 2.1) 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).

Asimismo, como parte de este estudio de análogos conformacionalmente restringidos portadores del anillo de tetralona se sintetizaron diversas 3-aminoetiltetralonas (aminovalerofenonas), homólogos superiores de las butirofenonas, con estructura **II** (Figura 2.2)¹⁴⁴. Nuevamente cabe destacar los compuestos portadores de un fragmento de 6-fluorobencisoxazolilpiperidina como los de mayor afinidad por los receptores D₂ y 5-HT_{2A}, y los que obtuvieron un mayor índice de Meltzer (**QF 0128V**: 1,38 y **QF 0148V**: 1,17).

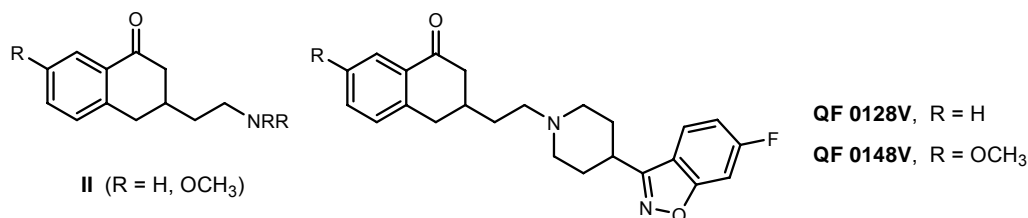


Figura 2.2

¹⁴² 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.

¹⁴³ 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.

¹⁴⁴ Alvarado, M.; Coelho, A.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Brea, J.; Padín, J. F.; Loza, M. I.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 3063.

Con este estudio también se demostró que, para estos compuestos, la extensión del puente entre la piperidina y la tetralona, de metileno a etileno, no provoca una disminución apreciable en la afinidad por los receptores probados.

La rigidificación de tres átomos de carbono de la cadena butirofenónica se ha llevado a cabo también mediante su inclusión en anillos de cinco miembros como la indanona (Figura 2.3). En esta serie destacan compuestos como el **QF 0501B**, como potente antagonista de los receptores D_2 y $5-HT_{2A}$, con bajo poder cataleptogénico, o el **QF 0504B**, 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 $5-HT_{2A}/5-HT_{2C}$ ¹⁴⁵.

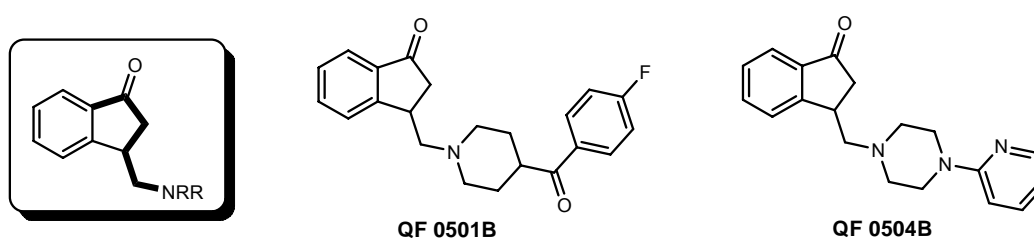


Figura 2.3

Mayor flexibilidad conformacional presentan aquellos derivados que incorporan los carbonos 1 y 2 de la cadena butirofenónica en estructuras conformacionalmente restringidas tipo indanona, tetralona y benzosuberona (figura 2.4). Así, nuestro grupo ha preparado diversos derivados referibles a la estructura 2-aminoetilbenzocicloalcanona **III**.

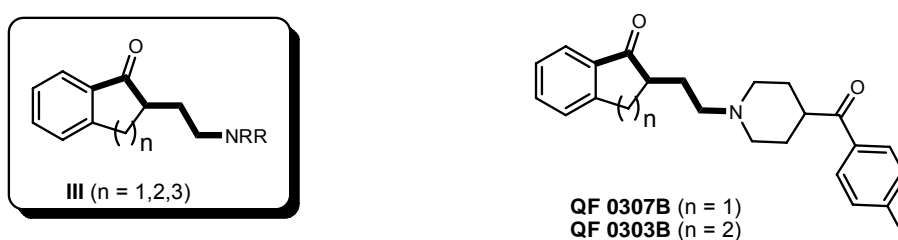


Figura 2.4

¹⁴⁵ a) Cid, J.; "Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores de dopamina y de serotonina de aminoalquilcicloalcanonas y derivados como antipsicóticos atípicos análogos de butirofenonas". Tesis doctoral. Facultad de Farmacia. Santiago de Compostela, **1995**. b) 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.

Los compuestos más activos de estas series resultaron ser **QF 0307B** y **QF 0303B**, con índices de Meltzer 1,20 y 1,11, respectivamente, como potentes antagonistas de los receptores D₁, D₂ y 5-HT_{2A}, con bajo poder cataleptogénico¹⁴⁶.

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 clásico¹⁴⁷. También, el reemplazamiento bioisostérico de benceno por tiofeno es muy utilizado en Química Farmacéutica. En términos de diseño de fármacos, esta variación conduce, frecuentemente, a derivados donde tanto la potencia como la selectividad están mejoradas¹⁴⁸. Teniendo en cuenta esto, nuestro grupo de investigación desarrolló las series 5-aminoetil-, 6-aminoetil- y 6-aminometil-tiatetralonas cuyos compuestos más activos resultaron ser **QF 0610B**, **QF 0902B** y **(+)-QF 0609B** (figura 2.5), este último obtenido por resolución de uno de los intermedios mediante HPLC quiral¹⁴⁹.

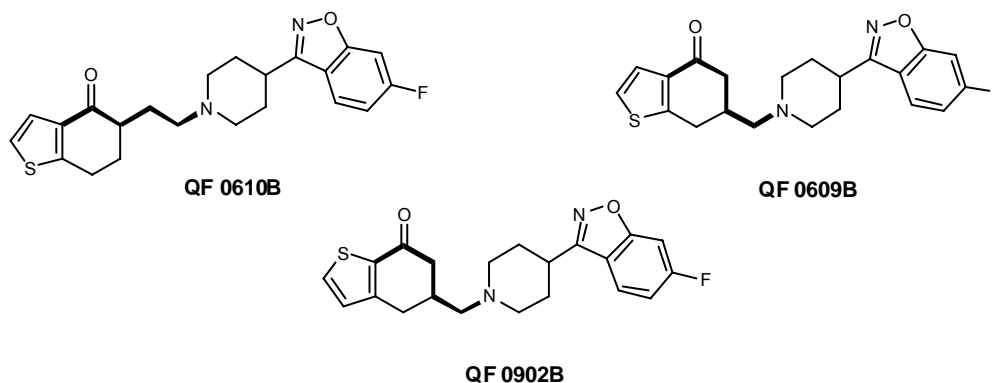


Figura 2.5

Sobre estos compuestos se han llevado a cabo estudios de 3D-QSAR mediante análisis GRID/GOLPE, que han mostrado que grupos hidroxilo de algunos

¹⁴⁶ 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.; *et al.*; *J. Pharm. Sci.*, **1993**, *82*, 513. c) Fueyo, J.; "Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores de dopamina y de serotonina de 2-aminoetilbenzocicloalcanonas como antipsicóticos atípicos análogos de butirofenonas". Tesis doctoral. Facultad de Farmacia. Santiago de Compostela, **1995**.

¹⁴⁷ Wermuth, C.; *The Practice of Medicinal Chemistry*, (2nd edn.), Academic Press, **2003**, 189.

¹⁴⁸ Press, J. B.; Russell, D. K.; McNally, J. J.; Rampulda, D. A.; Falótico, R.; Scott, C.; Moae, J. B.; Offord, S. J.; Tobia, J.; *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, *26*, 817.

¹⁴⁹ a) Negreira del Río, J.; "Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores dopaminérgicos (D₂) y serotoninérgicos (5-HT_{2A}) de series de aminoalquiltienocicloalcanonas como derivados con perfil antipsicótico". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Santiago de Compostela, **1997**. b) 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.

residuos de serina presentes en la tercera hélice transmembrana de la familia de receptores de serotonina pueden establecer importantes puentes de H con los ligandos. La representación gráfica de los coeficientes PLS en la figura 2.6 muestra regiones alrededor del ligando donde diferentes sustituyentes en nuestros compuestos pueden generar interacciones favorables (verde) o desfavorables (rojo) con grupos hidroxilo^{149b,150}.

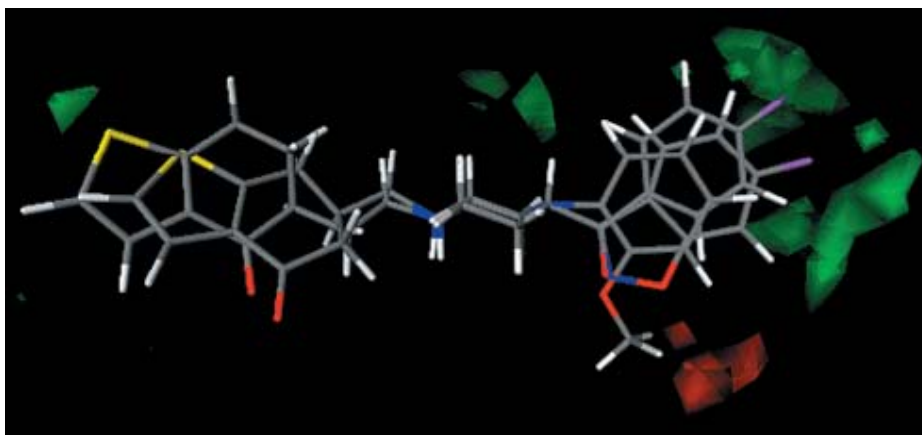


Figura 2.6

En nuestro Laboratorio también se han preparado isómeros pirrólicos, análogos butirofenónicos de la β -aminocetona Molindona, neuroléptico comercializado en los Estados Unidos como Moban[®] (figura 2.7). Así, se prepararon series de 5-aminoetil-6,7-dihidroindol-4(5H)-onas (**V**), como butirofenonas cíclicas de conformación restringida¹⁵¹. Dentro de esta serie del pirrol, también se sintetizaron las 6-aminometil-3-etil-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)onas **VI** donde se observó que las aminas más activas son aquellas cuyo fragmento básico es *p*-fluorobenzoilpiperidina (**QF 0408B**) o bencisoxazolpiperidina (**QF 0409B**)¹⁵².

¹⁵⁰ 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.

¹⁵¹ a) Fernández Masaguer, J. C.; "Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores de dopamina y serotonina de 2-metil-3-etil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas, análogos cíclicos del Haloperidol". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Santiago de Compostela, **1994**. b) Raviña, E.; Masaguer, C. F.; 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. c) Masaguer, C. F.; Casariego, I.; Raviña, E.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 621.

¹⁵² Casariego, I.; "Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores de dopamina y serotonina de 5-aminoetil, 6-aminometil-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-4-onas y 6-aminometil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas como antipsicóticos análogos de butirofenona". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, **1999**.

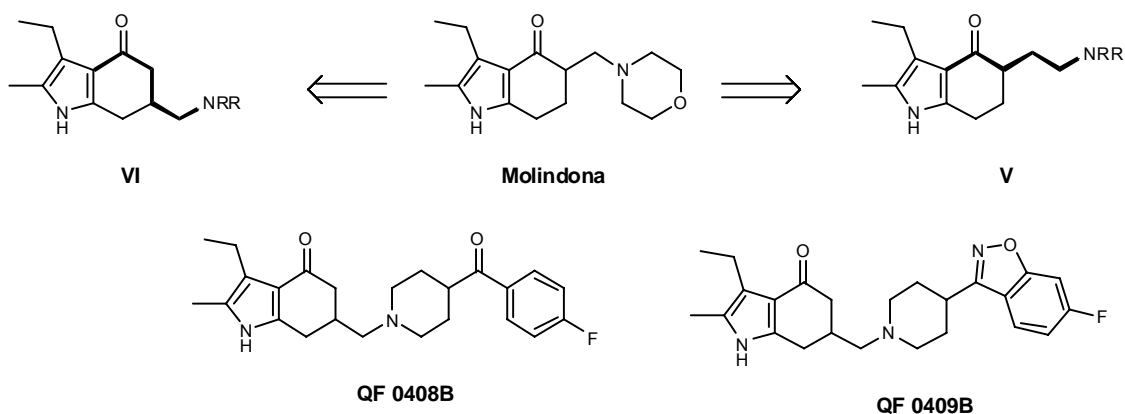
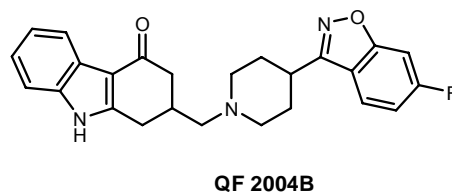


Figura 2.7

Algunos compuestos pertenecientes a estas series presentan unos valores de la relación de pK_i 5HT_{2A}/D₂ en el rango de 1,10-1,32, lo cual, atendiendo al índice de Meltzer, representa unos resultados esperanzadores como posibles antipsicóticos atípicos.

Si en estos sistemas fusionamos al pirrol un anillo de benceno tendremos un sistema de carbazolona, serie en la que destaca especialmente el compuesto **QF 2004B**¹⁵³, por tener un perfil farmacológico similar al de la clozapina pero con una estructura completamente diferente¹⁵⁴.



La estructura de **QF 2004B** ha sido modelizada y anclada en modelos de homología virtuales obtenidos para dos de los receptores más relevantes para el efecto antipsicótico: los 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (figura 2.8)¹⁵⁴, mostrando las interacciones más importantes con residuos de aminoácidos del lugar de unión de los receptores: por lo que respecta al receptor 5-HT_{2A}, el nitrógeno del anillo de piperidina (cargado positivamente a pH fisiológico) interacciona con el aspartato 3.32 cargado negativamente. El nitrógeno y el oxígeno del anillo de bencisoxazol forman puentes de H con el N del triptófano 6.48 y la cadena lateral de la serina 3.34. Además, el anillo de carbazol interacciona con la cadena con la cadena lateral del triptófano 3.28 mientras que su carbonilo forma un puente de H con la tirosina 7.43. En relación al receptor 5-HT_{2C}, las mejores soluciones de los modelos computacionales muestran un patrón de

¹⁵³ Masaguer, C. F.; Formoso, E.; Raviña, E.; Tristán, H.; Loza, I.; Rivas, E.; Fontenla, J.A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 3571.

¹⁵⁴ 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.

interacciones similar, siendo la principal diferencia la ausencia del puente de H entre el ligando y el triptófano 6.48 localizado en el fondo del bolsillo de unión.

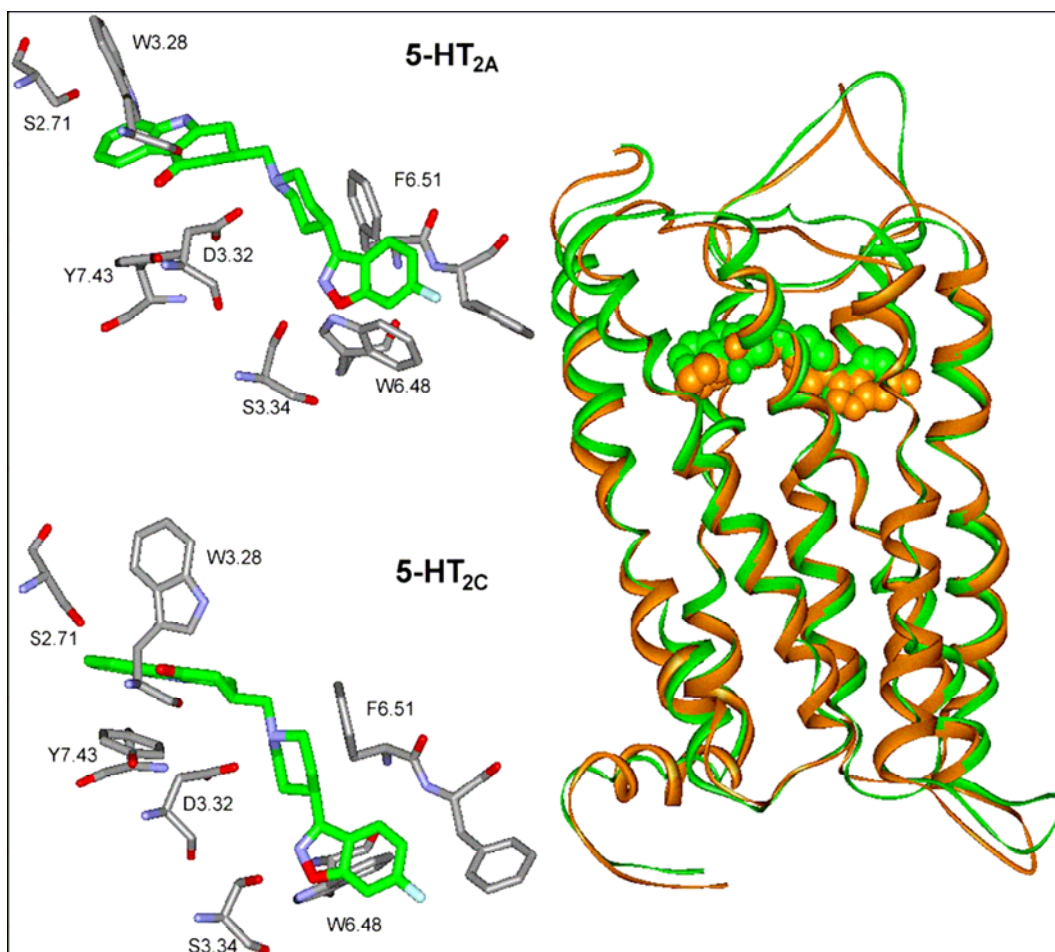


Figura 2.8

También se han sintetizado y estudiado farmacológicamente isómeros furánicos (figura 2.9) derivados de la 5-aminoetil- (VIII) y 6-aminoetil-6,7-dihidrobenzofuran-4(5*H*)-onas (IX)¹⁵⁵, donde los compuestos **QF 0702B**, **QF 0703B**, **QF 1003B** y **QF 1004B** (figura 2.9) resultaron ser los de mayor afinidad por los receptores D₂ y 5-HT_{2A}. La importancia de la presencia de una cetona y no de una amida al igual que un anillo de piperidina y no el de una piperazina, se pudo confirmar al comparar **QF 0712B**^{155a} con **QF 0702B**, donde se observó una pérdida de afinidad por el receptor 5-HT_{2A}. Es interesante resaltar la diferencia de perfil farmacológico existente entre **QF 0703B** y **QF 1004B**, dos productos estructuralmente muy similares

¹⁵⁵ a) Alvarado, M.; "Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores de dopamina y serotonina de aminoalcofenonas y aminobutirofenonas heterocíclicas de conformación restringida, como agentes antipsicóticos". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, **2005**.
 b) Raviña, E.; Casariego, I.; Masaguer, C. F.; Fontenla, J. A.; Montenegro, G. Y.; Rivas, M. E.; Loza, M. I.; Enguix, M. J.; Villazón, M.; Cadavid, M. I.; Demontis, G. C.; *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 4678.

pero con diferente selectividad por los subtipos de receptores 5-HT₂, diferentes índices de Meltzer y diferente comportamiento funcional en los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}¹⁵⁶.

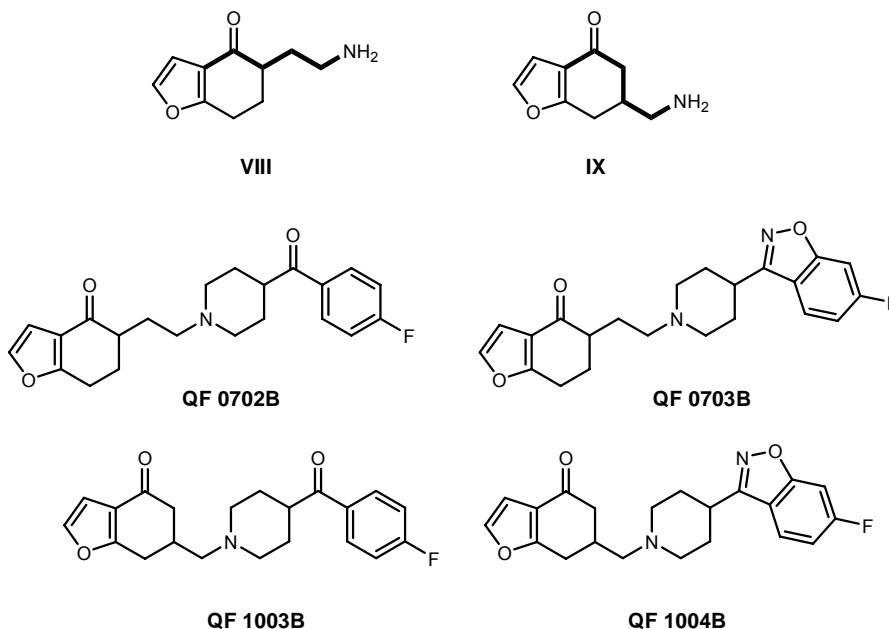


Figura 2.9

Por último, hemos de hacer referencia a la serie de las azabutiropfenonas, conjunto de isómeros butiropfenónicos en los que se ha reemplazado el anillo de benceno por una azina o una diazina (figura 2.9) conduciendo a las series de la quinolina¹⁵⁷ (X), cinolina¹⁵⁸ (XI) y quinazolina¹⁴⁵ (XII).

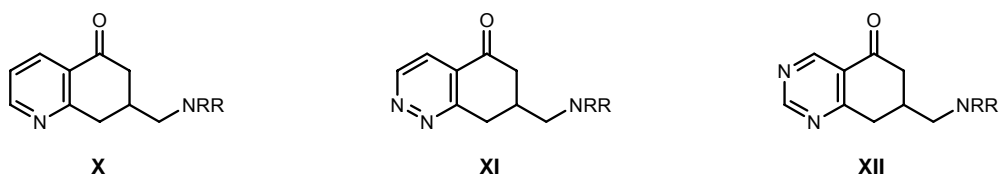


Figura 2.9

En resumen, podemos afirmar que dentro de las series heterocíclicas, aquellas portadoras de anillos pentagonales π excedentes nos han aportado los compuestos con mejores perfiles farmacológicos *in vitro*.

¹⁵⁶ Brea, J.; Masaguer, C. F.; Villazón, M.; Isabel Cadavid, M. I.; Raviña, E.; Fontaine, F.; Cristina Dezi, C.; Pastor, M.; Sanz, F.; Loza, M. I.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 433.

¹⁵⁷ a) Pita, B.; "Aportación al estudio de la actividad depresora del SNC de aminoazabutiropfenonas de conformación restringida. Preparación de 7-aminometil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-onas y 7-aminometil-5,6,7,8-tetrahydrocinolin-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.

¹⁵⁸ Barceló, M.; Alvarado, M.; Carro, L.; Masaguer, J. C.; Raviña, E.; *Chem. Biodiv.*, **2006**, 3, 106.

2.2.-OBJETIVO

Las butirofenonas constituyen uno de los grupos de fármacos más utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia. Este grupo terapéutico está implicado en la actividad de varios grupos de receptores a nivel del SNC, por lo que su estudio resulta de gran utilidad para su posible aplicación en otras alteraciones de SNC. Por ello, nuestro Grupo de Investigación ha realizado y realiza un amplio y continuo estudio sobre la relación existente entre diversas butirofenonas homo y heterocíclicas de conformación restringida y su actividad neuroléptica, con especial interés en la influencia que las nuevas moléculas puedan tener sobre la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica.

La modificación de 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 nuestro objetivo el de sustituirlo por diversos heterociclos presentes en un elevado número de compuestos con acción farmacológica, teniendo en cuenta que la sustitución de $-CH=$ por $-N=$ en anillos aromáticos ha sido una de las aplicaciones más exitosas dentro del isosterismo clásico^{152, 159, 160}.

El uso del bioisosterismo de anillos puede servir para el diseño de series análogas de un prototipo¹⁶¹ con vistas a desarrollar un nuevo fármaco, considerando el estudio detallado de las distintas contribuciones hidrofóbicas resultantes de anillos equivalentes y sus diferentes características electrónicas.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, nos hemos propuesto como objetivo de esta Tesis Doctoral la obtención de análogos butirofenónicos de conformación restringida en los que el anillo de benceno presente en el farmacóforo fuese sustituido por anillos heterocíclicos pentagonales que contengan dos heteroátomos, concretamente derivadas de los anillos del pirazol, isoxazol, tiazol y oxazol. Los productos finales obtenidos en cada una de estas series serán sometidos a ensayos de unión a receptores D_2 de dopamina y $5-HT_{2A}$ y $5-HT_{2C}$ de serotonina.

¹⁵⁹ a) Patani, G. A.; LaVoie, E. J.; *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 314. b) Kier, L. B.; Hall, L. H.; *Chem. Biodiv.*, **2004**, 1, 138.

¹⁶⁰ a) Lima, L. M.; Barreiro, E. J.; *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 23. b) Jennings, A.; Tennant, M.; *J. Chem. Inf. Model.*, **2007**, 47, 1829.

¹⁶¹ Chen, X.; Wang, W.; *An. Reports Med. Chem.*, **2003**, 38, 333.

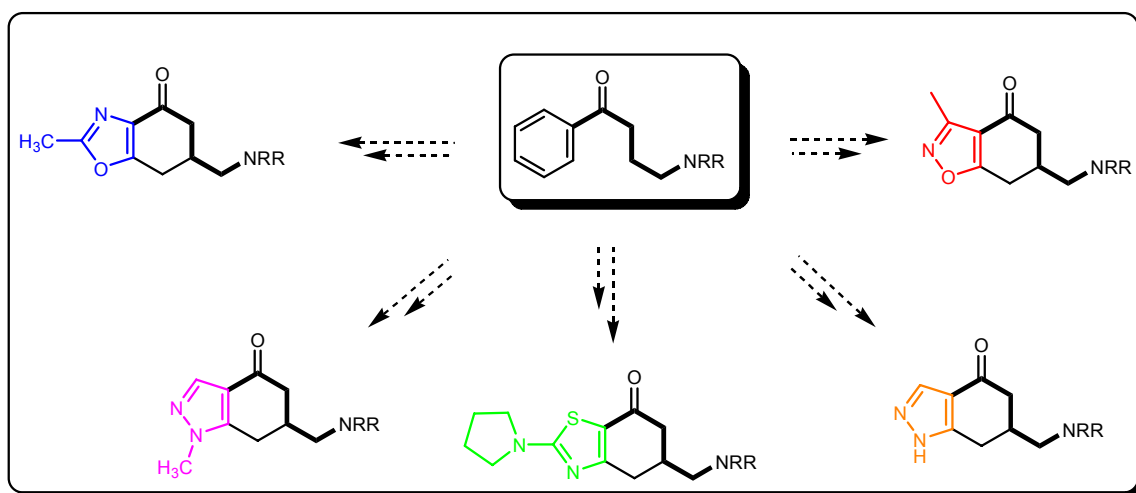


Figura 2.10

Si comparamos los compuestos objetivo del presente Trabajo con los previamente obtenidos por nuestro Grupo de Investigación en otras series heterocíclicas pentagonales (pirrol, furano, tiofeno), podremos observar que la principal diferencia estriba en la introducción de un nuevo átomo de nitrógeno en el heterociclo, esto es, la sustitución de =CH- por =N- según el isomerismo clásico. Esta sustitución provocará cambios en la hidrofobicidad de la molécula, características electrónicas del anillo aromático, e incluso en la capacidad de establecer interacciones nuevas con la diana farmacológica.

En concreto, podríamos establecer como objetivos generales en cada una de las series:

2.2.1.- Síntesis y evaluación farmacológica de 6-aminometilindazolonas

Tras los buenos resultados obtenidos con las aminobutirolfenonas de la serie del pirrol **QF 0408B** y **QF 0409B** (figura 2.7), nos planteamos como objetivo sintetizar análogos donde el anillo pirrólico estuviese reemplazado por un anillo de pirazol (figura 2.11), y estudiar su afinidad por los receptores de dopamina D_2 y de serotonina $5-HT_{2A}$ y $5-HT_{2C}$. Las aminas finales pertenecientes a esta serie contendrían un anillo de pirazol sustituido o no, a fin de evaluar la posible contribución de un enlace entre el NH y un potencial grupo aceptor en el lugar de unión del receptor.

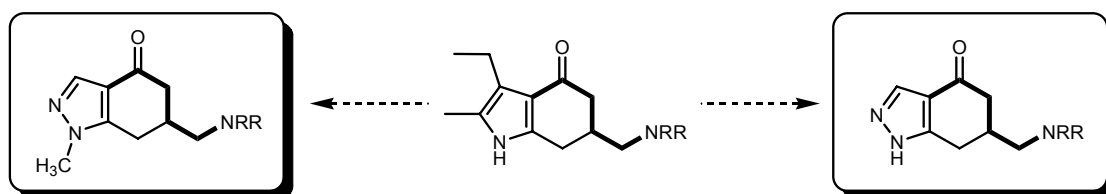


Figura 2.11

2.2.2.- Síntesis y evaluación farmacológica de 6-aminometil-3-metilbenzo[d]isoxazolonas

Del mismo modo, nos propusimos sintetizar análogos de los compuestos de la serie del furano **QF 1003B** y **QF 1004B** (figura 2.9), en las cuales el anillo de furano fuese portador de un heteroátomo adyacente como en el caso del isoxazol (figura 2.12), y estudiar su efecto sobre la unión a los receptores.

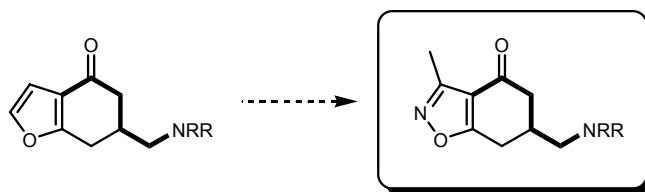


Figura 2.12

2.2.3.- Síntesis y evaluación farmacológica de 6-aminometil-2-metilbenzoxazolonas

Al plantearnos la modulación molecular de las aminobutirofenonas **QF 1003B** y **QF 1004B**, no sólo nos propusimos sustituir el anillo furánico por un isoxazol sino también por su isómero el oxazol (figura 2.13) con la idea de estudiar cómo influye la posición del nitrógeno en la afinidad por los receptores de dopamina D_2 y de serotonina $5-HT_{2A}$ y $5-HT_{2C}$.

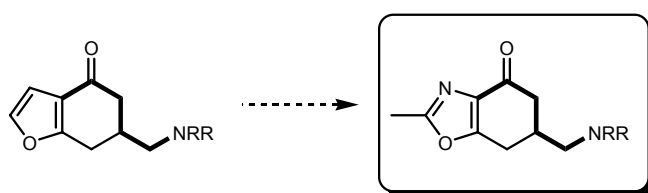


Figura 2.13

2.2.4.- Síntesis y evaluación farmacológica de 6-aminometil-2-pirrolidinil-benzotiazolonas

Tras los resultados obtenidos con los compuestos derivados del tiofeno, nos planteamos ver como podría influir en la afinidad por los receptores de dopamina D_2 y de serotonina $5-HT_{2A}$ y $5-HT_{2C}$ su sustitución por un anillo de tiazol así como la introducción de una amina terciaria en posición 2 del anillo heterocíclico.

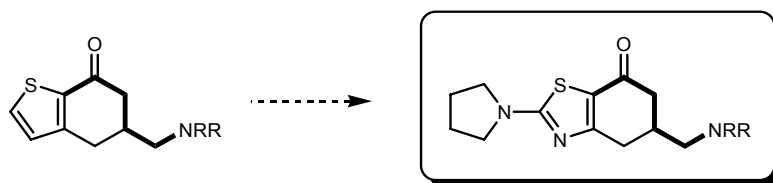


Figura 2.14

En estas series, las aminas a incorporar sobre el farmacóforo butirofenónico son cuatro (figura 2.15): 4-(4-fluorobenzoil)piperidina, 4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidina, 4-(6-fluoro-3-indolil)piperidina y 4-(6-fluoro-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

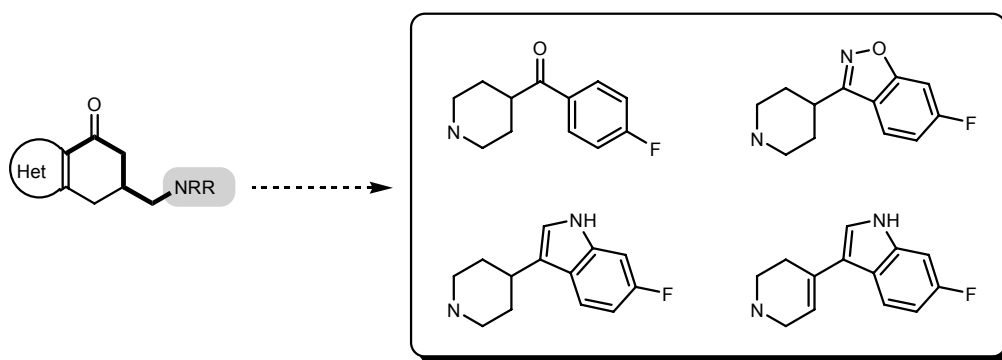


Figura 2.15

3.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1.- PLANTEAMIENTO SINTÉTICO GENERAL

En los últimos años nuestro grupo de investigación ha venido utilizando la 5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**1**) en la preparación de sistemas heterocíclicos condensados como intermedios en la preparación de análogos butirofenónicos con actividad a nivel del Sistema Nervioso Central¹⁶². En el presente trabajo nos hemos planteado su utilización como precursor para la síntesis (figura 3.1) de diferentes análogos butirofenónicos de conformación restringida portadores de anillos de pirazol (**I**), isoxazol (**II**), oxazol (**III**) y tiazol (**IV**).

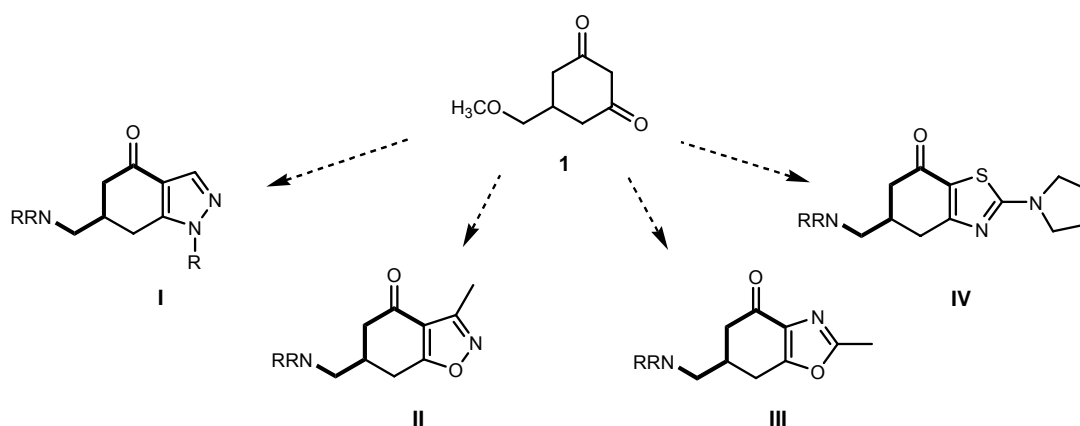
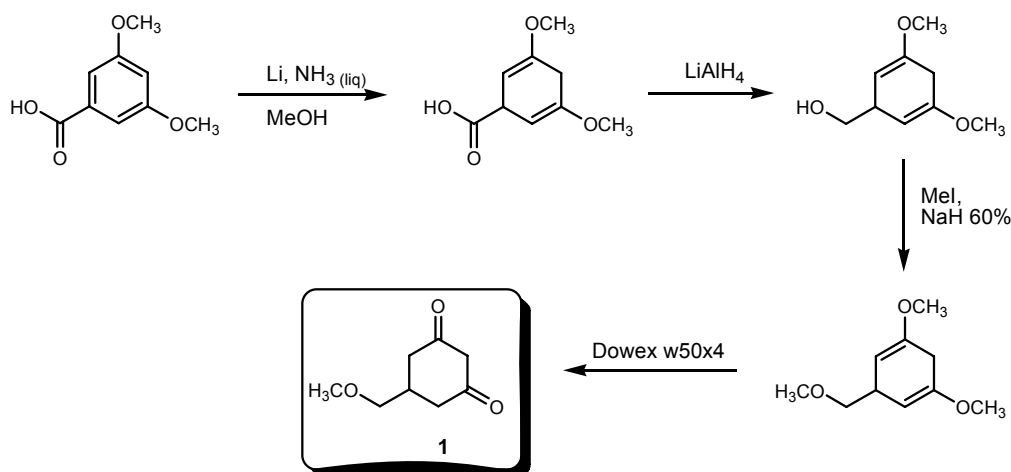


Figura 3.1

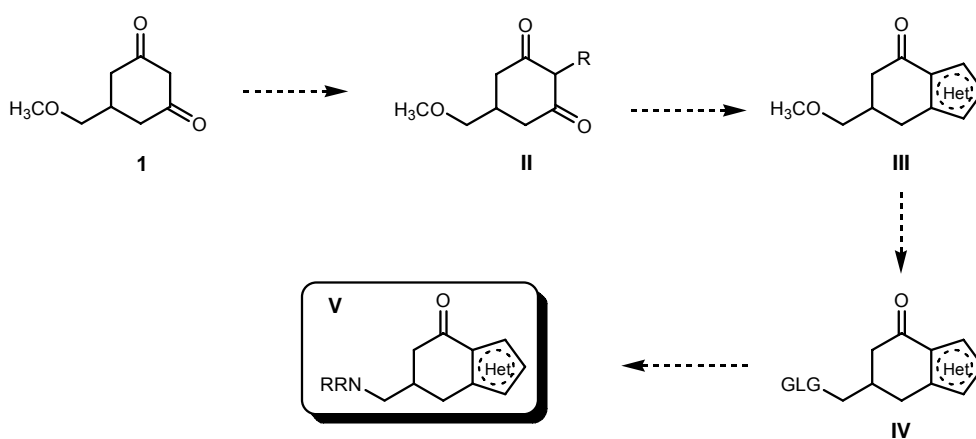
La obtención del compuesto de partida **1**, se llevó a cabo siguiendo la ruta sintética que se ilustra en el esquema 3.1 y que ha sido previamente desarrollada en nuestro grupo de investigación¹⁵⁵. Esta ruta comienza con la reducción de Birch del ácido 3,5-dimetoxibenzoico empleando litio y amoníaco líquido que conduce al ácido 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibenzoico con rendimiento del 80%. 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 es reducido con hidruro de litio y aluminio para dar el alcohol 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibencílico (80% rendimiento); la posterior protección del grupo hidroxilo como metiléter origina el 1,5-dimetoxi-3-(metoximetil)-1,4-ciclohexadieno, con rendimiento de 95%. Por último, la 5-metoximetil-1,3-ciclohexanodiona **1** se obtiene con un 77% de rendimiento por hidrólisis ácida del compuesto anterior. El rendimiento global de la ruta se sitúa en torno al 45% tras cuatro pasos de reacción.

¹⁶² Dezi, C.; Brea, J.; Alvarado, M.; Raviña, E.; Masaguer, C. F.; Loza, M. I.; Sanz, F.; Pastor, M.; *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3242.



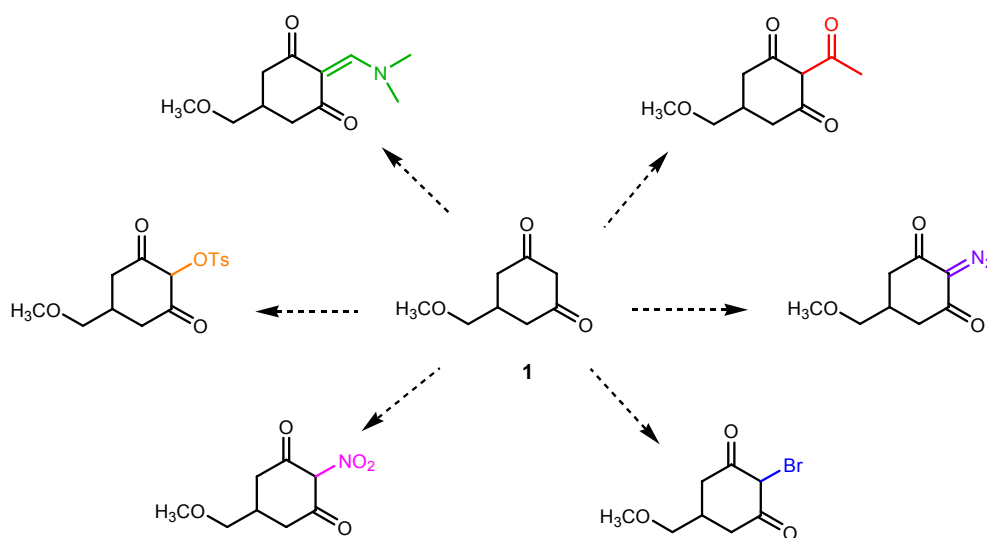
Esquema 3.1

Una vez obtenido el *sintón 1*, la etapa clave de la ruta sintética conducente a la formación de los análogos butirofenónicos heterocíclicos **V** objeto de esta Memoria, es la formación del anillo de cinco miembros fusionado al sistema de ciclohexanona sustituida (esquema 3.2). La formación de este sistema heterocíclico requiere de la previa funcionalización del grupo metileno de la posición 2 mediante la formación de un derivado **II** que nos permita la posterior ciclocondensación con un fragmento que aporte los heteroátomos del futuro sistema heterocíclico **III**. Posteriormente, la hidrólisis ácida del metiléter genera el correspondiente alcohol que, tras la transformación en tosilato u otro buen grupo saliente (**IV**), conduce por sustitución nucleófila a las correspondientes aminas finales **V**.



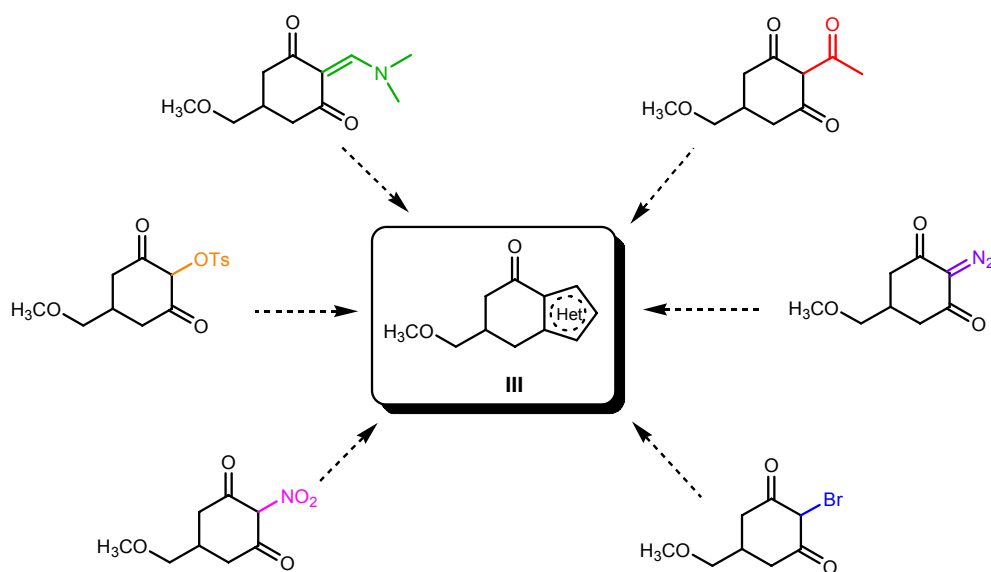
Esquema 3.2

Podemos plantear diversos derivados de **1** como precursores del sistema heterocíclico, entre ellos enaminas, halógenos, tosilatos, o grupos acilo, diazo, nitro, etc. (esquema 3.3).



Esquema 3.3

Posteriormente, se hace reaccionar alguno de estos precursores con un sistema reactivo que nos aporte los átomos necesarios para formar el heterociclo pentagonal (esquema 3.4) obteniéndose el sistema cíclico **III**, clave para generar el análogo butirofenónico.



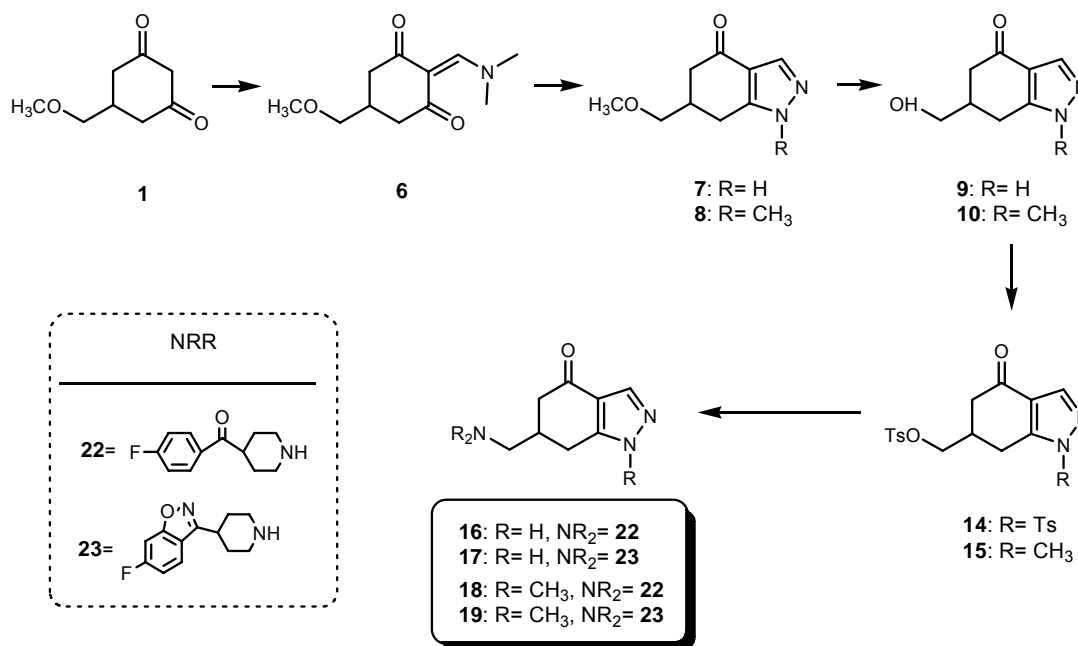
Esquema 3.4

A partir de esta ciclohexanodiona **1** de partida y siguiendo el planteamiento sintético antes indicado, describimos a continuación, de forma más detallada, los distintos procesos sintéticos que nos han conducido a la obtención de las aminas finales **V**.

3.2.- PREPARACIÓN DE LOS SISTEMAS HETEROCÍCLICOS

3.2.1. PREPARACIÓN DEL SISTEMA PIRAZOL

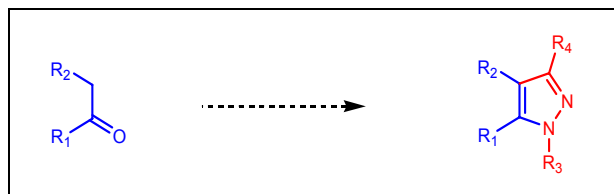
El planteamiento sintético para la preparación de las aminobutirofenonas finales de la serie del pirazol se ilustra en el esquema 3.5.



Esquema 3.5

Antecedentes

La bibliografía recoge diversos procedimientos para la preparación del anillo de pirazol a partir de cetonas que aporten dos de los tres átomos de carbono del heterociclo (esquema 3.6).



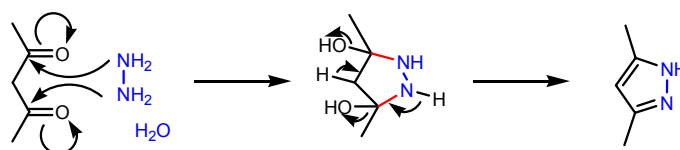
Esquema 3.6

Clásicamente, los dos métodos más utilizados para este fin son la reacción entre hidrazinas y compuestos β-difuncionales, y las cicloadiciones dipolares [1,3]¹⁶³.

¹⁶³ a) Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F.; *Heterocyclic Chemistry*, 4th edn., Blackwell Scientific, Oxford, **2004**, 440. b) Gilchrist, T. L.; *Heterocyclic Chemistry*, 3th edn., Longman, London, **1997**, 91.

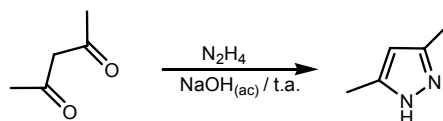
A. Compuestos β -difuncionales + hidrazinas

La ruta sintética más tradicional para la preparación de pirazoles es la llamada síntesis de Knorr¹⁶⁴, que consiste en la condensación de un compuesto 1,3-dicarbonílico (p.ej. una β -dicetona) con hidrazina, y se basa en el carácter nucleofílico doble que tienen las hidrazinas que les permite reaccionar con cada uno de los grupos carbonilo del compuesto dicarbonílico (esquema 3.7).



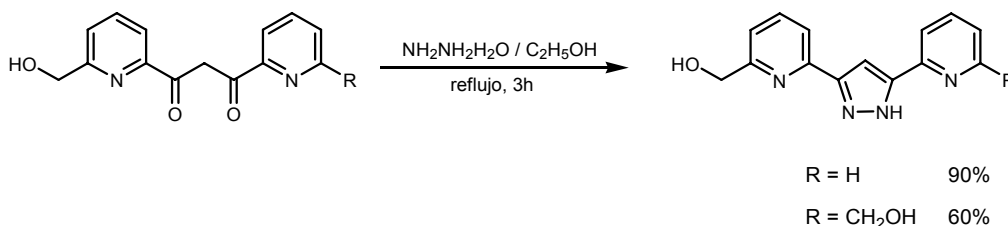
Esquema 3.7

Wiley y Hexner¹⁶⁵, estudiaron la reacción de Knorr con la β -dicetona más sencilla, la 2,4-pentanodiona, con hidrazina en un medio acuoso básico obtenido con disolución acuosa de sosa a temperatura ambiente, en la cual se obtuvo el 3,5-dimetil-1H-pirazol (esquema 3.8).



Esquema 3.8

Zhang y col.¹⁶⁶ estudiaron la síntesis de nuevos ligandos polidentados derivados de los pirazoles, y, para su obtención necesitaron utilizar en una de las etapas la reacción de Knorr.



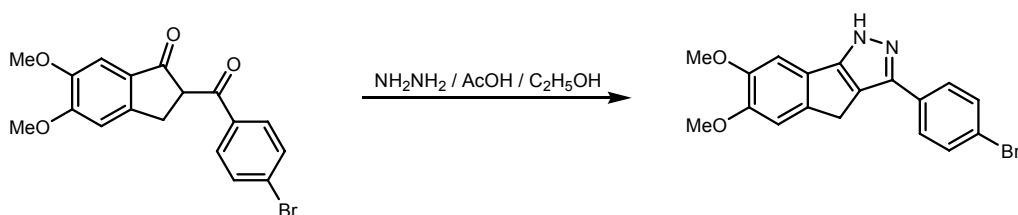
Esquema 3.9

Tao y col.¹⁶⁷ (esquema 3.10) describieron la síntesis de nuevos derivados tricíclicos pirazólicos como potenciales agentes anticancerosos. En esta síntesis se sirven de la reacción de Knorr para la obtención de un precursor indenopirazólico:

¹⁶⁴ a) Knorr, A.; *Ber. Deutsh. Chem. Ges.*, **1950**, 16, 2597. b) Jacobs, T. J.; *Heterocyclic Comp.*, **1957**, 5, 46. c) Katritzky, A. R.; Maine, F. W.; *Tetrahedron*, **1964**, 20 (2), 299.

¹⁶⁵ Wiley, R. H.; Hexner, P. E.; *Org. Synth.; Coll. Vol. IV*, **1963**, 351.

¹⁶⁶ Zhang, W.; Liu, J.; Zhu, H.; Gao, W.; *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 3393.



Esquema 3.10

Aunque la mayor parte de las síntesis para obtener el anillo del pirazol utilizan hidrazinas y hay cientos de publicaciones que han descrito este método, el mecanismo no es del todo conocido y las razones estructurales que favorecen la formación de un isómero sobre el otro tampoco están totalmente claras¹⁶⁸.

Lo complejo del problema aparece cuando se considera que el compuesto 1,3-dicarbonílico puede, por ejemplo, reaccionar de seis maneras diferentes con un nucleófilo (al tener en cuenta los dos átomos de carbono de los tautómeros de la β -dicetona y los dos enoles) y que las hidrazinas tienen dos centros nucleofílicos. Así, hay doce posibilidades diferentes al iniciar una reacción la cual acaba finalmente dando dos únicos compuestos, tal y como indican Claramunt y col¹⁶⁹.

Una alternativa a la síntesis clásica de Knorr consiste en emplear enamionas en lugar de compuestos 1,3-dicarbonílicos (esquema 3.11). Ésta es una de las metodologías más utilizadas para la preparación de sistemas heterocíclicos¹⁷⁰, debido a su capacidad de reacción con el sitio más nucleofílico de diferentes dinucleófilos tales como hidrazinas^{171,172}, hidroxilaminas¹⁷³, amidinas o guanidinas, compuestos α -aminocarbonílicos¹⁷⁴ y malonodinitrilo¹⁷⁵, que tras cierre del anillo, generan heterociclos sustituidos tales como pirazoles, isoxazoles, pirimidinas, pirroles y piridonas, respectivamente.

¹⁶⁷ Tao, Z.; Li, G.; Tong, Y.; Chen, Z.; Merta, P.; Kovar, P.; Zhang, H.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L.; Sowin, T. J.; Lin, N.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 4308.

¹⁶⁸ Elguero, J.; "Pyrazoles" en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, F. V. eds.; Vol. 3, Shinkai, I., ed.; Pergamon, Oxford, **1996**, 54.

¹⁶⁹ Claramunt, R. M.; López, C.; Pérez-Medina, C.; Pinilla, E.; Torres, M. R.; Elguero, J.; *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11704.

¹⁷⁰ Abu Elmaati, T. M.; Said, S. M.; Abu Elenein, N. S.; Khodier, N. M.; Sofan, M. M.; *J. Heterocyclic Chem.*, **2003**, 40, 481.

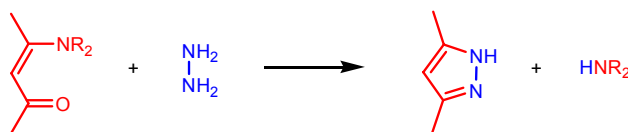
¹⁷¹ Schenone, P.; Mosti, L.; Menozzi, G.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, 19, 1355.

¹⁷² Peterlin-Mašič, L.; Jurca, A.; Marinko, P.; Jančar, A.; Kikelj, D.; *Tetrahedron*, **2002**, 58, 1557.

¹⁷³ Schenone, P.; Mosti, L.; Menozzi, G.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1983**, 20, 645.

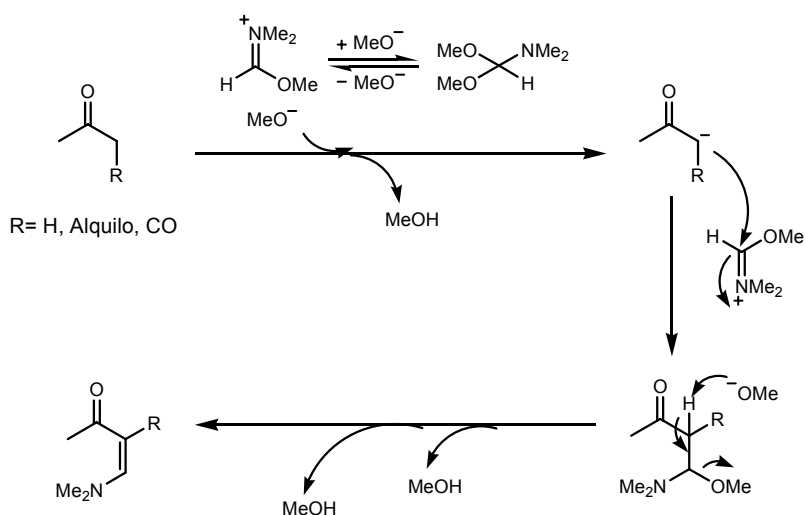
¹⁷⁴ Cohnen, E.; Dewald, R.; *Synthesis*, **1987**, 566.

¹⁷⁵ Mosti, L.; Fossa, P.; Boggia, R.; Lo Presti, E.; Dorigo, P.; Floreani, M.; *Il Farmaco*, **1997**, 52, 523.



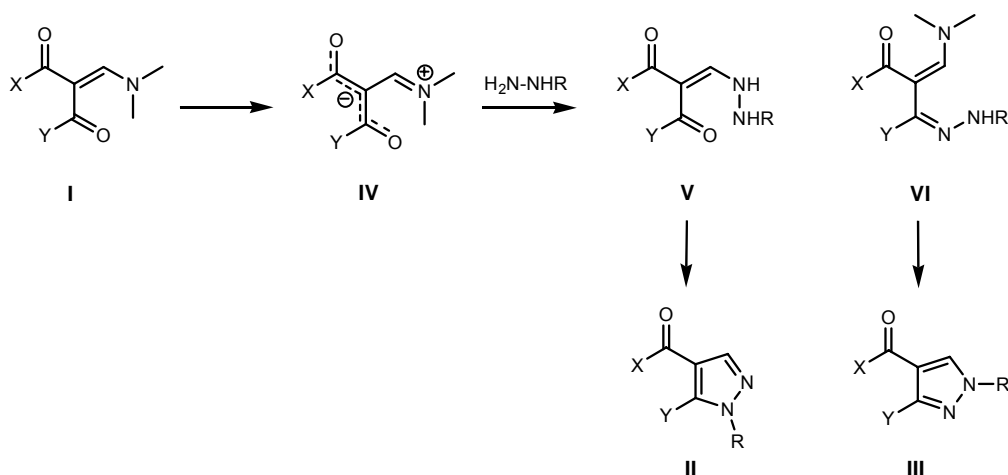
Esquema 3.11

La formación de enaminonas terciarias *N,N*-disustituidas vía condensación de compuestos carbonílicos con DMFDMA (esquema 3.12) transcurre a través de la formación del anión enolato del compuesto carbonílico por ataque del metóxido generado vía formación del ión iminio. Este ión es atacado nucleofílicamente por el enolato generando, previa abstracción de un segundo protón α , el producto de condensación correspondiente, la enaminona.



Esquema 3.12

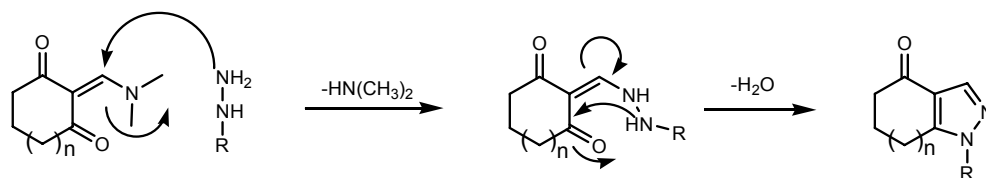
Las enaminonas (I, esquema 3.13) son, en general, más reactivas que las enaminas, probablemente a causa de la estabilidad por resonancia debida a la deslocalización de la carga negativa sobre los dos carbonilos como se observa en la estructura mesomérica IV. Esta configuración favorece el ataque del grupo amino primario de una hidrazina sustituida al carbono exocíclico, conduciendo al pirazol II. Esta reacción ocurre vía adición-eliminación del amino del grupo dimetilamino por la hidrazina, obteniéndose el aducto hidrazinometileno V, desde el cual, a través de una ciclodeshidratación, se obtiene el pirazol II.



Esquema 3.13

Alternativamente, la formación de su regioisómero **III** se produciría por el ataque del grupo amino primario de la hidrazina sobre el carbonilo formándose una hidrazona intermedia **VI**, seguido de ciclación para dar **III**. Sin embargo, parece más plausible que el pirazol **III** se forme a partir del ataque del grupo amino secundario al carbono exocíclico dando por ciclación el compuesto **III**. Al utilizar alquilhidrazinas debería esperarse que el producto predominante fuese el pirazol **III** dado que el nitrógeno del grupo amino secundario es el más nucleofílico; sin embargo, es el pirazol **II** el producto mayoritario observado experimentalmente¹⁷⁶. Esta observación podría sugerir que los efectos estéricos anulan la ventaja nucleofílica del grupo amino secundario cuando la temperatura es superior a 0°C.

La reacción de la enaminona con la hidrazina (o una hidrazina sustituida) es un proceso conjunto de adición-eliminación/ciclodeshidratación^{171,172}(esquema 3.14). La primera etapa consiste en una adición de Michael del amino terminal de la hidrazina sobre la enaminona para formar el intermedio abierto, y seguidamente ocurre la ciclodeshidratación intramolecular obteniéndose el compuesto heterocíclico.

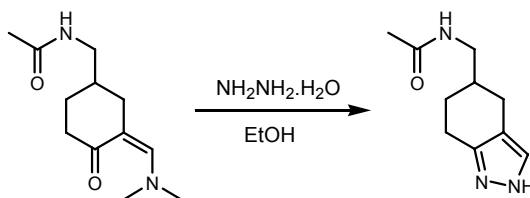


Esquema 3.14

Existen numerosos precedentes en los que partiendo de una enaminocetona obtienen anillos pirazólicos por condensación con hidrazina. Así, Kikelij *et. al.*¹⁷²

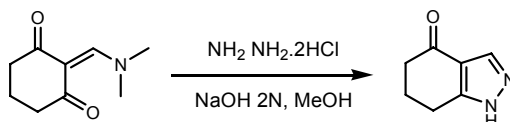
¹⁷⁶ Kennedy, L. J.; *Synlett*, **2008**, 600.

estudiaron cómo la introducción de rigidez conformacional en la molécula de arginina inflúa en la selectividad de determinadas proteasas (Esquema 3.15).



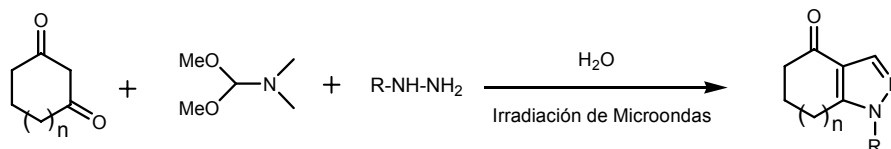
Esquema 3.15

Por otra parte, D'Alessio *et al.*¹⁷⁷ estudiaron la formación y el uso como agentes antitumorales de derivados tricíclicos de pirazoles como inhibidores de la proteincinasa en el cual se observa como primera fase la formación del anillo del pirazol.



Esquema 3.16

Como alternativa, Molteni y col.¹⁷⁸ propusieron utilizar las microondas para la formación de los compuestos heterocíclicos obteniendo también buenos resultados (esquema 3.17). La irradiación de microondas promueve la conversión de enaminocetonas, formadas *in situ*, a diferentes heterociclos por reacción con el nucleófilo bidentado apropiado. Las ventajas de este método son el acortamiento en los tiempos de reacción y la facilidad en la purificación por precipitación de los productos en medios acuosos. Además el procedimiento *one-pot* hace este método muy conveniente para la obtención de quimiotecas.



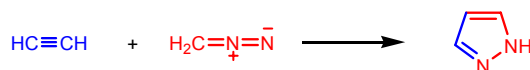
Esquema 3.17

¹⁷⁷ D'Alessio, R.; Bargiotti, A.; Brasca, M. G.; Remolí, A.; Pevarello, P.; Tibolla, M.; *PCT Int. Appl.*, WO 2003-EP1594.

¹⁷⁸ Molteni A.; Hamilton M. M.; Mao L.; Crane C. M.; Termin A. P.; Wilson D.M.; *Synthesis*, **2002**, 1669.

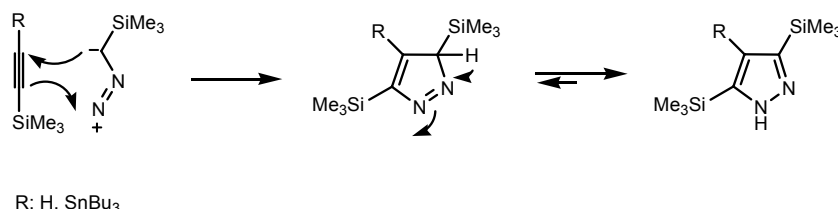
B. Cicloadiciones bipolares [1,3]

La síntesis de pirazoles a partir de alquinos y diazoalcanos fue descrita por primera vez en el año 1898 por Pechmann¹⁷⁹, dándole su nombre a esta reacción.



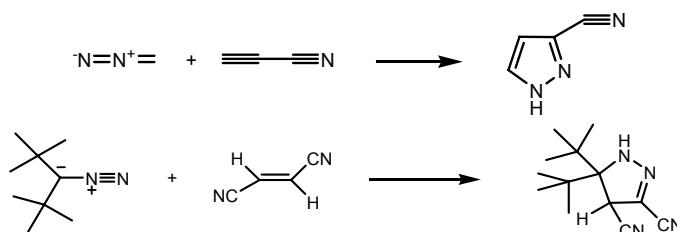
Esquema 3.18

González-Nogal y col¹⁸⁰, explican el mecanismo de la reacción a través de un ataque del par electrónico del carbono al alquino, generándose en un primer momento el 3*H*-pirazol, el cual sufre un movimiento sigmatrópico [1,3] del hidrógeno, obteniéndose el 1*H*-pirazol por ser la configuración más estable desde el punto de vista termodinámico.



Esquema 3.19

Muchos pirazoles que son difícilmente obtenidos por otros métodos se logran por la reacción de Pechmann como es el caso de los 3-cianopirazoles, que son formados partiendo de alquinos y nitrilo iminas¹⁸¹.



Esquema 3.20

C. Condensaciones con hidrazonas

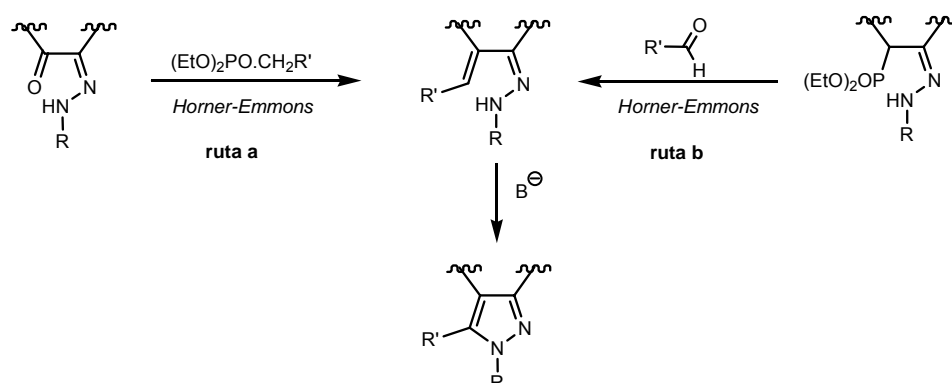
El anillo pirazólico puede originarse haciendo reaccionar primeramente una β -ceto hidrazona con un fosfonato, es decir, realizando una reacción de Horner-Emmons (esquema 3.21, ruta a)¹⁸², seguida de una ciclación intramolecular.

¹⁷⁹ Pechmann, H.; *Ber.*, **1898**, 31, 2950.

¹⁸⁰ González-Nogal, A. M.; Calle, M.; Cuadrado, P.; Valero, R.; *Tetrahedron*, **2007**, 63, 224.

¹⁸¹ Huisgen, R.; Pöchlauder, P.; Mlostón, G.; Polborn, K.; *Helv. Chim. Acta*, **2007**, 90, 983.

¹⁸² Patel, H. V.; Vyas, K. A.; Pandey, S. P.; Tavares, F.; Fernandes, P. S.; *Synlett*, **1991**, 483.

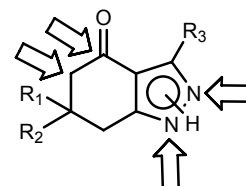


Esquema 3.21

Una ruta alternativa (esquema 3.21, ruta b) implica a un precursor obtenido por la condensación de Horner-Emmons de un fosfonato de tosilhidrazona con un aldehído, el cual por reacción de Michael intramolecular cicla con pérdida de toluensulfinato y posterior aromatización del anillo dando lugar al pirazol¹⁸³.

Características estructurales del sistema tetrahidroindazolona:

Los sistemas tetrahidroindazolona posee una elevada reactividad por poseer cuatro posiciones reactivas que los convierten en interesantísimos compuestos en química orgánica. Desde hace mucho tiempo su química es conocida y así Sucrow y col.¹⁸⁴ en los años 70 y 80 se dedicaron a estudiar a fondo su reactividad, teniendo también importantes aportaciones de un gran número de investigadores.

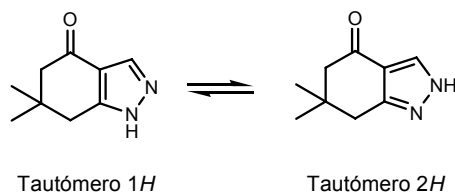


Claramunt y col. realizaron un interesante estudio sobre la tautomería de estos pirazoles¹⁶⁹. En él describen las diferencias estructurales observadas tras numerosas pruebas realizadas en estado sólido, líquido o gaseoso, llegando a la conclusión de que el tautomerismo de estas tetrahidroindazolonas se reduce a sus dos oxoformas $1H$ y $2H$, ya que los OH -tautómeros son mucho menos estables. Ambos tautómeros tienen una energía muy similar en estado gaseoso, mientras que en disolución las tetrahidroindazolonas existen como mezcla de ambos tautómeros, con constantes de

¹⁸³ a) Almirante, N.; Cerri, A.; Fedrizzi, G.; Marazzi, G.; Santagostini, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3287. b) Almirante, N.; Benicchio, A.; Cerri, A.; Fedrizzi, G.; Marazzi, G.; Santagostini, M.; *Synlett*, **1999**, 299.

¹⁸⁴ Sucrow, W.; Slopianka, M.; *Chem. Ber.*, **1972**, 105, 3807.

equilibrio ($[1H]/[2H]$) en THF de 1,22. Por el contrario, en estado sólido, se forman trímeros compuestos por 2/3 de 1H y 1/3 de 2H tautómeros.



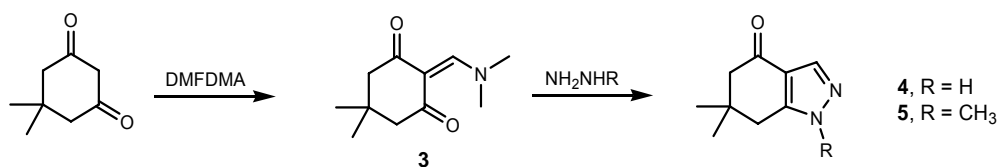
Esquema 3.22

El tautómero 1H tiene un momento dipolar unas 2,5 veces mayor que el del tautómero 2H, por lo que los disolventes polares favorecerán al 1H. Así los estudios computacionales señalan al tautómero 1H como el más estable.

Resultados propios

Para la preparación de nuestro sistema de tetrahidroindazolinona decidimos emplear el procedimiento clásico de condensación de hidrazina con una enaminona derivada del sistema 1,3-ciclohexanodiona (esquema 3.16). El procedimiento se puso a punto empleando como sustrato de partida la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, *dimedona*, un compuesto comercial, barato y de estructura muy similar a nuestro *sintón* de partida.

La obtención de la 6,7-dihidro-6,6-dimetil-1H-indazol-4(5H)-ona (**4**) y de la 6,7-dihidro-1,6,6-trimetil-1H-indazol-4(5H)-ona (**5**) se realizó (esquema 3.23) partiendo de la 2-dimetilaminometilendimedona (**3**) vía adición de Michael seguida de ciclodeshidratación, siguiendo el método propuesto por D'Alessio y col¹⁷⁷.

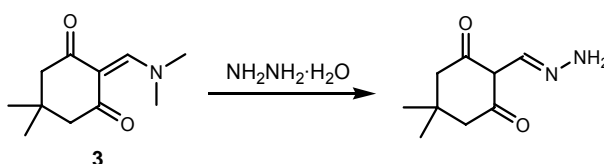


Esquema 3.23

La preparación de la enaminodiona **3** a partir de la dimedona se realizó en DMF, aunque el resultado no fue muy satisfactorio: rendimiento bajo y formación de numerosos productos secundarios. Cuando la reacción se efectuó en THF anhidro a reflujo durante 1 hora y empleando un pequeño exceso de DMFDMA, tras concentrar a vacío, se obtuvo, con rendimiento cuantitativo, un sólido amarillo que fue identificado como el compuesto **3**.

La ciclocondensación de la enamionona **3** con hidrazina para dar el sistema indazolónico **4** se llevó a cabo en MeOH utilizando hidrazina al estado de hidrocloreuro, que fue previamente transformada en la correspondiente base mediante calefacción a 80°C con disolución acuosa de NaOH durante 3 horas. El rendimiento global del proceso fue del 92%. La obtención del compuesto **5** se llevó a cabo añadiendo sobre una disolución de la enamionona **3** en MeOH otra disolución de metilhidrazina también en MeOH y dejándola a reflujo durante 2 horas y media. El rendimiento global en este caso fue del 74%.

Cuando se ensayó la utilización de la hidrazina como hidrato en la formación del compuesto **4**, el producto de la reacción resultó ser la correspondiente hidrazona, sin llegar a producirse la formación del ciclo (esquema 3.24). Este resultado concuerda con los obtenidos por Lokhande y col¹⁸⁵. en su estudio sobre la síntesis de 1*H*-indazoles con hidrazina (como hidrocloreuro o como hidrato) bajo diferentes condiciones de reacción.



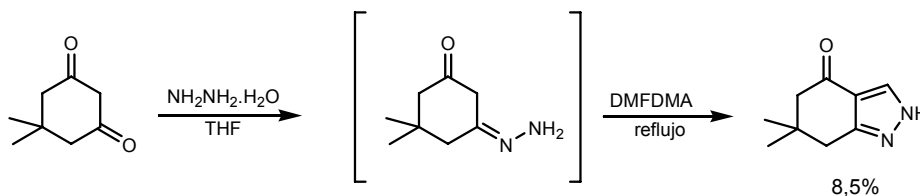
Esquema 3.24

Teniendo en cuenta los buenos rendimientos obtenidos en las dos etapas que conducen a la preparación de **4** y que la enamionona **3** no requiere purificación, nos planteamos llevar a cabo la formación del anillo de indazol a partir de la dimedona en un procedimiento *one-pot*. Para ello realizamos la condensación con DMFDMA en DMF (también se realizó otro ensayo utilizando en este primer paso THF) seguida de adición de hidrato de hidrazina y calefacción a reflujo. Sin embargo, solamente se consiguió aislar la hidrazona. El mismo ensayo utilizando hidrocloreuro de hidrazina en presencia de una base (Na₂CO₃ o NaOH) condujo también a resultados poco satisfactorios.

Dentro de esta serie de ensayos con la dimedona, también realizamos la reacción *one-pot* descrita por Kennedy¹⁷⁶ en la cual hicimos reaccionar a temperatura ambiente y en constante agitación la dimedona con hidrato de hidrazina para formar la correspondiente hidrazona (esquema 3.25). Tras dos horas de reacción se añadió

¹⁸⁵ Lokhande, P. D.; Raheem, A.; Sabale, S. T.; Chabukswar, A. R., Jagdale, S. C.; *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6890.

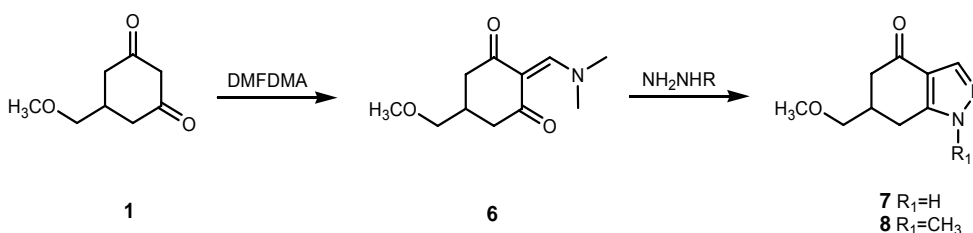
DMFDMA y se mantuvo a reflujo durante 16 horas, obteniéndose el pirazol **4** en un 8,5% de rendimiento.



Esquema 3.25

El espectro de ^1H -RMN de la indazolona **4** realizado en CDCl_3 mostró la señal del H_3 a 8,01 ppm, y, en DMSO se apreció la mezcla de tautómeros en una proporción 1:1 con las señales de los H_3 a 8,19 ppm y a 7,76 ppm. El espectro de ^1H -RMN de la 6,7-dihidro-1,6,6-trimetil-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**5**) evidenció la aparición del metilo unido al nitrógeno a 3,80 ppm y el H_3 a 7,86 ppm.

Una vez puesto a punto el procedimiento para la obtención del sistema indazolónico sobre la dimedona a través de la enaminona **3**, procedimos a aplicar el método a nuestro *sinton* de partida **1** (esquema 3.26).



Esquema 3.26

La obtención de la enaminona terciaria 2-dimetilaminometil-5-metoximetil-1,3-ciclohexanodiona (**6**) se realizó vía condensación de DMFDMA sobre la 5-metoximetil-1,3-ciclohexanodiona **1** (esquema 3.26) en THF anhidro y a reflujo durante 3 horas, obteniéndose con un 95% de rendimiento.

En el espectro de ^1H -RMN destacan la señal asociada a los dos metilos unidos al nitrógeno que aparece a 3,34 ppm como un singlete que integra para esos seis hidrógenos y otro singlete a 8,02 ppm que integra para el protón del doble enlace. El espectro de ^{13}C -RMN muestra las señales pertenecientes al carbono terciario del enlace carbono-nitrógeno a 162,5 ppm y las correspondientes a los carbonos de los grupos metilo unidos al nitrógeno a 45,0 y a 48,5 ppm.

La ciclocondensación de la enaminona **6** con el sistema de hidrazina se efectuó en MeOH a 80°C durante 2,5 horas, empleando un equivalente de diclorhidrato de hidrazina, en el caso del compuesto **7**, o de metilhidrazina, para el compuesto **8**. En el primer caso se utilizó NaOH 2N para obtener la hidrazina como base. El rendimiento en ambas reacciones fue de un 70%. Los compuestos **7** y **8** fueron identificados y caracterizados mediante datos físicos y espectroscópicos.

En los espectros de ^1H -RMN realizados en CDCl_3 se observa el singlete correspondientes al H_3 del anillo de pirazol a 8.00 ppm, en el caso de la 1*H*-indazolona **7**, y a 7,85 ppm, en el caso de la 1-metilindazolona **8**.

Si el espectro de ^1H -RMN de la indazolona **7** se realiza en $\text{DMSO-}d_6$ se aprecia la existencia de dos tautómeros ya que aparecen dos señales diferentes para el N-H, una a 13,25 y otra a 13,16 ppm, y otros dos picos para el H_3 , uno a 8,18 y otro a 7,73 ppm, en proporción 1:2 (figura 3.2).

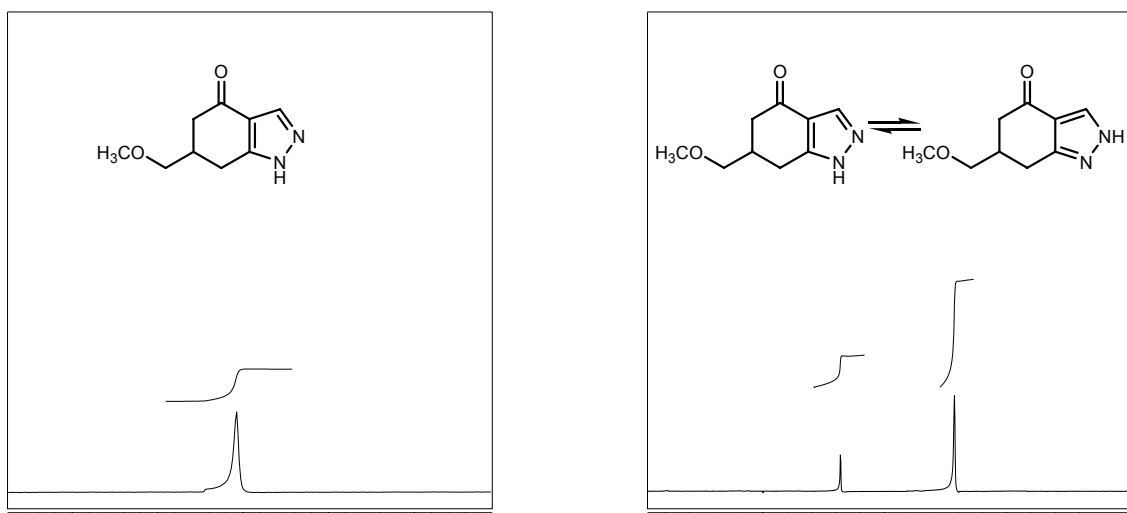
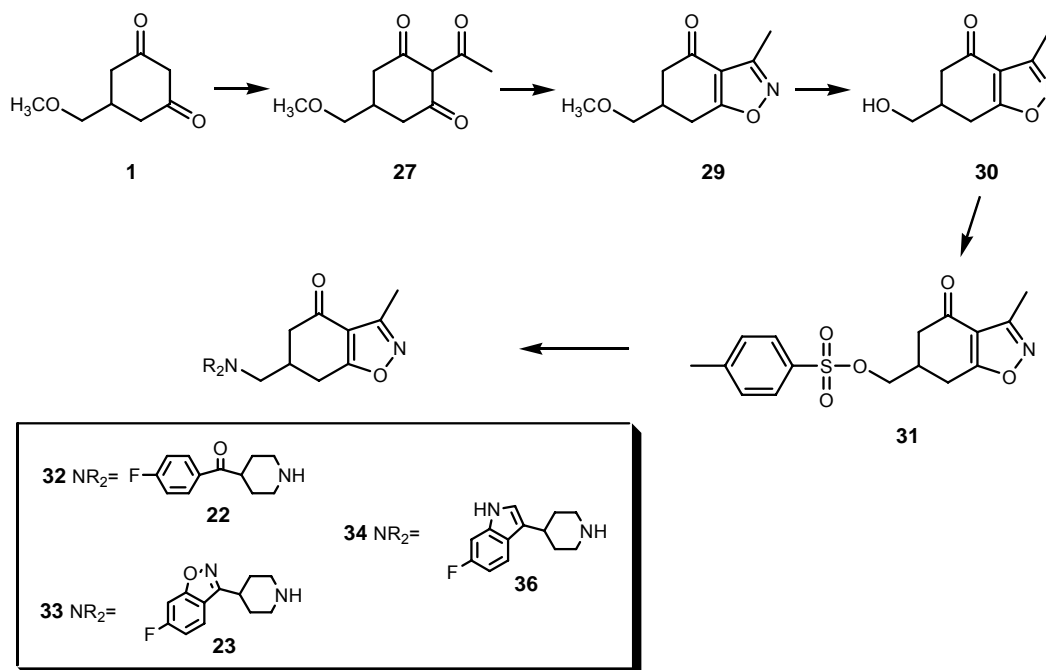


Figura 3.2. Vista parcial de los espectros de ^1H -RMN del compuesto **7** en CDCl_3 (izquierda) y $\text{DMSO-}d_6$ (derecha). Señales correspondientes al H_3 .

3.2.2. PREPARACIÓN DEL SISTEMA ISOXAZOL

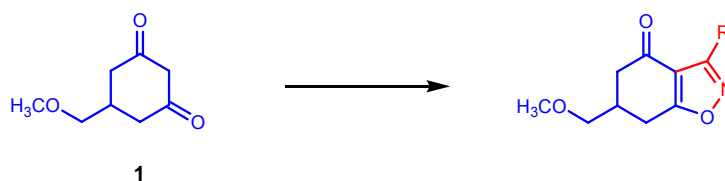
Los compuestos finales pertenecientes a la serie del isoxazol fueron preparados de acuerdo a la estrategia sintética especificada en el siguiente esquema 3.27.



Esquema 3.27

Antecedentes

Existen numerosas estrategias sintéticas para la formación del anillo de isoxazol. Entre ellas, son de interés para nosotros aquellas que utilizan como materiales de partida compuestos carbonílicos que aporten dos de los tres átomos de carbono de dicho heterociclo, y que nos permitan así construir el sistema bencisoxazólico a partir de nuestro *sintón 1* (esquema 3.28).



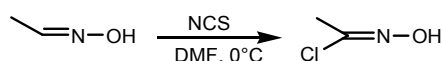
Esquema 3.28

Se han descrito diferentes alternativas para la formación de un anillo de isoxazol dependiendo del sustrato o del reactivo elegido:

A. Ciclocondensación de cetonas con C-Cloro oximas

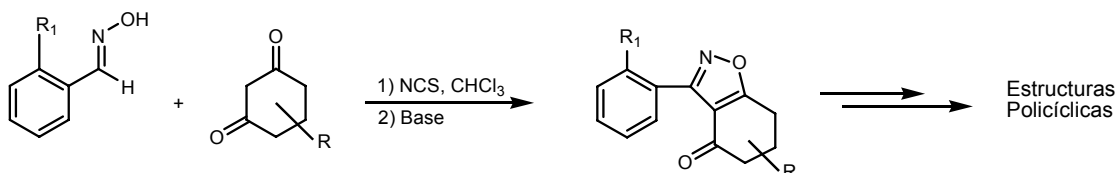
La ciclocondensación de las C-cloro oximas con 1,3-dicetonas promovida por una base, conduce a la formación de isoxazoles funcionalizados en buenos rendimientos y bajo condiciones de reacción convenientes.

Para la obtención de las C-cloro oximas, Zhang y Curran¹⁸⁶ describieron la cloración de la acetaldoxima utilizando una disolución de la oxima en DMF a la cual se le añadió NCS a 0°C (esquema 3.29).



Esquema 3.29

La ciclocondensación promovida por una base de C-cloro oximas y 1,3-dicetonas rinde isoxazoles funcionalizados con buenos rendimientos al realizarla bajo determinadas condiciones de reacción. Este proceso permite la síntesis de un gran número de derivados sustituidos con una notable tolerancia del grupo funcional. Así Bode y col.¹⁸⁷, estudiaron la conversión de estos compuestos a una gran variedad de estructuras policíclicas y tales como xantenos, antracenos y benzofenonas.



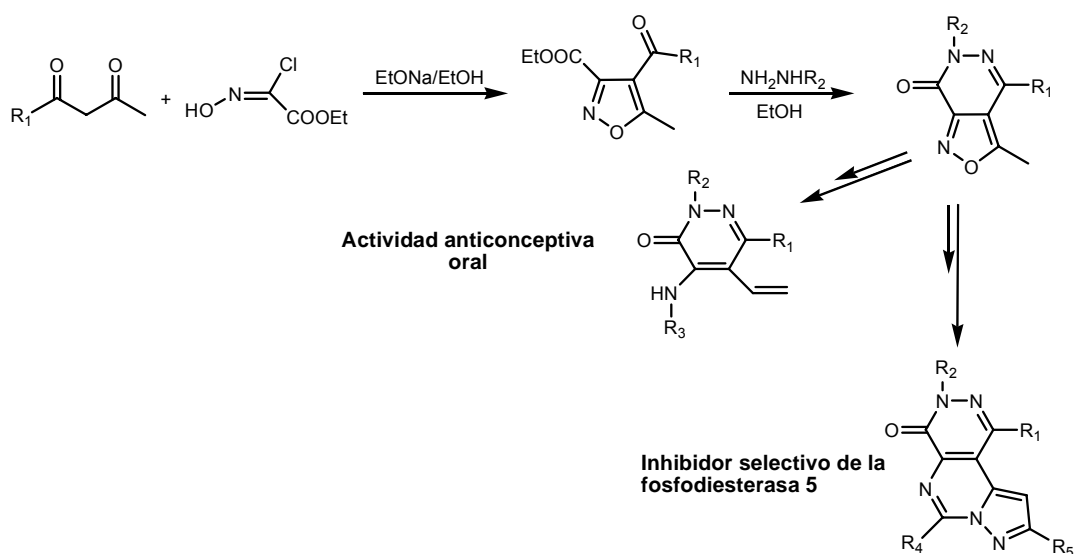
Esquema 3.30

Otro ejemplo del uso de las ciclocondensaciones de cetonas con C-cloro oximas lo encontramos en el grupo de investigación de Giovannoni y col.¹⁸⁸ que estudiaron diversos derivados de la piridazinona con actividad anticonceptiva y con actividad inhibitoria de la fosfodiesterasa 5. En ambos casos (esquema 3.31), parten de una dicetona y de una C-cloro oxima para la síntesis de un isoxazol sustituido a partir del cual sintetizan el anillo de piridazinona:

¹⁸⁶ Zhang, J.; Curran, D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 2627.

¹⁸⁷ Bode, J. W.; Hachisu, Y.; Matsuura, T.; Suzuki, K.; *Org. Lett.*, **2003**, 5, 391.

¹⁸⁸ a) Giovannoni, M. P.; Cesari, N.; Vergelli, C.; Graziano, A.; Biancalani, C.; Biagini, P.; Ghelardini, C.; Vivoli, E.; Dal Piaz, V.; *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3945. b) Giovannoni, M. P.; Vergelli, C.; Biancalani, C.; Cesari, N.; Graziano, A.; Biagini, P.; Gracia, J.; Gavaldá, A.; Dal Piaz, V.; *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 5363.

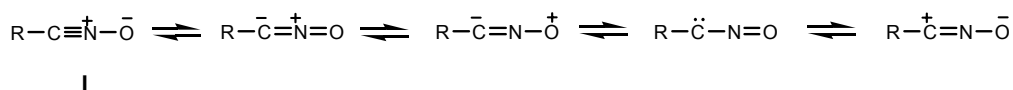


Esquema 3.31

B. Ciclocondensación de cetonas con óxido de nitrilos

Akhrem y colaboradores¹⁸⁹ han estudiado la formación de isoxazoles a partir de óxidos de nitrilo como alternativa a las C-cloro oximas, por ser aquellos más estables que éstas.

Los óxidos de nitrilo ($R-C\equiv N^+-O^-$) pueden ser generados por eliminación de cloruro de hidrógeno de una cloro oxima, o por deshidratación de nitro compuestos¹⁹⁰. La estructura electrónica de los óxidos de nitrilo puede representarse como un equilibrio de híbridos de resonancia (esquema 3.32). La estructura I es la utilizada normalmente para indicar la reactividad de esta especie.



Esquema 3.32

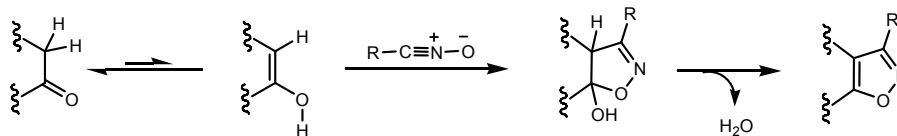
Los óxidos de nitrilo pueden unirse a alquenos o a alquinos generando anillos de cinco miembros: si la unión es a un alqueno que no tenga un grupo capaz de ser eliminado después de la cicloadición, se obtendrán dihidroisoxazoles (isoxazolininas) y si por el contrario la adición del óxido de nitrilo es a un alquino, se genera directamente un isoxazol aromático.

Alternativamente, puede obtenerse el isoxazol aromatizado si utilizamos un alqueno portador de un grupo que pueda eliminarse en la etapa final del proceso

¹⁸⁹ Akhrem, A. A.; Lakhvich, F. A.; Khripach, V. A.; Pozdeyev, A. G.; *Synthesis*, **1978**, 43.

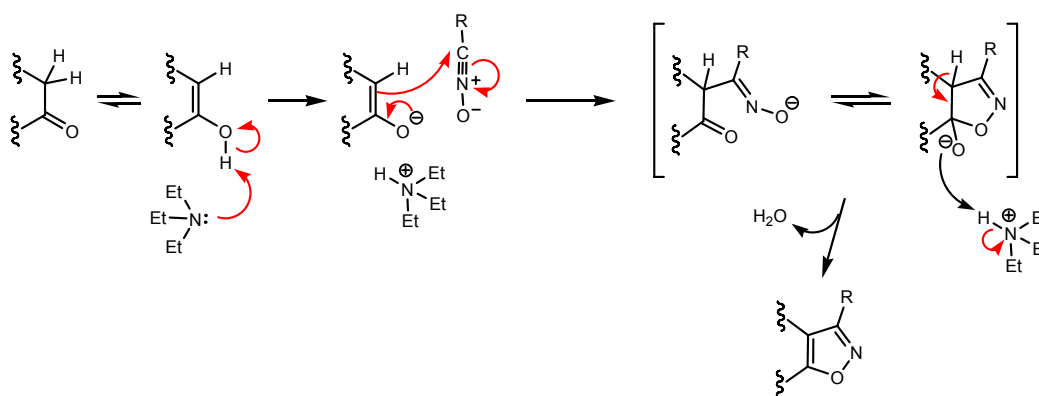
¹⁹⁰ a) Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F.; *Heterocyclic Chemistry*, 4th edn., Blackwell Scientific, Oxford, **2004**, 441. b) Gilchrist, T. L.; *Heterocyclic Chemistry*, 3th edn., Longman, London, **1997**, 329.

sintético, como ocurre si partimos de una cetona enolizable: la aromatización se produce por la pérdida de H₂O en la isoxazolina intermedia (esquema 3.33).



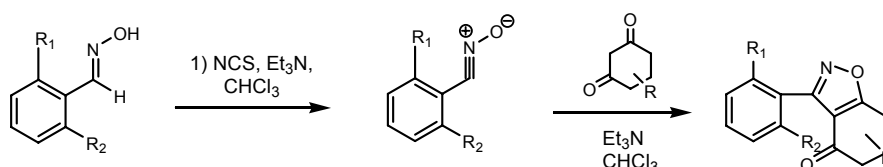
Esquema 3.33

La necesidad de catálisis básica en esta reacción, sugiere la presencia de un enolato de amonio (esquema 3.34), el cual puede reaccionar con el óxido de nitrilo mediante una adición nucleofílica o mediante cicloadición [3+2]. La discriminación entre ambos mecanismos es complicada por el hecho de que las estructuras resultantes de cada uno de ellos pueden interconvertirse rápidamente bajo las condiciones de la reacción, antes de que se fuerce a la obtención del isoxazol por deshidratación y por tanto la regeneración de la amina base.



Esquema 3.34

Bode y col.¹⁹¹ propusieron como posible solución a los problemas que tenían trabajando con C-cloro oximas (inestables y de fácil descomposición) el uso de estos óxidos de nitrilo. Determinaron que las aminas terciarias utilizadas como base, promueven la ciclocondensación entre los óxidos de nitrilo aromáticos y las dicetonas cíclicas obteniéndose isoxazoles fusionados en muy buenos resultados:

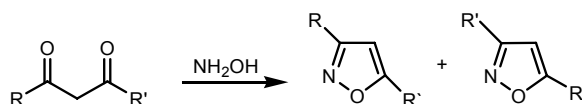


Esquema 3.35

¹⁹¹ Bode, J. W.; Hachisu, Y.; Matsuura, T.; Suzuki, K.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 3555.

C. Ciclocondensación de compuestos 1,3-dicarbonílicos con hidroxilamina

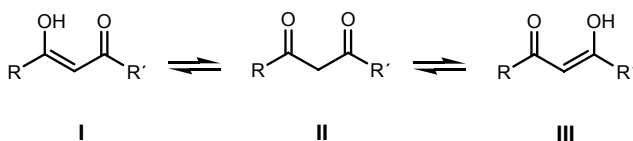
En 1888 Claisen fue el primero en describir la síntesis de los isoxazoles por ciclocondensación de 1,3-dicetonas con hidroxilamina¹⁹² (esquema 3.36). Sin embargo, al utilizar 1,3-dicetonas asimétricas o sus derivados con la hidroxilamina se obtenían mezclas de isómeros, reduciéndose así el rendimiento del isoxazol esperado y aumentando la dificultad de separación cuanto más similares fuesen los radicales.



Esquema 3.36

No obstante, la reacción se puede controlar haciendo una adecuada combinación entre el *sintón* utilizado y las condiciones de reacción. La regioespecificidad de la reacción puede ser modulada haciendo que uno de los átomos de carbono terminales del *sintón* sea más o menos electrofílico que el otro, protegiendo uno de los carbonos terminales o controlando el pH de la reacción.

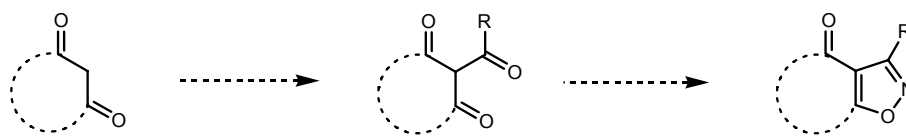
En esta reacción, el sustrato 1,3-dicarbonílico puede existir en alguna de sus formas tautómeras I, II o III, o como una mezcla de estos tautómeros (esquema 3.37). En general, I y III o la mezcla de ambos es forma mayoritaria en la mezcla de reacción; en medio ácido, I y III están en un equilibrio dinámico con II. La estructura del principal producto de la reacción puede predecirse en base al carácter más o menos positivo de los carbonos unidos a R y R'. Así, la reactividad de las funciones carbonílicas en el *sintón* es en el orden de aldehído > cetona > éster, aunque los carbonos terminales pueden también ser derivados de los grupos funcionales como amidas o nitrilos.



Esquema 3.37

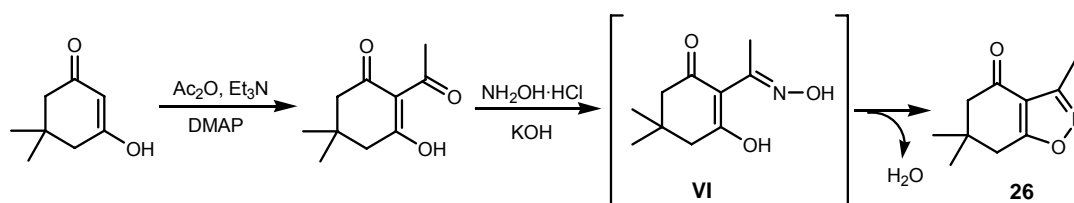
Para la obtención de un anillo de isoxazol a partir de una 1,3-dicetona cíclica, es precisa la previa funcionalización de la posición 2 de forma que se genere el compuesto 1,3-dicarbonílico (dicetona, cetoéster...) precursor del correspondiente isoxazol fusionado (esquema 3.38).

¹⁹² Sutharchanadevi, M.; Murugan, R.; "Isoxazoles" en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, F. V. eds.; Vol. 3, Shinkai, I., ed.; Pergamon, Oxford, **1996**, 252.



Esquema 3.38

Así, por ejemplo, las 2-acil-1,3-ciclohexanodionas y sus derivados son de interés como compuestos precursores de anillos bencisoxazólicos. Estos compuestos son normalmente sintetizados por C-acilación de las correspondientes 1,3-dicetonas. Por ejemplo, Simpson *et al.*¹⁹³ utilizan como primer paso en la preparación de la bencisoxazolona **26** (esquema 3.39) la acetilación de la dimedona empleando anhídrido acético con trietilamina en presencia de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), y posteriormente tratando la 2-acetildimedona obtenida con hidrocloreto de hidroxilamina obtienen como producto mayoritario la 3,6,6-trimetil-6,7-dihidro-1,2-bencisoxazol-4(5*H*)-ona (**26**):



Esquema 3.39

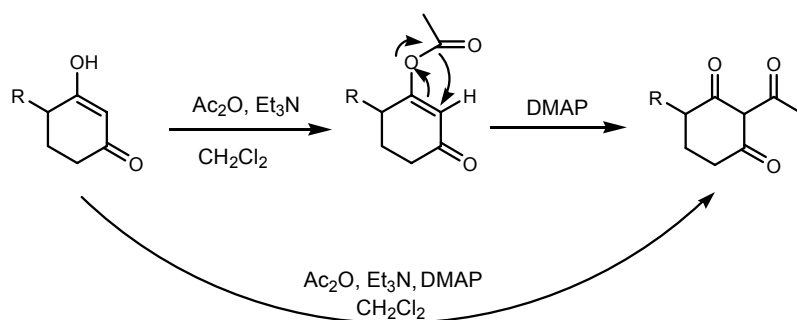
La reacción de ciclocondensación conlleva la formación de la 2-[1-(hidroxiimino)etil]dimedona (**VI**) como producto intermedio, y que aparece también como subproducto de esta reacción. Esta hidroximinocetona puede aislarse y someter a ciclodeshidratación por calentamiento en solución 5N de HCl a 90-95°C generando el compuesto **26**¹⁹⁴.

Para la obtención de las 2-acilcicloalcanonas (esquema 3.40), es imprescindible la presencia de DMAP para que se produzca una migración del grupo acilo desde el átomo de oxígeno al carbono consecutivo situado entre los dos carbonilos, ya que primero la 1,3-diona sufre una O-acilación formándose un acetato de 3-oxo-1-ciclohexenilo¹⁹⁵:

¹⁹³ Anderson-McKay, J.; Savage, G. P.; Simpson, G. W.; *Aust. J. Chem.*, **1996**, 49, 163.

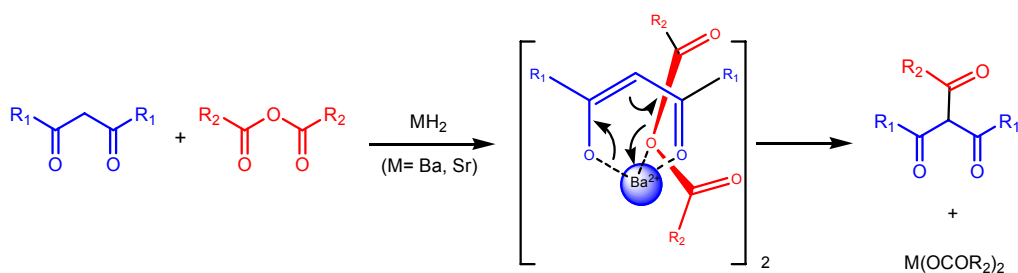
¹⁹⁴ Singh, S.; Avor, K. S.; Pouw, B.; Seale, T. W.; Basmadjian, G. P.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 1501.

¹⁹⁵ a) Akhrem, A. A.; Lakhvich, F. A.; Budai, S. I.; Khlebnicova, T. S.; Petrusovich, I. I.; *Synthesis*, **1978**, 925. b) Isobe, T.; Ishikawa, T.; *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6984. c) Im, Y. J.; Lee, C. G.; Kim, H. R.; Kim, J. N.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2987.



Esquema 3.40

Alternativamente, puede realizarse la acilación de la β -dicetona con buenos rendimientos en presencia de hidruro de bario o de estroncio, tal y como describen Lim *et al.*¹⁹⁶ en la preparación de 1,3,3'-tricetonas a partir de 1,3-dicetonas acíclicas y anhídridos (esquema 3.41).



Esquema 3.41

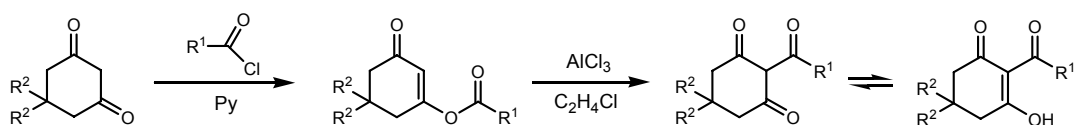
En estas reacciones se forma un intermedio (β -dicetona metálica), paso condicionante de la reacción. El mecanismo que se propone para esta serie de reacciones es similar al propuesto para β -dicetonas con haluros de acilo, donde se forman intermedios similares¹⁹⁷.

Otra forma de obtener las 2-acilcicloalcanonas es a través de una isomerización O-C partiendo de los enol ésteres en presencia de un exceso de tricloruro de aluminio. Así, Akhrem *et al.*¹⁹⁸ hicieron reaccionar un cloruro de acilo y una 1,3-dicetona en piridina para dar el éster enólico que con un exceso de tricloruro de aluminio condujo al derivado deseado.

¹⁹⁶ Lim, S.; Min, Y; Choi, B.; Kim, D.; Yoon, I.; Lee, S. S.; Lee, I.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7645.

¹⁹⁷ a) Barry, W. J.; *J. Chem. Soc.*, **1960**, 670. b) Murdoch, H. D.; Nonhebel, D. C.; *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2153. c) Nonhebel, D. C.; *J. Chem. Soc.*, **1962**, 4628.

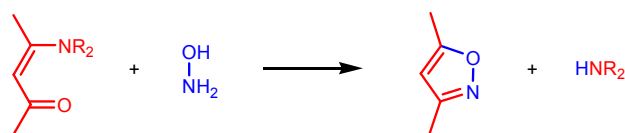
¹⁹⁸ Akhrem, A. A.; Lakhvich, F. A.; Budai, S. I.; Khlebnicova, T. S.; Petrusevich, I. I.; *Synth. Commun.*, **1978**, 925.



Esquema 3.42

D. Ciclocondensación de enaminoacetona con hidroxilamina

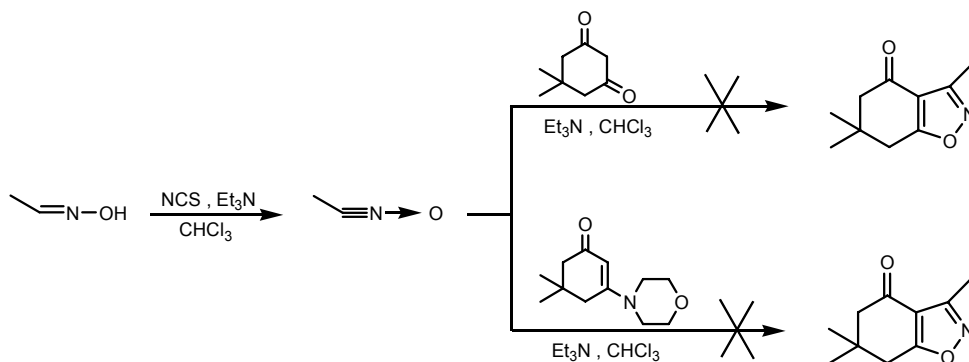
Al igual que ocurre con los pirazoles, una alternativa a la síntesis de isoxazoles consiste en emplear enaminoacetona en lugar de compuestos 1,3-dicarbonílicos (esquema 3.43). Como ya hemos comentado, ésta es una de las metodologías más utilizadas para la preparación de sistemas heterocíclicos¹⁷⁰, debido a su capacidad de reacción con el sitio más nucleofílico de diferentes dinucleófilos tales como las hidroxilaminas, que tras cierre del anillo, generan isoxazoles¹⁷³.



Esquema 3.43

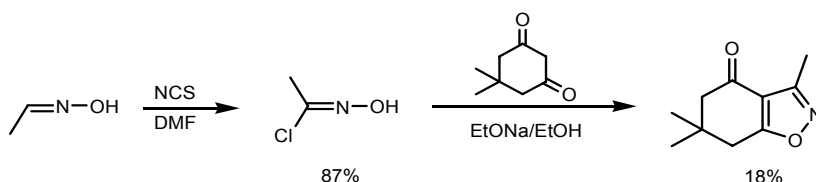
Resultados propios

Utilizando la dimedona como material de partida a fin de encontrar las condiciones óptimas de formación del sistema de bencisoxazolona, se exploró primero la reacción con un óxido de nitrilo, preparado según el método de Bode¹⁹¹. El tratamiento de la dimedona con óxido de acetonitrilo en presencia de trietilamina en el seno de cloroformo no condujo al resultado deseado (esquema 3.44), ni siquiera cuando se empleó una enamina derivada de la dimedona, según el método de Akhrem¹⁸⁹.



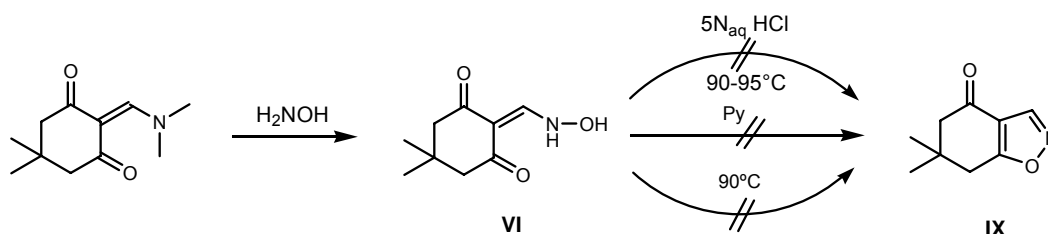
Esquema 3.44

Debido a este resultado, pensamos en utilizar como alternativa la cloroacetaldoxima, preparada con un 87% de rendimiento por tratamiento de la acetaldoxima con *N*-clorosuccinimida según el método descrito por Zhang¹⁸⁶. Sin embargo, la ciclación con dimedona en presencia de etóxido sódico, siguiendo el método de J. W. Bode¹⁸⁷, se logró con sólo un 18% de rendimiento (esquema 3.45).



Esquema 3.45

A fin de mejorar el resultado anterior, exploramos la ruta de las enaminoacetona, aplicando las condiciones utilizadas para la formación de los pirazoles. Sin embargo, partiendo de la 2-(dimetilaminometil)dimedona¹⁷³, los resultados no fueron los esperados sino que el compuesto resultante fue el intermedio abierto, la 2-[(hidroxiamino)metil]dimedona **VI**. La ciclación de este intermedio fue ensayada en diversos medios (esquema 3.46): solución acuosa 5N de HCl, piridina anhidra o térmicamente, calentándolo por encima de su temperatura de fusión (90°C). Sin embargo, en ninguno de estos tres casos obtuvimos resultados satisfactorios.



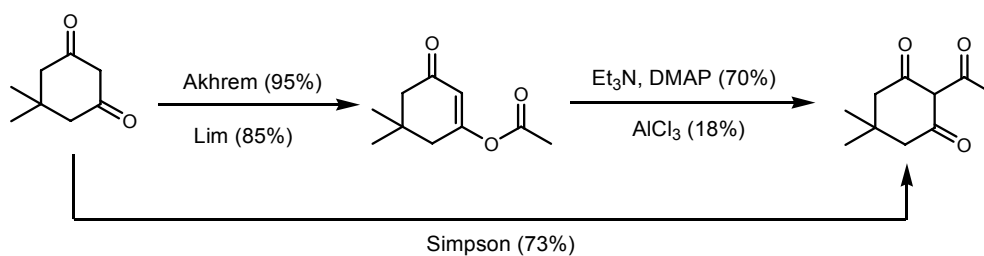
Esquema 3.46

Optamos entonces por intentar la acilación de la posición 2 de la dimedona para, a continuación, ciclar la tricetona obtenida con hidroxilamina. Se probaron varios métodos para la obtención de la 2-acetil-5-(metoximetil)-1,3-ciclohexandiona (**20**) pero tan solo con el método de Simpson¹⁹³ obtuvimos rendimientos aceptables.

Utilizando el método de Akhrem *et al.*^{195a}, obtuvimos en el primer paso el enol éster de la dimedona con un rendimiento del 95%, pero la isomerización a tricetona con tricloruro de aluminio tuvo lugar con sólo un 18%, con un rendimiento global del 15%. El método de Lim *et al.*¹⁹⁶, consistente en usar hidruro de bario para la acilación de β -dicetonas lineales, condujo en el caso de la dimedona a la formación de su enol éster con un 85% de rendimiento, tanto en diclorometano como en tetrahidrofurano.

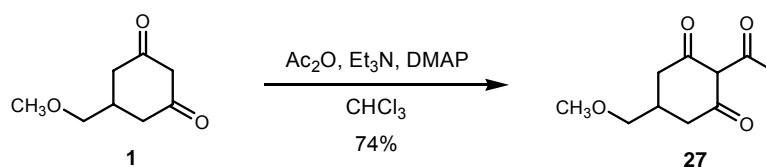
Al obtenerse de manera continuada el enol éster pero no la tricetona, ensayamos su posible isomerización, logrando un rendimiento del 70% al hacerlo reaccionar con Et_3N y DMAP en THF.

Finalmente, mediante el método de Simpson¹⁹³, obtuvimos la 2-acetildimedona en un solo paso (73% de rendimiento) mediante agitación durante 24 horas a temperatura ambiente de una mezcla de dimedona, anhídrido acético y Et_3N en presencia de DMAP (catalizador) en el seno de CHCl_3 anhidro.



Esquema 3.47

Siguiendo las mismas condiciones de reacción con nuestro sintón (esquema 3.48), obtuvimos la tricetona **27** con un 74% de rendimiento. En este caso el tiempo de reacción fue determinante ya que si se acortaba, el único producto de reacción obtenido era el enol éster de nuestro sintón.



Esquema 3.48

Los datos espectroscópicos de todos los compuestos corroboraron las estructuras químicas de los mismos. Así, en el espectro de la ^1H -RMN de 2-acetil-3-hidroxi-5,5-dimetil-2-ciclohexenona (**24**) se observa a 2,61 ppm el singlete perteneciente al metilo del grupo acetilo, del mismo modo en el espectro de ^1H -RMN de 2-acetil-3-hidroxi-5-(metoximetil)-2-ciclohexenona (**27**) dicha señal aparece a 2,57 ppm.

En el caso de los espectros de protón pertenecientes a los enol ésteres se observa la aparición de una señal correspondiente al protón de la posición 2 del ciclo, que en el caso del acetato de 5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo (**25**) sale a 5,84 ppm y del acetato de 5-metoximetil-3-oxo-1-ciclohexenilo (**28**), a 5,89 ppm.

El anillo de isoxazol se obtuvo al hacer reaccionar las 2-acilcicloalcanonas con clorhidrato de hidroxilamina y potasa en metanol/benceno¹⁹³ durante 12 horas a temperatura ambiente. En el espectro de ¹H-RMN de la 6,7-dihidro-3,6,6-trimetilbenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ona (**26**) aparece a 2,47 ppm la señal correspondiente al metilo de la posición 3 del anillo del isoxazol y en el espectro de ¹³C-RMN podemos determinar la existencia de los carbonos puente del anillo que salen a 180,8 (C_{7a}) y a 114,4 (C_{3a}) ppm. Además aparece también el carbono de la posición 3 a 157,7 ppm.

Para la preparación de la 6,7-dihidro-3-metil-6-(metoximetil)benzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ona (**29**) se siguió el mismo método, pero fueron necesarias 48 horas para obtenerlo con un 71% de rendimiento. Los datos espectroscópicos lo confirmaron ya que en el IR se pudo observar la desaparición de las dos bandas pertenecientes a dos cetonas, permaneciendo la de 1687 cm⁻¹. En el ¹H-RMN, se observaron los tres protones del metilo de la posición 3 del isoxazol a 2,45 ppm y en el ¹³C-RMN, los carbonos puente salieron a 180,9 (C_{7a}) y a 115,4 (C_{3a}) ppm mientras que el carbono de la posición 3 del anillo salió a 157,7 ppm.

Para confirmar la posición de los heteroátomos del anillo, se realizó un análisis cristalográfico por rayos X del compuesto **26**, que permitió ratificar al lado *d* como el de fusión con el anillo carbonado (figura 3.3).

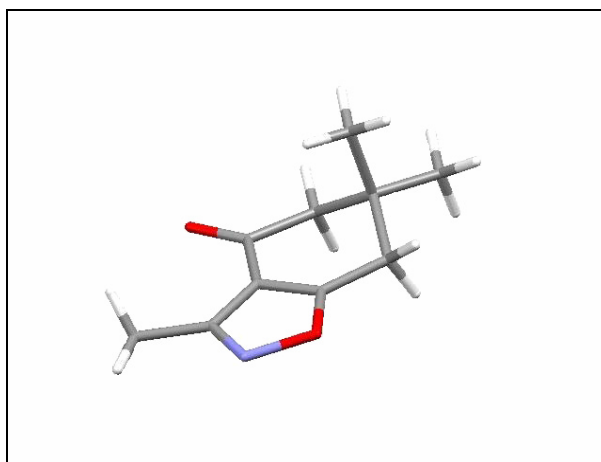
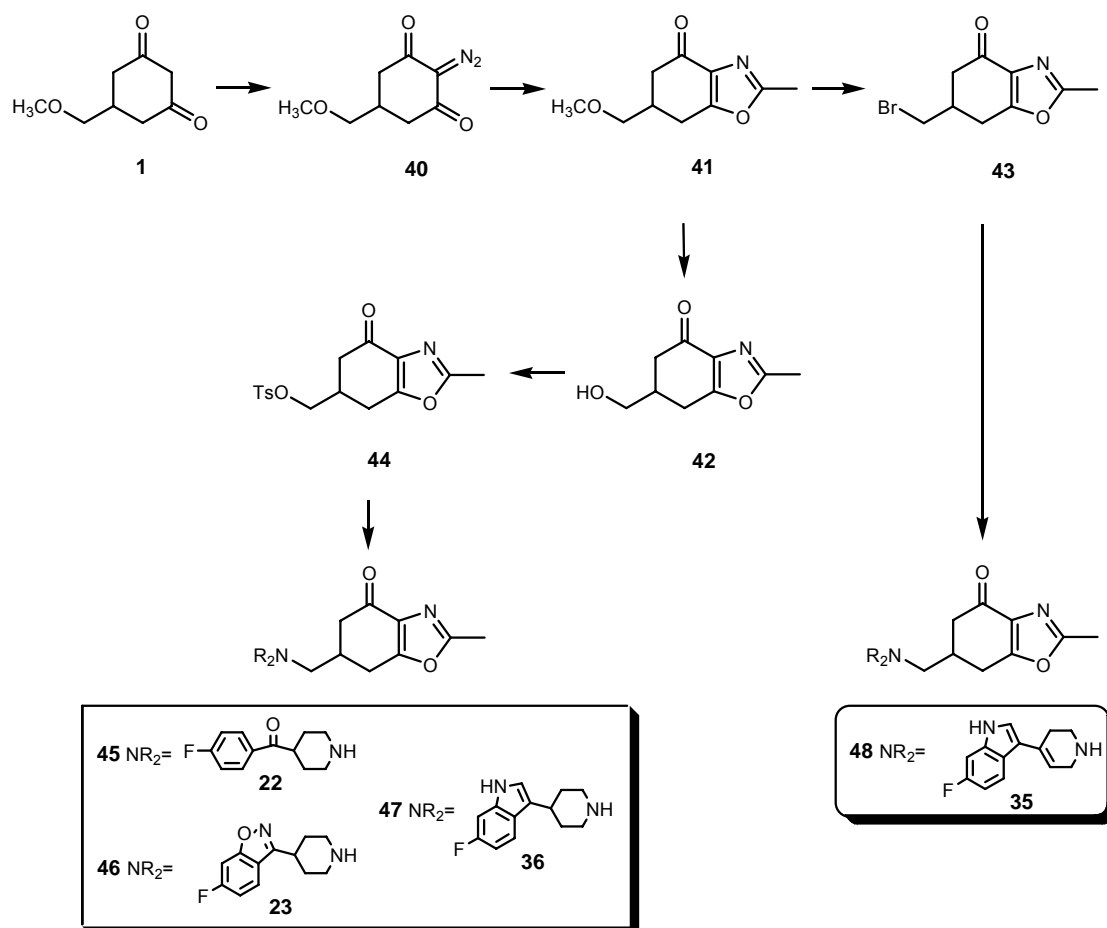


Figura 3.3

3.2.3. PREPARACIÓN DEL SISTEMA OXAZOL

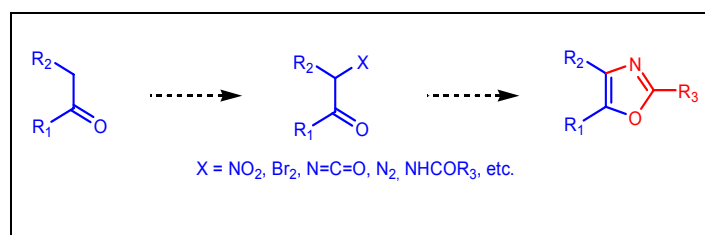
Los derivados oxazólicos fueron preparados de acuerdo a la estrategia sintética especificada en el esquema 3.49.



Esquema 3.49

Antecedentes

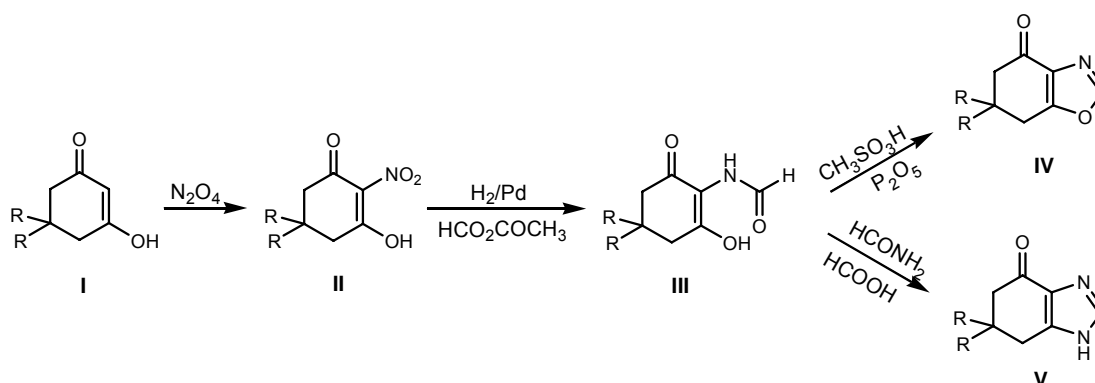
Para la construcción del anillo de oxazol a partir de un compuesto carbonílico aparecen recogidos en la bibliografía diversos procedimientos que requieren en su mayor parte la previa funcionalización de la posición α al carbonilo. Así, partiendo de nitro compuestos, isocianidas, oximas de α -metileno cetonas, diazocompuestos o de α -acilaminocarbonil compuestos (esquema 3.50), podemos generar oxazoles más o menos sustituidos.



Esquema 3.50

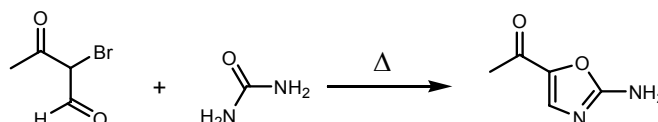
A. Obtención de oxazoles a partir de compuestos α-nitro o α-bromocarbonílicos:

En el año 1979, Krebs y Bondi¹⁹⁹ diseñaron una ruta sintética para la obtención de imidazoles y oxazoles (esquema 3.51) haciendo reaccionar a 1,3-dicetonas simétricas (I) con N₂O₄ para dar los nitro compuestos II, cuya hidrogenación con Pd/C en ácido acético/anhídrido acético fórmico rendía las formamidas III, que por ciclación con ácido metanosulfónico y P₂O₅ daban los oxazoles IV, o con formamida/ácido fórmico para los imidazoles V.



Esquema 3.51

Por otro lado, en el año 1984 Lipinski y col.²⁰⁰ mostraron una nueva síntesis de oxazoles acetilados partiendo del 2-bromoacetoacetaldehído, el cual, al hacerlo reaccionar con un nucleófilo bifuncional como la urea, ciclaba para dar 2-amino-5-acetiloxazol.



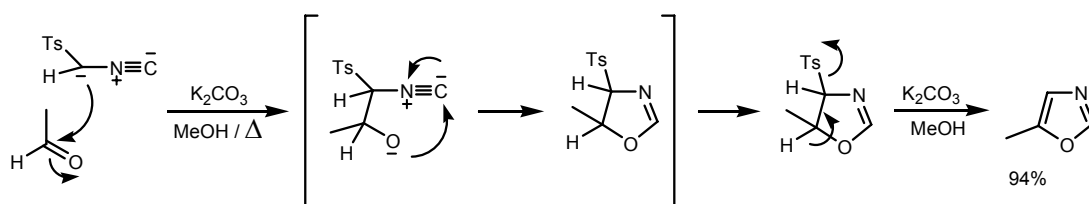
Esquema 3.52

¹⁹⁹ Krebs, E. P.; Bondi, E.; *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 62, 497.

²⁰⁰ Lipinski, C. A.; Blizniak, T. E.; Craig, R.; *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 566.

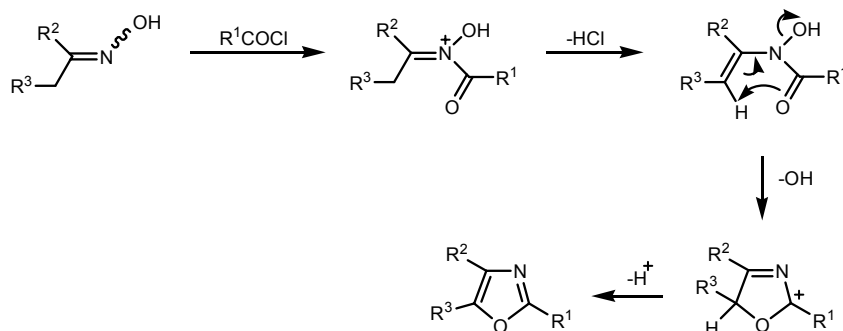
B. Obtención de oxazoles a partir de nitrilos y oximas de α -metilencetonas:

En 1972 van Leusen y col.²⁰¹ determinaron que el tosilmetilisocianuro podía ser usado en la síntesis de los tres tipos de 1,3-azoles: imidazol, tiazol y oxazol. En el caso de los oxazoles, si reacciona con aldehídos en presencia de carbonato potásico se obtiene un aducto que al calentarlo pierde toluenosulfonato dando los oxazoles.



Esquema 3.53

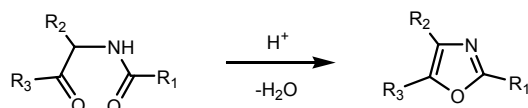
Una síntesis general de oxazoles es la reacción de oximas de α -metileno cetonas con cloruros de acilo alifáticos o aromáticos²⁰².



Esquema 3.54

C. Síntesis de Robinson-Gabriel:

Uno de los métodos clásicos más empleados para la preparación de oxazoles es la síntesis de Robinson-Gabriel, en la cual una α -acilamino cetona sufre ciclación y deshidratación en medio ácido²⁰³ (esquema 3.55). Esta síntesis es análoga a la ciclodeshidratación de compuesto 1,4-dicarbonílicos para la preparación de furanos.



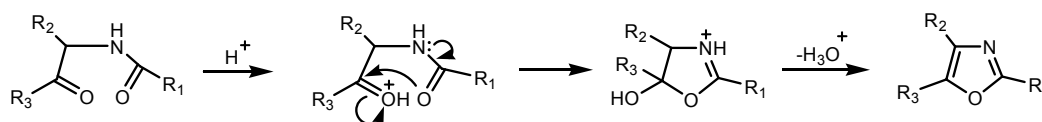
Esquema 3.55

²⁰¹ a) van Leusen, A. M.; Hoogenboon, B. E.; Siderius, H.; *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 13, 2369. b) van Leusen, A. M.; Oldenziel, O. H.; *ibid.*, 2373.

²⁰² Hartner, F. W.; "Oxazoles" en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, F. V. eds.; Vol. 3, Shinkai, I., ed.; Pergamon, Oxford, **1996**, 297.

²⁰³ Wasserman, H. H.; Vinick, F. J.; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2407.

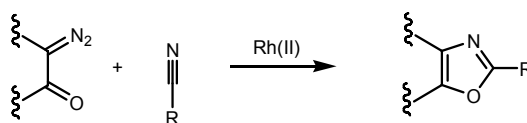
La reacción es normalmente conducida en presencia de ácido sulfúrico o PCl_5 , y, más recientemente, ácido polifosfórico o fluoruro de hidrógeno anhidro. La reacción se produce por protonación inicial del carbonilo cetónico seguido de ciclación y deshidratación final²⁰⁴ (esquema 3.56), de forma que, al final, el átomo de oxígeno del anillo del oxazol procede del grupo acilo.



Esquema 3.56

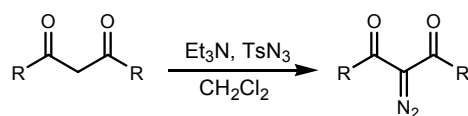
D. Obtención de oxazoles a partir de diazo compuestos:

Los compuestos α -diazocarbonílicos tienen una larga historia en cuanto a su uso en la química orgánica desde que se observaron diversas transformaciones químicas bajo condiciones de reacción medias. Su transformación en anillos de oxazol por reacción con un nitrilo en presencia de un catalizador de rodio(II) se encuentra ampliamente recogida en la bibliografía²⁰⁵.



Esquema 3.57

Para la obtención de diazo compuestos el método más empleado comprende la reacción entre una alquil- o arilsulfonil azida y un compuesto con un grupo metileno activo, describiéndose dicha reacción como una *diazo transferencia*. Así, al hacer reaccionar un compuesto β -dicarbónico con una sulfonil azida (normalmente la *p*-tosilazida²⁰⁶) en presencia de una base (triethylamina o terbutóxido potásico) se obtiene un diazo compuesto (esquema 3.58).



Esquema 3.58

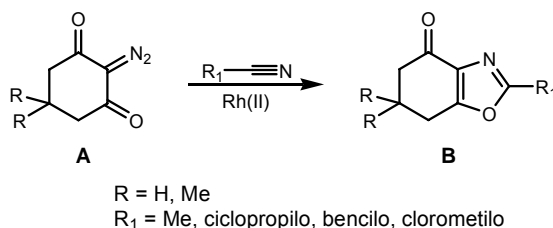
²⁰⁴ Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, **1983**, Vol. 6, 217.

²⁰⁵ Moody, C. J.; Doyle, K. J.; Elliott, M. C.; Mowlem, T. J.; *Pure Applied Chem.*, **1994**, 66, 2107.

²⁰⁶ a) Harned, A. M.; Sherrill, W. M.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R.; *Tetrahedron*, **2005**, 61, 12093. b) Murphy, P. V.; O'Sullivan, T. J.; Kennedy, B. D.; Geraghty, N. W. A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2121.

Hay casos donde la trietilamina no es lo suficientemente básica para causar una completa desprotonación en los compuestos β -dicarbonílicos, por lo que, dependiendo del tipo de sustrato, hay una amplia variedad en lo referente a la base utilizada para la formación del diazocompuesto²⁰⁷.

La descomposición de compuestos diazocarbonílicos catalizada por rodio se ha convertido en un importante método en la síntesis de heterociclos tales como furanos^{206,208} u oxazoles. En particular, la reacción catalizada por rodio de compuestos diazocarbonílicos acíclicos con nitrilos para dar oxazoles ha sido realizada por un gran número de grupos de investigación²⁰⁹. Sin embargo, la reacción de compuestos cíclicos diazodicarbonílicos con nitrilos no ha sido investigada con tanta profundidad. Lee y Suk²¹⁰ estudiaron estas reacciones realizándolas a 60°C en presencia de un 2% mol de acetato de rodio(II) como catalizador y nitrilos que actuaran como disolvente y como reactivo. El tratamiento de 2-diazo-1,3-ciclohexanodionas (**A**) con nitrilos condujo a los tetrahydrobenzoxazoles (**B**) en rendimientos moderados, y en ninguno de los casos estudiados se obtuvieron regioisómeros sino un único producto.



Esquema 3.59

La formación del anillo oxazólico podría explicarse mediante dos mecanismos alternativos (esquema 3.60): una cicloadición 1,3-dipolar del carbonilcarbeno (o el carbanioide metálico) al nitrilo (*vía a*) o a la formación inicial de un nitrilo iluro y ciclación posterior (*vía b*)^{211,212}.

²⁰⁷ Ye, T.; McKervey, M. A.; *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 1094.

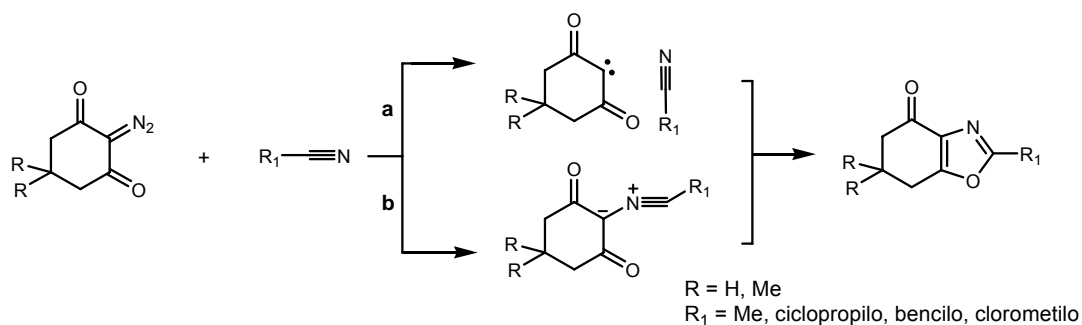
²⁰⁸ Lee, Y. R.; Hwang, J. C.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 8, 1568.

²⁰⁹ Ibata, T.; Fukushima, K.; *Chem. Lett.*, **1992**, 2197.

²¹⁰ Lee, Y. R.; Suk, J. Y.; *Heterocycles*, **1998**, 48, 875.

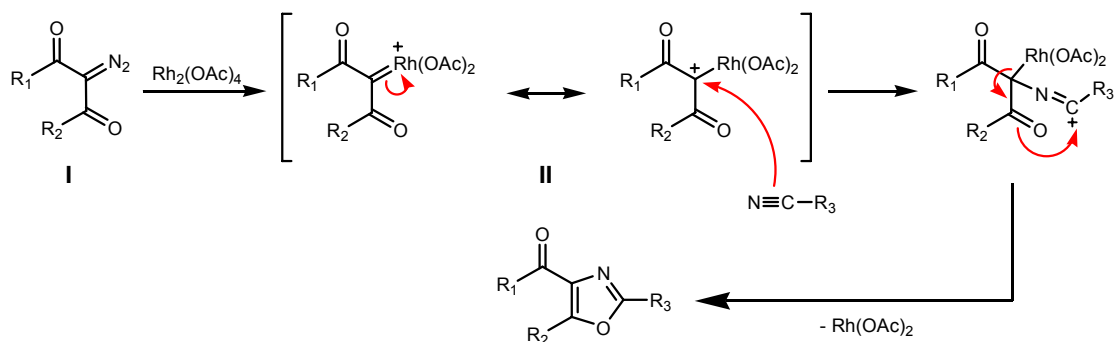
²¹¹ a) Doyle, M. P.; *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 919. b) Wang, Y.; Zhu, S.; *J. Fluorine Chem.*, **2000**, 103, 139.

²¹² Yu, M.; Malinakova, H. C.; Stagliano, K. W.; *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 6648.



Esquema 3.60

Recientes trabajos de investigación²¹² indican que las reacciones de compuestos diazocarbonílicos catalizadas por rodio tienen lugar vía formación de un complejo electrofílico carbeno-rodio (II, esquema 3.61) como intermedio clave en lugar de carbenos libres u otros tipos de intermedios reactivos. Se asume que el diazo compuesto I reacciona con el catalizador de rodio para generar el complejo de carbeno II, el cual a su vez sufre ataque nucleofílico sobre su centro carbeno electrófilo por parte del nitrilo. Por último, se produce un ataque nucleofílico del oxígeno carbonílico seguido de aromatización por pérdida del catalizador.



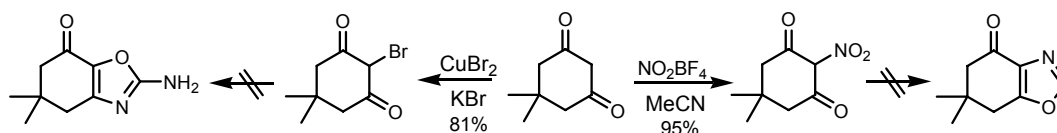
Esquema 3.61

Resultados propios

Comenzamos ensayándole método de Krebs y Bondi¹⁹⁹ con la dimedona: para realizar la nitración en posición 2 de la dimedona utilizamos tetrafluoroborato de nitronio en MeCN anhidro²¹². La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 73 horas obteniéndose la 2-nitrodimedona con un 95% de rendimiento. Sin embargo, tras varios intentos de hidrogenación del grupo nitro solo logramos obtener una mezcla compleja de productos de difícil purificación.

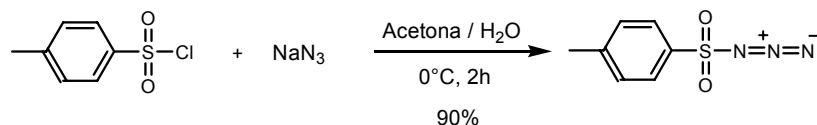
Por esta razón, decidimos intentar la síntesis del anillo oxazólico partiendo de la 2-bromodimedona (su síntesis será comentada en el apartado 3.2.4) y urea, según

el método de Lipinski y col.²⁰⁰. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción en acetona a temperatura ambiente, el único compuesto obtenido fue el de partida. Condiciones de reacción más drásticas como DMF a 130°C (siguiendo el método de Cooper y col.²¹³) o etanol a reflujo en presencia de piperidina como catalizador (según el método de Dabholkar y sus col.²¹⁴), tampoco permitieron obtener el anillo de oxazol.



Esquema 3.62

Nos propusimos entonces ensayar el método de obtención de oxazoles de Lee y Suk²¹⁰ consistente en la ciclación de compuestos diazocarbonílicos con nitrilos catalizada por rodio. Para ello, la *p*-tosilazida (*p*-TsN₃), un reactivo comercial pero con un precio elevado, fue sintetizada utilizando el método de Ghosh y col.²¹⁵ (esquema 3.63), utilizando una disolución de cloruro de *p*-toluensulfonilo y azida sódica en acetona/agua a 0 °C durante 2 horas, con un rendimiento del 90%. Sus datos espectroscópicos fueron concordantes con los descritos en la literatura.



Esquema 3.63

Para la síntesis de la 2-diazodimedona (**38**, esquema 3.64) hemos seguido el método de Popic y col.²¹⁶: sobre una disolución del compuesto 1,3-dicarbonílico en diclorometano se añade otra de tosil azida y trietilamina (o fluoruro potásico) también en diclorometano, protegiendo la reacción de la luz. De esta forma obtuvimos la 2-diazodimedona con un 91% de rendimiento, confirmándose su estructura tanto por espectroscopia de IR (banda del grupo diazo a 2134 cm⁻¹) como de ¹H-RMN (desaparición de la señal correspondiente a los protones H₂ de dimedona).

La ciclocondensación de la 2-diazodimedona con acetonitrilo se llevó a cabo utilizando éste, tanto como reactivo como disolvente, y acetato de rodio(II) como

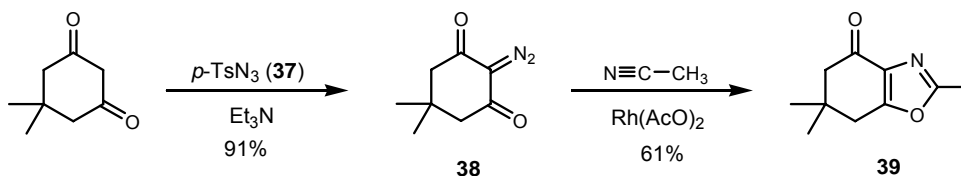
²¹³ Cooper, C. S.; Klock, P. L.; Chu, D. T. W.; Fernandes, P. B.; *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1246.

²¹⁴ Dabholkar, V. V.; Mishra, S. K. J.; *Indian J. Chem.*, **2006**, 45B, 2112.

²¹⁵ Ghosh, A. K.; Bischoff, A.; Cappiello, J.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 5, 821.

²¹⁶ Popic, V. V.; Korneev, S. M.; Nikolaev, V. A.; Korobitsyna, I. K.; *Synthesis*, **1991**, 195.

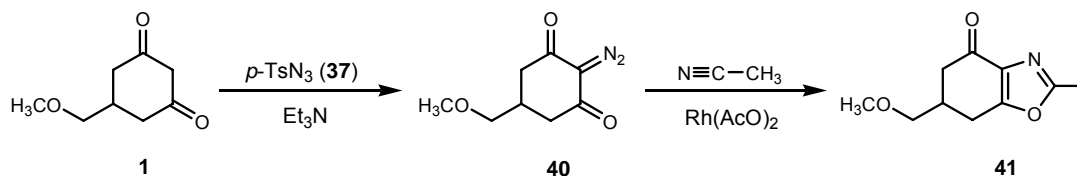
catalizador a 60°C durante 20 horas, obteniéndose la 6,7-dihidro-2,6,6-trimetil-benzoxazol-4(5H)-ona (**39**) con un 61% de rendimiento.



Esquema 3.64

La puesta a punto de las condiciones para la obtención de benzoxazolona **39** nos permitió llevar a cabo de forma eficiente la síntesis de **41** (esquema 3.65). La reacción de nuestro sintón **1** con tosil azida y Et_3N en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente y protegida de la luz durante 15 horas, condujo a la 2-diazo-5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**40**) (80% de rendimiento) tal y como se determinó por sus datos espectroscópicos: banda del grupo diazo en el espectro de IR a 2142 cm^{-1} .

La 6,7-dihidro-2-metil-6-(metoximetil)benzoxazol-4(5H)-ona (**41**) se obtuvo con un 60% de rendimiento refluendo la diazocetona **40** en el seno de acetonitrilo en presencia de acetato de rodio(II) durante 6,5 horas.



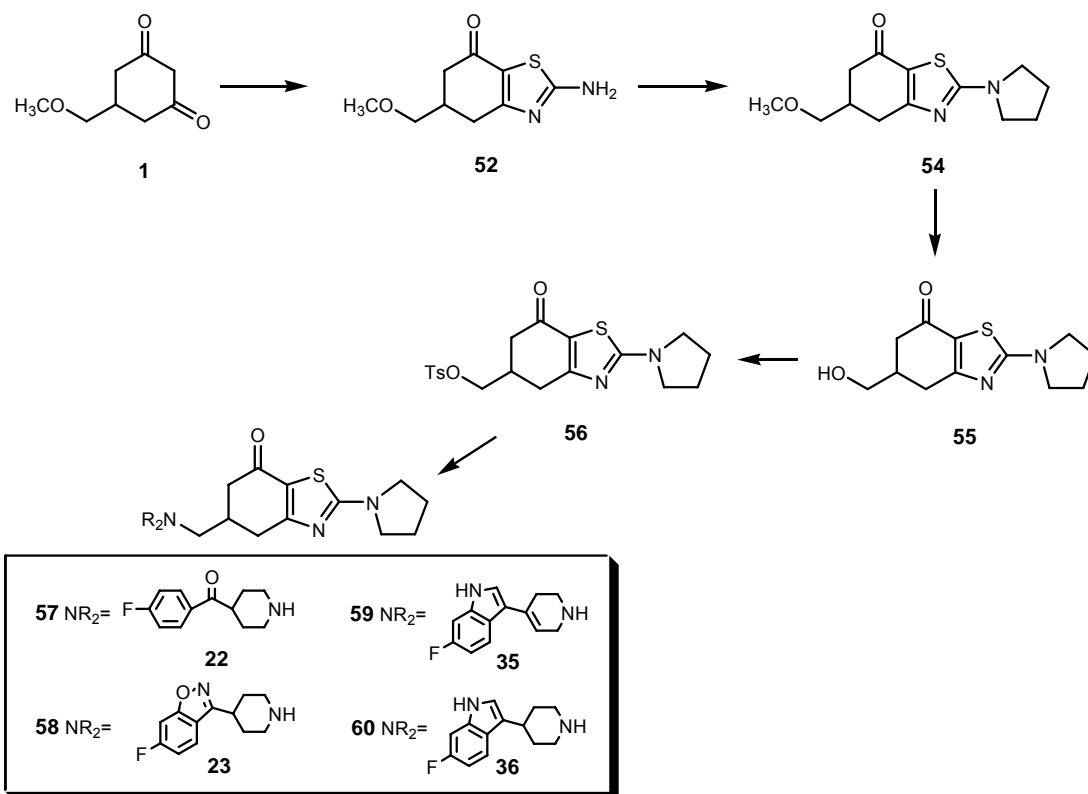
Esquema 3.65

Los compuestos fueron caracterizados mediante métodos espectroscópicos viéndose por ejemplo en el espectro de IR el pico perteneciente a la absorción del grupo cetónico de la benzoxazolona a 1691 cm^{-1} .

Cabe mencionar que, debido a la sensibilidad de los diazo compuestos **38** y **40** a la luz, se ensayó una reacción *one pot* a partir de la dimedona pero el rendimiento de la obtención del oxazol **39** fue de un 16%.

3.2.4 PREPARACIÓN DEL SISTEMA TIAZOL

Los derivados tiazólicos fueron preparados de acuerdo a la estrategia sintética especificada en el esquema 3.66.



Antecedentes

Existe gran cantidad de compuestos, tanto naturales como sintéticos, con propiedades antibióticas²¹⁷, antiinflamatorias²¹⁸, antihelmínticas²¹⁹ o antifúngicas²²⁰, que poseen en su estructura química un anillo tiazólico o alguno de sus derivados, de ahí el gran interés de este heterociclo. Además, están patentados algunos derivados tiazólicos como herbicidas²²¹ y otros compuestos que contienen este anillo tienen actividad antineoplásica y citotóxica²²².

²¹⁷ Metzger, J. V.; *Comprehensive Heterocyclic Chem.*, **1984**, 6, 235.

²¹⁸ Crews, P.; Kakou, Y.; Quinoa, E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4365.

²¹⁹ Shinagawa, H.; Yamaga, H.; Houchigai, H.; Sumita, Y.; Sunagawa, M.; *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, 5, 601.

²²⁰ Shivarama, B. H.; Malini, K.; Sooryanarayana, B. R.; Sarojini, B. K.; Suchetha, N. K.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 313.

²²¹ Kraatz, U.; Gallenkamp, B.; Rieck, H.; Marhold, A.; *et al. US Patent 20 040127 525*, **2004**.

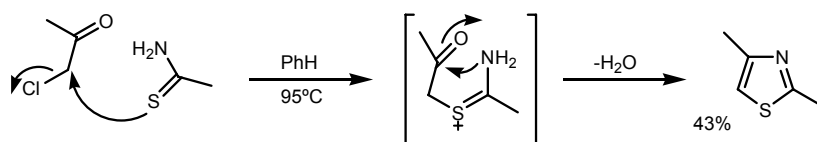
²²² Aguilar, E.; Meyers, A. I.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2473

El 1,3-tiazol (*tiazol*) puede ser preparado utilizando diversos métodos sintéticos, siendo el más extendido la síntesis de Hantzsh²²³, descrita ya en 1887, en la cual se parte de α -halocarbonil derivados que, por reacción con una unidad de tres átomos que suministre el carbono 2 y los heteroátomos, dan heterociclos de cinco miembros, siendo esta ruta es de suma importancia para la formación de los tiazoles (esquema 3.67).



Esquema 3.67

Cuando se utiliza la tioacetamida, la síntesis de Hantzsh²²⁴ conduce a la formación de 2-miltiazoles²²⁵ (esquema 3.68), donde la tioacetamida es la que cede los heteroátomos, mientras que a partir de tiourea se generan 2-aminotiazoles²²⁶. El primer paso en la formación del anillo tiazólico es el ataque del par electrónico del átomo de azufre al carbono α del compuesto cetónico generándose un compuesto intermedio con carga positiva que posteriormente originaría el anillo del tiazol mediante una ciclación intramolecular tras pérdida de una molécula de agua²²⁷.



Esquema 3.68

Udapudi y Mahajanshetti²²⁸ realizaron numerosos estudios sobre la química y la farmacología de los tetrahidrobenzotiazoles **III** (esquema 3.69), obtenidos por condensación de 2-clorociclohexanona con una tioamida, y extendieron estos conocimientos a la formación de las benzotiazolonas (**V**). De esta manera, llevaron a cabo la condensación entre la bromodimedona y distintas tioamidas mediante agitación en el seno de THF a 28°C durante 36 horas. Así, lograron obtener los

²²³ Hantzsh, A. R.; Weber, J. B.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, 20, 3118.

²²⁴ J. A.; Mills, K.; Smith, G. F.; *Heterocyclic Chemistry*, 4th edn., Blackwell Scientific, Oxford, **2004**, 419.

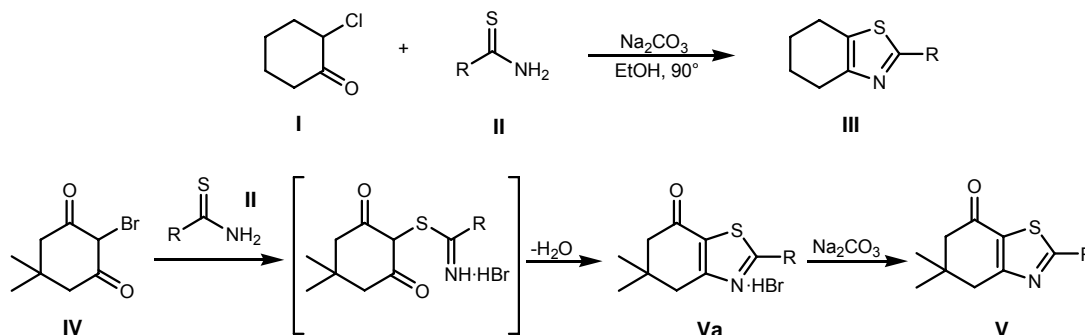
²²⁵ a) Schwarz, G.; *Org. Synth.*, **1955**, III, 332. b) Gilchrist, T. L.; *Heterocyclic Chemistry*, 3th edn., Longman, London, **1997**, 319.

²²⁶ Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R.; *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4th edn., Longman Scientific & Technical, New York, **1978**, 929.

²²⁷ Babadjamian, A.; Gallo, R.; Metzger, J.; Chanon, M.; *J. Het. Chem.*, **1976**, 13, 1205.

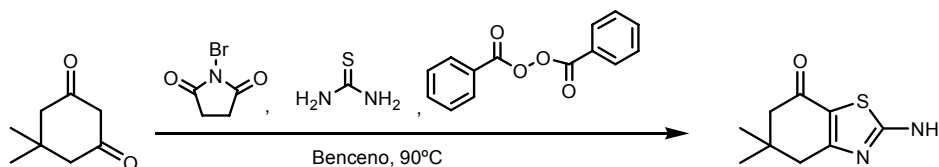
²²⁸ Udapudi, V. T.; Mahajanshetti, C. S.; *Indian J. Chem.*, **1986**, 25B, 1269.

hidrobromuros **Va**, que por un tratamiento posterior con solución acuosa de carbonato sódico, rindieron a las bases libres **V**.



Esquema 3.69

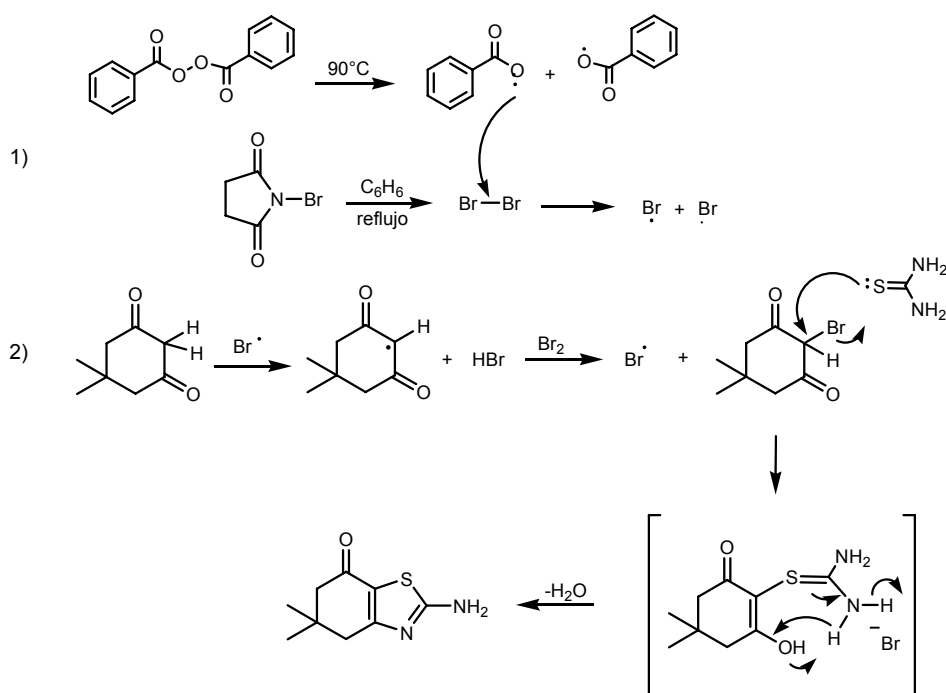
En la misma línea, Ahluwalia y Rao²²⁹ describen una síntesis en la que el intermedio bromado se forma *in situ* y no precisa ser aislado para continuar la reacción hacia la formación del tiazol. Así, al refluir una disolución en benceno de dimedona, tiourea, NBS y peróxido de benzoílo, como catalizador, se obtiene directamente la 2-amino-5,5-dimetil-4,6-dihidrobentotiazol-7-ona.



Esquema 3.70

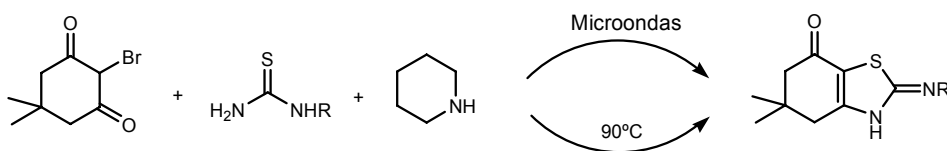
La reacción tiene lugar a través de un mecanismo radicalario que comienza con la acción del peróxido de benzoílo como iniciador de radicales libres (esquema 3.71). Este peróxido sufre una ruptura homolítica de su enlace O-O por estar sometido a alta temperatura y ataca al enlace Br-Br de parte del bromo molecular originado desde la NBS (ya que sólo se utiliza como catalizador). Así pues, uno de los hidrógenos ácidos de la dimedona se unirá con uno de los átomos de bromo generándose un radical y una molécula de HBr. En el siguiente paso es el radical el que ataca al bromo molecular formándose la 2-bromodimedona y un átomo de bromo que podrá utilizarse de nuevo para la formación de más radicales. Tras la obtención de la 2-bromodimedona, el azufre de la tiourea desplaza al bromo y por último se produce la ciclación intramolecular con pérdida de una molécula de agua.

²²⁹ Ahluwalia, V. K.; Rao, J. S.; *Indian J. Chem.*, **1989**, 28B, 81.



Esquema 3.71

Desde hace unos años, la química de microondas ha despertado un gran interés en química orgánica por las ventajas que ofrece. Las más importantes son que permite realizar la reacción en un menor tiempo y que es más limpia, con lo que se logra aumentar el rendimiento de la misma. Además, al no utilizar un disolvente orgánico, se protege el medioambiente. Por estos motivos, Dabholkar y Mishra²³⁰ estudiaron la síntesis de diferentes heterociclos con anillos de cinco y de seis eslabones partiendo de la 2-bromodimedona, tiourea, piperidina (como catalizador) y utilizando microondas. Además, compararon los resultados con los obtenidos al sintetizar los mismos productos por síntesis clásica. En todos los casos, los rendimientos fueron mayores cuando se usaron microondas.



Esquema 3.72

Como hemos visto, para la obtención del sistema de tetrahidrobenzotiazolona en general se utiliza como sustrato de partida un compuesto α -halocarbonílico por lo

²³⁰ Dabholkar, V. V.; Mishra, S. K. J.; *Indian J. Chem.*, **2006**, 45B, 2112.

que la síntesis del anillo tiazólico a partir de un compuesto carbonílico supone la previa α -halogenación del mismo.

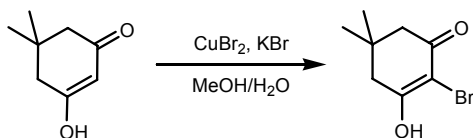
Se han desarrollado diversos métodos para la α -bromación de compuestos β -dicarbonílicos, siendo el bromo molecular, Br_2/NaH , NBS/ Et_3N , o NBS/ NaH los reactivos tradicionalmente usados para acceder a estos compuestos²³¹. Aunque la mayoría de los métodos descritos en la literatura obtienen buenos rendimientos, muchos de ellos tienen limitaciones. Por ejemplo, el bromo molecular es peligroso y difícil de manejar, puede requerir el uso de ácidos de Lewis o de bases fuertes como aditivos y a veces, la reacción necesita ser realizada bajo condiciones anhidras. Por otra parte, la α -monobromación quimioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos puede ser un problema ya que a veces dichos productos son inestables pudiendo dibromarse o incluso perder el bromo revertiendo a la dicetona inicial.

En 1955, Kochi estudió la reducción del cloruro cúprico por compuestos carbonílicos orgánicos, los cuales, son oxidados al ser clorados²³². A modo de ejemplo, describe la reacción con la acetona obteniéndose cloruro cuproso, 1-cloroacetona y ácido clorhídrico.



Esquema 3.73

En 1961 Fort²³³ continuó los estudios de Kochi ya que estas reacciones de haluros cúpricos con compuestos con hidrógenos activos aunque no son comunes sí que son de gran interés por tener aplicaciones sintéticas con posibilidades muy atractivas. Así, Fort llevó a cabo, entre otras, la reacción de la dimedona con bromuro de cobre(II) y bromuro potásico en metanol-agua con buenos resultados.



Esquema 3.74

Más tarde, Kim y Park²³⁴ establecieron un método de bromación (esquema 3.75) en el cual la dimedona, al hacerla reaccionar con disolución 2N de ácido

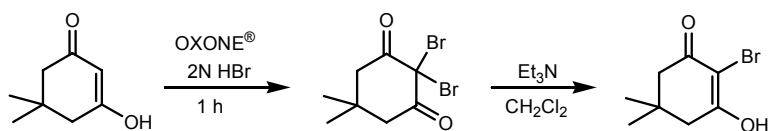
²³¹ Khan, A. T.; Ali, M. A.; Goswami, P.; Choudhury, L. H.; *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8961.

²³² Kochi, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 5274.

²³³ Fort, A. W.; *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 765.

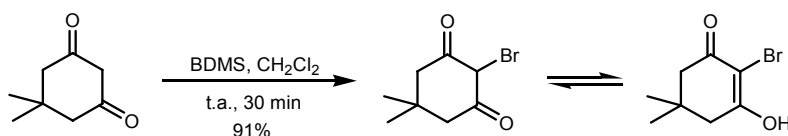
²³⁴ Kim, K.; Park, I.; *Synthesis*, **2004**, 2641.

bromhídrico y OXONE[®],²³⁵ daba lugar exclusivamente al compuesto dibromado, que al ser tratado con trietilamina sufría la pérdida de un bromo quedando el compuesto monobromado deseado con un rendimiento global del 84%.



Esquema 3.75

Recientemente Das *et al.*²³⁶ han descrito un nuevo método de bromación utilizando BDMS (bromuro de bromodimetilsulfonio) en diclorometano (esquema 3.76). En el caso de la dimedona observaron que daba lugar exclusivamente al compuesto monobromado a temperatura ambiente, el cual, a veces, es difícil de obtener utilizando muchos de los métodos descritos.



Esquema 3.76

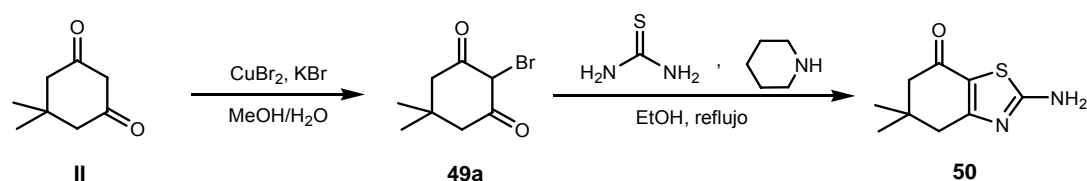
En el espectro de ¹H-RMN de este compuesto no observaron del H2 de la 2-bromodimedona; tan solo dos señales correspondientes a los metilos y a los metilenos. Del mismo modo, en el espectro de IR no se observó ningún pico correspondiente a un grupo carbonilo. Khan y col. determinaron la existencia de la forma enólica mayoritaria, mientras que en solución, el compuesto sufre una rápida tautomerización.

Resultados propios

Para la preparación del sistema de benzotiazolona a partir de la dimedona, decidimos ensayar en primer lugar el procedimiento secuencial, en dos pasos, realizando primero la bromación de la posición 2, siguiendo el método propuesto por Arthur Fort²³³ por la facilidad del mismo y por el uso de reactivos poco peligrosos, y en un segundo paso ciclando con tiourea siguiendo el método de Dabholkar²³⁰.

²³⁵ OXONE[®]: peroximonosulfato potásico; presentado generalmente como una sal triple con fórmula 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄. Este reactivo permite realizar reacciones de oxidación a temperatura ambiente de haluros a halógenos.

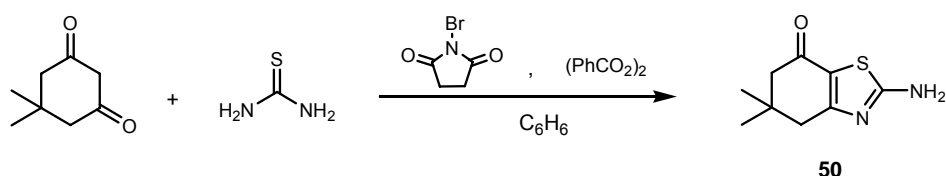
²³⁶ Das, B.; Vankateswarlu, K.; Holla, H.; Krishnaiah, M.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 253, 107.



Esquema 3.77

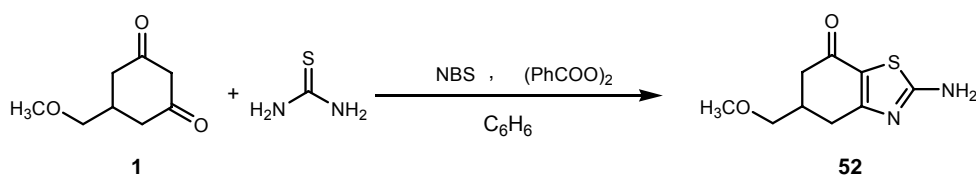
De esta manera, a una disolución de dimedona en MeOH se le añadió otra de CuBr_2 y KBr en H_2O , y se dejó reposar a temperatura ambiente durante cinco días lográndose la 2-bromodimedona (**49**) con un 81% de rendimiento. Seguidamente, a una disolución de tiourea en EtOH al 95% añadimos 2-bromodimedona y piperidina como catalizador obteniendo tras la purificación la 2-amino-5,6-dihidro-5,5-dimetilbenzotiazol-7(*H*)-ona (**50**) con un 54% de rendimiento, cuyos datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

A continuación decidimos comparar estos resultados con los obtenidos por Ahluwalia y Rao²²⁹, quienes obtenían el compuesto **50** en un único paso y con excelente rendimiento. Así, hicimos reaccionar una disolución de dimedona, tiourea, NBS y peróxido de benzoílo como catalizador, en benceno a reflujo, obteniéndose directamente el compuesto **50** con un 85% de rendimiento.



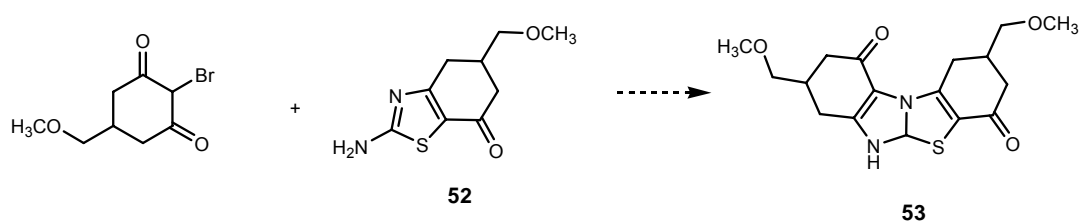
Esquema 3.78

En vista de estos resultados, decidimos aplicar este procedimiento *one-pot* a nuestro precursor **1** (esquema 3.79). Así, una disolución de la dicetona **1**, tiourea, NBS y peróxido de benzoílo (catalítico) en benceno calentada a reflujo condujo a la formación de la 2-amino-5,6-dihidro-5-(metoximetil)benzotiazol-7(4*H*)-ona (**52**) con un 70% de rendimiento. La estructura del compuesto fue corroborada mediante datos espectroscópicos.



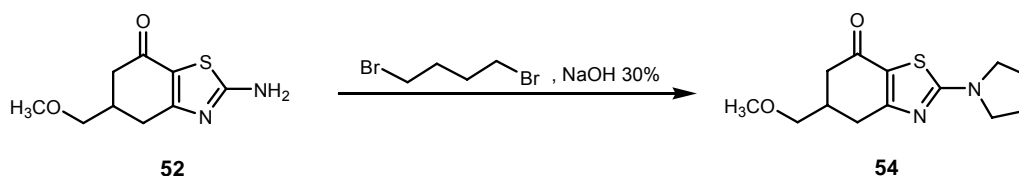
Esquema 3.79

En la misma reacción se obtuvo (7%) un compuesto diferente, de masa 350, y que tentativamente asignamos, en base a los espectros de IR y RMN, la estructura **53** (esquema 3.80). Dicho compuesto se formaría por ciclocondensación de la benzotiazolona **52** y el intermedio bromado (esquema 3.80).



Esquema 3.80

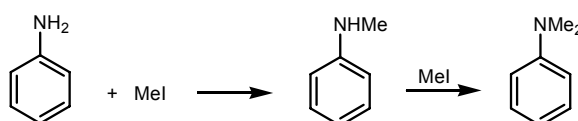
3.3.- *N,N*-DIALQUILACIÓN DEL AMINOTIAZOL 52



Esquema 3.81

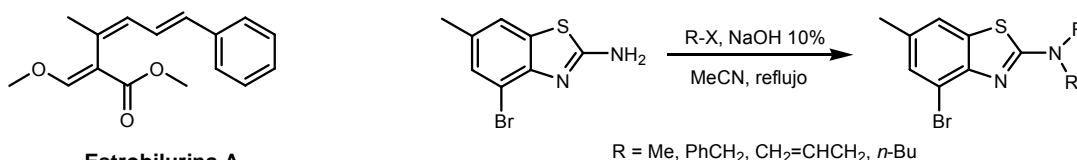
Antecedentes

Uno de los procedimientos utilizados más frecuentemente para la obtención de aminas terciarias es la *N*-alquilación de aminas primarias y secundarias con haluros de alquilo en presencia de una base. La reacción de *N*-alquilación²³⁷ en aminas aromáticas primarias puede realizarse haciendo reaccionar la amina con el haluro de alquilo²³⁸ o el sulfato de alquilo adecuados, dando, normalmente, una mezcla de aminas secundarias y terciarias. Así, por ejemplo, la reacción del ioduro de metilo con anilina da lugar a la sucesiva formación de bases secundarias y terciarias (esquema 3.82).



Esquema 3.82

Como ejemplo de alquilación de un 2-aminotiazol, Ra y col.²³⁹ describen la obtención de derivados benzotiazólicos análogos del antifúngico natural Estrobilurina A realizando la *N*-alquilación con haluros de alquilo en medio básico para obtener los productos *N,N*-disustituídos (esquema 3.83).



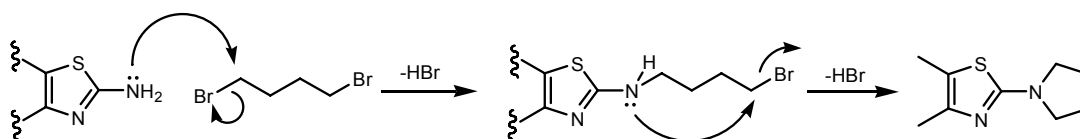
Esquema 3.83

²³⁷ Malpass, J. R.; "Aliphatic, Acyclic and Cyclic Amines" en *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D.; Ollis, W. D.; eds.; Vol. 2, Sutherland, I. O., ed.; Pergamon, Oxford, **1979**, 161.

²³⁸ Crowther, A. F.; Mann, F. G.; Purdie, D.; *J. Chem. Soc.*, **1943**, 1, 58.

²³⁹ Ra, C. S.; Jung, B. Y.; Park, G.; *Heterocycles*, **2004**, 62, 793.

El mecanismo de la reacción comienza con un ataque del nitrógeno del grupo amino libre al carbono 1 del 1,4-dibromobutano, generándose la amina secundaria y HBr. Una vez originada esta molécula se produce una reacción intramolecular generándose un ciclo de cinco eslabones, debido a que el nitrógeno de la amina ataca al carbono unido al buen grupo saliente (Br) saliendo otra molécula de HBr. Existen dos razones por las que se produce la reacción intramolecular y no otra intermolecular: la primera de las reacciones es la más rápida (cinética) y, además, el ciclo que se forma al ser de más de cuatro eslabones es estable (termodinámica).

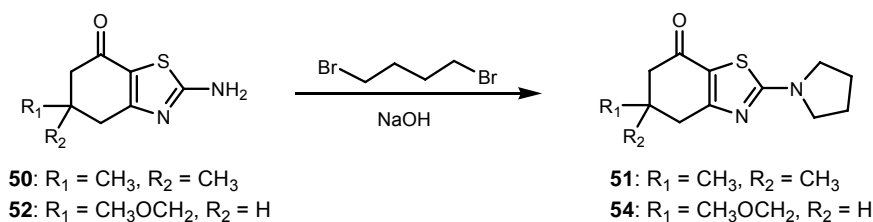


Esquema 3.84

Resultados propios

A partir de la 2-amino-5,6-dihidro-5,5-dimetilbenzotiazol-7(4*H*)-ona (**50**) se realizaron ensayos variando el agente alquilante, el disolvente y las condiciones de reacción. Como agentes alquilantes se probaron el 1-bromo-4-clorobutano y el 1,4-dibromobutano, mientras que como bases se ensayaron NaOH y NaH. Los disolventes empleados variaron entre acetona, DMF y acetonitrilo. Finalmente los mejores resultados se obtuvieron utilizando 1,4-dibromobutano, NaOH 30%, en acetona y a reflujo durante 6,5 horas, aislándose el 2-pirrolidiniltiazol **51** en un 55% de rendimiento.

Las condiciones anteriores fueron utilizadas para alquilar el grupo amino de la 2-amino-5,6-dihidro-5-(metoximetil)benzotiazol-7(4*H*)-ona (**52**). Así pues, la reacción de **52** con 1,4-dibromobutano y NaOH 30% en acetona a reflujo durante 7 horas condujo a la 5,6-dihidro-5-(metoximetil)-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4*H*)-ona (**54**) en un 70% de rendimiento. Los datos espectroscópicos y el microanálisis obtenidos confirmaron la estructura del compuesto **54**.



Esquema 3.85

3.4.- HIDRÓLISIS DEL METIL ÉTER: PREPARACIÓN DE LOS ALCOHOLES 9, 10, 30, 42 y 55



Esquema 3.86

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 hidroxilos²⁴⁰.

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 ITMS²⁴¹, el SiCl₄ combinado con NaI²⁴², el AlCl₃ con Bu₄N⁺I⁻²⁴³, y el BBr₃²⁴⁴ son reactivos que pueden ser utilizados a la hora de realizar una hidrólisis de metil 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 Dillon²⁴⁵ en 1942, y posteriormente McOmie y Watts²⁴⁶, en el año 1963, realizaron un estudio en profundidad sobre este ácido.

²⁴⁰ Bhatt, M.V.; Kulkarni, S.U.; *Synthesis*, **1983**, 249.

²⁴¹ Jung, M. E.; Lyster, M. A.; *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3761.

²⁴² Bhatt, M. V.; El-Morey, S. S.; *Synthesis*, **1982**, 1048.

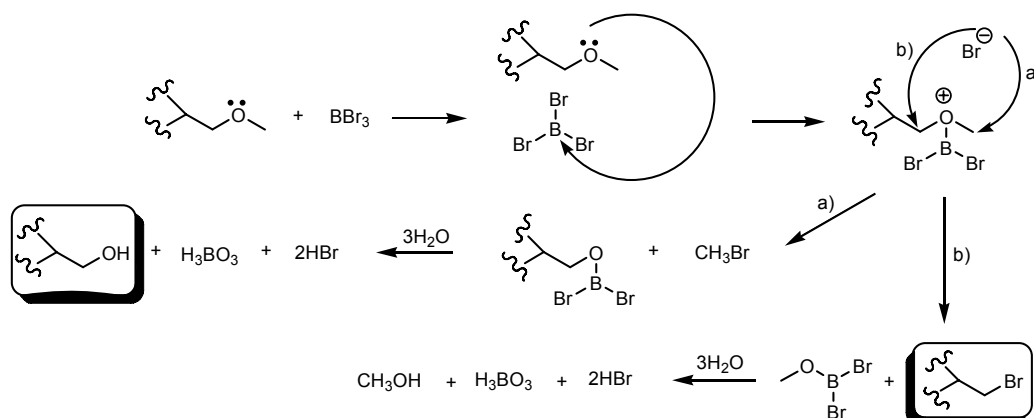
²⁴³ a) Akiyama, T.; Shima, H.; Ozaki, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5593. b) Moher, E. D.; Collins, J. L.; Grieco, P. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 2764.

²⁴⁴ Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Oguri, T.; Burke, S. D.; Marinovic, N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 5773.

²⁴⁵ Benton, F. L.; Dillon, T.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 1128.

²⁴⁶ 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.

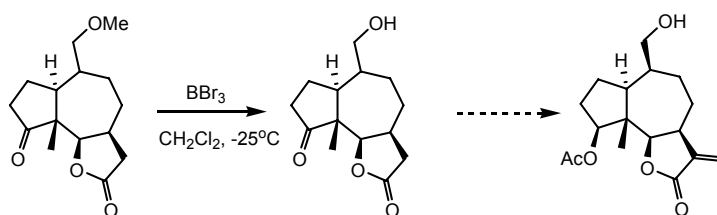
La reacción de ruptura de un éter metílico transcurre, en el caso de éteres de alcoholes primarios, a través de la formación de un complejo de Lewis entre el haluro metálico y el átomo de oxígeno del éter al atacar dicho átomo de oxígeno al boro (esquema 3.87). El complejo sufre el ataque en uno de los carbonos contiguos al oxígeno por el bromuro: mediante un mecanismo tipo S_N2 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 alcohol²⁴⁷. 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.



Esquema 3.87

Existen numerosos precedentes donde se describe la desprotección de éteres metílicos para generar alcoholes primarios:

- Vandewalle y col.²⁴⁸ 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.

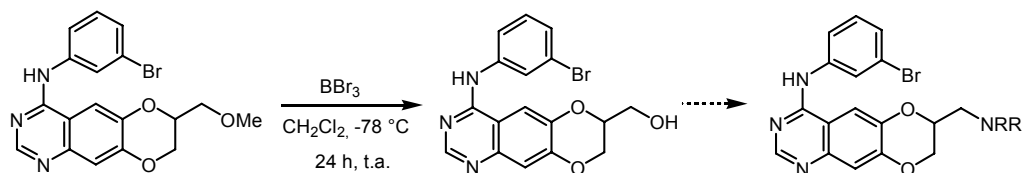


Esquema 3.88

²⁴⁷ Robert, L.; Burwell, J. R.; *Chem. Rev.*, **1954**, 54, 654.

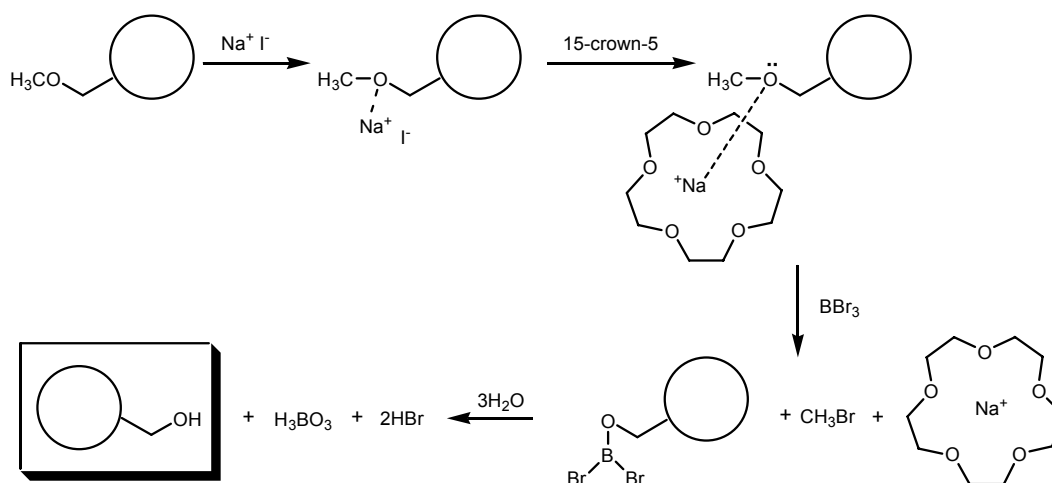
²⁴⁸ Demuyneck, M.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4863.

- Lee y col.²⁴⁹ describieron la preparación y evaluación como anticancerosas de diversas 7-mono o di-alquilaminometil-[1,4]-dioxano[2,3-g]quinazolininas a través de la desmetilación de la 7-metoximetil-[1,4]-dioxano[2,3-g]quinazolinina empleando para ello 1,6 equivalentes de una disolución 1,0 M de BBr₃ en hexano, generando así el correspondiente alcohol que es activado vía mesilato y finalmente sustituido por la respectiva amina.



Esquema 3.89

El uso de los metoxilos como protectores de los grupos hidroxilo no es muy común en la síntesis de compuestos naturales debido a la dificultad de regenerar dicho grupo hidroxilo. Por ello Yamada *et al.*²⁵⁰ buscaron un sistema de reactivos para la desprotección de metil éteres alifáticos primarios y secundarios de forma más efectiva que el BBr₃ solo. Tras diversos estudios determinaron que el mejor sistema era la combinación del tribromuro de boro, ioduro de sodio y éter corona 5²⁵¹. La utilización del NaI y del éter corona facilita la desprotección del alcohol por el BBr₃ por la formación de un complejo entre el catión-éter corona y el metoxilo²⁵².



Esquema 3.90

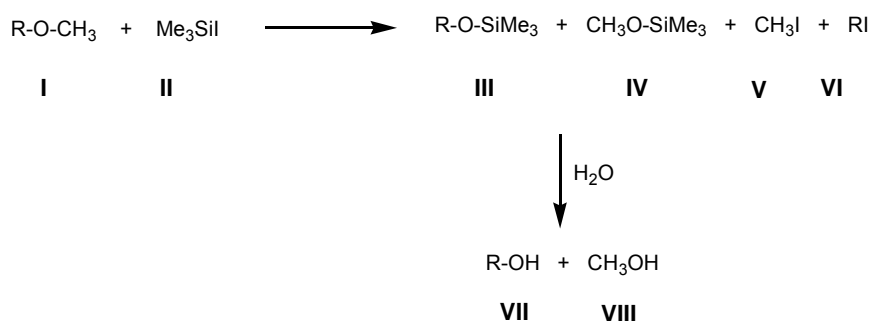
²⁴⁹ Lee, J.; Park, Y. K.; Seo, S.H.; Yang, B.; Park, H.; Lee, Y. S.; *Arch. Pharm.*, **2002**, 10, 487.

²⁵⁰ Niwa, H.; Hida, T.; Yamada, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4239.

²⁵¹ Minta, A.; Tsien, R. Y.; *J. Biol. Chem.*, **1989**, 264, 19449.

²⁵² Sarsfield, M. J.; Helliwell, M.; Raftery, J.; *Inorg. Chem.*, **2004**, 43, 3170.

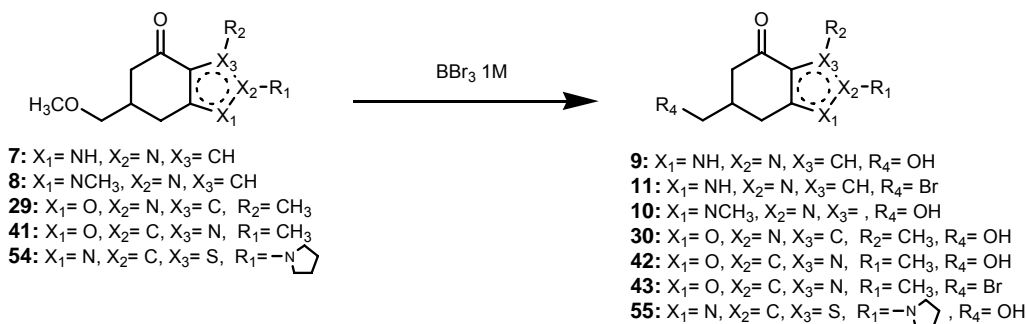
Los haluros de boro han sido utilizados en el caso de éteres alifáticos, si bien los rendimientos son menores que en el caso de derivados aromáticos. Por otra parte, no se soluciona el problema de la limpieza y de la selectividad de la desmetilación de los alquil metil éteres ya que con frecuencia se obtienen mezclas de productos desalquilados. Por ello se han desarrollado otros agentes desmetilantes como el **ioduro de trimetilsilano** (ITMS), con el que los aril metil éteres (I) se hidrolizan unidireccionalmente cuando se tratan con yoduro de trimetilsililo para generar sólo los trimetilsilil éteres aromáticos (III y IV) y los yoduros de alquilo (V y VI) con elevados rendimientos (esquema 3.91). En todos los casos, los sililéteres III y IV se convierten fácilmente en los alcoholes o fenoles VII y VIII con una sencilla hidrólisis.



Esquema 3.91

Resultados propios

La hidrólisis de los éteres se realizó empleando una disolución comercial 1M de BBr_3 en CH_2Cl_2 . La reacción se llevó a cabo empleando 1,2 equivalentes de tribromuro de boro durante 24 horas comenzando a una temperatura de -40°C , manteniendo ésta durante 12 horas y, a continuación, calentando hasta temperatura ambiente, obteniéndose el alcohol deseado en todos los casos. En alguna de las rutas también se pudo aislar el bromo derivado originado por el exceso de tribromuro de boro.



Esquema 3.92

Los resultados obtenidos en las diferentes rutas se encuentran recogidos en la siguiente tabla:

Tabla 3.1.

Éter	Alcohol	Rto.	P.F. (°C)	Disolv. Crist.	Bromo derivado	Rto.
7	9	81%	159-160	Isopropanol	11	8%
8	10	40%	109-110	Isopropanol	-	-
29	30	56%	57-58	Ciclohexano	-	-
41	42	65%	93-94	Isopropanol	43	14%
54	55	91%	^(a)	-	-	-

^{a)} Obtenido como aceite amarillento

El mejor resultado, como puede apreciarse en la tabla, se obtuvo en la hidrólisis del éter **54** aislándose la 5,6-dihidro-5-(hidroximetil)-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4*H*)-ona (**55**) con un 91% de rendimiento.

Es también interesante, comparar los datos obtenidos al hidrolizar los éteres de las indazolonas **7** y **8**, ya que los rendimientos de la reacción fueron muy diferentes: un 81% en el caso de 6,7-dihidro-6-(hidroximetil)-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**9**), y tan solo de un 40% para la 6,7-dihidro-6-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**10**). En la hidrólisis de **7**, se aisló, además del alcohol **9**, la 6-(bromometil)-6,7-dihidro-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**11**) en un 8% de rendimiento.

Intentos de mejorar el rendimiento de hidrólisis del éter **8** mediante la adición de éter corona 5 o utilizando ITMS en CH₂Cl₂ condujeron a rendimientos del alcohol **10** inferiores a los obtenidos con BBr₃. En el caso del éter isoxazólico **29** la adición de éter corona 5 al BBr₃ según el método de Yamada²⁵⁵ logró incrementar el rendimiento de la hidrólisis de un 44 a un 56%.

Los productos obtenidos fueron caracterizados e identificados inequívocamente mediante datos físicos y espectroscópicos.

La pérdida del pico correspondiente al grupo metilo en los espectros de RMN confirmó en todos los casos la hidrólisis del éter. En el espectro de ¹³C se produce un movimiento a campo alto de aproximadamente 10 ppm en la señal correspondiente al grupo metileno enlazado al oxígeno debido a un mayor efecto apantallante del HO— respecto al grupo CH₃O— (tabla 3.2). Este efecto es mayor en el caso del bromo, que

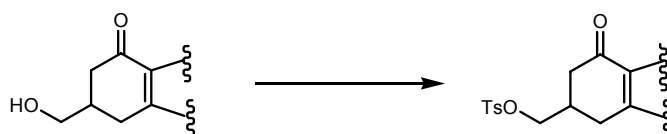
produce un desplazamiento a campo alto de la citada señal de más de 20 ppm. En el caso de los bromoderivados **11** y **43**, la espectrometría de masas resultó ser una herramienta útil en la rápida elucidación de su estructura ya que en ambos mostró los dos picos isotópicos característicos.

En la siguiente tabla se resumen los datos espectroscópicos de mayor relevancia para cada uno de los compuestos sintetizados:

Tabla 3.2. Datos espectroscópicos relevantes

Éter	δ (ppm) -CH ₂ -OMe	Alcohol	ν (cm ⁻¹) -O-H	δ (ppm) -CH ₂ -OH	EMIE (<i>m/z</i>)	Bromo derivado	δ (ppm) -CH ₂ -Br	EMIE <i>m/z</i>
7	75,9	9	3264	64,8	166	11	43,9	230 y 228
8	75,8	10	3406	65,8	181	-	-	-
29	75,3	30	3391	65,4	181	-	-	-
41	75,4	42	3318	65,6	181	43	37,0	245 y 243
54	75,8	55	3366	65,7	252	-	-	-

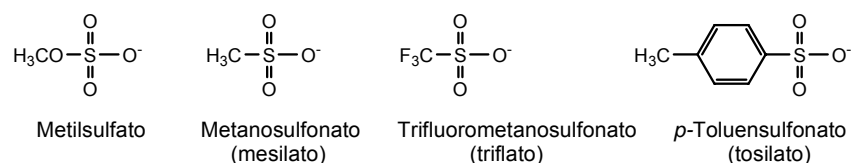
3.5.- TOSILACIÓN DE LOS ALCOHOLES 9, 10, 30, 42 y 55: PREPARACIÓN DE LOS TOSILATOS 14, 15, 31, 44 y 56.



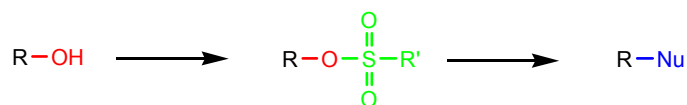
Esquema 3.93

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 éste se rompa, X^- sea un ión estable. Por ello, la aptitud de los grupos salientes en las reacciones de sustitución nucleofílica tipo S_N2 está relacionada con la fuerza de la base: cuanto más débil sea X^- como base, más fuerte será su ácido conjugado HX, por lo que mejor funcionará X^- como grupo saliente. Los haluros son los más empleados con este fin, sin embargo, algunos derivados de azufre como los 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 sulfonato están estabilizados por resonancia, y su carga difusa hace que no sean buenos nucleófilos; sin embargo, son poseedores de diversas cualidades que los hacen ser buenos grupos salientes: 1) son bases débiles, 2) estables debido a su resonancia, y 3) el enlace sulfonato es relativamente débil.

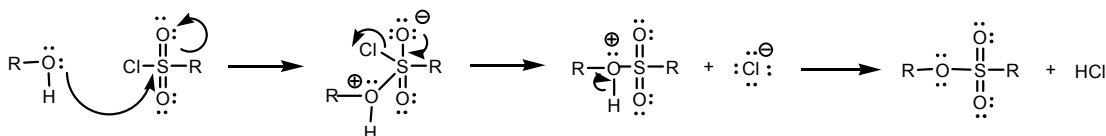


Sulfonatos como intermedios en la sustitución nucleofílica
del grupo hidroxilo de los alcoholes

Los sulfonatos de alquilo tales como mesilato o tosilato, contienen grupos salientes excelentes y pueden ser preparados fácilmente a partir de sus correspondientes cloruros de sulfonilo y un alcohol. Además, se acostumbra al añadir una base débil como piridina u otra amina terciaria para retirar del medio el HCl formado.

A diferencia de otros compuestos como los ésteres derivados del tribromuro de fósforo o del cloruro de tionilo, los sulfonatos de alquilo suelen ser sólidos cristalinos que pueden aislarse y purificarse antes de posteriores etapas de reacción. Otra ventaja es que pueden usarse con gran variedad de nucleófilos para dar los correspondientes productos de sustitución.

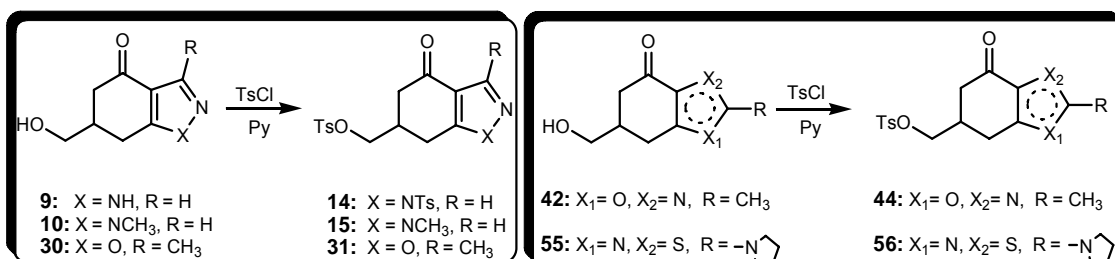
Los alcoholes se transforman en sulfonatos mediante la reacción con un cloruro de sulfonilo en una disolución de piridina, ejerciendo esta base una doble función: disolvente de reacción y agente neutralizador del HCl formado en el seno de la reacción. De esta manera, el mecanismo de reacción se resume en el siguiente esquema:



Esquema 3.94

Resultados propios

La tosilación de los alcoholes **9**, **10**, **30**, **42** y **55** se realizó utilizando en todos los casos 3 equivalentes de cloruro de tosilato como reactivo (excepto en el caso del alcohol **9**, que se emplearon 7.0 equivalentes), en el seno de piridina anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.



Esquema 3.95

Los correspondientes tosilatos **14**, **15**, **31**, **44** y **56** fueron obtenidos con rendimientos que oscilaron entre el 50 y el 71%, según se recoge en la siguiente tabla:

Tabla 3.3.

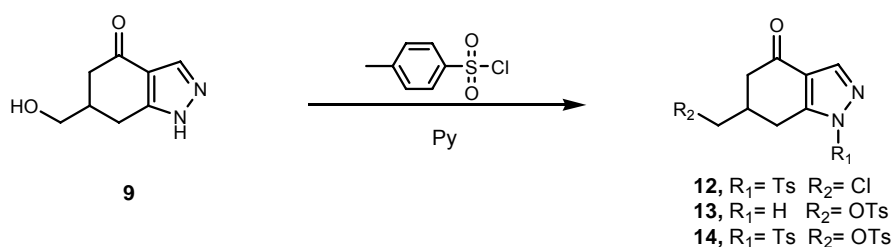
Alcohol	Tosilato	Rto.	P.F. (°C) ^(a)	Fórmula molecular Análisis calculado/encontrado
9	14	50%	139-142	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ S ₂ O ₆ C: 55,68/55,30; H: 4,67/4,81; N: 5,90/5,89; S: 13,51/13,41
10	15	71%	149-149	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ SO ₄ C: 57,47/7,30; H: 5,42/5,67; N: 8,38/8,27; S: 9,59/9,28
30	31	61%	109-110	C ₁₆ H ₁₇ NSO ₅ C: 57,30/57,63; H: 5,11/5,22; N: 4,18/4,22; S: 9,56/9,52
42	44	66%	^(b)	-
55	56	57%	154-155	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂ · ¹ / ₄ H ₂ O C: 55,52/55,90; H: 5,52/5,91; N: 6,82/6,84; S: 15,60/15,59

^{a)} Recristalizados en 2-propanol

^{b)} Obtenido como aceite amarillento

Los productos fueron purificados por cromatografía en columna obteniéndose en forma de sólidos (excepto en el caso del tosilato **44**), que posteriormente fueron recristalizados en 2-propanol.

En la reacción de tosilación del alcohol **9**, la utilización de 3 equivalentes de TsCl condujo a la formación de una mezcla del cloruro **12** (12%), el tosilato **13** (12%) y el ditosilato **14** (44%) (esquema 3.93).



Esquema 3.96

Con el fin de obtener el derivado ditosilado **14** como único producto de esta reacción e intentar aumentar el rendimiento del proceso, se incrementó el número de equivalentes de TsCl hasta 7. En este derivado el grupo tosilo serviría como buen

grupo saliente y, al mismo tiempo, como grupo protector para el *N* pirazólico, siendo su eliminación posterior un proceso ya descrito en la literatura²⁵³. De esta forma, aunque el rendimiento de **14** sólo se aumentó hasta el 50%, se obtuvo una reacción más limpia al aparecer como único subproducto el cloruro **12** (8%).

El mejor rendimiento se obtuvo en la preparación de la 6,7-dihidro-1-metil-6-(tosiloximetil)-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**15**), con un 71%. La 6,7-dihidro-6-(tosiloximetil)-3-metilbenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ona (**31**), la 6,7-dihidro-2-metil-6-(tosiloximetil)-benzoxazol-4(5*H*)-ona (**44**) y la 5,6-dihidro-5-(tosiloximetil)-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4*H*)-ona (**56**) se obtuvieron con unos rendimientos muy similares, destacando el aspecto del compuesto **44** como un aceite amarillo. 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 el espectro de ¹³C se produce un movimiento a campo bajo de aproximadamente 10 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:

Tabla 3.4. Datos espectroscópicos relevantes

Alcohol	δ (ppm) –CH ₂ –OH	Tosilato	δ (ppm) –CH ₂ –OTs	ν (cm ⁻¹) ^(a)			EMIE (<i>m/z</i>)
				SO ₂ st as	SO ₂ st sim	S–O st	
9	64,8	14	72,1	1375	1184	969	^(b)
10	65,8	15	72,2	1354	1174	938	335 ^(c)
30	65,4	31	71,5	1353	1173	964	335
42	65,6	44	71,8	1360	1178	969	335
55	65,7	56	72,1	1362	1176	971	406

^{a)} st as: vibración de tensión asimétrica; st sim: vibración de tensión simétrica.

^{b)} No se obtuvo el pico del ión molecular; *m/z* = 289 [(M⁺ -185): C₁₄H₁₃N₂O₃S⁺], 239 [(M⁺ -235): C₁₅H₁₅N₂O⁺], 225 [(M⁺ -249): C₁₄H₁₃N₂O⁺], 155 [(M⁺ -319): C₇H₇O₂S⁺], 147 [(M⁺ -185): C₈H₇N₂O⁺].

^{c)} Método: ionización química.

²⁵³ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; *Protective groups in organic synthesis*, 1999, 3th edn., John Wiley & Sons, New York, 615-616.

3.6.- PREPARACIÓN DE LAS AMINAS FINALES 16-19, 32-34, 45-48 Y 57-60

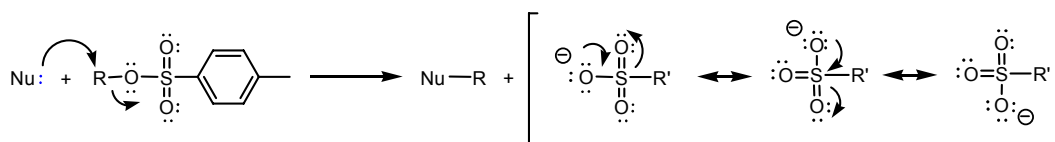


Esquema 3.97

Antecedentes

La sustitución nucleofílica 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. Sin embargo su conversión en sulfonato permite la formación directa de productos de sustitución nucleofílica.

En el caso de los sulfonatos de alquilo primarios, la reacción transcurre a través de un mecanismo clásico de sustitución nucleofílica bimolecular (esquema 3.98). El nucleófilo en nuestro caso concreto son las diferentes aminas que se quieren introducir.



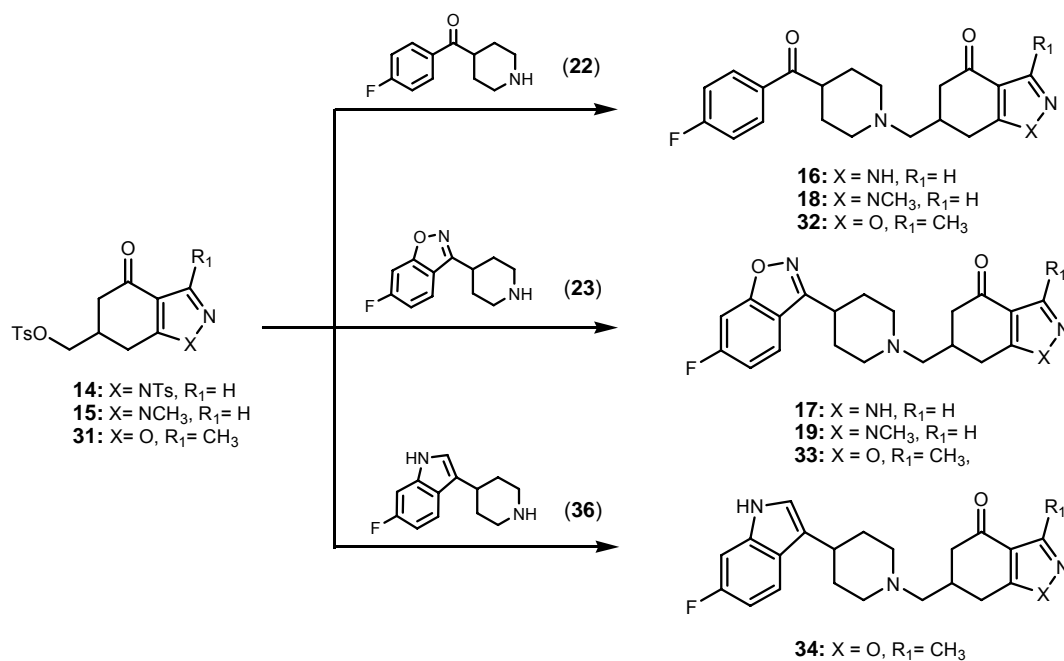
Esquema 3.98

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 reacción de sustitución nucleofílica del grupo tosilo de los compuestos **14**, **15**, **31**, **44** y **56** por diferentes piperazinas 4-sustituidas se llevó a cabo haciendo reaccionar una disolución del tosilato con la amina correspondiente a temperatura de reflujo hasta que la CCF mostró la desaparición del correspondiente tosilato.

En el siguiente esquema se muestra los diferentes compuestos finales portadores de sistemas heterocíclicos [1,2] (pirazol e isoxazol):



Esquema 3.99: Esquema general de la sustitución nucleófila del grupo tosilato en derivados de los 1,2-heterociclos.

En la tabla siguiente se muestran las condiciones de reacción para cada uno de estos compuestos:

Tabla 3.5.

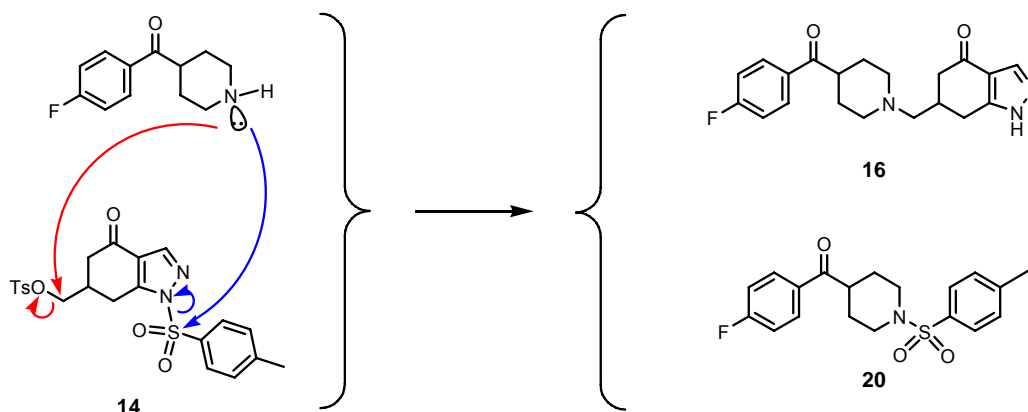
Tosilato	Amina	Disolvente	Tiempo	Amina final	Rto.	P.F. (°C)
14	22	Benceno	24 h	16 (QF 4104B)	24%	220-223 ^(a)
14	23	Benceno	72 h	17 (QF 4108B)	44%	204-207 ^(a)
15	22	Acetonitrilo	7 días	18 (QF 4124B)	27%	169-170
15	23	Acetonitrilo	19 h	19 (QF 4128B)	47%	186-187
31	22	Acetonitrilo	31 h	32 (QF 4214B)	50%	129-130
31	23	Acetonitrilo	24 h	33 (QF 4218B)	50%	135-137
31	36	Acetonitrilo	22 h	34 (QF 4216B)	48%	176-178

^{a)} Punto de fusión correspondiente al clorhidrato.

Todas las aminas finales se obtuvieron con rendimientos medios a partir de los tosilatos y de las aminas correspondientes: 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina (**22**), 4-(6-fluorobenzod[*d*]isoxazol-3-il)piperidina (**23**) y 4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)piperidina (**36**) (esquema 3.99)^{254,255}. Como subproductos de reacción se aislaron las correspondientes sales (tosilatos) de la amina en exceso en las reacciones de sustitución para los compuestos **16-19** y **32-34**.

La reacción de desplazamiento nucleofílico del tosilo del compuesto **14** con las aminas antes indicadas condujo a la formación de las correspondientes aminas terciarias, y, de forma simultánea, se produjo la desprotección del *N* pirazólico generándose los correspondientes productos finales **16** y **17** en una sola reacción.

La desprotección de nitrógenos heterocíclicos tosilados se encuentra ampliamente recogida en la literatura. Para tal fin se han descrito reactivos tales como el HBr-AcOH²⁵⁶, CsCO₃²⁵⁷, LiAlH₄ o NaH²⁵⁸, o hidrazinas²⁵⁹. Sin embargo, a nuestro conocimiento, no ha sido descrita hasta ahora la desprotección por reacción con aminas a reflujo.



Esquema 3.100

En la preparación de las aminas **16** y **17** se obtuvieron, además, las sulfonamidas **20** y **21**²⁶⁰, respectivamente, procedentes de la desprotección del *N*

²⁵⁴ Fonquerna, S.; Miralpeix, M.; Pages, L.; Puig, C.; *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 6326.

²⁵⁵ Borghese, A.; Antoine, L.; Stephenson G.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8087.

²⁵⁶ Lupi, V.; Albanese, D.; Landini, D.; Scaletti, D.; Penso, M.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 11709.

²⁵⁷ Bajwa, J. S.; Chen, G.; Prasad, K.; Repič, O.; Blacklock, T.; *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 6425.

²⁵⁸ Padwa, A.; *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 1274.

²⁵⁹ Tominaga, Y.; Shigemitsu, Y.; Sasaki, K.; *J. Heterocyclic Chem.*, **2002**, 39, 571.

²⁶⁰ (4-Fluorofenil)(1-tosilpiperidin-4-il)metanona (**20**): ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,88 (ddd, 2H, *J* = 7,1, 5,3, 5,0, H₂+H₆ CO-benc), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,2, H₂+H₆ SO₂-benc), 7,34 (d, 2H, *J* = 8,0, H₃+H₅ SO₂-benc), 7,11 (dd, 2H, *J* = 17,1, 8,6, H₃+H₅ CO-benc), 3,78 (dd, 2H, *J* = 12,0, 7,0, H₂+H₆ pip), 3,15 (sep, 1H, *J* = 4,8, H₄ pip), 2,53 (td, 2H, *J* = 2,7, 10,9, H₂+H₆ pip), 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,04-1,81 (m, 4H, 2H₃+2H₅ pip). EMIE *m/z* = 296 (1), 207 (13), 206 (100), 155 (33), 123 (42), 91 (25).

pirazólico de **14** (esquema 3.100). Así, la reacción de la amina sobre el ditosilato **14** sería doble: por un lado una sustitución tipo S_N2 del tosilato por la amina, y por otro lado el ataque del nitrógeno básico sobre el átomo de azufre del grupo sulfonamido.

Todas las aminas finales fueron caracterizadas por sus datos físicos y espectroscópicos, mostrándose los más característicos en la siguiente tabla:

Tabla 3.6. Datos espectroscópicos relevantes

Amina	δ (ppm) -CH ₂ -NRR	EMIE (<i>m/z</i>)	Fórmula molecular Análisis calculado/encontrado
16 (QF 4104B)	63,3	355	C ₂₀ H ₂₂ FN ₃ O ₂ ·2HCl·½H ₂ O C: 54,93/54,93; H: 5,76/5,81; N: 9,61/9,67
17 (QF 4108B)	63,5	368	C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂ ·2HCl·2,9H ₂ O C: 48,67/48,51; H: 5,88/5,41; N: 11,35/10,91
18 (QF 4124B)	63,3	370 ^(a)	C ₂₁ H ₂₄ FN ₃ O ₂ · ¹ / ₁₂ CDCl ₃ C: 66,73/66,81; H: 6,42/6,49; N: 11,07/10,97
19 (QF 4128B)	63,5	382	C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₂ C: 65,95/65,69; H: 6,06/6,18; N: 14,65/14,24
32 (QF 4214B)	62,9	^(b)	C ₂₁ H ₂₃ FN ₂ O ₃ ·0,35H ₂ O C: 66,95/67,33; H: 6,34/6,81; N: 7,44/7,49
33 (QF 4218B)	63,0	383	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ FCIO ₃ ·0,35H ₂ O C: 59,18/59,11; H: 5,61/5,46; N: 9,86/9,82.
34 (QF 4216B)	62,8	382 ^(a)	C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O ₂ ·HCl ^(c)

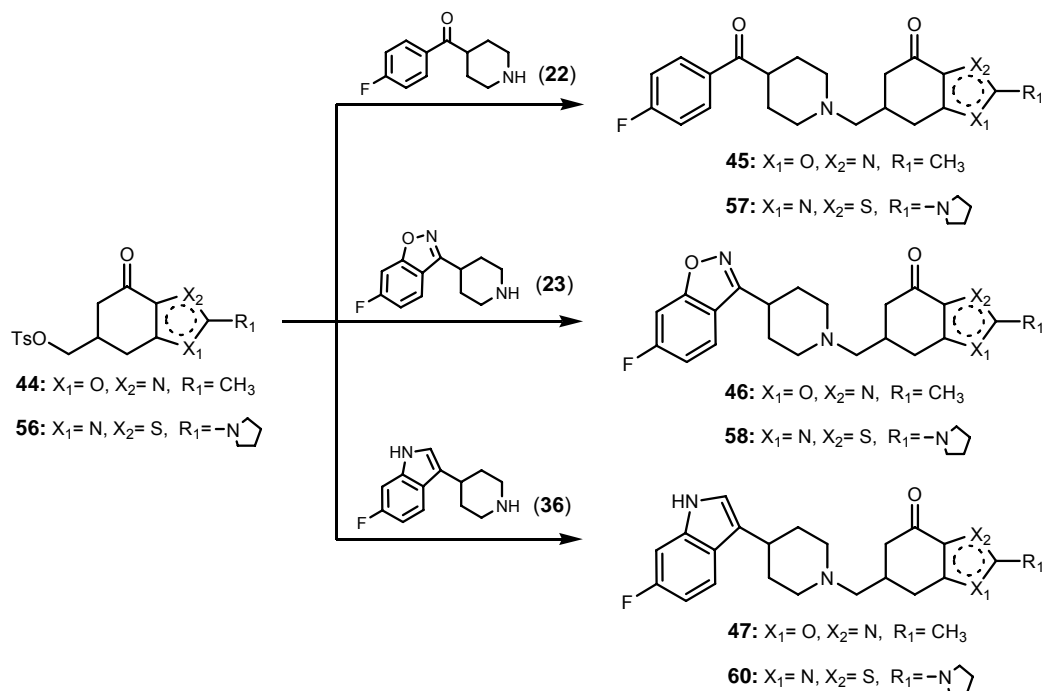
^{a)} Método de ionización química.

^{b)} No se obtuvo el pico del ión molecular; *m/z* = 355 [(M⁺-15): C₂₀H₂₀FN₂O₃⁺], 247[(M⁺-123): C₁₅H₁₈FNO⁺], 220 [(M⁺-150): C₁₃H₁₅FNO⁺], 150 [(M⁺-220): C₈H₈NO₂⁺], 123[(M⁺-247): C₁₄H₁₉N₂O₂⁺].

^{c)} Espectro de masas de alta resolución: C₂₂H₂₅FN₃O₂ (calculado/encontrado): 382,193081/382,191574.

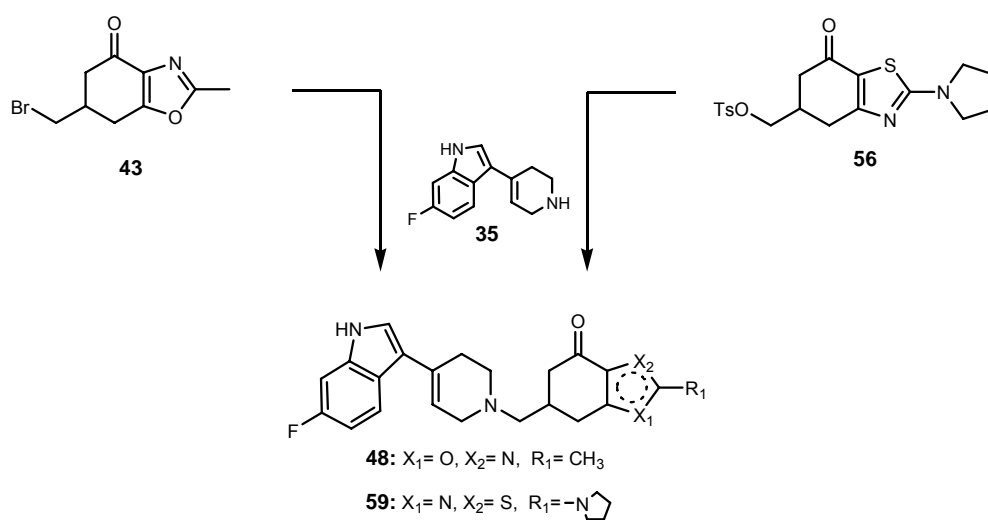
6-Fluoro-3-(1-tosilpiperidin-4-il)benzo[*d*]isoxazol (**21**): ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,69 (d, 2H, *J* = 8,2, H₂+H₆ SO₂-benz), 7,57 (dd, 1H, *J* = 8,7, 5,1, H₅ bencisox), 7,36 (d, 2H, *J* = 8,1, H₃+H₅ SO₂-benz), 7,23 (d, 1H, *J* = 2,1, H₇ bencisox), 7,06 (dt, 1H, *J* = 8,8, 2,1, H₆ bencisox), 3,88 (dd, 2H, *J* = 12,0, 3,0, H₂+H₆ pip), 3,07-3,03 (m, 1H, H₄ pip), 2,61-2,52 (m, 2H, H₂+H₆ pip), 2,46 (s, 3H, CH₃), 2,17-2,10 (m, 4H, 2H₃+2H₅ pip). EMIE *m/z* = 375 (M⁺, 1), 219 (100), 155 (10), 91 (55).

En el siguiente esquema se muestra los diferentes compuestos finales derivados de los heterociclos [1,3] (oxazol y tiazol) con las aminas **22**, **23** y **36**:



Esquema 3.101: Esquema general de la sustitución nucleófila del grupo tosilato en derivados de los 1,3-heterociclos.

Los productos finales portadores de la amina **35** se prepararon a partir del bromuro **43**, en el caso del sistema oxazólico, y a partir del tosilato **56**, en el caso del sistema tiazólico (esquema 3.102).



Esquema 3.102

En la siguiente tabla se muestran las condiciones para cada uno de estos compuestos teniendo en cuenta que todas las reacciones se realizaron en acetonitrilo anhidro:

Tabla 3.7.

Sustrato	Amina	Amina final	Tiempo reacción	Rto.	P.F. (°C)
44	22	45 (QF 4414B)	24 h	50%	150-152
44	23	46 (QF 4418B)	24 h	20%	226-227 ^(a)
44	36	47 (QF 4416B)	24 h	34%	97-99
43	35	48 (QF 4417B)	23 h	10%	85-86
56	22	57 (QF 4514B)	24 h	31%	232-234
56	23	58 (QF 4518B)	28 h	46%	90-91
56	35	59 (QF 4517B)	23 h	38%	120-121
56	36	60 (QF 4516B)	24 h	31%	220-222

^{a)} Punto de fusión correspondiente al clorhidrato.

Los datos espectroscópicos demostraron en todos los casos que los espectros correspondían a los compuestos **45-48** y **57-60**.

Lo más relevante en los estudios espectroscópicos se refiere al espectro de ¹³C RMN del compuesto **48** en el que, además de desaparecer las señales del tosilato y de aparecer los de la amina, si comparamos el DEPT con el compuesto **47**, vemos que desaparece una señal de carbono terciario ya que ahora es cuaternario y otro que era secundario ahora es terciario, debido al cambio de la piperidina por la dihidropiridina, lo que confirmó la estructura de **48**.

Los datos espectroscópicos de mayor relevancia de todos estos compuestos se encuentran recogidos en la siguiente tabla:

Tabla 3.8. Datos espectroscópicos relevantes

Amina	δ (ppm) -CH ₂ -NRR	EMIQ (<i>m/z</i>)	Fórmula molecular Análisis calculado/encontrado
45 (QF 4414B)	63,0	371	C ₂₁ H ₂₃ FN ₂ O ₃ · ¹ / ₅ H ₂ O C: 67,44/67,6; H: 6,31/6,51; N: 7,49/7,47.
46 (QF 4418B)	63,1	384	C ₂₁ H ₂₃ ClFN ₃ O ₃ C: 60,07/59,94; H: 5,52/5,54; N: 10,01/9,81.
47 (QF 4416B)	62,9	382	C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O ₂ ·0,7H ₂ O C: 67,06/67,34; H: 6,50/6,49; N: 10,66/10,28.
48 (QF 4417B)	62,5	380	C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₂ (a)
57 (QF 4514B)	63,2	442	C ₂₄ H ₂₈ FN ₃ O ₂ S·0,45C ₄ H ₈ O ₂ ·0,9H ₂ O C: 62,30/61,90; H: 6,77/6,20; N: 8,45/7,89; S: 6,45/5,98
58 (QF 4518B)	63,2	455	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S·0,15C ₆ H ₁₂ ·0,85H ₂ O C: 61,98/62,11; H: 6,37/6,62; N: 11,61/11,40; S: 6,64/6,90
59 (QF 4517B)	62,8	451	C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ OS·0,7C ₄ H ₈ O ₂ ·0,75H ₂ O C: 63,51/63,41; H: 6,54/6,26; N: 10,66/10,90; S: 6,10/5,83
60 (QF 4516B)	63,3	453	C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ OS·0,2C ₄ H ₈ O ₂ ·0,35H ₂ O C: 65,03/64,83; H: 6,62/6,73; N: 11,76/12,02; S: 6,73/6,47

^a) Masas de alta resolución: C₂₂H₂₂FN₃O₂ (calculado/encontrado): 380,178028 / 380,177430.

4.- PARTE EXPERIMENTAL

4.1.- ASPECTOS GENERALES

1. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato GALLENKAMP o mediante un STUART SCIENTIFIC ambos de lectura digital o 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 FTIR, y con muestras en película líquida sobre NaCl o en pastillas de KBr. 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 la Unidad 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) o en un VARIAN INOVA 400 (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C) a temperatura ambiente en CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, MeOD o D_2O 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; d = doblete; t = triplete; c = cuadruplete; m = multiplete; dd = doble doblete; dt = doble triplete; ddd= doble doblete de dobletes; td = triplete doblete, seguido del número de protones (deducido por integración), las constantes de acoplamiento (J) en Hertzios (Hz) y la asignación estructural.

5. Los análisis elementales se realizaron en un analizador elemental CARLO ERBA EA 1108, en la Unidad de Análisis Elemental de la Universidad de Santiago de Compostela.

6. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro HEWLETT PACKARD 5988-A (impacto electrónico) y TRACE-MS (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.

7. Para la separación de compuestos por cromatografía en columna se empleó como adsorbente gel de sílice flash SDS tipo 60 Å, tamaño de partícula 35-70 micrones.

8. Las reacciones fueron monitorizadas por cromatografía en capa fina (CCF) 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) y/o vapores de yodo.

9. Para la separación de compuestos por cromatografía preparativa se utilizaron placas preparadas con gel de sílice MERCK 60 GF₂₅₄, empleando como revelador la luz UV (254 y 360 nm).

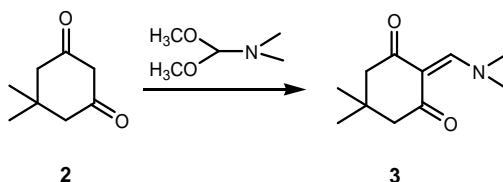
10. Los disolventes utilizados se purificaron siguiendo los métodos descritos por Vogel²⁶¹ y se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado y bajo atmósfera de argón, inmediatamente antes de ser utilizados. Los agentes desecantes utilizados fueron Na/benzofenona para el THF y éter; P₂O₅ para CH₂Cl₂; KOH para piridina y Et₃N; Mg/I₂ para MeOH.

²⁶¹ Vogel's, A.I. *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Scientific and Technical, 5th edn. London, (1996).

4.2.-PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE PIRAZOL

4.2.1. PREPARACIÓN DE LAS ENAMINODIONAS 3 Y 6

4.2.1.1. 2-[(DIMETILAMINO)METILEN]-5,5-DIMETIL-1,3-CICLOHEXANODIONA (3).



Sobre una disolución de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona, 2,00 g; 14,27 mmol) en THF anhidro (65 mL) se adicionó a 0°C DMFDMA (3,40 g; 28,54 mmol). La disolución así obtenida se calentó a refluxo 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 **3** como un sólido en forma de agujas incoloras transparentes.

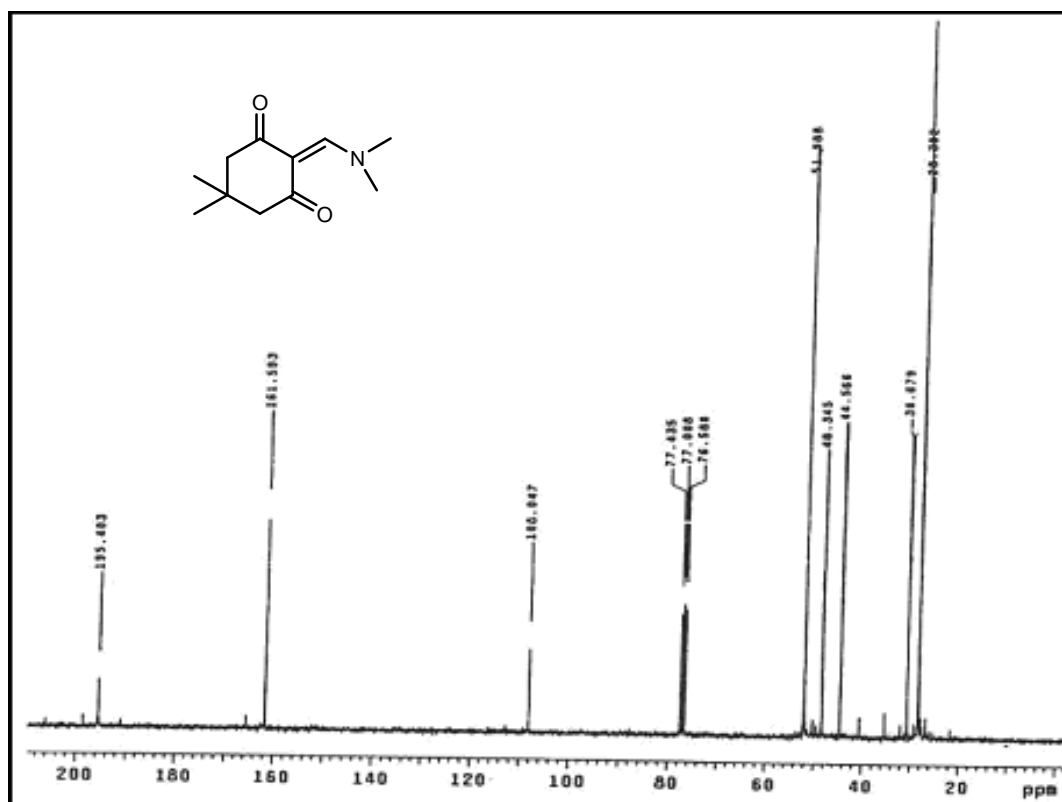
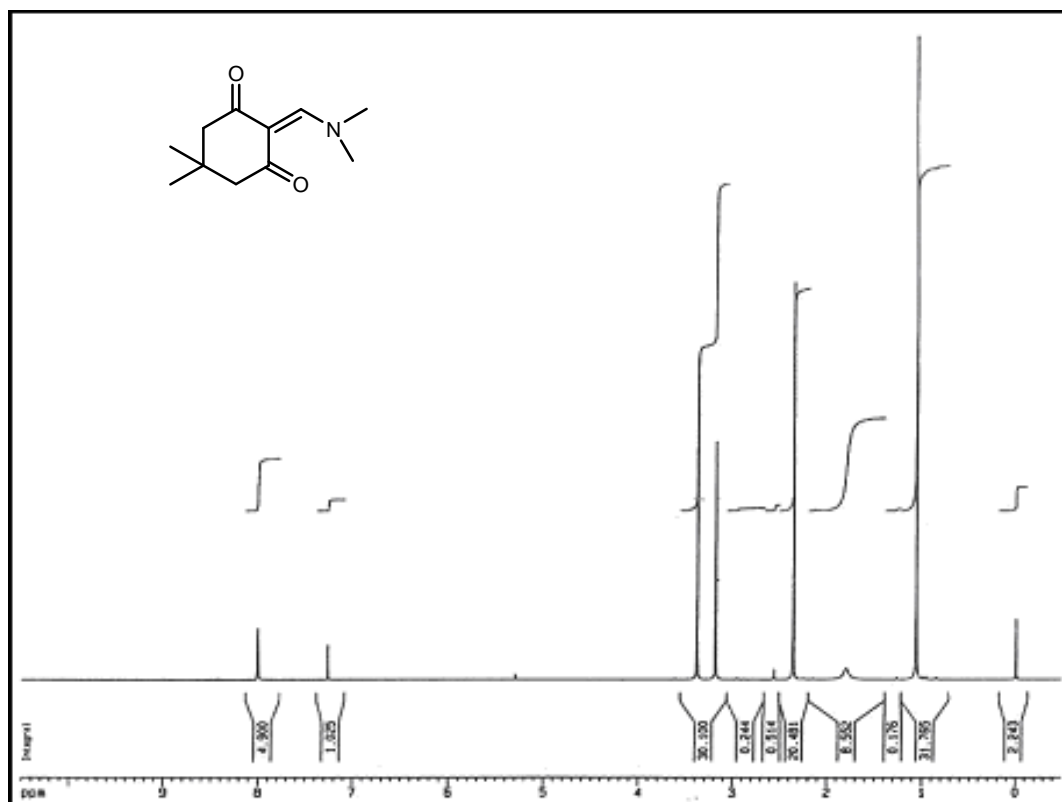
P.F. = 92-93°C (Lit. ¹⁷¹: 93°C).

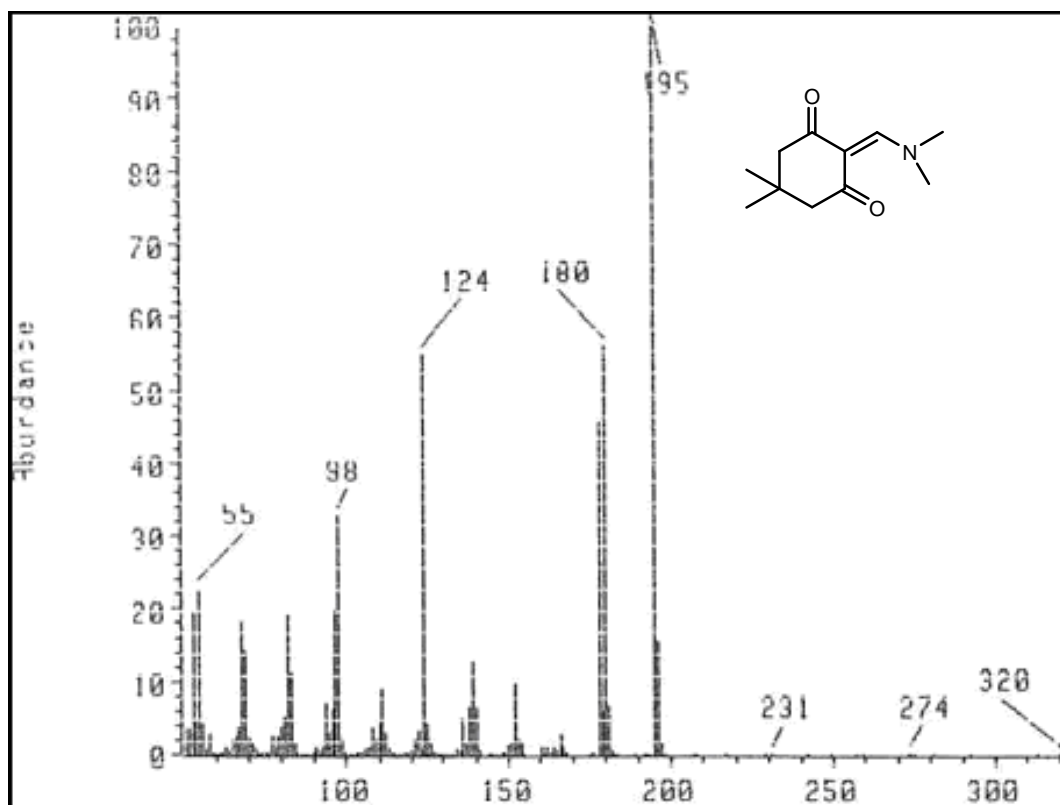
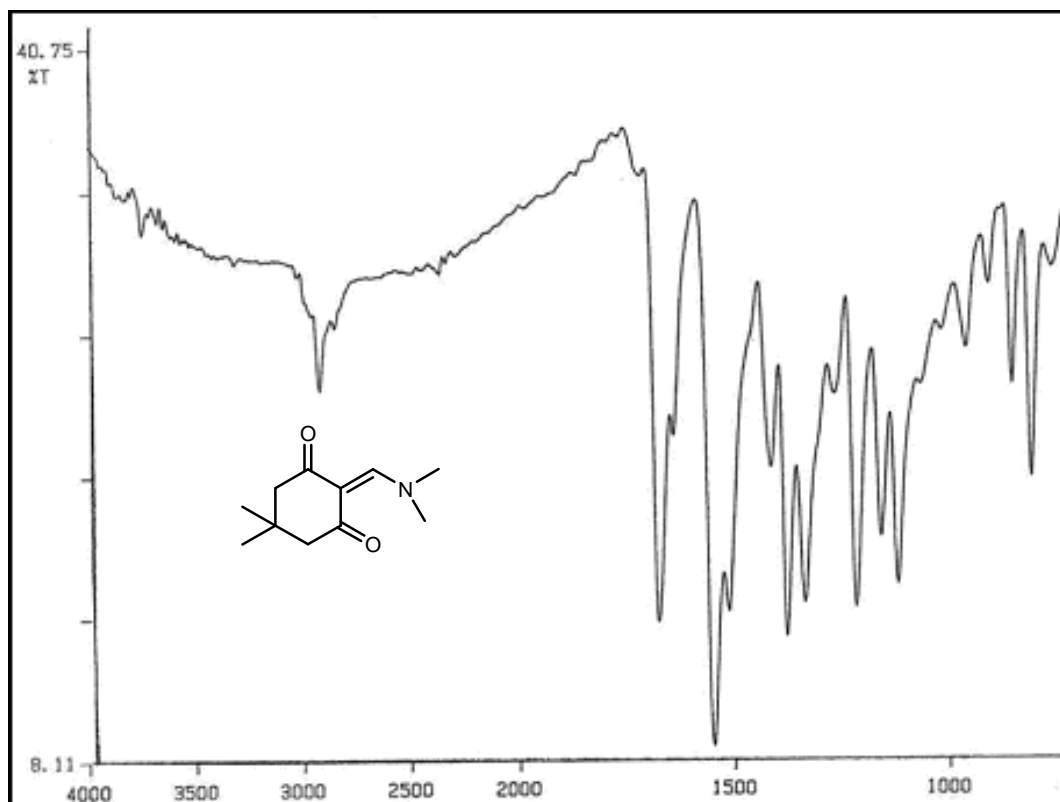
IR (film): ν_{\max} = 2928, 1660, 1631, 1584.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8,00 (s, 1H, =CH-N(CH₃)₂), 3,38 (s, 3H, -NCH₃), 3,18 (s, 3H, -NCH₃), 2,35 (s, 4H, 2H₄+2H₆), 1,07 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 195,4 (2CO), 161,6 (=CH-N(CH₃)₂), 108,0 (C₂), 52,0 (C₄+C₆), 44,6 y 48,3 (-N(CH₃)₂), 30,7 (C₅), 28,3 (2CH₃).

EMIE: m/z = 195 (M⁺, 100), 180 (56), 125 (4).





4.2.1.2. 2-[(DIMETILAMINO)METILEN]-5-(METOXIMETIL)-1,3-CICLOHEXANO-DIONA (6).



Siguiendo el procedimiento arriba descrito obtuvimos, después de tres horas de reacción, el compuesto **6** como un sólido amarillo (95%) que fue utilizado en la siguiente reacción sin mayor purificación.

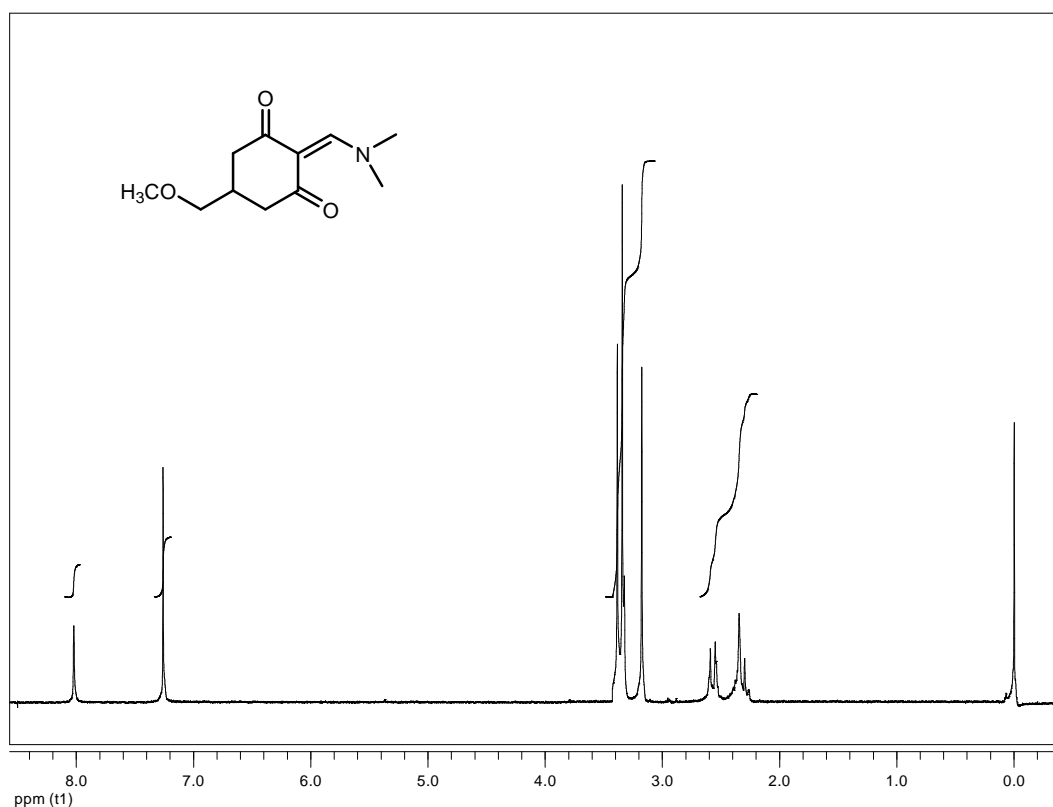
P.F. = 76-78°C.

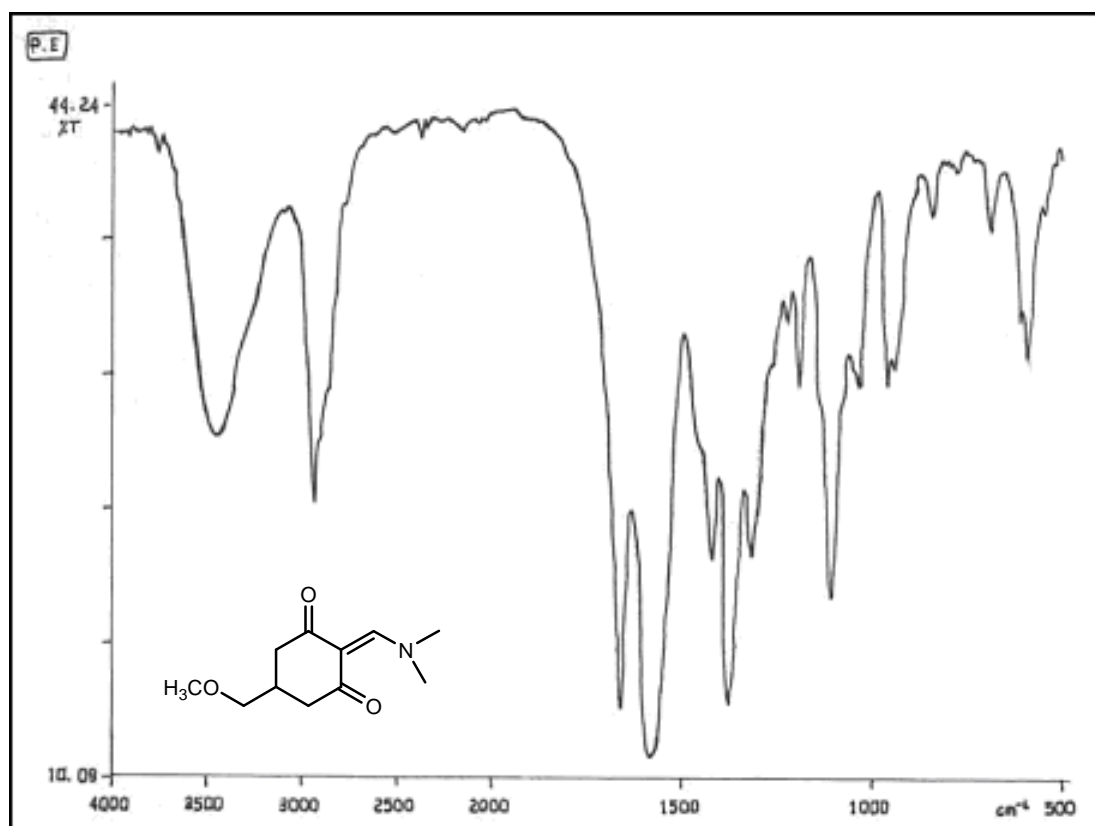
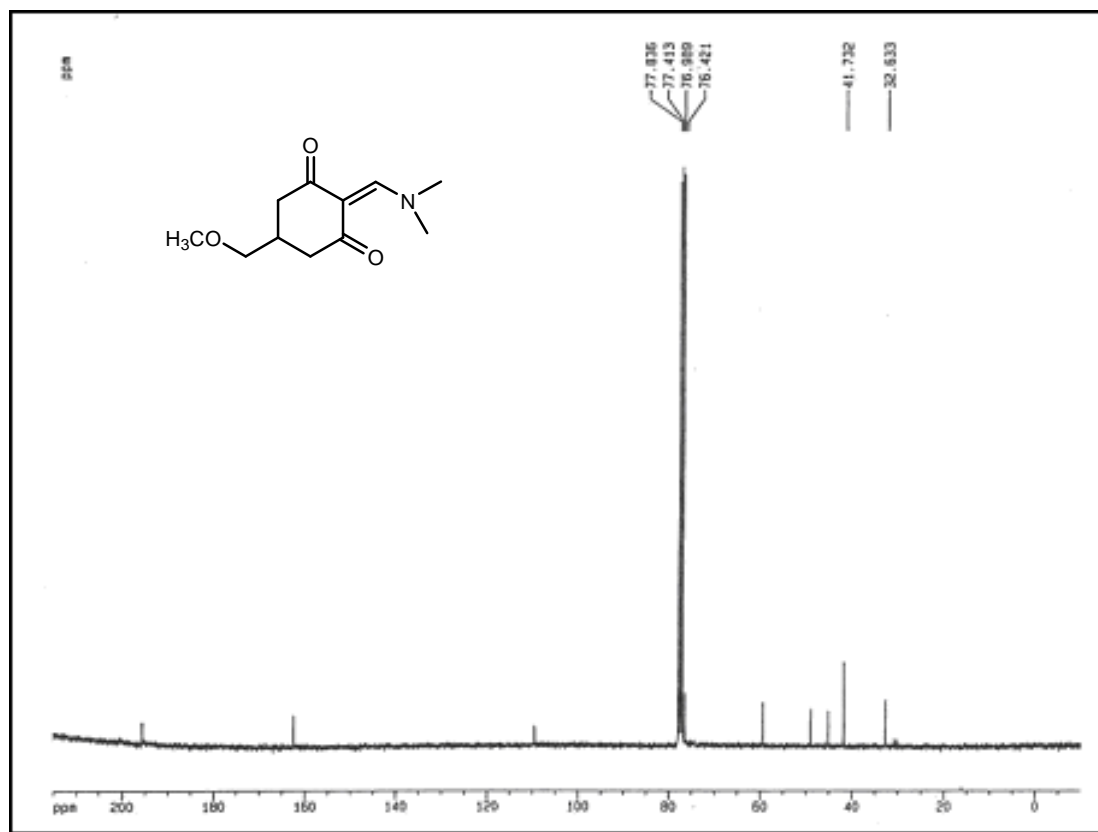
IR (film): ν_{max} = 2929, 1660, 1584, 1106.

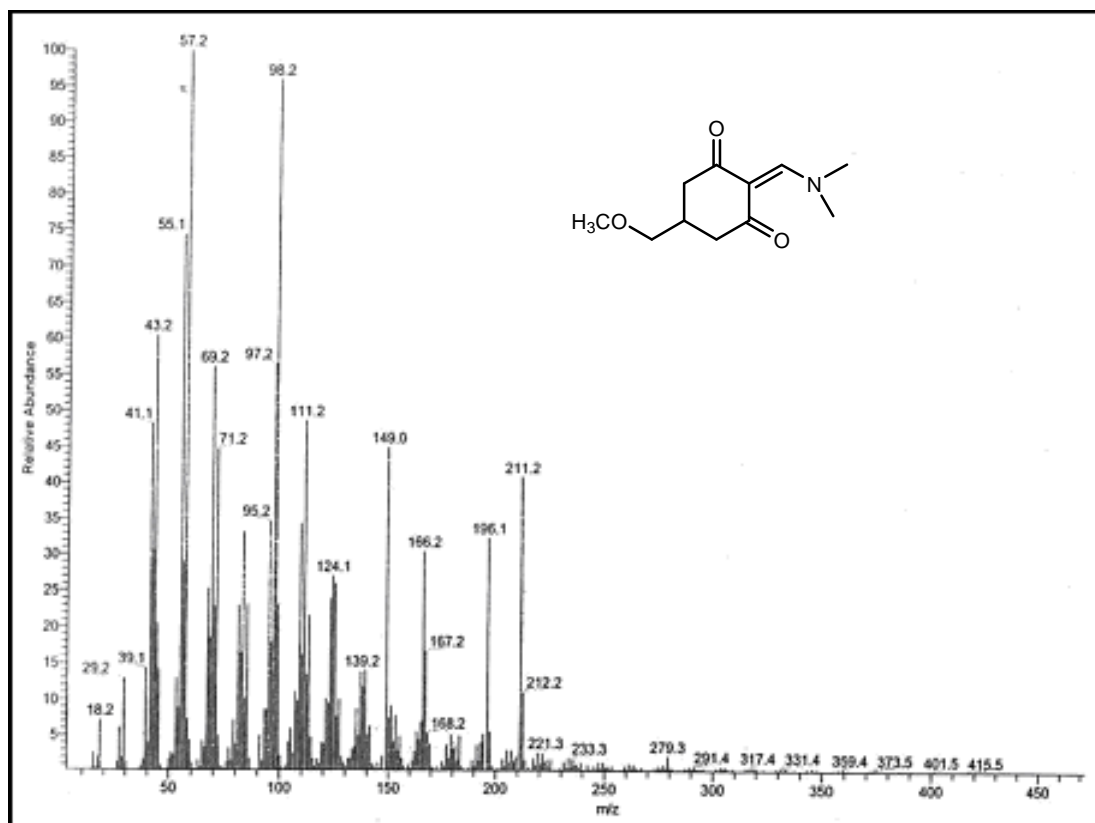
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8,02 (s, 1H, H_3), 3,38 (s, 2H, CH_3OCH_2 -), 3,34 (s, 6H, - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,17 (s, 3H, OCH_3), 2,58-2,54 (m, 2H, $1\text{H}_4+1\text{H}_6$), 2,39-2,26 (m, 3H, $1\text{H}_4+\text{H}_5+1\text{H}_6$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 195,0 (2CO), 162,5 ($=\text{CH-NCH}_3$), 109,5 (C_2), 76,4 (- CH_2OCH_3), 59,5 (- OCH_3), 48,5 y 45,0 (- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 41,7 (C_4+C_6), 32,6 (C_5).

EMIQ: m/z = 211 ($[\text{MH}]^+$, 41), 196 (32), 167 (17), 166 (30), 149 (45), 111 (48).

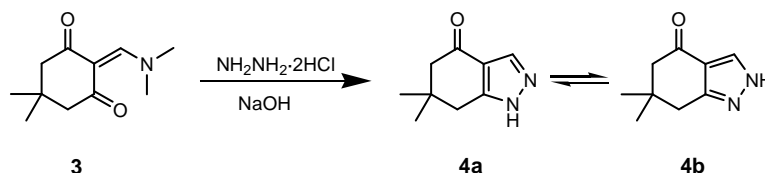






4.2.2. CONDENSACIÓN DE 3 Y 6 CON HIDRAZINA Y METILHIDRAZINA

4.2.2.1. 6,7-DIHIDRO-6,6-DIMETIL-1H-INDAZOL-4(5H)-ONA (4).



Sobre una suspensión de clorhidrato de hidrazina (0,27 g; 2,56 mmol) en metanol (4,30 mL) se añadió una disolución acuosa de NaOH 2N (3,84 mL; 7,68 mmol). A continuación se añadió la enaminona **3** (0,50 g; 2,56 mmol) y la mezcla se mantuvo a 80°C durante 3 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue neutralizada con HCl al 10% (2 mL) y concentrada a sequedad. El residuo fue extraído con AcOEt a 50°C y purificado por cromatografía en columna (AcOEt) obteniéndose el compuesto **4** como un sólido blanco cristalino (0,39 g; 93%).

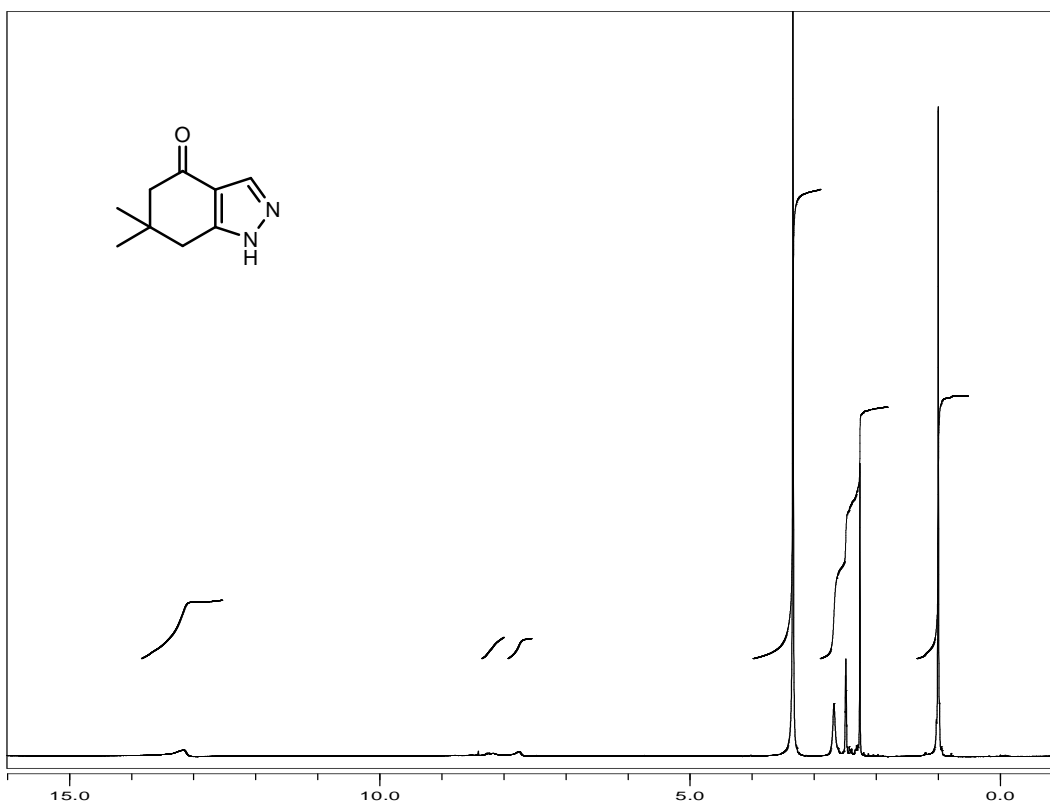
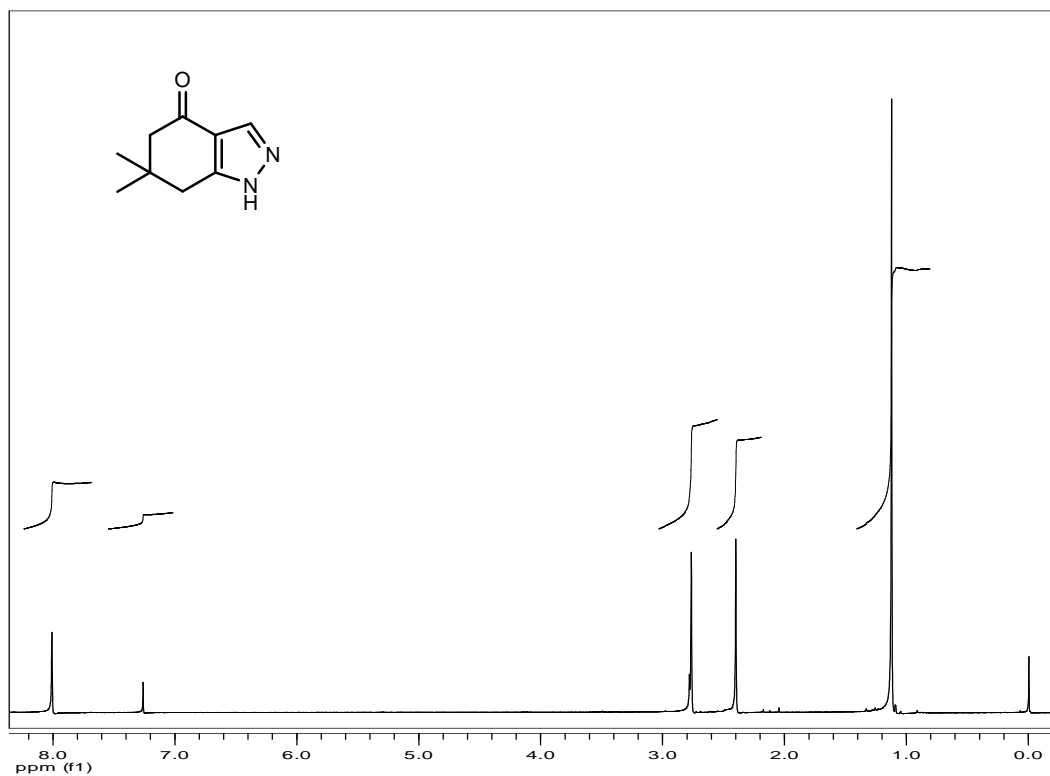
P.F. = 131-132°C (Lit. ¹⁶⁹: 132°C).

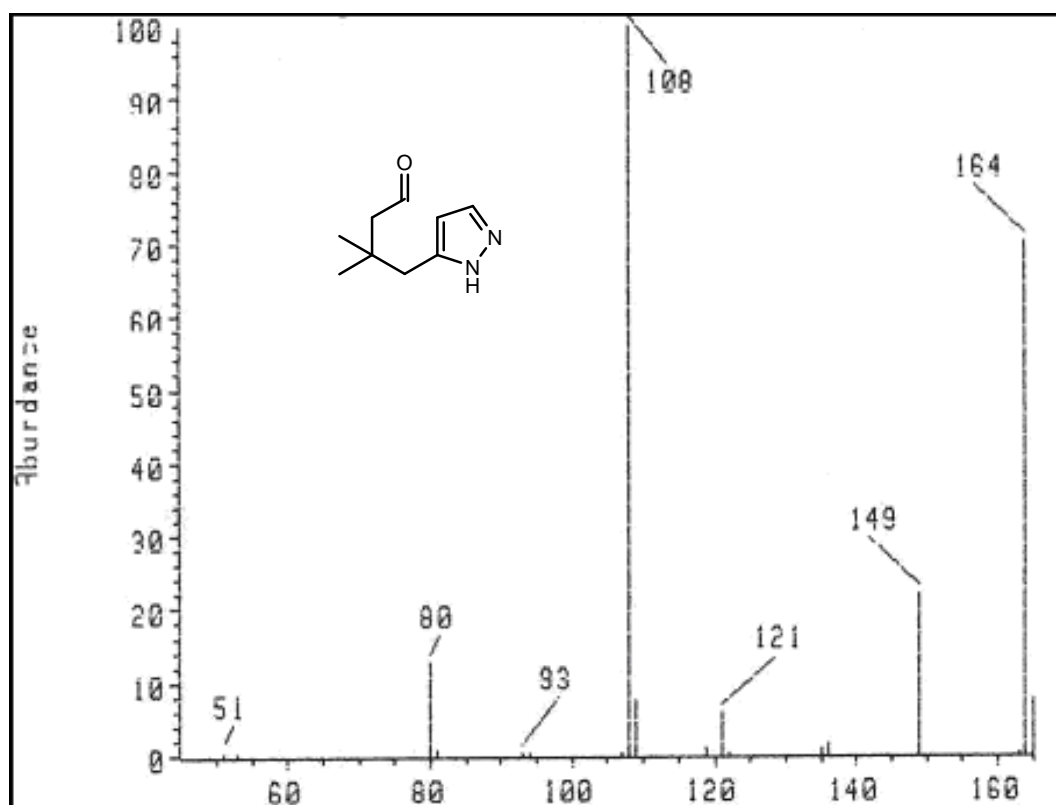
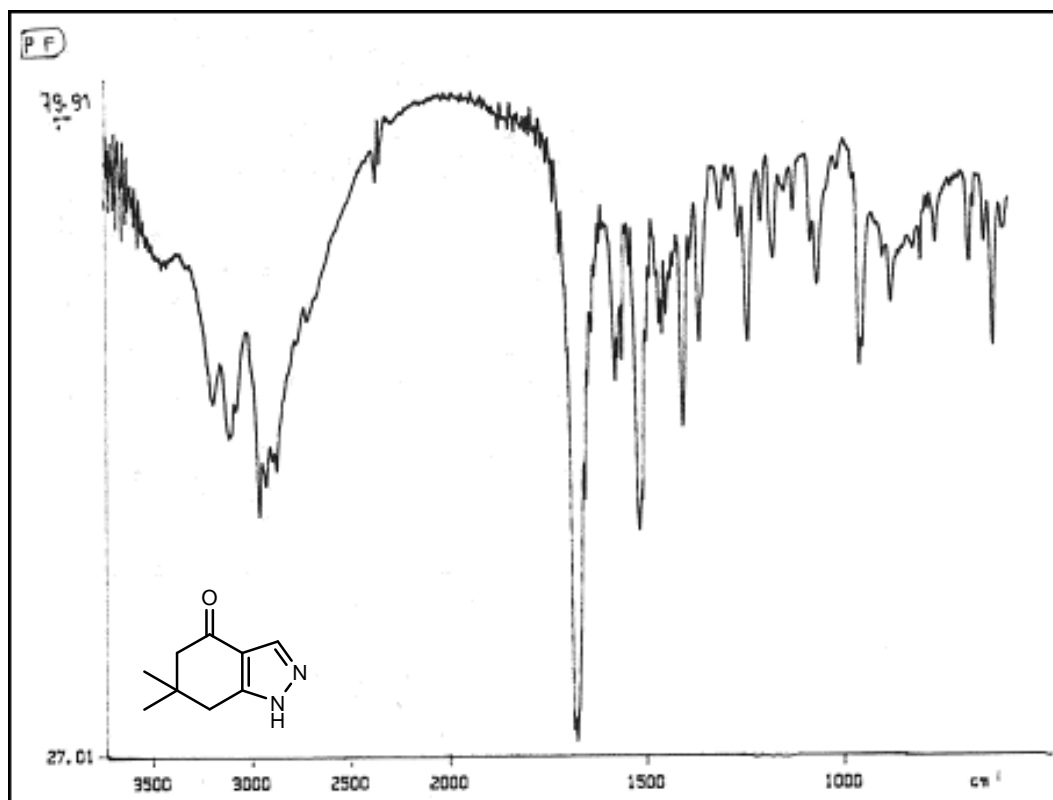
IR (film): ν_{\max} = 3108, 2955, 1676, 1654, 1406.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8,01 (s, 1H, H₃), 2,76 (s, 2H, H₅), 2,40 (s, 2H, H₇), 1,12 (s, 6H, 2CH₃).

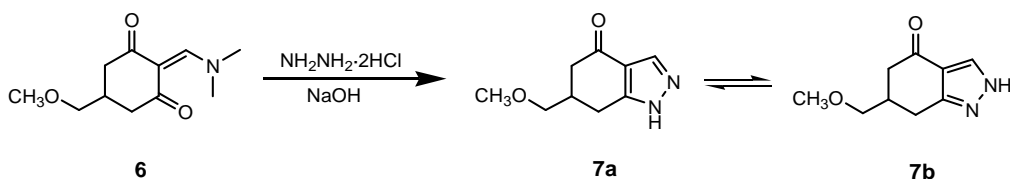
¹H-RMN (DMSO): δ = 13,15 (s.a., 2H, NH-**4a**+NH-**4b**), 8,19 (s.a., 1H, H₃-**4a**), 7,76 (s.a., 1H, H₃-**4b**), 2,69 (s, 4H, 2H₅-**4a**+2H₅-**4b**), 2,49 (s, 4H, 2H₇-**4a**+2H₇-**4b**), 1,00 (s, 12H, 2CH₃-**4a**+2CH₃-**4b**).

EMIE: m/z = 164 (M⁺, 70), 149 (22), 108 (100).





4.2.2.2. 6,7-DIHIDRO-6-(METOXIMETIL)-INDAZOL-4(5H)-ONA (7).



Partiendo de la enaminona **6** y siguiendo el procedimiento anterior se obtuvo, tras 4 horas de reacción, un sólido blanco cristalino identificado como el compuesto **7** (70%).

P.F. = 98-100°C (Tolueno).

IR (film): ν_{\max} = 3200, 2926, 1662, 1510.

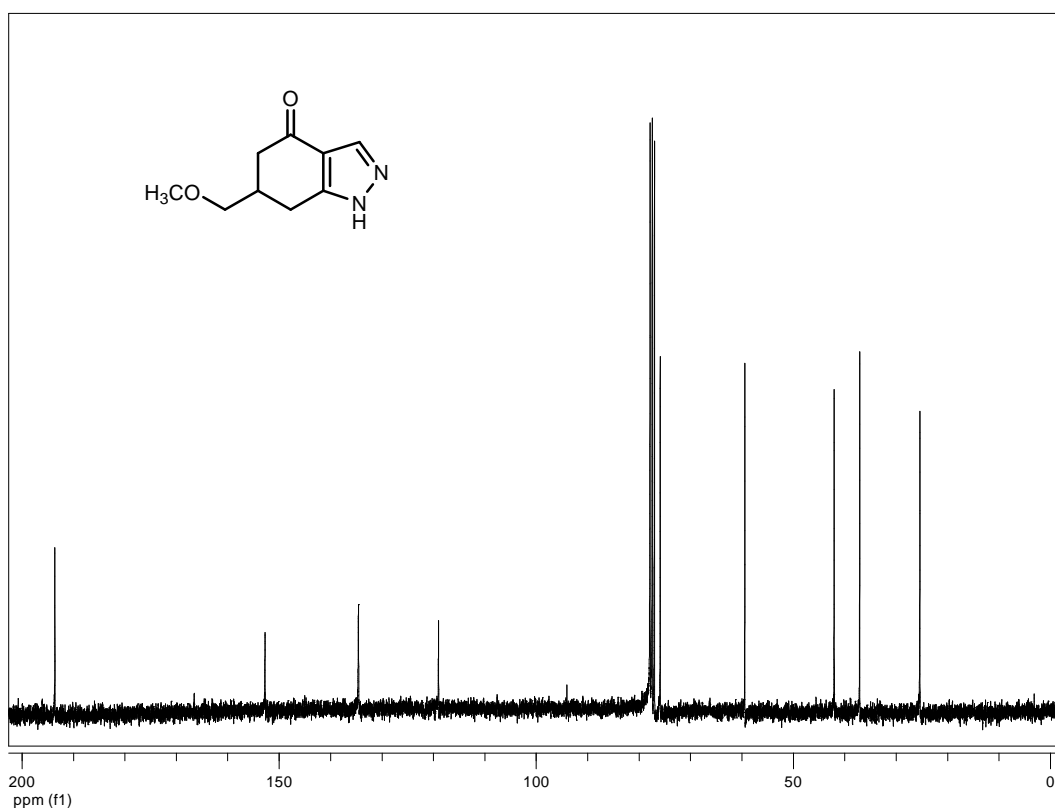
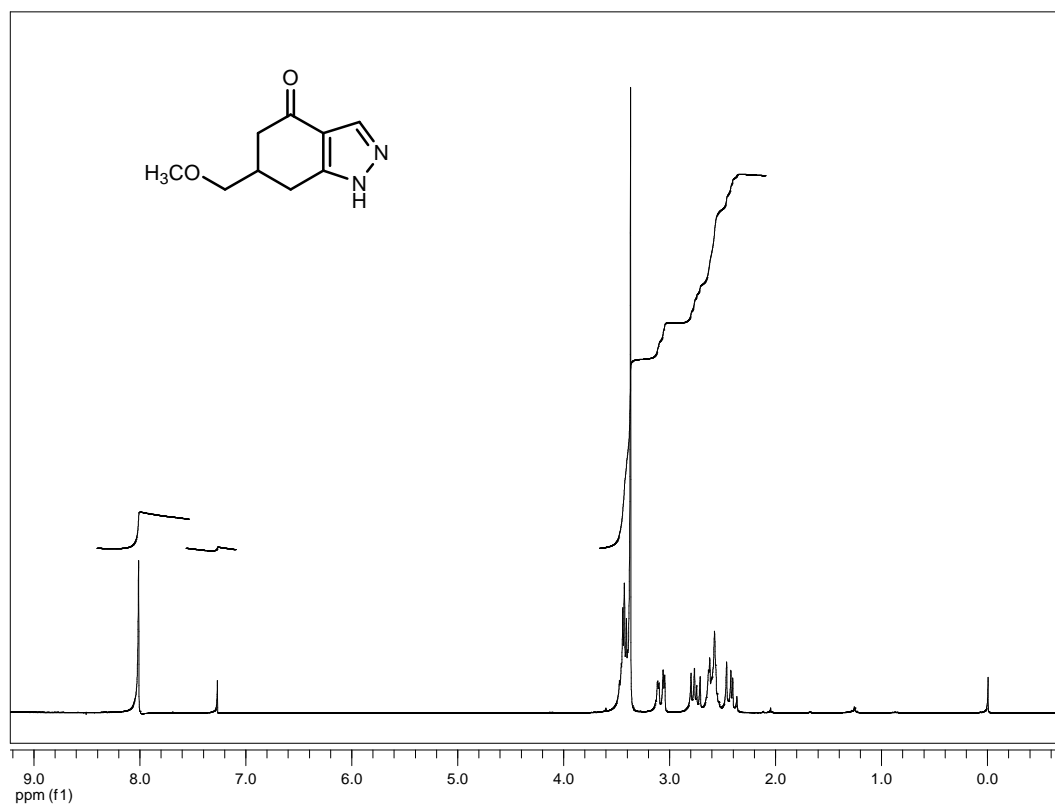
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8,00 (s, 1H, H_3), 3,46-3,39 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3,36 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,07 (dd, 1H, $J = 16,2$, $J = 4,3$, H_5), 2,75 (dd, 1H, $J = 16,1$, $J = 9,6$, H_5), 2,62-2,53 (m, 2H, H_6+H_7), 2,40 (dd, 1H, $J = 17,1$, $J = 11,8$, H_7).

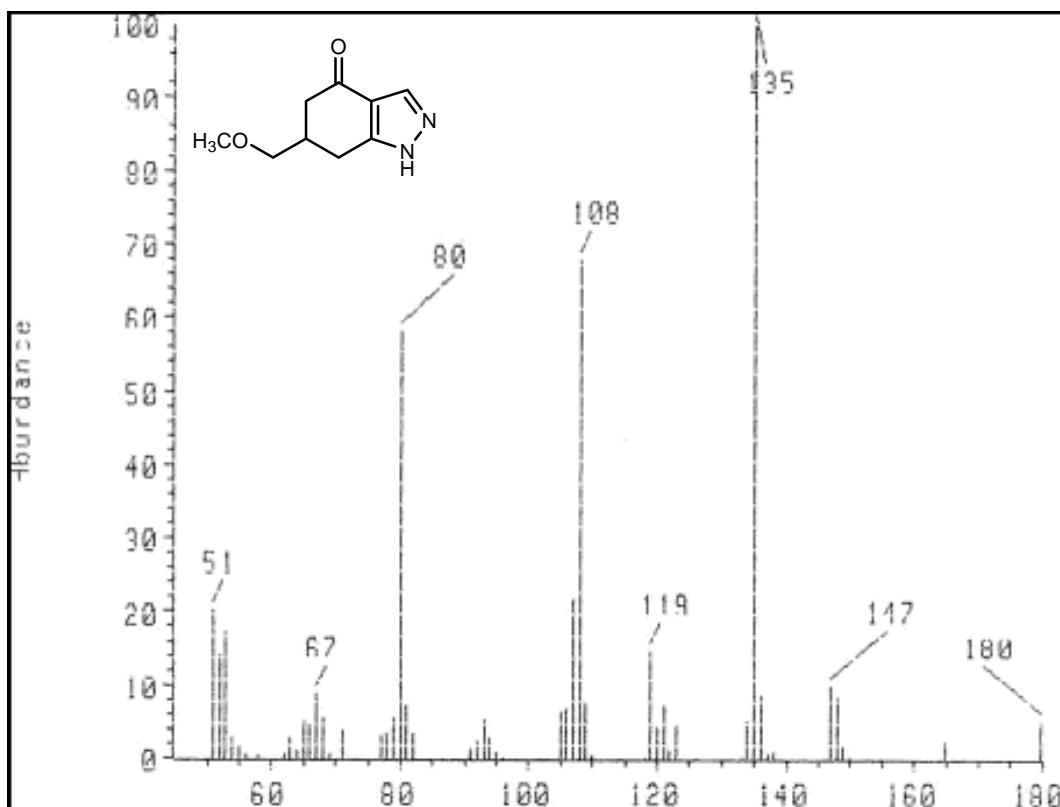
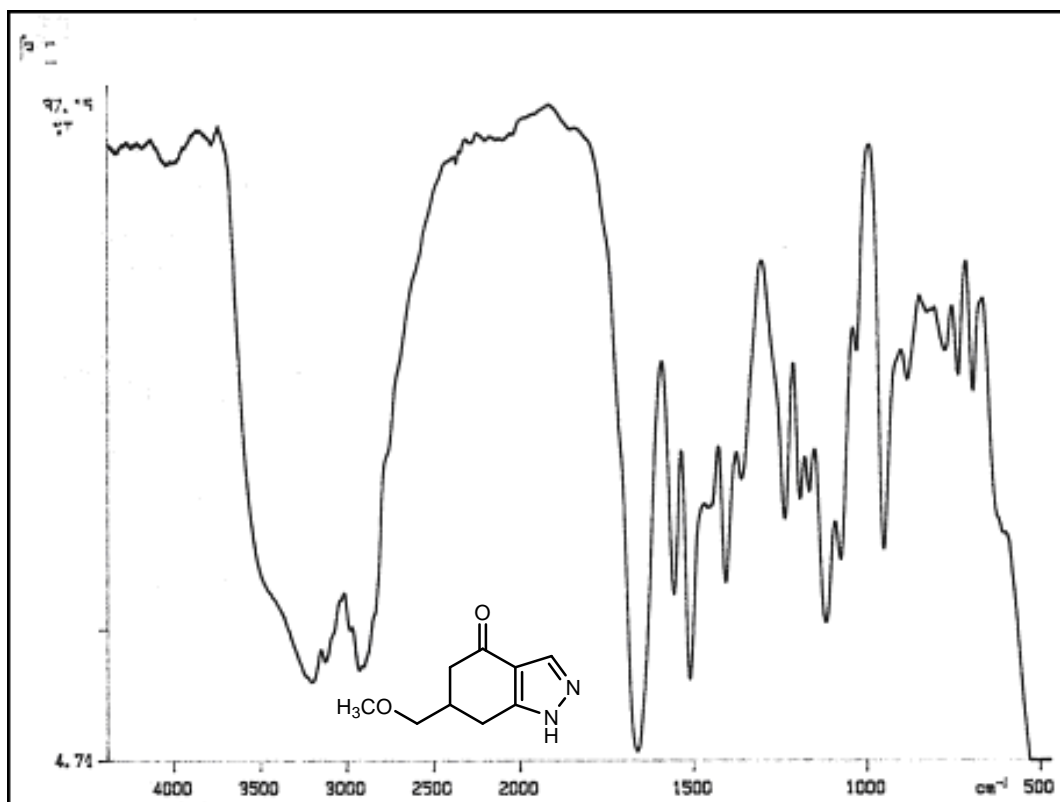
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO): δ = 13,25 y 13,16 (s.a., 2H, NH-7a y NH-7b), 8,18 (s, 1H, $\text{H}_3\text{-7a}$), 7,73 (s, 1H, $\text{H}_3\text{-7b}$), 3,24 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 3,08-2,89 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 2,83-2,24 (m, 5H, $2\text{H}_5+2\text{H}_6+2\text{H}_7$).

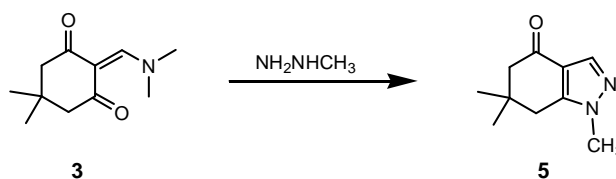
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 193,6 (CO), 152,7 (C_{7a}), 134,6 (C_3), 119,0 (C_{3a}), 75,9 ($\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), 59,1 (OCH_3), 42,0 (C_5), 37,1 (C_6), 25,4 (C_7).

EMIE: m/z = 180 (M^+ , 5), 148 (8), 135 (100).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C: 59,98; H: 6,71; N: 15,54. Encontrado: C: 59,92; H: 6,83; N: 15,45.





4.2.2.3. 6,7-DIHIDRO-1,6,6-TRIMETIL-1*H*-INDAZOL-4(5*H*)-ONA (5).

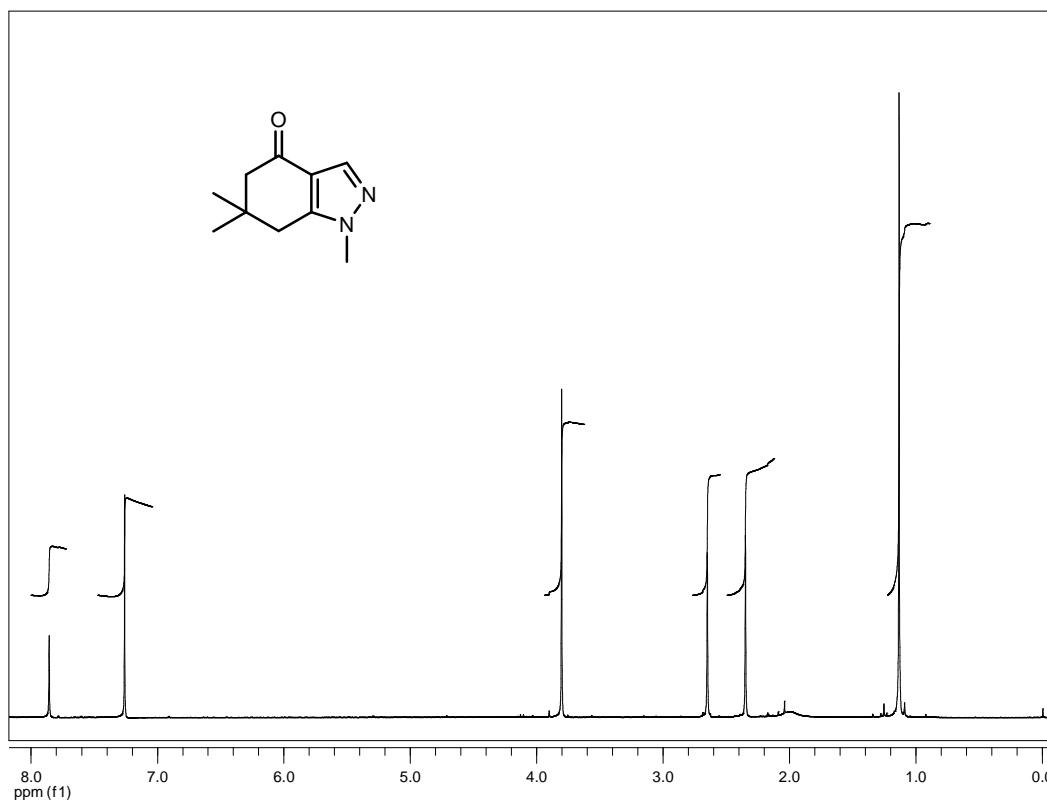
A una disolución de la enaminona **3** (0,50 g; 2,56 mmol) en metanol (5 mL) fue añadida, en frío y muy lentamente, otra disolución de metilhidrazina (0,14 mL; 2,56 mmol) también en metanol (3 mL). Finalizada la adición, la reacción fue calentada a reflujo durante dos horas y media, tras lo cual, fue concentrada a vacío y el sólido resultante purificado por cromatografía en columna (AcOEt). Se obtuvo un sólido blanco cristalino identificado como la indazolona **5** (0,34 g; 75%).

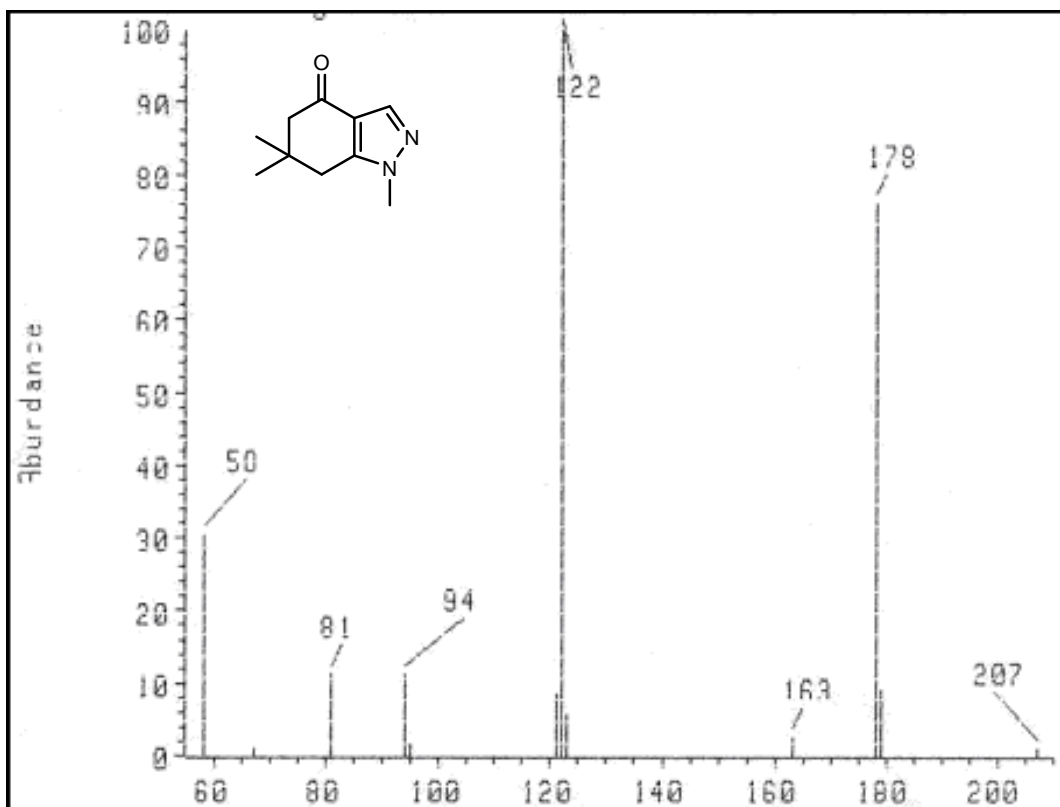
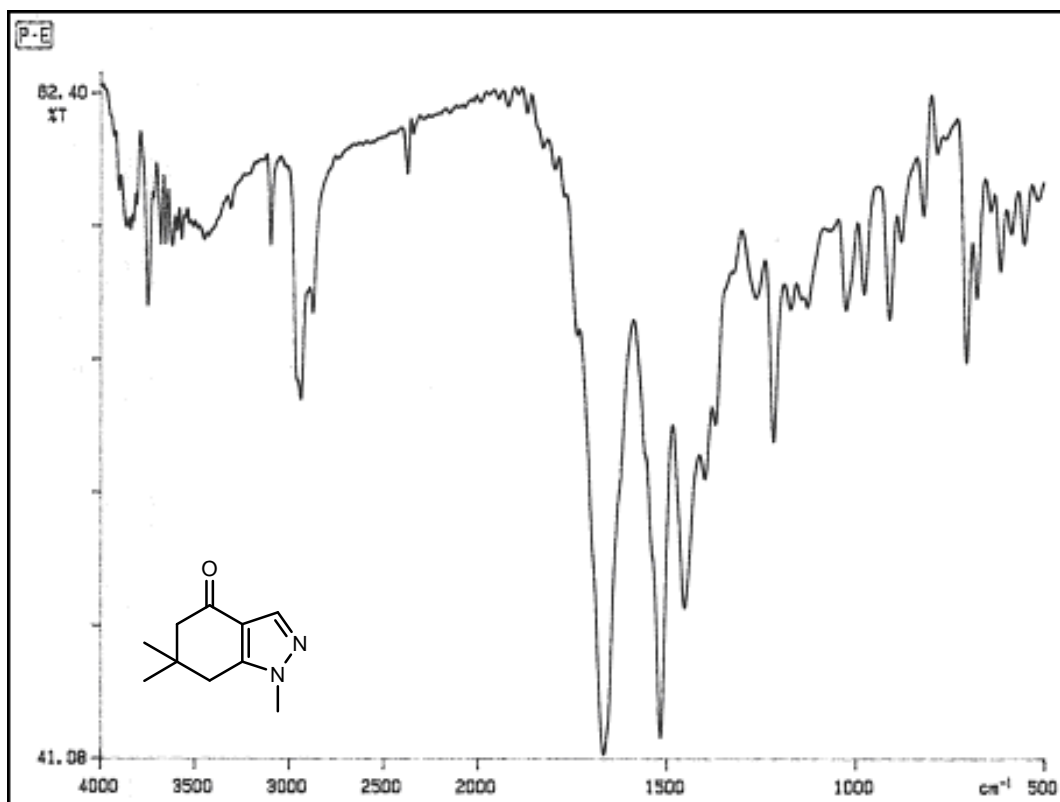
P.F. = 73-74°C (Et₂O).

IR (film): ν_{\max} = 2934, 1666, 1516.

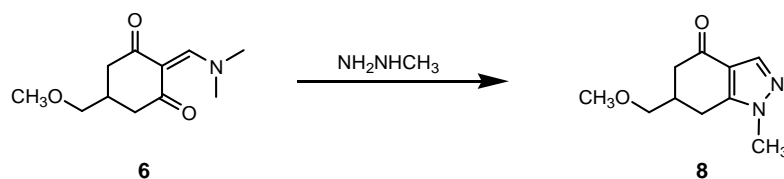
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,86 (s, 1H, H₃), 3,80 (s, 3H, -NCH₃), 2,65 (s, 2H, H₅), 2,35 (s, 2H, H₇), 1,13 (s, 6H, 2CH₃).

EMIE: m/z = 178 (M⁺, 76), 122 (100).





4.2.2.4. 6,7-DIHIDRO-6-(METOXIMETIL)-1-METIL-1H-INDAZOL-4(5H)-ONA (8).



Seguendo el procedimiento antes descrito, a partir de la enaminona **6** se obtuvo la indazolona **8** (70%) como un sólido blanco cristalino.

P.F. = 92-93°C (i-PrOH).

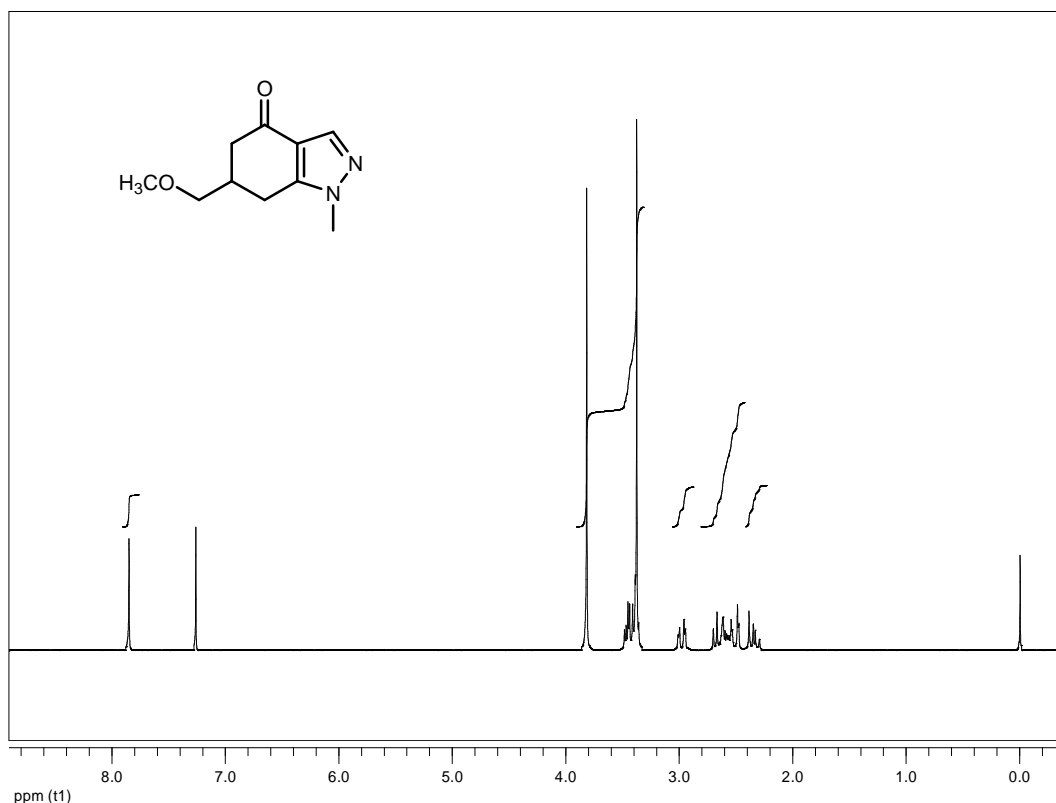
IR (film): ν_{\max} = 2923, 1663, 1518, 1451, 1116.

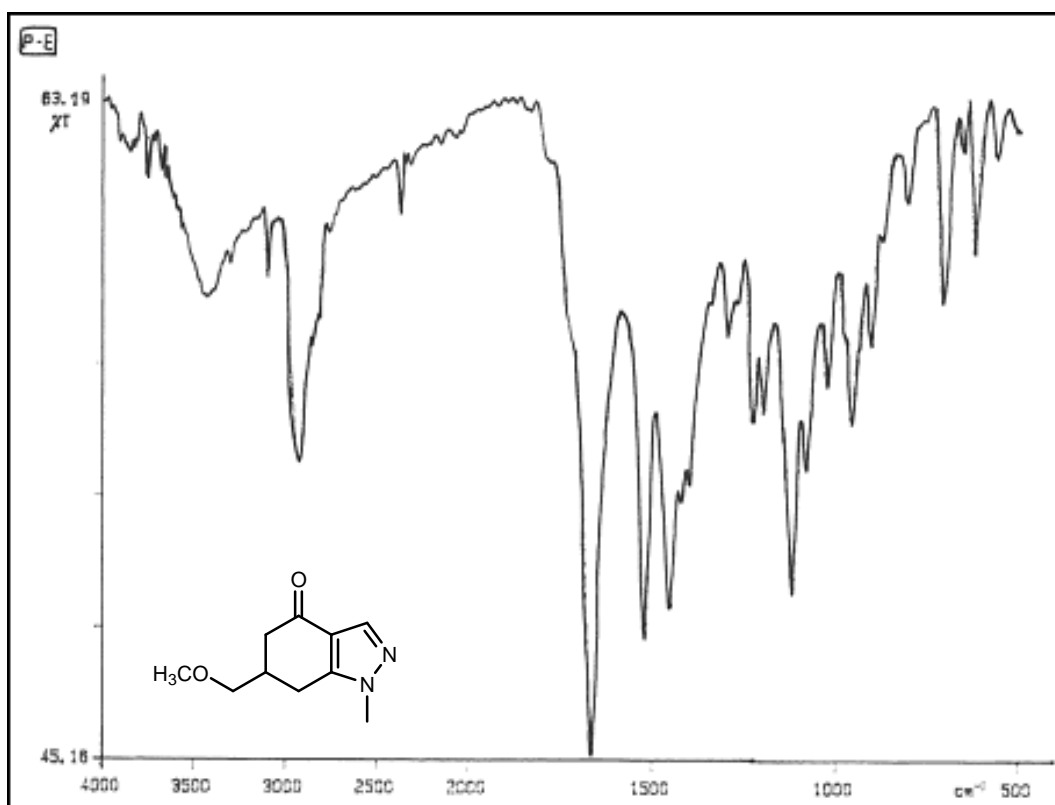
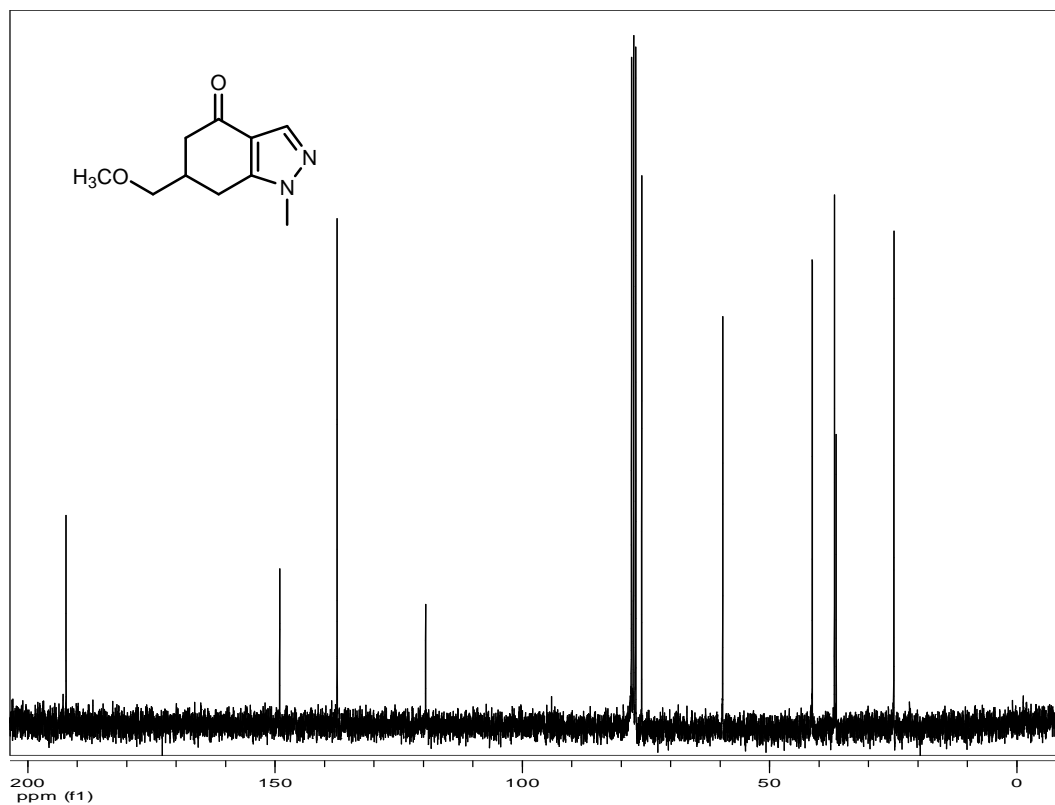
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,85 (s, 1H, H₃), 3,81 (s, 3H, -NCH₃), 3,48-3,36 (m, 2H, -CH₂OCH₃), 3,37 (s, 3H, -OCH₃), 2,98 (dd, 1H, J = 15,1, J = 3,6, H₅), 2,70-2,56 (m, 2H, H₅+H₆), 2,51 (dd, 1H, J = 16,9, J = 3,1, H₇), 2,34 (dd, 1H, J = 16,5, J = 11,3, H₇).

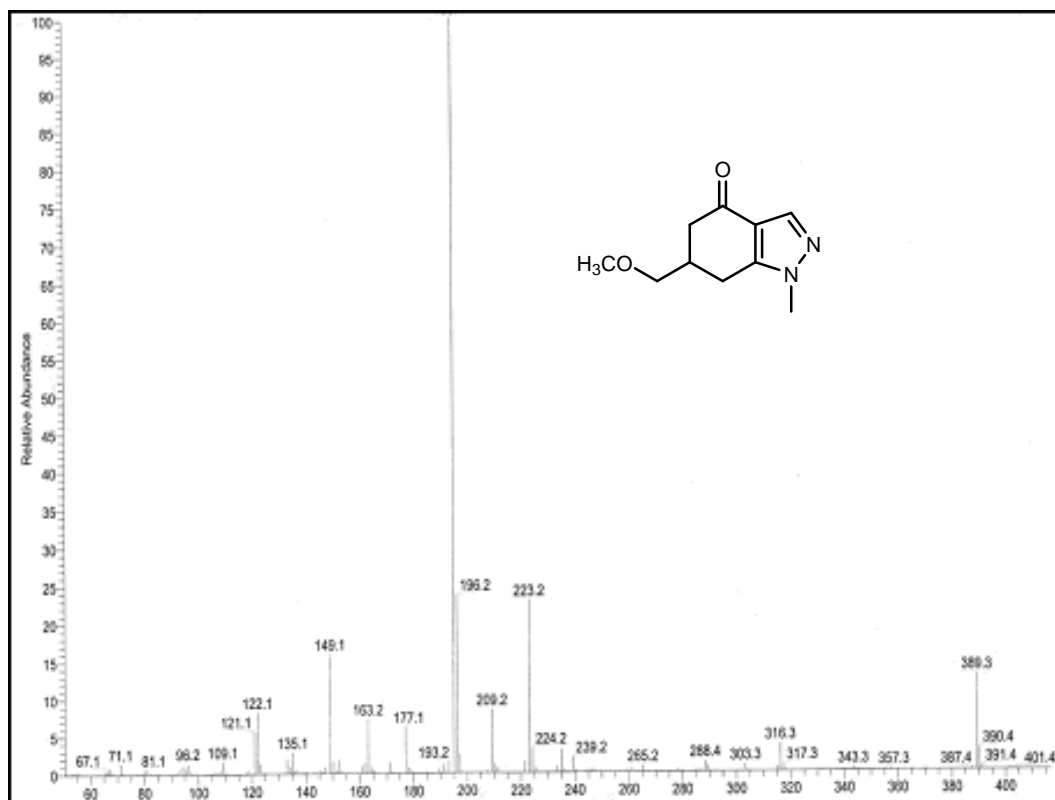
^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 192,2 (CO), 149,0 (C_{7a}), 137,4 (C₃), 119,5 (C_{3a}), 75,8 (CH₂-OCH₃), 59,4 (OCH₃), 41,3 (C₅), 36,9 (CH₃), 36,5 (C₆), 24,8 (C₇).

EMIQ: m/z = 389 ($[\text{MH}]^+$, 16), 195 (M^+ , 100), 163 (8), 149 (16).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \frac{1}{12}\text{H}_2\text{O}$: C: 61,36; H: 7,30; N: 14,31. Encontrado: C: 61,55; H: 7,55; N: 14,31.

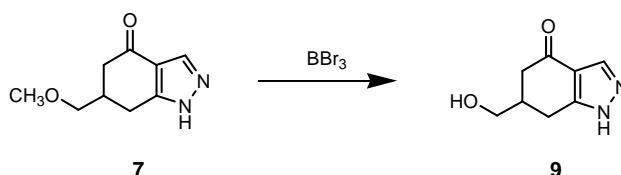






4.2.3. OBTENCIÓN DE LOS ALCOHOLES 9 Y 10 POR HIDRÓLISIS DE LOS METILÉTERES 7 Y 8

4.2.3.1. 6,7-DIHIDRO-6-(HIDROXIMETIL)-1H-INDAZOL-4(5H)-ONA (9).



Sobre una disolución del pirazol **7** (0,30 g; 1,54 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (6 mL) se añadió una disolución 1M de BBr₃ en CH₂Cl₂ (1,85 mL; 1,85 mmol) a -40°C; la disolución resultante se agitó a -40°C durante 12 horas y posteriormente otras 12 horas a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se basificó con una disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH 8 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 3 mL) y AcOEt (6 x 3 mL). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (tolueno:acetona, 1:2) obteniéndose el bromoderivado **11** (8%) como un aceite marrón (R_f = 0,7) y el alcohol **9** (0,22 g; 81%) como un sólido cristalino de color blanco (R_f = 0,2)²⁶³.

6,7-Dihidro-6-(hidroximetil)-1H-indazol-4(5H)-ona (9):

P.F. = 159-160°C (i-PrOH).

IR (film): ν_{\max} = 3264, 1685, 1042.

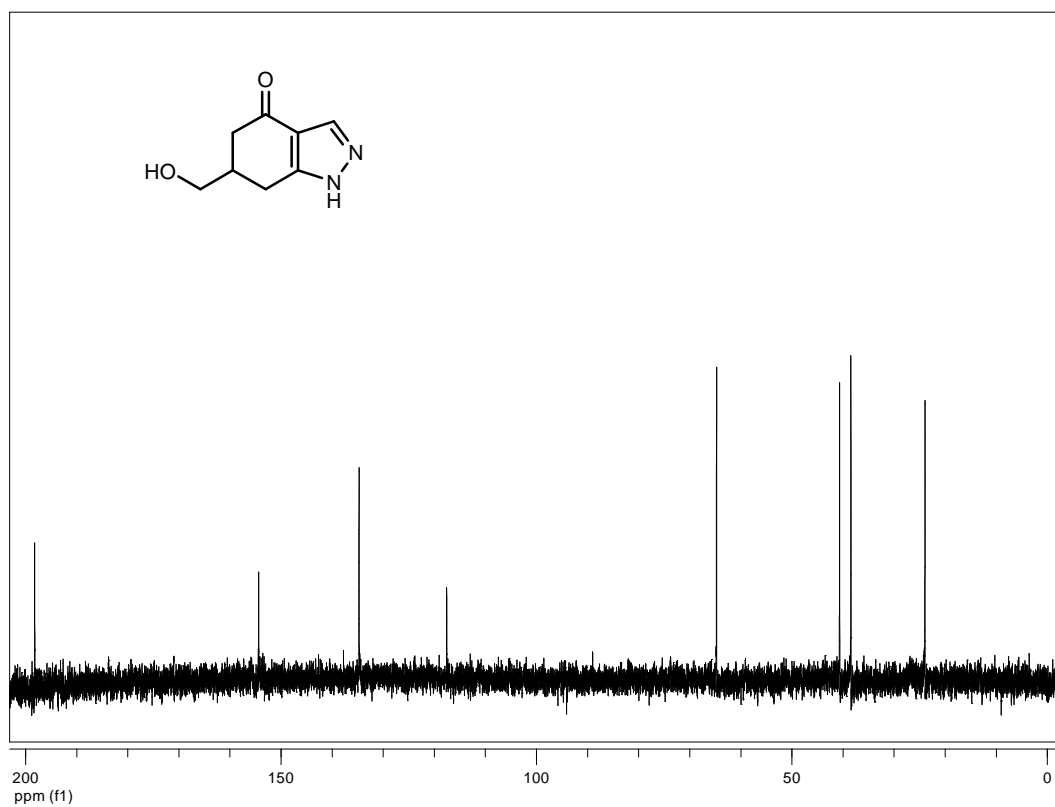
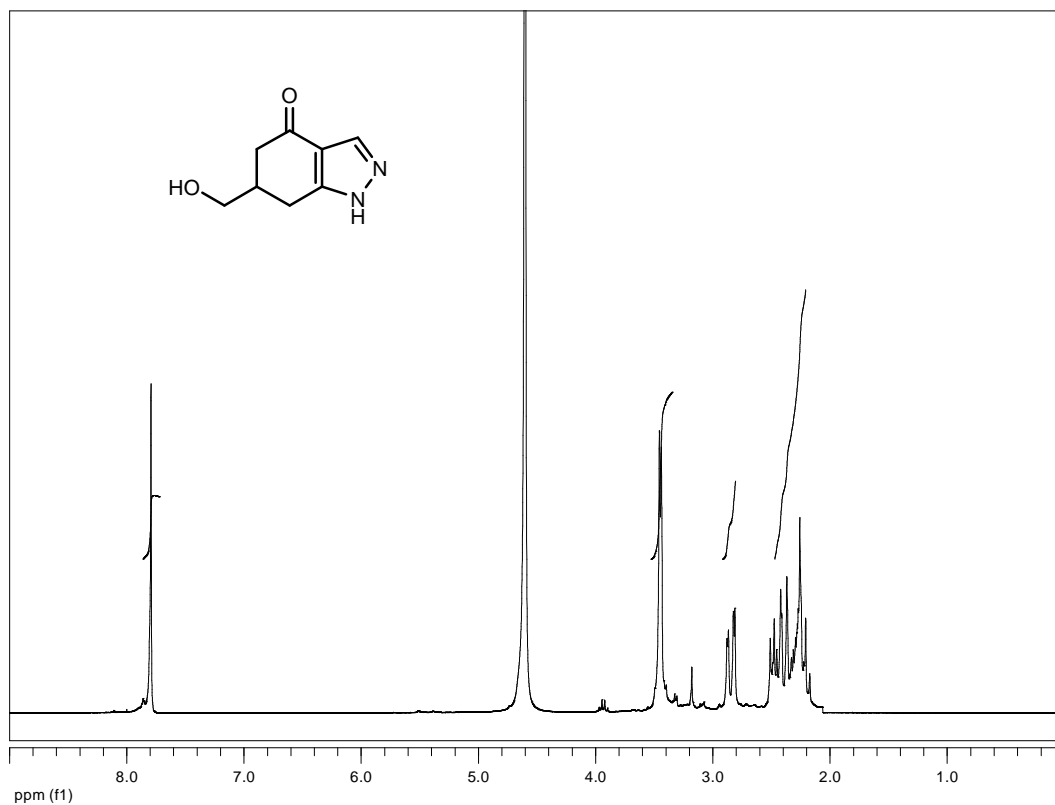
¹H-RMN (D₂O): δ = 7,79 (s, 1H, H₃), 3,56-3,40 (m, 2H, -CH₂OH), 2,85 (dd, 1H, *J* = 16,5, *J* = 3,8, H₅), 2,49 (dd, 1H, *J* = 6,8, *J* = 3,5, H₅), 2,42-2,17 (m, 3H, H₆+2H₇).

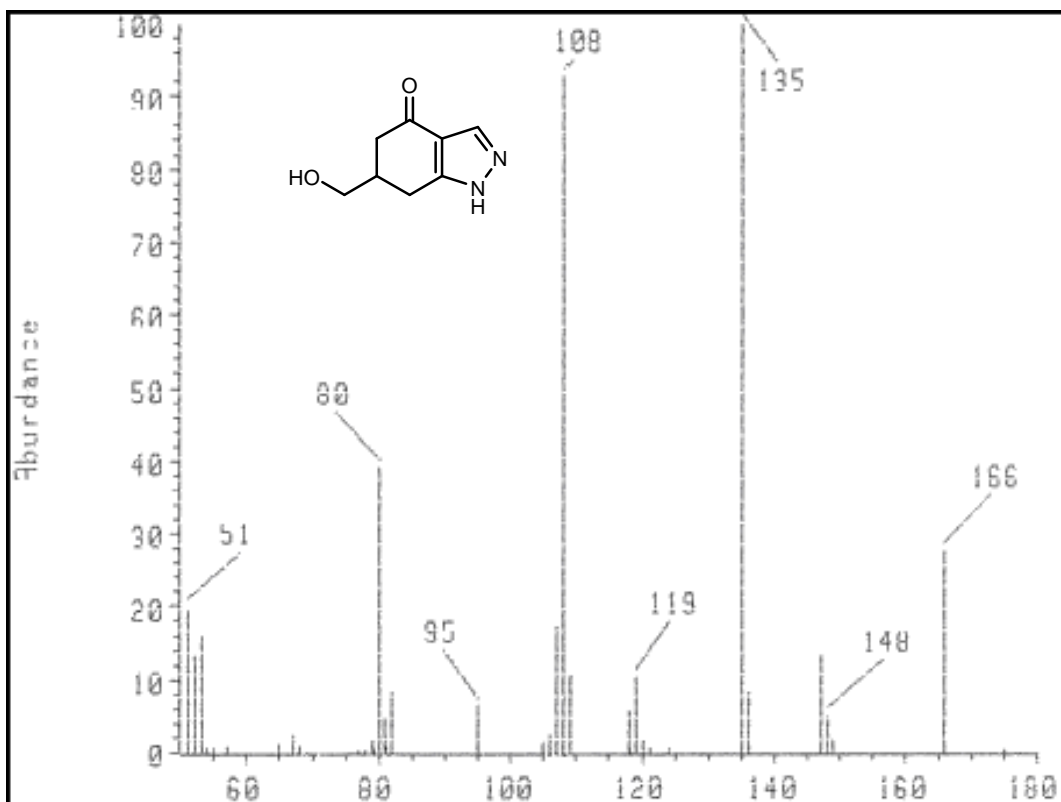
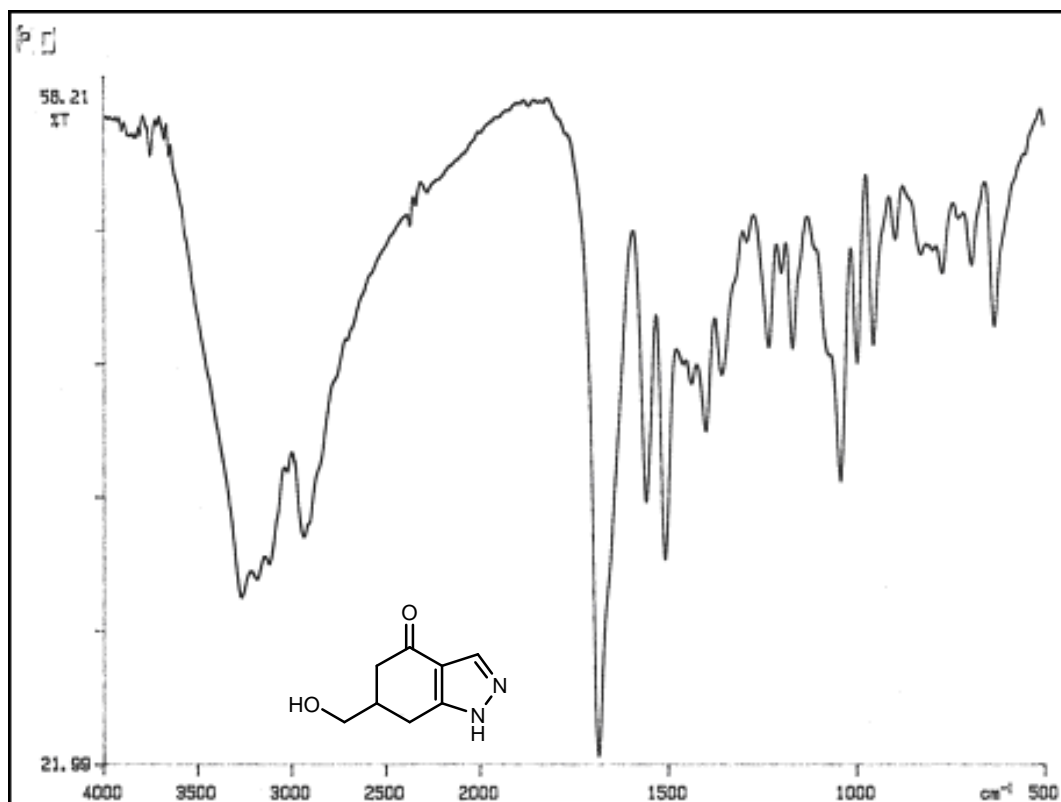
¹³C-RMN (D₂O): δ = 198,3 (CO), 154,5 (C_{7a}), 134,8 (C₃), 117,6 (C_{3a}), 64,8 (CH₂OH), 40,7 (C₅), 38,5 (C₆), 24,0 (C₇).

EMIE: *m/z* = 166 (M⁺, 28), 149 (5), 135 (100).

Análisis elemental: calculado para C₈H₁₀N₂O₂·¹/₁₀C₄H₈O₂·¹/₃H₂O: C: 55,65; H: 6,39; N: 15,45. Encontrado: C: 55,65; H: 6,26; N: 15,60.

²⁶³ La adición de unas gotas de ácido trifluoroacético a la muestra del compuesto **5** en CDCl₃ del tubo de ¹H-RMN, obtuvimos el 2,2,2-trifluoroacetato de (4,5,6,7-tetrahidro-4-oxo-1H-indazol-6-il)metilo como un sólido blanco. P.F. = 144-145°C. ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8,34 (s, 1H, H₃), 4,52-4,42 (m, 2H, -CH₂-OCOCF₃), 3,36 (d, 1H, H₅), 2,99-2,83 (m, 3H, H₆+H₇+H₅), 2,65-2,60 (m, 1H, H₇).





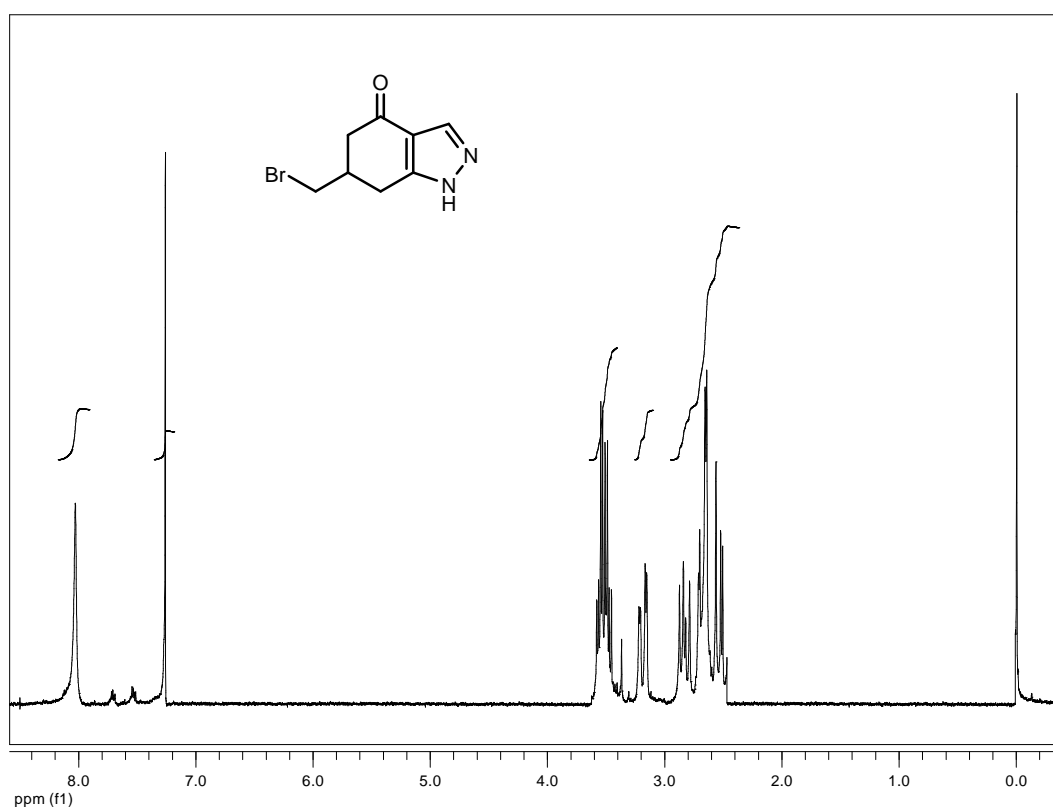
6-(Bromometil)-6,7-dihidro-1H-indazol-4(5H)-ona (11):

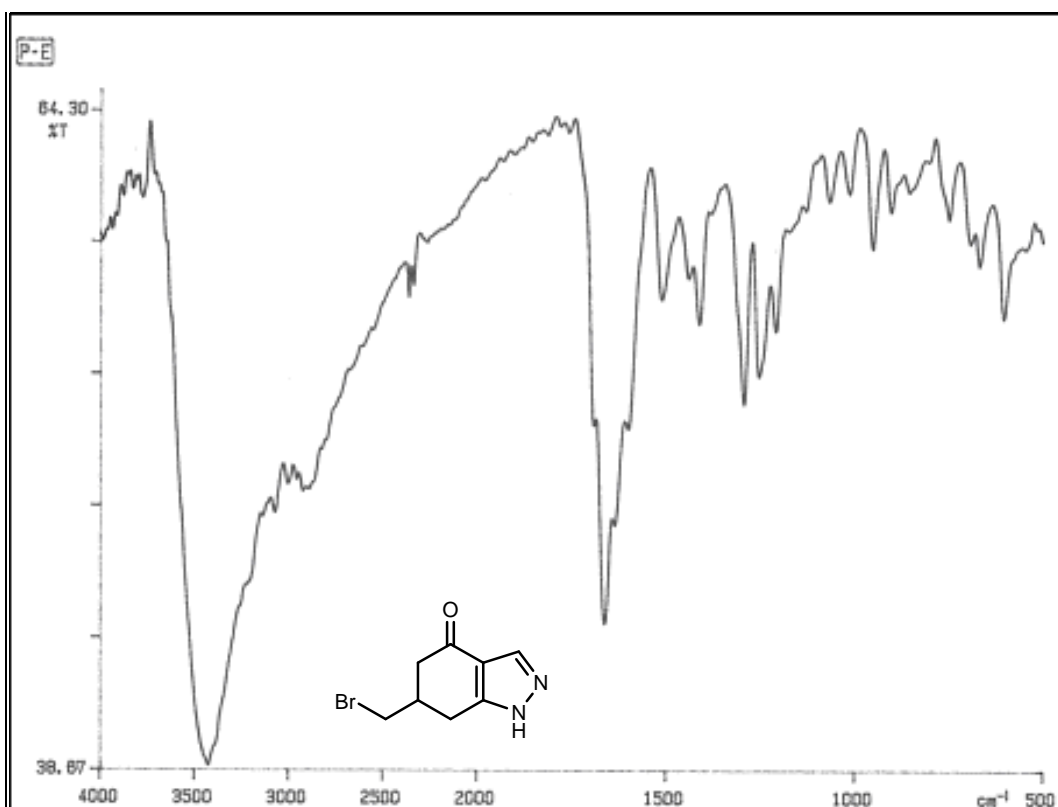
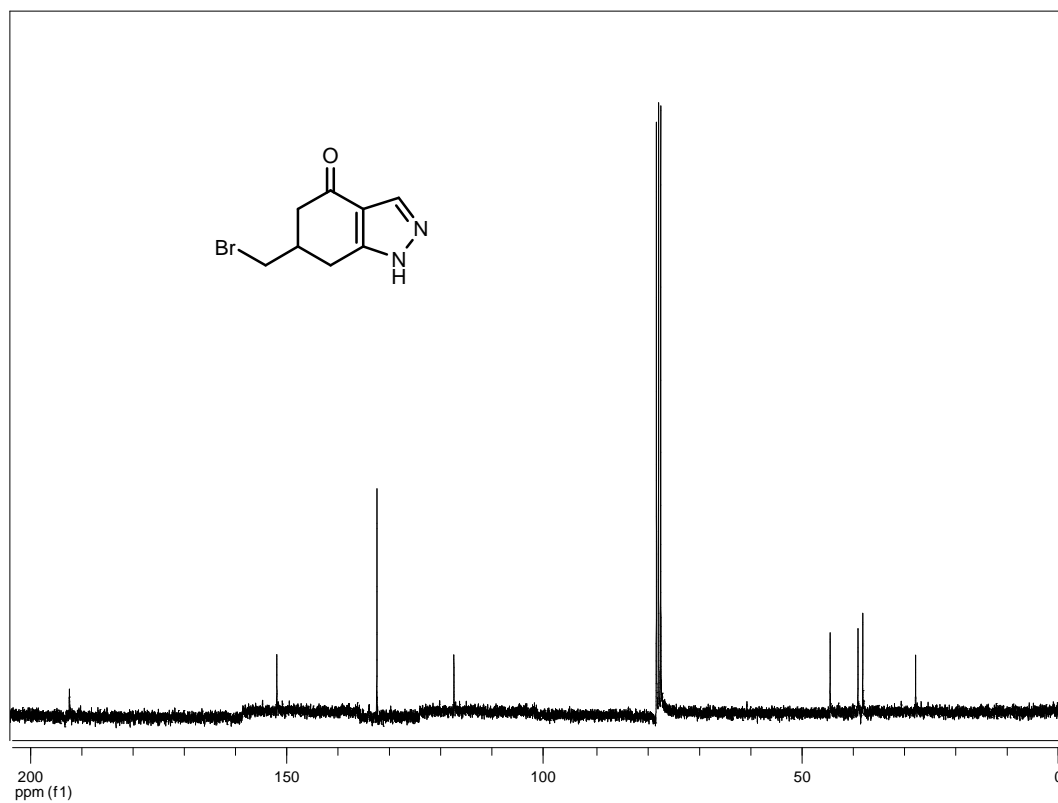
IR (film): ν_{\max} = 3422, 1661, 1292.

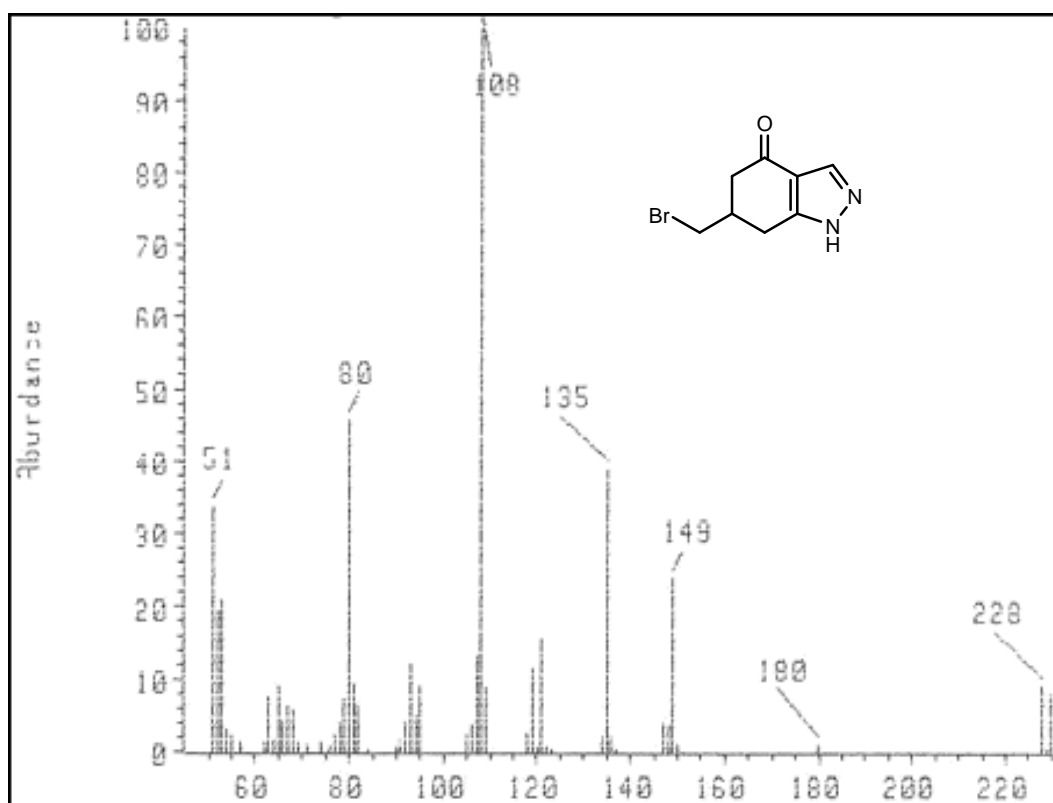
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8,03 (s, 1H, H₃), 3,58-3,45 (m, 2H, -CH₂Br), 3,19 (dd, 1H, J = 16,0, J = 3,9, H₅), 2,83 (dd, 1H, J = 15,9, J = 10,0, H₅), 2,71-2,64 (m, 2H, H₆+H₇), 2,61-2,46 (m, 1H, H₇).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 192,5 (CO), 152,3 (C_{7a}), 132,53 (C₃), 117,1 (C_{3a}), 43,9 (CH₂Br), 38,5 (C₆), 37,6 (C₅), 27,3 (C₇).

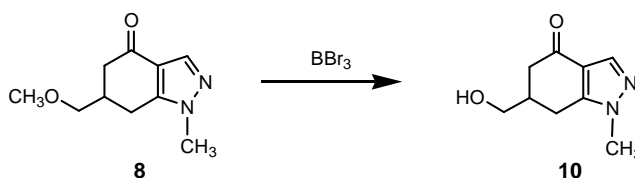
EMIE: m/z = 230 ($[\text{M}+2]^+$, 8), 228 (M^+ , 10), 149 (24), 135 (38), 108 (100).







4.2.3.2. 6,7-DIHI-DRO-6-(HIDROXIMETIL)-1-METIL-1H-INDAZOL-4(5H)-ONA (10).



El procedimiento para su obtención fue el mismo que el descrito en apartado 4.2.3.1. El residuo se purificó por cromatografía en columna (tolueno:acetona, 1:2), obteniéndose el alcohol **10** (40%) como un sólido cristalino de color beige.

P.F. = 109-110°C (i-PrOH).

IR (film): ν_{\max} = 3406, 1656, 1514.

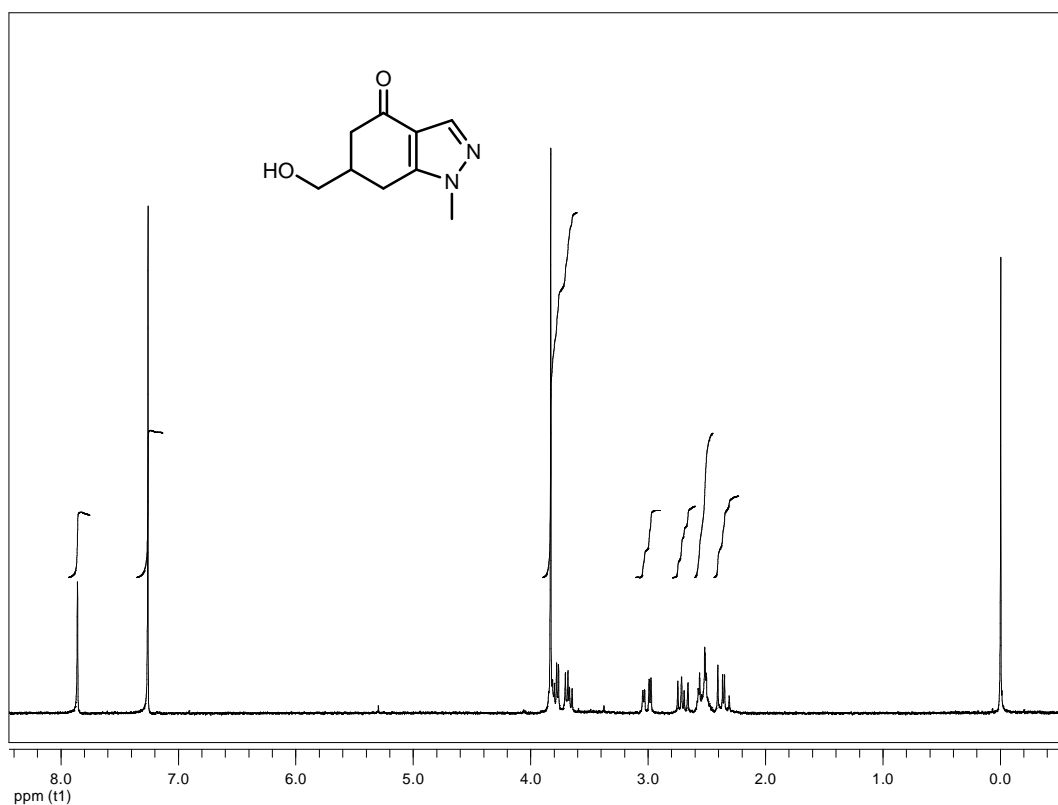
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,86 (s, 1H, H_3), 3,83 (s, 3H, H_1), 3,79 (dd, 1H, J = 10,7, J = 4,8, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3,67 (dd, 1H, J = 10,5, J = 6,7, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3,01 (dd, 1H, J = 16,3, J = 4,7, H_5), 2,70 (dd, 1H, J = 16,3, J = 9,5, H_5), 2,57-2,50 (m, 2H, H_6+H_7), 2,36 (dd, 1H, J = 16,9, J = 12,0, H_7).

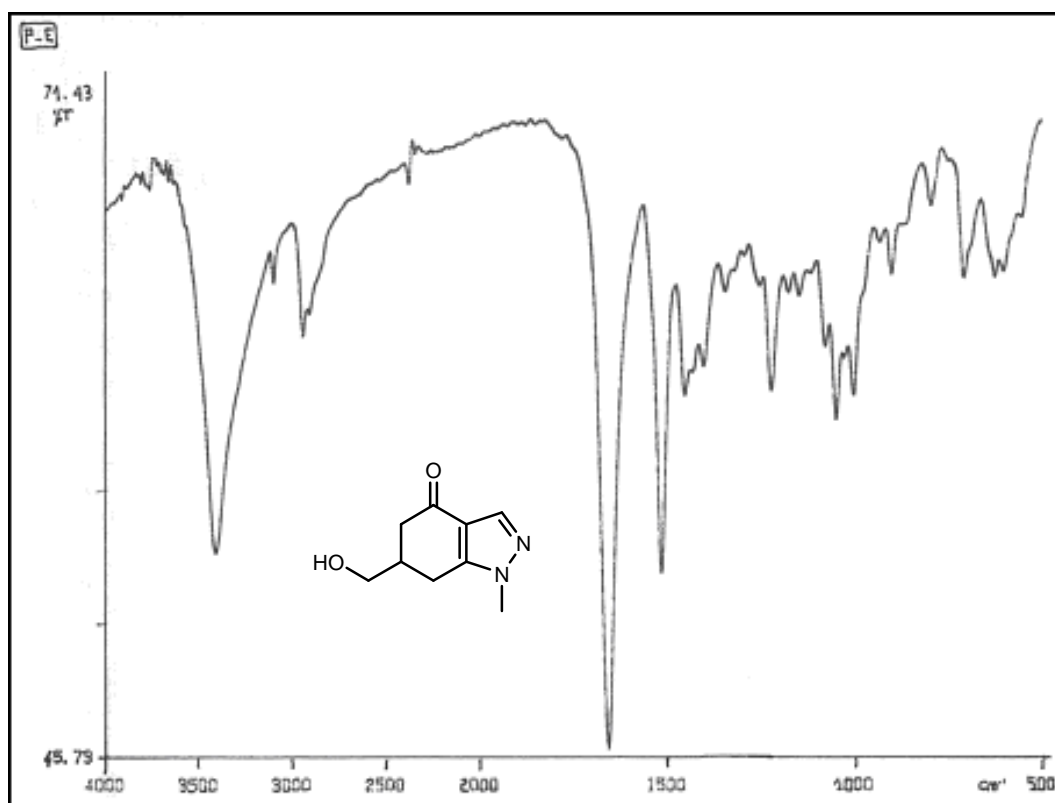
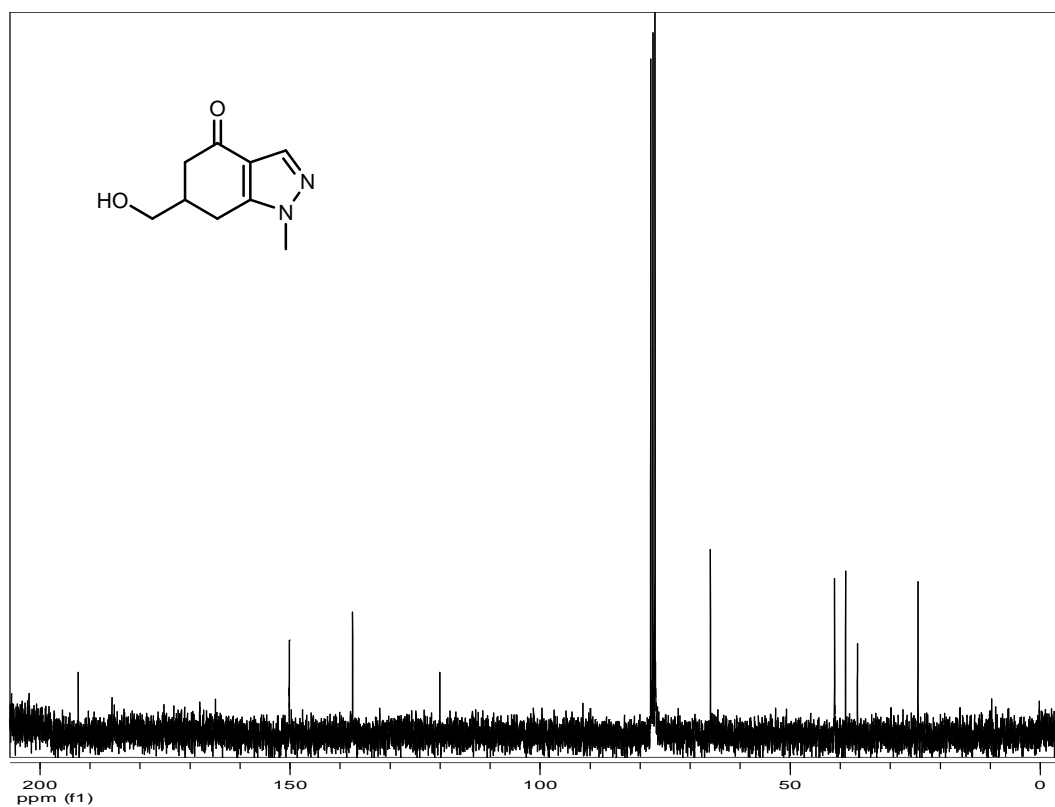
Parte Experimental

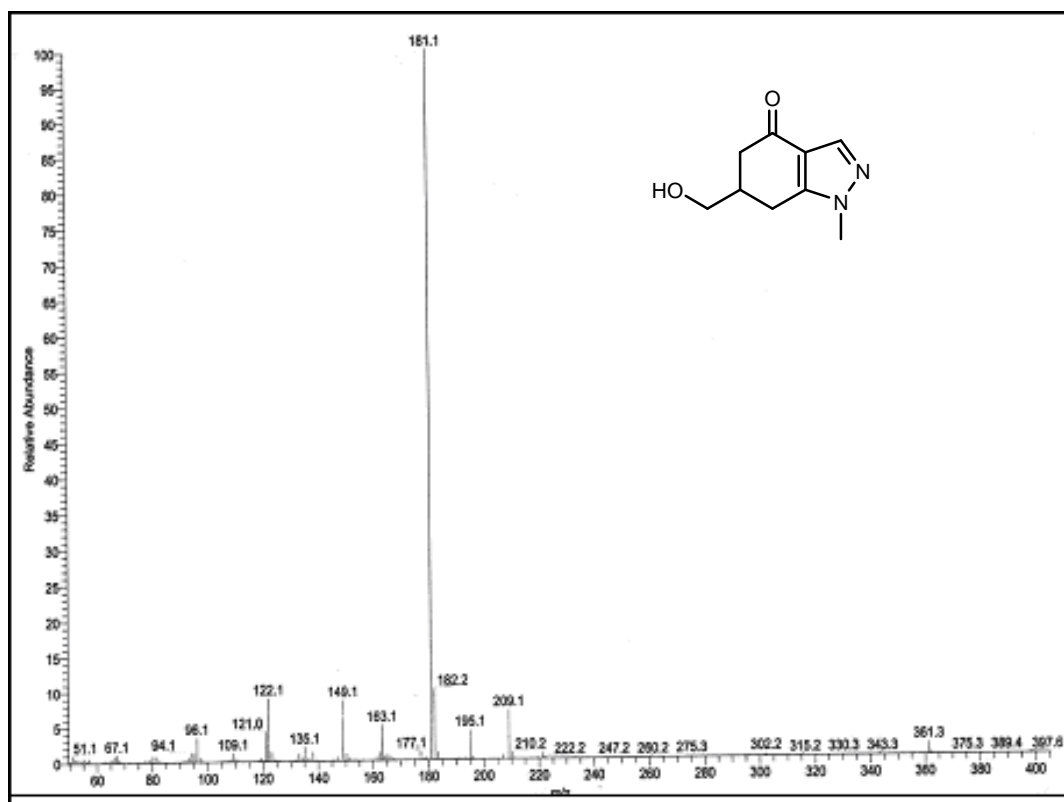
^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta = 192,6$ (CO), $149,2$ (C_{7a}), $137,4$ (C_3), $119,5$ (C_{3a}), $65,8$ (CH_2OH), $41,1$ (C_5), $38,9$ (CH_3), $36,5$ (C_6), $24,4$ (C_7).

EMIQ: $m/z = 181$ ($[\text{MH}]^+$, 100), 163 (5), 149 (10).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \frac{2}{7}\text{CH}_3\text{COCH}_3 \cdot \frac{1}{7}\text{H}_2\text{O}$: C: 59,38; H: 7,08; N: 14,05. Encontrado: C: 59,51; H: 7,04; N: 13,96.

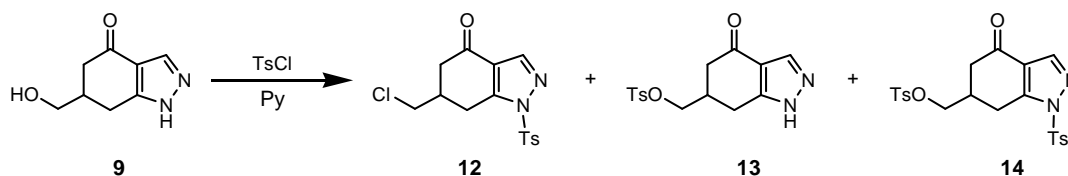






4.2.4. TOSILACIÓN DE LOS ALCOHOLES 9 Y 10

4.2.4.1. 6,7-DIHI-DRO-1-(TOSIL)-6-(TOSILOXIMETIL)-1H-INDAZOL-4(5H)-ONA (14).



A una disolución del alcohol **9** (0,11 g; 0,61 mmol) en piridina anhidra (5 mL) se añadió cloruro de tosilo (0,58 g; 3,05 mmol) a 0°C. Tras la adición, la reacción se dejó agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se vertió sobre una mezcla de agua/hielo (15 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (6 x 5 mL). Las fases orgánicas fueron secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas a vacío. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (AcOEt:Hex, 1:2) obteniéndose el cloroderivado **12** (12%) como un sólido blanco (R_f = 0,46), el tosionato **13** (12%), sólido blanco (R_f = 0,1), y el ditosionato **14** (44%) como un sólido blanco cristalino (R_f = 0,39).

Siguiendo el mismo procedimiento antes descrito, cuando se emplearon 7 equivalentes de cloruro de tosilo se obtuvo el cloruro **12** con un 9% de rendimiento y el ditosionato **14** con un 50%.

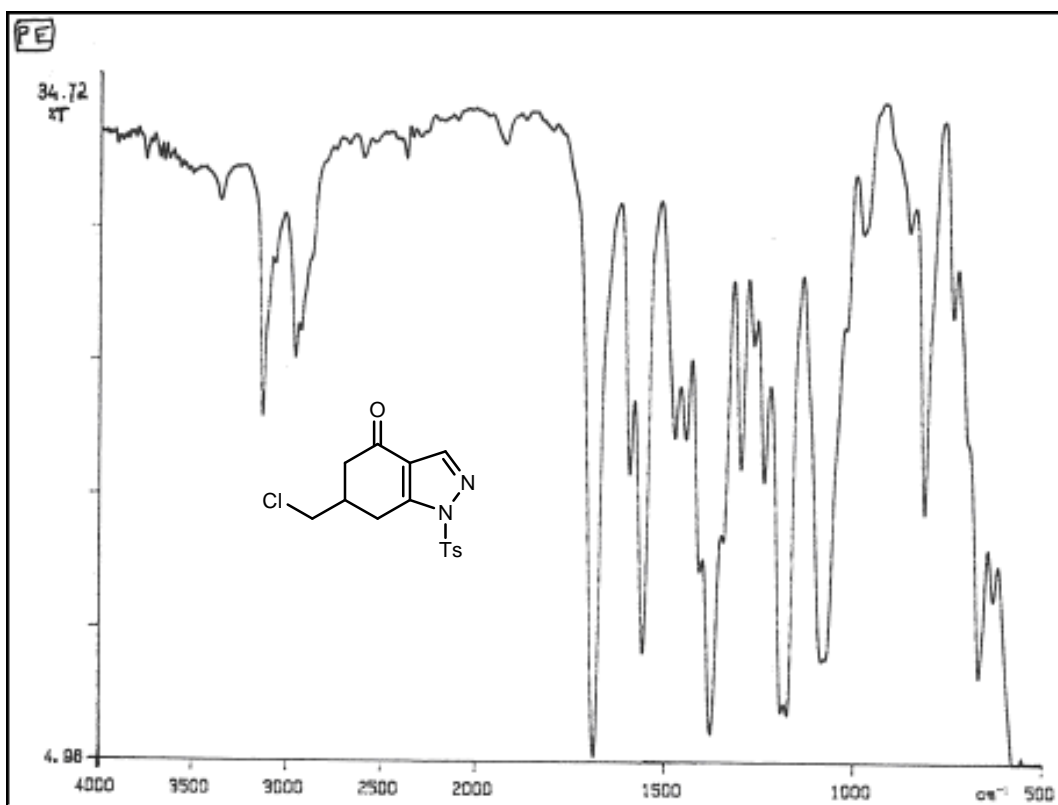
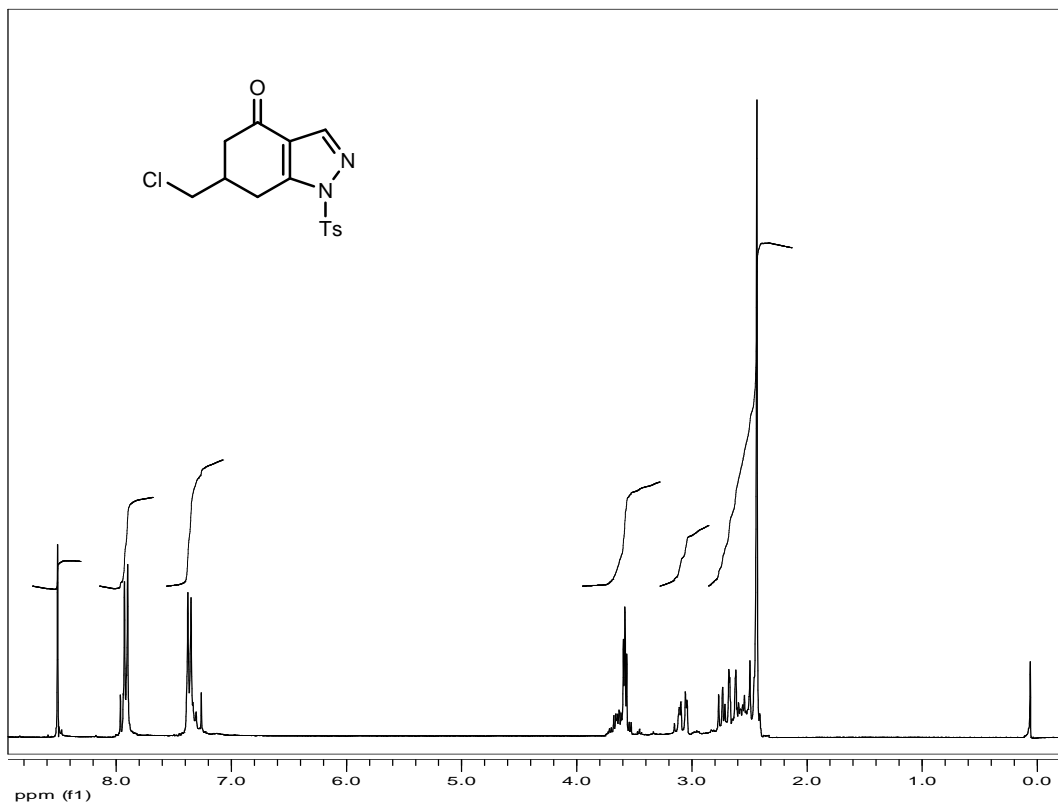
6-(Clorometil)-6,7-dihidro-1-tosil-1H-indazol-4(5H)-ona (**12**)

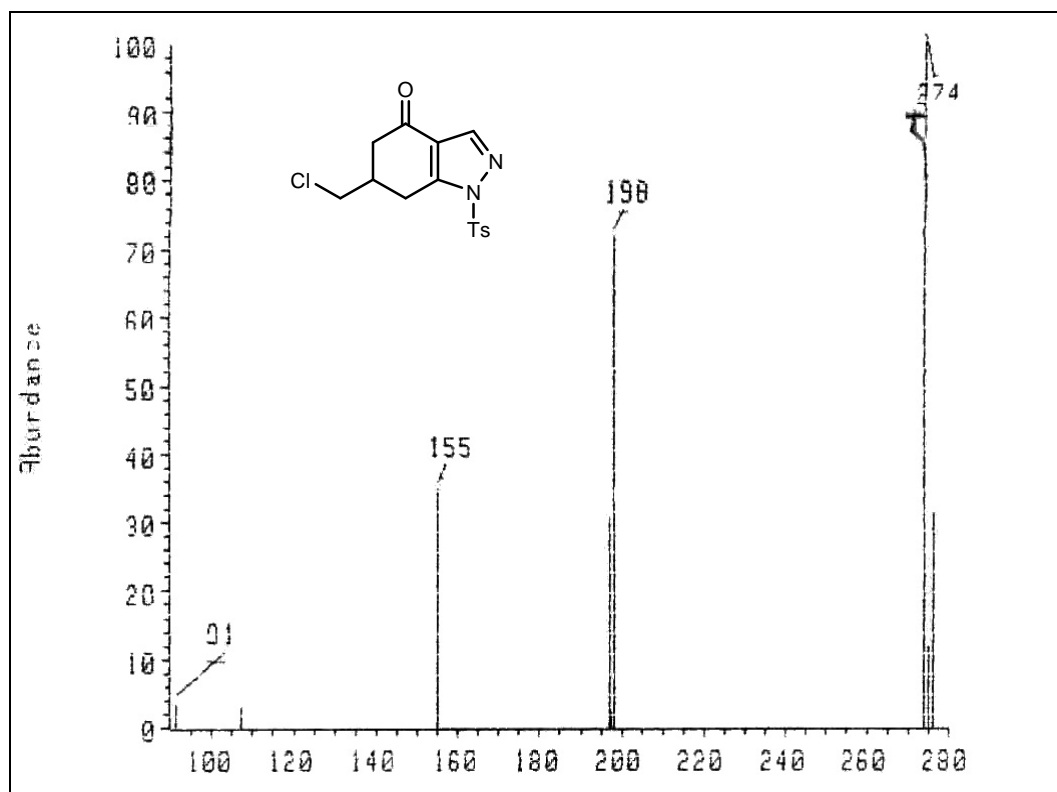
P.F. = 58,5-62,1°C.

IR (film): ν_{max} = 3128, 1686, 1557, 1175, 1084.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8,51 (s, 1H, H₃), 7,92 (dd, 2H, J = 8,4, J = 3,0, H₂+H₆ Ts), 7,34 (dd, 2H, J = 13,2, J = 8,3, H₃+H₅ Ts), 3,68-3,52 (m, 2H, -CH₂Cl), 3,08 (dd, 1H, J = 15,9, J = 4,1, H₅), 2,77-2,62 (m, 1H, H₅), 2,61-2,2,46 (m, 3H, H₆+2H₇), 2,43 (s, 3H, -CH₃).

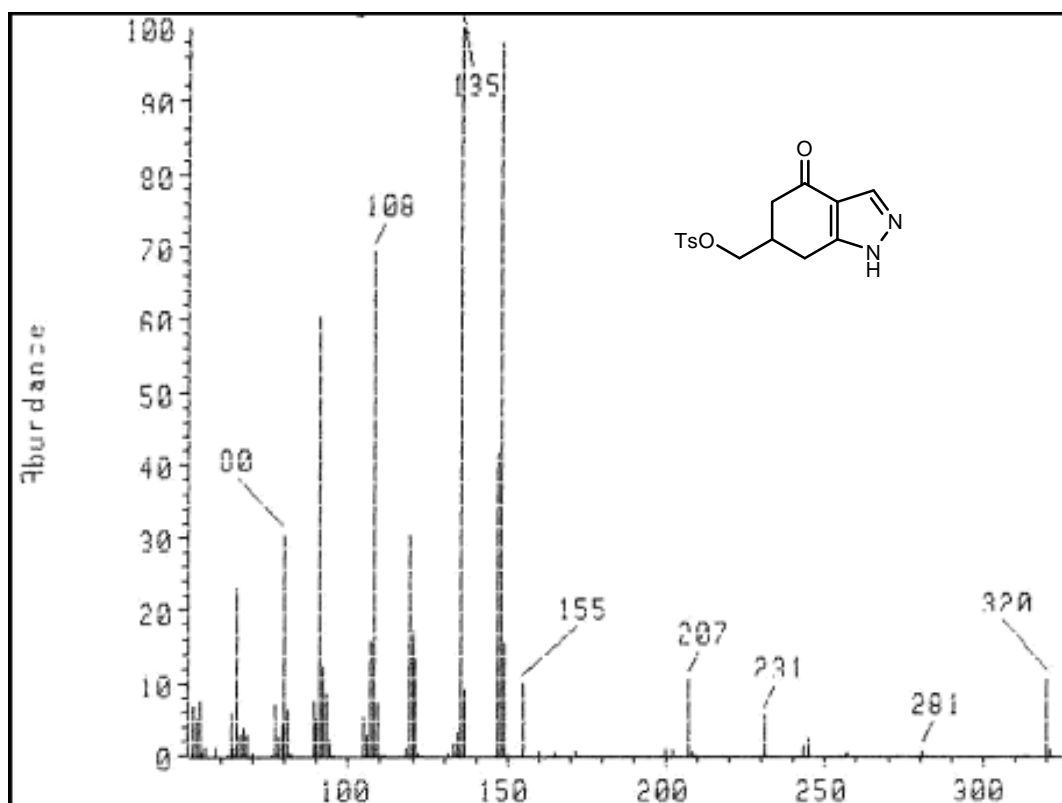
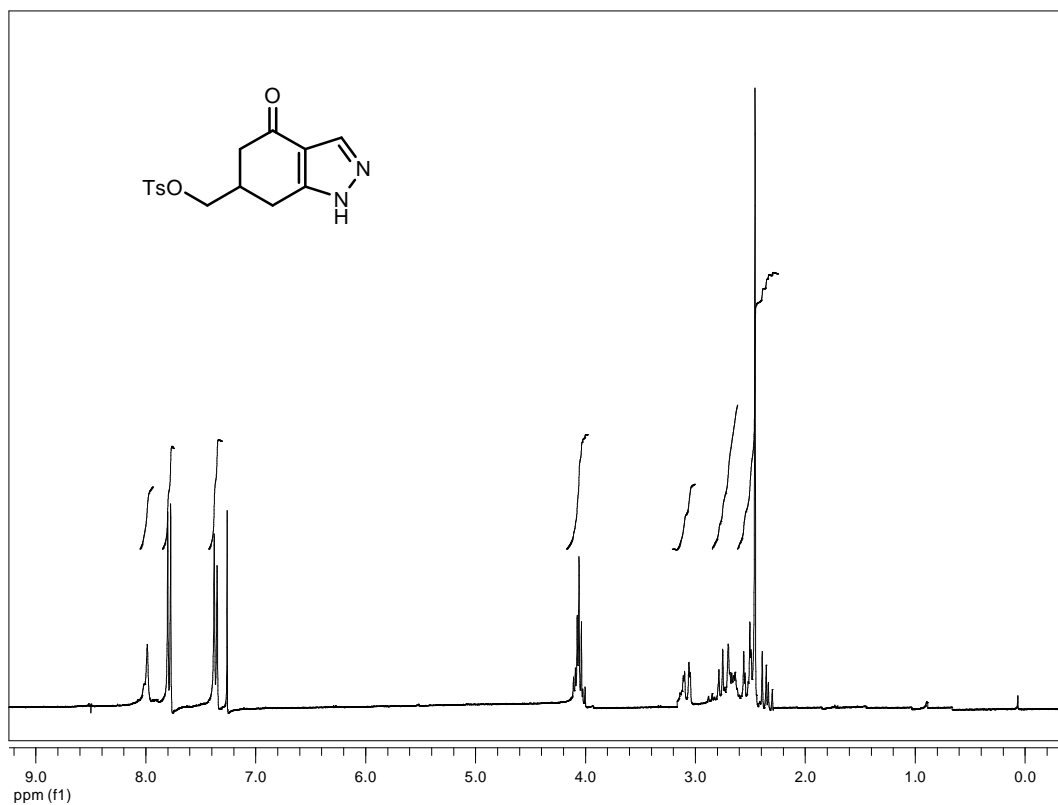
EMIE: m/z = 274 (100), 198 (72), 155 (34), 91(5).



**6,7-Dihidro-6-(tosiloximetil)-1H-indazol-4(5H)-ona (13)**

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,99 (s, 1H, H_3), 7,79 (d, 2H, J = 8,3, H_2+H_6 Ts), 7,36 (d, 2H, J = 8,2, H_3+H_5 Ts), 4,06 (ddd, 2H, J = 16,5, J = 6,3, J = 5,0, $-\text{CH}_2\text{OTs}-$), 3,08 (dd, 1H, J = 15,4, J = 3,5, H_5), 2,78-2,49 (m, 2H, H_5+H_6), 2,46 (s, 3H, CH_3), 2,35 (dd, 2H, J = 16,7, J = 11,1, 2H_7).

EMIE: m/z = 320 (M^+ , 11), 155 (10), 149 (98), 135 (100), 108 (69).



6,7-Dihidro-1-(tosil)-6-(tosiloximetil)-1H-indazol-4(5H)-ona (14)

P.F. = 139-142°C (i-PrOH).

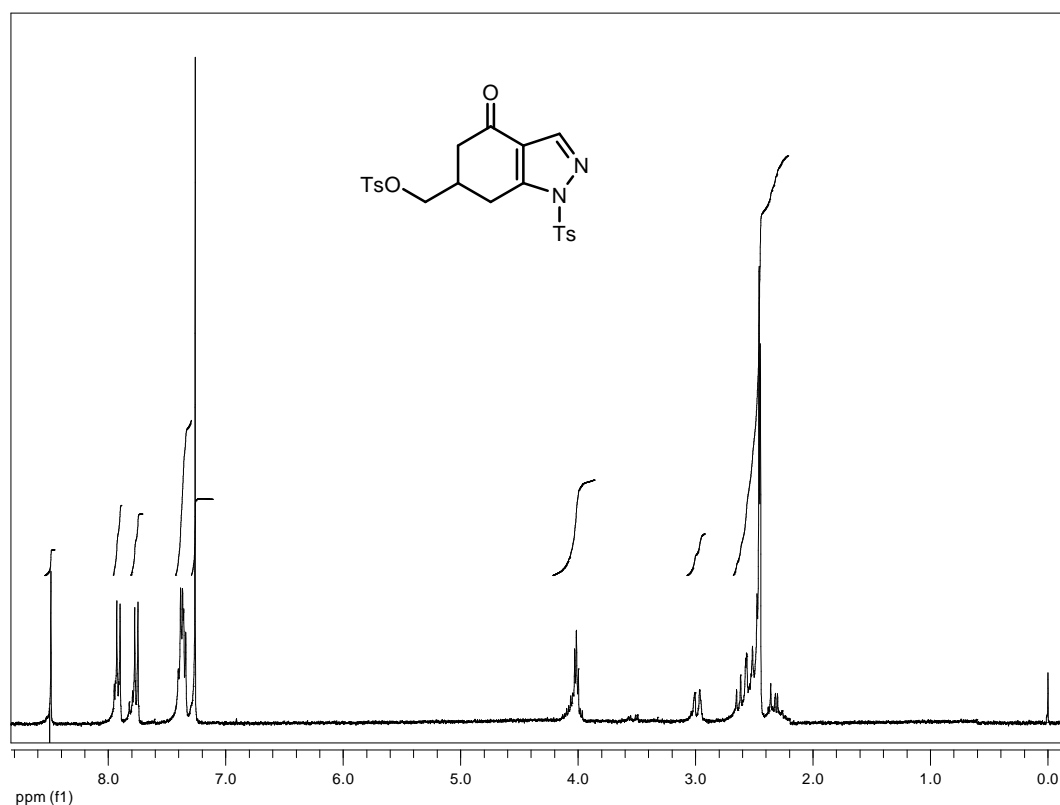
IR (film): ν_{\max} = 1694, 1562, 1375, 1184.

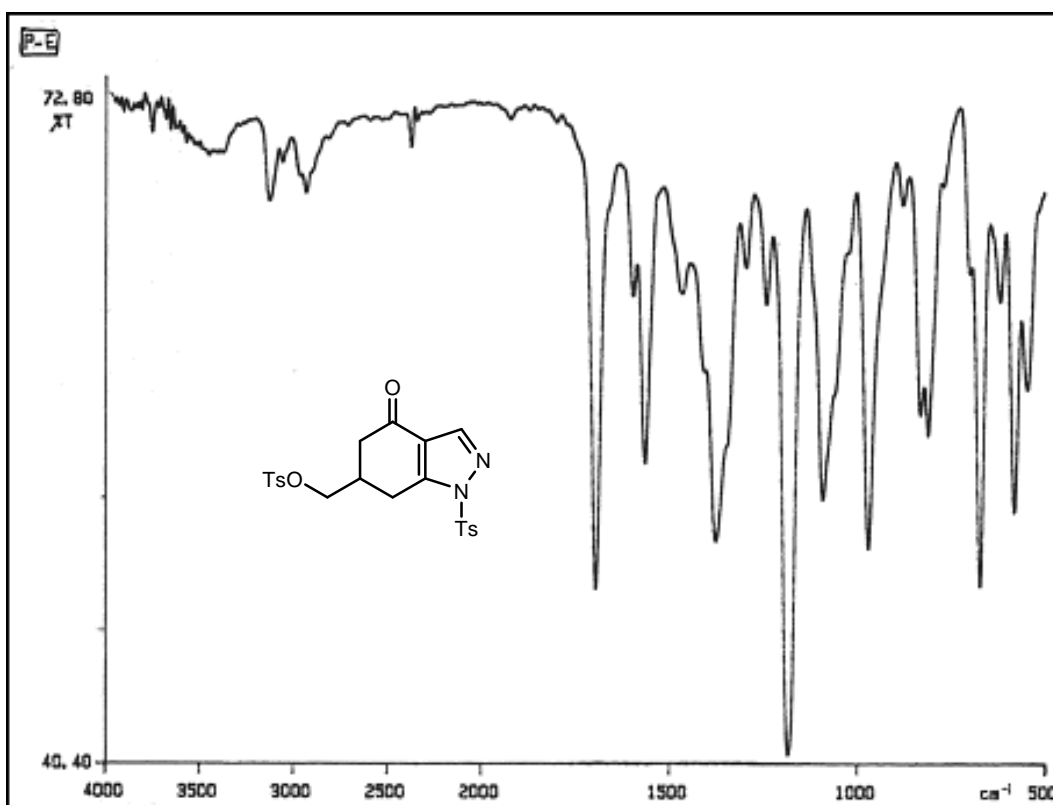
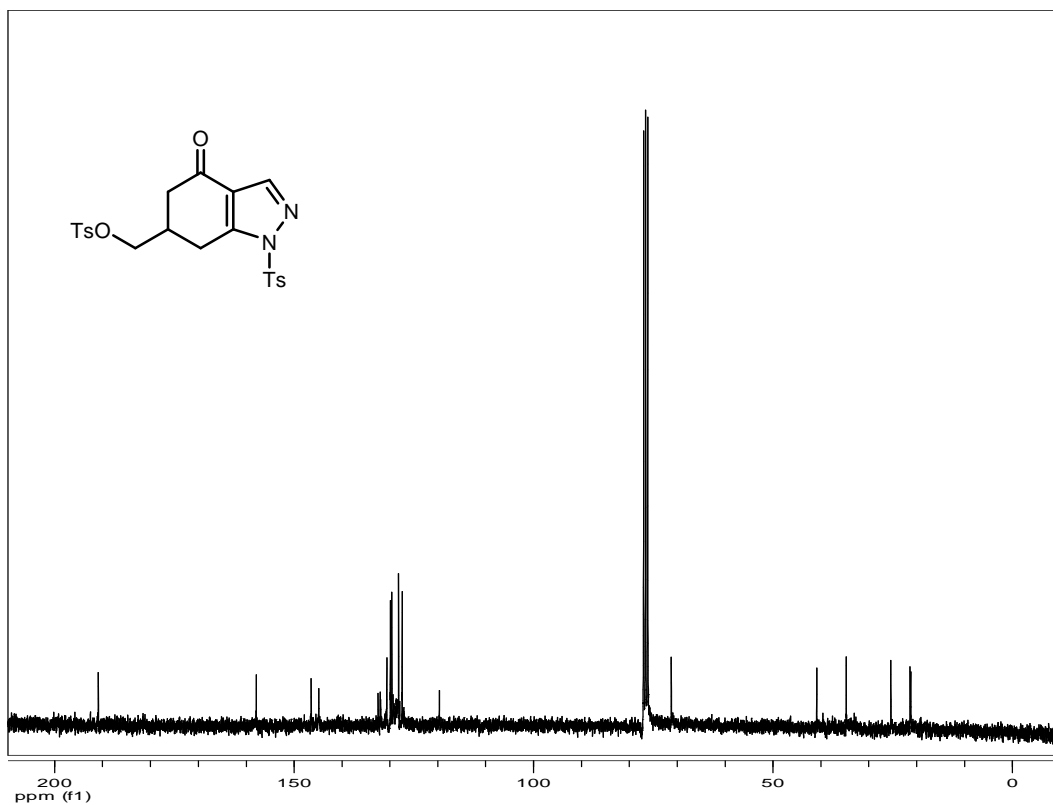
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8,49 (s, 1H, H_3), 7,91 (d, 2H, J = 8,4, H_2+H_6 OTs), 7,78 (dd, 2H, J = 13,8, J = 8,4, H_2+H_6 NTs), 7,36 (dd, 4H, J = 7,9, J = 5,2, H_3+H_5 OTs+ H_3+H_5 NTs), 4,13-3,96 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OTs}$), 2,98 (d, 2H, J = 11,9, H_5), 2,65-2,48 (m, 2H, H_6+H_7), 2,46 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,45 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,38-2,26 (m, 1H, H_7).

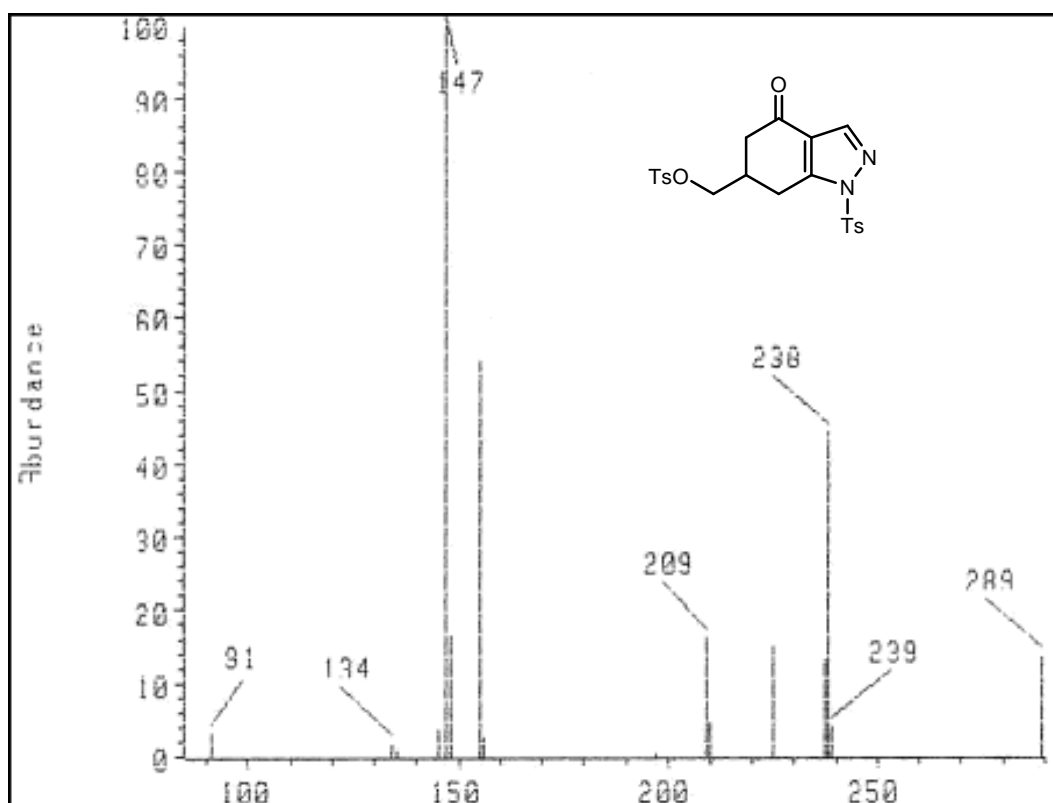
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 191,7 (CO), 158,7 (C_{7a}), 147,3 (C_4 OTs+ C_4 NTs), 145,7 (C_3), 133,3 (C_1 OTs), 132,9 (C_1 NTs), 131,5 (C_3+C_5 OTs), 130,7 (C_3+C_5 NTs), 129,0 (C_2+C_6 OTs), 128,3 (C_2+C_6 NTs), 120,52 (C_{3a}), 72,1 (CH_2OTs), 41,7 (C_5), 35,5 (C_6), 26,2 (C_7), 22,23 (2 CH_3).

EMIE: m/z = 289 (16), 238 (44), 225 (15), 209 (16), 155 (55), 147 (100), 91 (3).

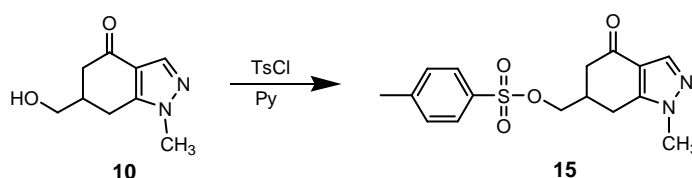
Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_6$: C: 55,68; H: 4,67; N: 5,90; S: 13,51. Encontrado: C: 55,30; H: 4,81; N: 5,89; S: 13,41.







4.2.4.2. 6,7-DIHIDRO-1-METIL-6-(TOSILOXIMETIL)-1H-INDAZOL-4(5H)-ONA (15).



La preparación del tosilato **15** a partir del alcohol **10** se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento que en el apartado anterior pero utilizando 3 equivalentes de cloruro de tosilato. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (tolueno:acetona, 1:1) obteniéndose un sólido blanco cristalino identificado como el tosilato **15** (71%).

P.F. = 149-149°C (i-PrOH).

IR (film): ν_{\max} = 3444, 1666, 1519, 1459, 1174.

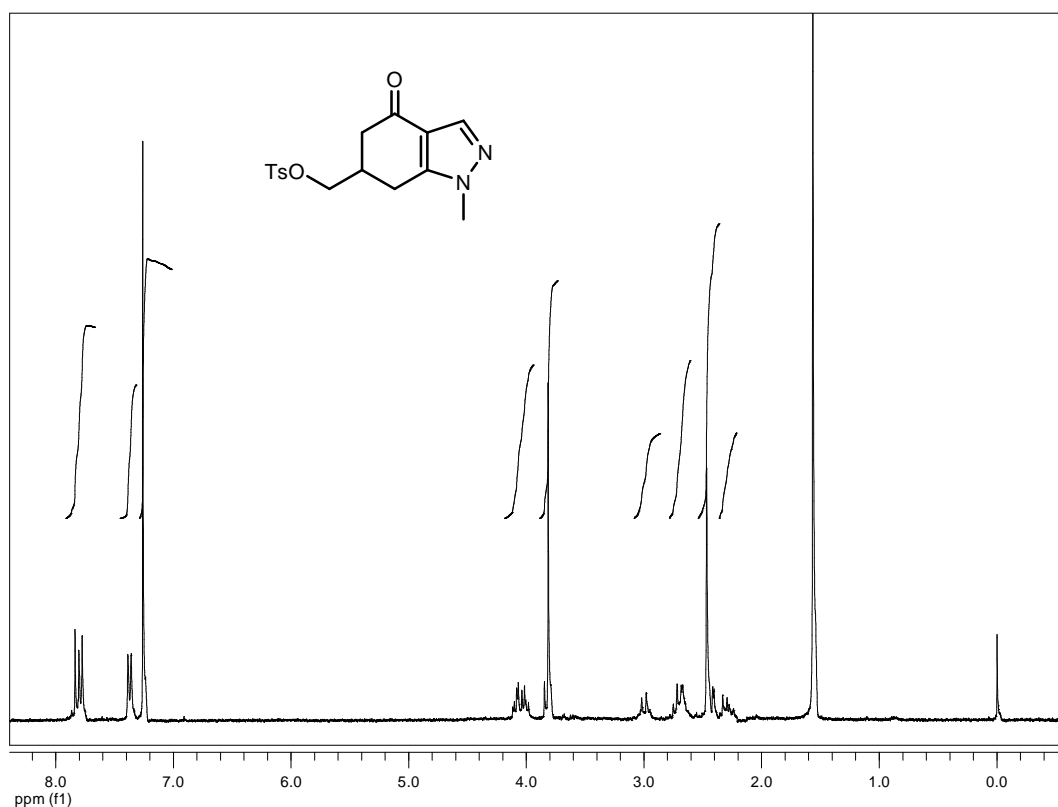
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,83 (s, 1H, H_3), 7,79 (d, 2H, J = 8,3, H_2+H_6 Ts), 7,37 (d, 2H, J = 8,0, H_3+H_5 Ts), 4,09-3,98 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OTs}-$), 3,81 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3,02-2,98 (m, 1H, H_5), 2,71-2,66 (m, 2H, H_5+H_6), 2,46 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$), 2,41-2,27 (m, 2H, 2H_7).

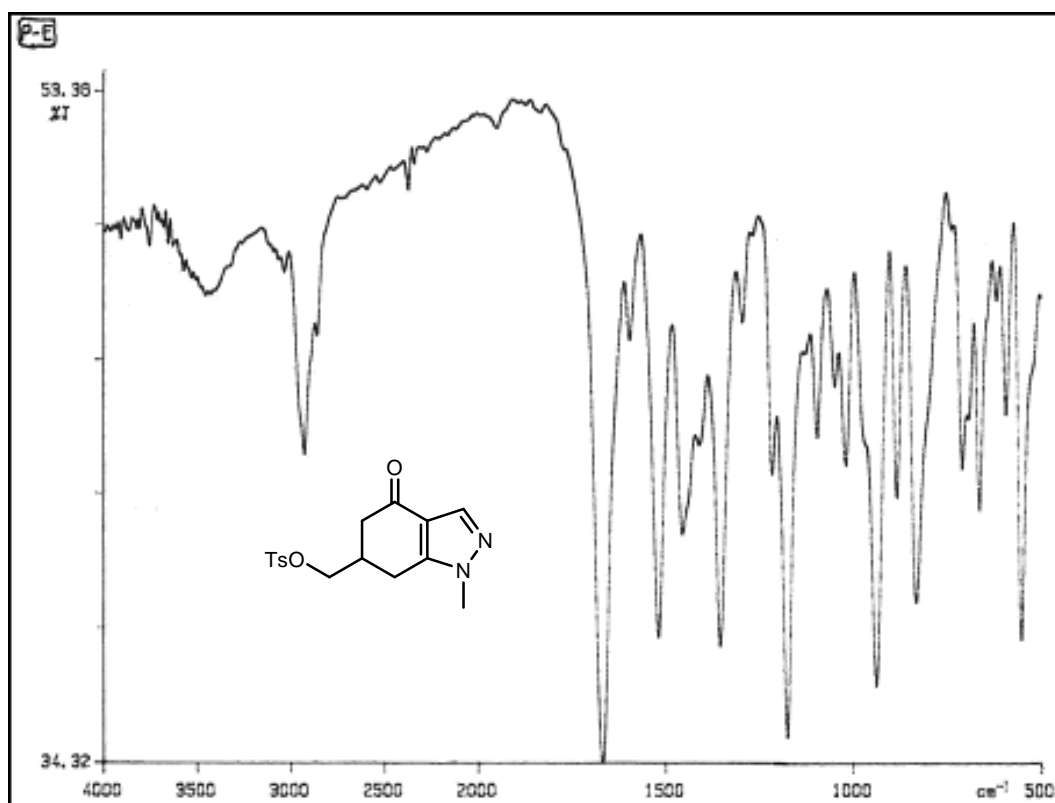
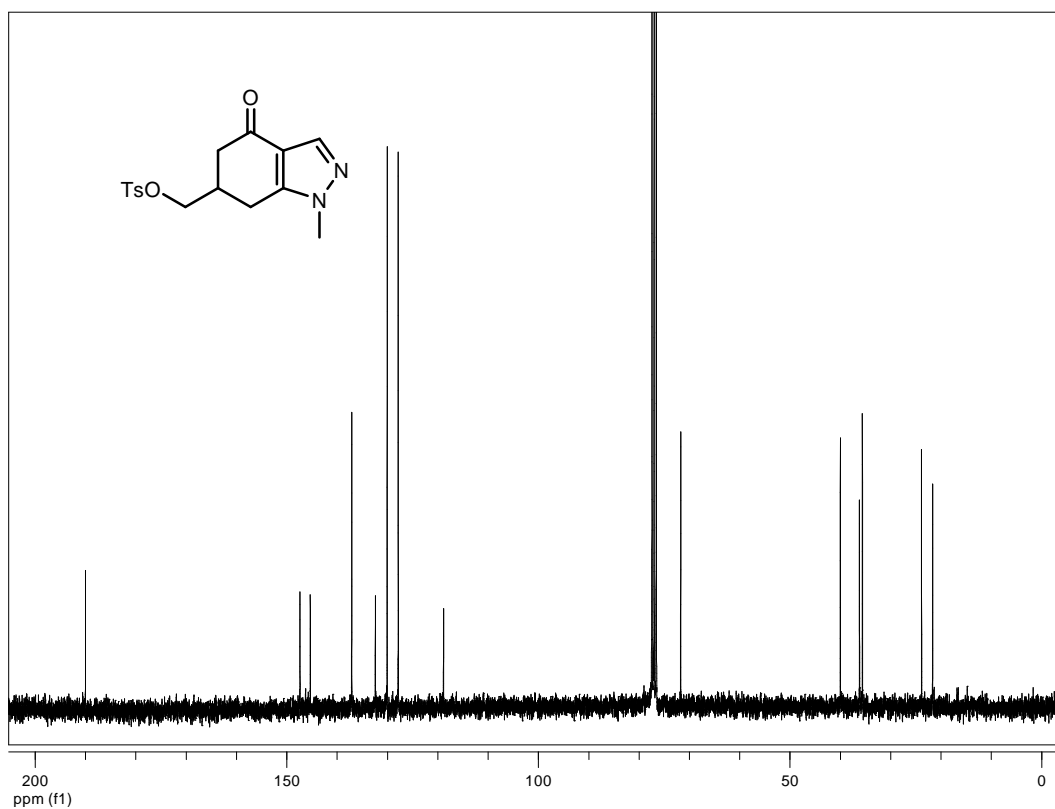
Parte Experimental

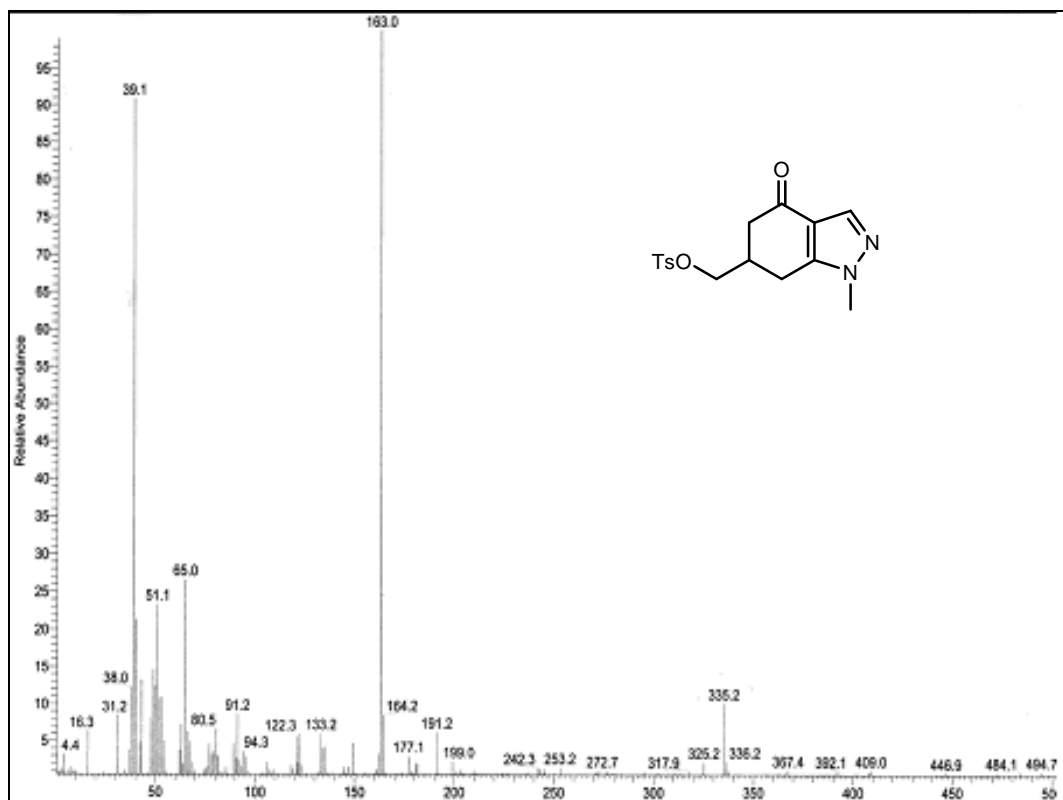
^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta = 190,4$ (CO), $147,8$ (C_{7a}), $145,8$ (C_4 Ts), $137,5$ (C_3), $132,8$ (C_1 Ts), $130,5$ (C_3+C_5 Ts), $128,3$ (C_2+C_6 Ts), $119,3$ (C_{3a}), $72,2$ ($\text{CH}_2\text{-OTs}$), $40,4$ (C_5), $36,6$ ($-\text{NCH}_3$), $36,0$ (C_6), $24,3$ (C_7), $22,1$ ($\text{CH}_3\text{-Ph}$).

EMIQ: $m/z = 335$ ($[\text{MH}]^+$, 11), 163 (100).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}_4$: C: 57,47; H: 5,42; N: 8,38; S: 9,59. Encontrado: C: 57,30; H: 5,67; N: 8,27; S: 9,28.

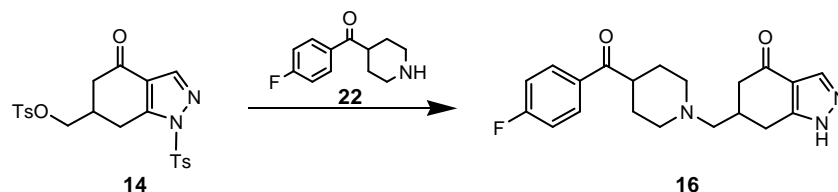






4.2.5. DESPLAZAMIENTO NUCLEOFÍLICO DEL TOSILATO POR AMINAS

4.2.5.1. 6,7-DIHIDRO-6-[(4-(4-FLUOROBENZOIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL]-1H-INDAZOL-4(5H)-ONA (**16**, QF 4104B).



Una disolución del ditosilato **14** (200 mg; 0,42 mmol) y 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina (170 mg; 0,84 mmol) en benceno anhidro (3 mL), se calentó a reflujo durante 24 horas. Una vez enfriada la mezcla a temperatura ambiente, el sólido blanco aparecido fue separado por filtración a vacío, y el filtrado fue concentrado a sequedad y purificado por cromatografía (AcOEt:Hex, 1:4) obteniéndose el compuesto **16** (50 mg; 24%) como un aceite incoloro.

IR (film): ν_{\max} = 3280, 2929, 1667, 1598.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,98 (s, 1H, H_3), 7,97 (dd, 2H, J = 8,9, J = 5,4, H_2 y H_6 benz), 7,14 (t, 2H, J = 17,2, J = 8,6, H_3 y H_5 benz), 3,20-3,11 (m, 2H, CH_2 -pip), 2,99-2,85 (m, 2H, 2H_5), 2,68-2,54 (m, 3H, 2H_4 pip + H_6 + 1H_7), 2,46-2,04 (m, 5H, 1H_7 + 2H_2 pip + 2H_6 pip), 1,87-1,78 (m, 4H, 2H_3 + 2H_5 pip).

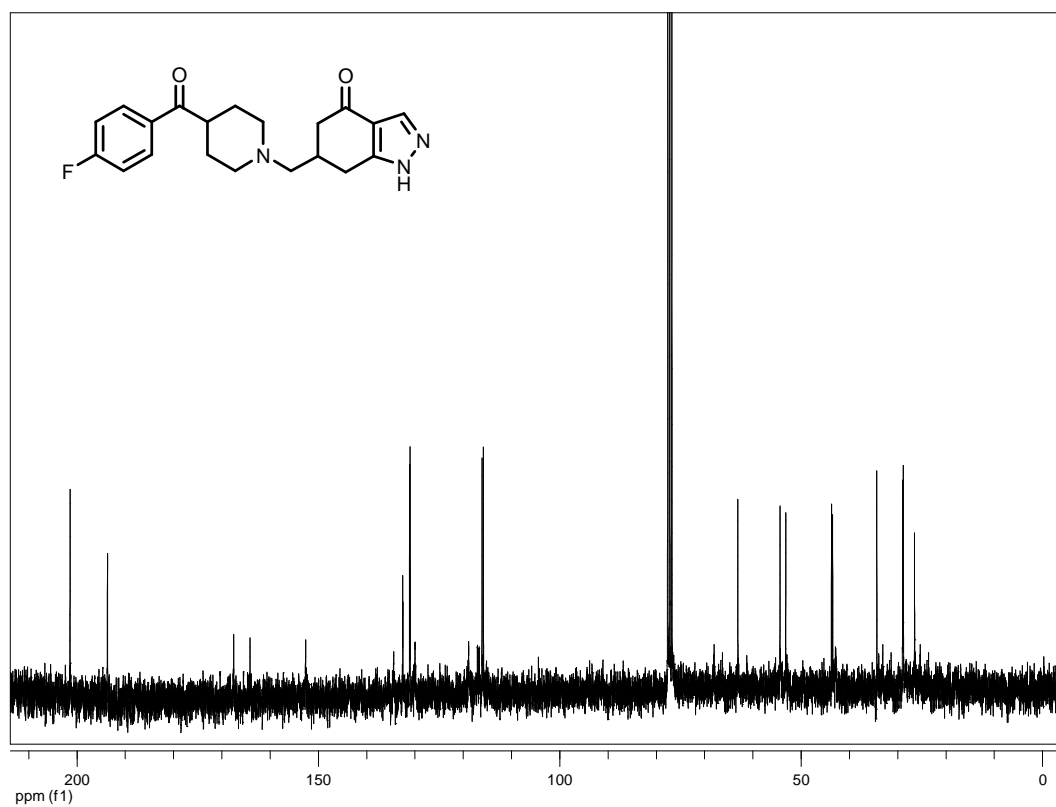
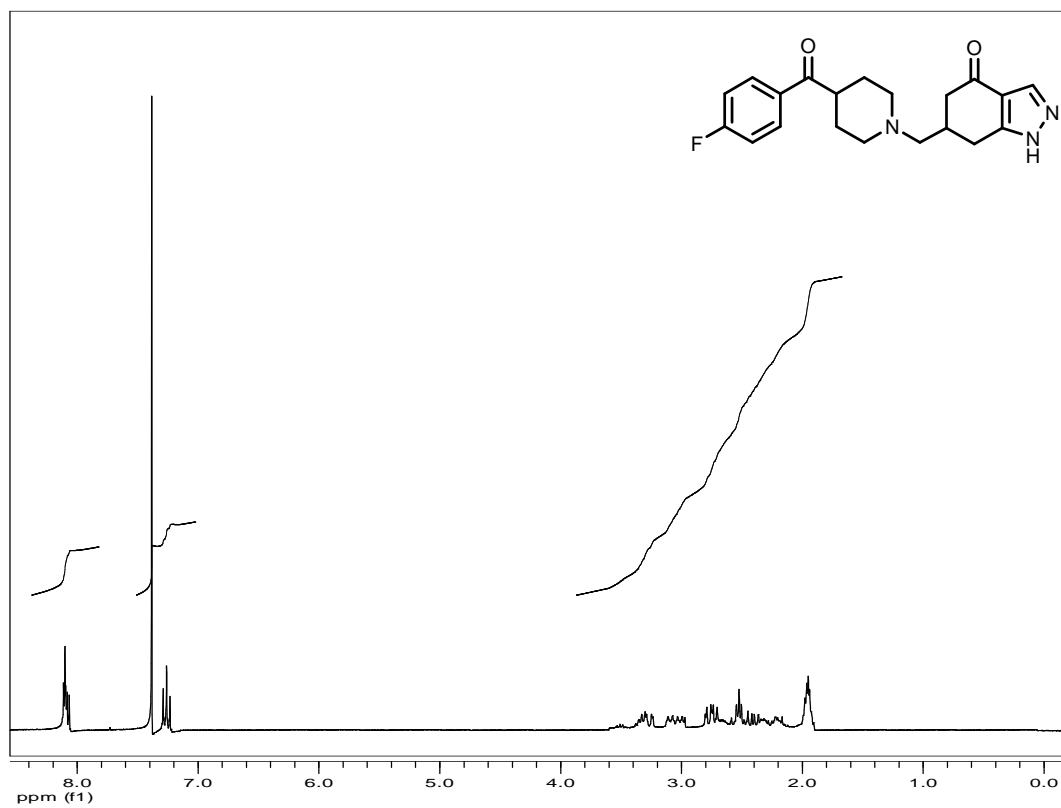
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 201,6 (CO-benzoyl), 193,9 (CO-indazolona), 166,1 (d, J = 254,8, C_4 benz), 149,3 (C_{7a}), 134,8 (C_3), 132,7 (C_1 benz), 131,2 (d, J = 9,1, C_2 y C_6 benz), 119,5 (C_{3a}), 116,1 (d, J = 21,9, C_3 y C_5 benz), 63,3 (CH_2 -pip), 54,6, 53,4 (C_2 y C_6 pip), 43,9 (C_4 pip), 43,7 (C_5), 34,5 (C_6), 29,2, 29,0 (C_3 y C_5 pip), 26,7 (C_7).

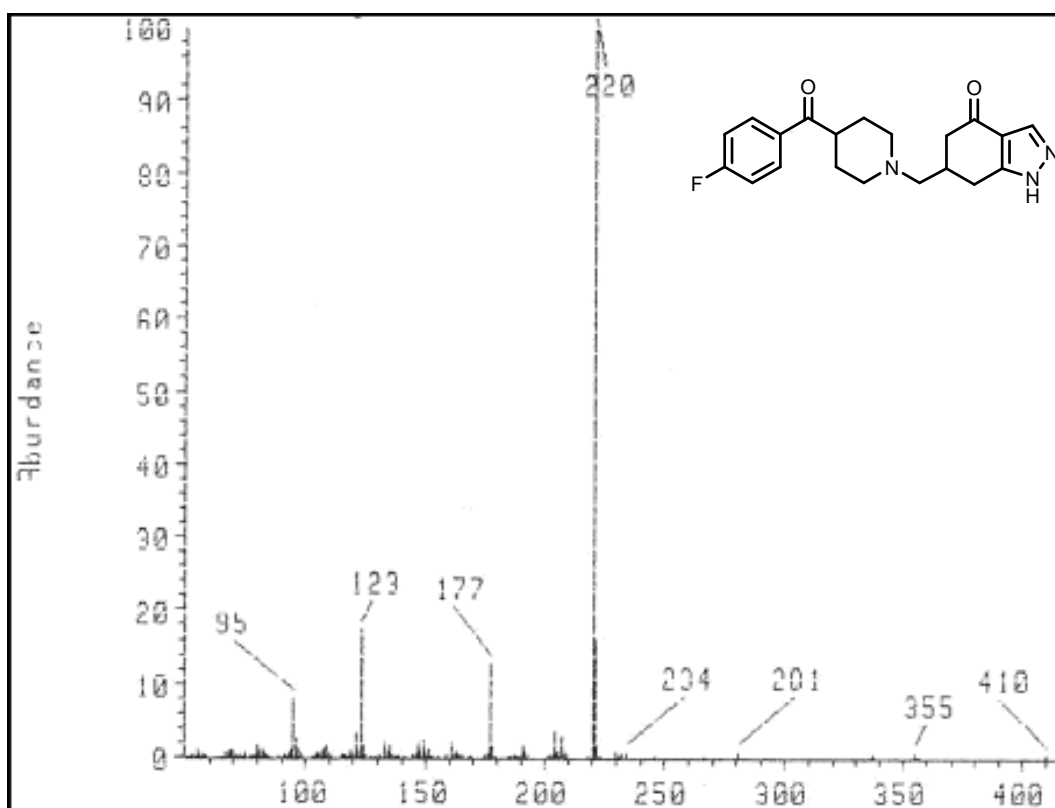
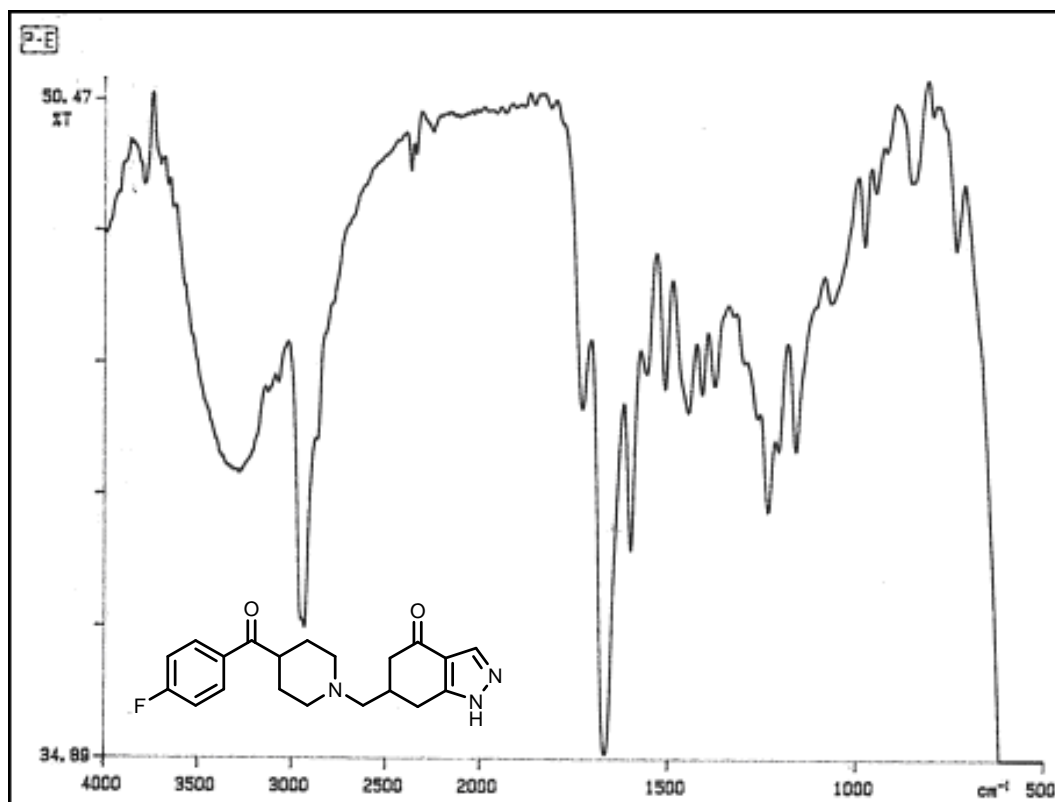
EMIE m/z = 355 (M^+ , 1), 234 (1), 220 (100), 149 (2), 135 (2), 123 (18), 95 (8).

Clorhidrato (**16-HCl**):

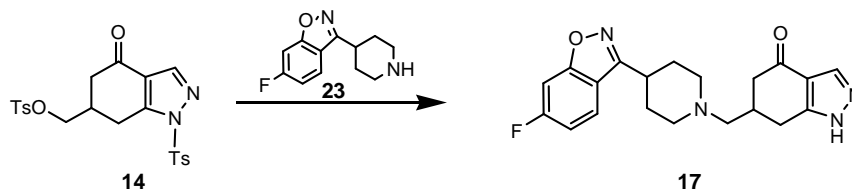
P.F. = 220-223°C.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C: 54,93; H: 5,76; N: 9,61. Encontrado: C: 54,93, H: 5,81; N: 9,67.





4.2.5.2. 6,7-DIHIDRO-6-[(4-(6-FLUOROBENZO[d]ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL]- 1H-INDAZOL-4(5H)-ONA (17, QF 4108B).



La preparación de la amina **17** se llevó a cabo por el mismo procedimiento tras 72 horas de calefacción. El producto fue purificado por cromatografía en columna (AcOEt:Hex, 1:4), obteniéndose la amina **17** (44%) como un aceite amarillento.

IR (film): ν_{\max} = 3216, 2929, 1665, 1616, 1123.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8,00 (s, 1H, H_3), 7,68 (dd, 1H, J = 8,7, J = 5,1, H_4 bencisox), 7,23 (dd, 1H, J = 8,5, J = 2,0, H_7 bencisox), 7,06 (td, 1H, J = 8,8, J = 2,0, H_5 bencisox), 3,18-2,94 (m, 5H, $2\text{H}_5 + \text{CH}_2\text{-pip} + 2\text{H}_4$ pip), 2,73-2,11 (m, 7H, $\text{H}_6 + 2\text{H}_7 + 2\text{H}_2$ y 2H_6 pip), 2,09-2,02 (m, 4H, 2H_3 y 2H_5 pip).

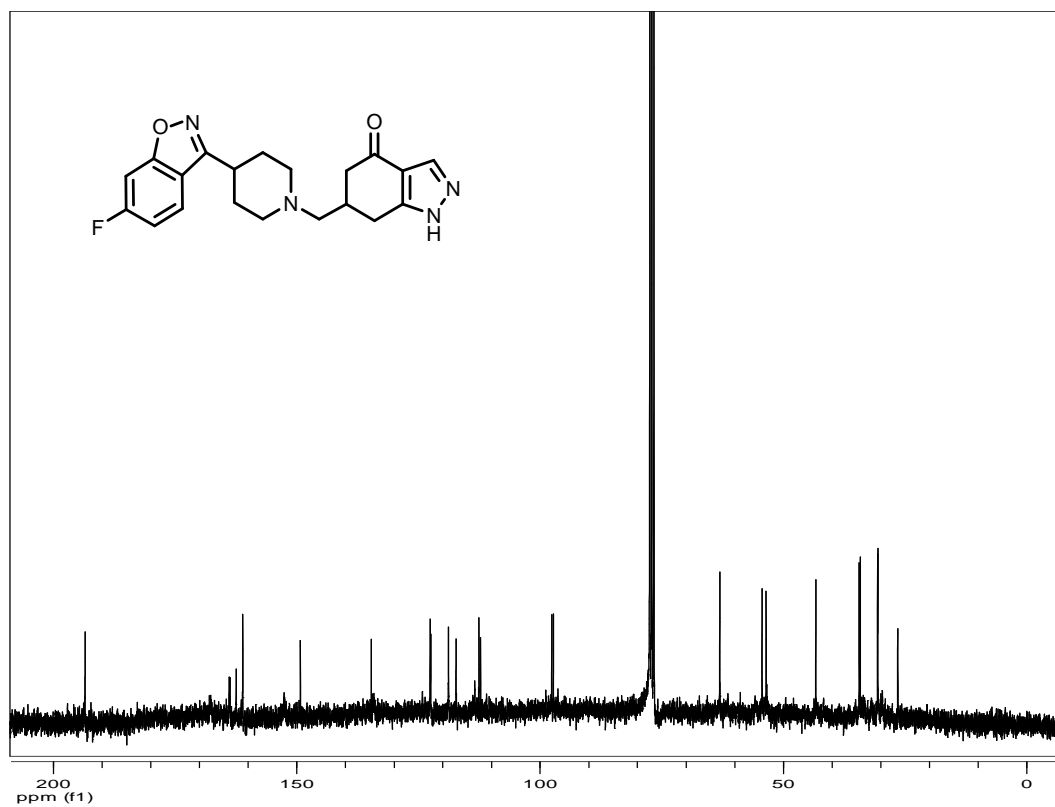
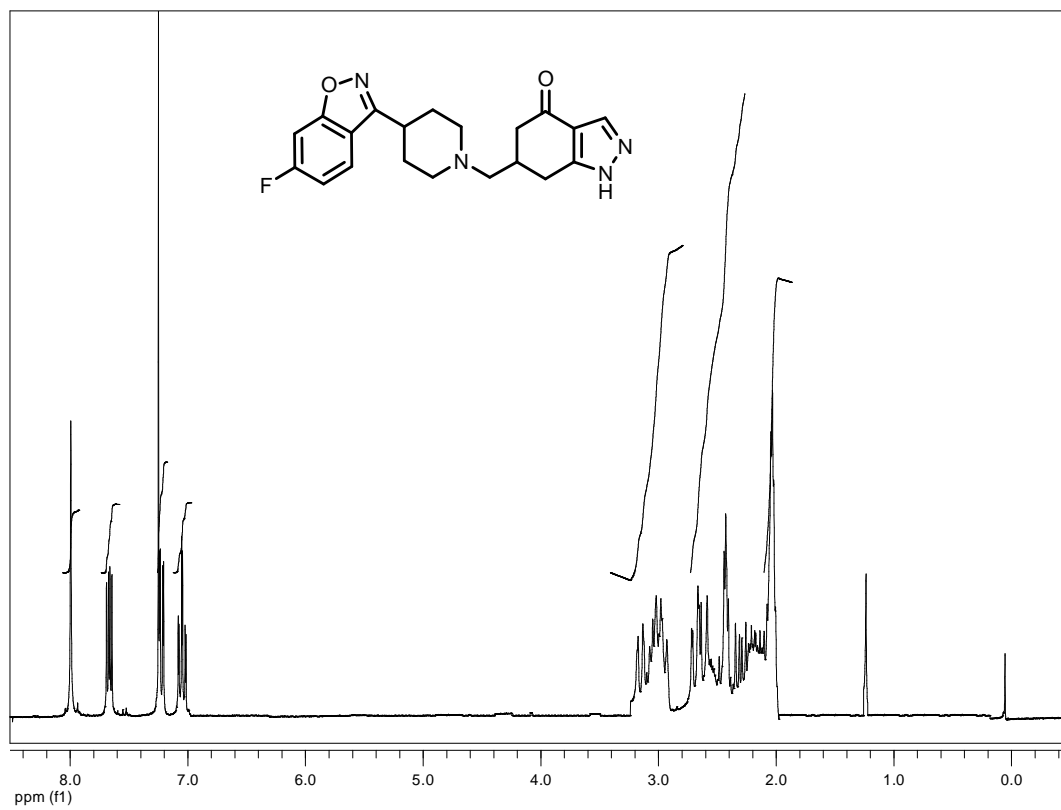
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 193,5 (CO), 164,4 (d, J = 226,4, C_6 bencisox), 163,3 (C_{7a} bencisox), 161,08 (C_3 bencisox), 149,3 (C_{7a}), 134,8 (C_3), 122,9 (d, J = 11,3, C_4 bencisox), 118,8 (C_{3a}), 117,2 (C_{3a} bencisox), 112,3 (d, J = 25,4, C_5 bencisox), 97,4 (d, J = 26,6, C_7 bencisox), 63,5 ($\text{CH}_2\text{-pip}$), 54,8, 54,0 (C_2 y C_6 pip), 43,7 (C_5), 34,8 (C_4 pip), 34,6 (C_6), 31,0, 30,9 (C_3 y C_5 pip), 26,5 (C_7).

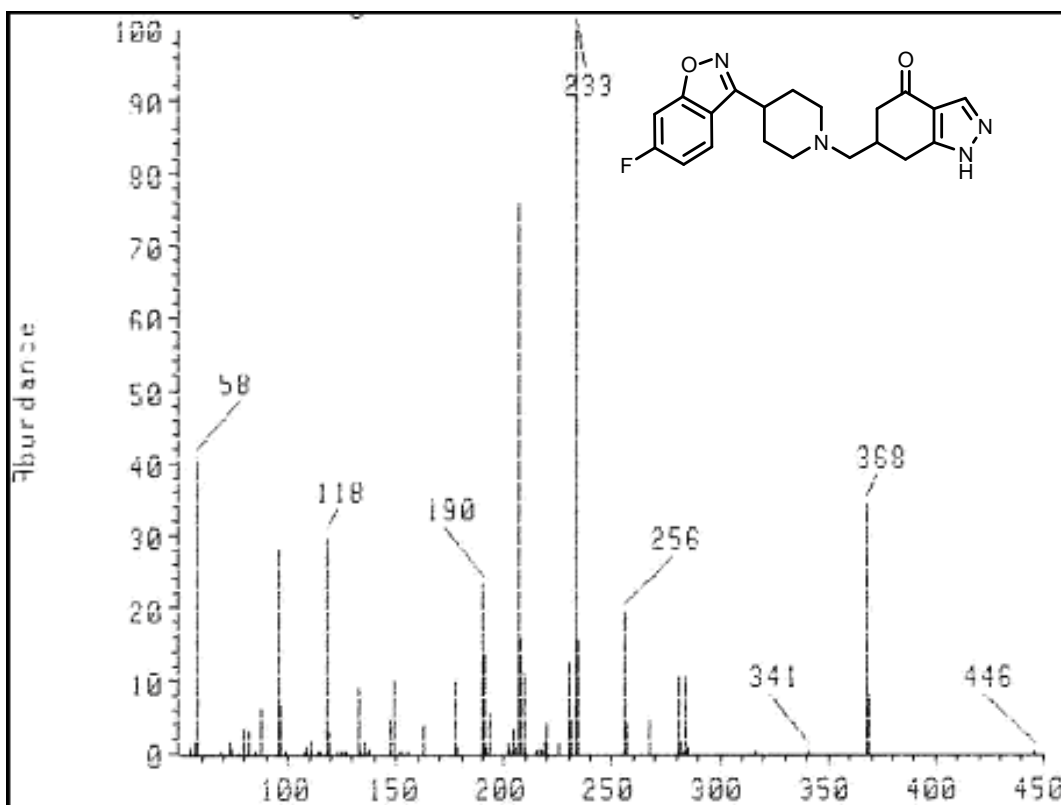
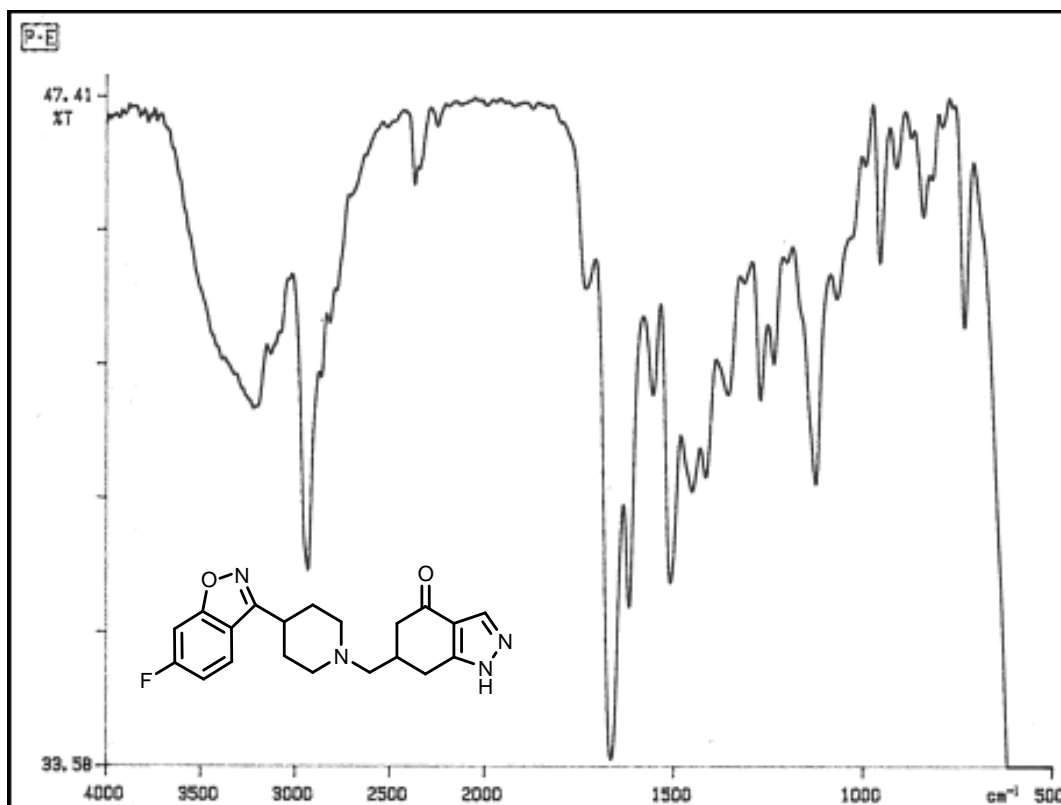
Clorhidrato (17-HCl):

P.F. = 204-207°C.

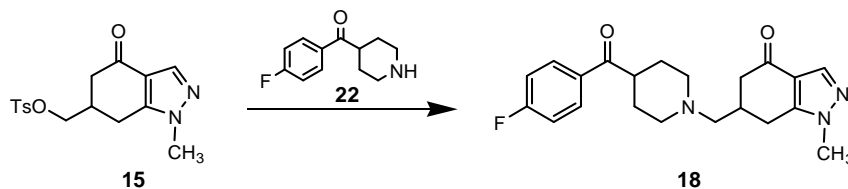
EMIE: m/z = 368 (M^+ , 34), 233 (100), 149 (10), 135 (2).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,9\text{H}_2\text{O}$: C: 48,67; H: 5,88; N: 11,35. Encontrado: C: 48,51; H: 5,41; N: 10,91.





4.2.5.3. 6,7-DIHIDRO-1-METIL-6-[(4-(4-FLUOROBENZOIL)PIPERIDIN1-IL)METIL]-1H-INDAZOL-4(5H)-ONA (**18**, QF 4124B).



A una disolución del tosilato **15** (50 mg; 0,15 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 mL) se añadió 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina (60 mg; 0,30 mmol). Posteriormente, la reacción fue calentada a reflujo durante 96 horas tras las cuales se procedió a la adición de otro equivalente más de la amina y se agitó a reflujo 72 horas más. Tras este tiempo, y después de alcanzar la temperatura ambiente, la reacción fue concentrada a sequedad, redisuelta en CH₂Cl₂, lavada con H₂O (2 x 1 mL) y extraída con HCl 10% (6 x 2 mL). Las fases acuosas fueron basificadas con NaOH 3N y extraídas con CH₂Cl₂ (3 x 2 mL). Las fases orgánicas fueron unidas, secadas con Na₂SO₄ y concentradas a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (tolueno:acetona, 1:1) obteniéndose un sólido blanco identificado como la amina **18** (10 mg; 27%).

P.F. = 169-170°C (AcOEt).

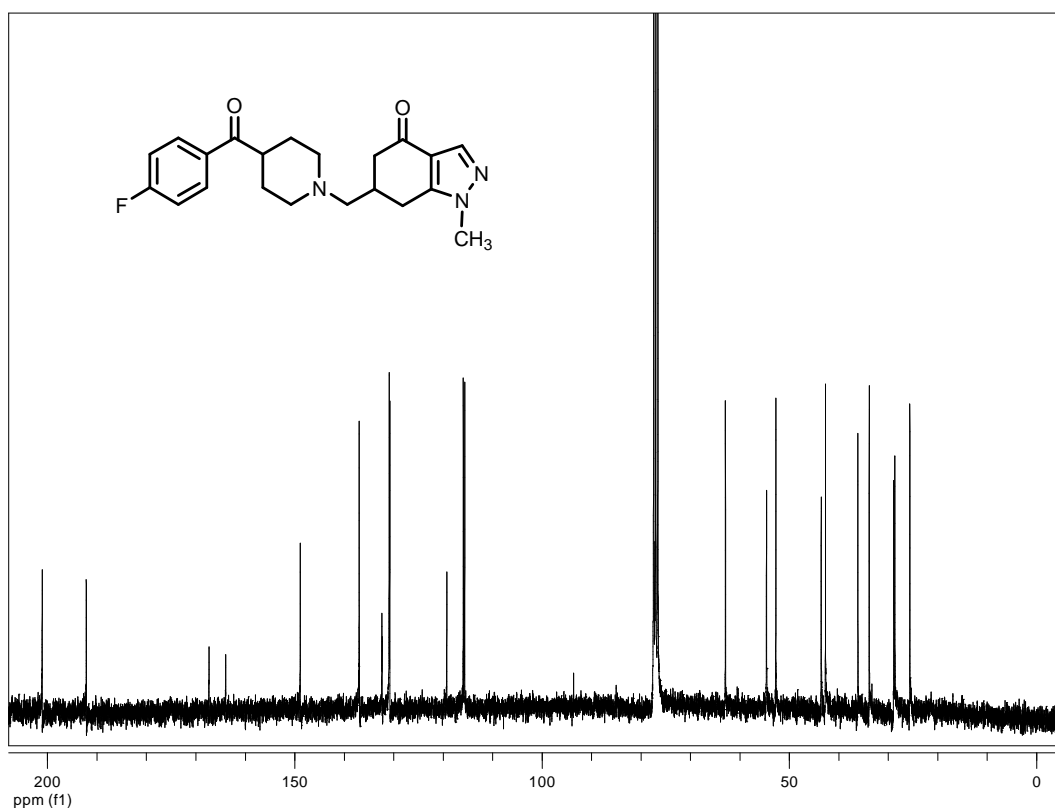
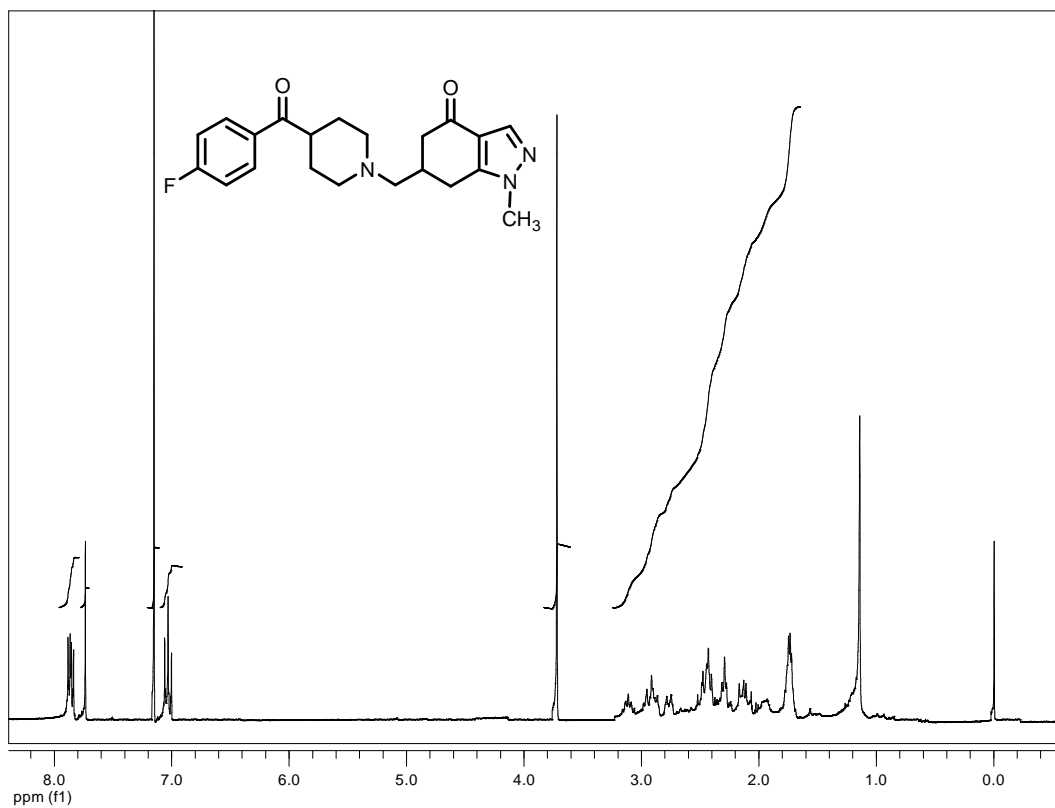
IR (film): ν_{\max} = 1666, 1596, 1512, 1213.

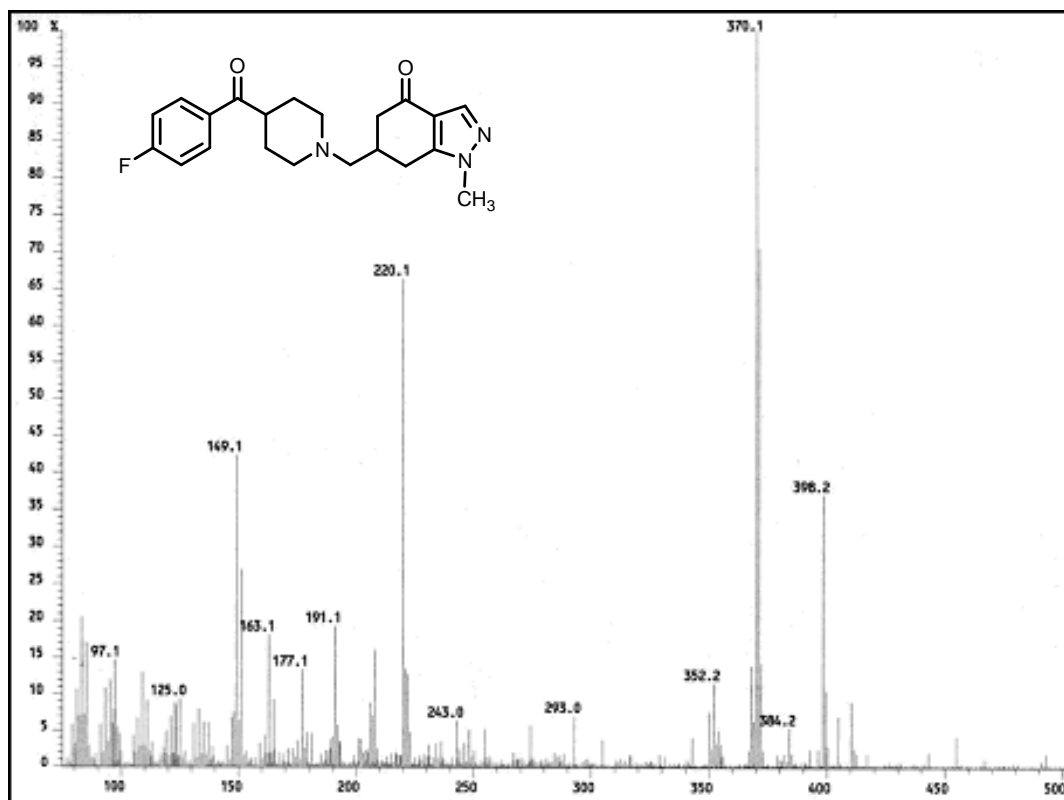
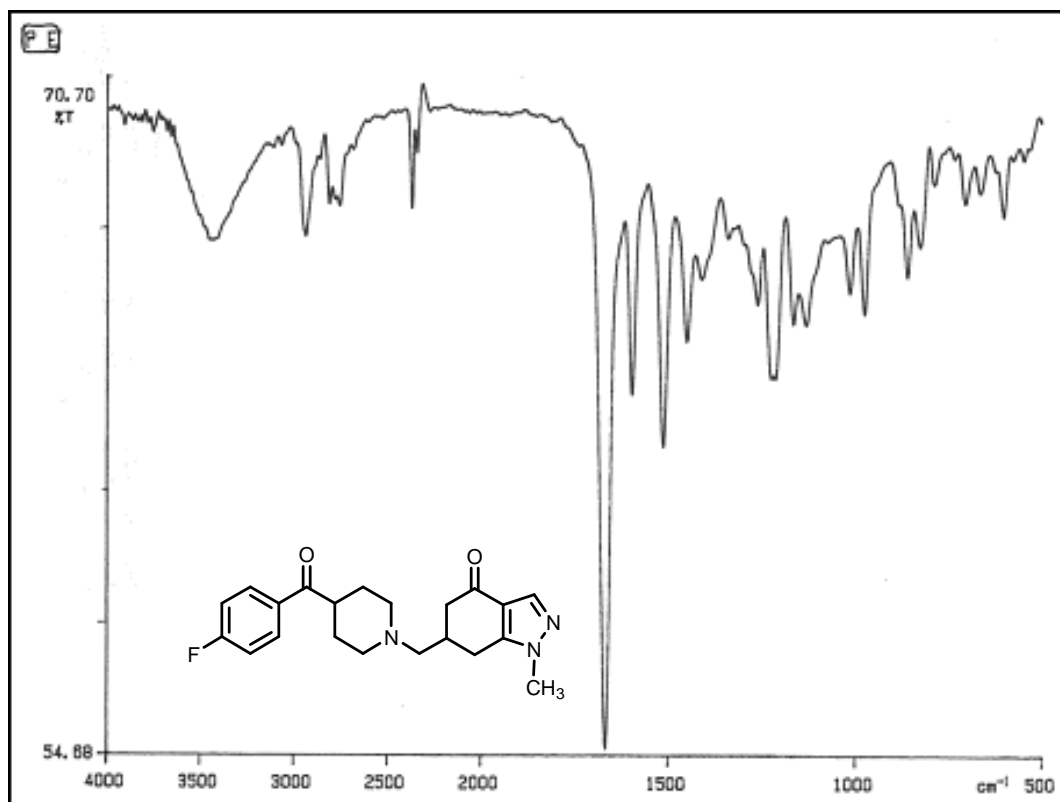
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,97 (dd, 2H, J = 8,8, J = 5,4, H₂+H₆ benz), 7,84 (s, 1H, H₃), 7,14 (t, 2H, J = 17,1, J = 8,6, H₃+H₅ benz), 3,83 (s, 3H, NCH₃), 3,22-3,10 (m, 2H, CH₂-pip), 3,06-2,97 (m, 2H, 2H₅), 2,89-2,86 (m, 1H, H₄ pip), 2,63-2,35 (m, 4H, H₆+2H₇+1H₂ pip), 2,28-2,04 (m, 1H, 1H₂ pip), 1,89-1,80 (m, 2H, 2H₃ pip).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 201,5 (CO-benzoyl), 192,6 (CO-indazolona), 165,6 (d, J = 254,8, C₄ benz), 149,3 (C_{7a}), 137,4 (C₃), 132,8 (C₁ benz), 131,2 (d, J = 9,1, C₂ y C₆ benz), 119,7 (C_{3a}), 116,2 (d, J = 21,9, C₃ y C₅ benz), 63,3 (CH₂-pip), 55,0, 53,1 (C₂ y C₆ pip), 44,0 (C₄ pip), 43,1 (C₅), 36,6 (NCH₃), 34,3 (C₆), 29,3, 29,1 (C₃ y C₅ pip), 26,1 (C₇).

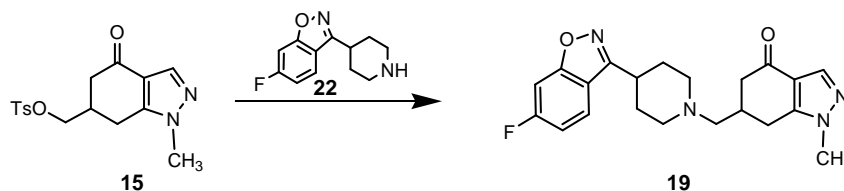
EMIQ: m/z = 370 ([MH]⁺, 100), 220 (66) y 149 (42).

Análisis elemental: calculado para C₂₁H₂₄FN₃O₂·¹/₁₂CDCl₃: C: 66,73; H: 6,42; N: 11,07. Encontrado: C: 66,81; H: 6,49; N: 10,97.





4.2.5.4. 6,7-DIHIDRO-6-[(4-(6-FLUOROBENZO[d]ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL]-1-METIL-1H-INDAZOL-4(5H)-ONA (19, QF 4128B).



Siguiendo el procedimiento antes descrito, a partir del tosilato **15** y la 4-(6-fluorobencisoxazol-3-il)piperidina se obtuvo, tras 19 horas de calentamiento a reflujo y purificación del bruto de reacción por cromatografía (tolueno:acetona, 2:1), la amina **19** (47%) como un sólido blanco.

P.F. = 186-187°C (i-PrOH).

IR (film): ν_{\max} = 2940, 2768, 1662, 1613, 1514, 1120.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,85 (s, 1H, H_3), 7,67 (dd, 1H, J = 8,7, J = 5,1, H_4 bencisox), 7,25-7,22 (m, 1H, H_7 bencisox), 7,06 (dt, 1H, J = 8,8, J = 2,1, H_5 bencisox), 3,84 (s, 3H, NCH_3), 3,09-2,93 (m, 5H, $2\text{CH}_2\text{-pip}+2\text{H}_5+\text{H}_4$ pip), 2,65-2,40 (m, 3H, H_6+2H_7), 2,30-2,22 (m, 4H, 2H_2 pip+ 2H_6 pip), 2,18-2,06 (m, 4H, 2H_3 pip+ 2H_5 pip).

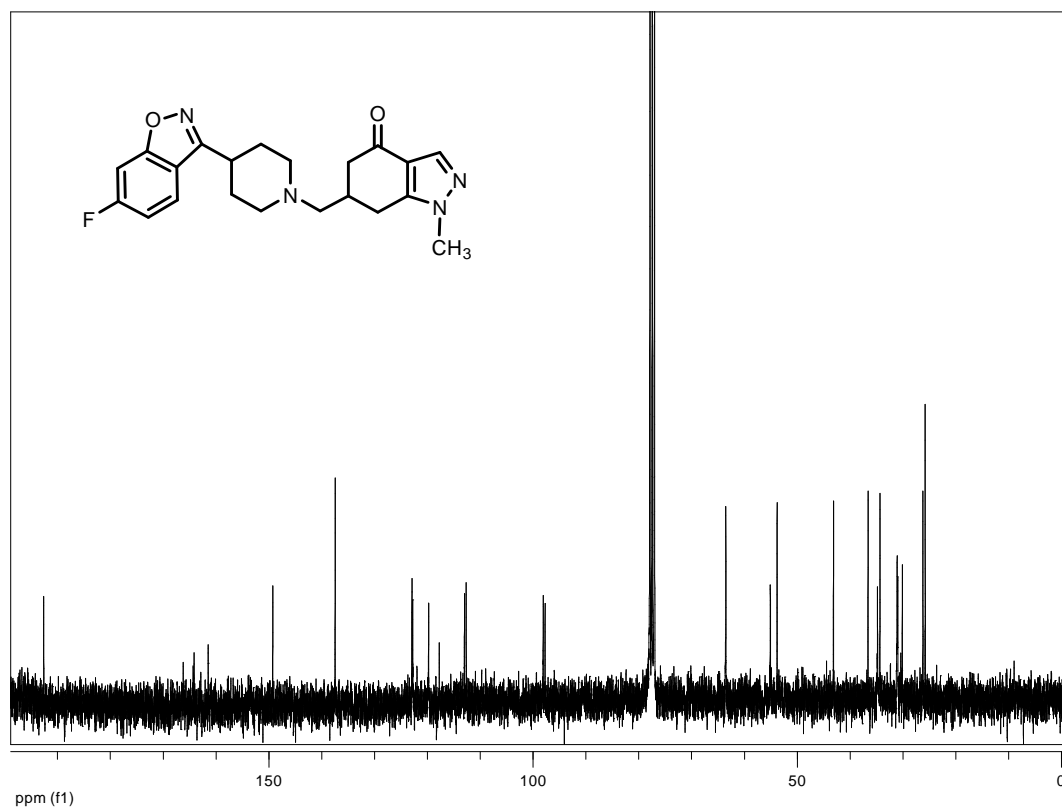
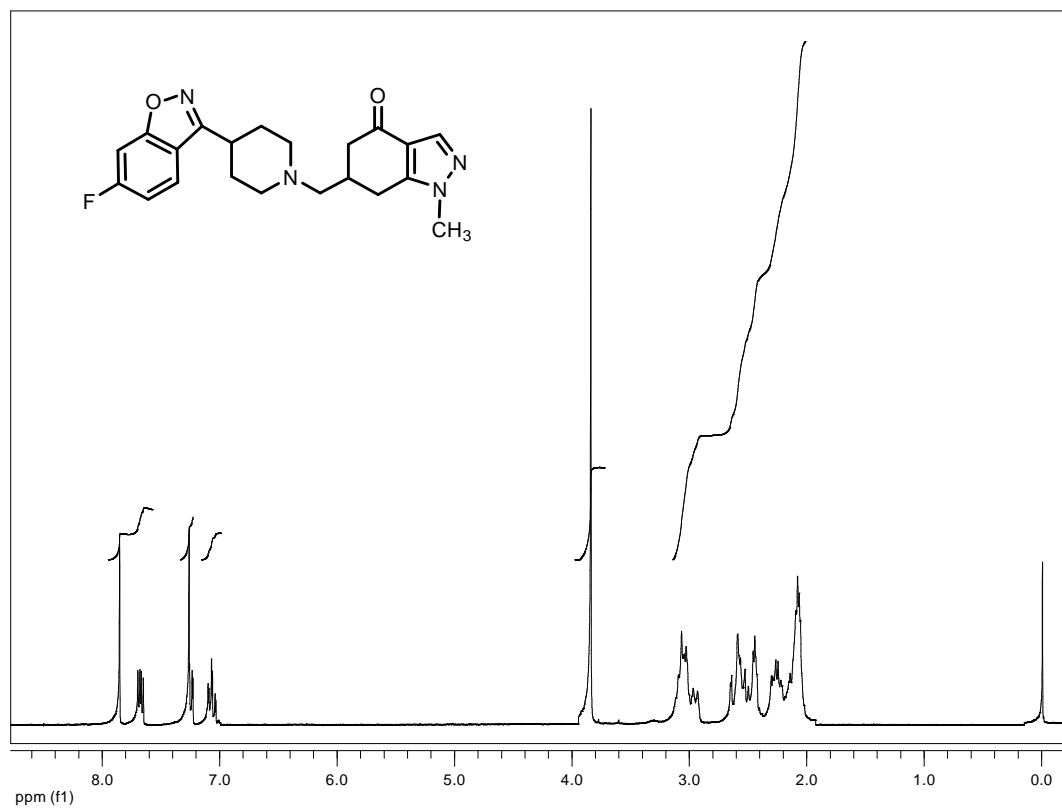
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 196,9 (CO), 165,1 (d, J = 211,3, C_6 bencisox), 163,9 (C_{7a} bencisox), 161,0 (C_3 bencisox), 149,2 (C_{7a}), 137,4 (C_3), 122,8 (d, J = 11,3, C_4 bencisox), 119,7 (C_{3a}), 117,4 (C_{3a} bencisox), 112,8 (d, J = 25,4, C_5 bencisox), 97,9 (d, J = 26,6, C_7 bencisox), 63,5 ($\text{CH}_2\text{-pip}$), 54,8, 53,8 (C_2 y C_6 pip), 43,1 (C_5), 36,6 (NCH_3), 34,3 (C_6), 31,1, 30,1 (C_3 y C_5 pip), 26,2 (C_7).

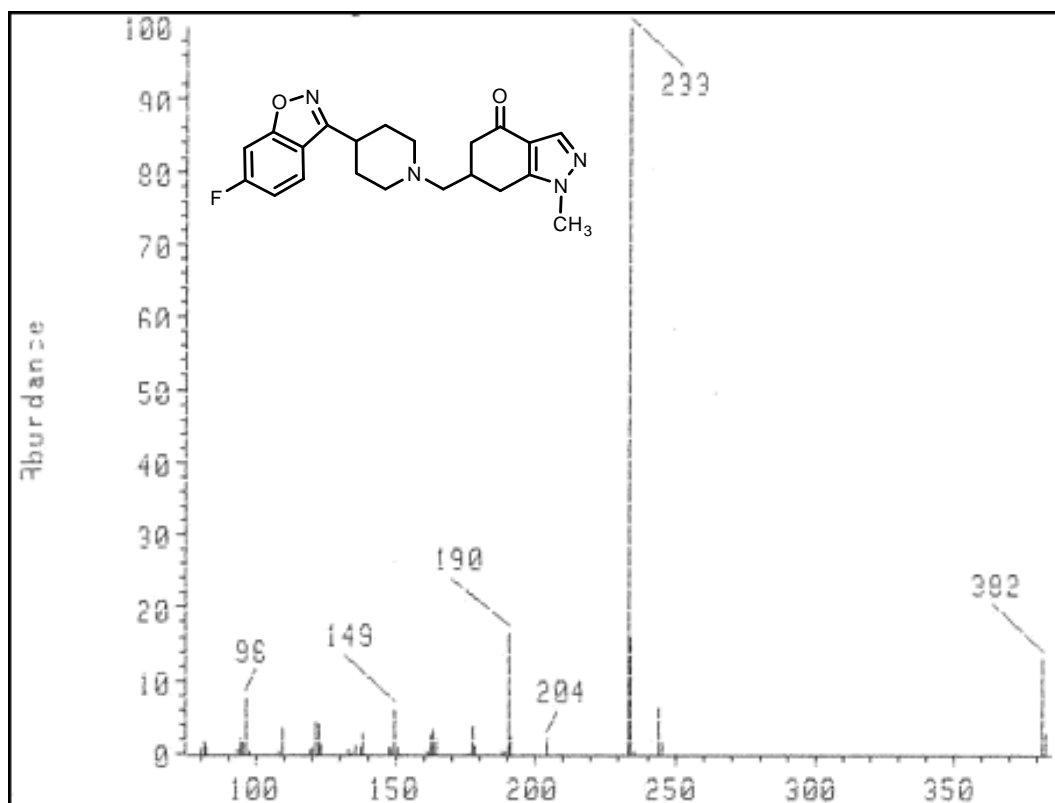
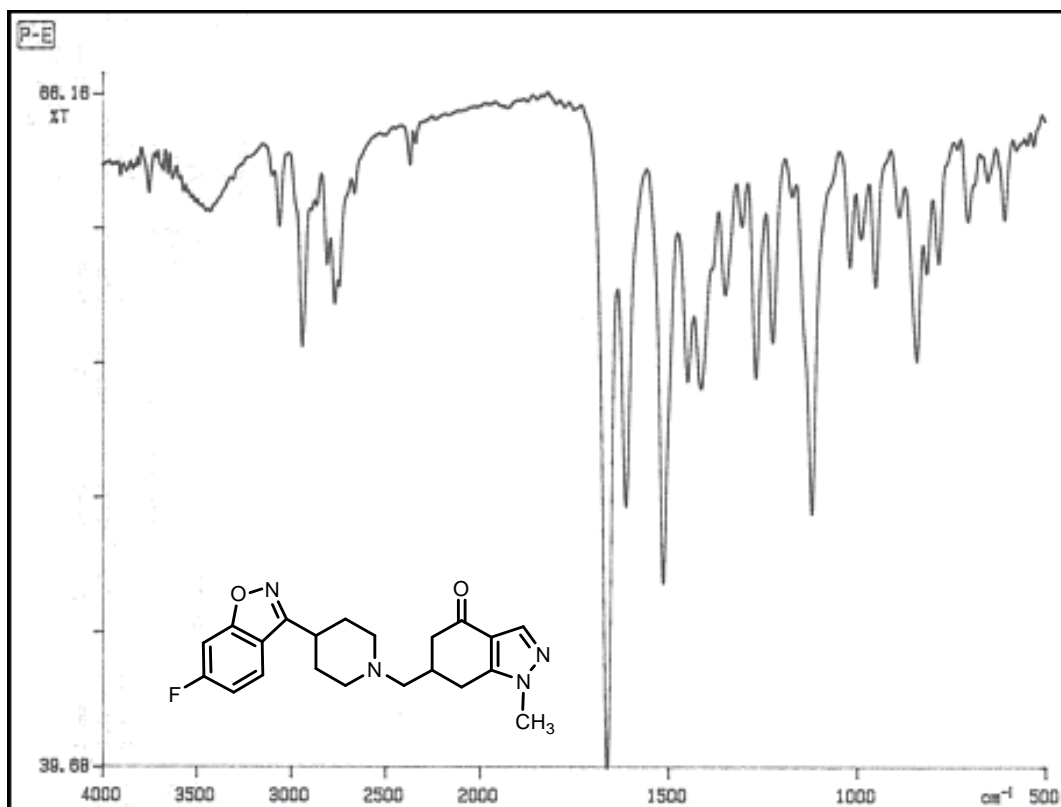
EMIE: m/z = 382 (M^+ , 13), 233 (100), 149 (6).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$: C: 65,95; H: 6,06; N: 14,65. Encontrado: C: 65,69, H: 6,18; N: 14,24.

Clorhidrato (19-HCl):

P.F. = 220-221°C.

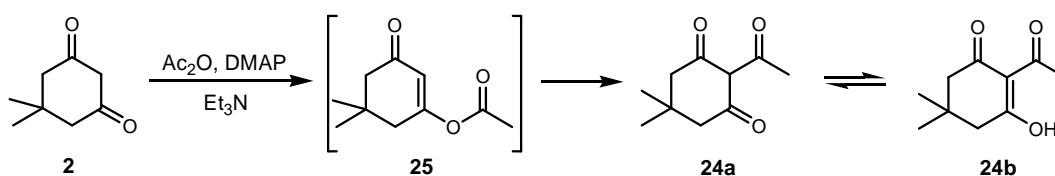




4.3.- PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE ISOXAZOL

4.3.1. ACETILACIÓN DEL SISTEMA 1,3-CICLOHEXANODIONA

4.3.1.1. 2-ACETIL-5,5-DIMETIL-1,3-CICLOHEXANODIONA (24)



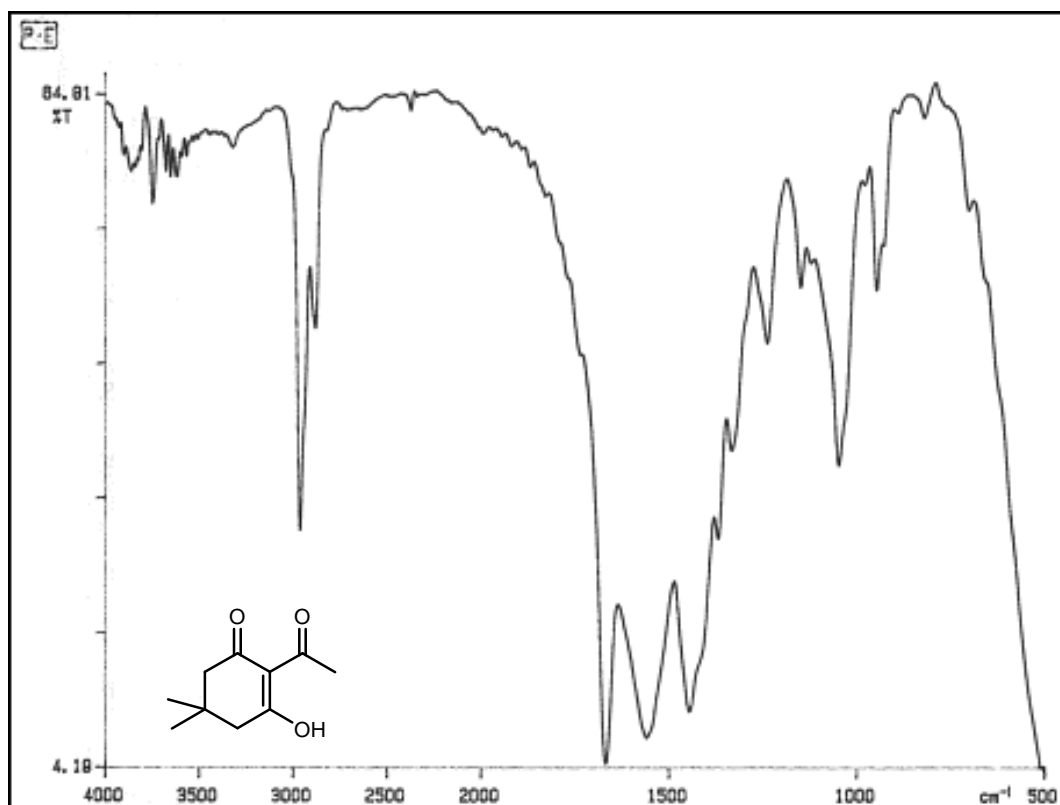
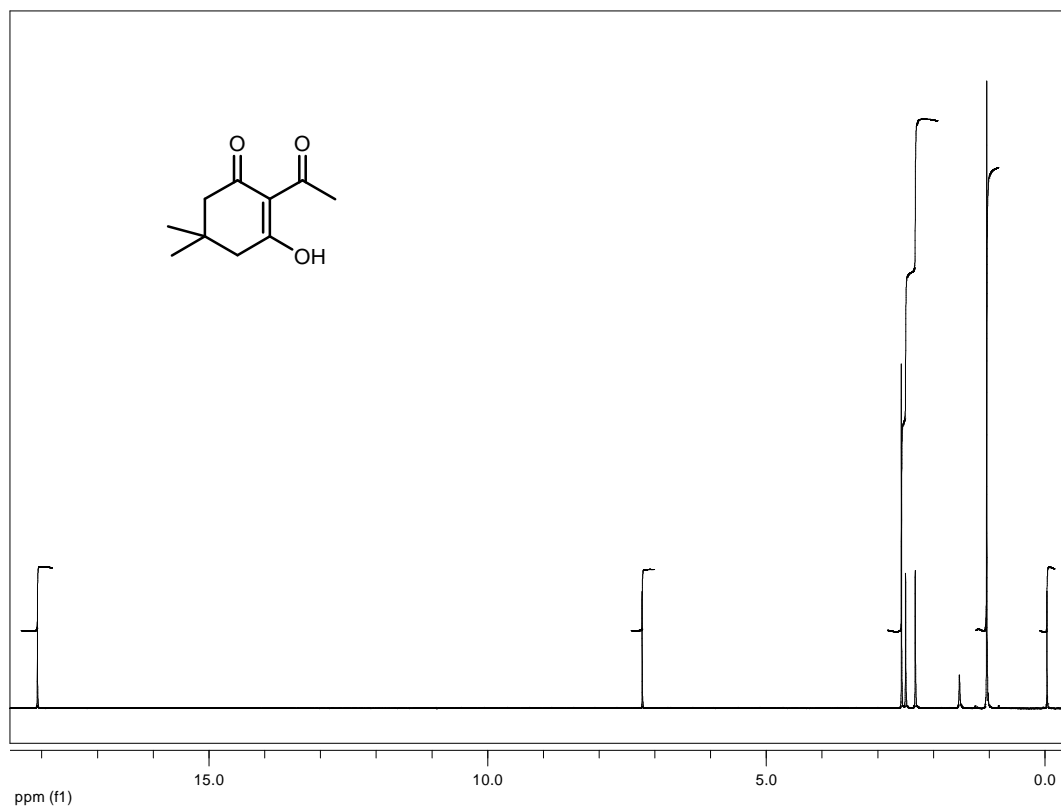
Sobre una disolución de dimedona (0,50 g; 3,57 mmol) en CHCl₃ anhidro (10 mL) se adicionó Et₃N (0,36 g; 3,57 mmol), Ac₂O (0,36 g; 3,50 mmol) y DMAP (catalítico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, tras las cuales se concentró a sequedad obteniéndose un aceite amarillento que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex, 1:8). Se aisló el derivado **24** (0,48 g; 73%) como un aceite transparente cuyos datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en la literatura.^{195a}

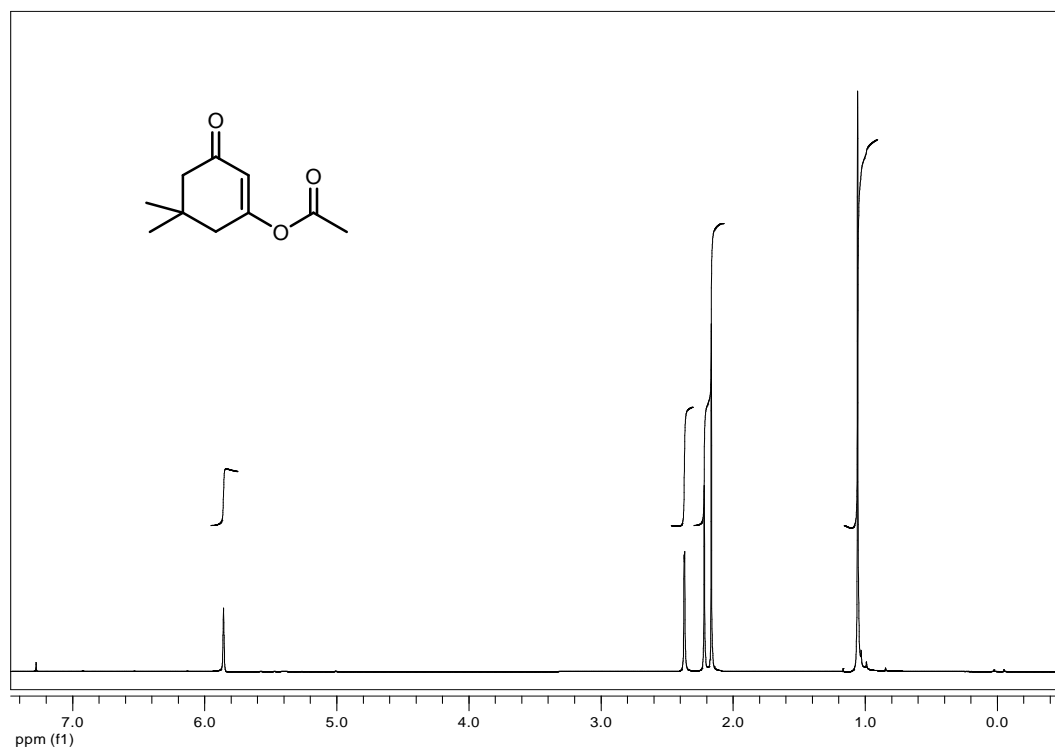
Tiempos de reacción menores condujeron al aislamiento del acetoxi derivado **25** en proporciones variables.

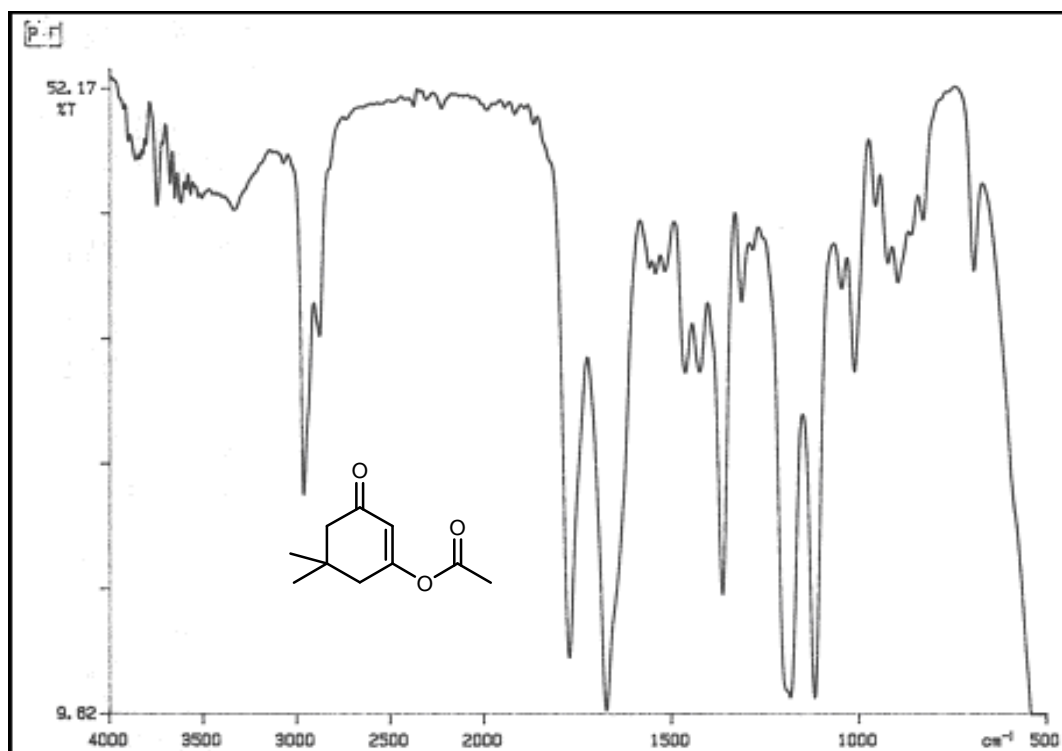
2-Acetil-3-hidroxi-5,5-dimetil-2-ciclohexenona (24b)

IR (film): ν_{\max} = 2959, 1667, 1558, 1445.

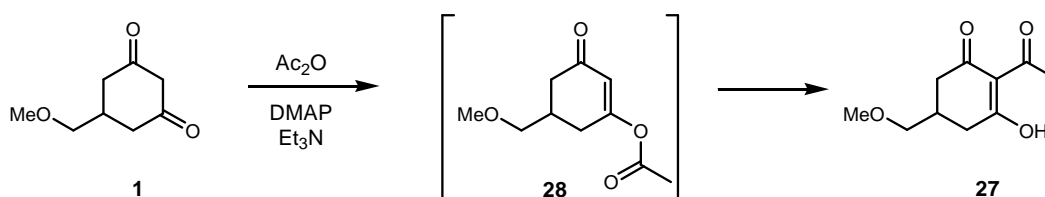
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 18,08 (s, 1H, OH), 2,61 (s, 3H, -COCH₃), 2,53 (s, 2H, 2H₆), 2,36 (s, 2H, 2H₄), 1,08 (s, 6H, 2CH₃).



Acetato de 5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo (25)IR (film): ν_{\max} = 2960, 1772, 1673, 1362. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 5,84 (s, 1H, H₂), 2,35 (d, 2H, J = 0,91, 2H₄), 2,20 (s, 2H, 2H₆), 2,15 (s, 3H, -COCH₃), 1,04 (s, 6H, 2CH₃).



4.3.1.2. 2-ACETIL-3-HIDROXI-5-(METOXIMETIL)-2-CICLOHEXENONA (27)



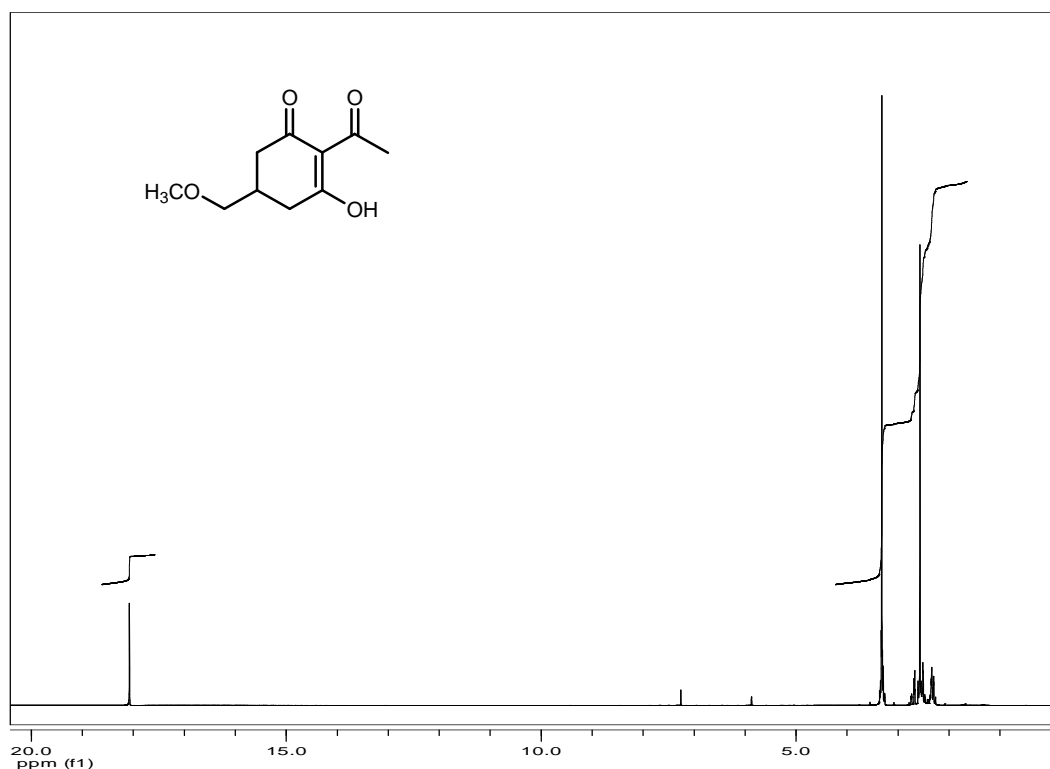
Se obtuvo a partir de la dicetona **1** como un aceite transparente (74%) mediante el procedimiento antes descrito. La purificación se realizó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex, 1:3).

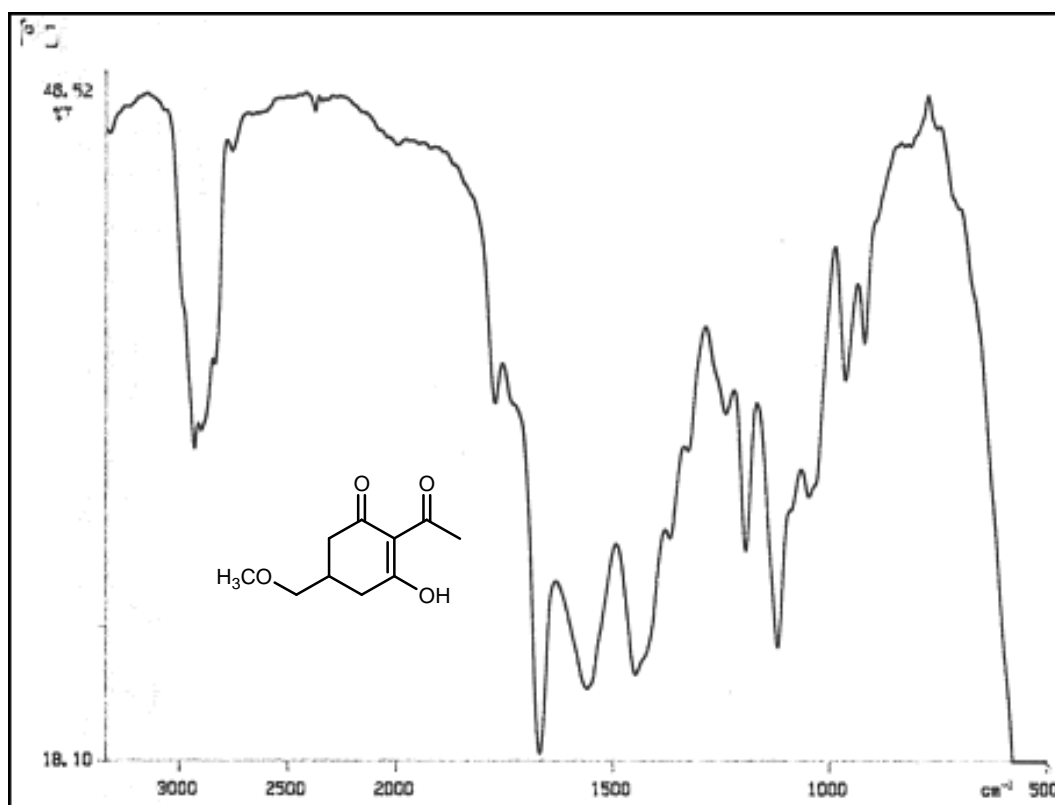
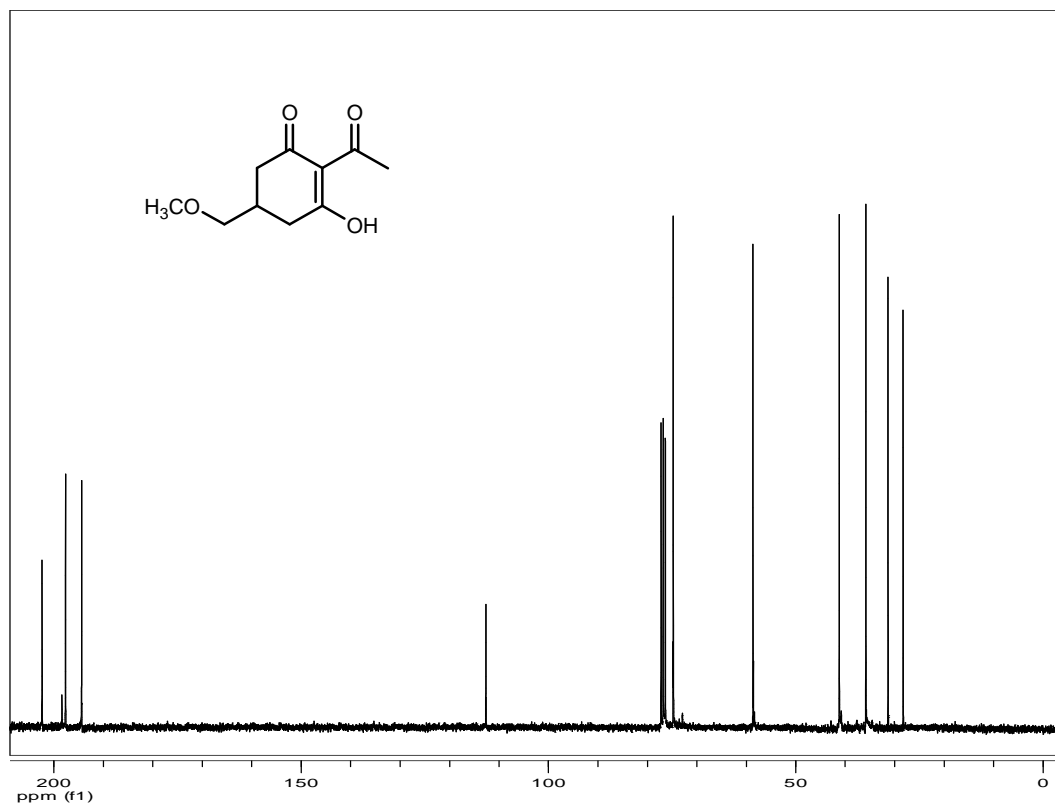
IR (film): ν_{max} = 2927, 1667, 1558, 1446.

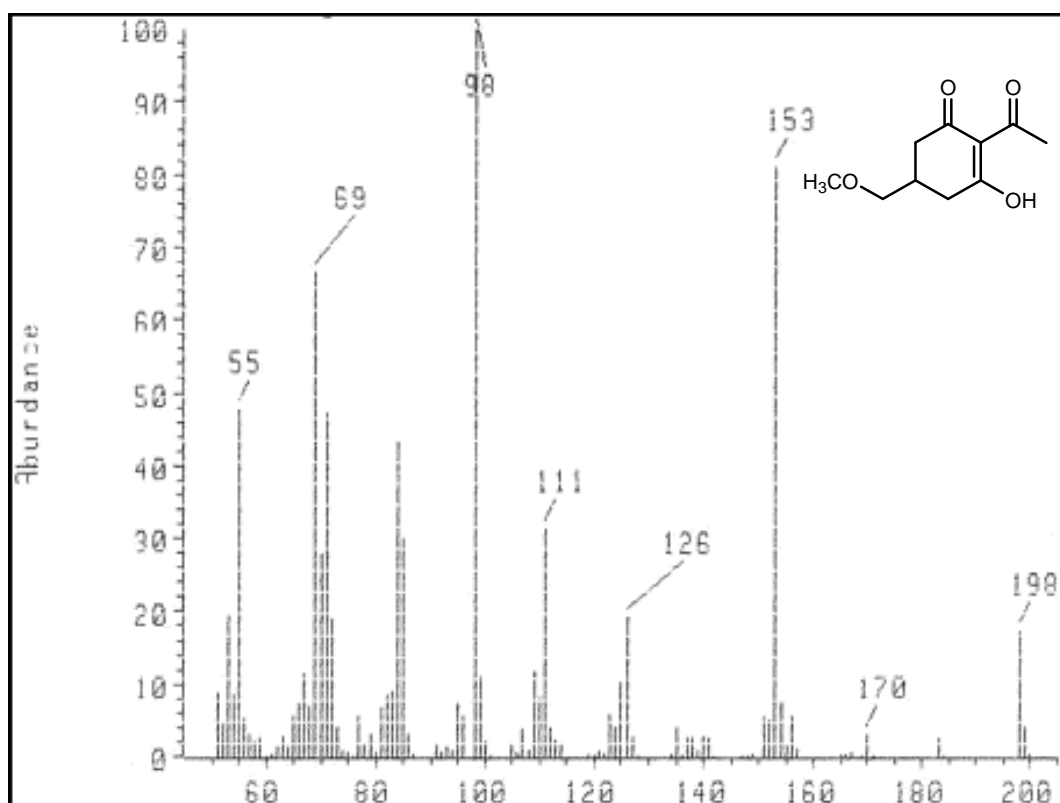
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 18,07 (s, 1H, -OH), 3,36-3,26 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3,32 (s, 3H, -OCH₃), 2,74 (d, 1H, J = 4,3, 1H₆), 2,69-2,47 (m, 2H, 1H₆+H₅), 2,57 (s, 3H, -COCH₃), 2,37-2,30 (m, 2H, 2H₄).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 203,1 ($-\text{COCH}_3$), 198,4 (C₃), 195, 1 ($-\text{CO}-$), 113,4 (C₂), 75,5 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 59,4 (-OCH₃), 41,9 (C₆), 36,5 (C₄), 32,1 (C₅), 29,0 ($-\text{COCH}_3$).

EMIE m/z = 198 (M^+ , 17), 153 (81).







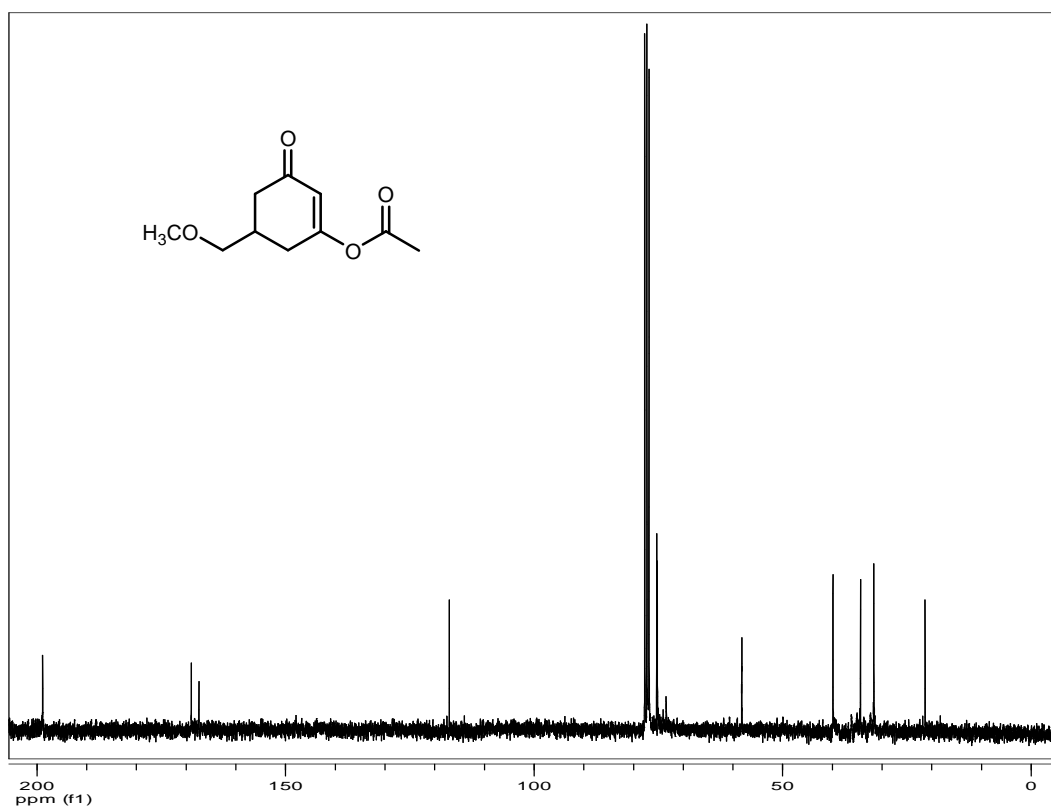
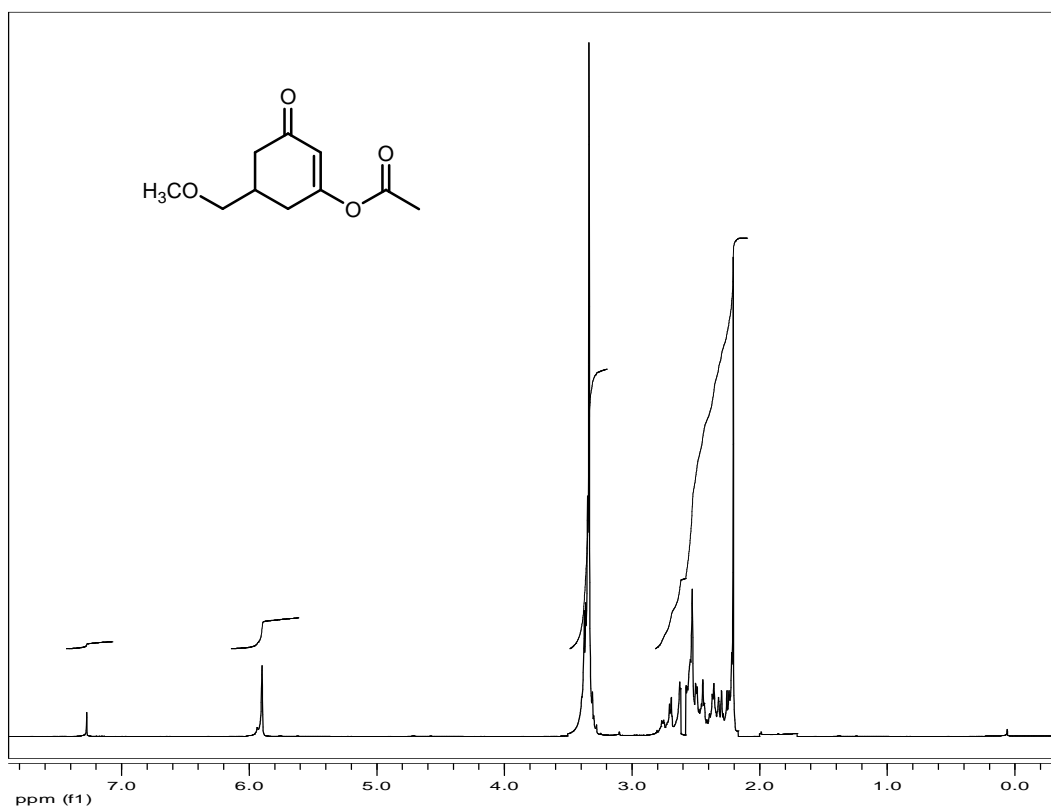
Igual que en el caso anterior, tiempos de reacción inferiores condujeron al aislamiento del O-acetil derivado **28**, identificado por sus datos espectroscópicos:

Acetato de 5-metoximetil-3-oxo-1-ciclohexenilo (**28**)

IR (film): ν_{max} = 2928, 1771, 1749, 1669, 1559, 1192, 1121.

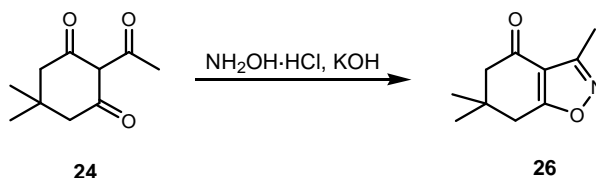
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 5,89 (s, 1H, H_2), 3,36-3,26 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3,32 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2,74 (d, 1H, $J = 4,3$, 1H_6), 2,69-2,47 (m, 2H, $1\text{H}_6 + \text{H}_5$), 2,37-2,30 (m, 2H, 2H_4), 2,19 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 199,1 (CO), 169,2 (C_3), 167,7 ($-\text{COCH}_3$), 117,6 (C_2), 75,5 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 59,3 ($-\text{OCH}_3$), 40,1 (C_6), 34,6 (C_4), 31,9 (C_5), 21,5 ($-\text{COCH}_3$).



4.3.2. CICLOCONDENSACIÓN DE 24 Y 27 CON HIDROXILAMINA

4.3.2.1. 6,7-DIHIDRO-3,6,6-TRIMETILBENZO[d]ISOXAZOL-4(5H)-ONA (26)



Sobre una disolución de hidroxilamina (0,17 g; 2,87 mmol) en metanol (0,95 mL) a 60°C se añadió otra disolución de KOH (0,16 g; 2,47 mmol) en metanol (0,70 mL) también a 60°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente apareciendo un precipitado de KCl que se separó por filtración. La disolución de hidroxilamina así preparada fue añadida gota a gota sobre otra disolución de la tricetona **24** (0,30 g; 1,65 mmol) en benceno anhidro (3,30 mL) en frío. Finalizada la adición, y tras dejar la reacción agitando durante 12 horas a temperatura ambiente, se añadió agua (5 mL) y se extrajo con éter (2x10 mL). Las fases orgánicas fueron lavadas con disolución de Na₂CO₃ al 10% (2x10 mL), agua (10 mL) y solución saturada de NaCl (12 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada a vacío obteniéndose el isoxazol **26** como un sólido cristalino de color blanco (0,20 g; 68%).

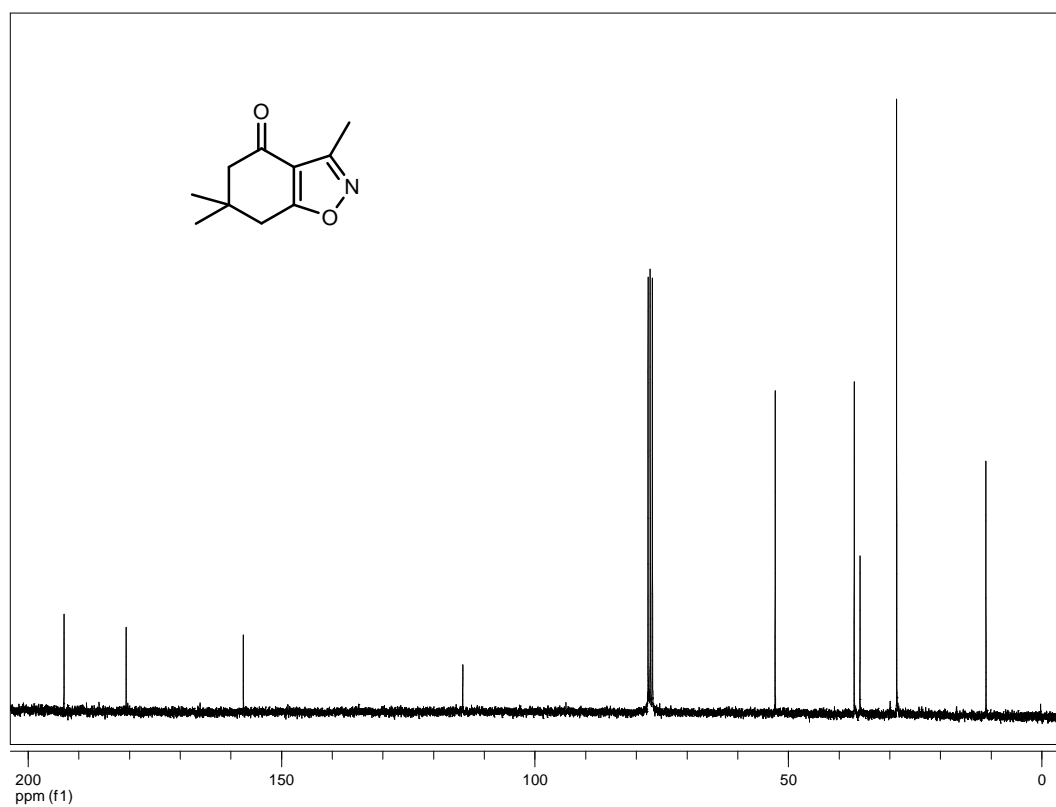
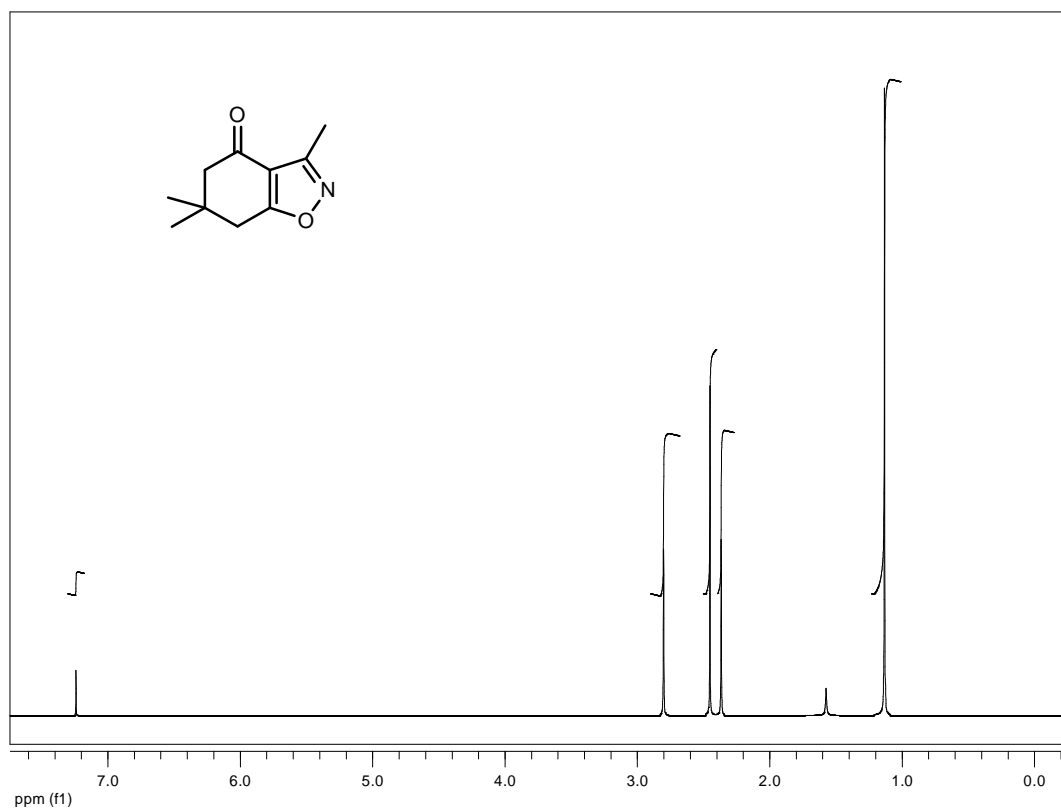
P.F. = 53-55°C.

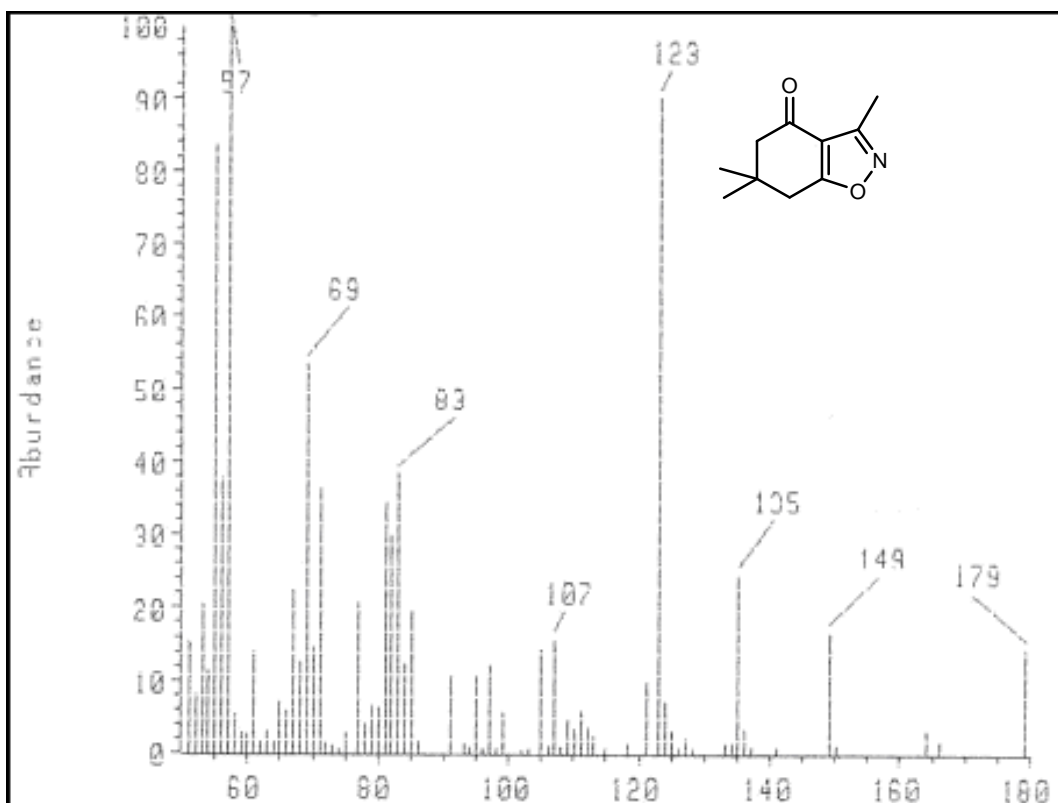
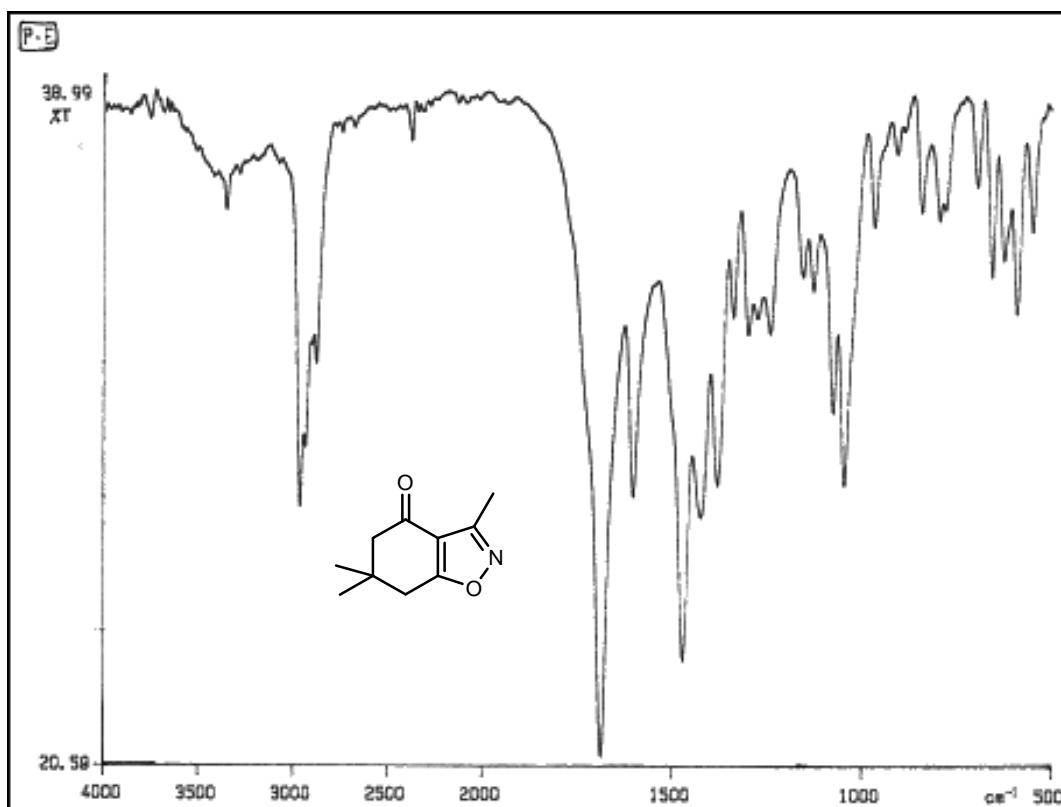
IR (film): ν_{\max} = 2962, 1685, 1601, 1470, 1045.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 2,82 (s, 2H, 2H₇), 2,47 (s, 3H, -CH₃), 2,39 (s, 2H, 2H₅), 1,15 (s, 6H, 2CH₃).

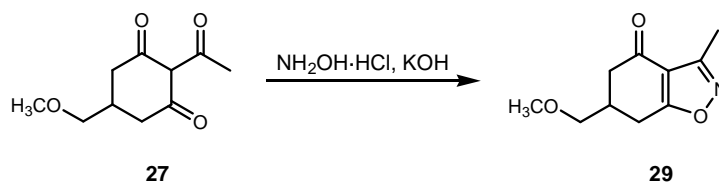
¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 193,1 (CO), 180,8 (C_{7a}), 157,7 (C₃), 114,4 (C_{3a}), 52,8 (C₅), 37,2 (C₇), 36,0 (C₆), 28,8 (2CH₃), 11,2 (CH₃).

EMIE: m/z = 179 (M⁺, 14), 149 (16), 123 (100).





4.3.2.2. 6,7-DIHIDRO-3-METIL-6-(METOXIMETIL)-BENZO[d]ISOXAZOL-4(5H)-ONA (29)



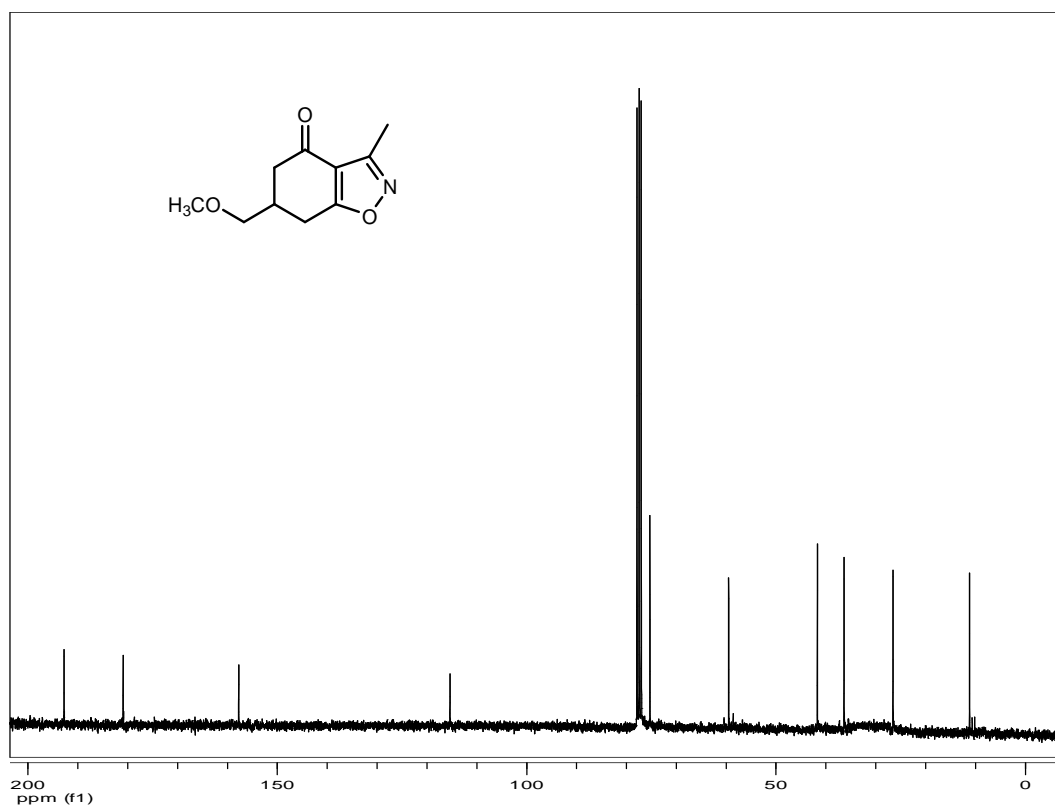
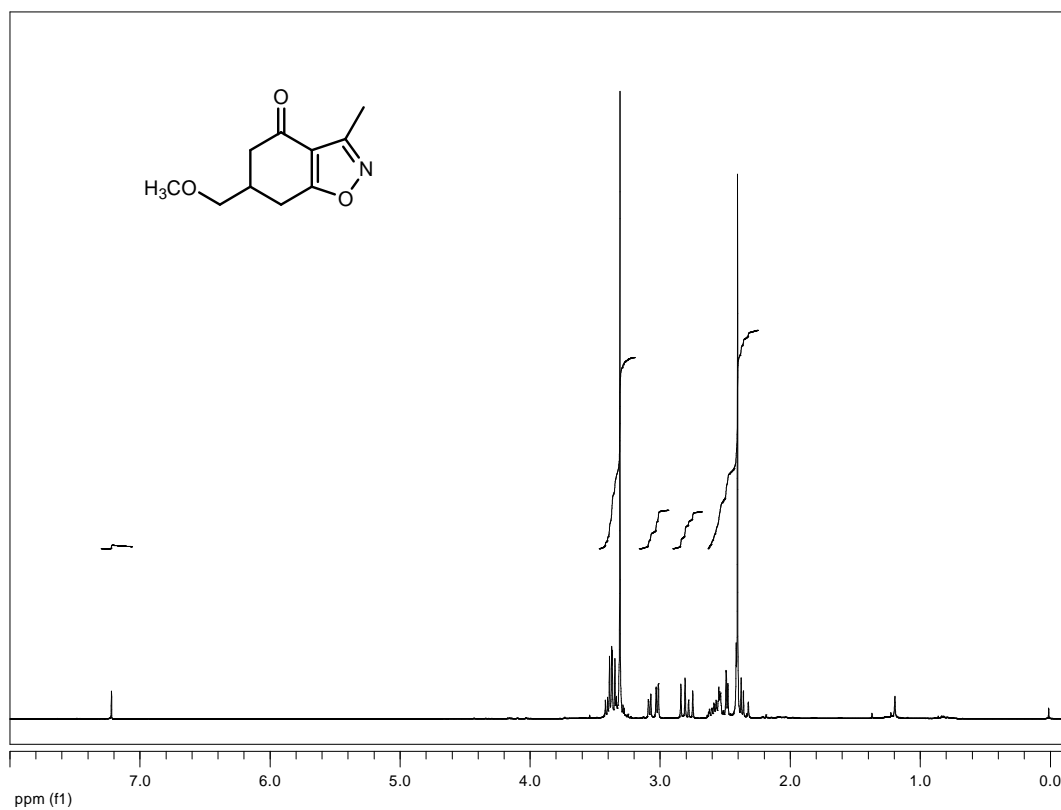
La ciclocondensación se realizó a partir de la tricetona **27** siguiendo el procedimiento antes descrito. Tras 48 horas de reacción se obtuvo la bencisoxazolona **29** como un aceite transparente. Una segunda porción del producto pudo obtenerse mediante la acidificación de las aguas de lavado hasta pH 3 con HCl 10%, agitación de la disolución a temperatura ambiente durante 3 h y posterior extracción con éter etílico. El rendimiento global de **29** fue del 71% y su estructura fue corroborada por datos espectroscópicos:

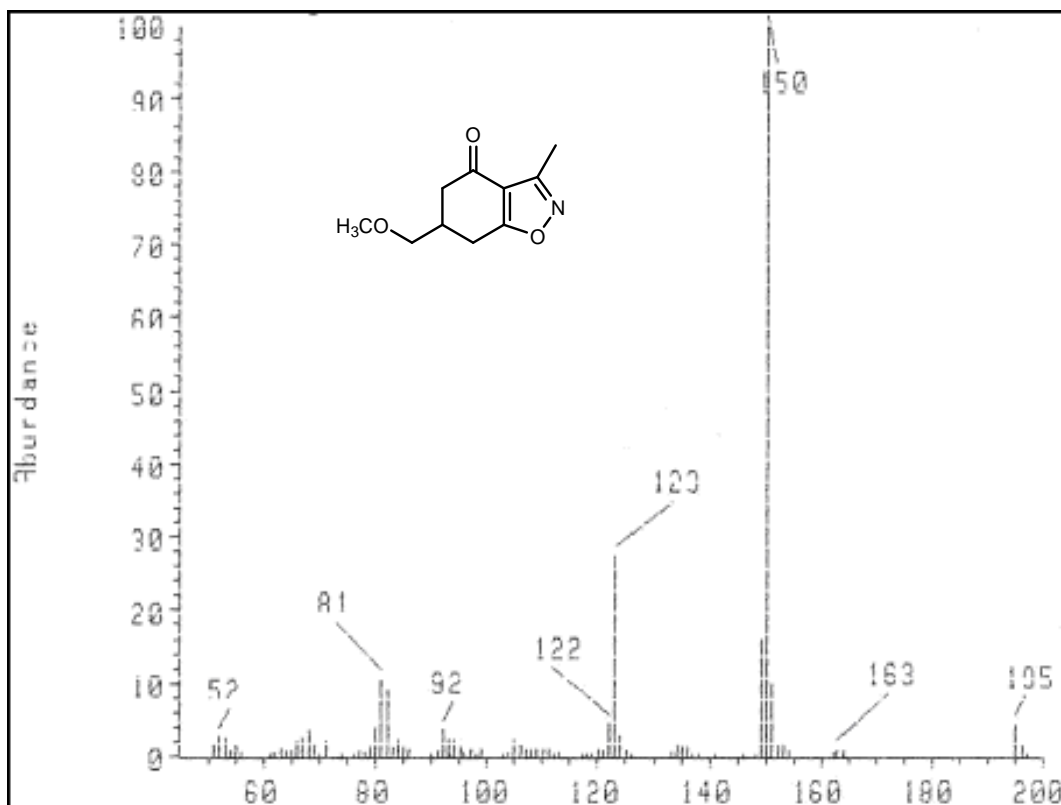
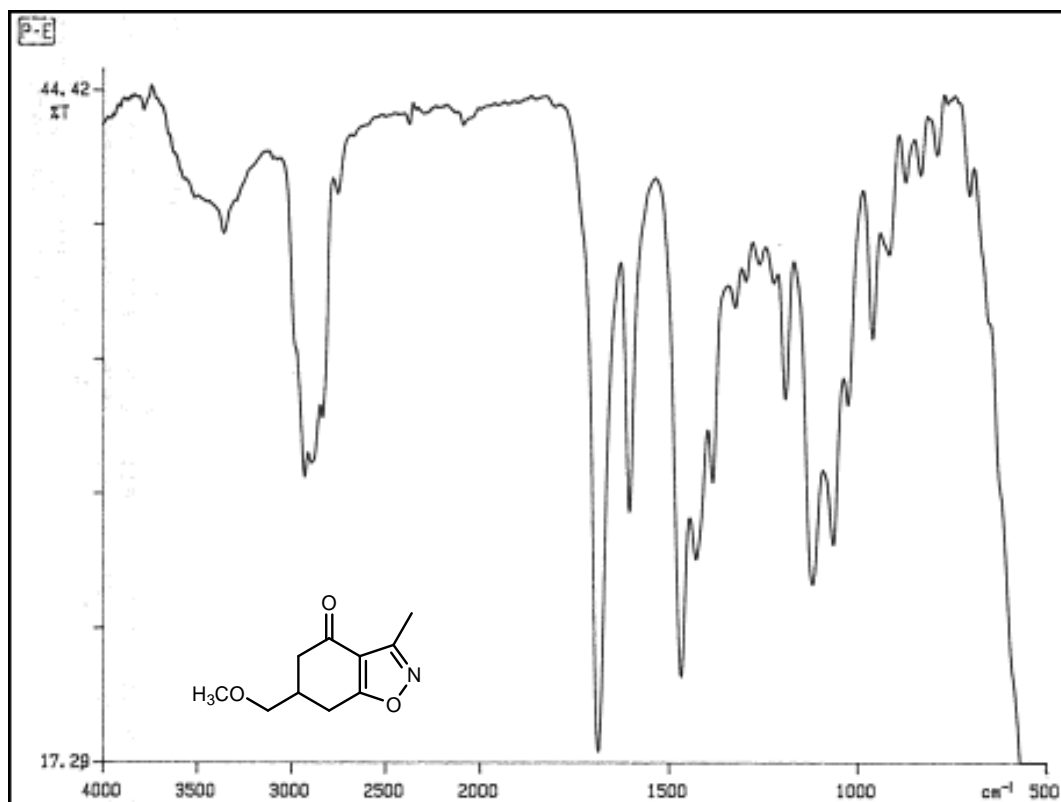
IR (film): ν_{\max} = 2928, 1687, 1604, 1463, 1119.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 3,46-3,38 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3,35 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,09 (dd, 1H, $J = 17,6$, $J = 5,4$, 1H_7), 2,84 (dd, 1H, $J = 17,6$, $J = 9,6$, 1H_7), 2,64-2,58 (m, 1H, H_6), 2,57-2,46 (m, 1H, 1H_5), 2,45 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,42-2,36 (m, 1H, 1H_5).

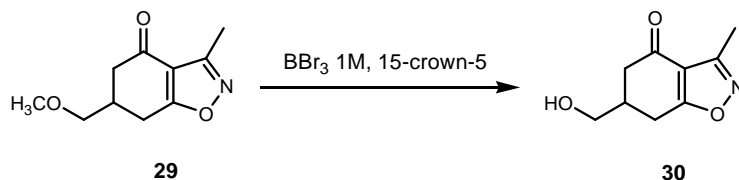
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 192,7 (CO), 180,9 (C_{7a}), 157,7 (C_3), 115,4 (C_{3a}), 75,3 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 59,5 ($-\text{OCH}_3$), 41,7 (C_5), 36,3 (C_6), 26,5 (C_7), 11,1 ($-\text{CH}_3$).

EMIQ: m/z = 195 ($[\text{MH}]^+$, 4), 163 (1), 150 (100), 123 (27).





4.3.3. 6,7-DIHIDRO-6-(HIDROXIMETIL)-3-METILBENZO[d]ISOXAZOL-4(5H)-ONA (30)



Sobre una disolución del éter **29** (226 mg; 1,16 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (8,4 mL) enfriada a -30°C se añadieron sucesivamente una disolución 0,3M de éter corona 5 (23,17 mL; 6,95 mmol) en CH_2Cl_2 saturado con NaI, y una disolución 1M de BBr_3 en CH_2Cl_2 (3,48 mL; 3,48 mmol). Una vez alcanzada la temperatura ambiente, la mezcla fue basificada con una disolución saturada de NaHCO_3 (3,36 mL) y extraída con CH_2Cl_2 (3x3 mL). Las fases orgánicas fueron reunidas, secadas con Na_2SO_4 y concentradas a sequedad obteniéndose un crudo que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex, 1:2), obteniéndose el alcohol **30** (118 mg; 56%) como un sólido cristalino de color blanco.

P.F. = $57-58^\circ\text{C}$ (Ciclohex.).

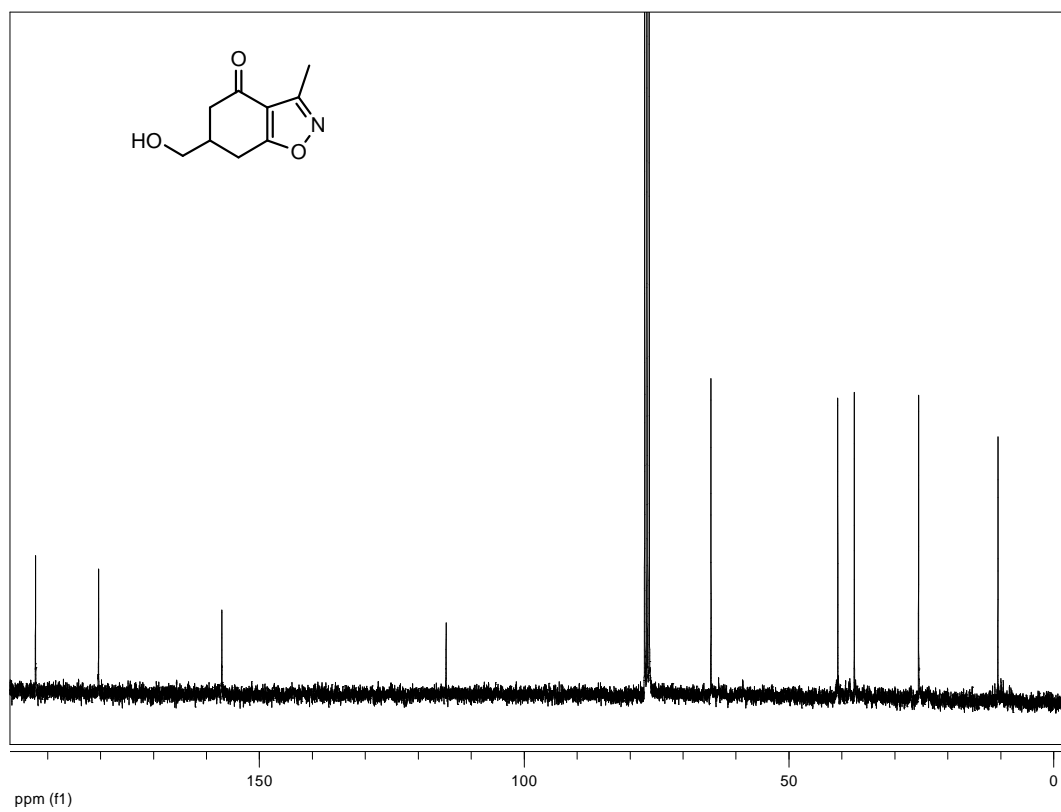
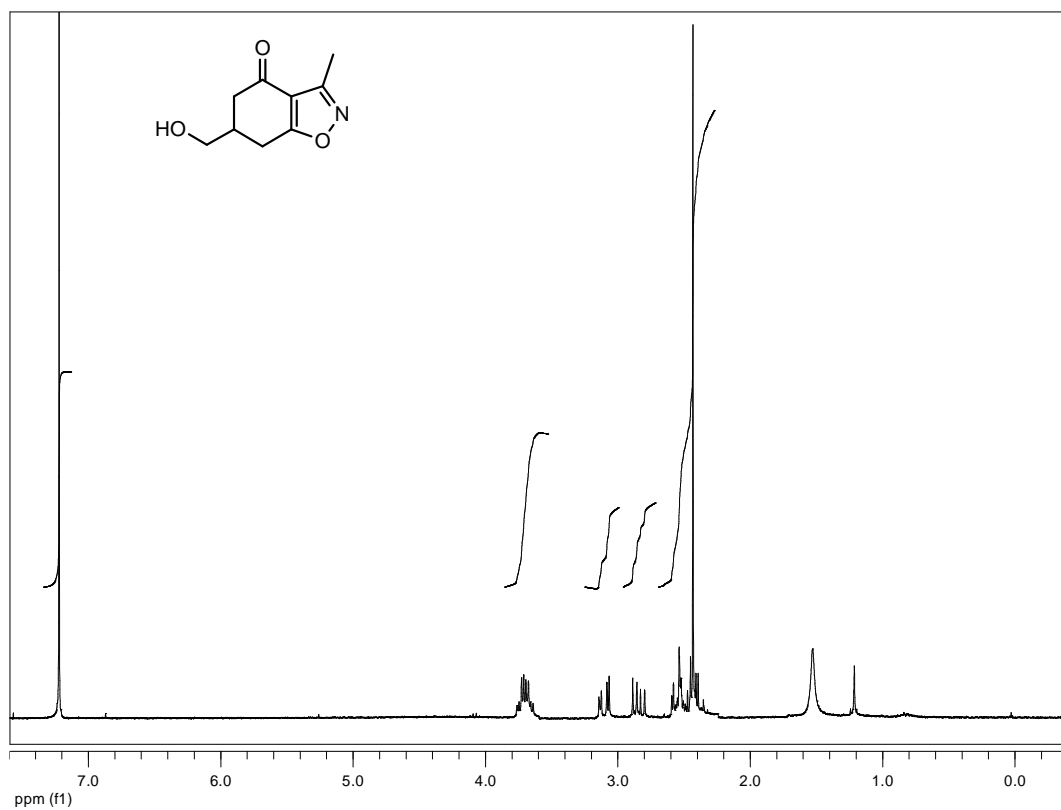
IR (film): ν_{max} = 3391, 1678, 1601, 1470.

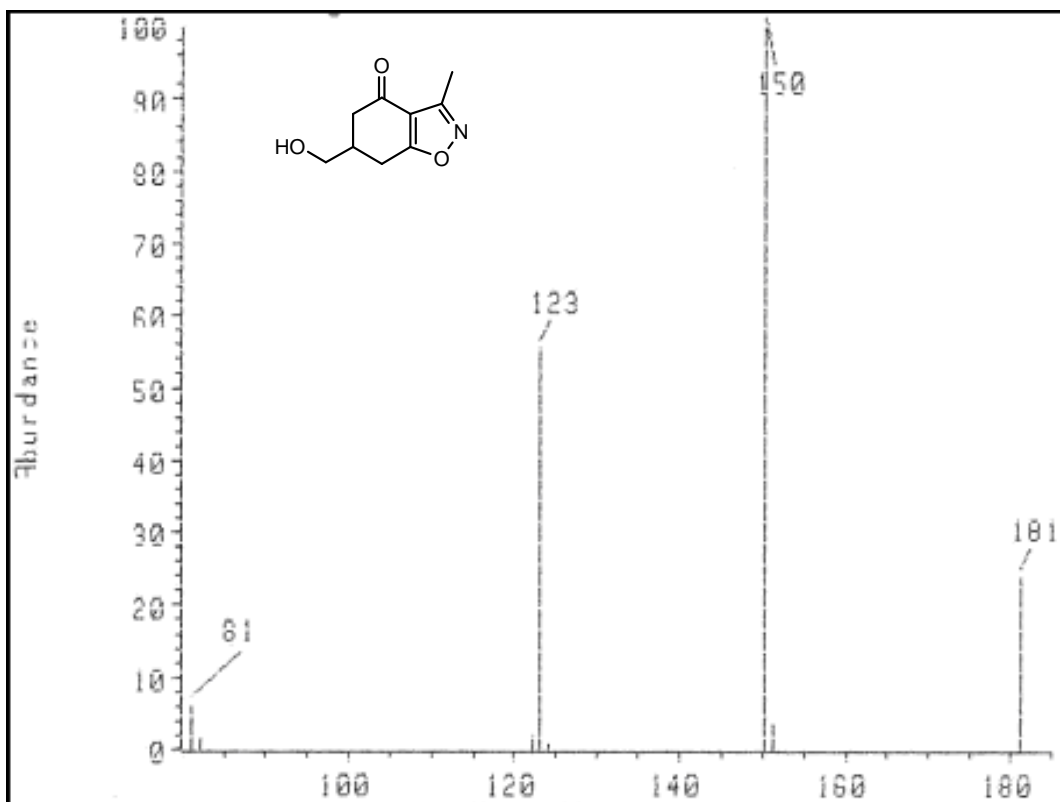
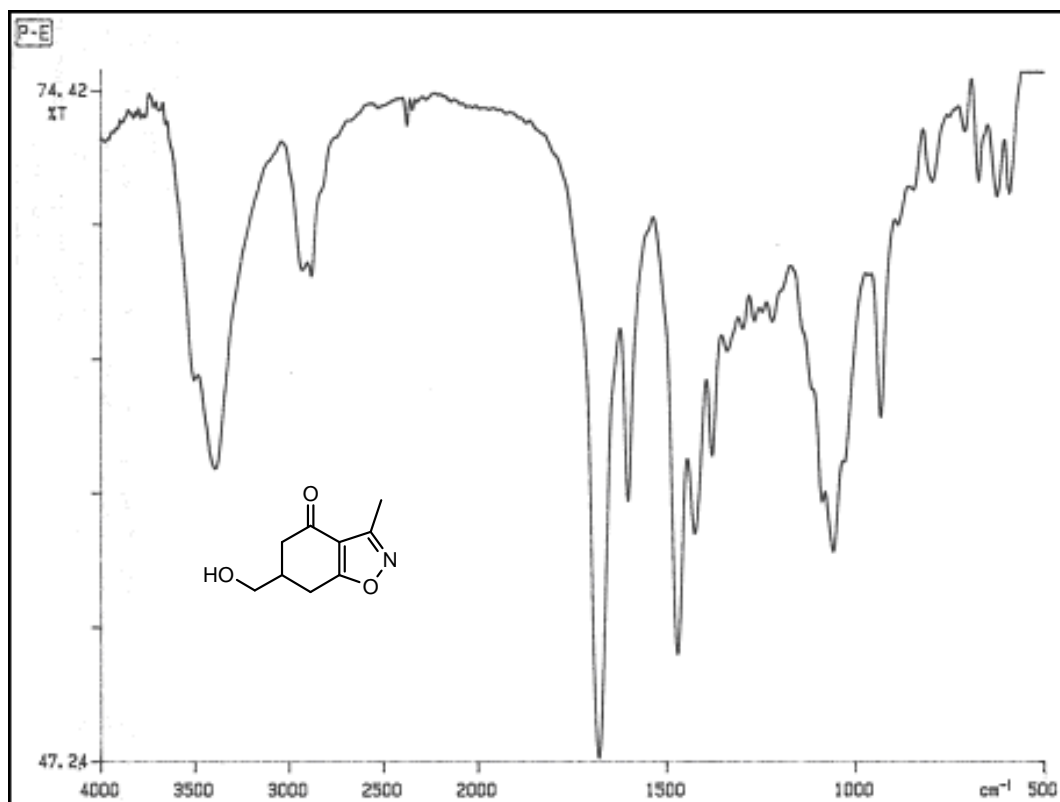
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 3,80-3,67 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3,14 (dd, 1H, J = 17,6, J = 5,0, 1H₇), 2,88 (dd, 1H, J = 17,5, J = 9,3, 1H₇), 2,63-2,49 (m, 2H, H₆+1H₅), 2,47 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,45-2,39 (m, 1H, 1H₅).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 192,9 (CO), 181,0 (C_{7a}), 157,7 (C₃), 115,4 (C_{3a}), 65,4 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 41,4 (C₅), 38,3 (C₆), 26,2 (C₇), 11,2 ($-\text{CH}_3$).

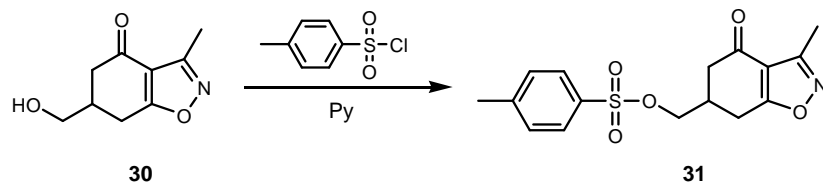
EMIE: m/z = 181 (M^+ , 24), 150 (100), 123 (55).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot 0,05\text{H}_2\text{O}$: C: 59,37, H: 6,14; N: 7,56. Encontrado: C: 59,26, H: 6,26; N: 7,56.





4.3.4. 6,7-DIHIDRO-6-(TOSILOXIMETIL)-3-METILBENZO[d]ISOXAZOL-4(5H)-ONA (31)



Sobre una disolución del alcohol **30** (0,12 g; 0,65 mmol) en piridina seca (4 mL) a 0°C se añadió cloruro de tosilo (0,37 g; 1,94 mmol). Tras la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de agua/hielo (12 mL) y se extrajo con diclorometano (6x5 mL). Las fases orgánicas fueron lavadas con solución saturada de NaCl, secadas con Na₂SO₄ y concentradas a vacío. La purificación del residuo obtenido mediante cromatografía en columna (AcOEt:Hex, 1:2) permitió obtener el tosilato **31** (0,13 g; 61%) como un sólido blanco cristalino.

P.F. = 109-110°C (i-PrOH).

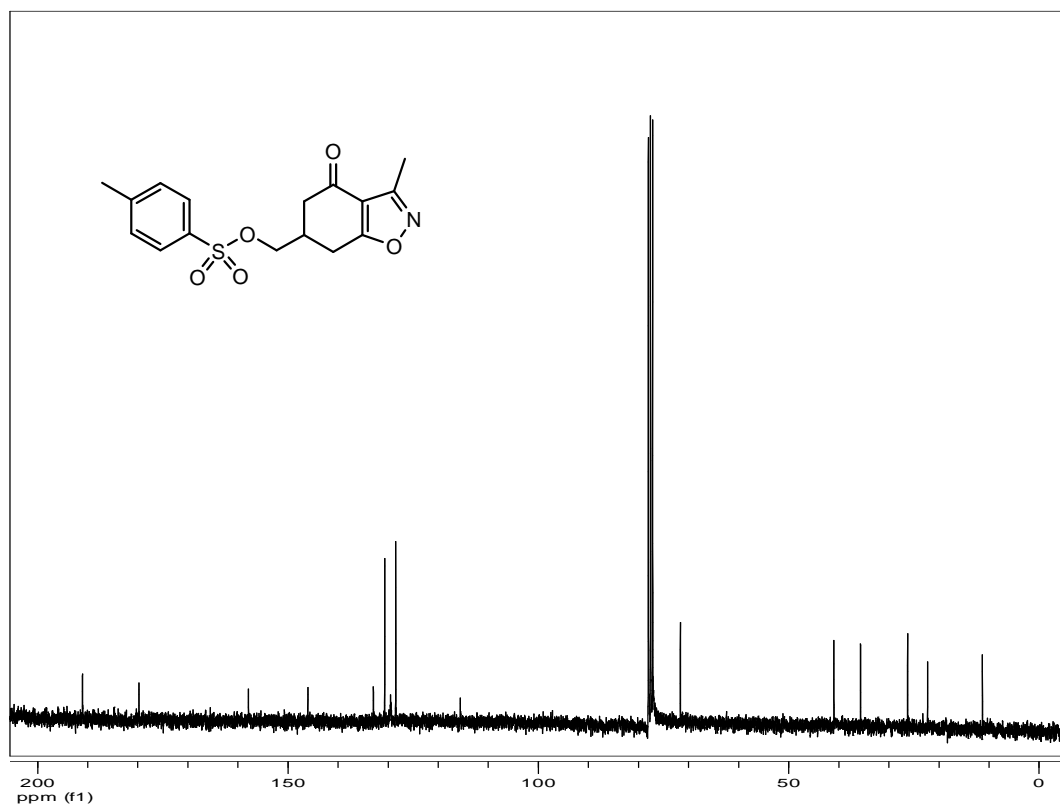
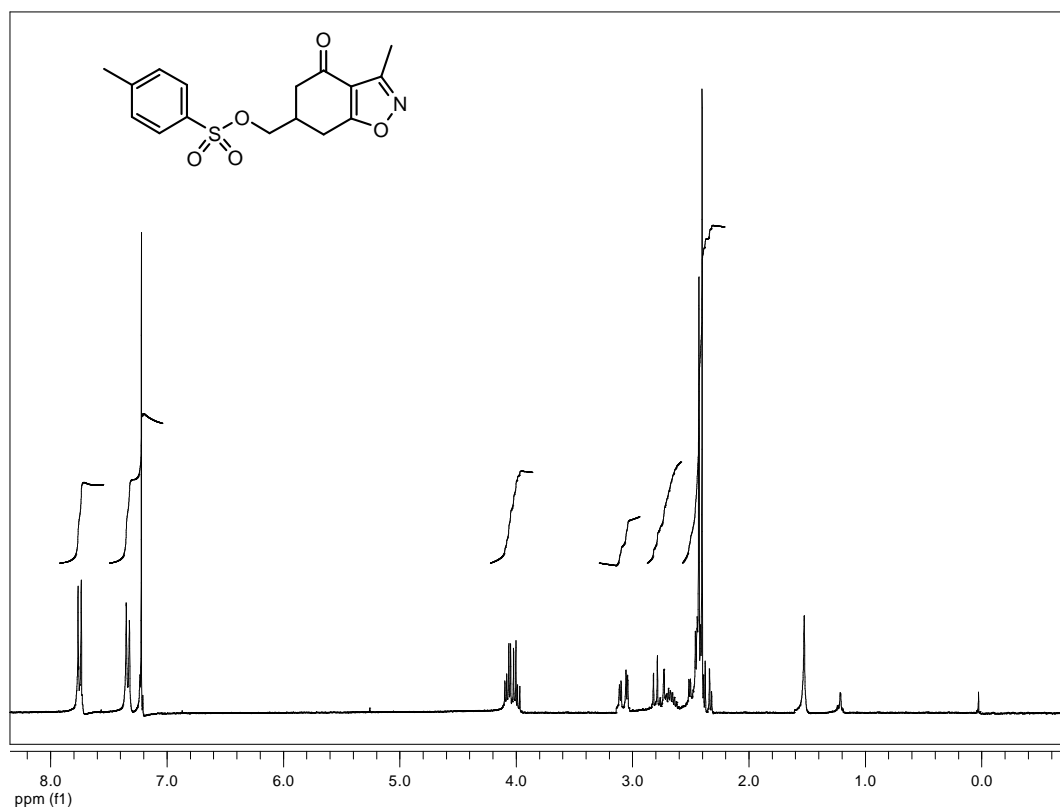
IR (film): ν_{\max} = 1687, 1601, 1417, 1173.

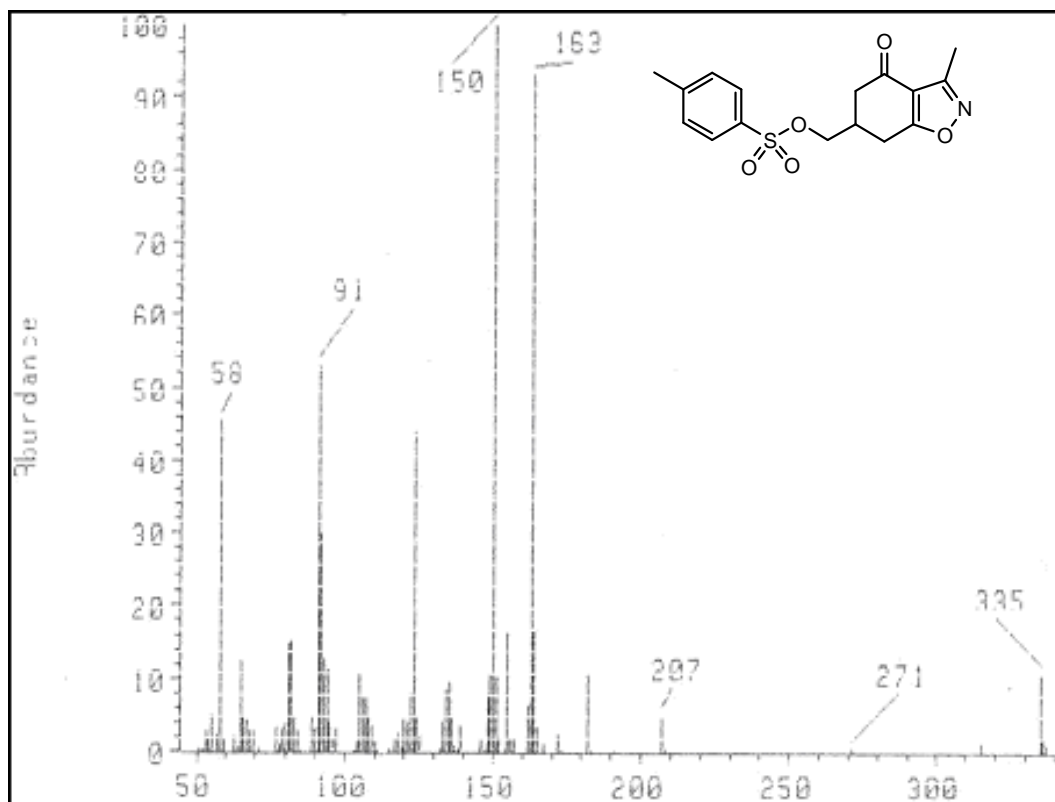
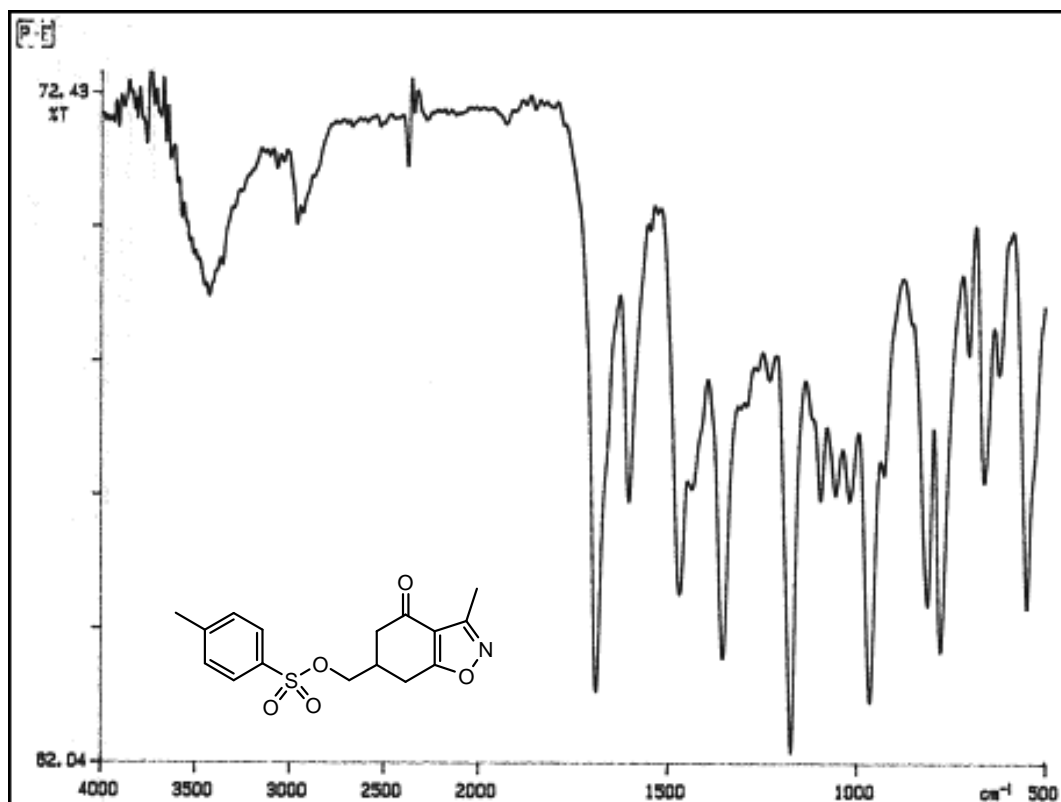
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,79 (d, 2H, J = 8,3, H₂+H₆ -OTs), 7,38 (d, 2H, J = 8,1, H₃+H₅ -OTs), 4,14-4,01 (m, 2H, -CH₂OTs), 3,12 (dd, 1H, J = 16,7, J = 4,2, 1H₇), 2,81 (dd, 1H, J = 17,2, J = 10,1, 1H₇), 2,75-2,68 (m, 1H, H₆), 2,56-2,46 (m, 1H, 1H₅), 2,47 (s, 3H, -CH₃), 2,44 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃), 2,43-2,32 (m, 1H, 1H₅).

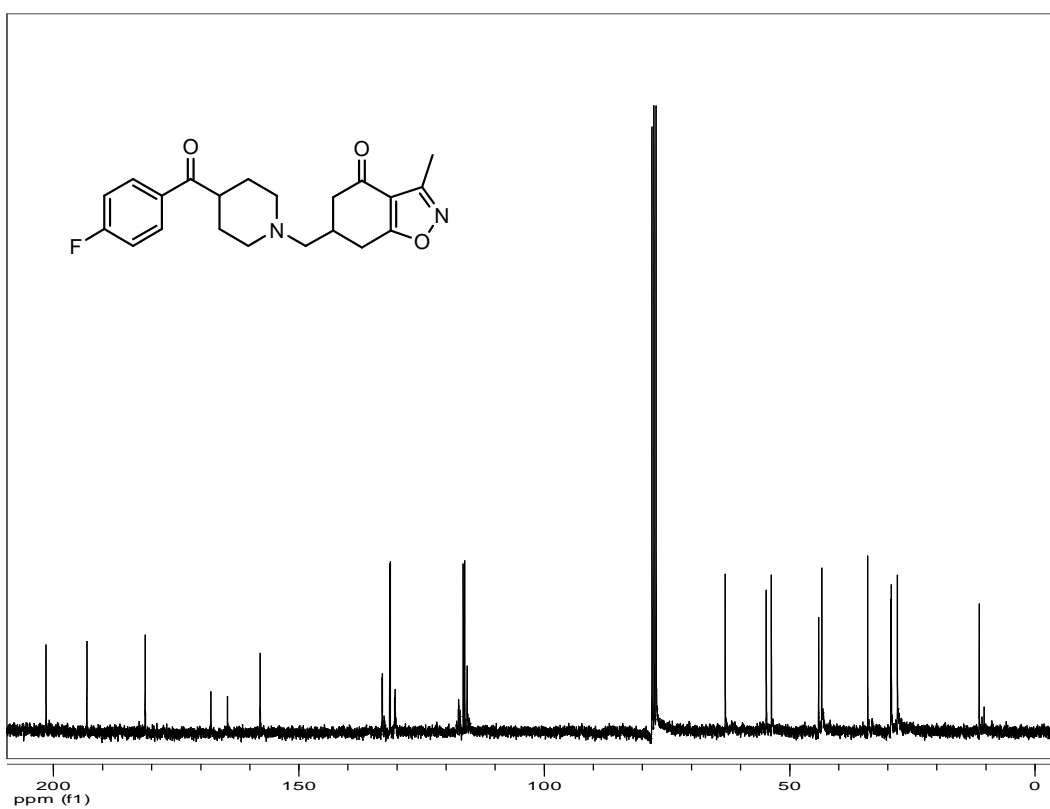
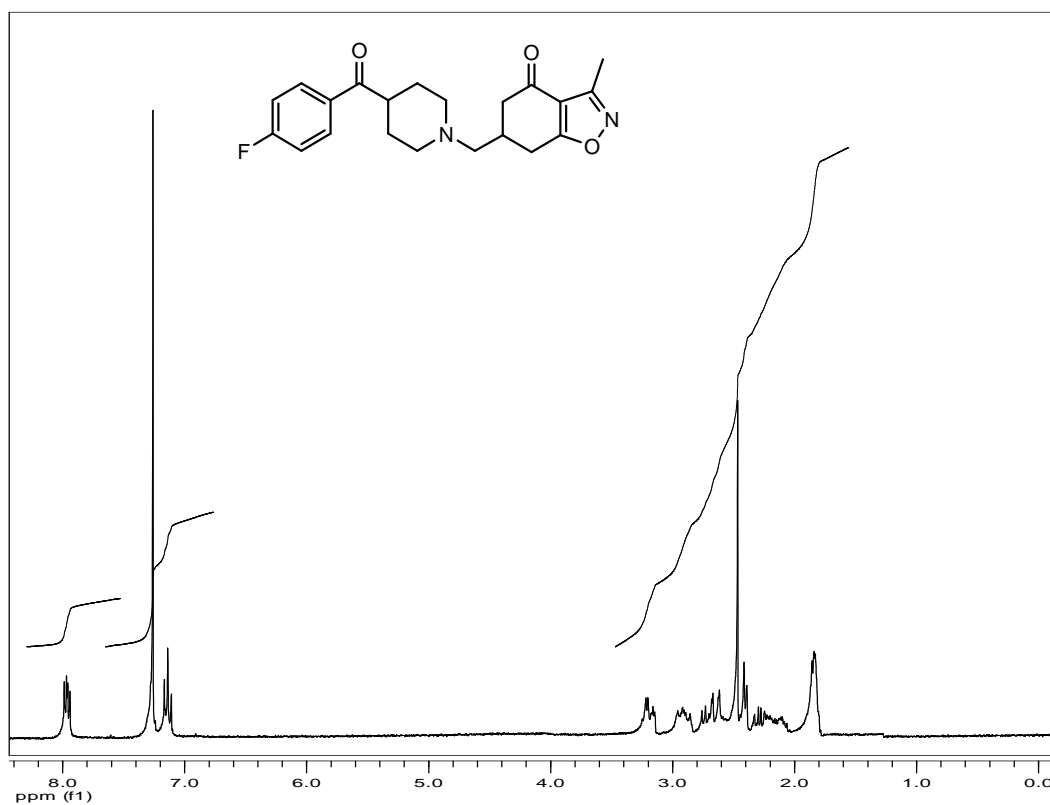
¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 190,4 (CO), 179,1 (C_{7a}), 157,3 (C₃), 145,4 (C₄ -OTs), 132,3 (C₁ OTs), 130,5 (C₃+C₅ OTs), 128,3 (C₂+C₆ OTs), 115,0 (C_{3a}), 71,5 (-CH₂OTs), 40,8 (C₅), 35,5 (C₆), 26,1 (C₇), 22,1 (CH₃-Ph), 11,1 (-CH₃).

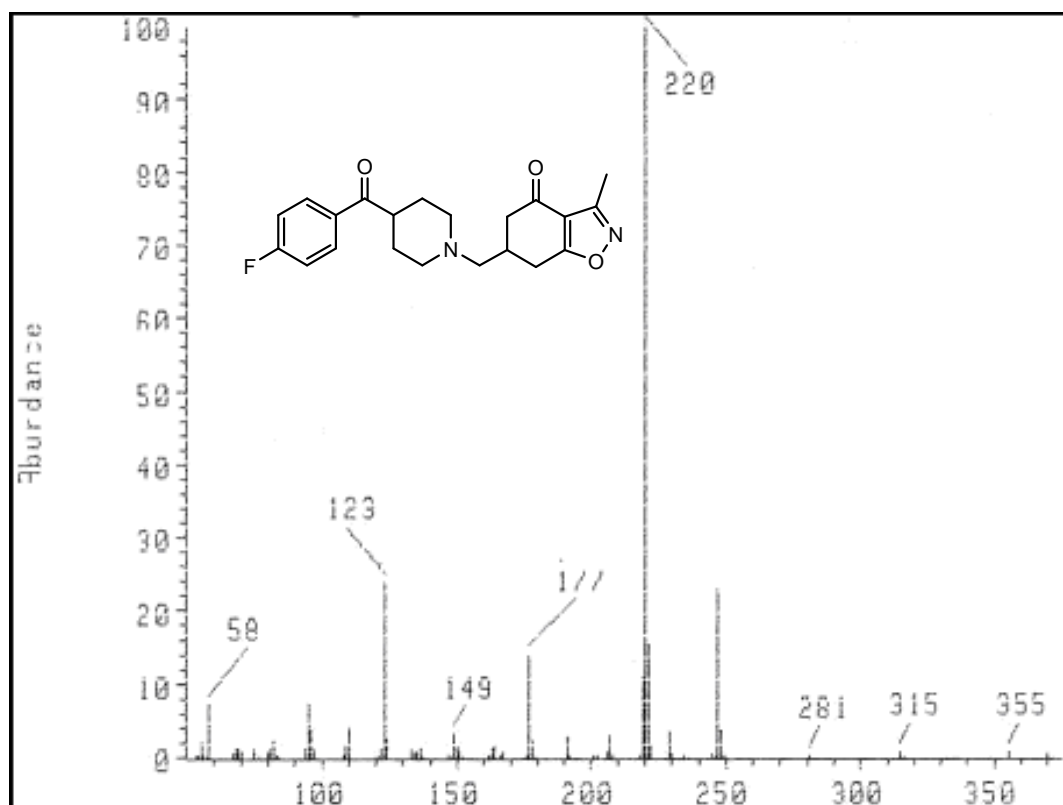
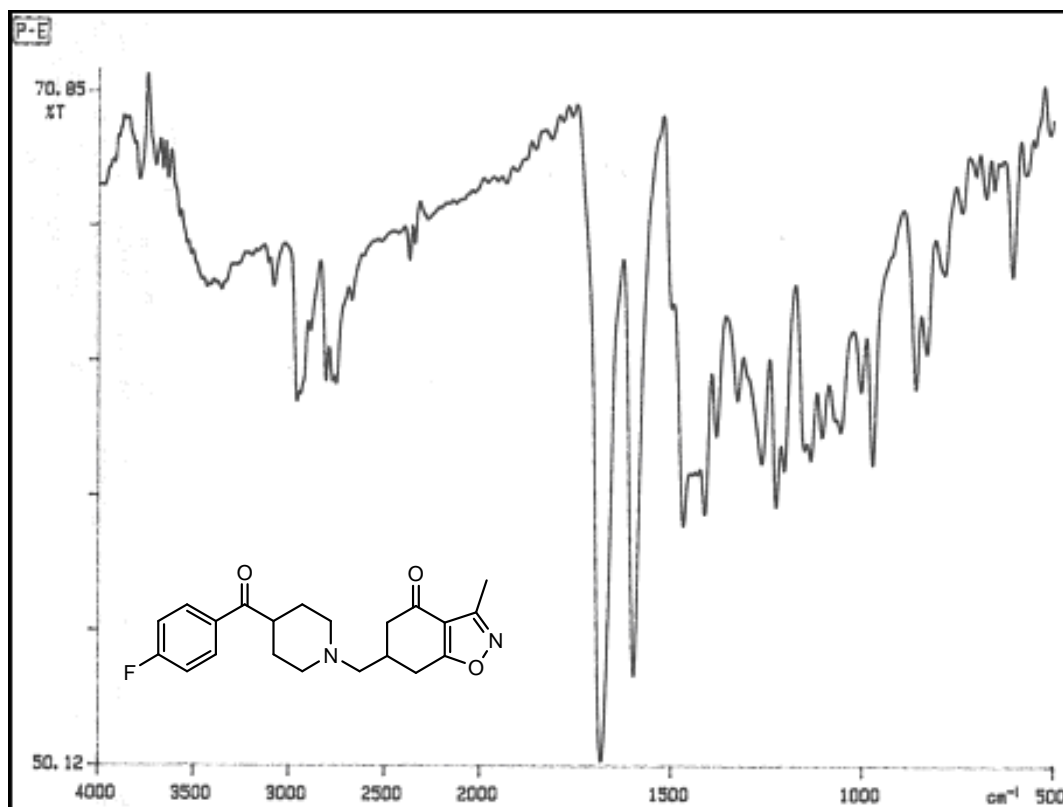
EMIE: m/z = 335 (M⁺, 11), 271 (1), 163 (93), 155 (16), 150 (100), 123 (44), 91 (53).

Análisis elemental: calculado para C₁₆H₁₇NSO₅: C: 57,30; H: 5,11; N: 4,18; S: 9,56. Encontrado: C: 57,63; H: 5,22; N: 4,22; S: 9,52.

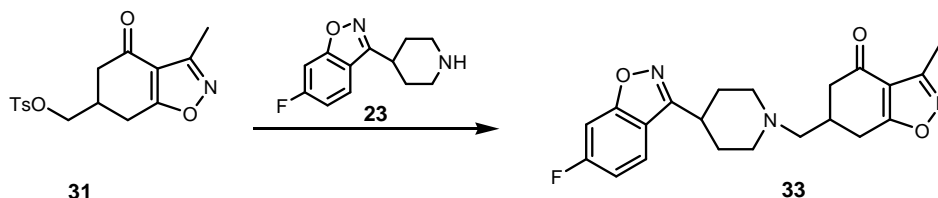








4.3.5.2. 6,7-DIHIDRO-6-[(4-(6-FLUOROBENZO[d]ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL]-3-METILBENZO[d]ISOXAZOL-4(5H)-ONA (33, QF 4218B)



Siguiendo el mismo procedimiento, a partir del tosilato **31** y la 4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidina, tras 24 horas de reacción, se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex, 1:2→1:1) dando la amina **33** (50%) como un sólido blanco.

P.F. = 135-137°C.

IR (film): ν_{\max} = 2933, 1683, 1129.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,67 (dd, 1H, J = 8,7, J = 5,1, H_4 bencisox), 7,23 (dd, 1H, J = 8,5, J = 2,1, H_7 bencisox), 7,05 (td, 1H, J = 8,8, J = 2,1, H_5 bencisox), 3,20 (dd, 1H, J = 17,3, J = 4,6, $-\text{HCH-pip}$), 3,08-2,92 (m, 3H, $-\text{HCH-pip}+2\text{H}_7$), 2,77-2,61 (m, 3H, H_4 pip+ H_6+1H_5), 2,45 (s, 3H, CH_3), 2,42 (d, 1H, J = 0,7, 1H_5), 2,34-2,13 (m, 4H, $2\text{H}_2+2\text{H}_6$ pip), 2,09-2,00 (m, 4H, $2\text{H}_3+2\text{H}_5$ pip).

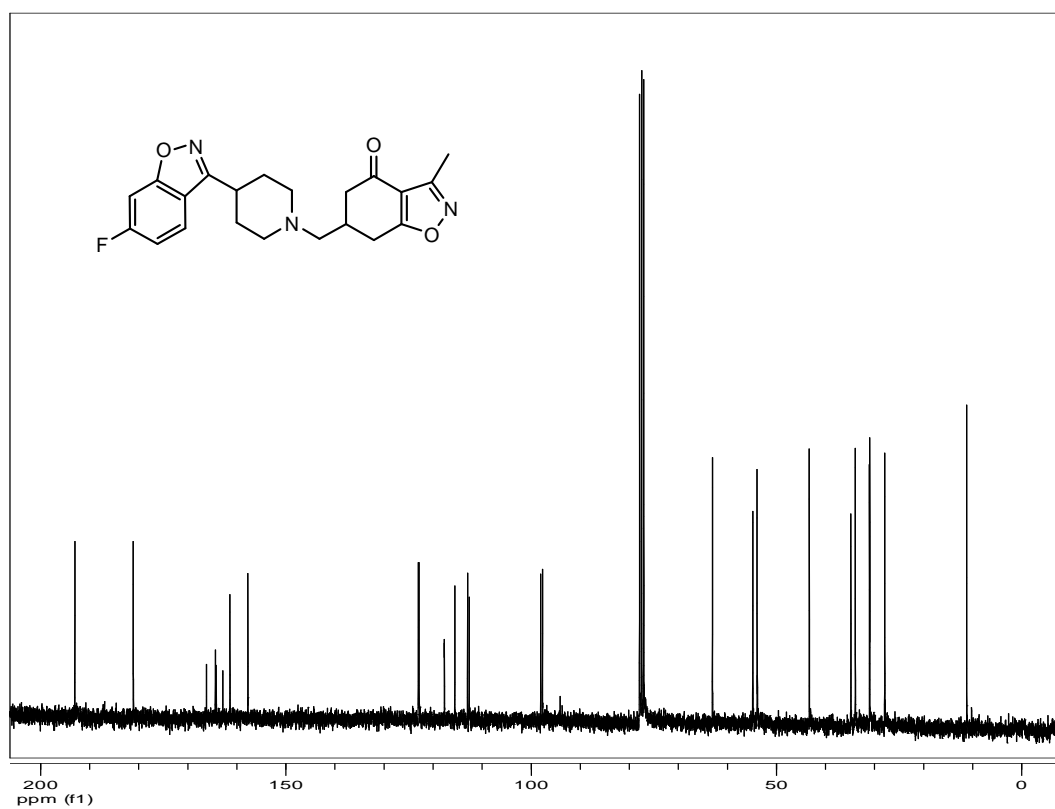
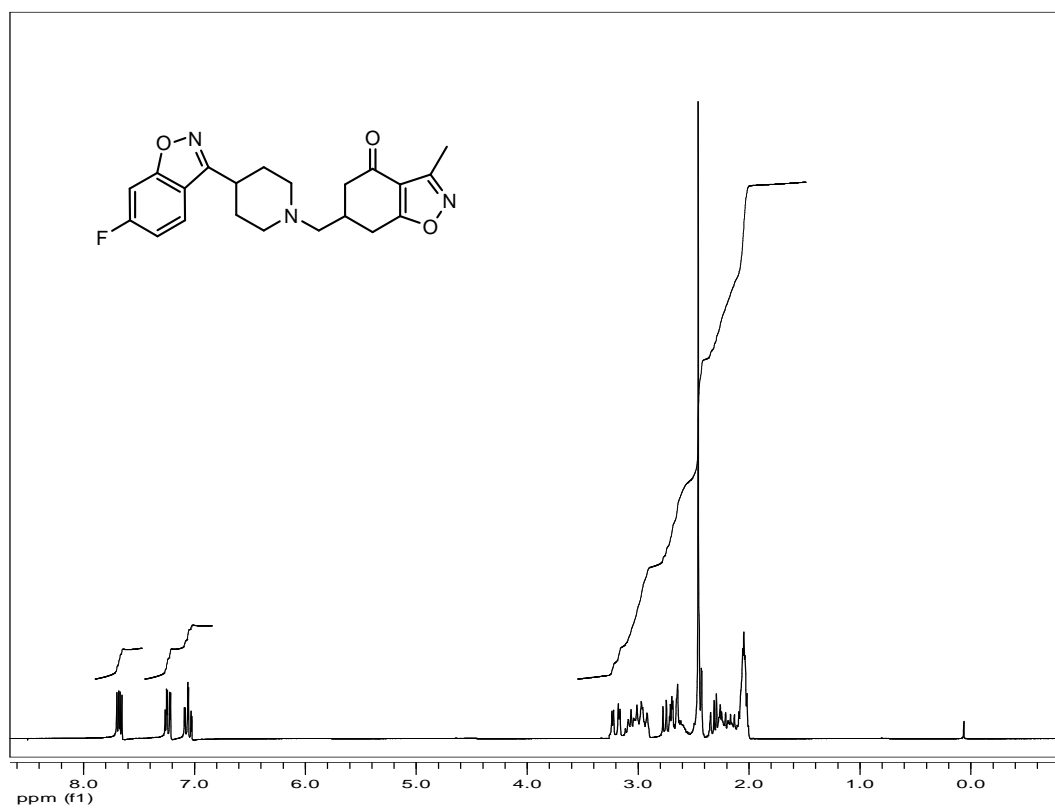
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 190,0 (CO), 181,1 (C_{7a}), 164,5 (d, J = 250,6, C_6 bencisox), 164,3 (d, J = 14,3, C_{7a} bencisox), 159,54 (C_3), 122,9 (d, J = 10,6, C_4 bencisox), 117,6 (C_{3a} bencisox), 115,5 (C_{3a}), 112,8 (d, J = 24,9, C_5 bencisox), 97,9 (d, J = 27,2, C_7 bencisox), 63,0 ($-\text{CH}_2\text{-pip}$), 54,8, 53,9 (C_2 y C_6 pip), 43,3 (C_5), 34,8 (C_4 pip), 33,9 (C_6), 31,0, 30,9 (C_3 y C_5 pip), 27,9 (C_7), 11,2 ($-\text{CH}_3$).

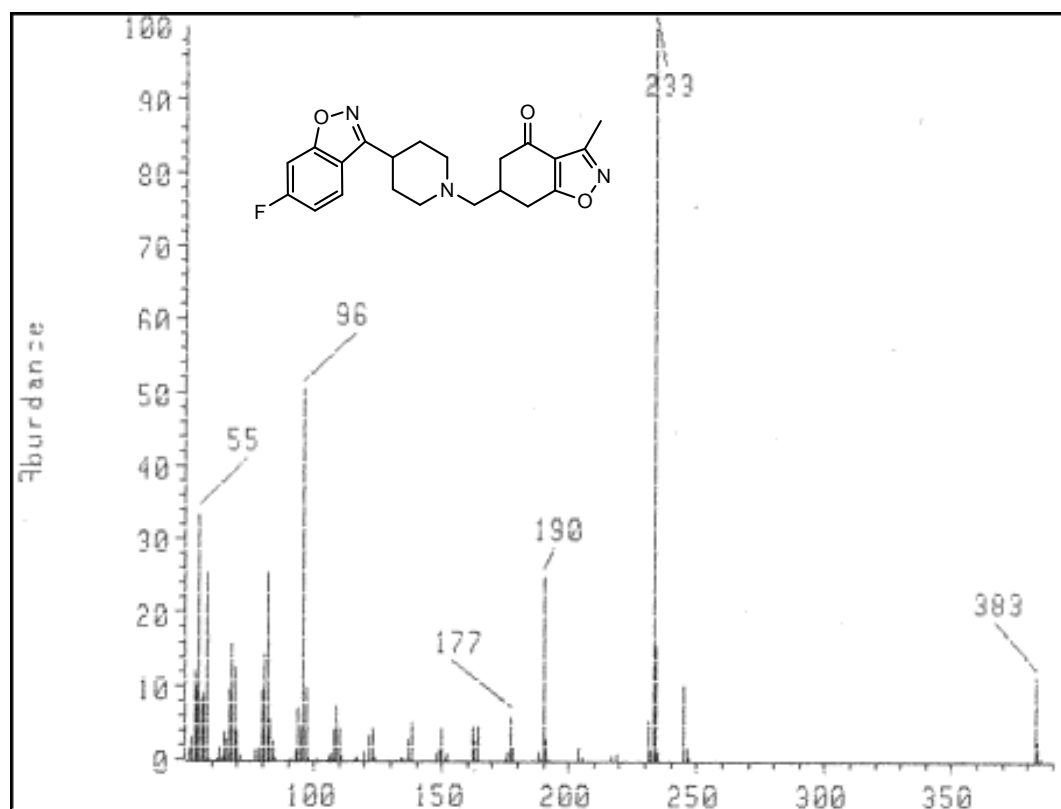
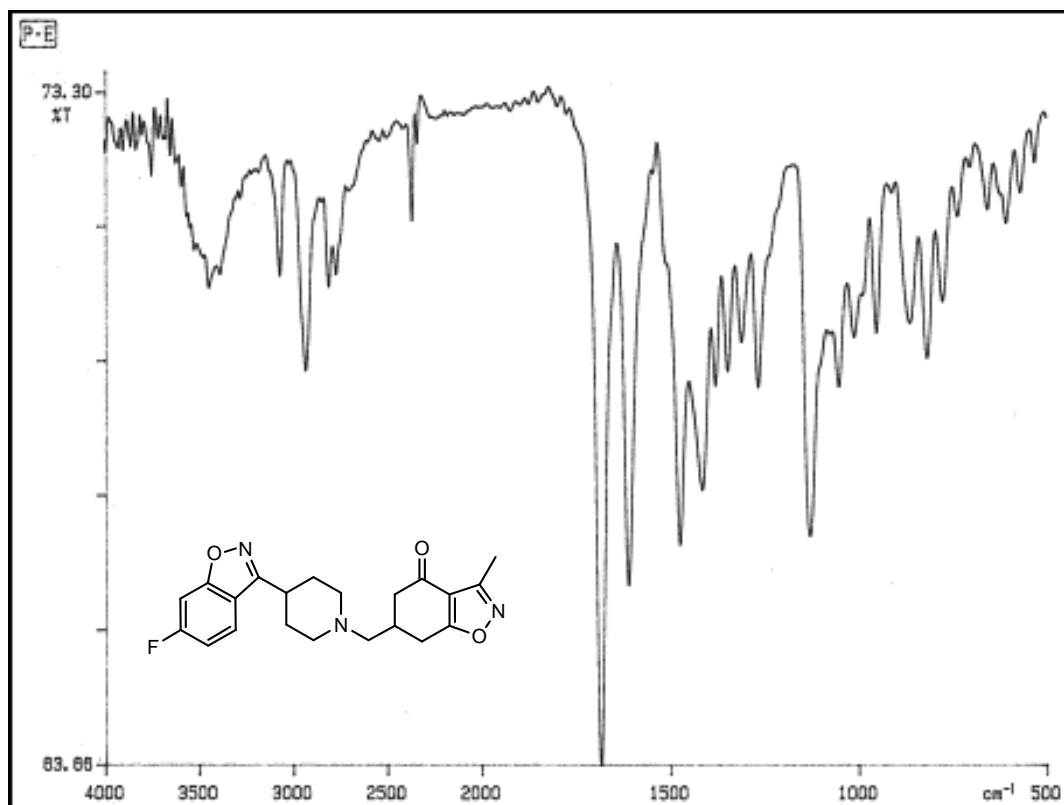
EMIE: m/z = 383 (M^+ , 11), 233 (100), 177 (6), 164 (5).

Clorhidrato (33·HCl):

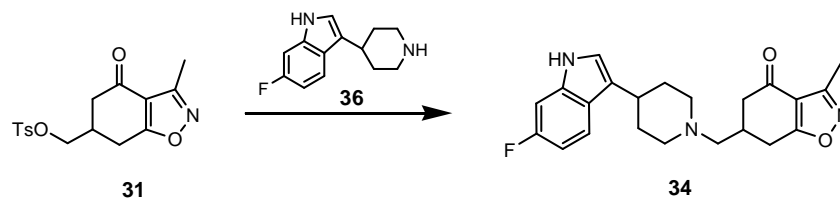
P.F. = 212-215°C (HCl 10%).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot 0,35\text{H}_2\text{O}$: C: 59,18; H: 5,61; N: 9,86. Encontrado: C: 59,11, H: 5,46; N: 9,82.





4.3.5.3. 6,7-DIHIDRO-6-[(4-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL]-3-METILBENZO[d]ISOXAZOL-4(5H)-ONA (**34**, QF 4216B)



Siguiendo el mismo procedimiento que en el apartado **4.3.5.1.**, a partir del tosilato **31** y 4-(6-fluoro-1H-indol-3-il)piperidina (**36**), tras 22 horas de reacción se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (EtOH) dando un sólido blanco que fue identificado mediante sus datos espectroscópicos como la amina **34** (48%).

P.F. = 176-178°C.

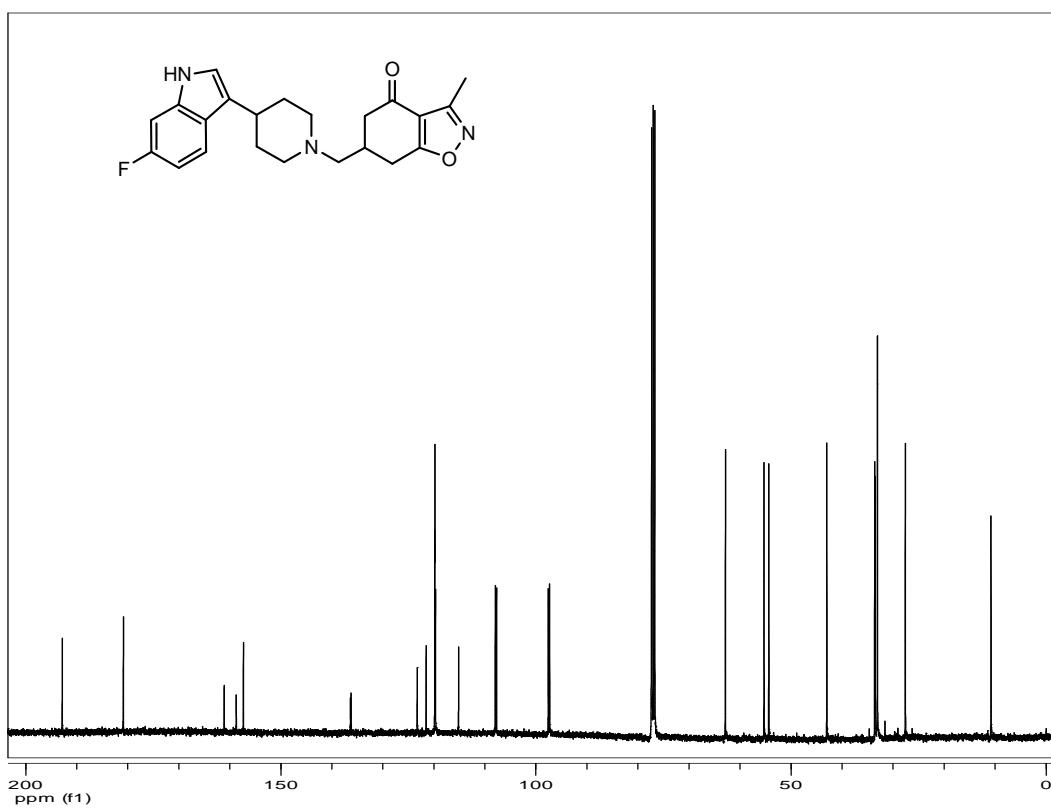
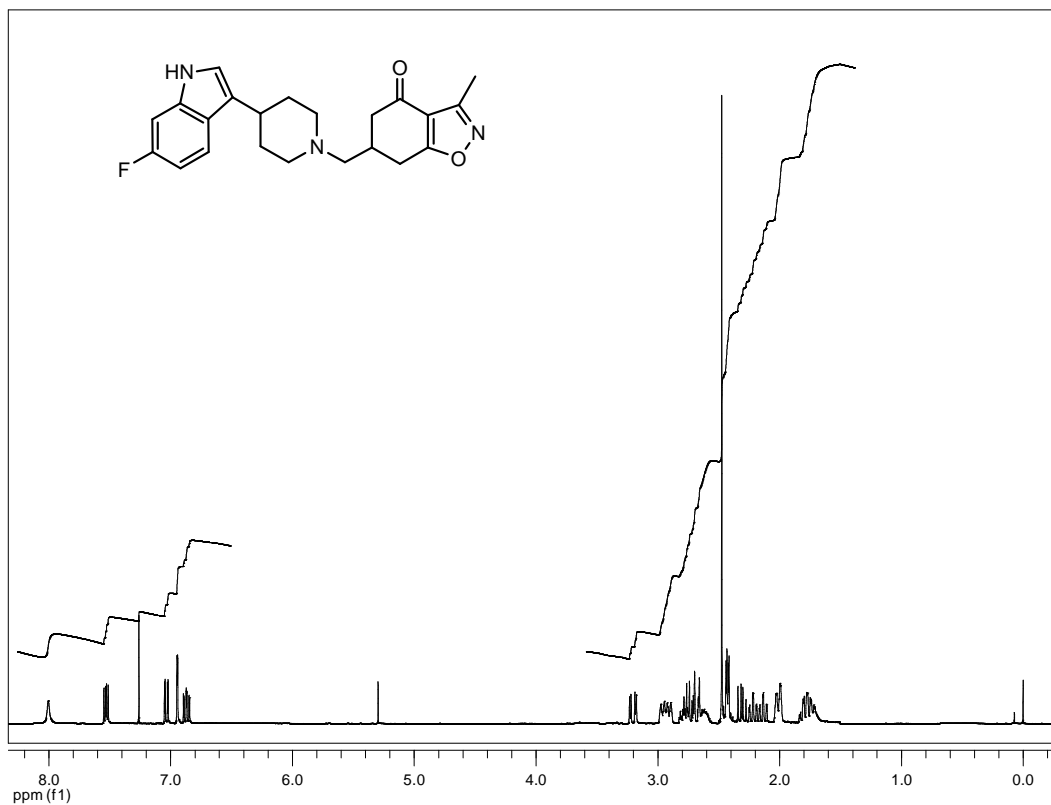
IR (film): ν_{\max} =2369, 1683, 1461, 1052.

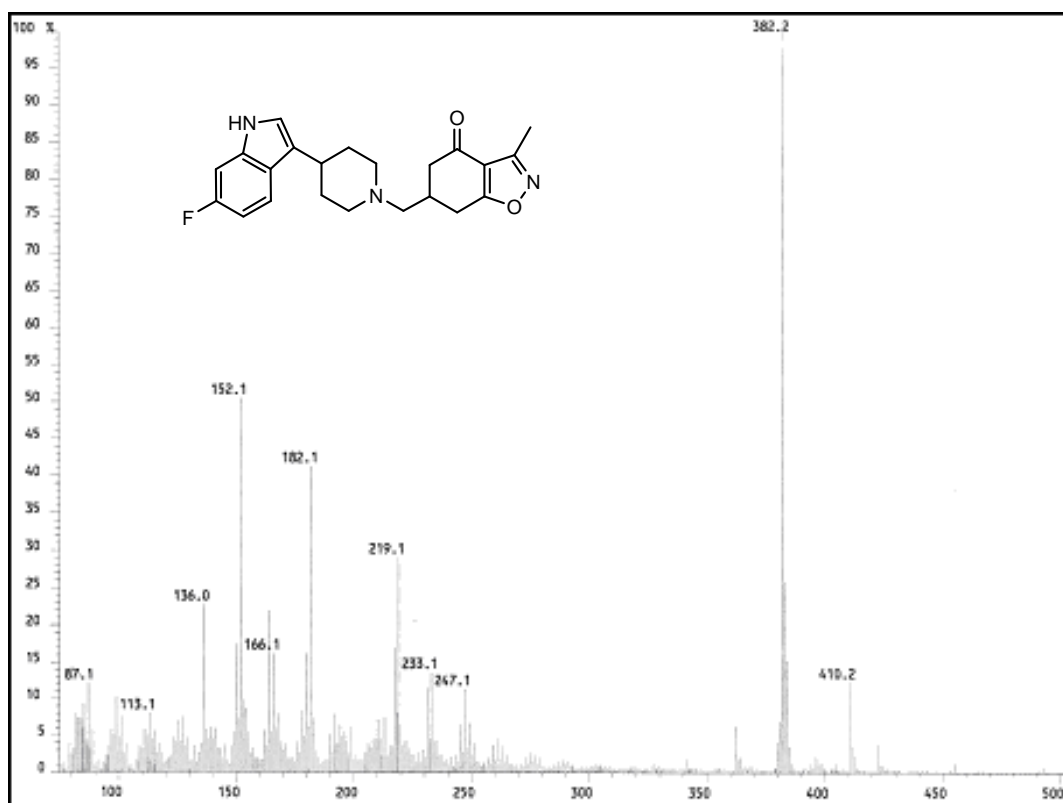
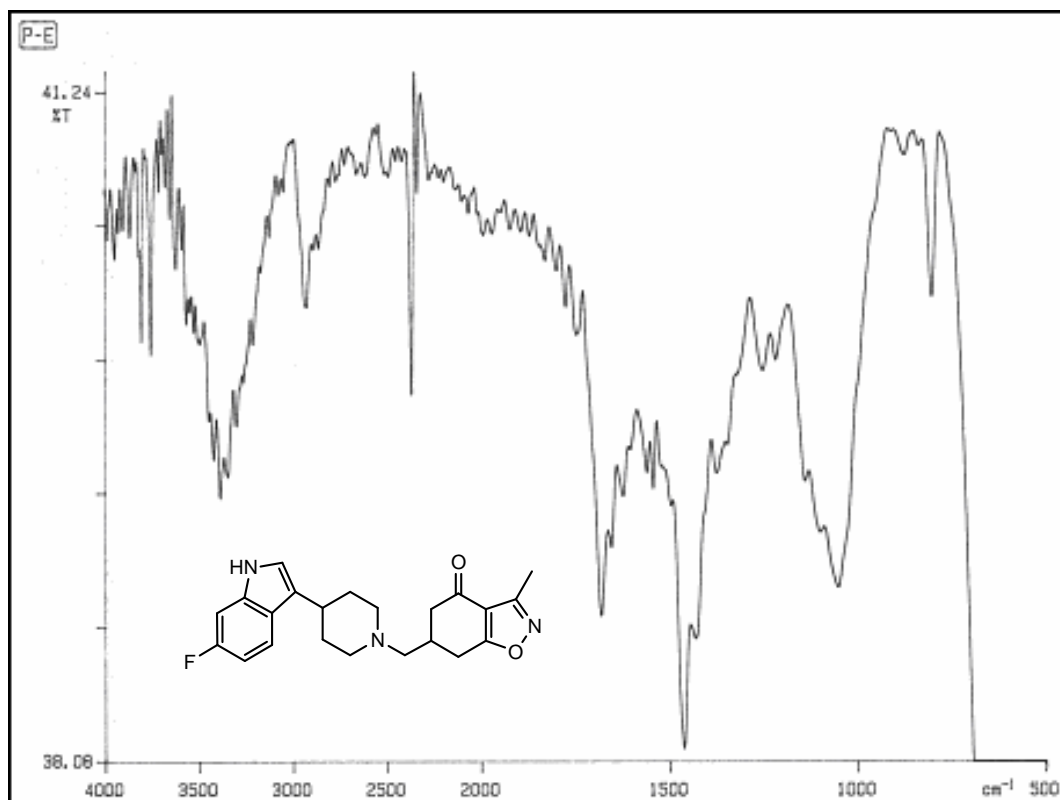
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,98 (sa, 1H, NH), 7,50 (dd, 1H, J = 8,6, J = 5,47, H_4 indol), 7,01 (dd, 1H, J = 9,6, J = 2,1, H_5 indol), 6,92 (d, J = 1,9, H_7 indol), 6,85 (td, 1H, J = 9,1, J = 1,9, H_2 indol), 3,18 (dd, 1H, J = 17,4, J = 3,2, $-\text{HCH-pip}$), 2,95-2,47 (m, 6H, $-\text{HCH-pip}+2\text{H}_7+\text{H}_4 \text{ pip}+\text{H}_6+1\text{H}_5$), 2,45 (s, 3H, CH_3), 2,40 (dd, 1H, J = 7,0, J = 2,7, 1H_5), 2,32-2,11 (m, 4H, $2\text{H}_2+2\text{H}_6 \text{ pip}$), 2,08-1,97 (m, 2H, $1\text{H}_3+1\text{H}_5 \text{ pip}$), 1,81-1,68 (m, 2H, $1\text{H}_3+1\text{H}_5 \text{ pip}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 192,8 (CO), 180,8 (C_{7a}), 159,2 (d, J = 284,2, C_6 indol), 158,7 (C_3), 136,3 (C_{7a} indol), 123,2 (C_{3a} indol), 121,5 (C_3 indol), 119,8 (C_2 indol), 119,7 (d, J = 13,2, C_4 indol), 115,1 (C_{3a}), 107,8 (d, J = 24,3 C_5 indol), 97,4 (d, J = 26,1, C_7 indol), 62,8 ($-\text{CH}_2\text{-pip}$), 55,3, 54,3 (C_2 y $\text{C}_6 \text{ pip}$), 43,0 (C_5), 33,6, 33,5 ($\text{C}_4 \text{ pip}$ y C_6), 33,1, 33,0 (C_3 y $\text{C}_5 \text{ pip}$), 27,6 (C_7), 10,8 ($-\text{CH}_3$).

EMIQ: m/z = 382 ($[\text{MH}]^+$, 100), 233 (14), 219 (29), 182 (41), 152 (50).

EM de alta resolución (IQ): Masa calculada: 382,193081. Masa encontrada: 382,191574. Número de átomos encontrados: C. 22, H: 25, N: 3, O: 2, F:1.





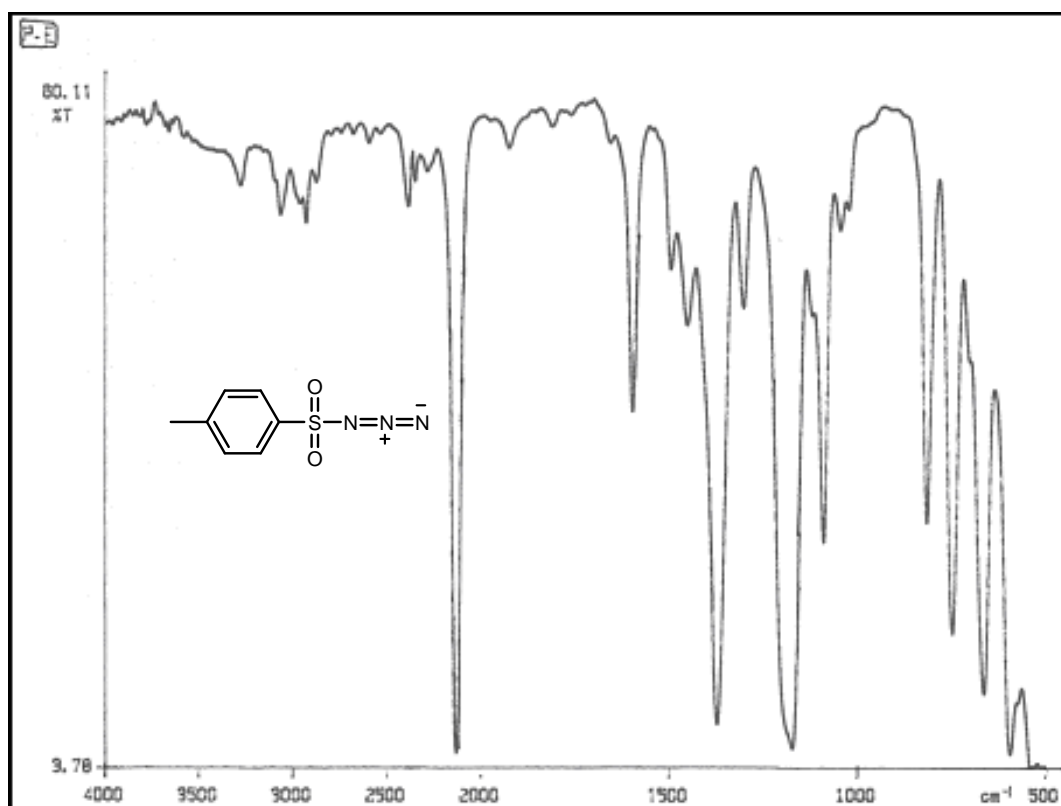
4.4. PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE OXAZOL

4.4.1. *p*-TOLUENSULFONIL AZIDA (*p*-TOSIL AZIDA, **37**)



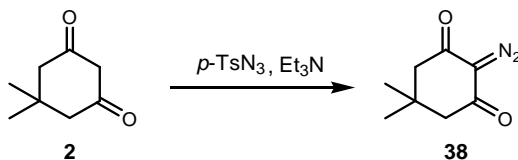
Una solución de cloruro de tosilo (1,46 g; 7,69 mmol) y azida sódica (0,50 g; 7,69 mmol) en acetona (21,70 mL) y agua (21,70 mL) fue agitada a 0°C durante dos horas, tras lo cual, la acetona fue evaporada y la mezcla de reacción se extrajo con éter (3 x 10 mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio lugar a la tosil azida **37** como un aceite incoloro (1.36 g; 90%) cuyos datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en la descrita en la literatura²¹⁵.

IR (film): ν_{max} = 2128, 1595, 1371, 1171.



4.4.2. PREPARACIÓN DE LAS 2-DIAZO-1,3-CICLOHEXANODIONAS

4.4.2.1. 2-DIAZO-5,5-DIMETIL-1,3-CICLOHEXANODIONA (**38**)



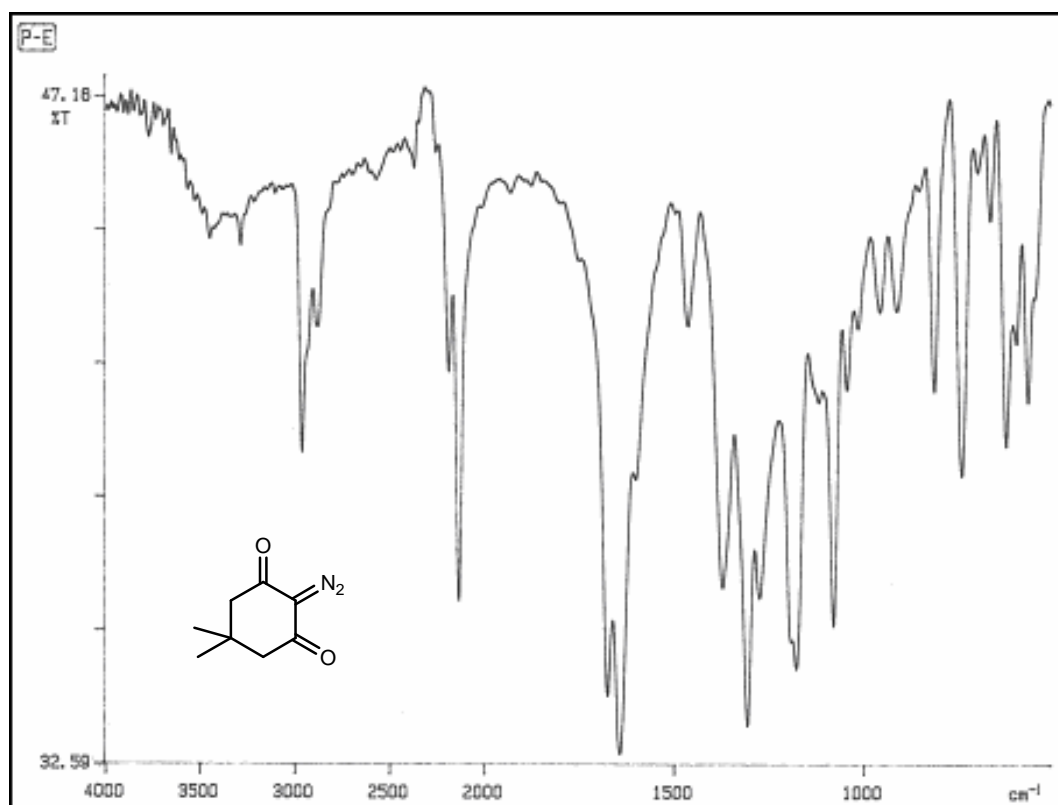
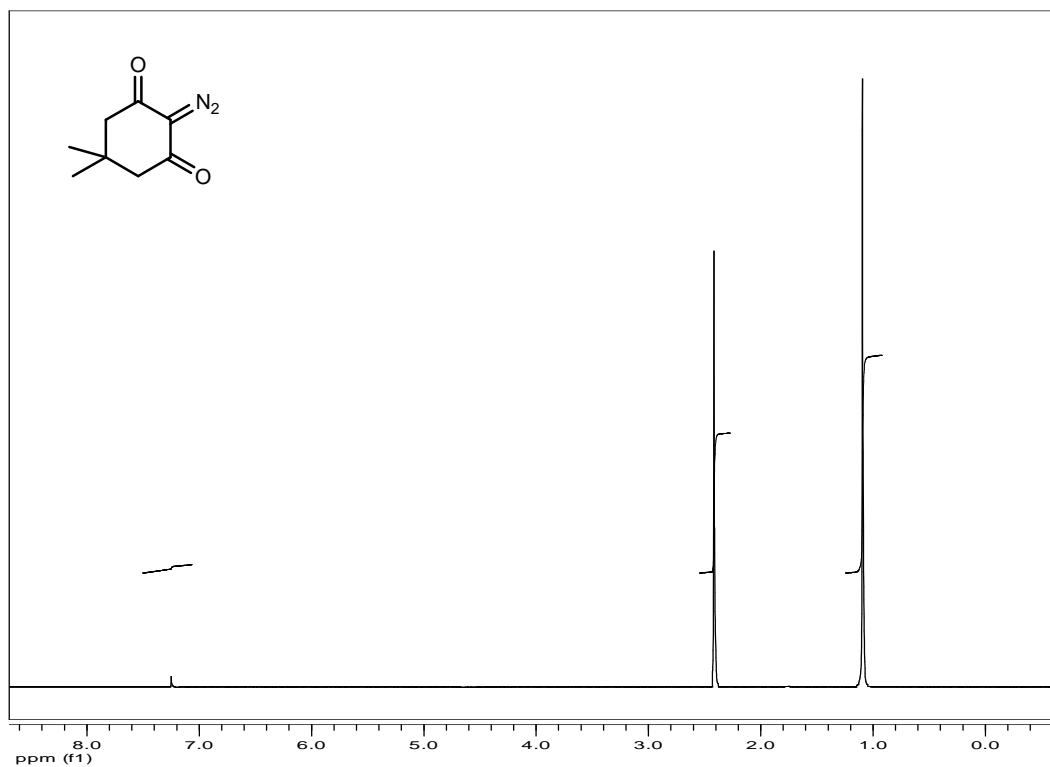
Una solución de *p*-tosil azida (0,37 g; 1,90 mmol) y trietilamina (0,26 mL; 1,90 mmol) en diclorometano (1,10 mL) fue añadida a una disolución de dimedona (0,20 g; 1,43 mmol) en diclorometano (6,60 mL). La reacción fue protegida de la luz y agitada a temperatura ambiente durante 18 horas.

Transcurrido este tiempo, la mezcla fue lavada con disolución de NaOH al 5% (2 x 1,91 mL) y agua (2 x 3,82 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad quedando un aceite amarillo que fue purificado mediante cromatografía en columna (Et₂O:Hex, 1:1,5). El compuesto **38** se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0,21 g; 91%) y su espectroscopía coincidió con la descrita en la literatura^{206a}.

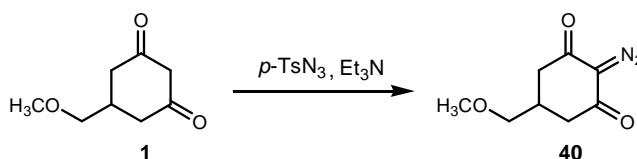
P.F. = 103-105°C.

IR (film): ν_{\max} = 2962, 2134, 1675, 1643, 1306.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 2,43 (s, 6H, 2CH₃), 1,10 (s, 4H, 2H₄+2H₆).



4.4.2.2. 2-DIAZO-5-(METOXIMETIL)-1,3-CICLOHEXANODIONA (40)

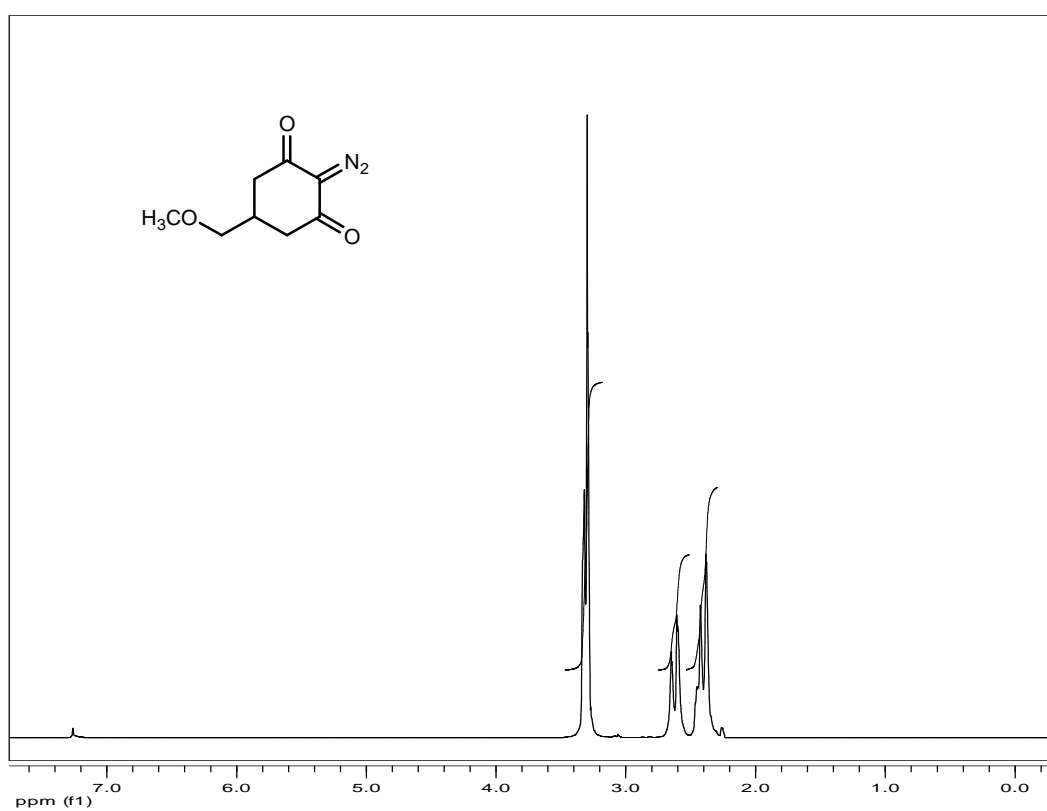


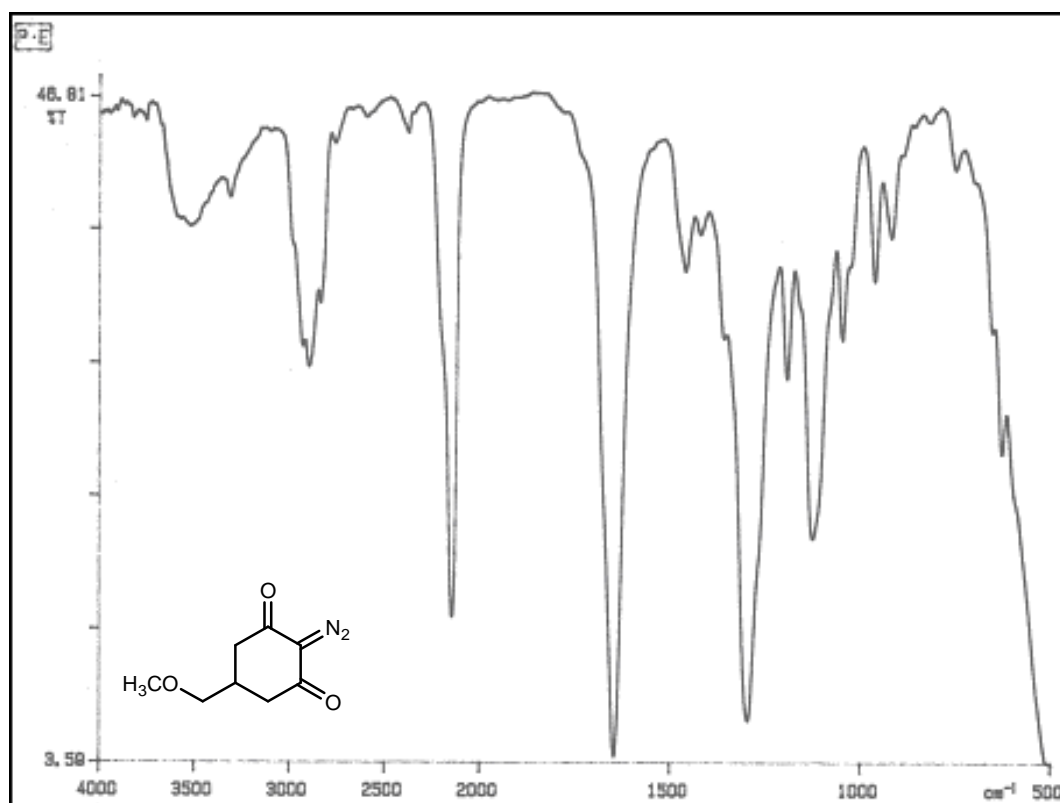
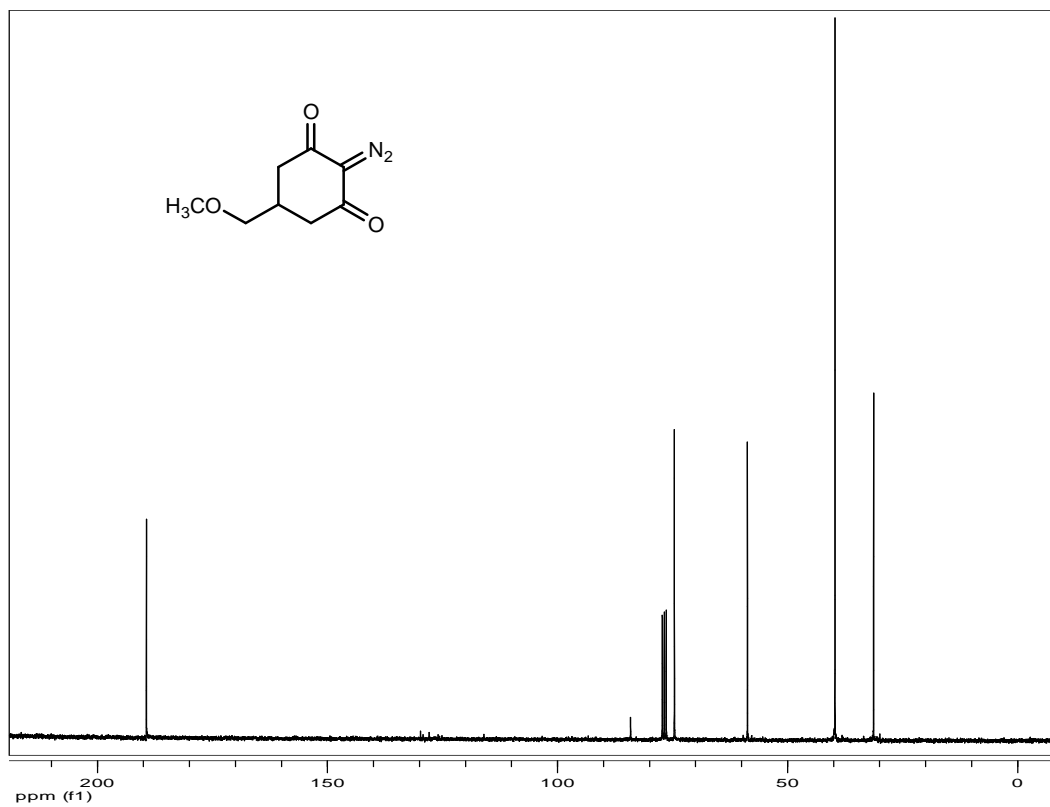
Mediante el procedimiento anterior logramos obtener tras 15 horas de reacción un aceite incoloro (80%) bastante inestable a la luz y al calor que fue identificado como el compuesto **40**.

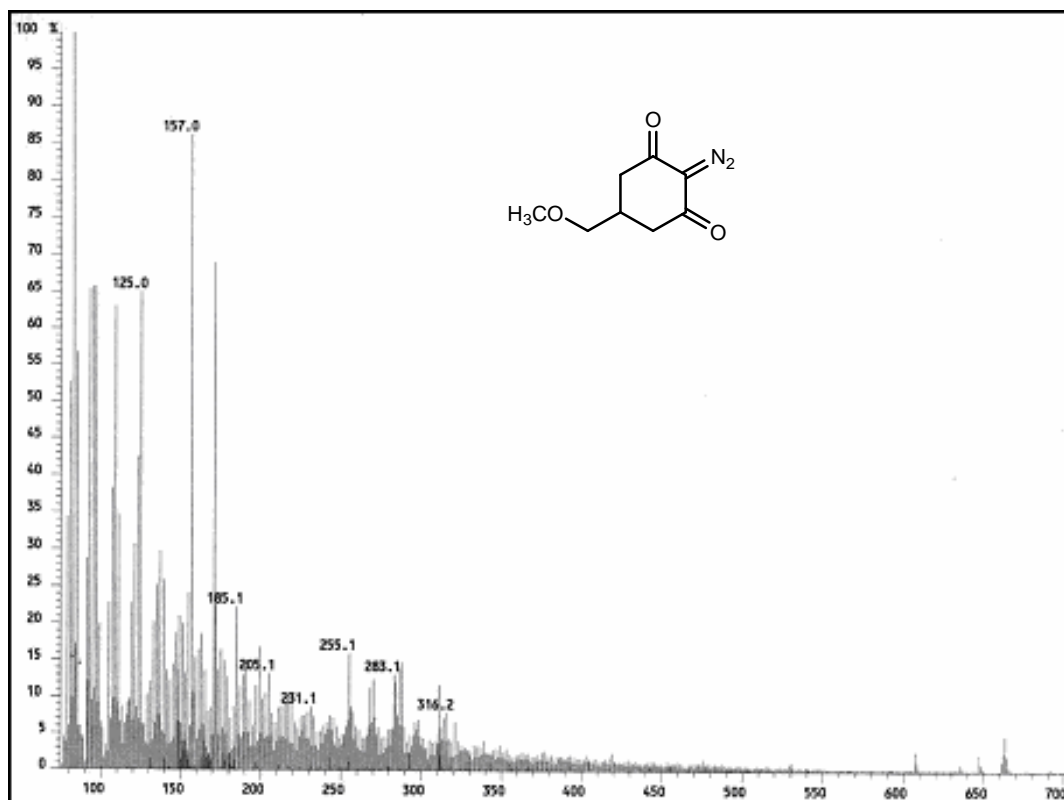
IR (film): ν_{max} = 2894, 2142, 1647, 1296, 1125.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 3,33-3,31 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3,29 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2,69 (dd, 2H, $J = 13,0$, $J = 1,6$, $1\text{H}_4+1\text{H}_6$), 2,55-2,37 (m, 3H, $1\text{H}_5+1\text{H}_4+1\text{H}_6$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 190,1 (2CO), 75,3 ($-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$), 59,4 ($-\text{OCH}_3$), 40,4 (C_4+C_6), 32,0 (C_5).

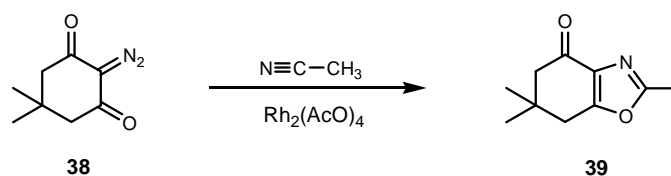






4.4.3. FORMACIÓN DEL SISTEMA BENZOXAZÓLICO

4.4.3.1. 6,7-DIHIDRO-2,6,6-TRIMETIL-BENZOXAZOL-4(5H)-ONA (39)



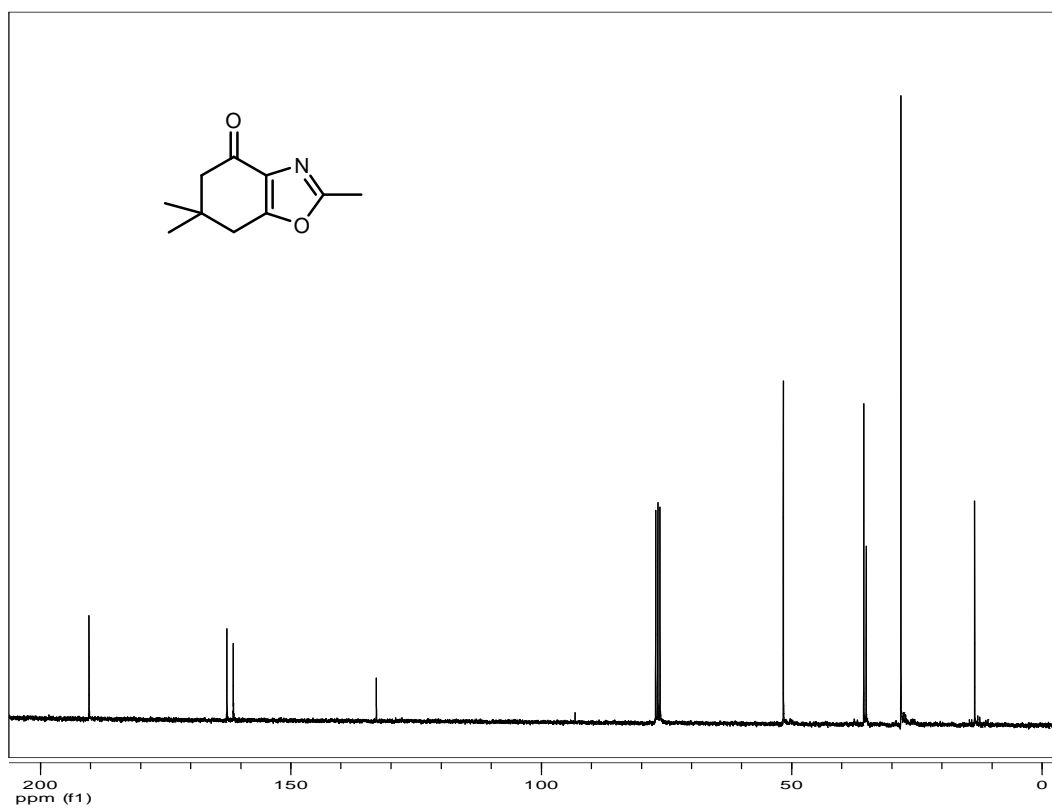
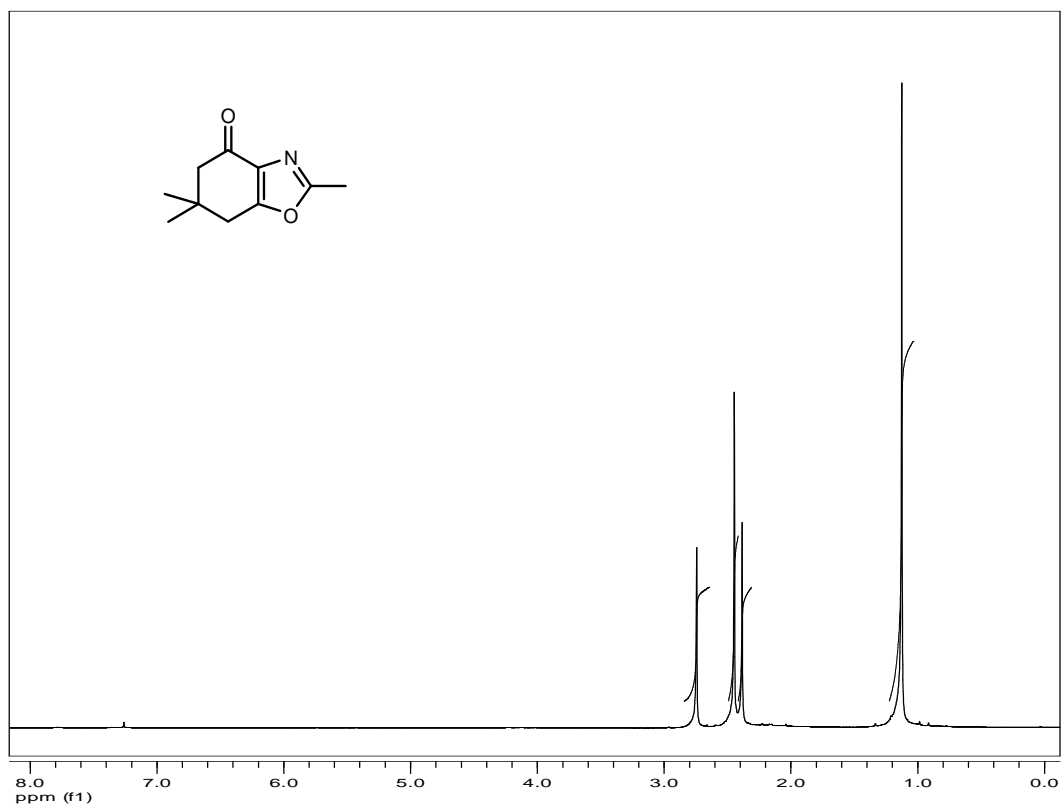
A una disolución de 2-diazo-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona **38** (0,19 g; 1,16 mmol) en acetonitrilo anhidro (3,40 mL; 65 mmol) se le añadió $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (10 mg; 0,02 mmol) y se dejó agitando 20 horas a 60°C. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se concentró a baja presión dando un aceite oscuro que posteriormente fue purificado por cromatografía en columna (AcOEt:Hex, 1:2) dando el compuesto **39** (0,12 g; 61%) como un aceite amarillo, coincidiendo su espectroscopía con la descrita en la literatura²¹².

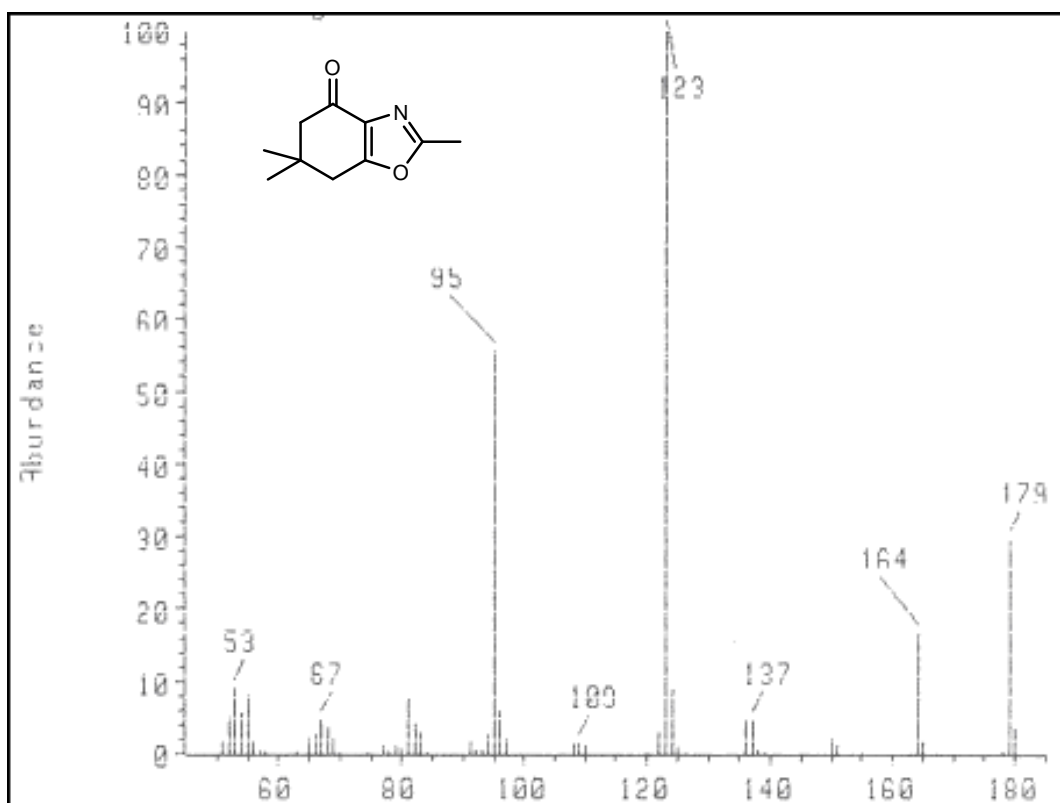
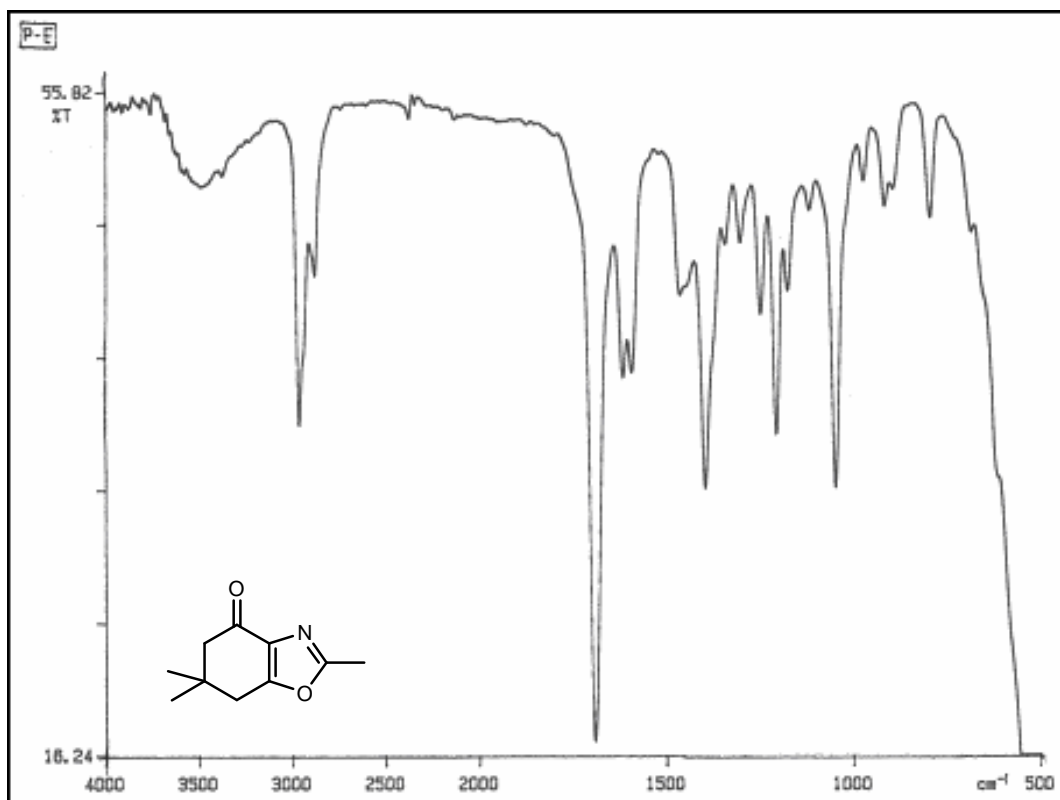
IR (film): ν_{max} = 2960, 1691, 1396, 1206, 1048.

¹H-RMN (CDCl_3): δ = 2,74 (s, 2H, 2H₇), 2,45 (s, 3H, CH₃-benzox), 2,38 (s, 2H, 2H₅), 1,12 (s, 6H, 2CH₃).

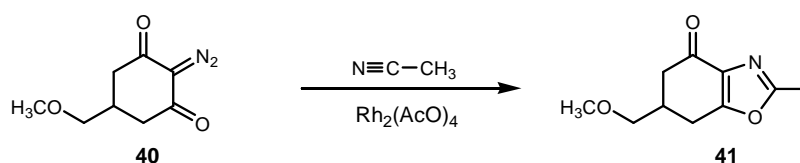
¹³C-RMN (CDCl_3): δ = 191,1 (CO), 163,6 (C₂), 162,3 (C_{7a}), 133,6 (C_{3a}), 52,4 (C₅), 36,4 (C₇), 35,9 (C₆), 29,0 (2CH₃), 14,2 (CH₃-benzox).

EMIE: m/z = 179 (M⁺, 29), 164 (17), 137 (5), 123 (100).





4.4.3.2. 6,7-DIHIDRO-2-METIL-6-(METOXIMETIL)BENZOXAZOL-4(5H)-ONA (41)



Siguiendo el procedimiento arriba descrito y tras 6,5 horas de reacción se obtuvo aceite incoloro (**41**, 60%) que a baja temperatura cristalizó como un sólido blanco.

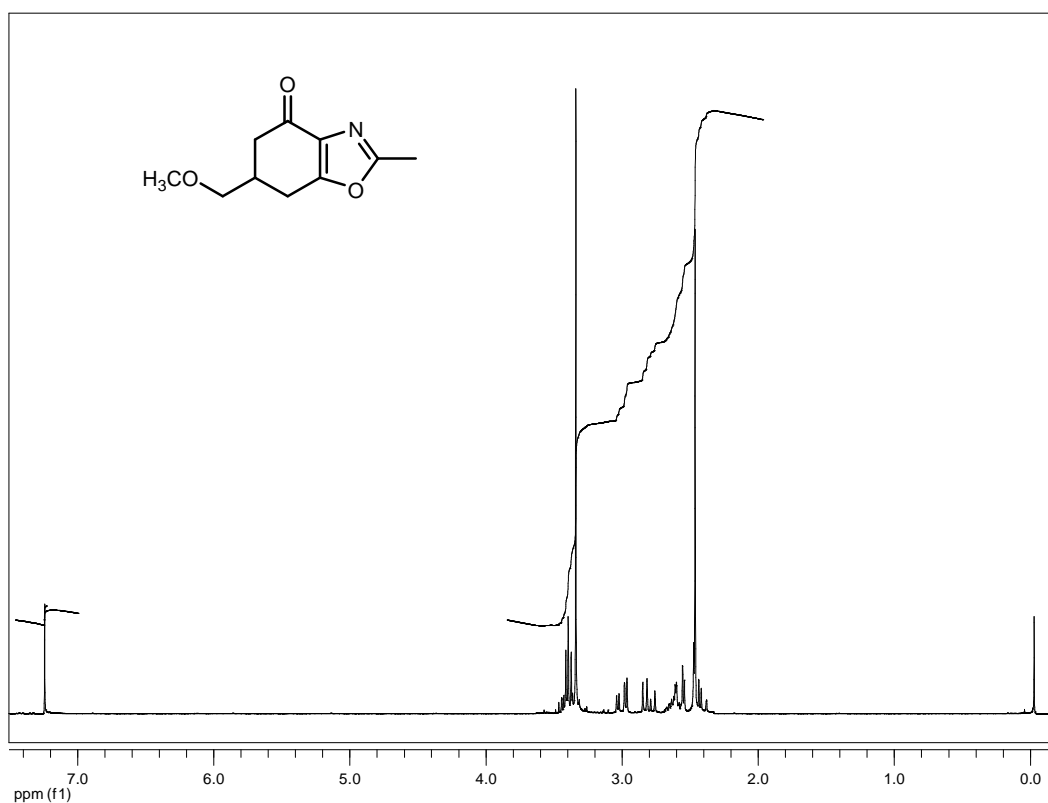
P.F. = 34-36°C.

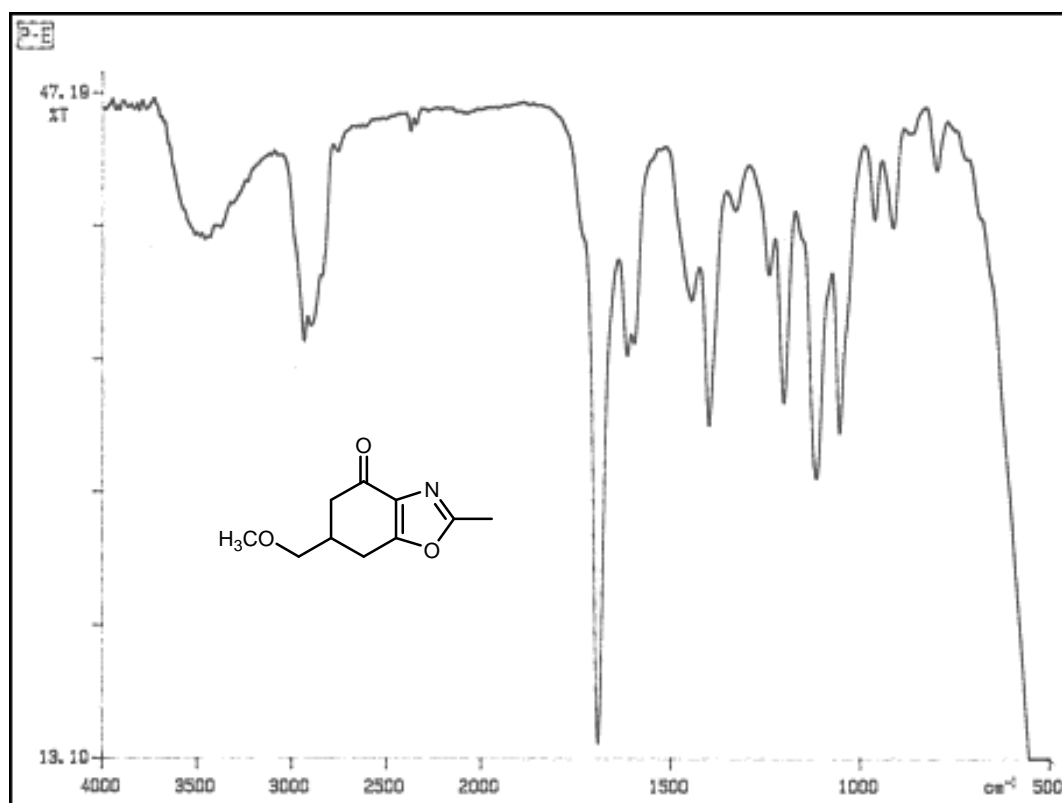
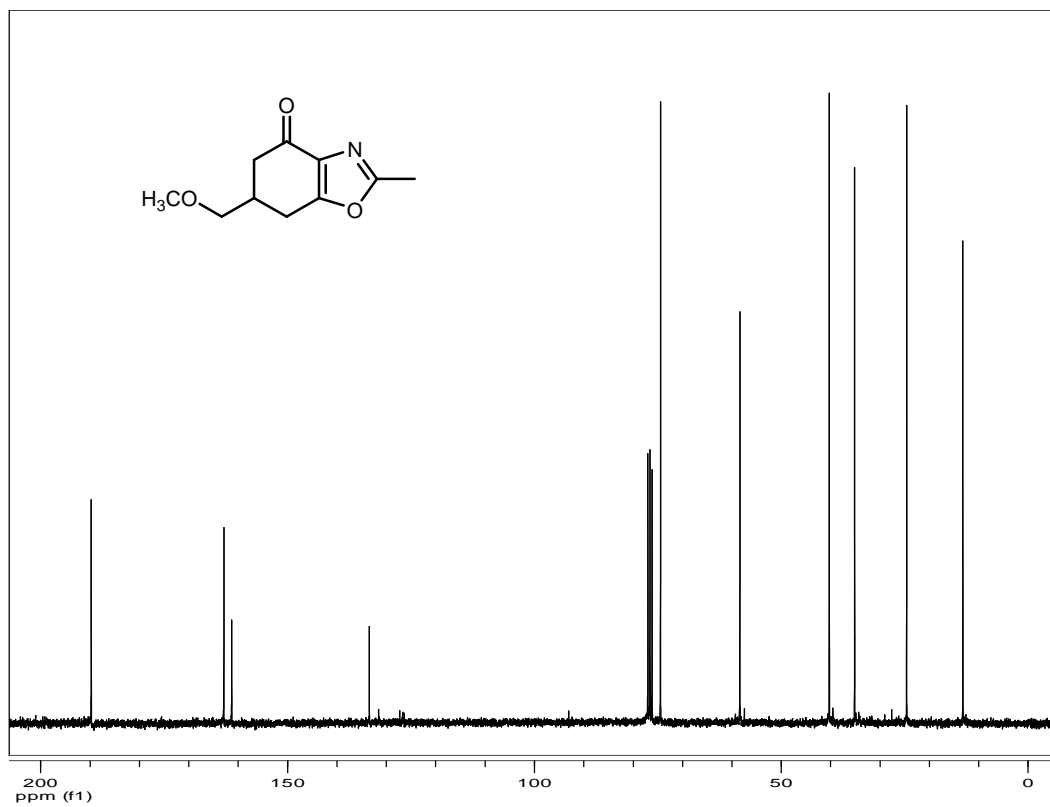
IR (film): ν_{max} = 2930, 1691, 1613, 1397, 1201, 1115, 1053.

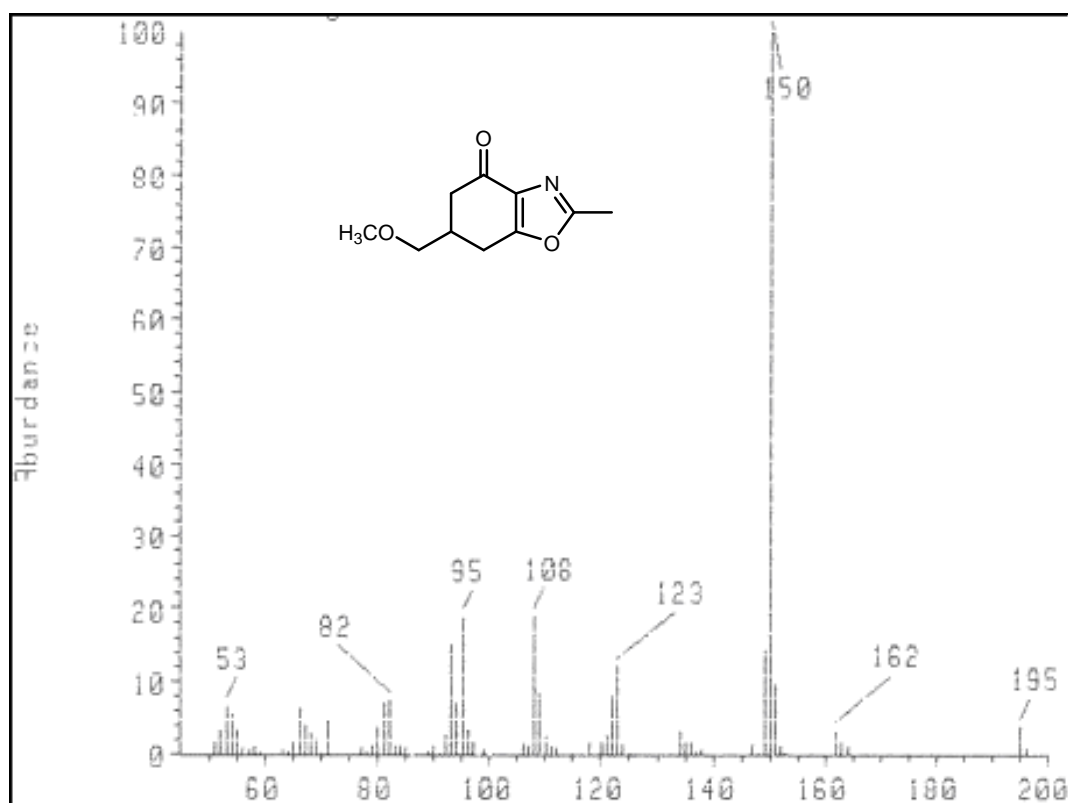
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 3,48-3,38 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3,36 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,02 (dd, 1H, $J = 17,4$, $J = 5,4$, 1H₇), 2,86-2,78 (m, 1H, 1H₇), 2,65-2,49 (m, 2H, H₆+1H₅), 2,48 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,45-2,39 (m, 1H, 1H₅).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 190,7 (CO), 163,9 (C₂), 162,3 (C_{7a}), 134,4 (C_{3a}), 75,4 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 59,4 ($-\text{OCH}_3$), 41,2 (C₅), 36,1 (C₆), 25,6 (C₇), 14,2 ($-\text{CH}_3$).

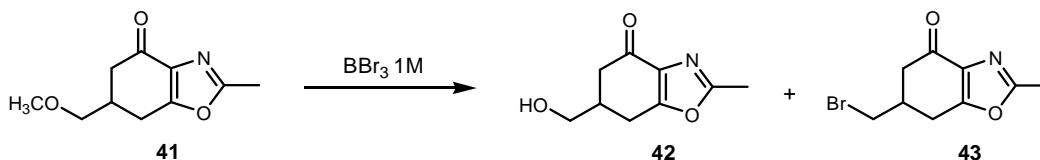
EMIE: m/z = 195 (M^+ , 4), 164 (1), 150 (100), 123 (12).







4.4.4. 6,7-DIHIDRO-2-METIL-6-(HIDROXIMETIL)BENZOXAZOL-4(5H)-ONA (42)



Sobre una disolución del oxazol **41** (160 mg; 0,81 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (18 mL) se añadió BBr_3 1M en CH_2Cl_2 (1,62 mL; 1,62 mmol) a -40°C durante 8 horas y otras 12 horas a 0°C . Seguidamente se basificó hasta pH 8 con una disolución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La fase acuosa fue concentrada a sequedad y redisuelta en EtOH. Todas las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt) obteniéndose el alcohol **42** (90 mg; 65%) como un sólido cristalino de color blanco ($R_f = 0,1$), y el bromoderivado **43** (30 mg; 14%) como un aceite amarillo ($R_f = 0,5$).

P.F. = $93-94^\circ\text{C}$ (i-PrOH).

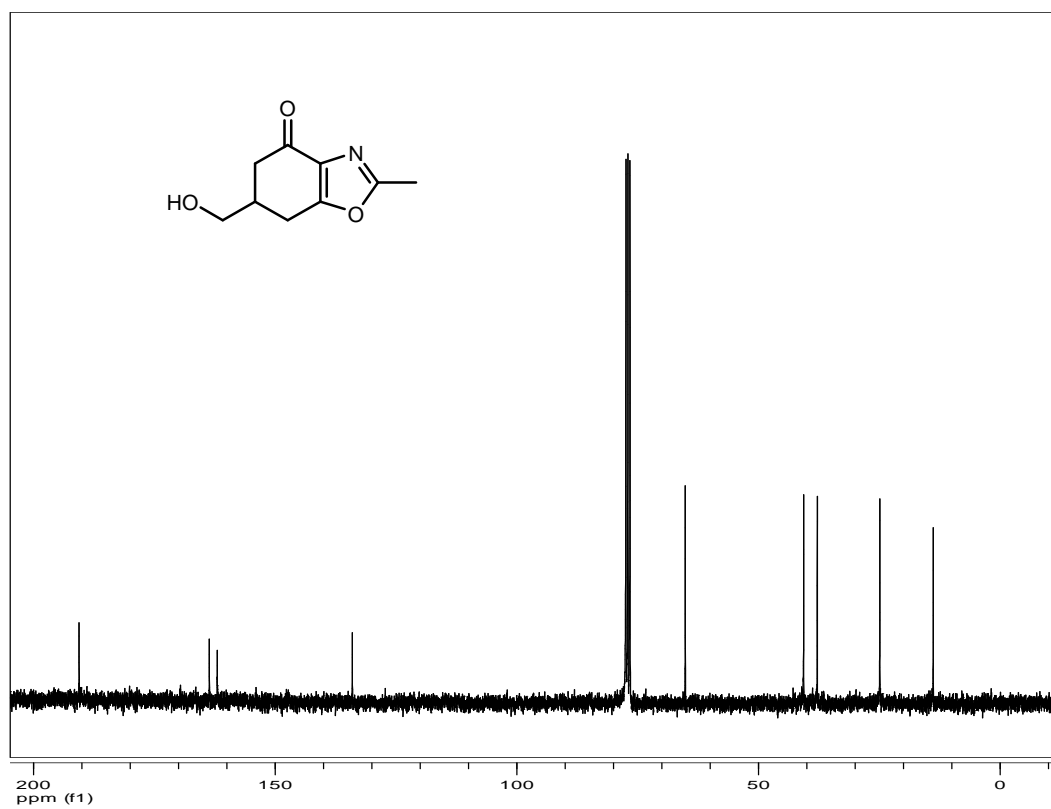
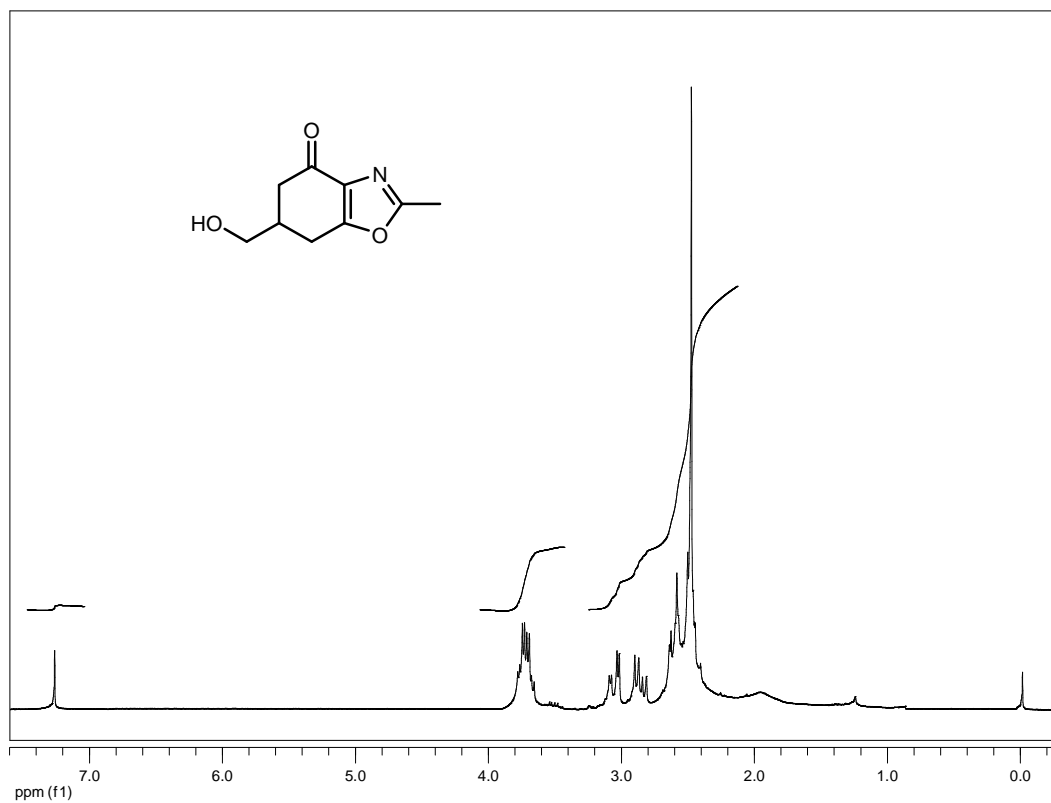
IR (film): $\nu_{\text{max}} = 1689, 1404, 1206, 1042$.

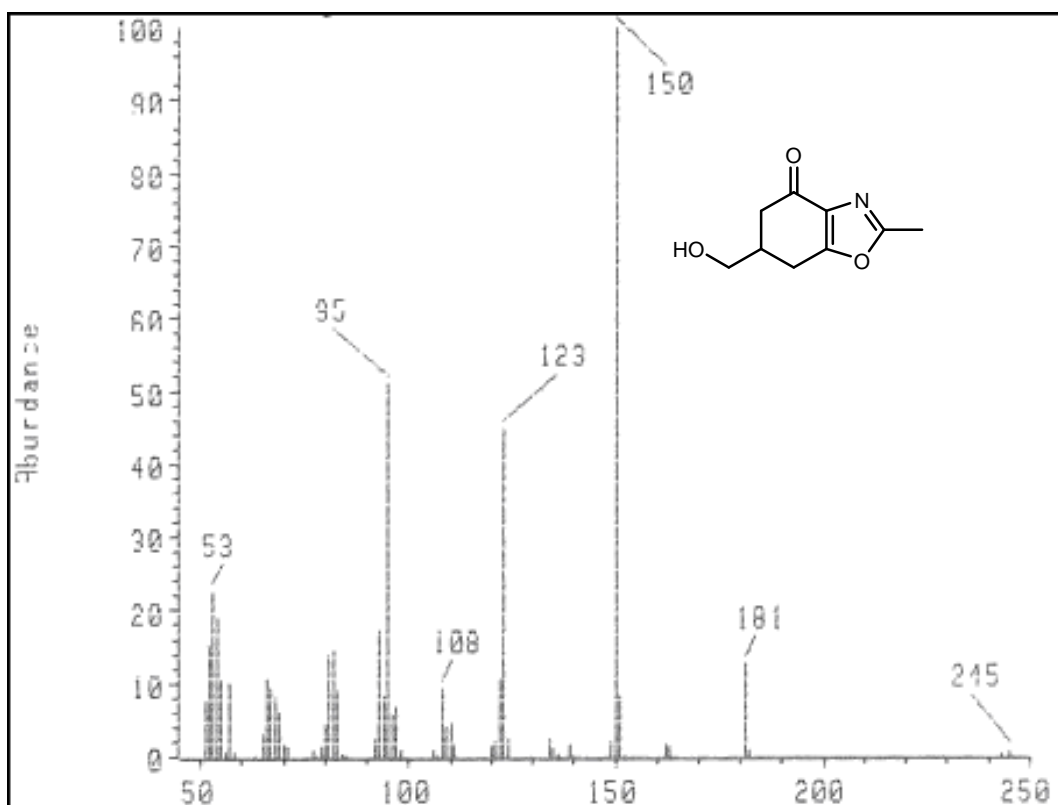
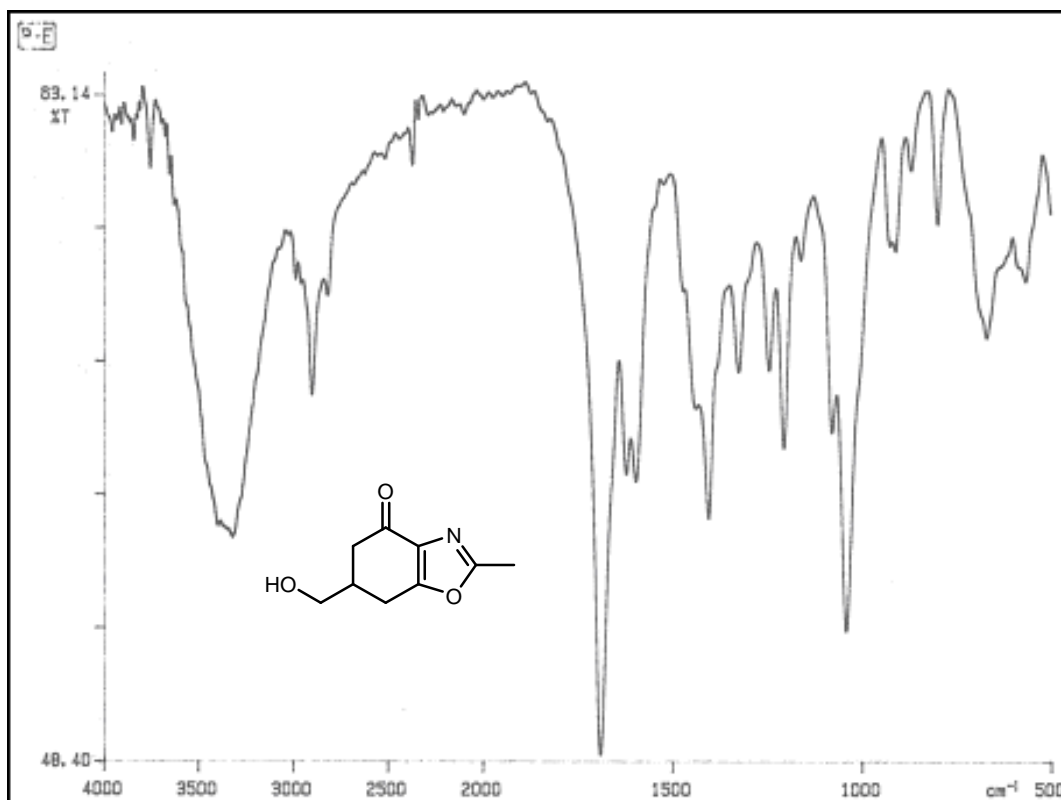
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 3,78-3,65$ (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3,05 (dd, 1H, $J = 17,5, J = 5,3, 1\text{H}_7$), 2,90-2,81 (m, 1H, 1H_7), 2,64-2,44 (m, 3H, H_6+2H_5), 2,47 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 191,0$ (CO), 164,1 (C_2), 162,4 (C_{7a}), 134,5 (C_{3a}), 65,6 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 41,1 (C_5), 38,3 (C_6), 25,3 (C_7), 14,3 ($-\text{CH}_3$).

EMIE: $m/z = 181$ (M^+ , 13), 150 (100), 123 (45).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot \frac{1}{5}\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \frac{1}{10}\text{H}_2\text{O}$: C: 55,31; H: 5,75; N: 7,01. Encontrado: C: 55,44; H: 5,81; N: 6,88.





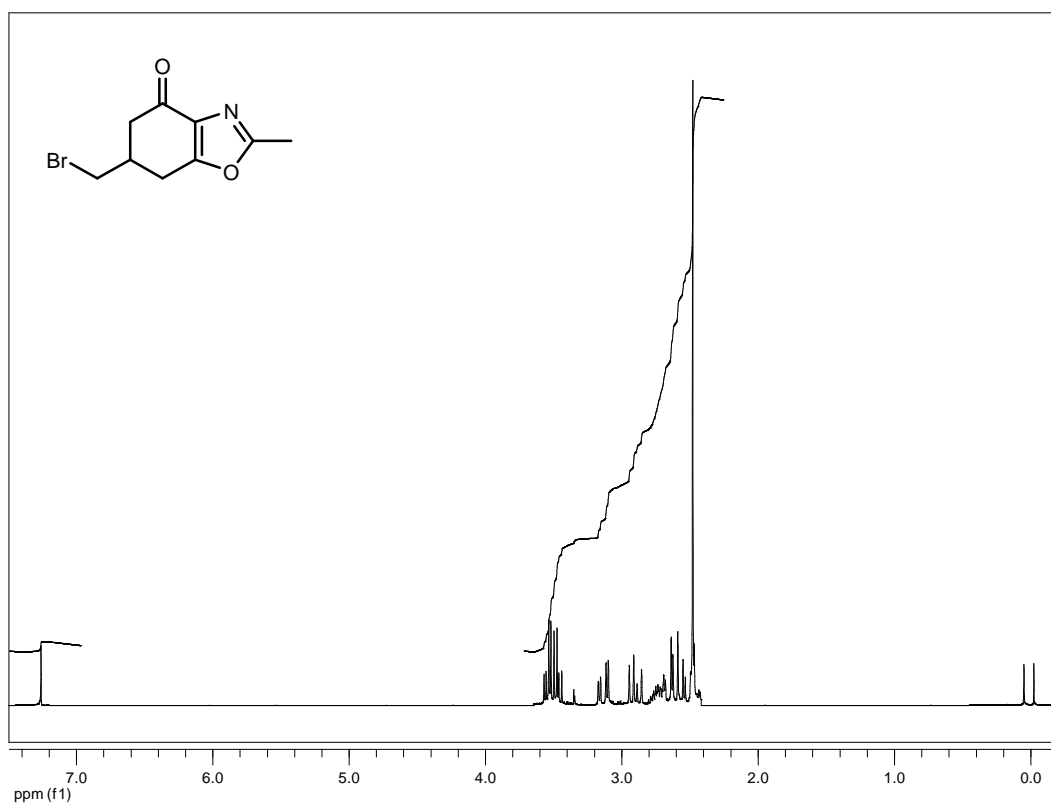
6,7-Dihidro 2-metil-6-(bromometil)benzoxazol-4(5H)-ona (43)

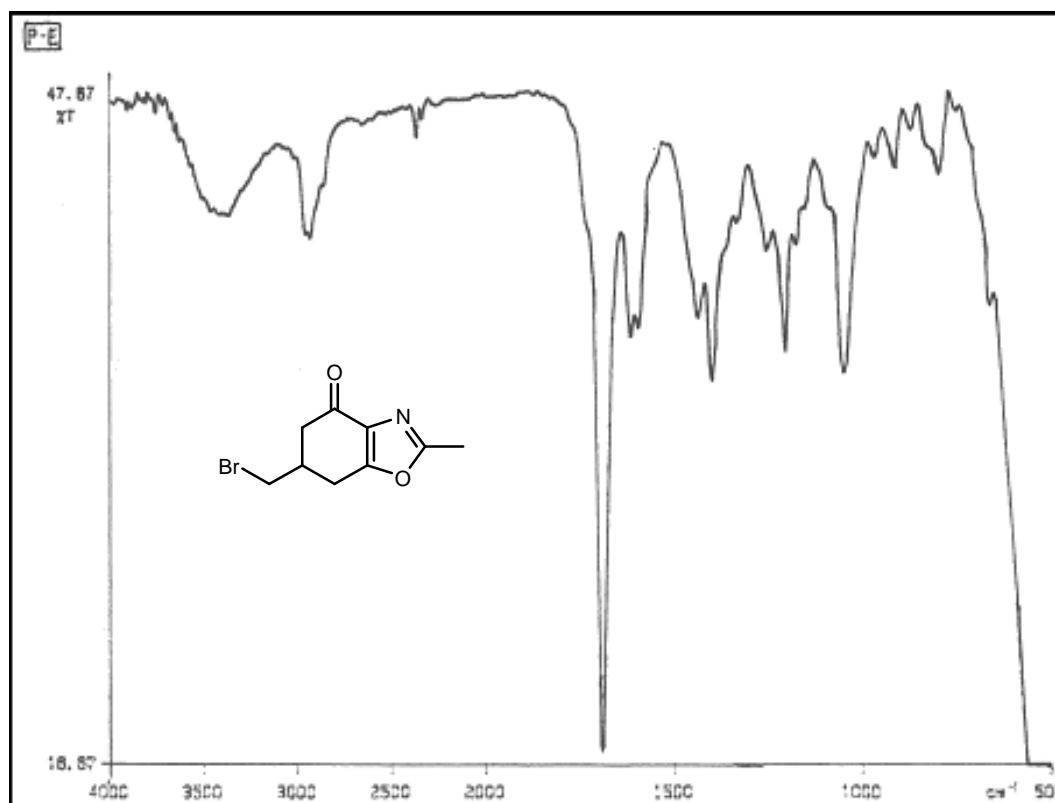
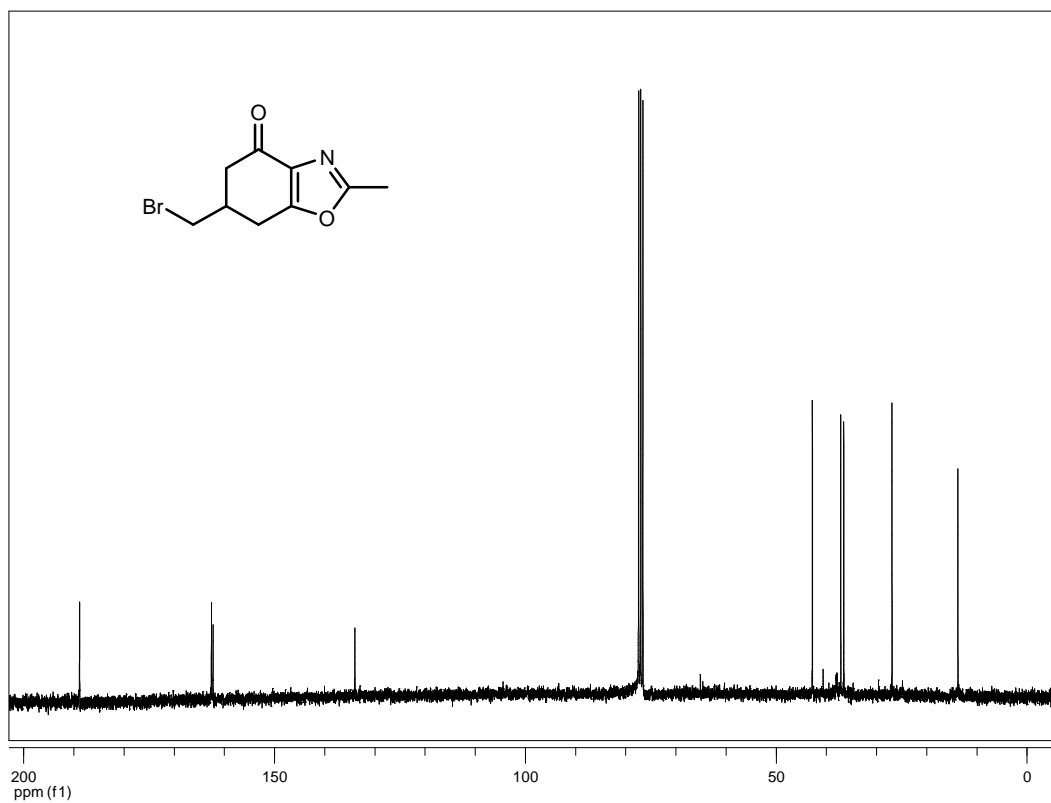
IR (film): ν_{\max} = 2931, 1691, 1615, 1399, 1204, 1049.

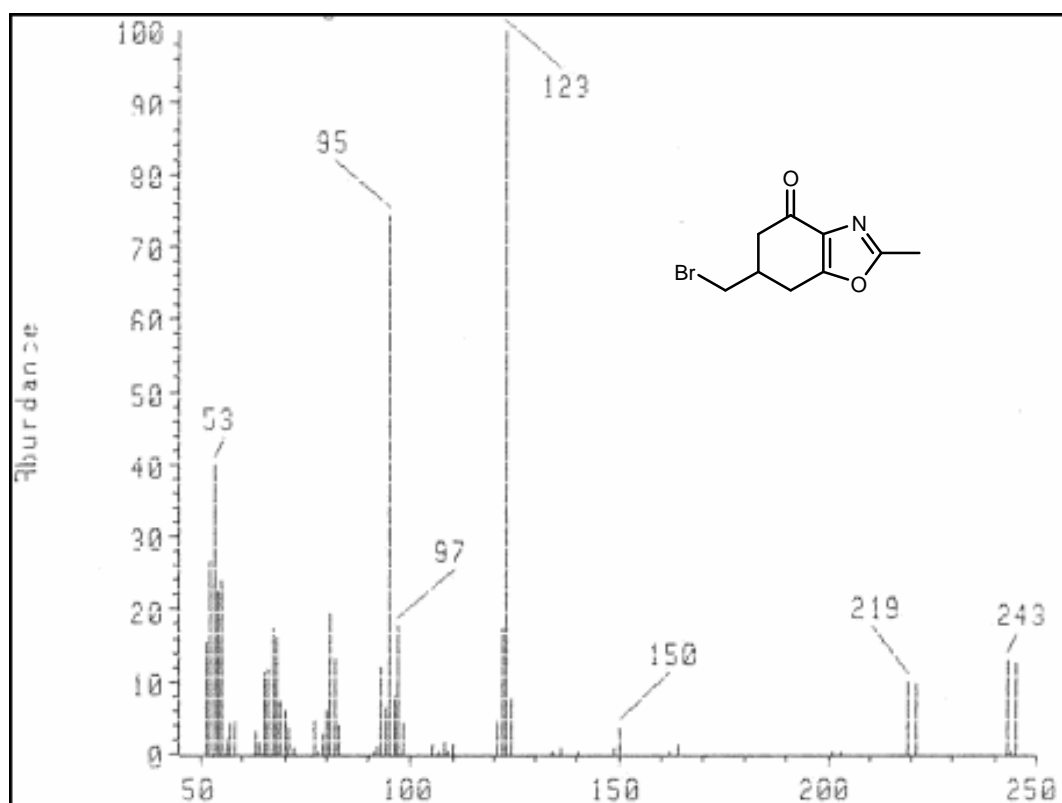
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 3,57-3,44 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{Br}$), 3,14 (dd, 1H, J = 17,1, J = 5,0, 1H₇), 2,94-2,85 (m, 1H, 1H₇), 2,77-2,49 (m, 3H, H₆+2H₅), 2,48 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 189,3 (CO), 163,0 (C₂), 162,7 (C_{7a}), 134,4 (C_{3a}), 43,3 (C₅), 37,6 (C₆), 37,0 (Br-CH₂-), 27,4 (C₇), 14,2 ($-\text{CH}_3$).

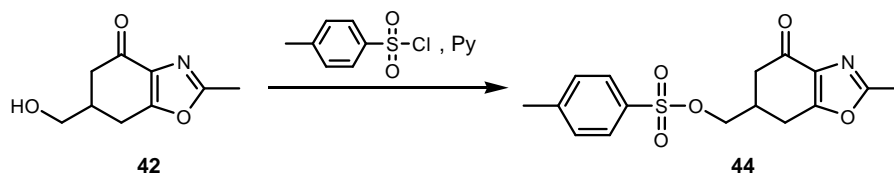
EMIE: m/z = 245 (M⁺, 12), 243 (M⁺, 13), 221 (9), 219 (10), 123 (100).







4.4.5. 6,7-DIHIDRO-2-METIL-6-(TOSILOXIMETIL)BENZOXAZOL-4(5H)-ONA (44)



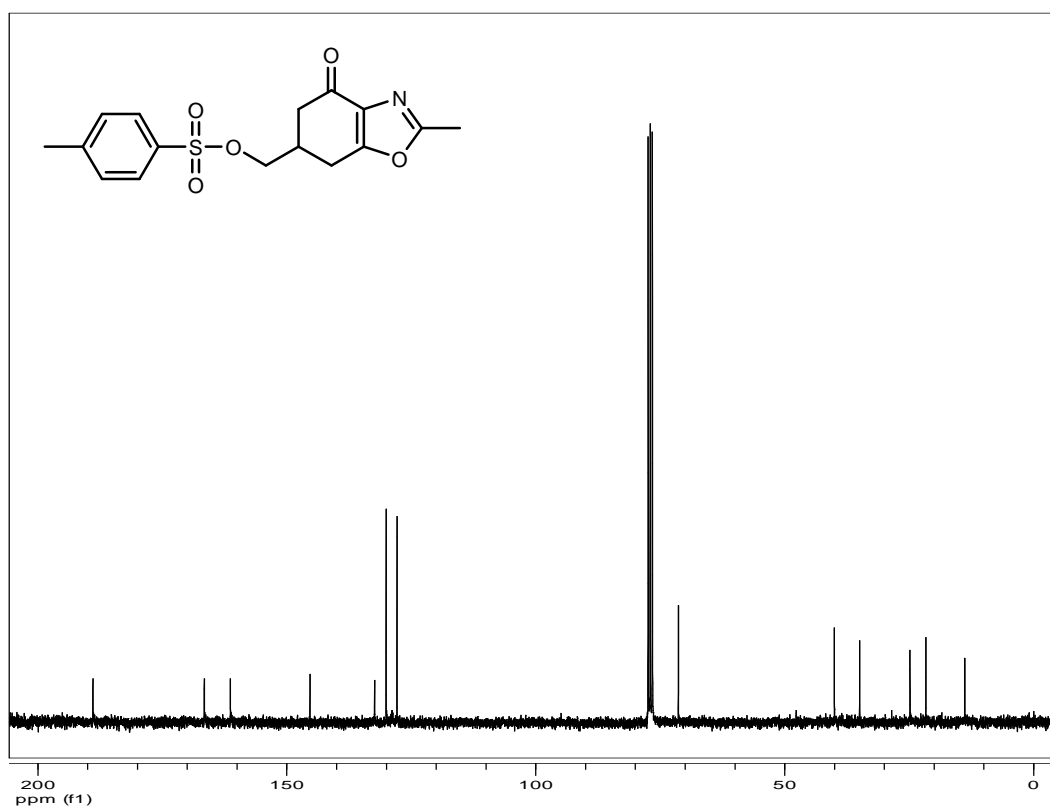
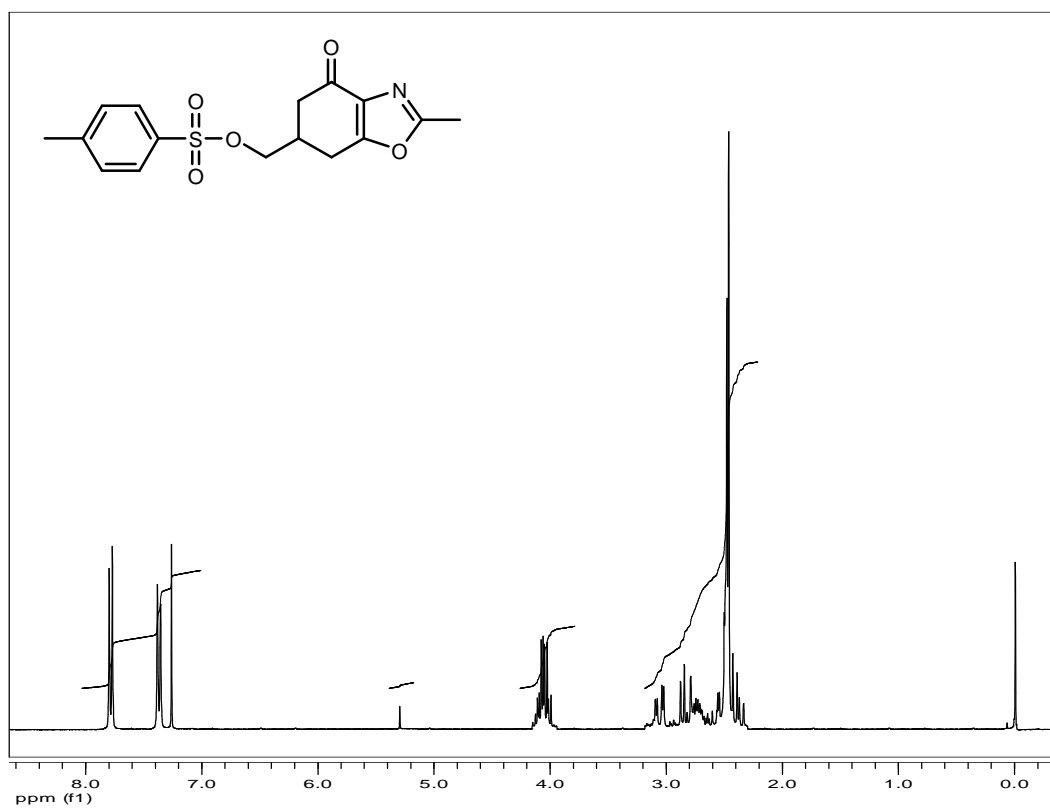
A una disolución del alcohol **42** (90 mg; 0,52 mmol) en piridina anhidra (4 mL) se le añadió a 0°C cloruro de tosilo (0,30 g; 1,57 mmol) y la reacción se dejó agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se vertió la mezcla sobre una mezcla de agua/hielo (5,00 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (6 x 5 mL). Posteriormente, tras unir las fases orgánicas, secarlas con Na₂SO₄ y concentrar a vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt) obteniéndose un aceite amarillo identificado como el tosilato **44** (120 mg; 66%).

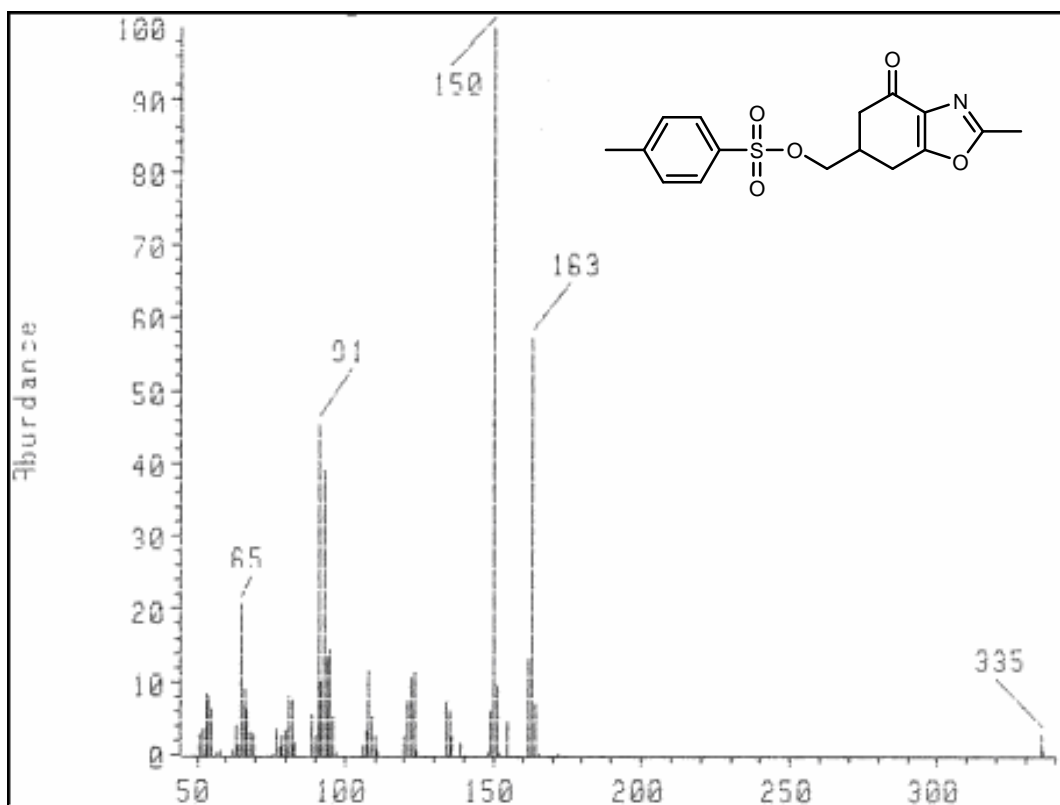
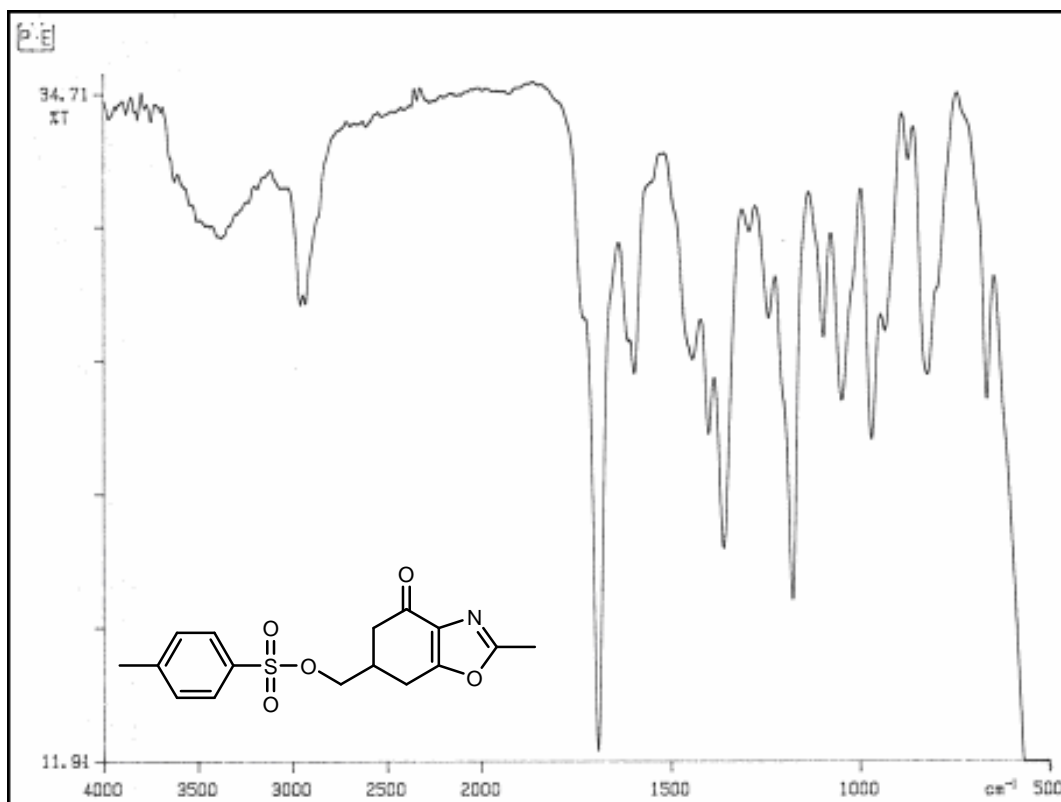
IR (film): ν_{\max} = 2955, 1692, 1596, 1359, 1177, 1048.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,78 (d, 2H, J = 8,3, H₂+H₆ -OTs), 7,37 (d, 2H, J = 8,1, H₃+H₅ -OTs), 4,15-3,99 (m, 2H, -CH₂OTs), 3,06 (dd, 1H, J = 16,9, J = 4,8, 1H₇), 2,88-2,54 (m, 2H, 1H₇+H₆), 2,48 (s, 3H, -CH₃), 2,46 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃), 2,43-2,22 (m, 2H, 2H₅).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 188,9 (CO), 166,7 (C₂), 161,8 (C_{7a}), 145,8 (C₄ Ts), 133,7 (C₁ Ts), 132,8 (C_{3a}), 130,5 (C₃+C₅ Ts), 128,3 (C₂+C₆ Ts), 71,8 (CH₂-OTs-), 40,4 (C₅), 35,4 (C₆), 25,3 (C₇), 22,1 (CH₃-C₆H₄-), 14,3 (CH₃-benzox).

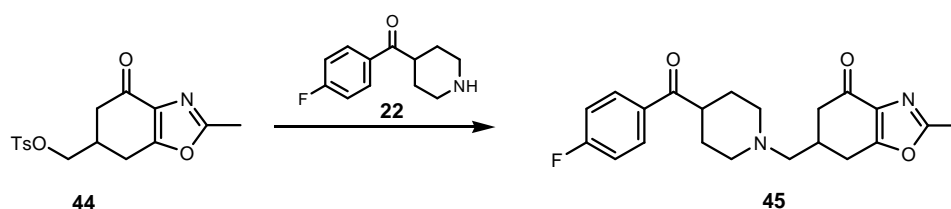
EMIE: m/z = 335 (M⁺, 3), 163 (57), 150 (100).





4.4.6. DESPLAZAMIENTO NUCLEOFÍLICO POR LAS AMINAS: PREPARACIÓN DE LAS AMINAS 45-48

4.4.6.1. 6,7-DIHI-DRO-2-METIL-6-[(4-(4-FLUOROBENZOIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL]- BENZOXAZOL-4(5H)-ONA (45, QF 4414B)



A una disolución del tosilato **44** (100 mg; 0,30 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 mL) se le añadió 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina (**22**, 130 mg; 0,63 mmol) y se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla fue concentrada a sequedad y purificada por cromatografía en columna (AcOEt) y mediante una placa preparativa (4 x AcOEt) obteniéndose la amina **45** como un sólido cristalino de color blanco (0,58 g; 50%).

P.F. = 150-152°C (i-PrOH).

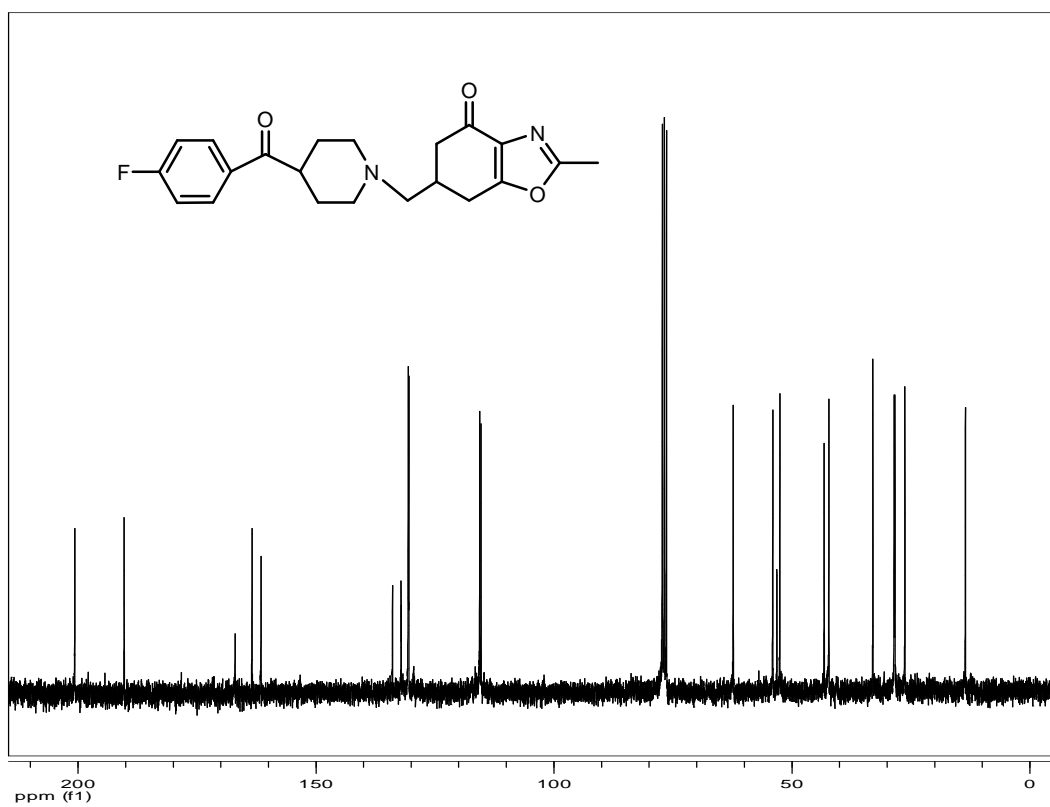
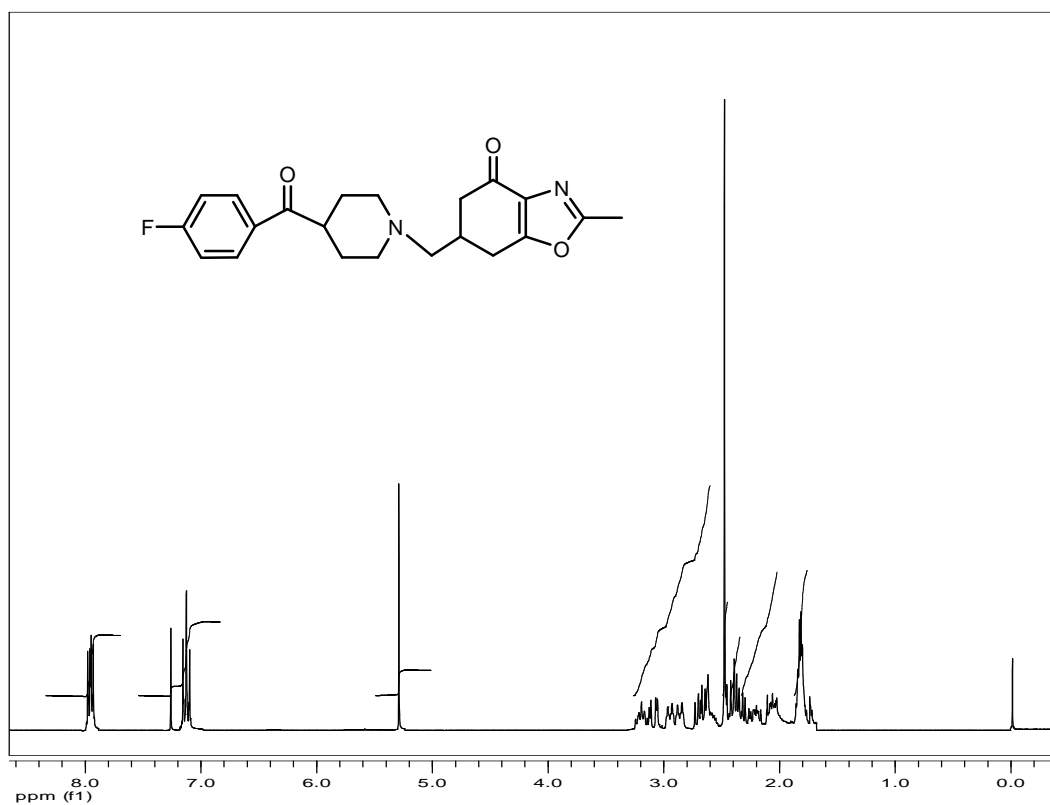
IR (film): ν_{\max} = 2935, 1684, 1594, 1200.

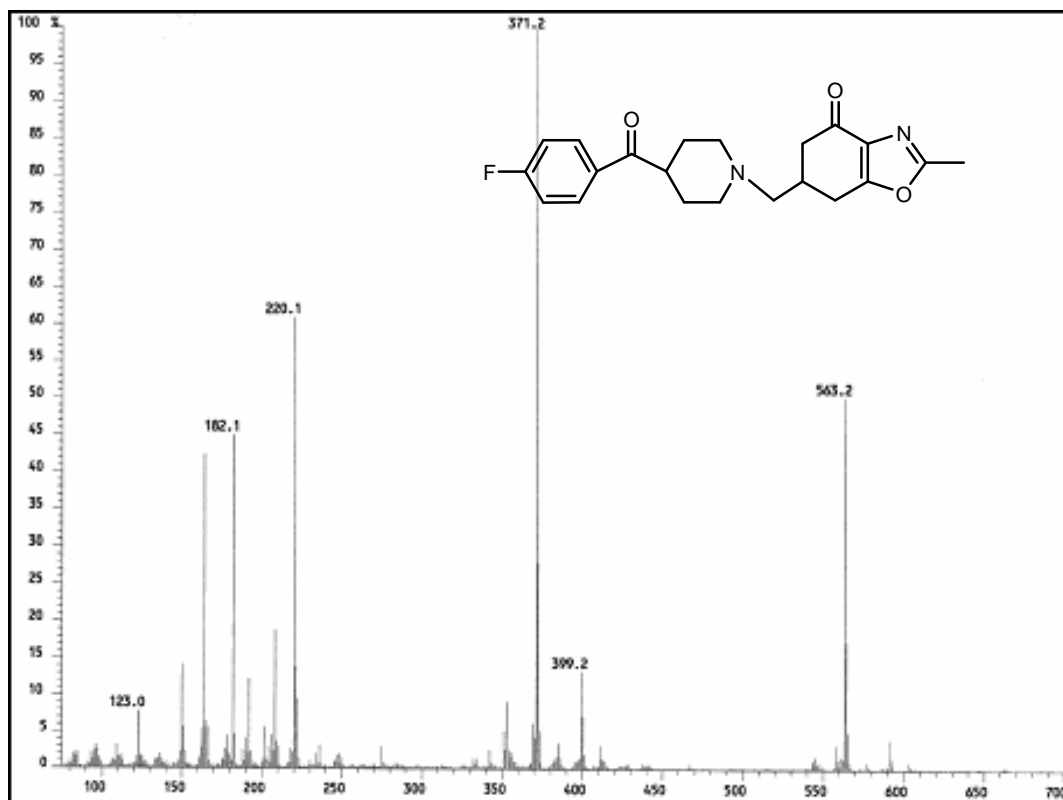
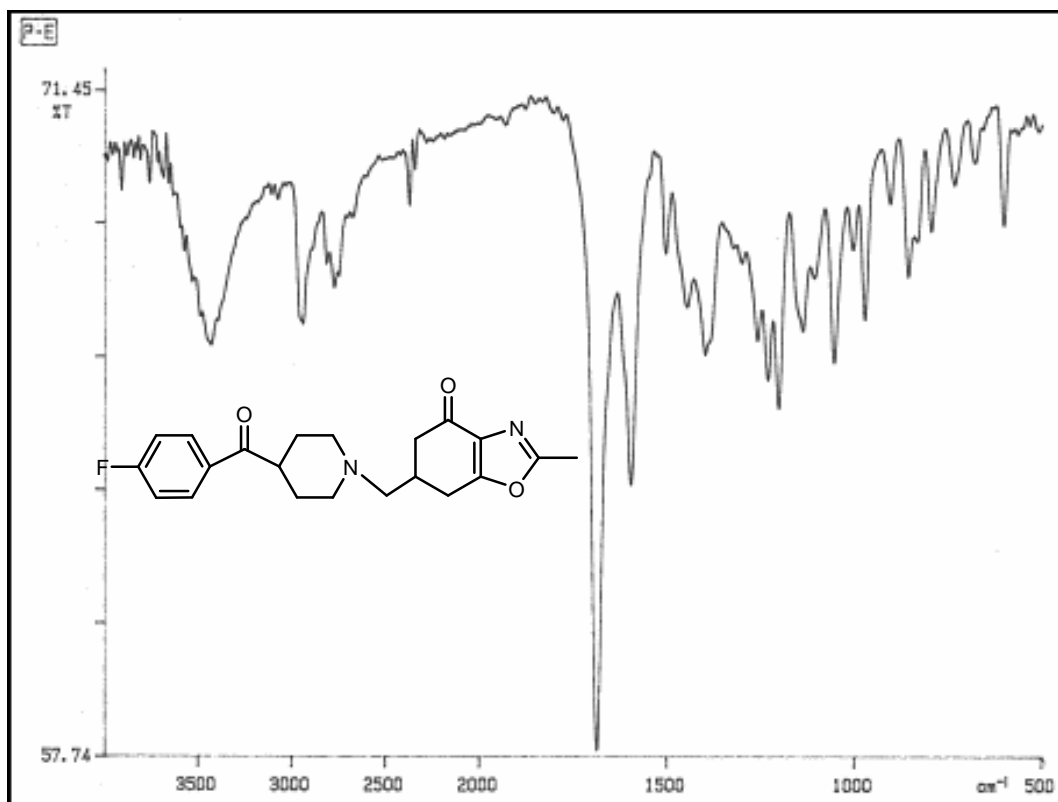
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,95 (dd, 2H, J = 8,8, J = 5,3, H_2+H_6 benz), 7,13 (t, 2H, J = 17,1, J = 8,6, H_3+H_5 benz), 3,19-3,05 (m, 2H, CH_2 -pip), 2,96-2,84 (m, 2H, 2H_7), 2,73-2,62 (m, 3H, H_4 pip + H_6+1H_5), 2,47 (s, 3H, CH_3), 2,46-2,32 (m, 1H, 1H_5), 2,30-2,02 (m, 4H, $2\text{H}_2+2\text{H}_6$ pip), 1,86-1,77 (m, 4H, $2\text{H}_3+2\text{H}_5$ pip).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 201,4 (CO-benzoyl), 191,0 (CO-bencisox), 167,7 (C_2), 163,2 (d, J = 157,9, C_4 benz), 164,2 (C_{7a}), 134,6 (C_1 benz), 132,8 (C_{3a}), 131,2 (d, J = 9,1, C_2 y C_6 benz), 116,1 (d, J = 21,9, C_3 y C_5 benz), 63,0 (CH_2 -pip), 54,7, 53,2 (C_2 y C_6 pip), 43,9 (C_4 pip), 42,9 (C_5), 33,7 (C_6), 29,2, 29,0 (C_3 y C_5 pip), 26,9 (C_7), 14,2 ($-\text{CH}_3$).

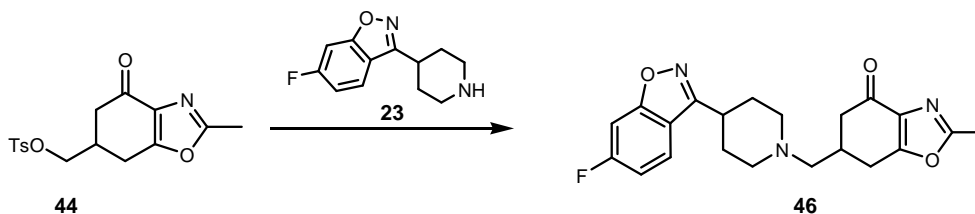
EMIQ: m/z = 371 ($[\text{MH}]^+$, 100), 220 (61), 182 (45), 164 (43).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C: 67,44; H: 6,31; N: 7,49. Encontrado: C: 67,60; H: 6,51; N: 7,47.





4.4.6.2. 6,7-DIHIDRO-2-METIL-6-[(4-(6-FLUOROBENZO[d]ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL]BENZOXAZOL-4(5H)-ONA (46, QF 4418B)



A una disolución del tosilato **44** (100 mg; 0,30 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 mL) se le añadió 4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)piperidina (200 mg; 0,90 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla fue concentrada a sequedad y purificada por cromatografía en columna (AcOEt) y cromatografía preparativa (AcOEt:Hex, 1:1), obteniéndose el compuesto **46** (20 mg; 20%) como un aceite blanquecino.

IR (film): ν_{\max} = 2924, 1686, 1612, 1458, 1119.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,68 (dd, 1H, J = 8,7, J = 5,1, H_4 bencisox), 7,23 (dd, 1H, J = 8,6, J = 2,1, H_7 bencisox), 7,06 (td, 1H, J = 8,8, J = 2,0, H_5 bencisox), 3,14-2,92 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{-pip}+2\text{H}_7$), 2,76-2,68 (m, 3H, H_4 pip+ H_6+1H_5), 2,49 (s, 3H, CH_3), 2,47-2,12 (m, 5H, $1\text{H}_5+2\text{H}_2$ pip+ 2H_6 pip), 2,09-2,00 (m, 4H, $2\text{H}_3+2\text{H}_5$ pip).

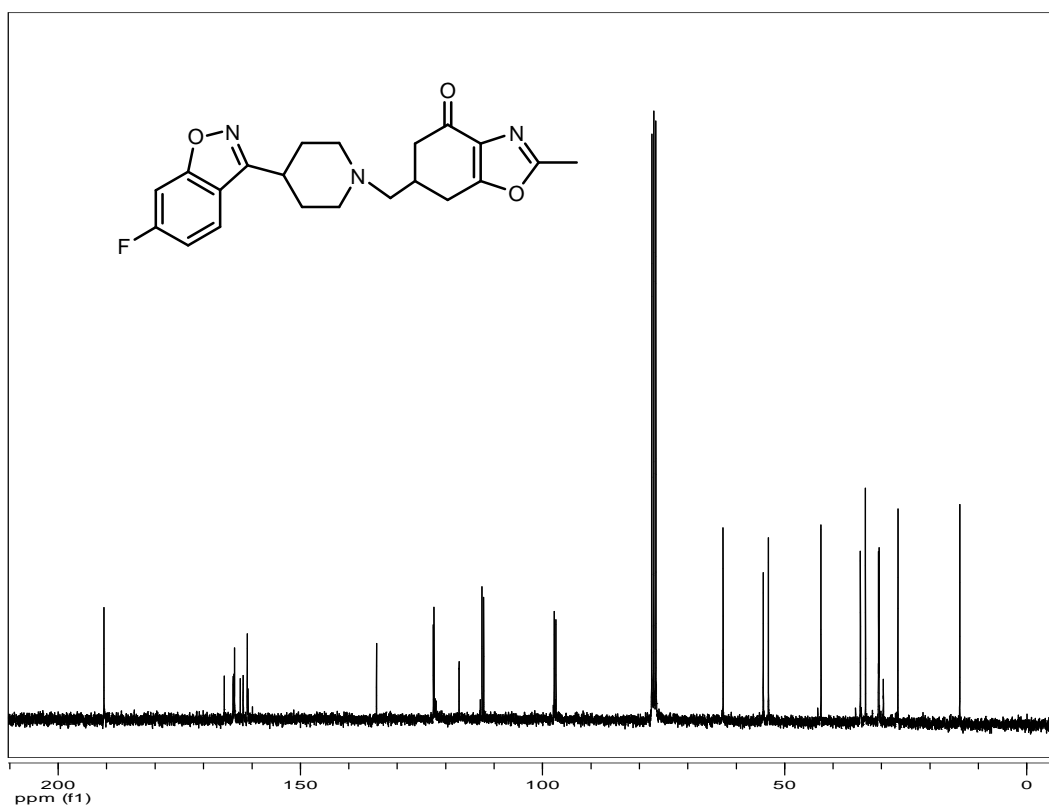
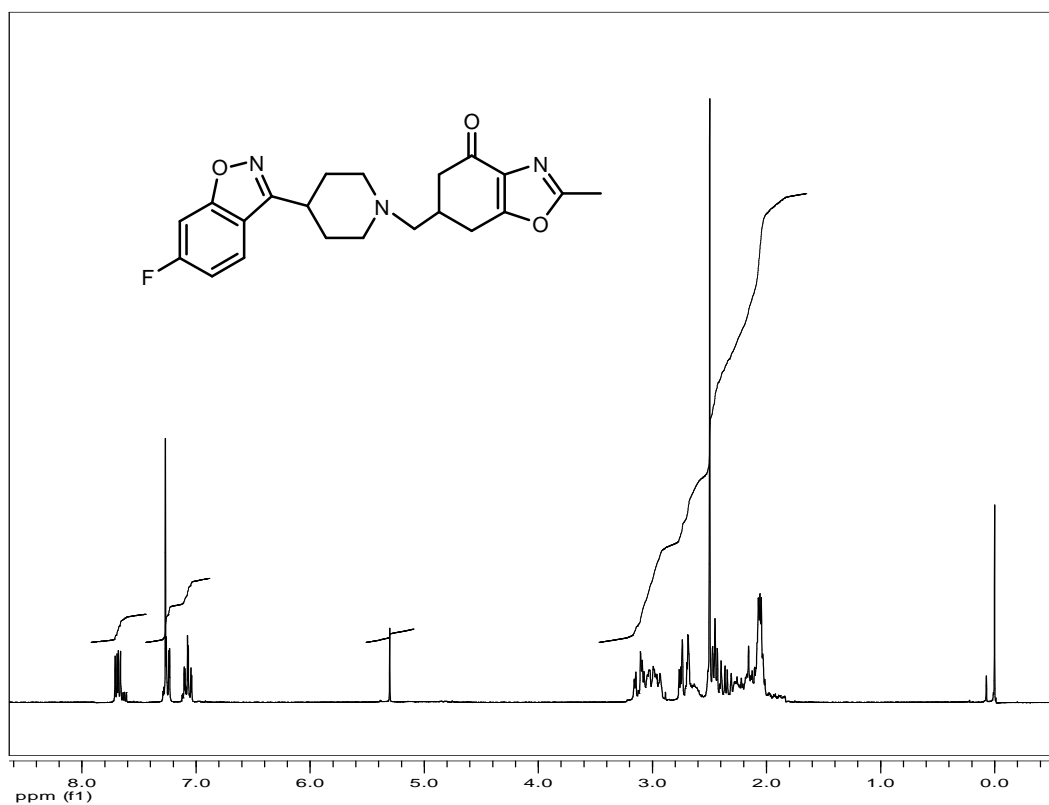
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 191,0 (CO), 164,0 (d, J = 250,6, C_6 bencisox), 163,9 (C_2), 163,8 (C_{7a} bencisox), 161,8 (C_{7a}), 160,9 (C_3 bencisox), 134,7 (C_{3a}), 122,9 (d, J = 11,3, C_4 bencisox), 117,7 (C_{3a} bencisox), 112,8 (d, J = 24,9, C_5 bencisox), 97,8 (d, J = 26,41, C_7 bencisox), 63,1 ($-\text{CH}_2\text{-pip}$), 54,8, 53,8 (C_2 y C_6 pip), 42,9 (C_5), 34,8 (C_4 pip), 33,7 (C_6), 31,0, 30,9 (C_3 y C_5 pip), 27,0 (C_7), 14,3 ($-\text{CH}_3$).

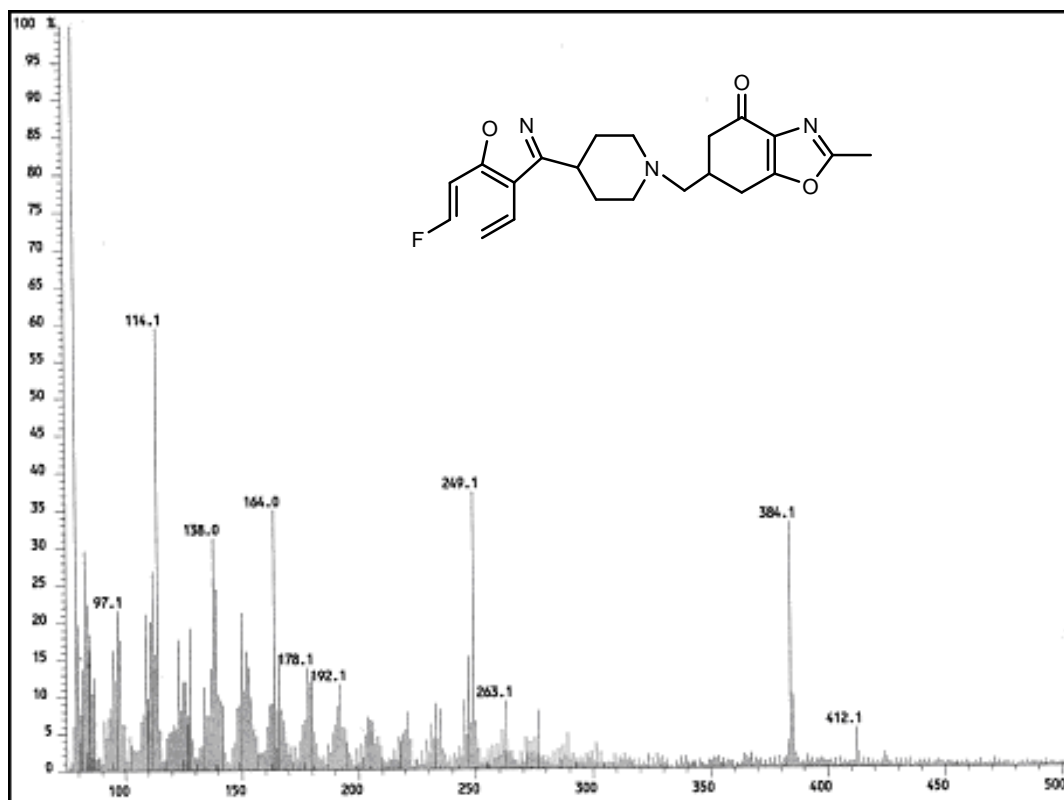
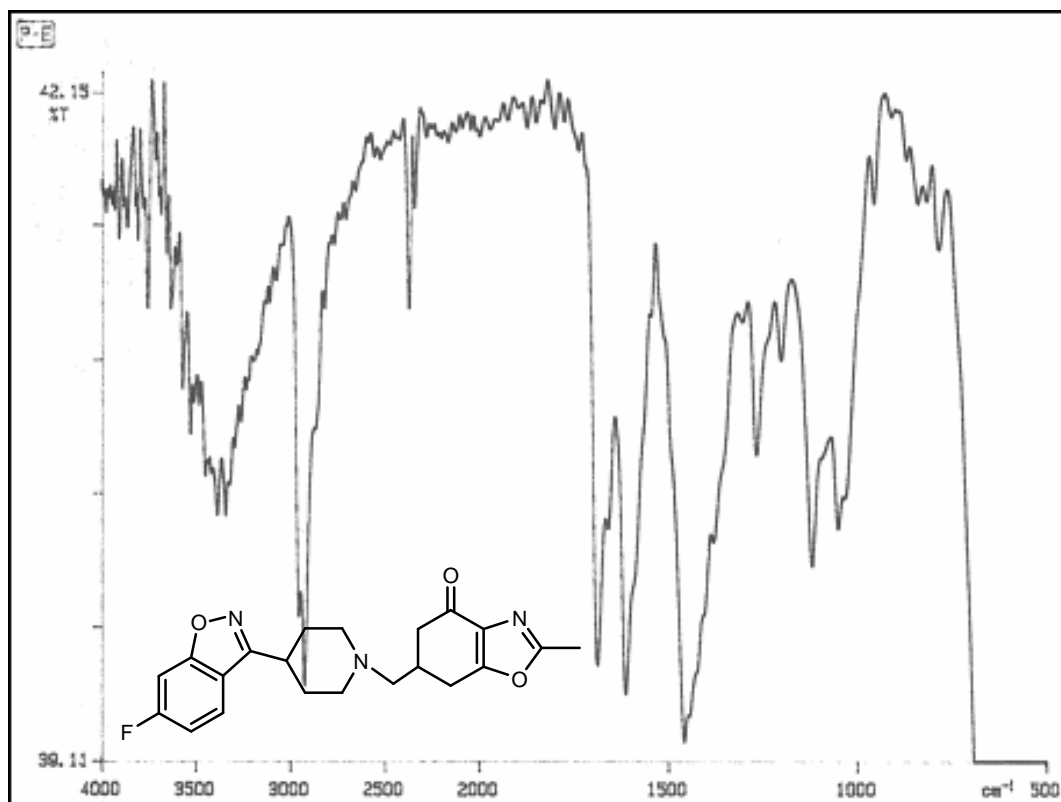
EMIQ: m/z = 384 ($[\text{MH}]^+$, 33), 220 (6), 178 (14), 164 (35).

Clorhidrato (46-HCl):

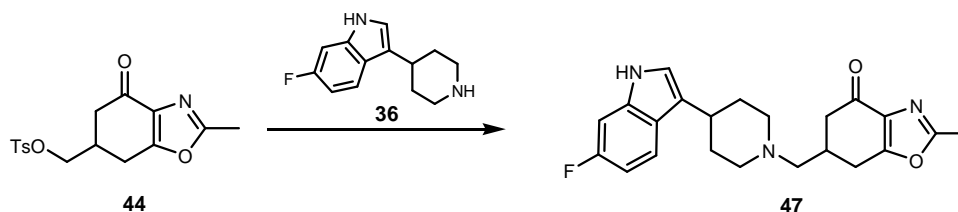
P.F. = 226-227 °C ($\text{Et}_2\text{O}:\text{MeOH}$).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_3$: C: 60,07; H: 5,52; N: 10,01. Encontrado: C: 59,94; H: 5,54; N: 9,81.





4.4.6.3. 6,7-DIHIDRO-2-METIL-6-[(4-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL]BENZOXAZOL-4(5H)-ONA (47, QF 4416B)



A una disolución del tosilato **44** (100 mg; 0,30 mmol) en acetonitrilo anhidro (6 mL) se le añadió la amina **36** (190 mg; 0,90 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Tras coger temperatura ambiente, el disolvente fue eliminado bajo presión reducida y la mezcla de reacción fue redisuelta en CH₂Cl₂ y las sales fueron filtradas a vacío y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo fue purificado por cromatografía preparativa (EtOH). El compuesto **47** (20 mg; 34%) fue obtenido como un sólido color crema.

P.F. = 97-99 °C.

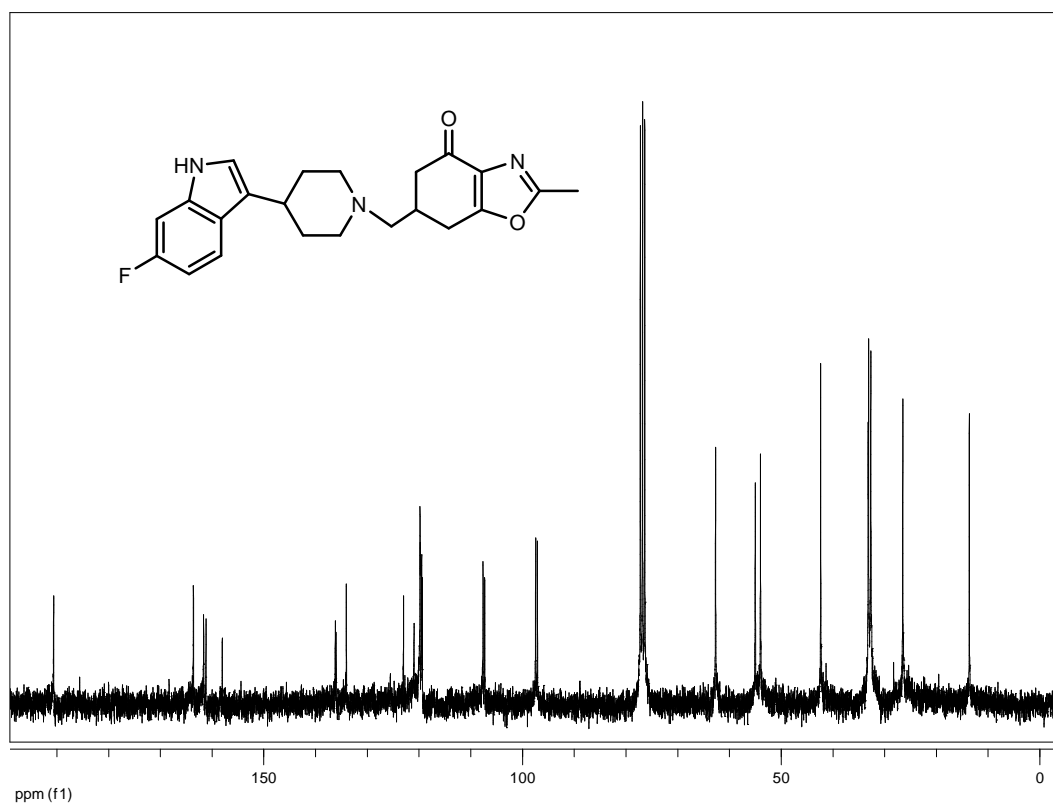
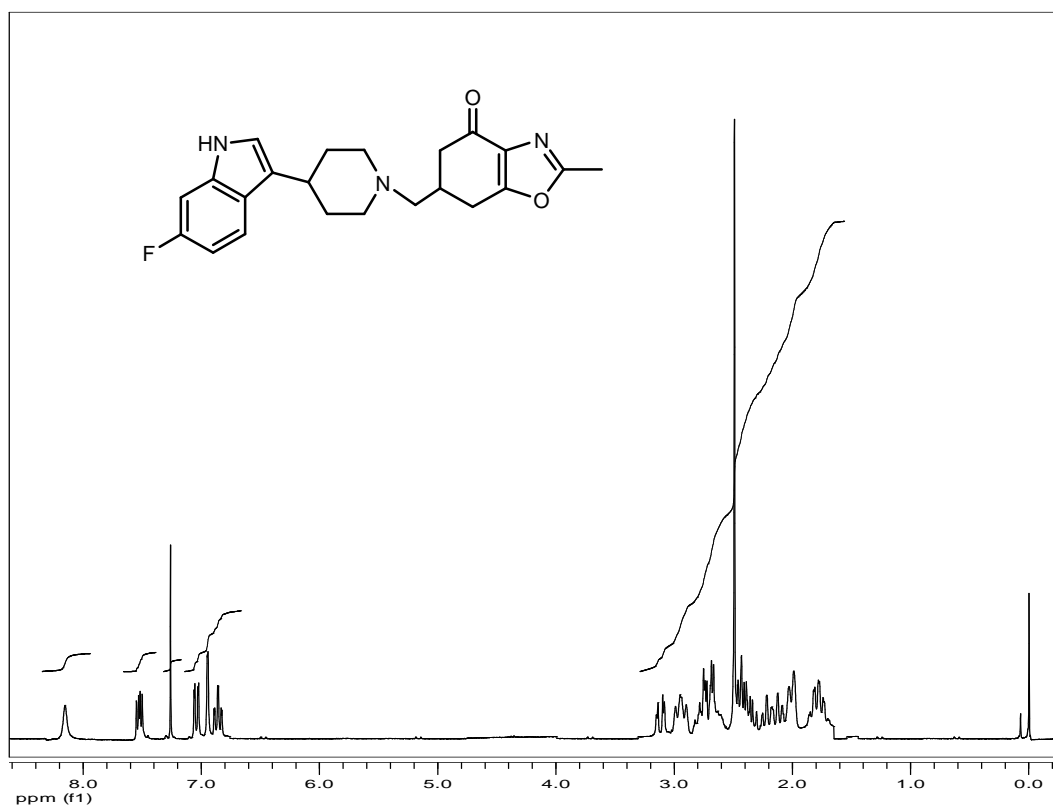
IR (film): ν_{\max} = 2925, 2369, 1683, 1461, 1052.

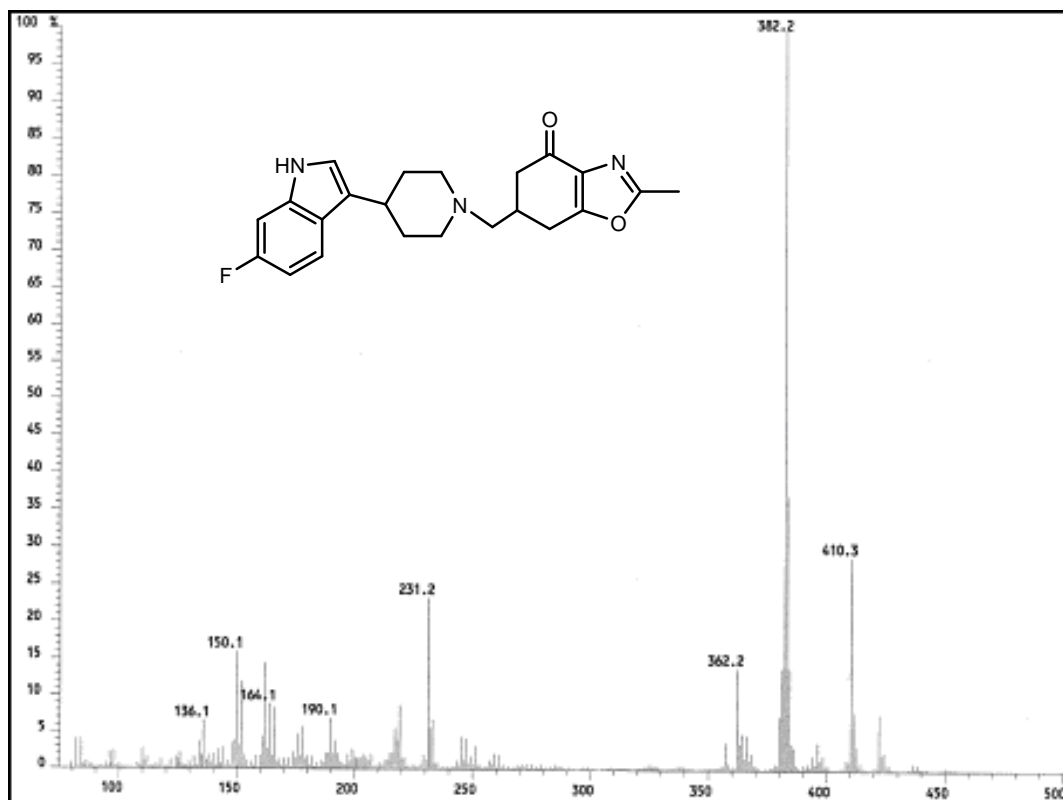
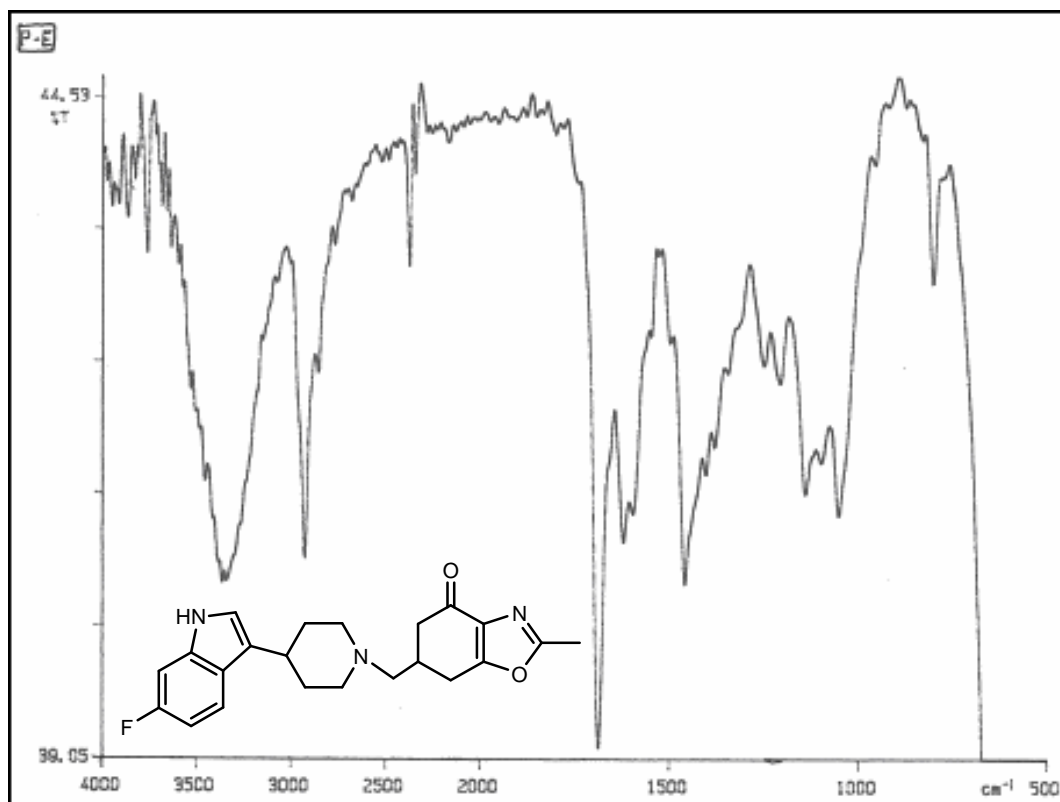
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8,15 (s, 1H, -NH), 7,52 (dd, 1H, J = 9,0, J = 5,3, H₄ indol), 7,04 (dd, 1H, J = 9,5, J = 2,0, H₇ indol), 6,95 (d, 1H, J = 1,5, H₂ indol), 6,86 (t, 1H, J = 9,1, H₅ indol), 3,04 (dd, 1H, J = 4,4, J = 12,0, -HCH-pip), 2,90-2,78 (m, 2H, -HCH-pip+1H₇), 2,75-2,66 (m, 4H, 1H₇+H₄pip+H₆+1H₅), 2,49 (s, 3H, -CH₃), 2,46-1,99 (m, 5H, 1H₅+2H₂pip+2H₆pip), 1,82-1,73 (m, 4H, 2H₃pip+2H₅pip).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 190,8 (CO), 163,8 (C₂), 161,8 (C_{7a}), 159,8 (d, J = 237,4, C₆ indol), 136,3 (C_{7a} indol), 134,2 (C_{3a}), 123,2 (C_{3a} indol), 121,2 (C₃ indol), 120,0 (C₂ indol), 119,6 (d, J = 10,34, C₄ indol), 107,7 (d, J = 24,5, C₅ indol), 97,5 (d, J = 26,5 C₇ indol), 62,9 (-CH₂-pip), 55,2, 54,2 (C₂ y C₆ pip), 42,6 (C₅), 33,4 (C₄ pip), 33,3 (C₆), 32,9 (C₃ y C₅ pip), 26,7 (C₇), 13,8 (-CH₃).

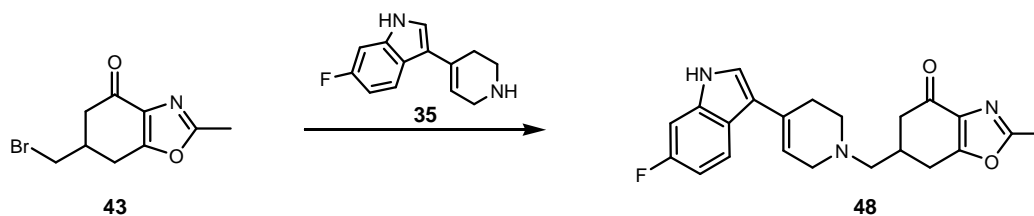
EMIQ: m/z = 382 ([MH]⁺, 100), 362 (14), 231 (23), 150 (16).

Análisis elemental: calculado para C₂₂H₂₄FN₃O₂·0,7H₂O: C: 67,06; H: 6,50; N: 10,66. Encontrado: C: 67,34; H: 6,49; N: 10,28.





4.4.6.4. 6,7-DIHIRO-2-METIL-6-[(4-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDIN-1-IL)METIL]BENZOXAZOL-4(5H)-ONA (48, QF 4417B)



A una disolución del bromo derivado **43** (130 mg; 0,55 mmol) en acetonitrilo anhidro (6 mL) se le añadió la amina **35** (300 mg; 1,37 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 23 horas. Un vez fría, la mezcla de reacción fue filtrada a vacío y el disolvente eliminado bajo presión reducida. El sólido resultante fue purificado mediante cromatografía preparativa (3 x AcOEt). El compuesto **48** (20 mg; 10%) fue aislado como un sólido color crema.

P.F. = 85-86 °C.

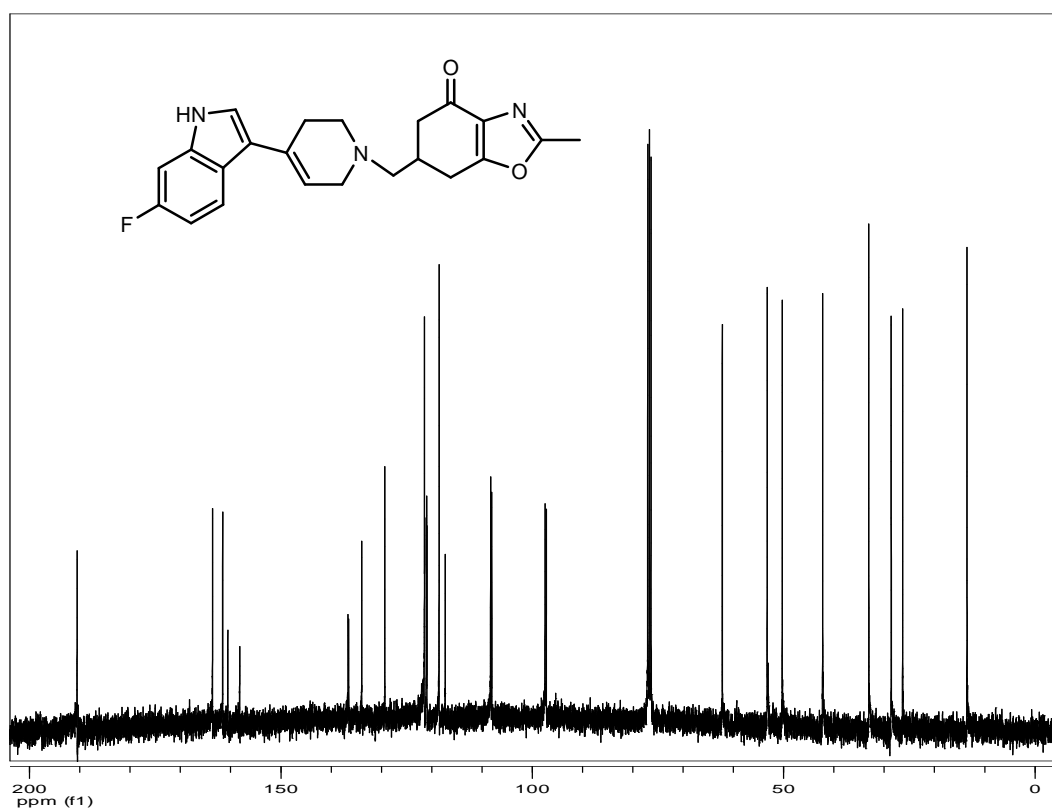
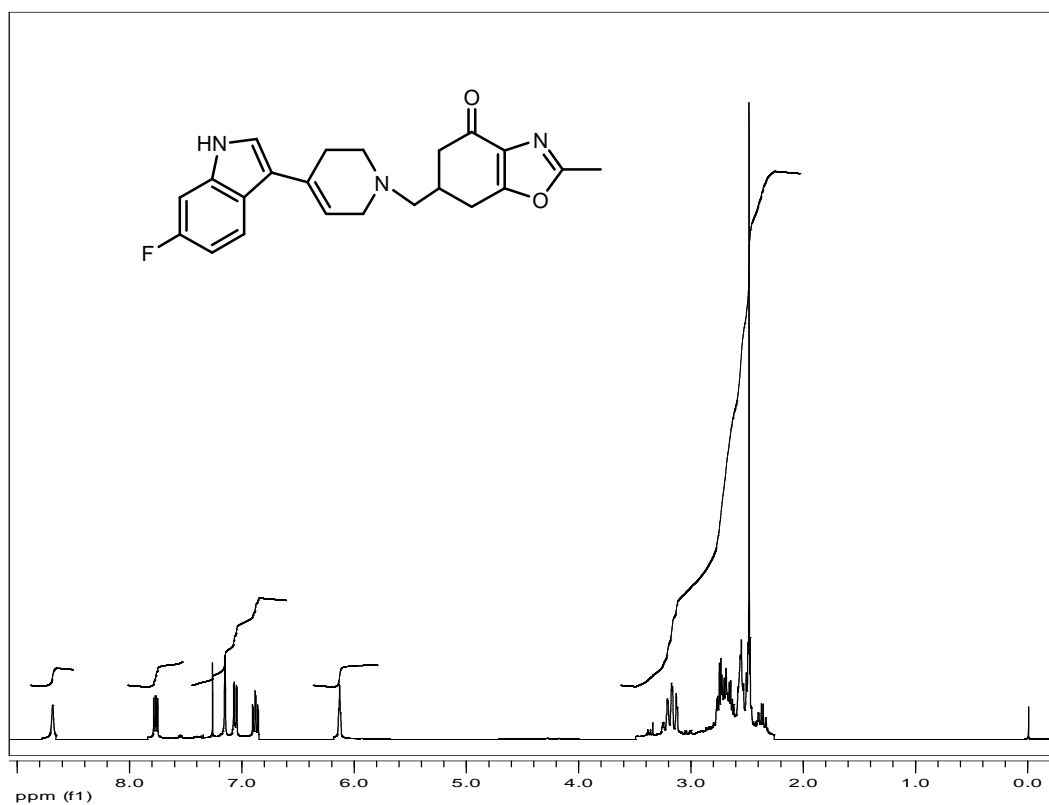
IR (film): ν_{\max} = 3365, 1683, 1458, 1049.

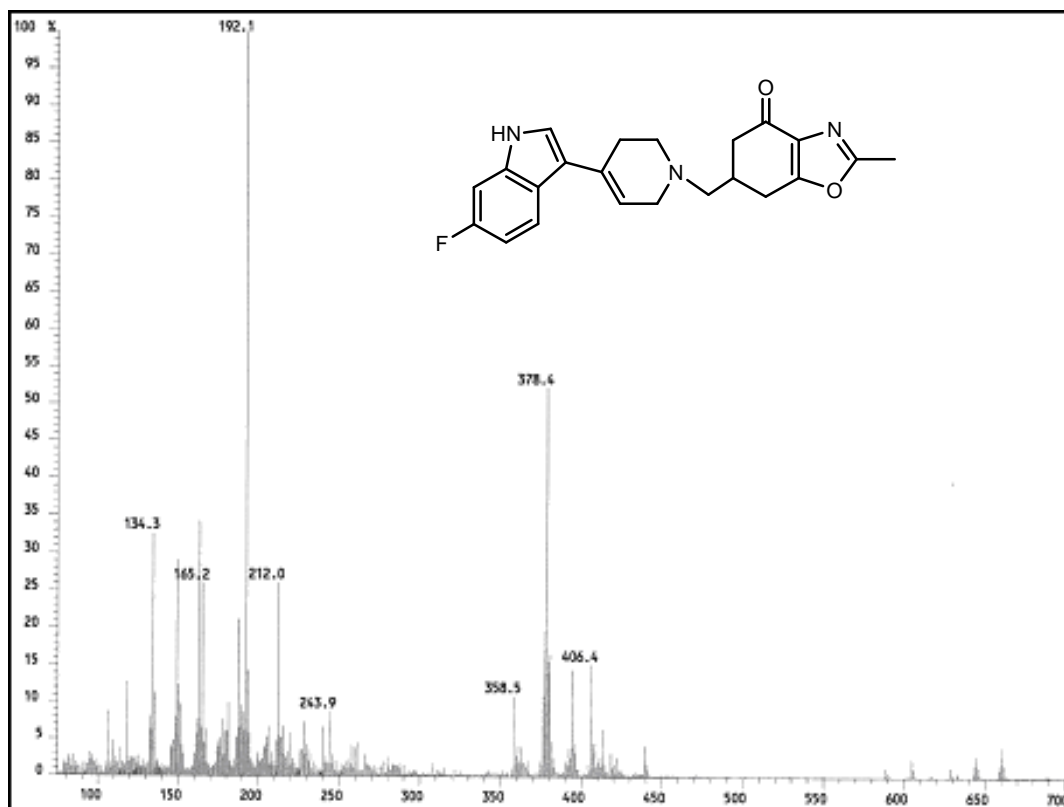
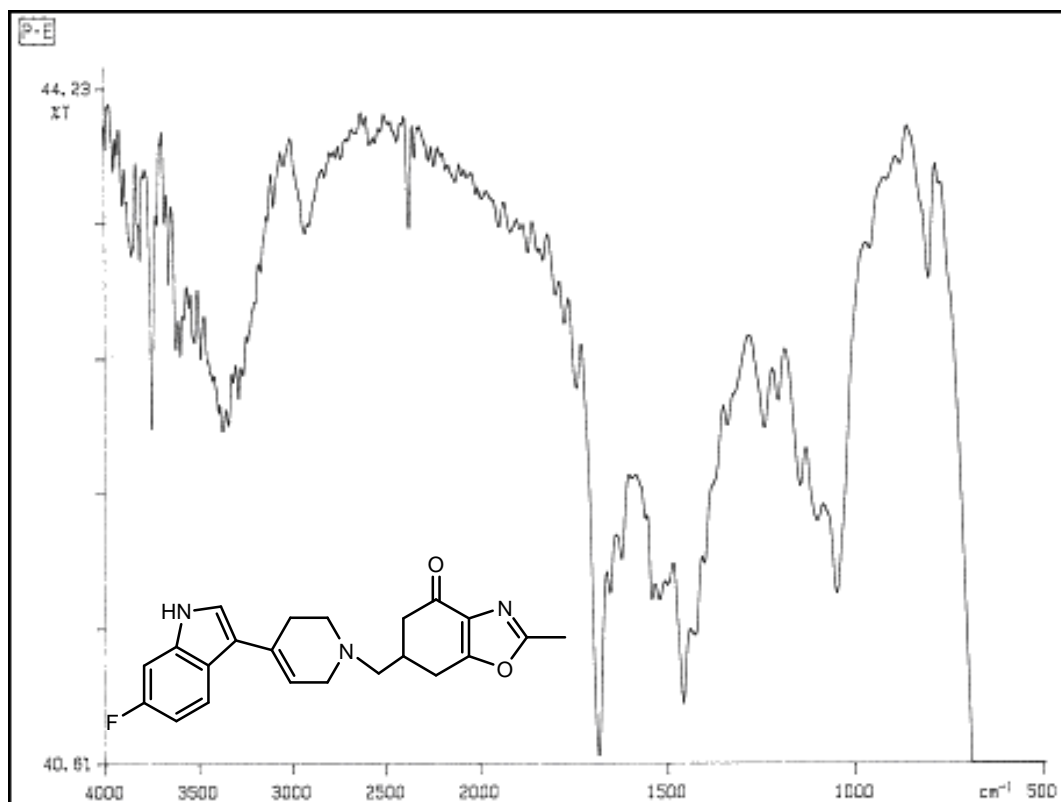
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8,54 (s, 1H, -NH), 7,77 (dd, 1H, J = 8,9, J = 5,4, H_4 indol), 7,15 (d, 1H, J = 2,0, H_2 indol), 7,05 (dd, 1H, J = 9,4, J = 2,3, H_7 indol), 6,88 (td, 1H, J = 9,1, J = 2,3, H_5 indol), 6,13 (s, 1H, H_3 dihidropiridina), 3,21-3,12 (m, 2H, H_2 dihidropiridina), 2,78-2,32 (m, 11H, $2\text{H}_5+2\text{H}_6$ dihidropiridina, $-\text{CH}_2$ - dihidropiridina+ $2\text{H}_7+\text{H}_6+2\text{H}_5$), 2,49 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 190,8 (CO), 163,9 (C_2), 161,9 (C_{7a}), 159,7 (d, J = 238,0, C_6 indol), 136,9 (d, J = 12,0, C_{7a} indol), 134,2 (C_{3a}), 129,6 (C_{3a} indol), 121,7 (C_3 indol), 121,5 (d, J = 41,4, C_4 indol), 121,3 (C_2 indol), 118,8 (C_3 dihidropiridina), 117,6 (C_4 dihidropiridina), 108,5 (d, J = 24,3, C_5 indol), 97,6 (d, J = 25,6 C_7 indol), 62,5 ($-\text{CH}_2$ - dihidropiridina), 53,6 (C_2 dihidropiridina), 50,6 (C_6 dihidropiridina), 42,5 (C_5), 33,4 (C_6), 28,9 (C_5 dihidropiridina), 26,6 (C_7), 13,8 ($-\text{CH}_3$).

EMIQ: m/z = 380 ($[\text{MH}]^+$, 17), 378 (52), 212 (26), 192 (100), 165 (26).

Masas de alta resolución (IQ): Masa calculada: 380,178028. Masa encontrada: 380,177430. Número de átomos encontrados: C: 22, H: 23, N: 3, O: 2 y F: 1.

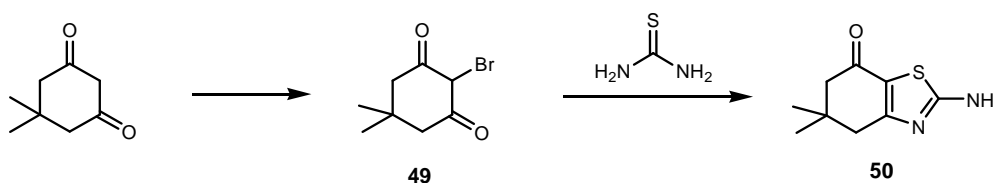




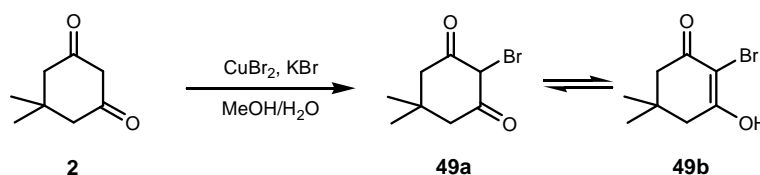
4.5.- PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE TIAZOL

4.5.1. FORMACIÓN DEL ANILLO DE TIAZOL

4.5.1.1. Ruta A: vía obtención del bromoderivado



4.5.1.1.1. 2-BROMO-5,5-DIMETIL-1,3-CICLOHEXANODIONA (49)



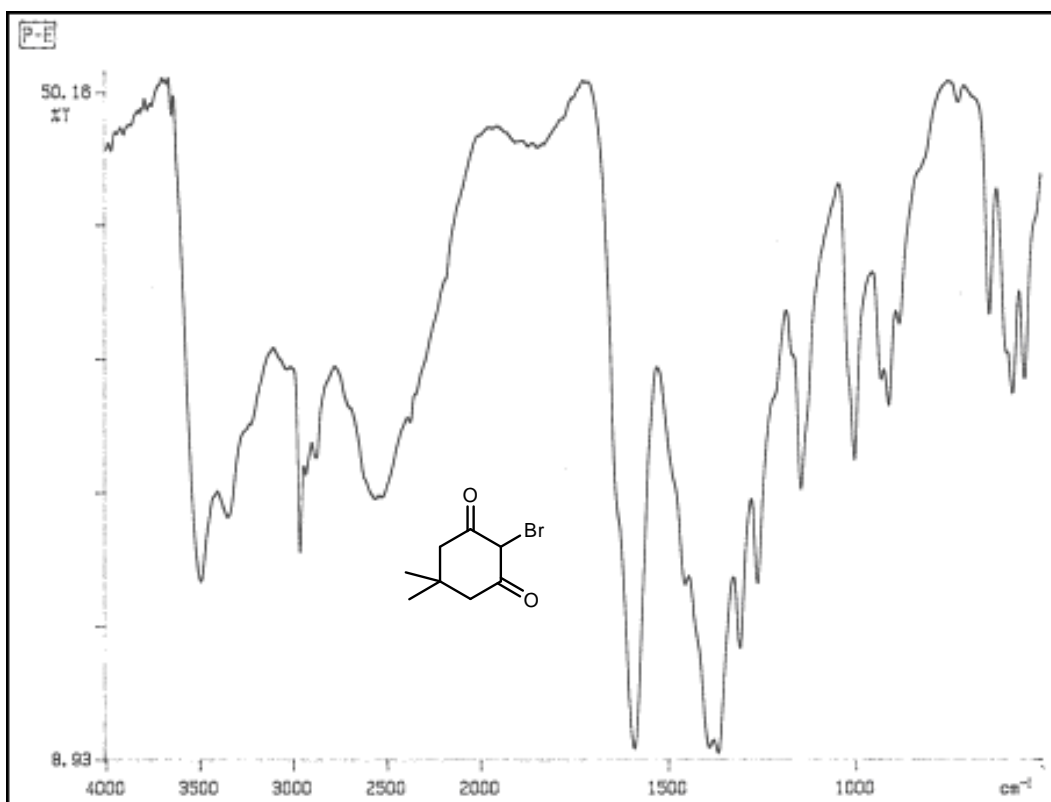
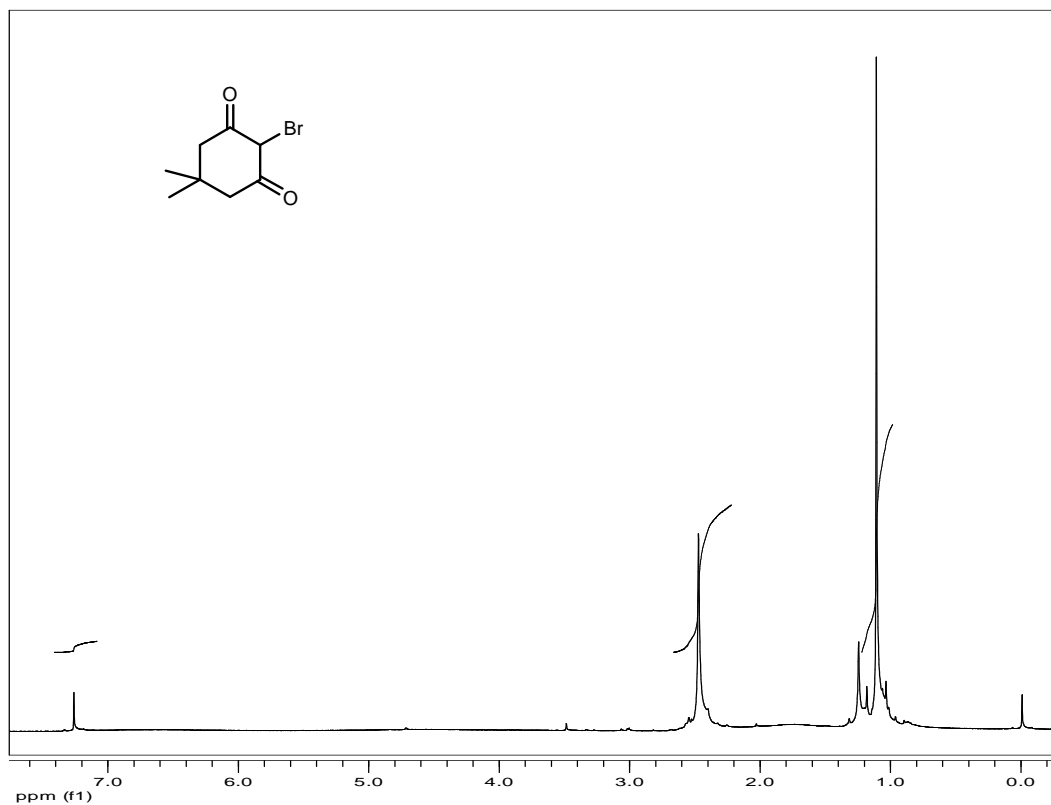
Sobre una disolución de dimedona (2,00 g; 14,26 mmol) en metanol (15 mL) se añadió otra disolución de KBr (4,24 g; 35,66 mmol) y CuBr₂ (6,61 g; 29,96 mmol) en agua (14,40 mL). Esta mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 días y, a continuación, los cristales aparecidos se filtraron a vacío y se lavaron con disolución saturada de KBr, obteniéndose el bromo derivado **49** en forma de cristales blancos (2,53 g; 81%). Los datos espectroscópicos del compuesto obtenido fueron coincidente con los descritos en la literatura.

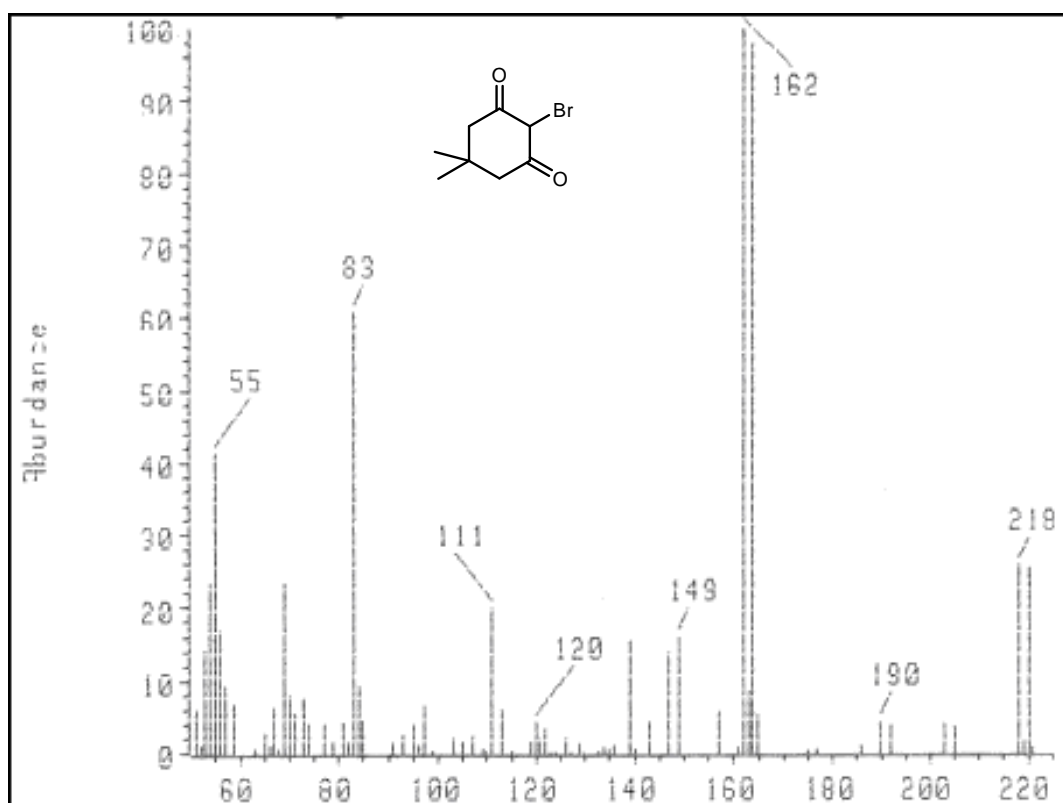
P.F. = 177-178°C (MeOH:H₂O, 1:1, Lit.²³³: 177-178°C).

IR (film): ν_{\max} = 3491, 2962, 1591, 1367, 1309.

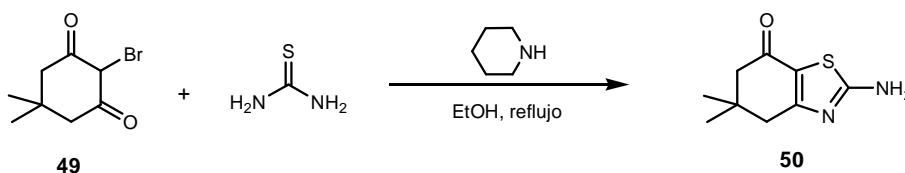
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 2,47 (s, 4H, 2H₄+2H₆), 1,10 (s, 6H, 2CH₃).

EMIE: m/z = 220 (M⁺, 21), 218 (M⁺, 18), 164 (95), 162 (97), 149 (4), 83 (72).





4.5.1.1.2. 2-AMINO-5,6-DIHIDRO-5,5-DIMETILBENZOTIAZOL-7(4H)-ONA (**50**)



Sobre una disolución de tiourea (0,17 g; 2,28 mmol) en EtOH (85 mL) se añadió el bromo derivado **49** (0,50 g; 2,28 mmol) y piperidina como catalizador, y la mezcla se dejó agitando durante 7 horas a reflujo. Tras este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex, 1:2→2:1) obteniéndose la benzotiazolona **50** como un sólido amarillo (0,24 g; 54%), cuyos datos espectroscópicos concordaron con los de la literatura.

P.F. = 187-192°C (Tolueno, Lit.²²⁹:168-169°C).

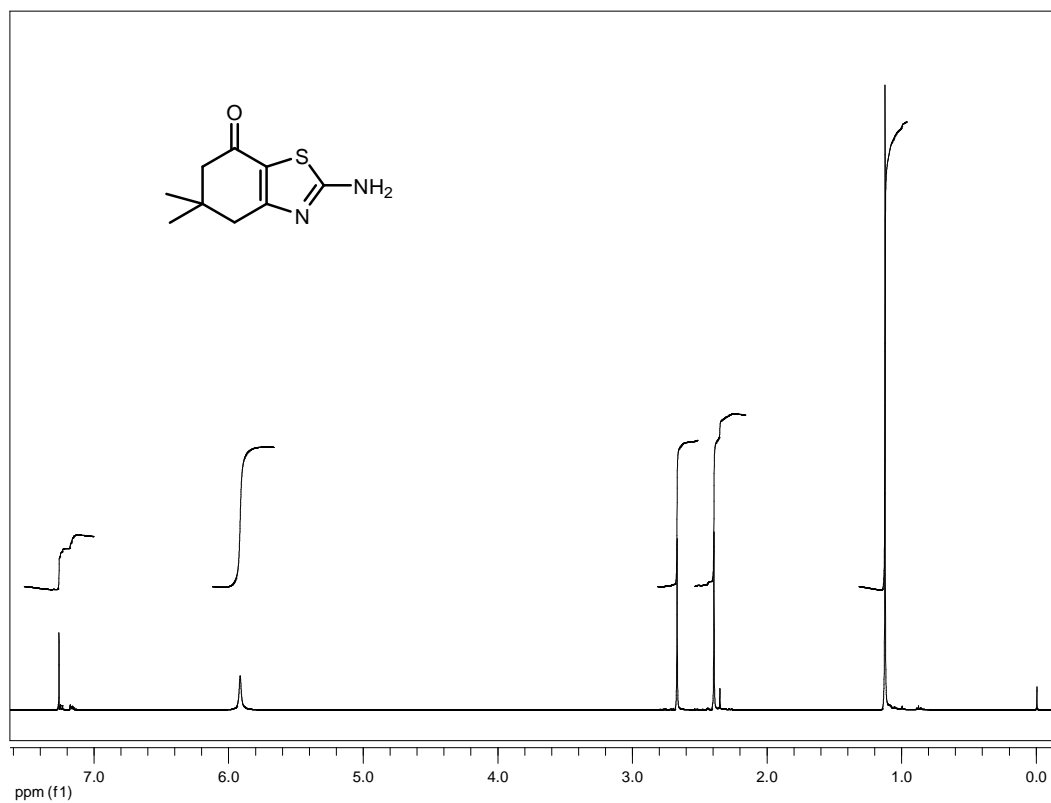
IR (film): ν_{max} = 2958, 1616, 1511, 1375, 1335.

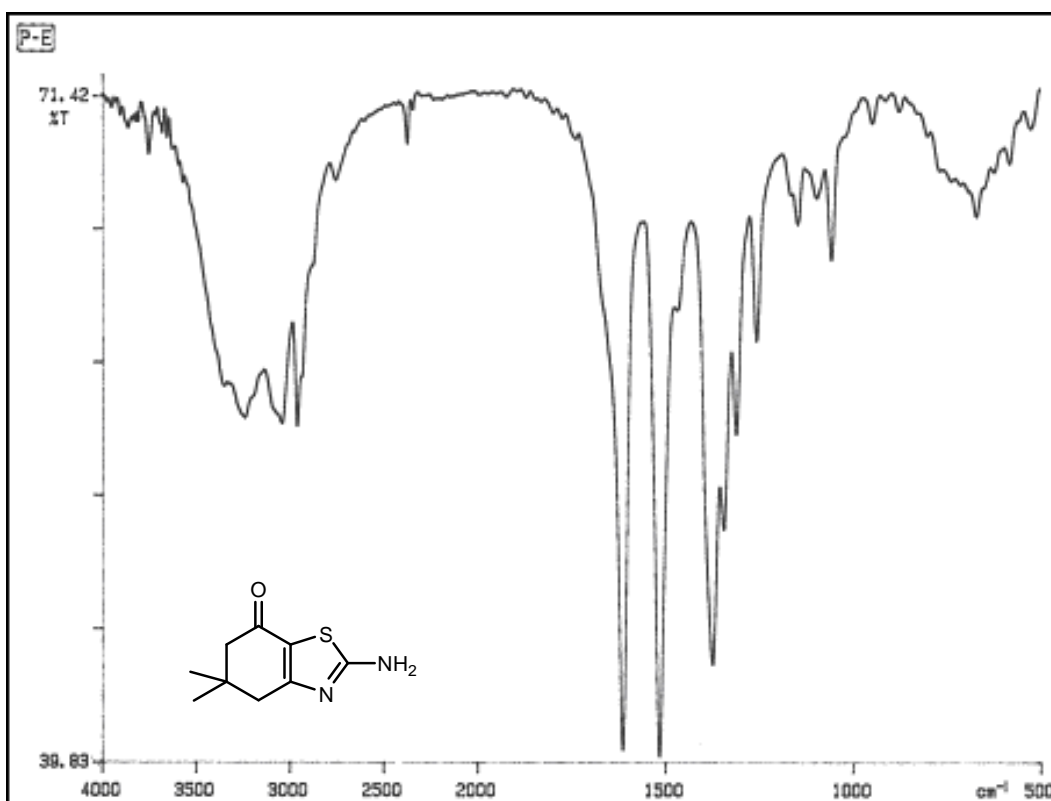
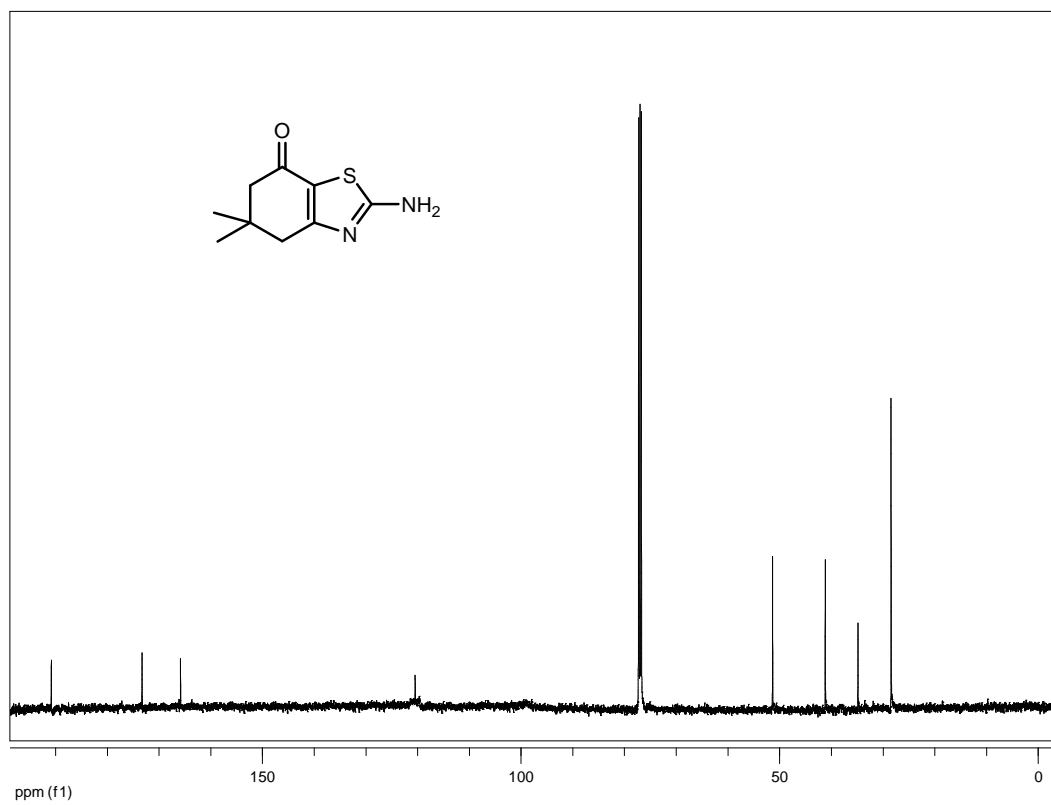
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 5,91 (s.a., 2H, $-\text{NH}_2$), 2,67 (s, 2H, 2H_4), 2,39 (s, 2H, 2H_6), 1,12 (s, 6H, 2CH_3).

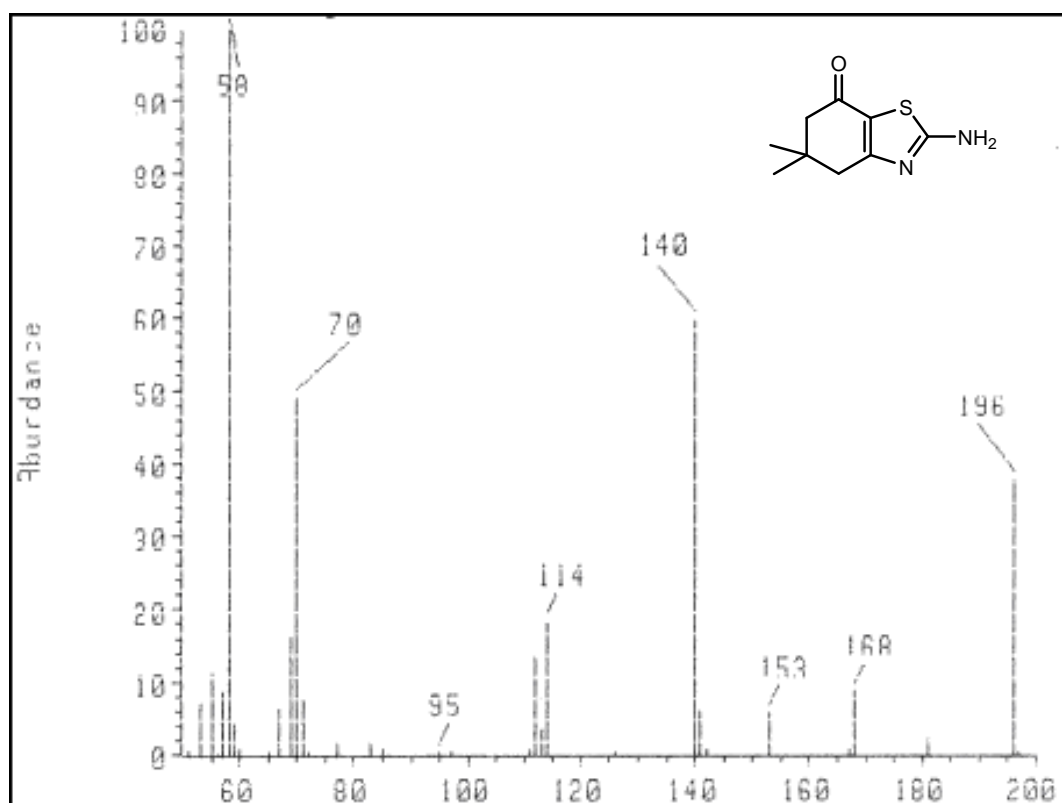
Parte Experimental

^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta = 190,8$ (CO), $173,3$ (C_2), $165,8$ (C_{3a}), $120,5$ (C_{7a}), $51,3$ (C_6), $41,2$ (C_4), $34,8$ (C_5), $28,4$ (-2CH_3).

EMIE: $m/z = 196$ (M^+ , 38), 168 (9), 153 (6), 140 (60).

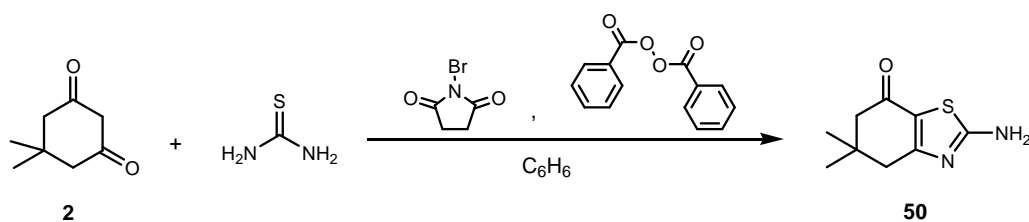






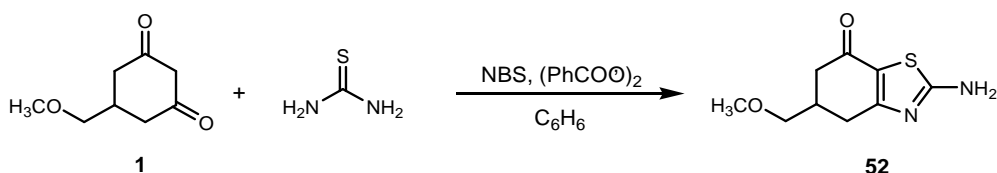
4.5.1.2. Ruta B: proceso *one-pot*

4.5.1.2.1. 2-AMINO-5,6-DIHIDRO-5,5-DIMETILBENZOTIAZOL-7(4H)-ONA (**50**)

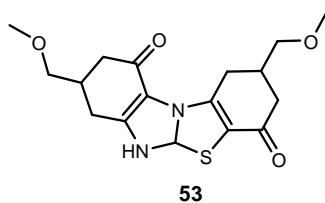


Sobre una disolución de dimedona (0,20 g; 1,43 mmol) en benceno anhidro (8 mL), se añadió tiourea (0,11 g; 1,39 mmol), NBS (0,21 g; 1,19 mmol) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoílo. Una vez homogeneizada, la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 48 horas. Transcurrido este tiempo el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en la mínima cantidad de agua y se alcalinizó con disolución saturada de Na_2CO_3 hasta pH 12, observándose la aparición de un precipitado amarillo que se recogió por filtración a vacío y se identificó como el compuesto **50** (0,20 g; 85%).

4.5.1.2.2. 2-AMINO-5,6-DIHIDRO-5-(METOXIMETIL)BENZOTIAZOL-7(4H)-ONA (52)



Se preparó siguiendo el procedimiento “one pot” descrito en el apartado anterior. Tras alcalinizar con Na_2CO_3 , la disolución se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y filtró. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvo un sólido amarillo que fue purificado por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 30:1) recogiendo dos compuestos mayoritarios: la benzotiazolona **52** ($R_f = 0,43$, 70%), y un sólido amarillo que tentativamente ha sido identificado como el producto de condensación **53** ($R_f = 0,50$, 7%).

**2-Amino-5,6-dihidro-5-(metoximetil)benzotiazol-7(4H)-ona (52):**

P.F. = 165-167 °C (Benceno).

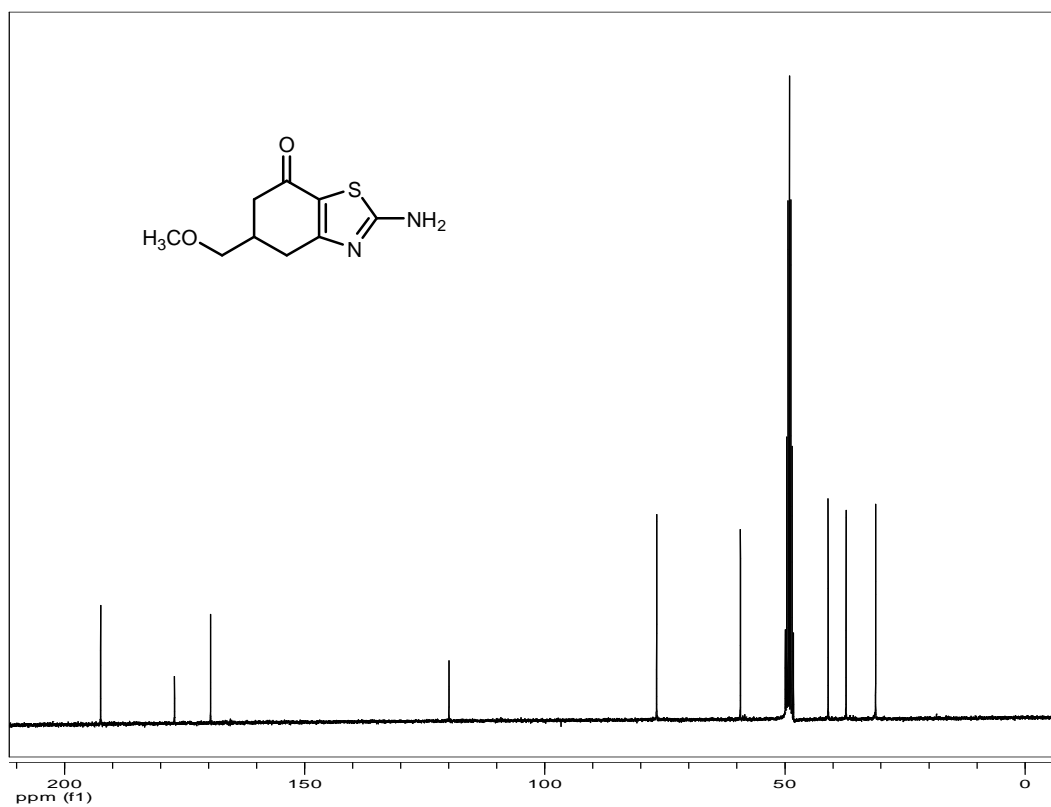
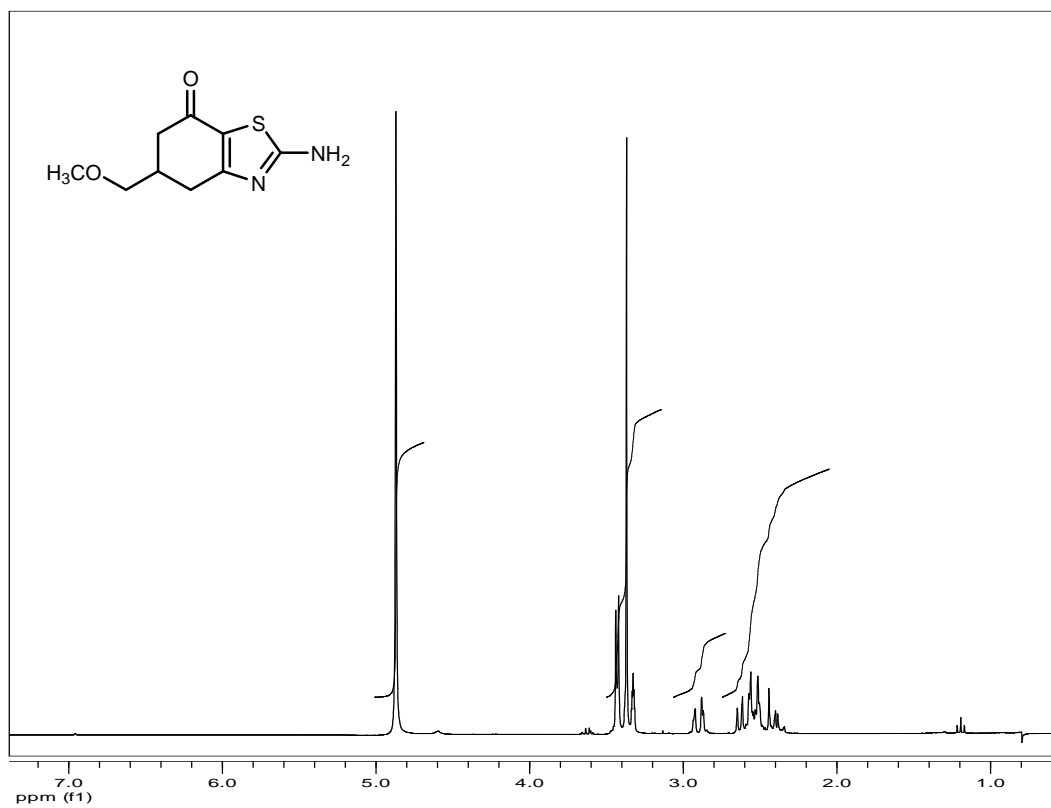
IR (film): ν_{max} = 3096, 1614, 1511, 1395, 1334.

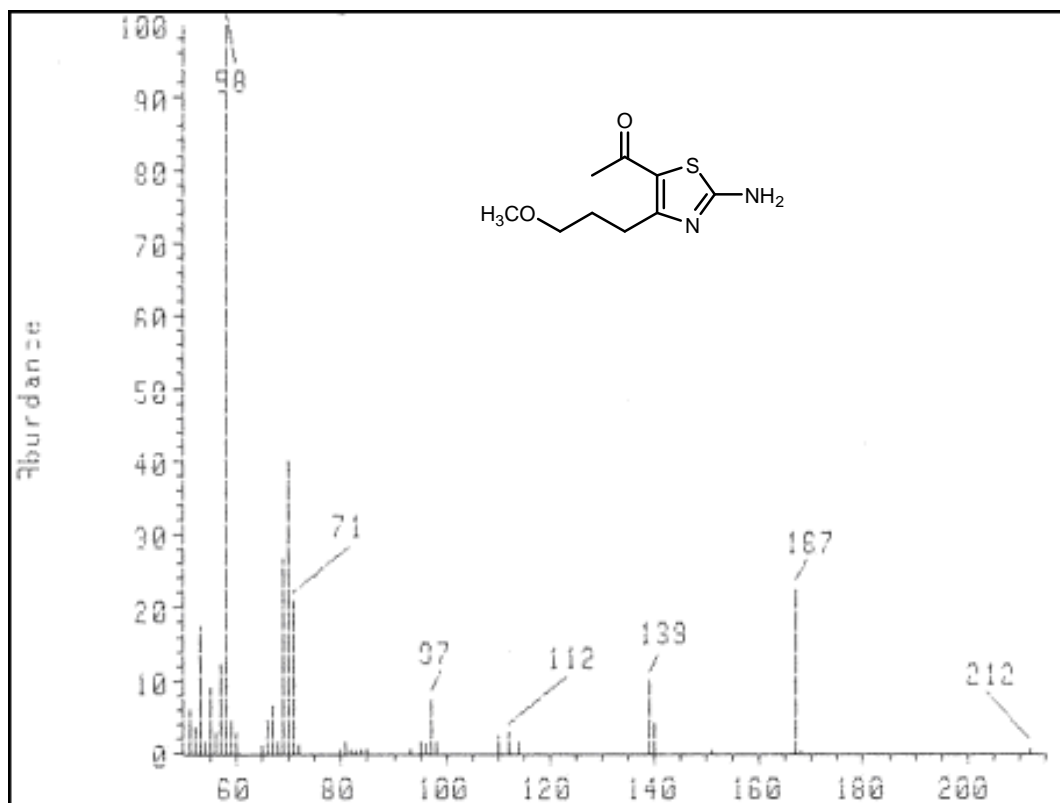
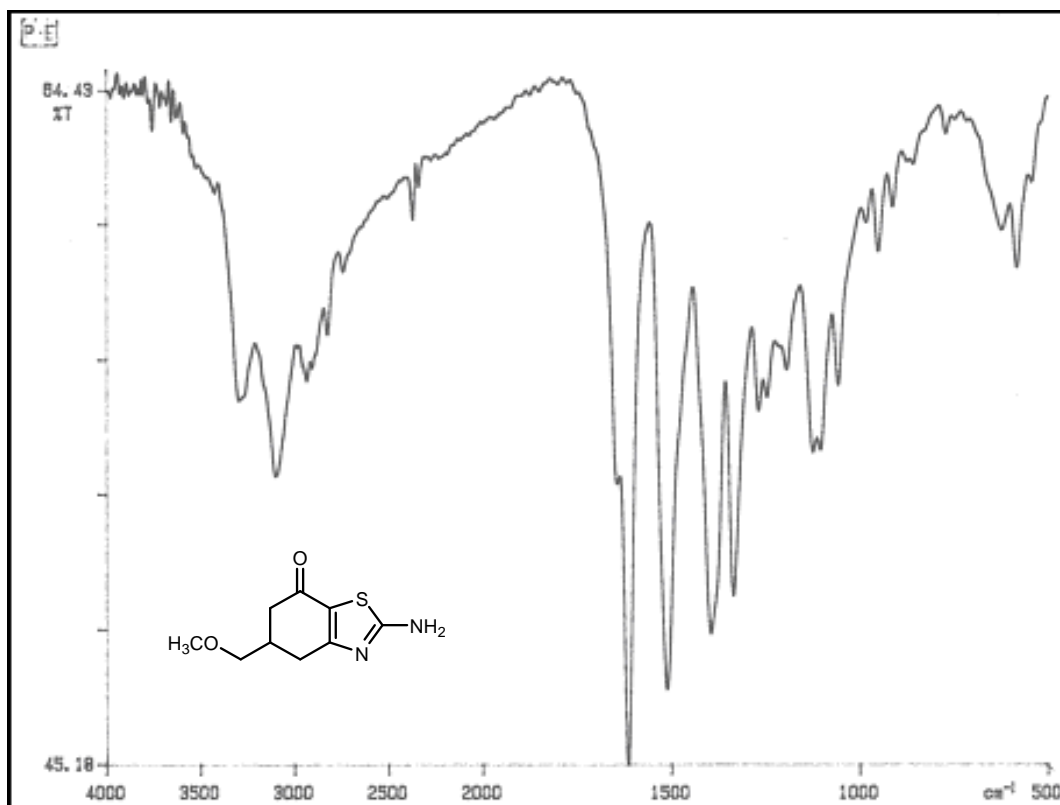
^1H -RMN (MeOD): δ = 3,43 (d, 2H, $J = 5,18$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3,37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,87 (d, 1H, $J = 2,70$, 1H_4), 2,64-2,44 (m, 3H, 1H_4 , 1H_5 , 1H_6), 2,40-2,34 (m, 1H, 1H_6).

^{13}C -RMN (MeOD): δ = 191,4 (CO), 177,4 (C_2), 168,5 (C_{3a}), 118,8 (C_{7a}), 75,6 ($-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$), 58,1 ($-\text{OCH}_3$), 39,9 (C_6), 36,1 (C_4), 30,0 (C_5).

EMIE: m/z = 212 (M^+ , 0,5), 167 (22), 139 (10), 112 (3).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0,05\text{C}_6\text{H}_6$: C: 51,67; H: 5,74; N: 12,96; S: 14,83. Encontrado: C: 52,09; H: 6,15; N: 13,38; S: 14,60.





2,8-Bis(metoximetil)-2,3,5a,6,8,9-hexahidrobenzoimidazo[2,1-b]benzotiazol-4,10(1H,7H)-diona (53):

P.F. = 228-229 °C (descomp.).

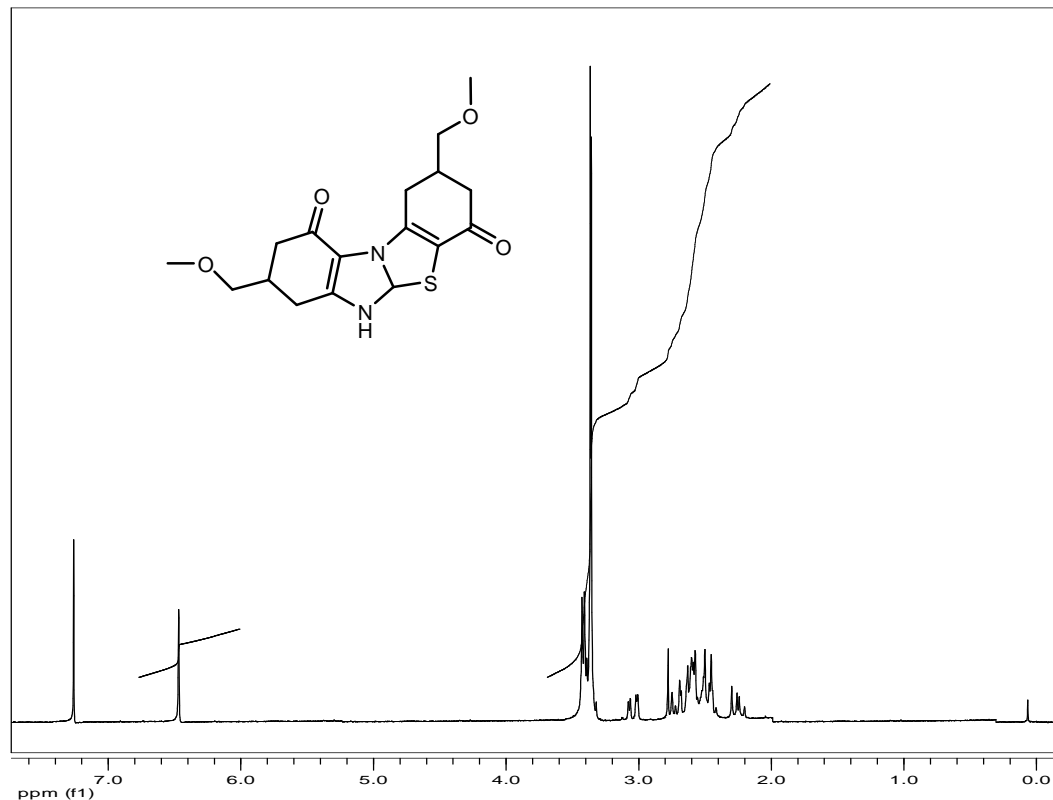
IR (film): ν_{\max} = 3746, 3264, 2925, 1707, 1648, 1612, 1546, 1465, 1215.

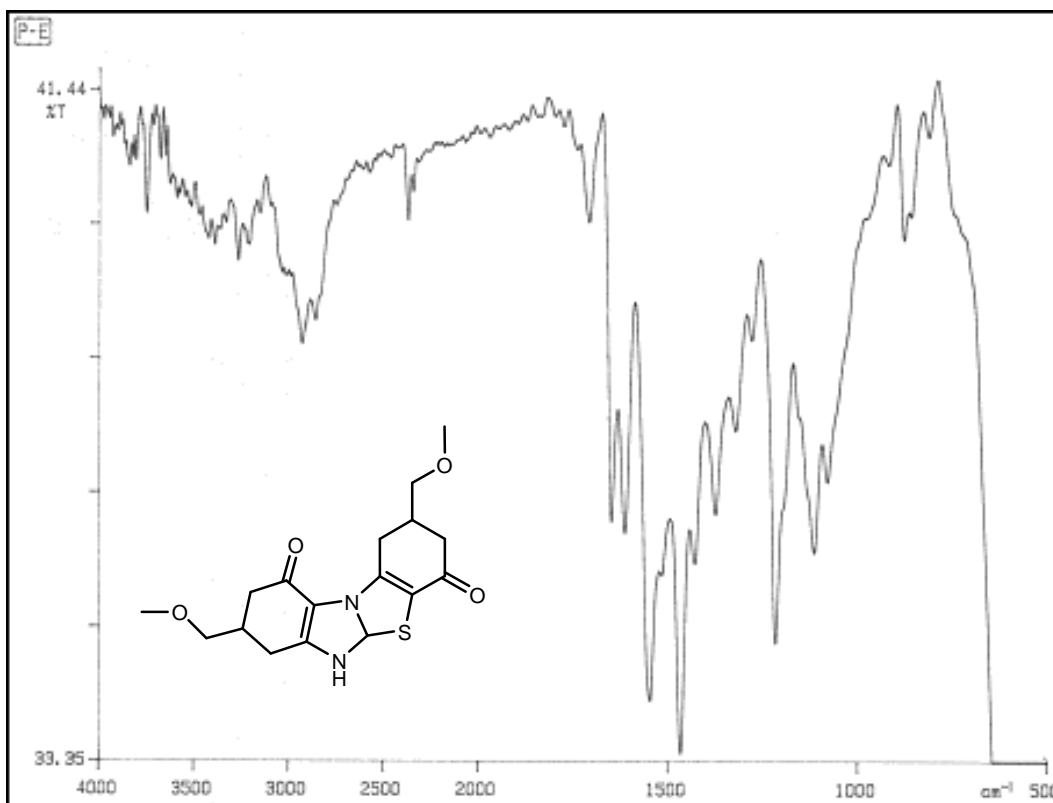
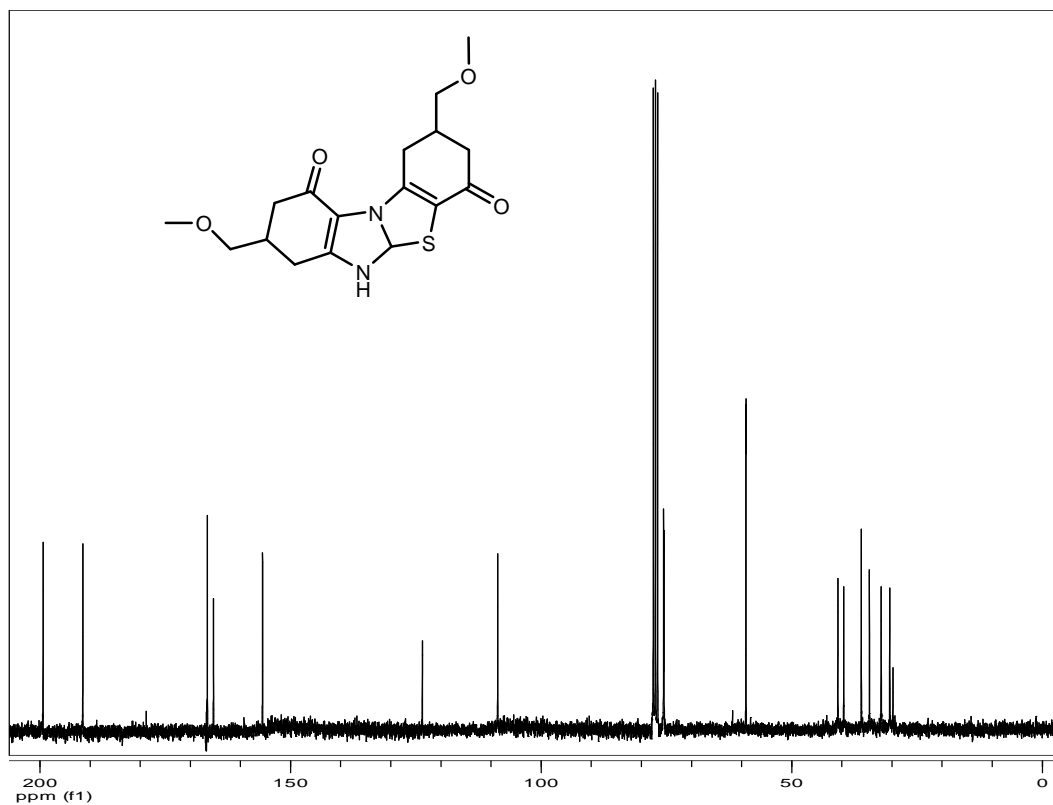
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8,21 (sa, 1H, -NH), 6,47 (s, 1H, H_{5a}), 3,42 (d, 4H, J = 5,4, 2(- CH_2 - OCH_3)), 3,36 (s, 3H, - CH_3) y 3,35 (s, 3H, - CH_3), 3,04 (dd, 2H, J = 17,1, J = 4,2, 2H_3 o 2H_9), 2,78-2,42 (m, 6H, 2H_3 (o 2H_9)+ H_2 + H_8 + 2H_1 (o 2H_7)), 2,30-2,20 (m, 2H, 2H_1 o 2H_7).

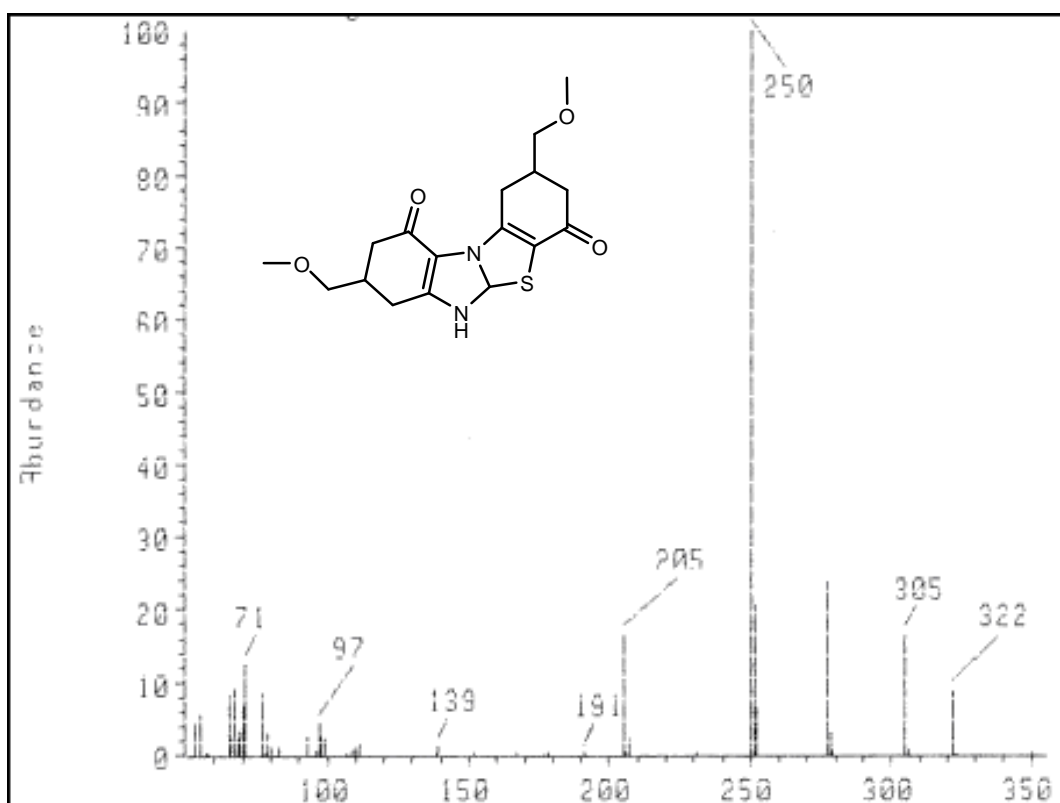
^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 199,7 (C_4), 191,7 (C_{10}), 166,9 (C_{11a}), 165,7 (C_{4a}), 155,9 (C_{6a}), 124,0 (C_{10a}), 108,9 (C_{5a}), 75,8, 75,7 (2 CH_2 - OCH_3), 59,4 (2 CH_3O), 41,1 (C_3), 39,9 (C_9), 36,4 (C_2), 34,8 (C_8), 32,4 (C_1), 30,7 (C_7).

EMIE: m/z = 350 (M^+ , 0,2), 322 (9), 305 (16), 277 (24), 250 (100), 205 (17).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C: 58,37; H: 6,33; N: 7,99; S: 9,15. Encontrado: C: 58,76; H: 6,69; N: 7,67; S: 8,67.

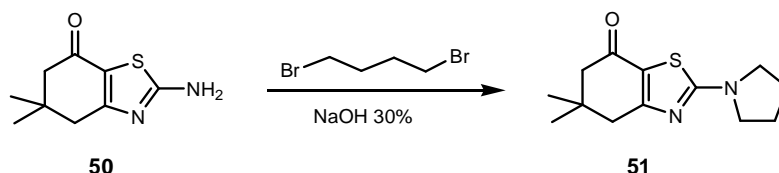






4.5.2. N-ALQUILACIÓN DE LOS AMINOTIAZOLES **50** y **52**

4.5.2.1. 5,6-DIHIDRO-5,5-DIMETIL-2-(PIRROLIDIN-1-IL)BENZOTIAZOL-7(4H)-ONA (**51**)



Sobre una disolución del aminotiazol **50** (110 mg; 0,56 mmol) en acetona (2 mL) se añadió una disolución acuosa de NaOH al 30% (0,15 mL; 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió 1,4-dibromobutano (70 μ L, 0,56 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 6,5 horas. Pasado este tiempo se filtró a vacío, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se redisolvió en la mínima cantidad de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 4 mL). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:2) obteniéndose un sólido amarillo identificado como el compuesto **51** (80 mg; 55%).

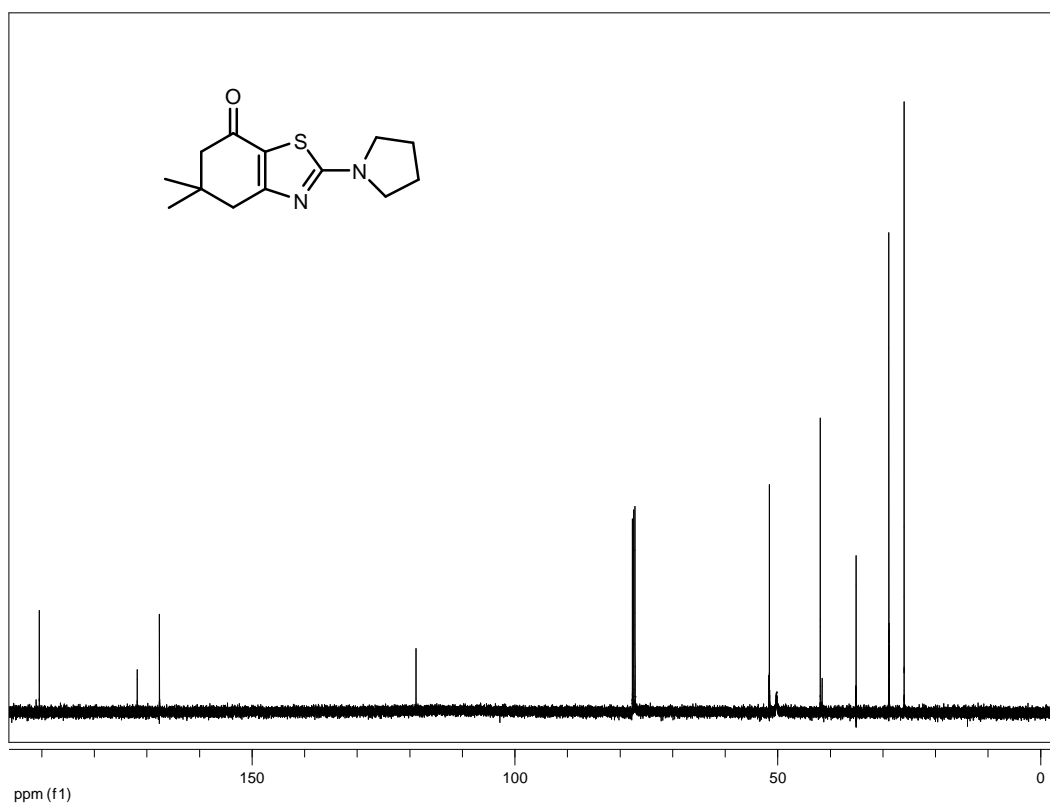
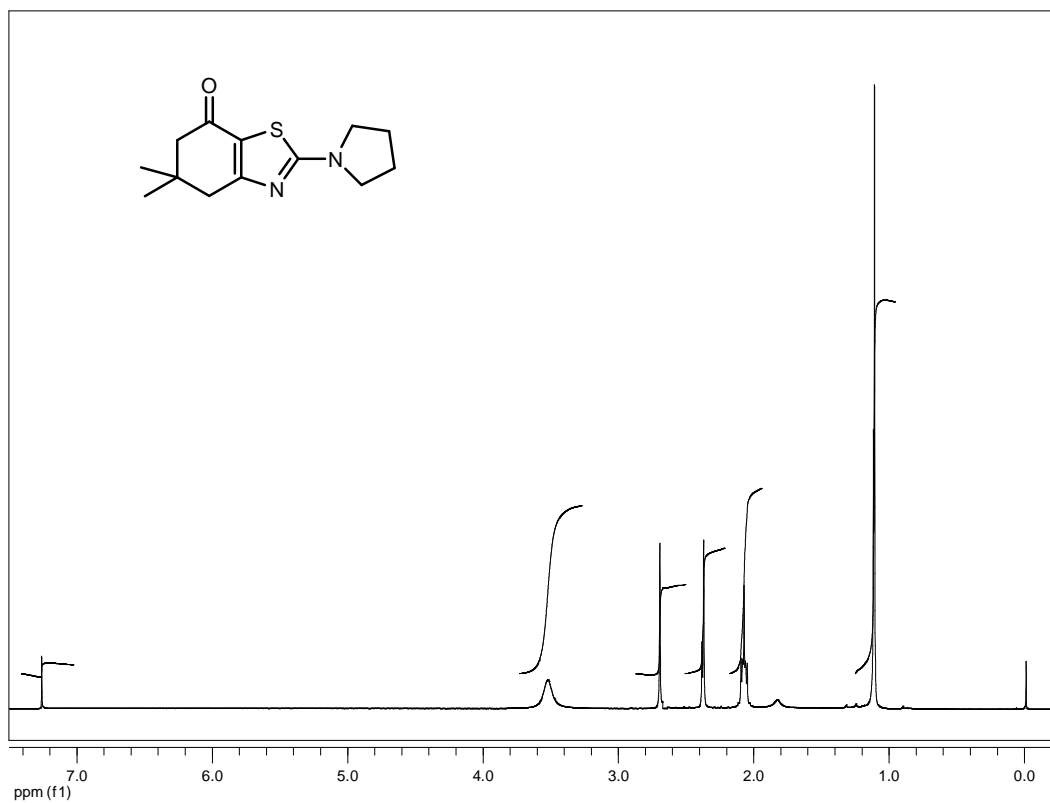
P.F. = 128-129 $^{\circ}\text{C}$ (Ciclohex.).

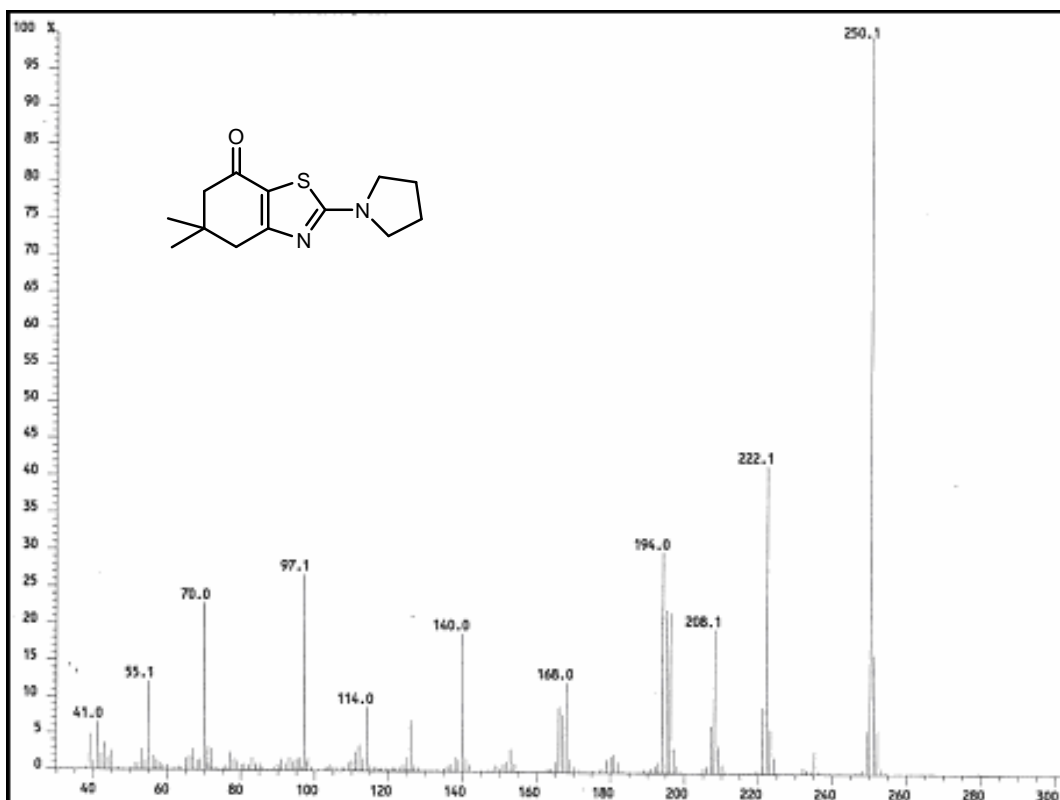
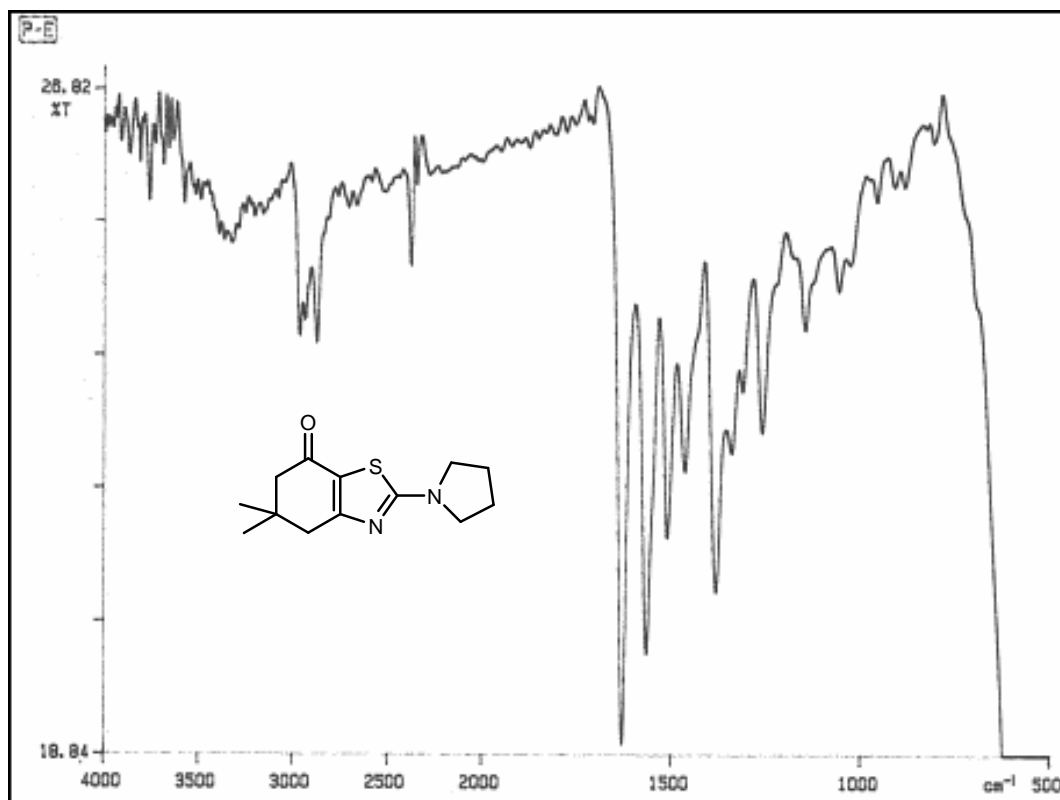
IR (film): ν_{max} = 2868, 1628, 1564, 1509, 1381.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 3,52 (sa, 4H, 2H₂ pirrolidina+2H₅ pirrolidina), 2,68 (s, 2H, 2H₄), 2,36 (s, 2H, 2H₆), 2,09-2,04 (m, 4H, 2H₃ pirrolidina+2H₄ pirrolidina), 1,10 (s, 6H, 2CH₃).

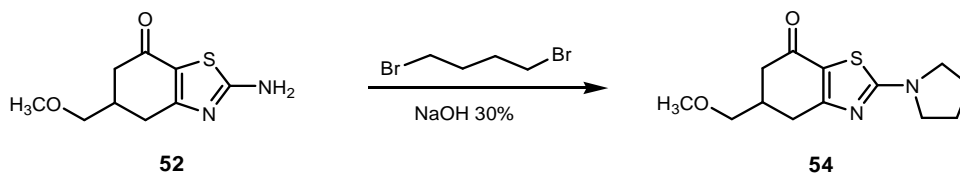
^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 190,1 (CO), 171,4 (C₂), 167,2 (C_{3a}), 118,4 (C_{7a}), 51,2 (C₂ pirrolidina+C₅ pirrolidina), 49,9 (C₆), 41,5 (C₄), 34,7 (C₅), 28,5 (2CH₃), 25,6 (C₃ pirrolidina +C₄ pirrolidina).

EMIE: m/z = 250 (M^+ , 100), 222 (42), 208 (20), 194 (30), 168 (12), 140 (19).





4.5.2.2. 5,6-DIHIDRO-5-(METOXIMETIL)-2-(PIRROLIDIN-1-IL)BENZOTIAZOL-7(4H)-ONA (54)



Siguiendo el método anteriormente descrito, tras 7 horas de reacción y purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH 0,5%) se obtuvo, a partir de **52**, un sólido amarillo identificado como el compuesto **54** (71%).

P.F. = 97-99 °C (Ciclohex.).

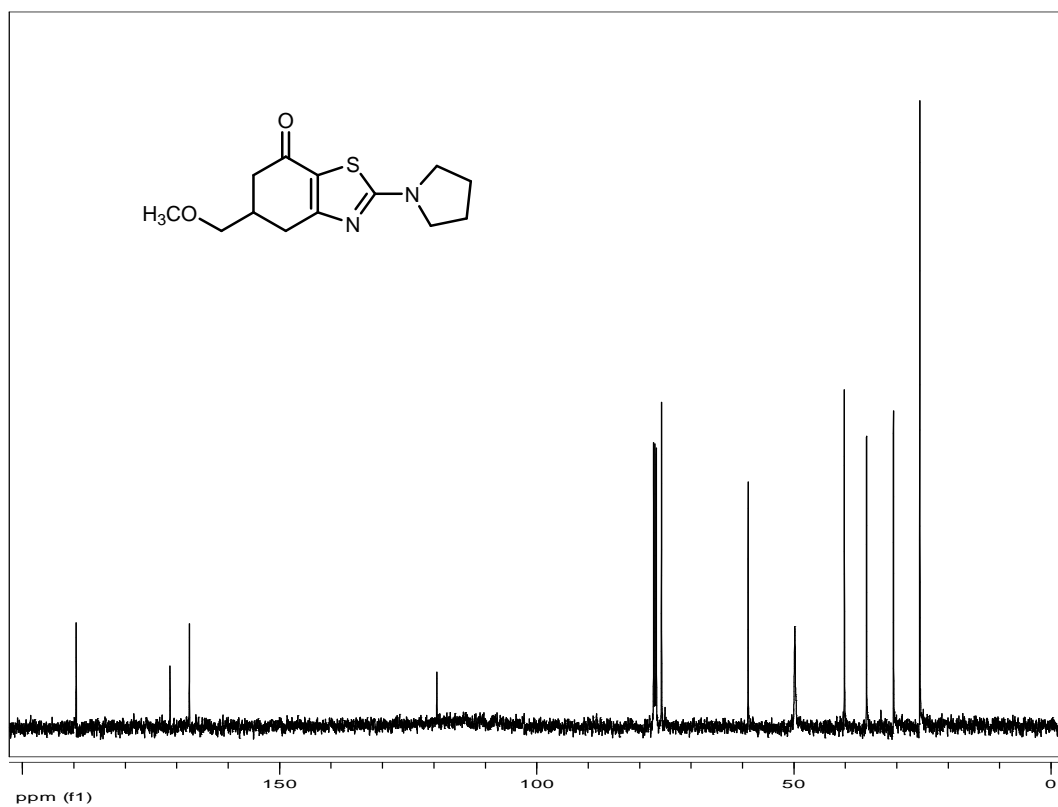
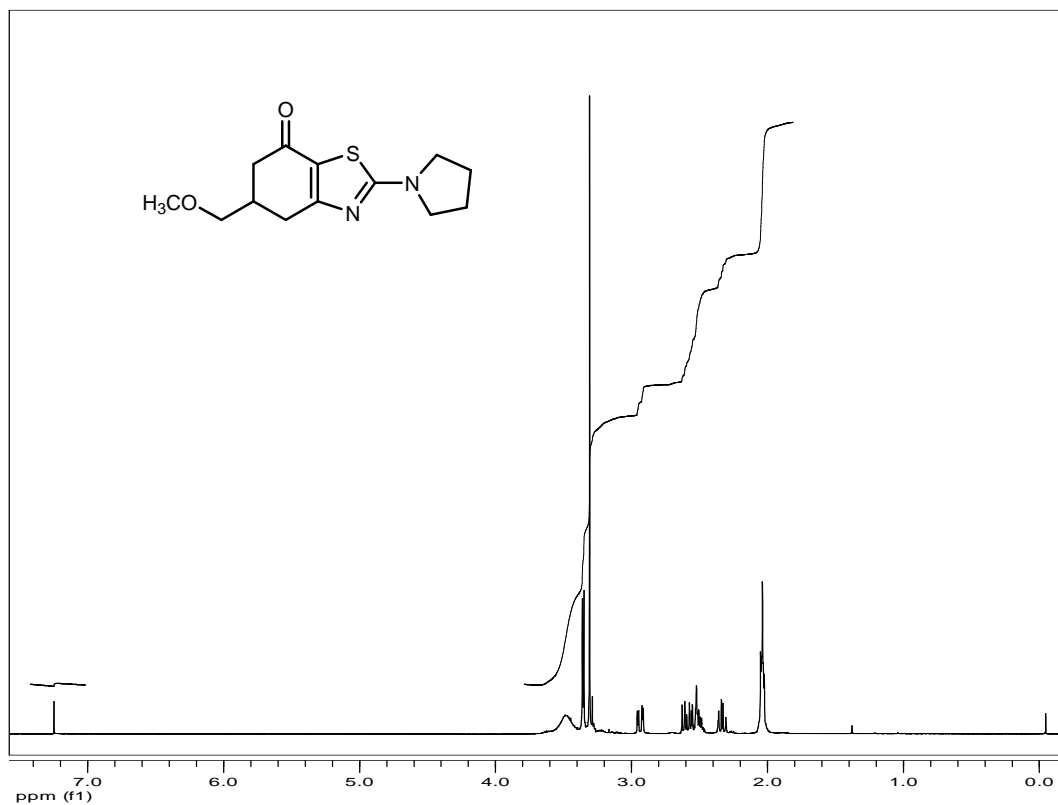
IR (film): ν_{max} = 2870, 1628, 1554, 1386, 1249, 1113.

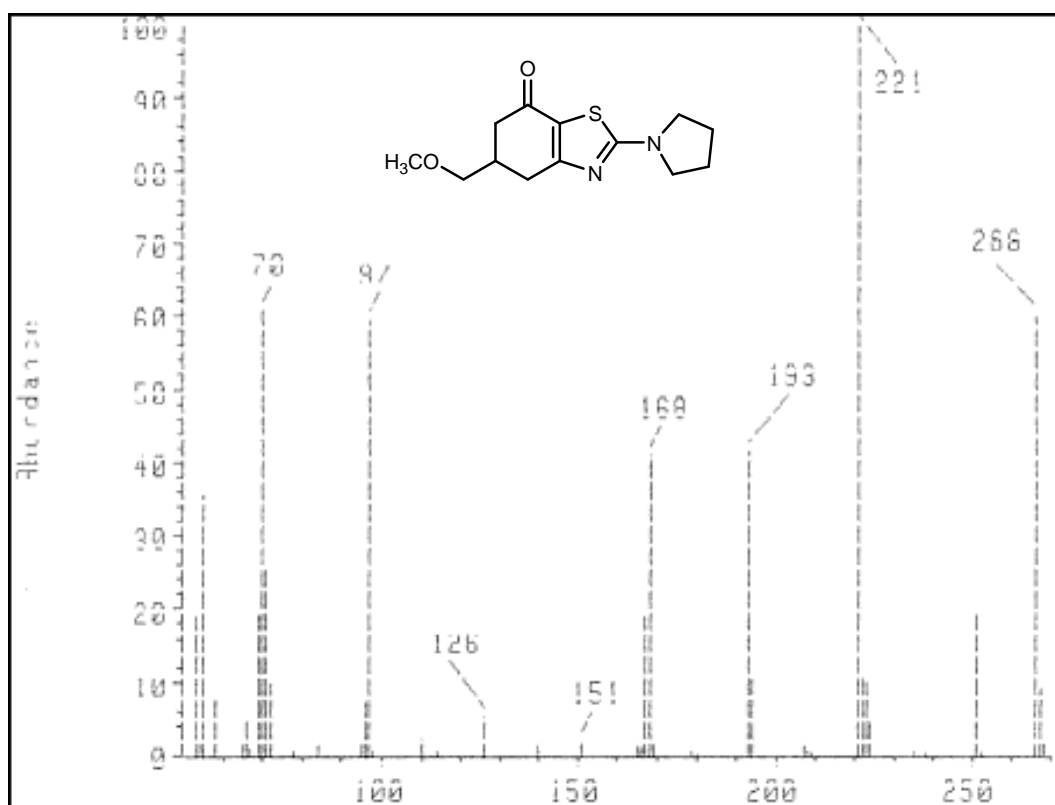
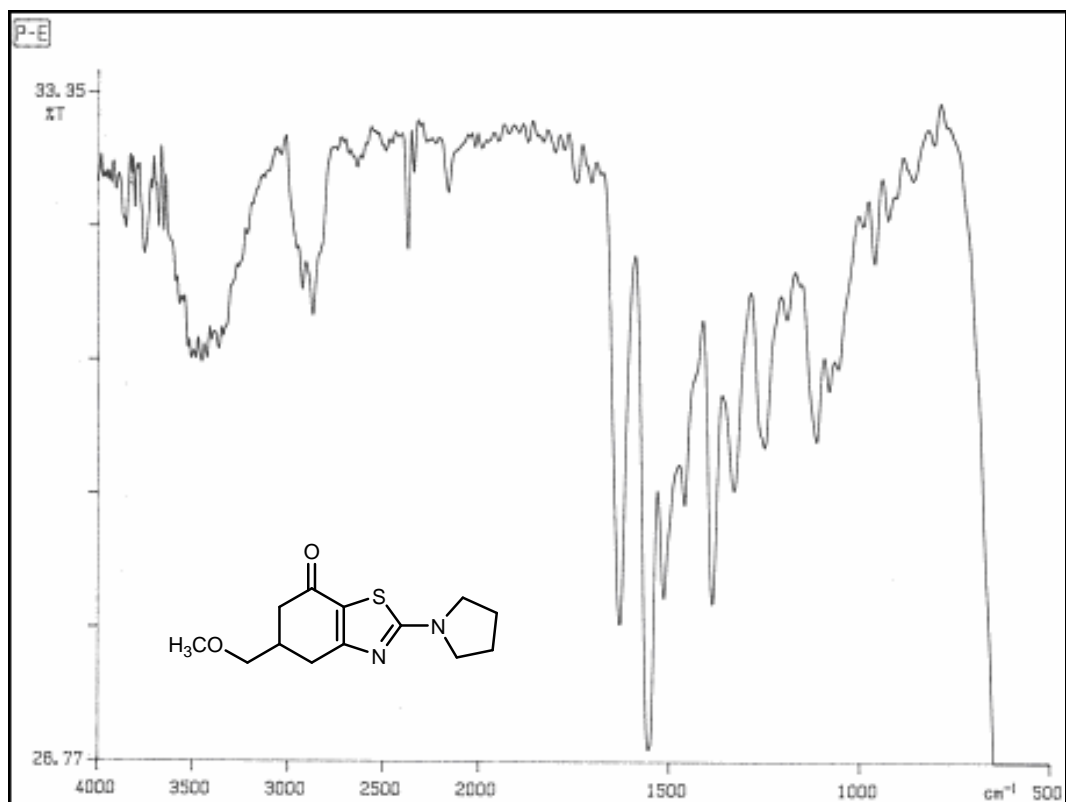
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 3,43 (sa, 4H, 2H₂ pirrolidina + 2H₅ pirrolidina), 3,40 (d, 2H, J = 5,4, CH_3OCH_2), 3,35 (s, 3H, -CH₃), 2,98 (dd, 1H, J = 16,6, J = 3,7, 1H₄), 2,69-2,53 (m, 3H, 1H₄, 1H₅, 1H₆), 2,42-2,33 (m, 1H, 1H₆), 2,10-2,05 (m, 4H, 2H₃ pirrolidina + 2H₄ pirrolidina).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 198,6 (CO), 171,3 (C₂), 167,6 (C_{3a}), 119,4 (C_{7a}), 75,8 (- CH_2 -OCH₃), 58,9 (-OCH₃), 49,9 (C₆), 40,2 (C₂ pirrolidina + C₅ pirrolidina), 35,9 (C₅), 30,7 (C₄), 25,6 (C₃ pirrolidina + C₄ pirrolidina).

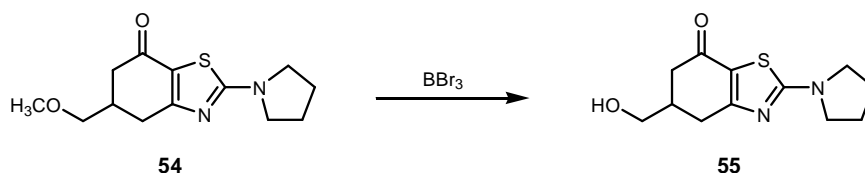
EMIE: m/z = 266 (M⁺, 60), 221 (100), 193 (42), 168 (41).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \frac{1}{20}\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C: 57,92; H: 6,74; N: 10,35; S: 11,85. Encontrado: C: 58,40; H: 6,32; N: 10,24; S: 11,54.





4.5.3. 5,6-DIHIDRO-5-(HIDROXIMETIL)-2-(PIRROLIDIN-1-IL)BENZOTIAZOL-7(4H)-ONA (55)



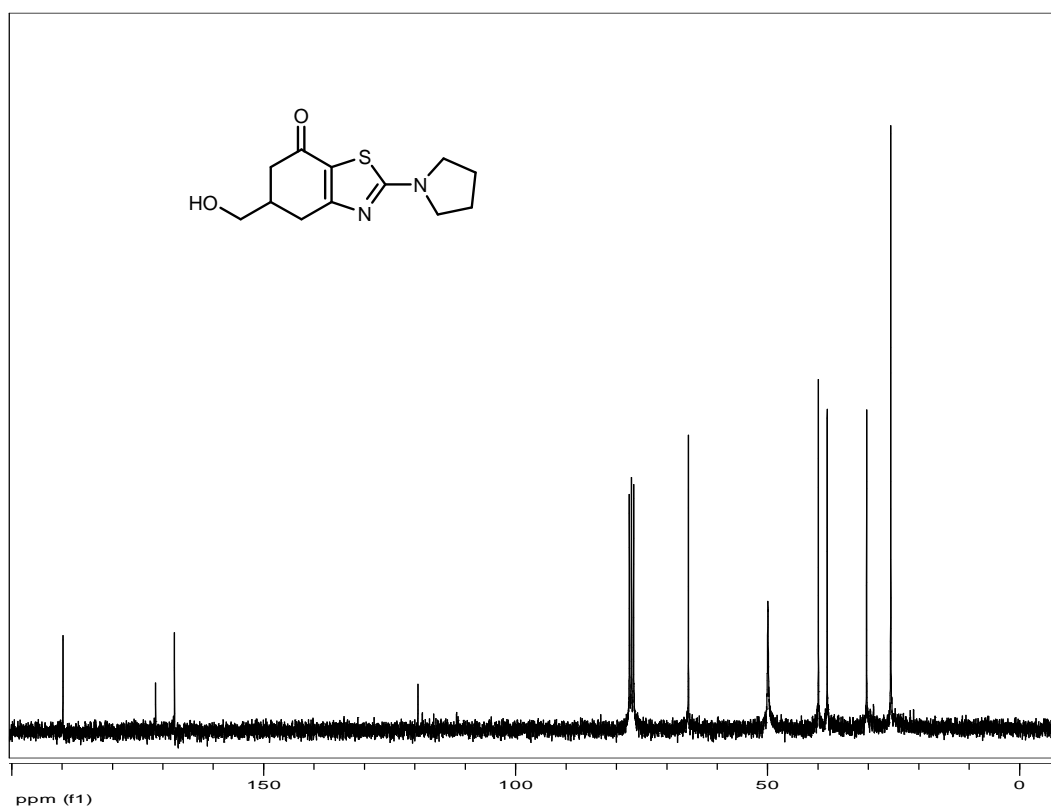
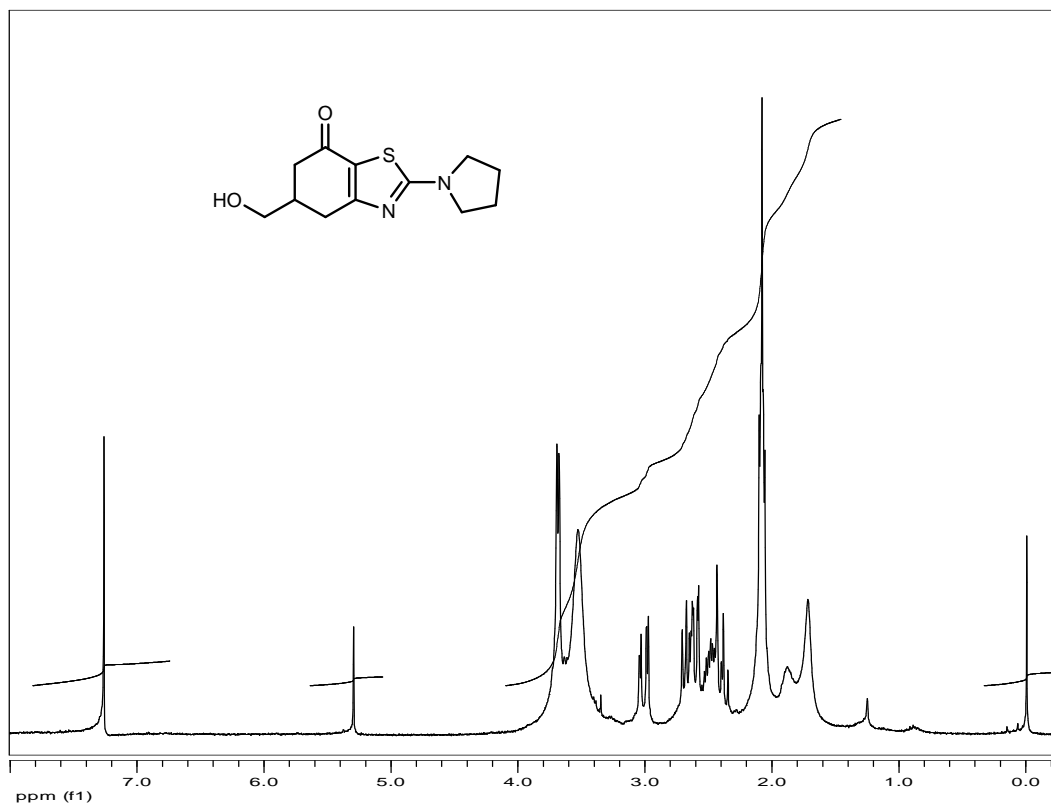
Sobre una disolución del tiazol **54** (0,18 g; 0,68 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (6 mL) se añadió a -40°C una disolución 1M de BBr_3 en CH_2Cl_2 (1,37 mL; 1,36 mmol); la disolución resultante se agitó a -40°C durante 12 horas y posteriormente otras 12 horas a 0°C . A continuación, la mezcla de reacción se basificó hasta pH 8 con una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (6 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH 19:1) obteniéndose el alcohol **55** (0,16 g; 91%) como un aceite amarillo.

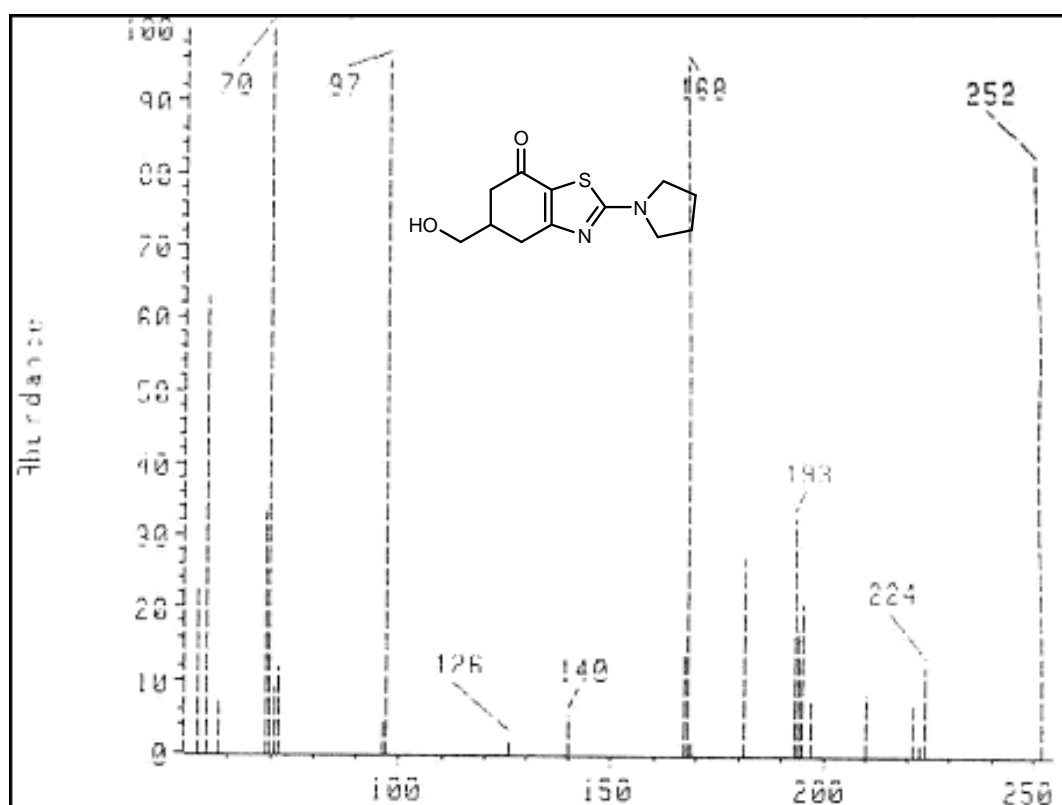
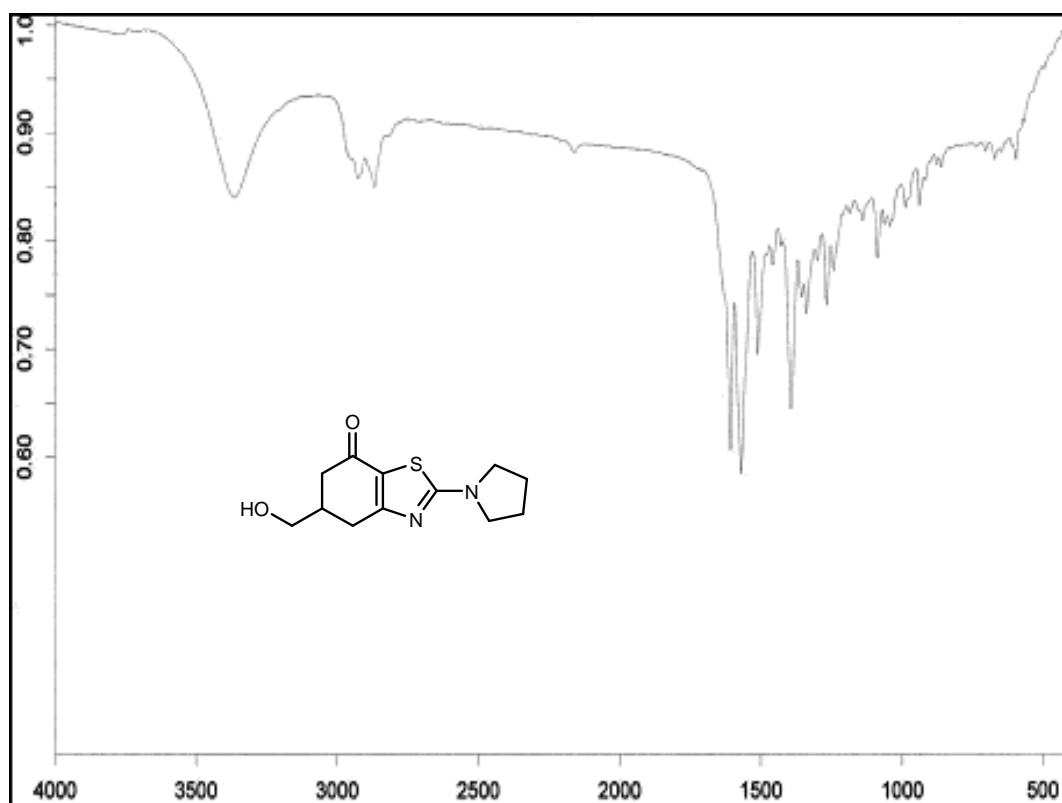
IR (film): ν_{max} = 2928, 1606, 1569, 1510, 1393.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 3,68 (d, 2H, J = 5,1, HOCH_2 -), 3,53 (sa, 4H, 2H₂ pirrolidina + 2H₅ pirrolidina), 3,00 (dd, 1H, J = 17,0, J = 3,9, 1H₄), 2,71-2,34 (m, 4H, 1H₄, 1H₅, 2H₆), 2,10-2,05 (m, 4H, 2H₃ pirrolidina + 2H₄ pirrolidina), 1,71 (sa, 1H, -OH).

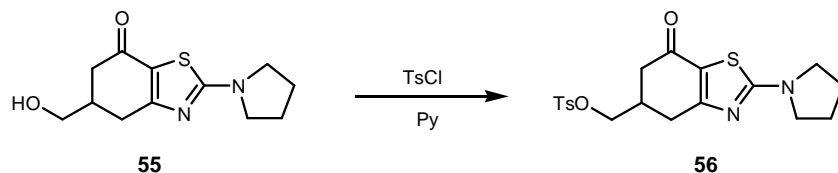
^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 189,8 (CO), 171,4 (C₂), 167,7 (C_{3a}), 119,4 (C_{7a}), 65,7 (-CH₂-OH), 49,9 (C₆), 39,9 (C₂ pirrolidina + C₅ pirrolidina), 38,2 (C₅), 30,3 (C₄), 25,5 (C₃ pirrolidina + C₄ pirrolidina).

EMIE: m/z = 252 (M^+ , 92), 224 (12), 193 (33), 168 (95), 140 (5).





4.5.4. 5,6-DIHIDRO-2-(PIRROLIDIN-1-IL)-5-(TOSILOXIMETIL)BENZO-TIAZOL-7(4H)-ONA (56)



Sobre una disolución del alcohol **55** (0,18 g; 0,71 mmol) en piridina anhidra (7,5 mL) a 0°C se añadió cloruro de tosilo (0,41 g; 2,10 mmol). Tras la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de agua/hielo (70 mL) y se extrajo con diclorometano (6 x 30 mL). Las fases orgánicas se unieron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (AcOEt) obteniéndose el tosilato **56** (0,16 g; 57%) como un sólido amarillo.

P.F. = 154-155 °C (i-PrOH).

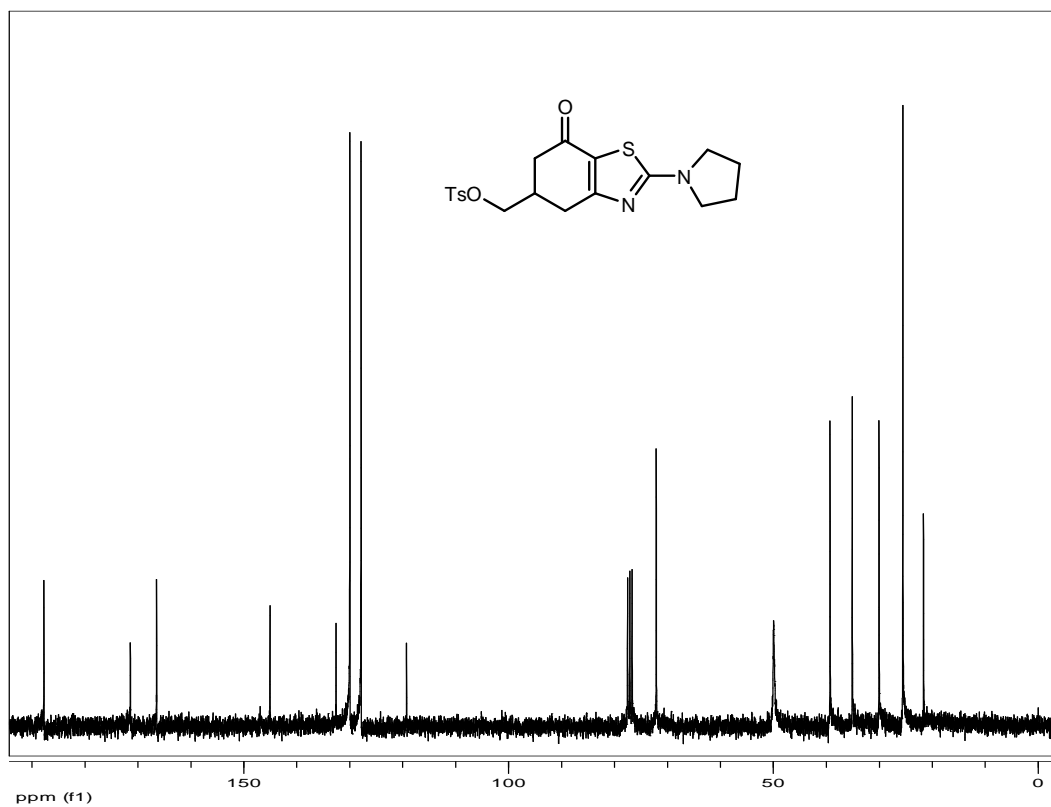
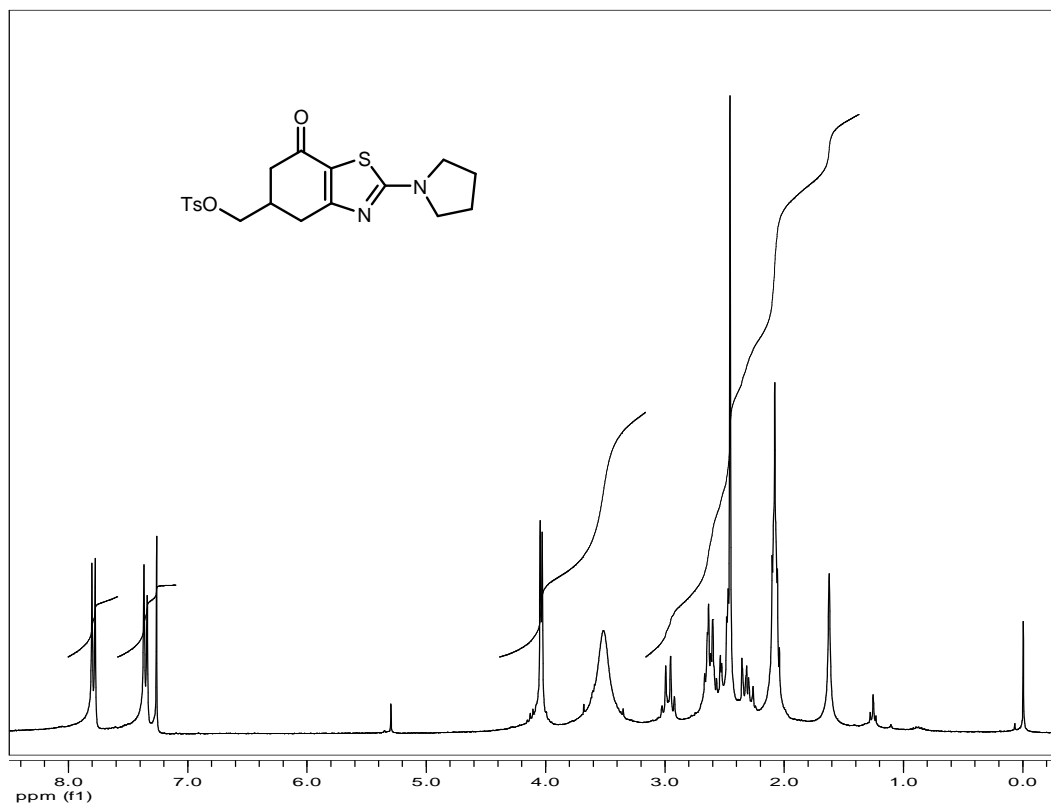
IR (film): ν_{max} = 1627, 1573, 1517, 1400, 1362, 1176, 1121.

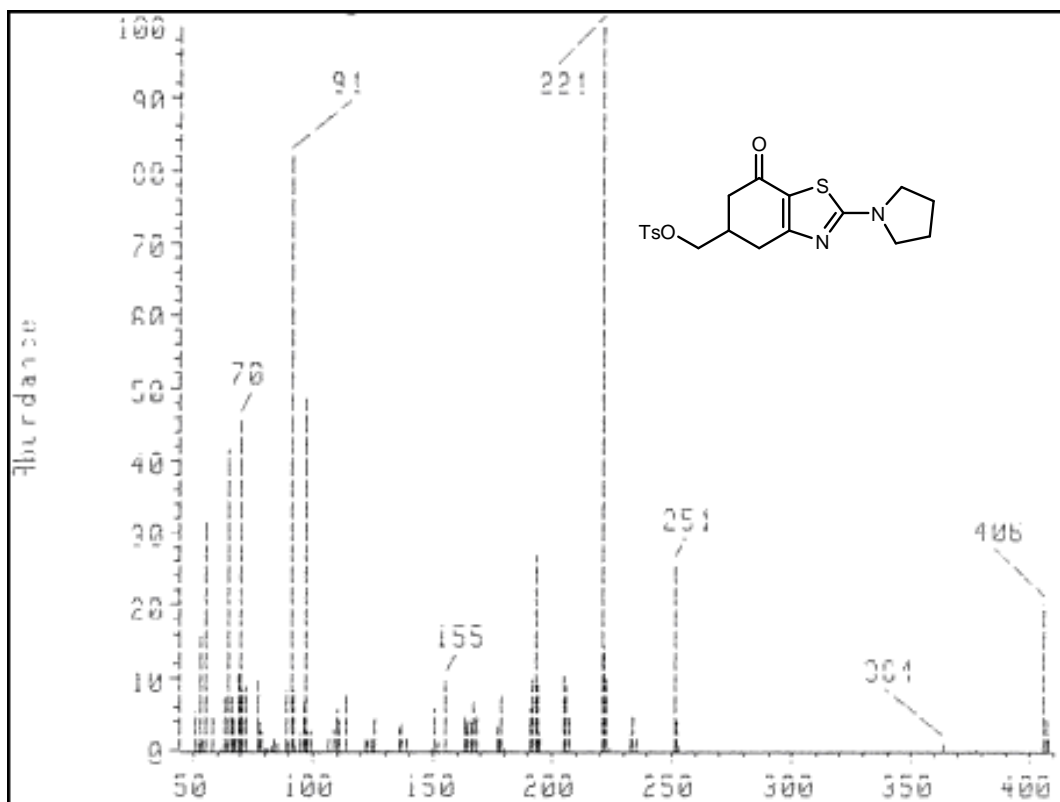
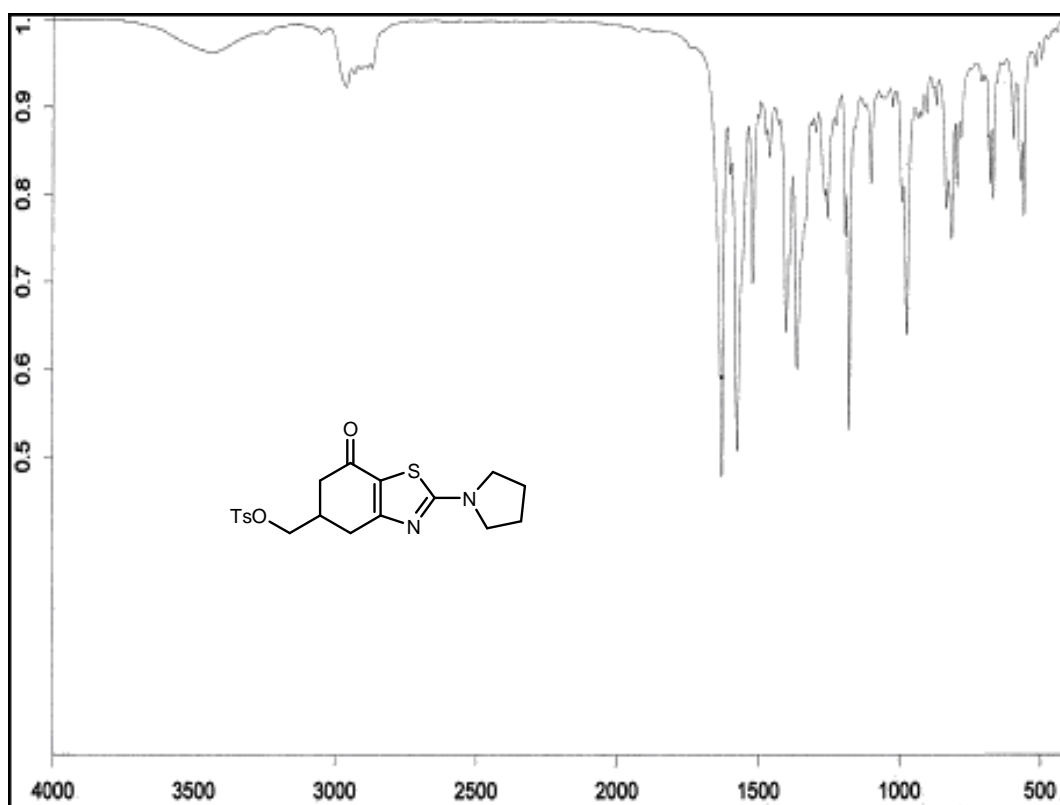
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,79 (d, 2H, J = 8,2, H_2 benc+ H_6 benc), 7,35 (d, 2H, J = 8,1, H_3 benc+ H_5 benc), 4,03 (d, 2H, J = 5,2, CH_3OCH_2 -), 3,52 (sa, 4H, 2H_2 pirrolidina + 2H_5 pirrolidina), 3,02-2,92 (m, 1H, 1H_4), 2,78-2,47 (m, 4H, $1\text{H}_4+1\text{H}_5+2\text{H}_6$), 2,45 (s, 3H, - CH_3), 2,10-2,04 (m, 4H, 2H_3 pirrolidina + 2H_4 pirrolidina).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 187,7 (CO), 171,4 (C_2), 166,4 (C_{3a}), 145,0 (C_4 -OTs), 132,6 (C_1 OTs), 129,9 (C_3+C_5 OTs), 127,8 (C_2+C_6 OTs), 119,2 (C_{7a}), 72,1 (- CH_2OTs), 49,9 (C_6), 39,3 (C_2 pirrolidina + C_5 pirrolidina), 35,1 (C_5), 30,0 (C_4), 25,5 (C_3 pirrolidina + C_4 pirrolidina), 21,6 (- CH_3).

EMIE: m/z = 406 (M^+ , 20), 251 (25), 221 (100), 193 (25), 155 (9).

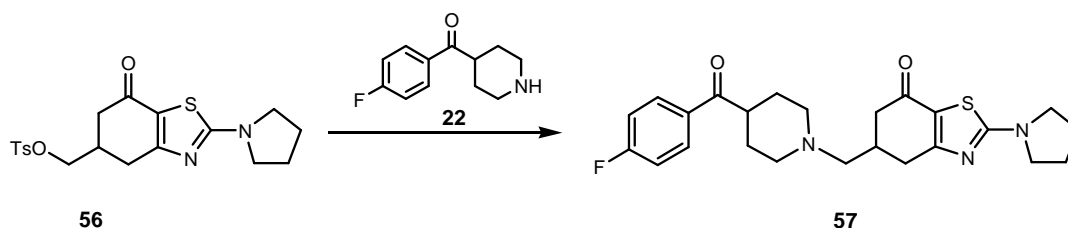
Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$: C: 55,52; H: 5,52; N: 6,82; S: 15,60. Encontrado: C: 55,90; H: 5,91; N: 6,84; S: 15,59.





4.5.5. DESPLAZAMIENTO NUCLEOFÍLICO DEL TOSILATO POR AMINAS

4.5.5.1. 5,6-DIHIDRO-5-[(4-(4-FLUOROBENZOIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL]-2-(PIRROLIDIN-1-IL)BENZOTIAZOL-7(4H)-ONA (**57**, QF 4514B)



Una disolución del tosilato **56** (110 mg; 0,27 mmol) y la amina **22** (0,11 g; 0,54 mmol) en acetonitrilo anhidro (6 mL) fue calentada a reflujo durante 24 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se filtró a vacío, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (AcOEt) obteniéndose un sólido amarillo que fue identificado como la amina **57** (30 mg; 31%).

P.F. = 232-234 °C.

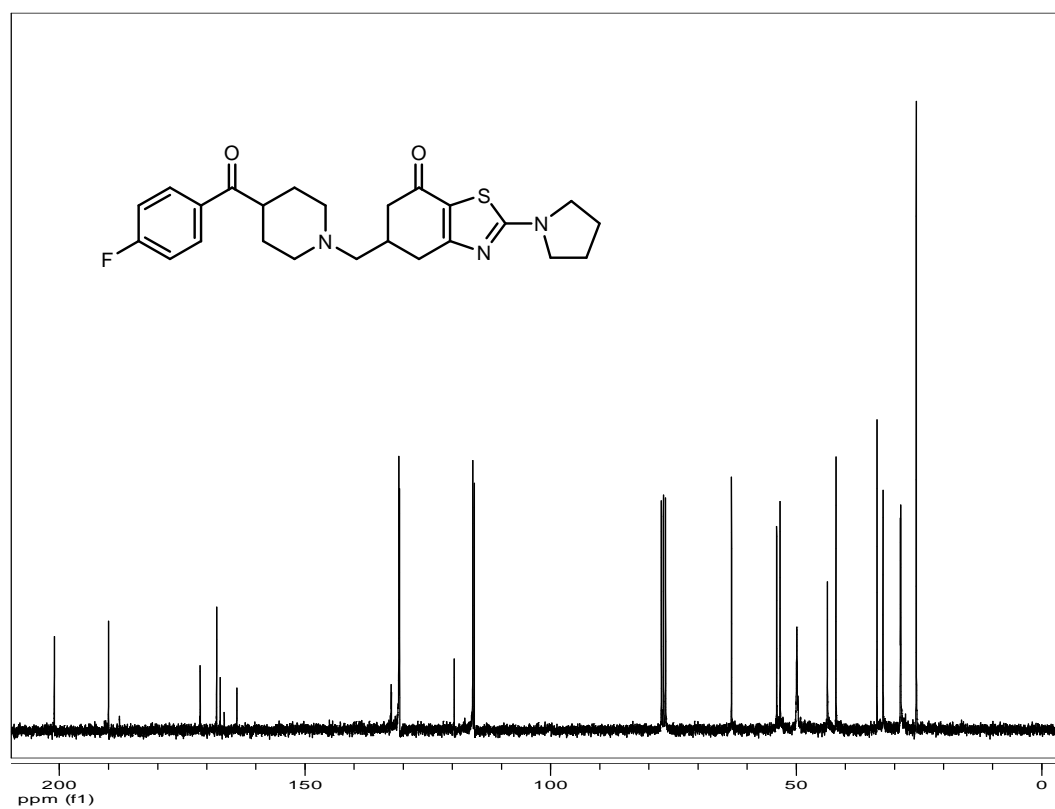
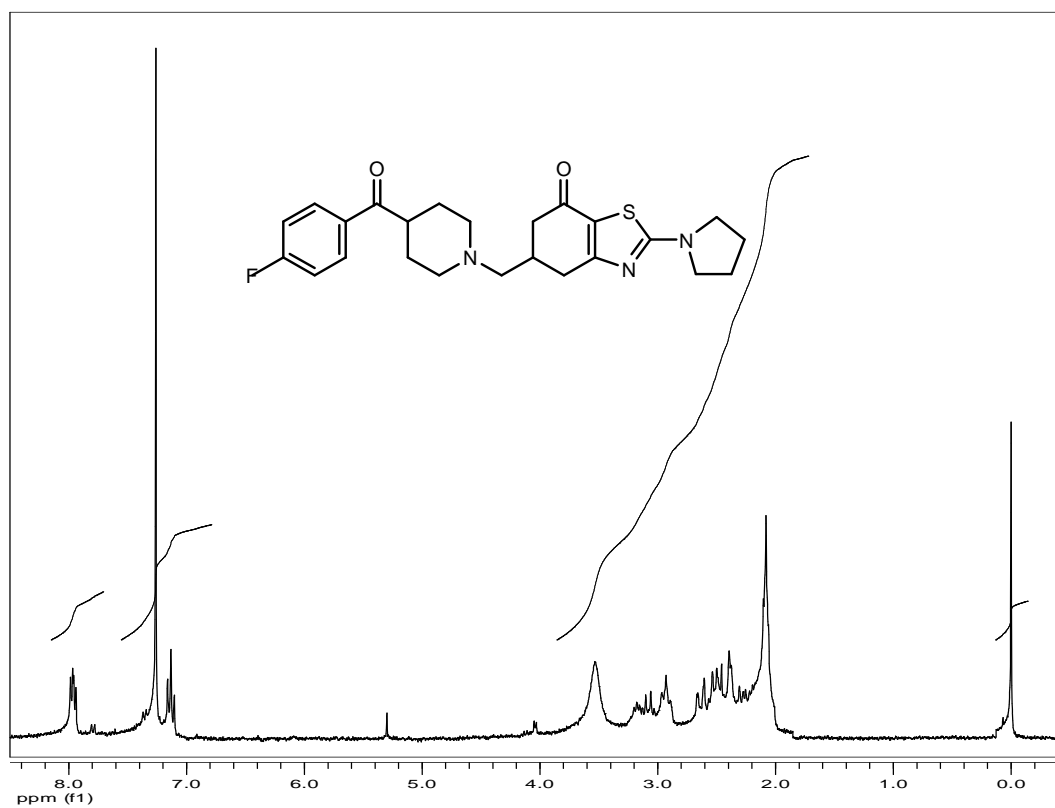
IR (film): ν_{\max} = 2938, 1683, 1633, 1556, 1383.

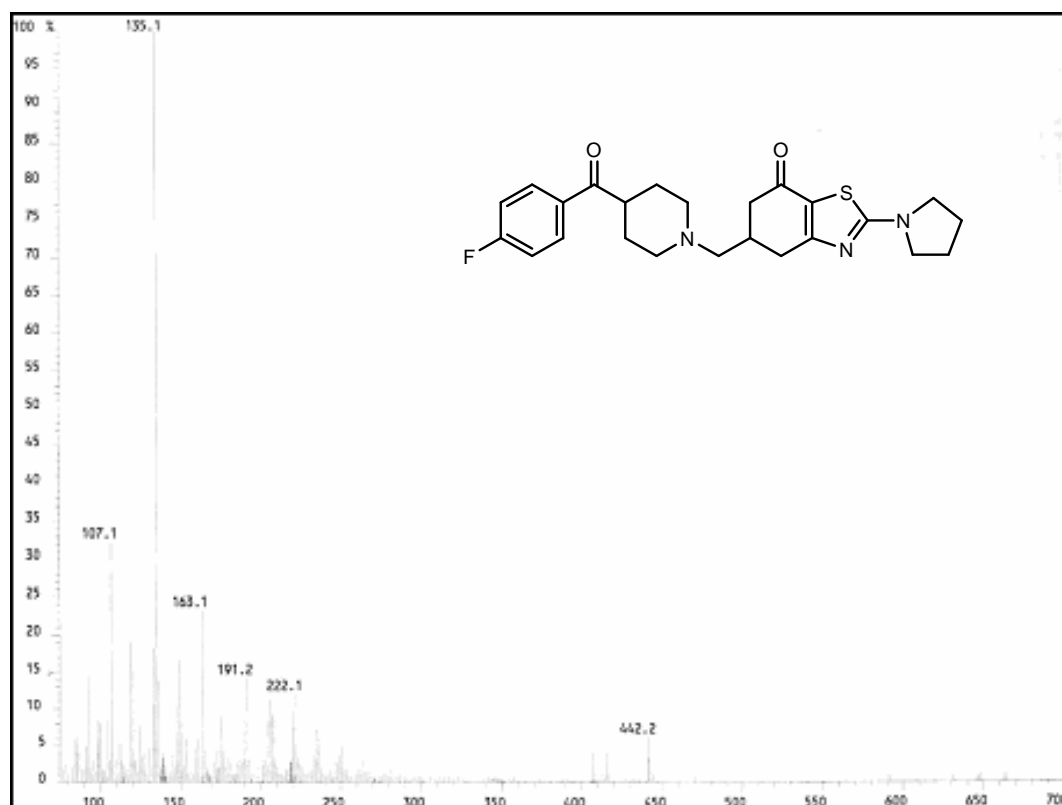
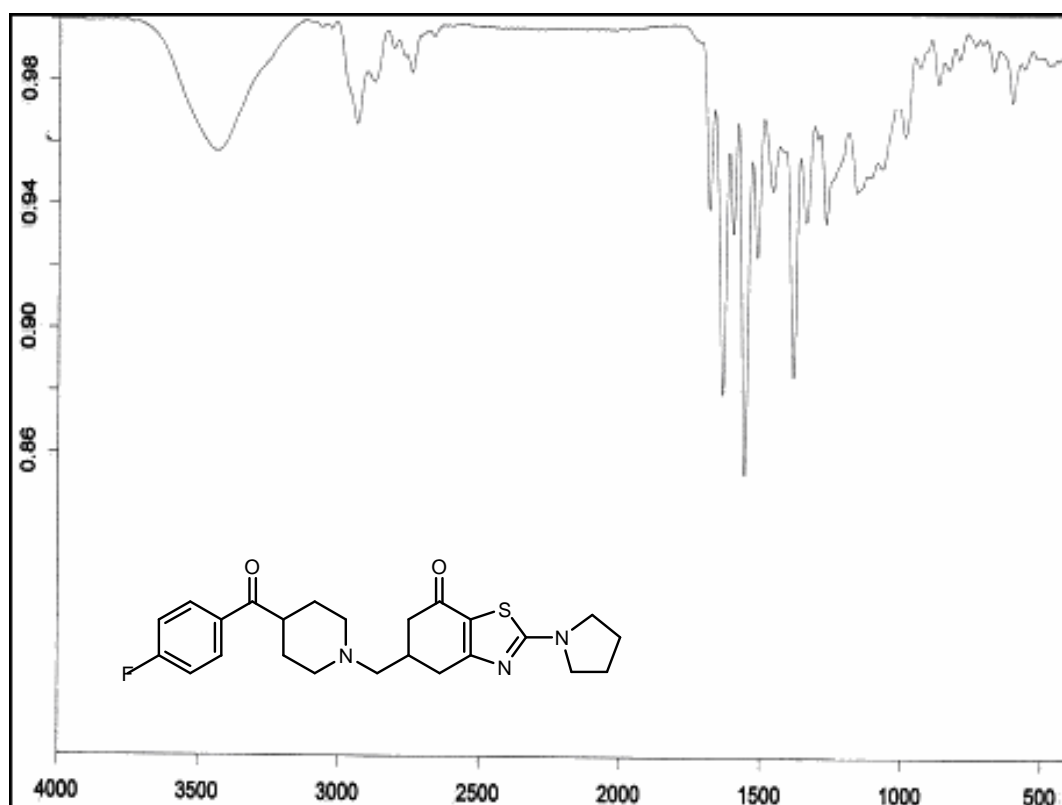
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,98-7,93 (m, 2H, H_2+H_6 benc), 7,16-7,10 (m, 2H, H_3+H_5 benc), 3,53 (sa, 4H, 2H_2 pirrolidina + 2H_5 pirrolidina), 3,22-2,84 (m, 4H, H_4 pip+ $-\text{CH}_2$ -pip + $1\text{H}_4+1\text{H}_6$), 2,74-2,17 (m, 11H, $1\text{H}_4+\text{H}_5+1\text{H}_6+2\text{H}_2$ pip+ 2H_3 pip+ 2H_5 pip+ 2H_6 pip), 2,20-1,95 (m, 4H, 2H_3 pirrolidina + 2H_4 pirrolidina).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 201,0 (CO-benzoil), 190,0 (CO benzotiaz), 171,3 (C_2), 168,0 (C_{3a}), 165,5 (d, J = 254,9, C_4 benc), 132,4 (C_1 benc), 130,8 (d, J = 9,6, C_2 y C_6 benc), 119,6 (C_{7a}), 115,6 (d, J = 21,9, C_3 y C_5 benc), 63,2 ($-\text{CH}_2$ -pip), 54,0 y 53,3 (C_2 y C_6 pip), 49,9 (C_6), 43,6 (C_4 pip), 41,9 (C_2 pirrolidina + C_5 pirrolidina), 35,5 (C_5), 32,3 (C_4), 28,8 y 28,7 (C_3 y C_5 pip), 25,5 (C_3 pirrolidina + C_4 pirrolidina).

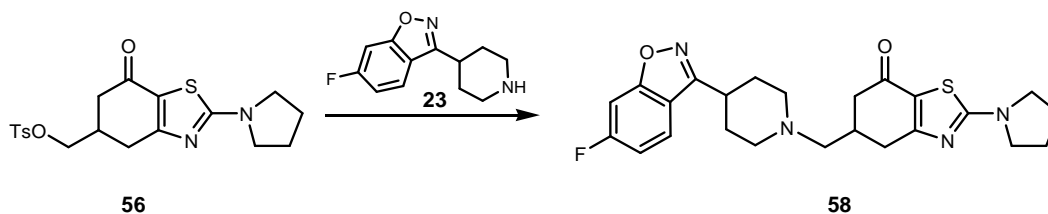
EMIQ: m/z = 442 ($[\text{MH}]^+$, 6), 222 (12), 191 (14), 163(23), 135 (100).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}\cdot 0,45\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2\cdot 0,9\text{H}_2\text{O}$: C: 62,30; H: 6,77; N: 8,45; S: 6,45. Encontrado: C: 61,90, H: 6,20; N: 7,89; S: 5,98.





4.5.5.2. 5,6-DIHIDRO-5-[(4-(6-FLUOROBENZO[d]ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDIN-1-IL) METIL]-2-(PIRROLIDIN-1-IL)BENZOTIAZOL-7(4H)-ONA (58, QF 4518B)



Seguendo el mismo procedimiento, tras 28 horas de calefacción y purificación por cromatografía en columna (AcOEt), se obtuvo el compuesto **58** (46%) como un sólido blanquecino.

P.F. = 75-77 °C (Ciclohex.).

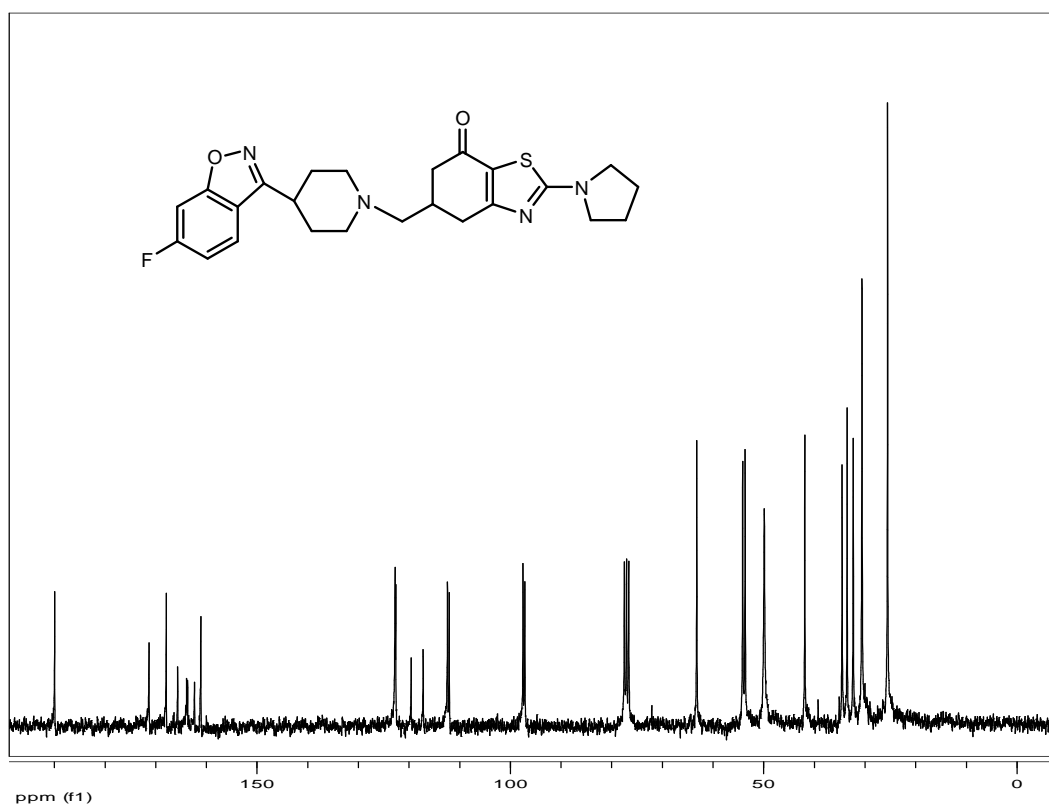
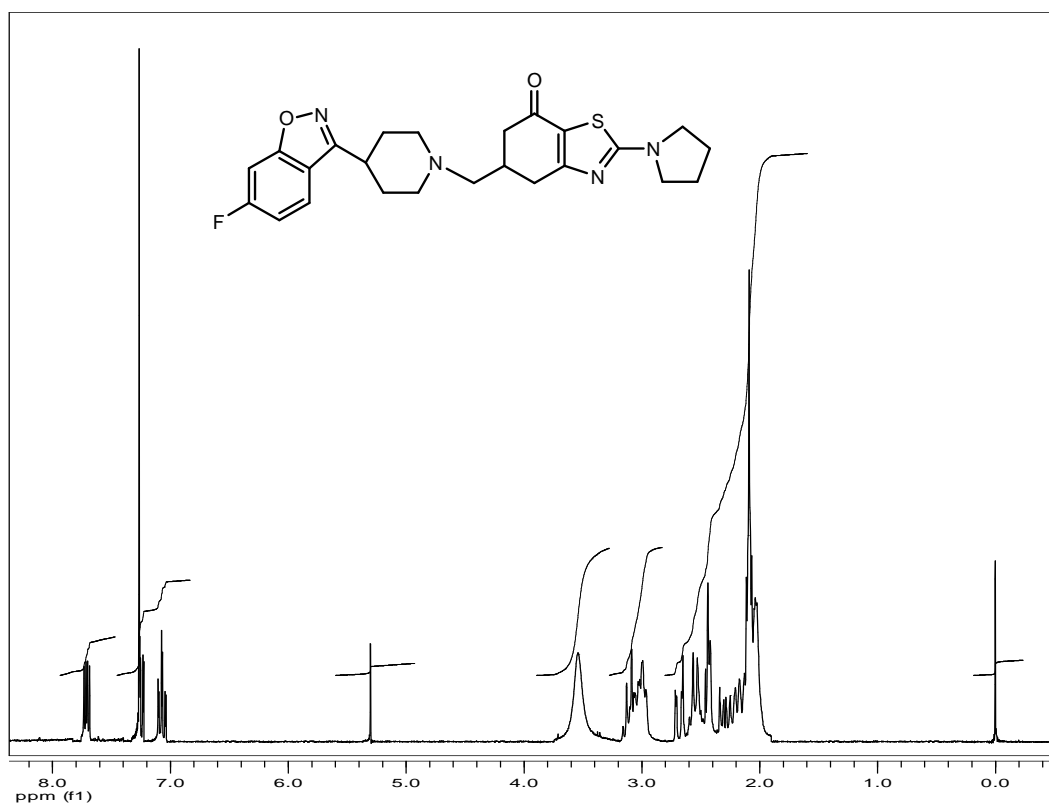
IR (film): ν_{\max} = 2926, 1632, 1551, 1385, 1298, 1122.

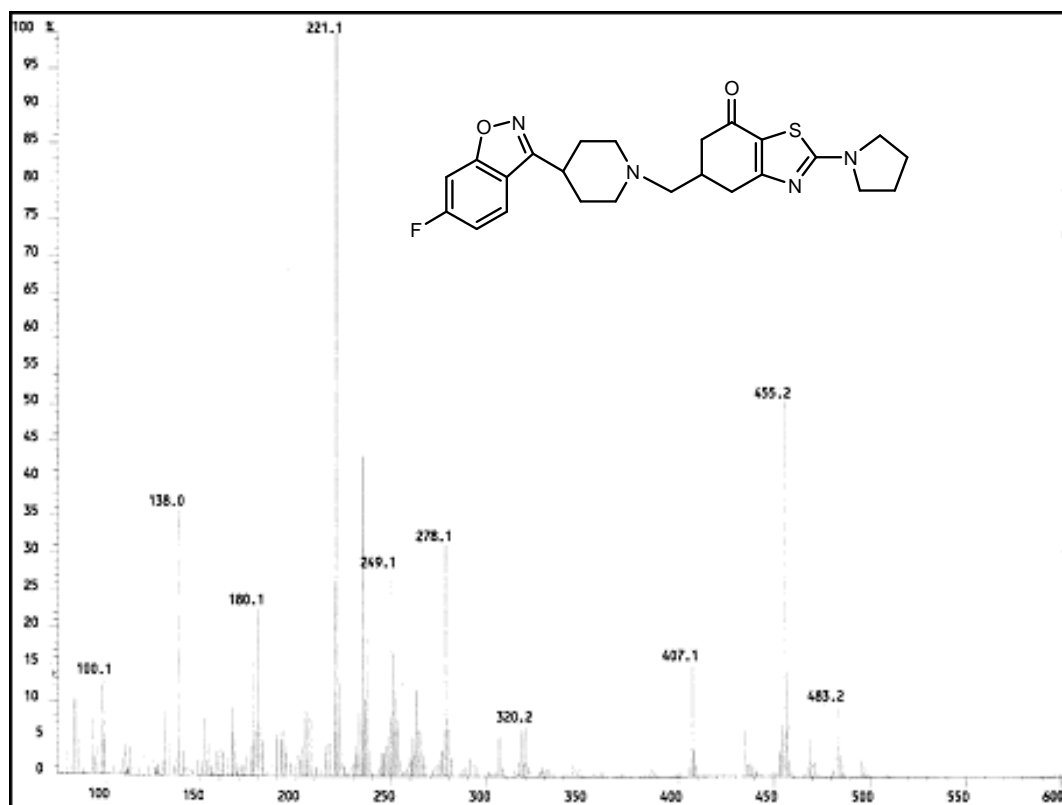
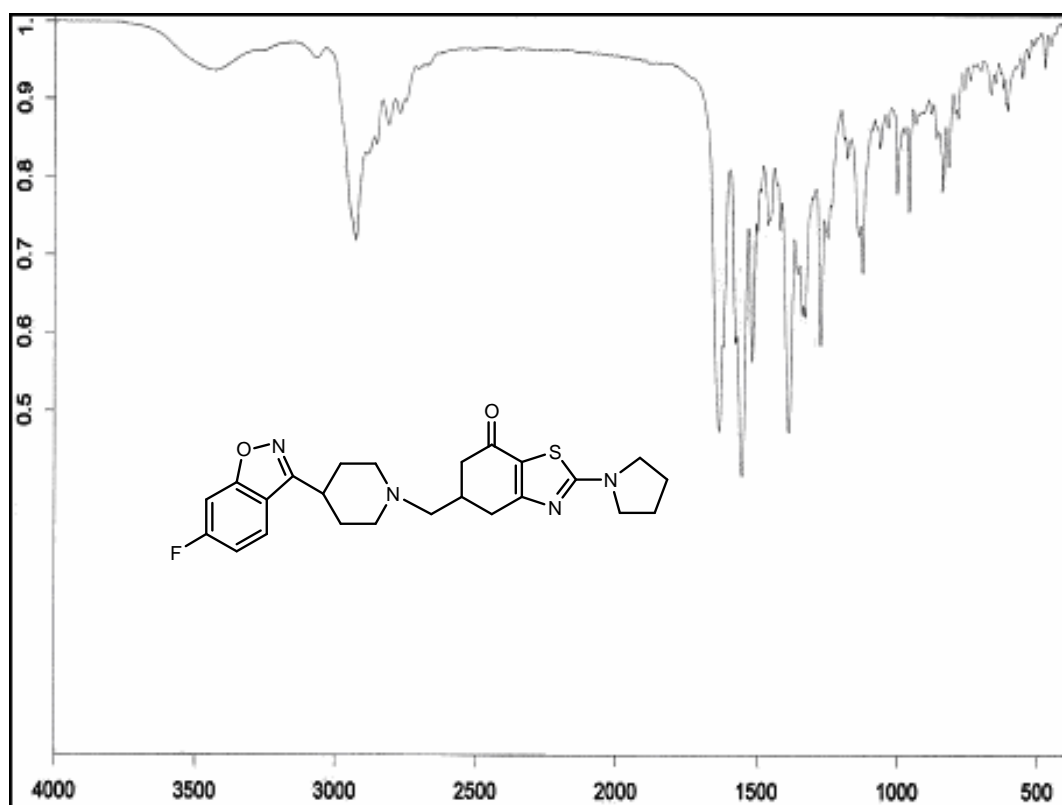
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,70 (dd, 1H, J = 8,7, J = 5,1, H_4 bencisox), 7,22 (d, 1H, J = 2,1, H_7 bencisox), 7,06 (td, 1H, J = 8,8, J = 2,2, H_5 bencisox), 3,53 (sa, 4H, 2 H_2 pirrolidina + 2 H_5 pirrolidina), 3,15-2,96 (m, 4H, H_4 pip+ $-\text{CH}_2$ -pip + 1 H_4), 2,71-2,41 (m, 4H, 1 H_4 + H_5 +2 H_6), 2,33-2,02 (m, 12H, 2 H_2 pip+2 H_3 pip+2 H_5 pip+2 H_6 pip+2 H_3 pirrolidina + 2 H_4 pirrolidina).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 189,9 (CO), 171,3 (C_2), 167,9 (C_{3a}), 165,7 (C_{7a} bencisox), 162,5 (d, J = 210,4, C_6 bencisox), 122,6 (d, J = 10,3, C_4 bencisox), 119,6 (C_{7a}), 117,2 (C_{3a} bencisox), 112,2 (d, J = 24,5, C_5 bencisox), 97,3 (d, J = 27,1, C_7 bencisox), 63,2 ($-\text{CH}_2$ -pip), 54,1 y 53,6 (C_2 y C_6 pip), 49,9 (C_6), 41,9 (C_2 + C_5 pirrolidina), 34,5 (C_4 pip), 33,5 (C_5), 32,3 (C_4), 30,6 y 29,1 (C_3 y C_5 pip), 25,5 (C_3 + C_4 pirrolidina).

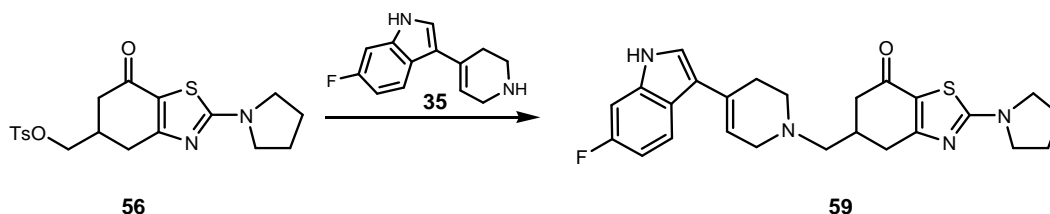
EMIQ: m/z = 455 ($[\text{MH}]^+$, 51), 235 (43), 233 (9), 221 (100), 180 (23).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}\cdot 0,05\text{C}_6\text{H}_{12}\cdot 0,65\text{H}_2\text{O}$: C: 62,04; H: 6,19; N: 11,91; S: 6,81. Encontrado: C: 62,11, H: 6,62; N: 11,40; S: 6,90.





4.5.5.3. 5,6-DIHIDRO-5-[(4-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDIN-1-IL)METIL]-2-(PIRROLIDIN-1-IL)BENZOTIAZOL-7(4H)-ONA (59, QF 4517B)



Siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 2,5 equivalentes de la amina **35**, tras 23 horas de reacción y purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt) y una placa preparativa (4 x AcOEt), se obtuvo el compuesto **59** (38%) como un sólido amarillo.

P.F. = 120-121 °C.

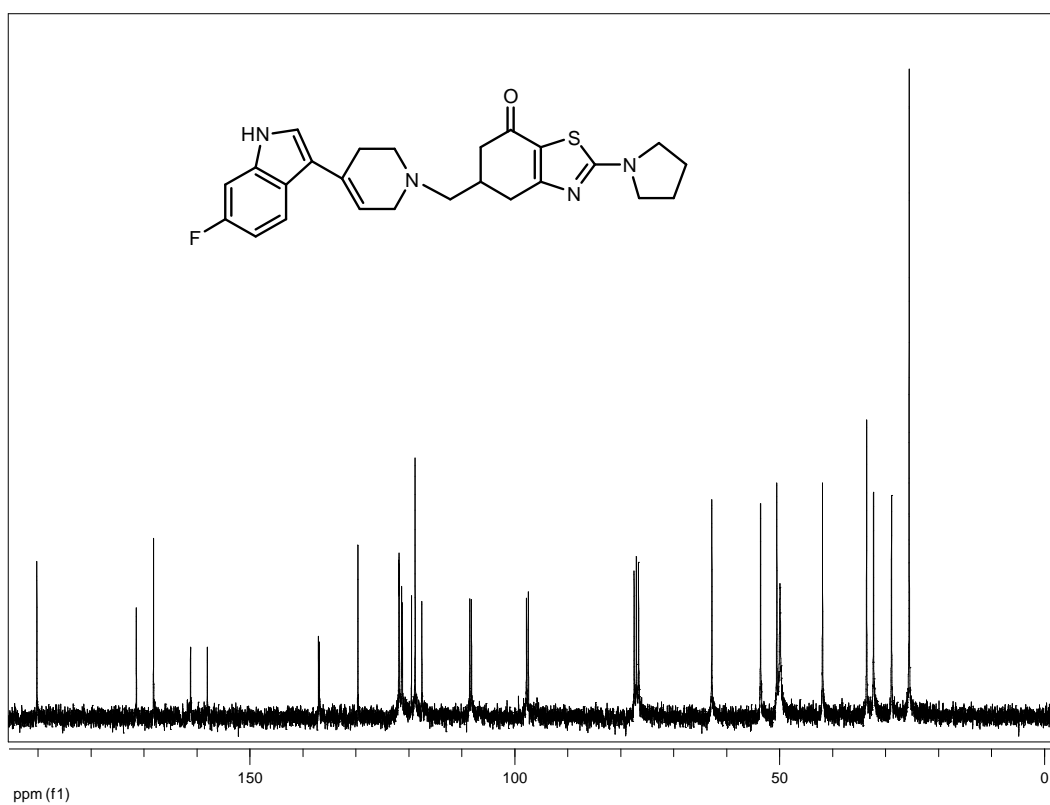
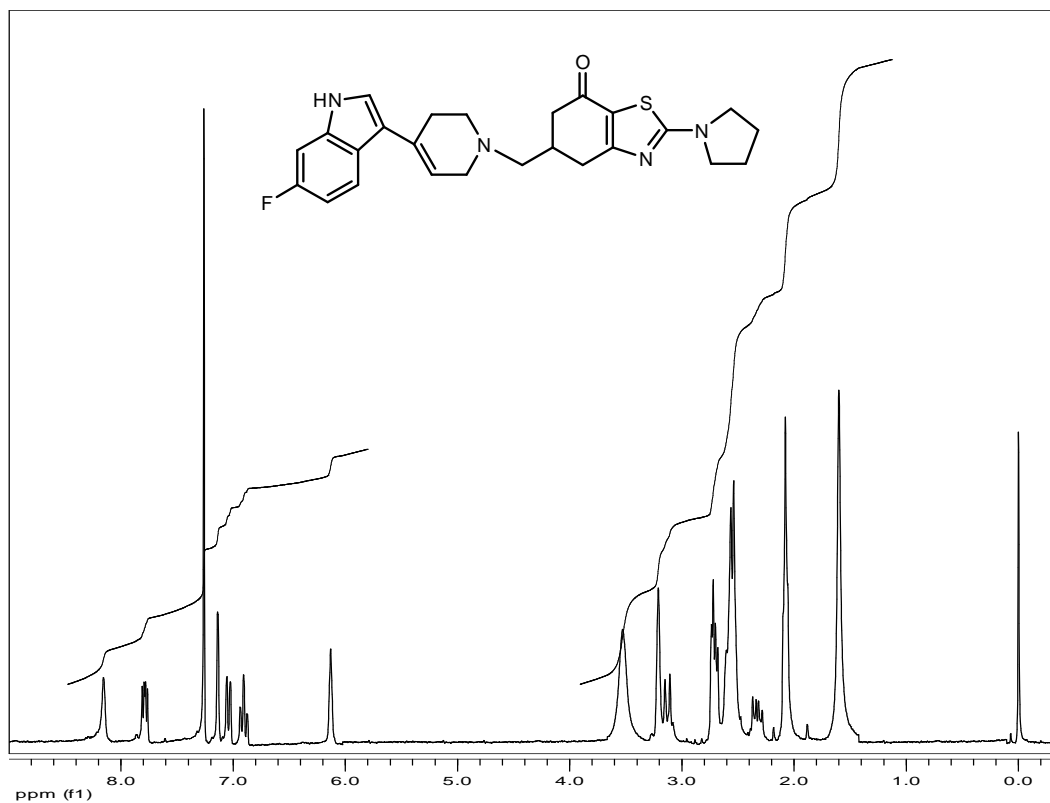
IR (film): ν_{\max} = 2923, 1631, 1553, 1386, 1337.

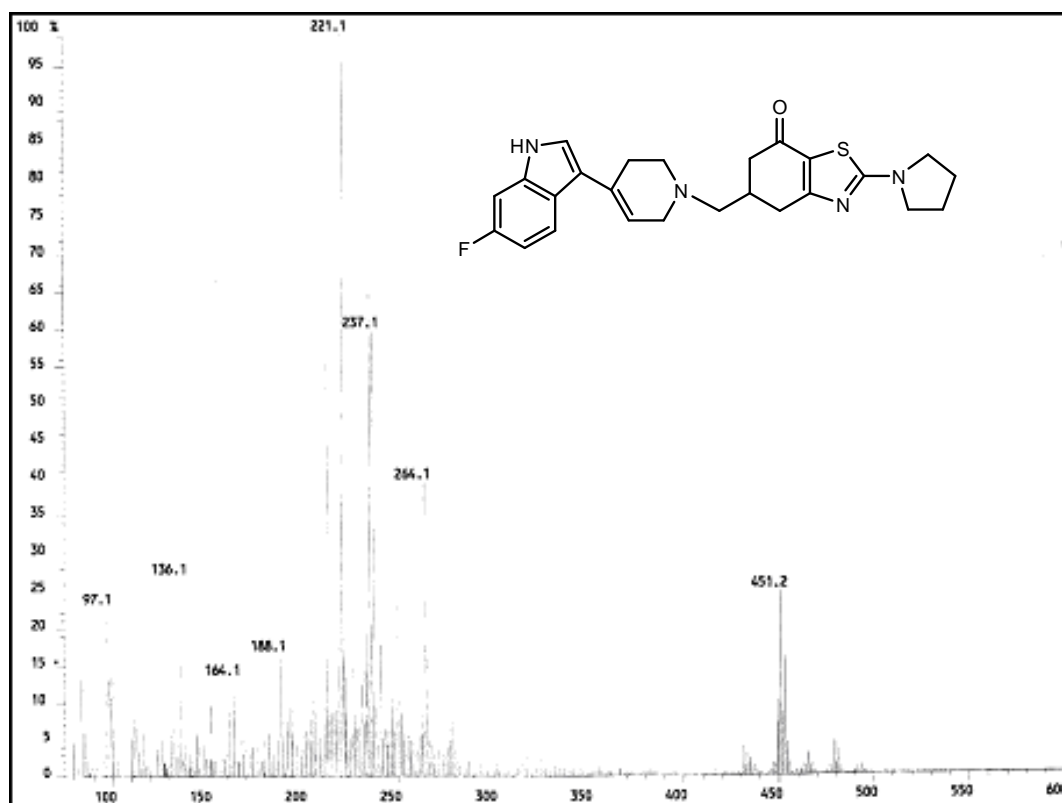
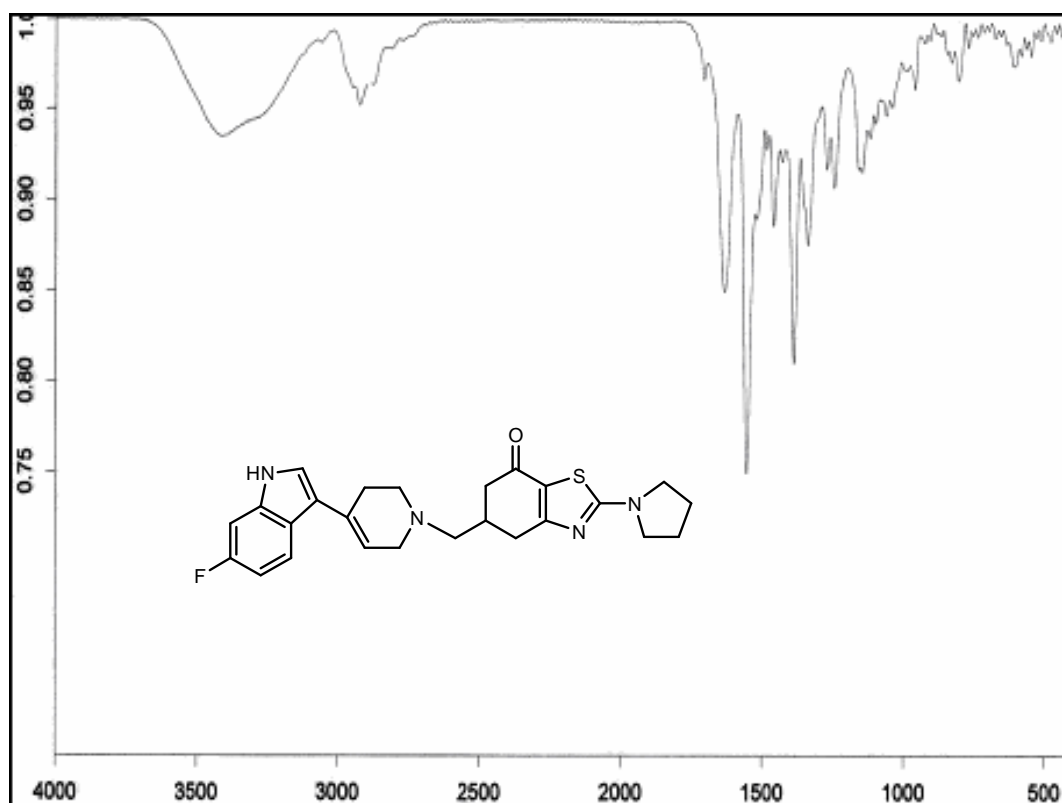
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8,15 (s, 1H, -NH), 7,78 (dd, 1H, J = 8,7, J = 5,1, H_4 indol), 7,13 (s, 1H, H_2 indol), 7,05 (d, 1H, J = 9,3, H_7 indol), 6,88 (t, 1H, J = 17,1, J = 9,3, H_5 indol), 6,13 (s, 1H, H_3 tetrahidropiridina), 3,53 (sa, 4H, 2H_2 pirrolidina + 2H_5 pirrolidina), 3,21-3,08 (m, 3H, 2H_2 tetrahidropiridina + 1H_4), 2,73-2,28 (m, 10H, $1\text{H}_4 + \text{H}_5 + 2\text{H}_6$, $-\text{CH}_2-$ tetrahidropiridina, $2\text{H}_5 + 2\text{H}_6$ tetrahidropiridina), 2,20-2,10 (m, 4H, 2H_3 pirrolidina + 2H_4 pirrolidina).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 190,2 (CO), 171,5 (C_2), 168,2 (C_{3a}), 159,6 (d, J = 237,4, C_6 indol), 137,0 (d, J = 12,3, C_{7a} indol), 129,6 (C_{3a} indol), 121,6 (J = 38,7, C_4 indol), 121,8 (C_3 indol), 121,2 (C_2 indol), 119,5 (C_{7a}), 118,8 (C_3 tetrahidropiridina), 117,6 (C_4 tetrahidropiridina), 108,3 (d, J = 23,9, C_5 indol), 97,7 (d, J = 25,1, C_7 indol), 62,8 ($-\text{CH}_2-$ tetrahidropiridina), 53,6 (C_2 tetrahidropiridina), 50,5 (C_6 tetrahidropiridina), 49,9 (C_6), 41,9 ($\text{C}_2 + \text{C}_5$ pirrolidina), 33,6 (C_5), 32,3 (C_4), 28,9 (C_5 tetrahidropiridina), 25,5 ($\text{C}_3 + \text{C}_4$ pirrolidina).

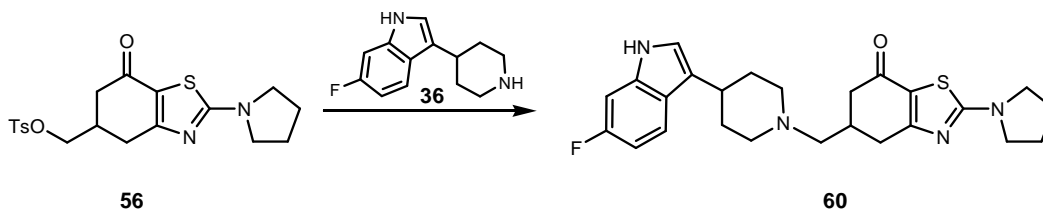
EMIQ: m/z = 451 ($[\text{MH}]^+$, 25), 237 (60), 221 (100), 213 (56).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{OS} \cdot 0,7\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C: 63,51; H: 6,54; N: 10,66; S: 6,10. Encontrado: C: 63,41, H: 6,26; N: 10,90; S: 5,83.





4.5.5.4. 5,6-DIHIDRO-5-[(4-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL]-2-(PIRROLIDIN-1-IL)BENZOTIAZOL-7(4H)-ONA (60, QF 4516B)



Siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 2,5 equivalentes de la amina **36**, tras 24 horas de reacción y purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt) y una placa preparativa (2 x AcOEt), se obtuvo el compuesto **60** (31%) como un sólido amarillo.

P.F. = 220-222 °C.

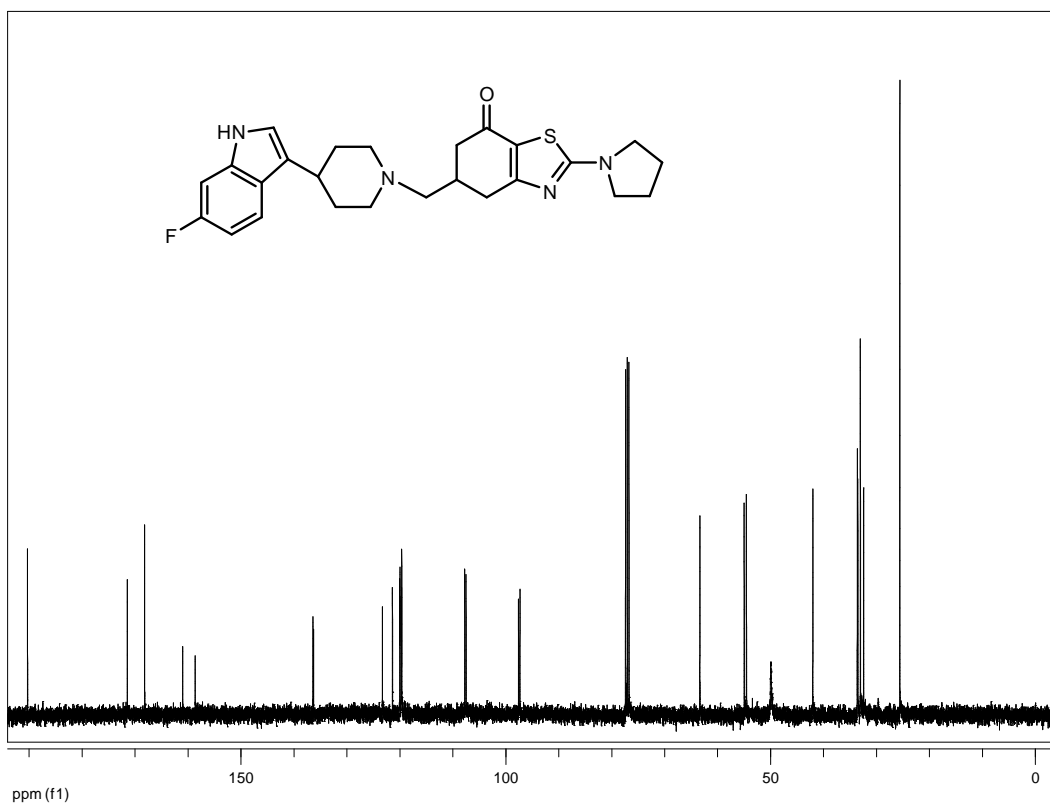
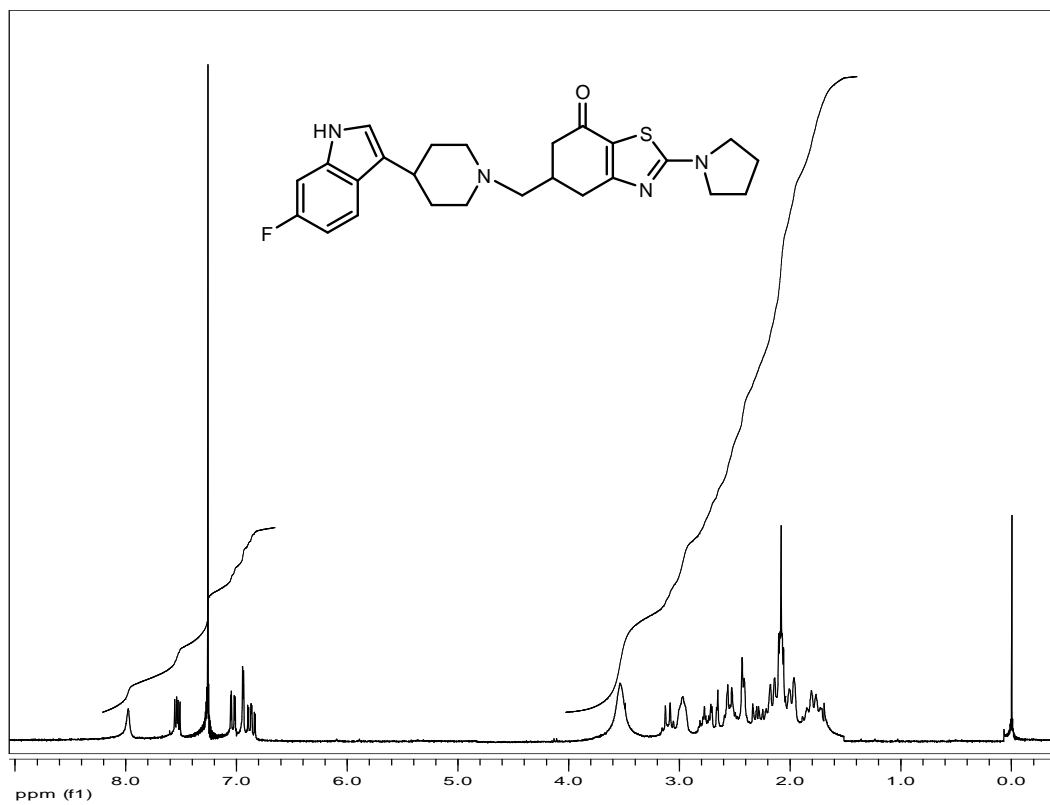
IR (film): ν_{\max} = 3419, 2929, 1627, 1552, 1386.

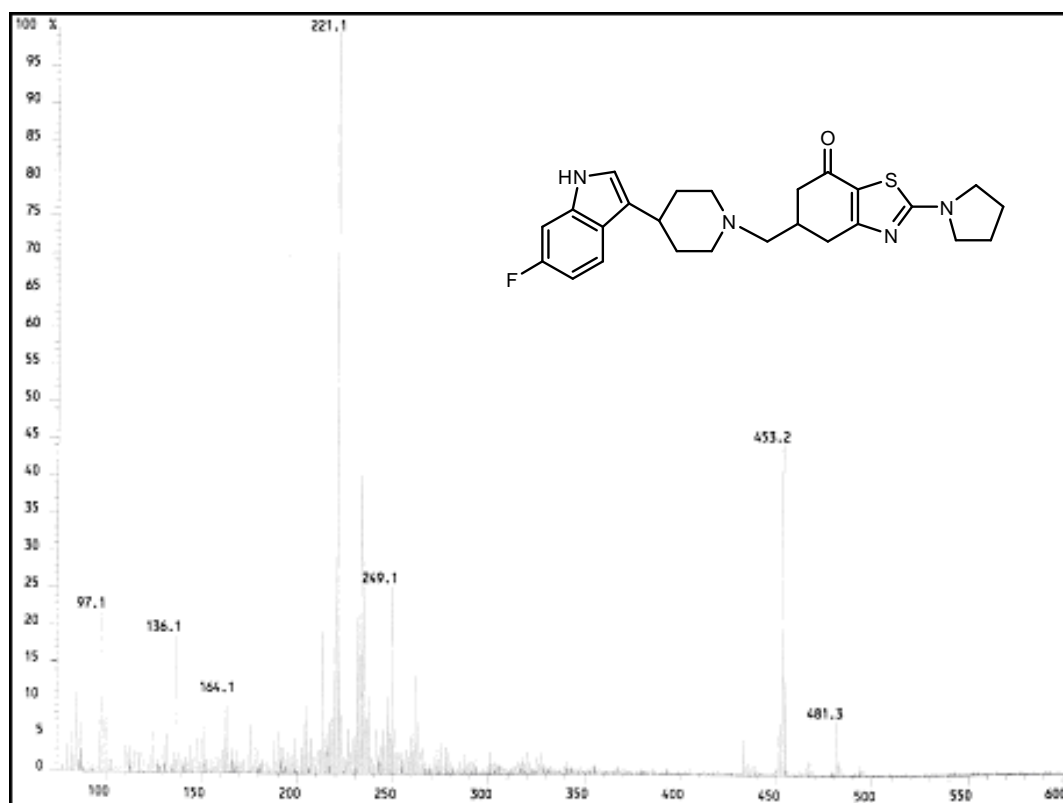
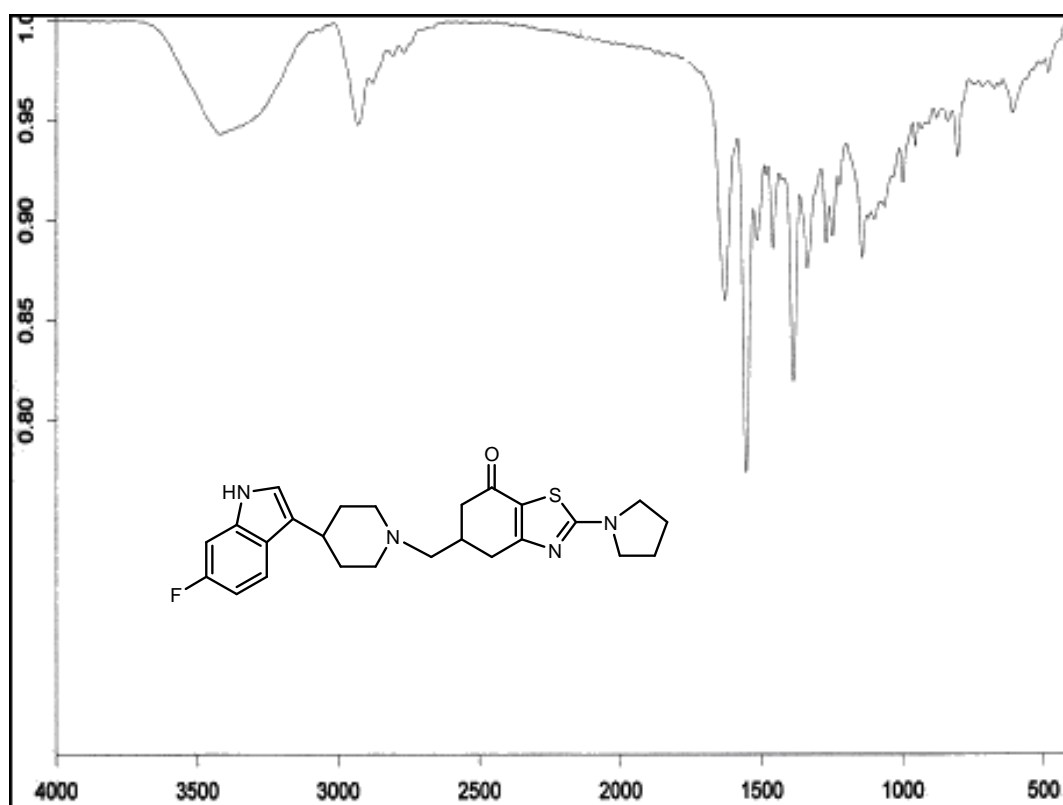
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,96 (s, 1H, -NH), 7,51 (dd, 1H, J = 8,6, J = 5,3, H₄ indol), 7,01 (dd, 1H, J = 9,7, J = 2,3, H₇ indol), 6,92 (d, 1H, J = 2,1, H₂ indol), 6,84 (td, 1H, J = 9,1, J = 2,3, H₅ indol), 3,51 (sa, 4H, 2H₂ pirrolidina + 2H₅ pirrolidina), 3,10-2,95 (m, 3H, -HCH-pip + 1H₄ + H₄ pip), 2,79-2,41 (m, 5H, 1H₄+H₅+2H₆+HCH-pip), 2,34-1,96 (m, 8H, 2H₂pip+2H₃pip+2H₅pip+2H₆pip), 1,89,-1,69 (m, 4H, 2H₃ pirrolidina + 2H₄ pirrolidina).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 190,2 (CO), 171,4 (C₂), 168,1 (C_{3a}), 158,9 (d, J = 237,2, C₆ indol), 136,4 (C_{7a} indol), 123,2 (C_{3a} indol), 121,3 (C₃ indol), 120,0 (C₂ indol), 119,6 (d, J = 13,0, C₄ indol), 119,9 (C_{7a}), 107,5 (d, J = 24,3, C₅ indol), 97,4 (d, J = 25,6 C₇ indol), 63,3 (-CH₂-pip), 54,9, 54,5 (C₂ y C₆ pip), 49,9 (C₆), 42,0 (C₂+C₅ pirrolidina), 33,6 (C₅), 33,5 (C₄ pip), 33,0 (C₃ y C₅ pip), 32,4 (C₄), 25,5 (C₃+C₄ pirrolidina).

EMIQ: m/z = 453 ([MH]⁺, 45), 249 (25), 233 (40), 221 (100), 164 (10).

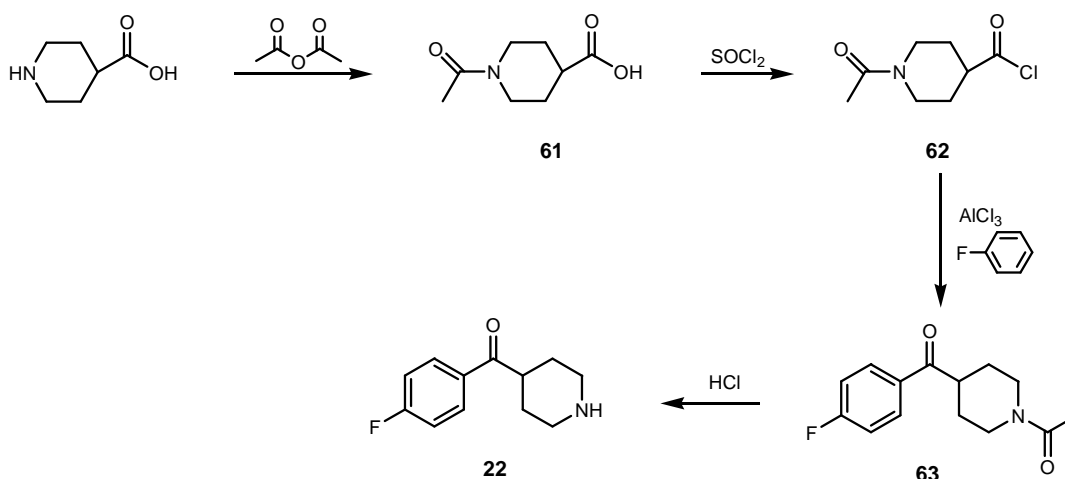
Análisis elemental: calculado para C₂₅H₂₉FN₄OS·0,2C₄H₈O₂·0,35H₂O: C: 65,03; H: 6,62; N: 11,76; S: 6,73. Encontrado: C: 64,83; H: 6,73; N: 12,02; S: 6,47.





4.6.- PREPARACIÓN DE LAS AMINAS 22, 23, 35 Y 36

4.6.1. PREPARACIÓN DE 4-(*p*-FLUOROBENZOIL)PIPERIDINA (22)



El desarrollo de esta ruta se realizó siguiendo el método descrito por Duncan y col.²⁶⁴ en 1970.

4.6.1.1. ÁCIDO 1-ACETIL ISONIPECOTÍNICO (61)

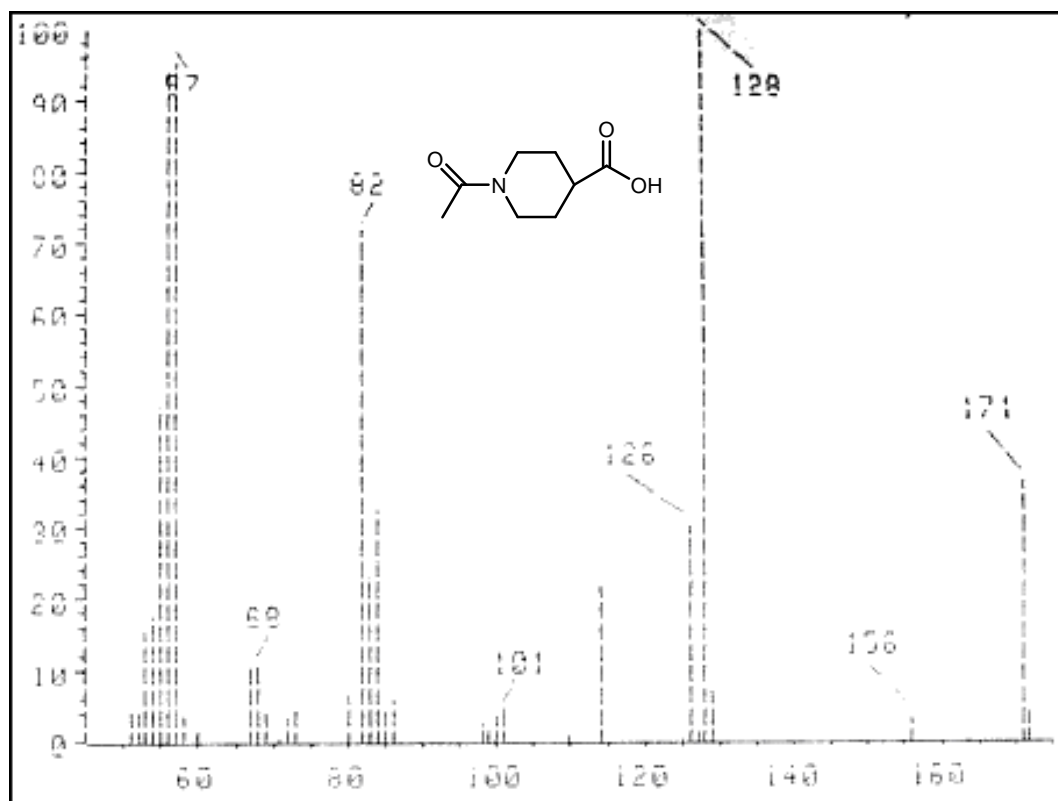
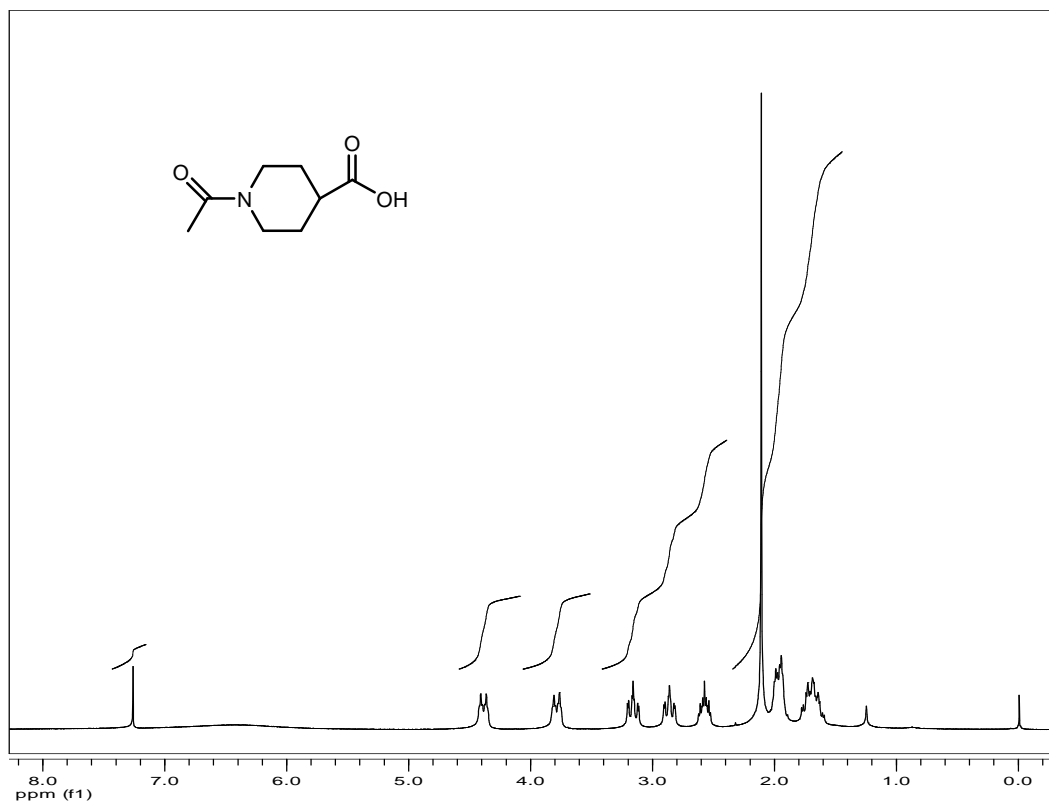
Una disolución de ácido isonipecotínico (25,8 g; 0.2 mol) en anhídrido acético (200 mL) se agitó durante dos horas a reflujo y 16 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trituró con éter y se filtró obteniéndose el compuesto **61** como un sólido blanco (29,3 g; 85%).

P.F.= 183-184°C (i-PrOH).

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 4,38 y 3,78 (dd, 2H, *J*= 9,8, *J*= 3,7, H₂ pip y H₆ pip), 3,20-3,11 y 2,90-2,81 (m, 2H, H₂ pip y H₆ pip), 2,62-2,32 (m, 1H, H₄ pip), 2,10 (s, 3H, -CH₃), 2,04-1,89 (m, 2H, H₃+H₅ pip), 1,77-1,59 (m, 2H, H₃+H₅ pip).

EMIE: *m/z* = 171 (M⁺, 36), 156 (3), 128 (100), 126 (30), 114 (22).

²⁶⁴ Duncan, R. L.; Hesley, G. C.; Welstedad, W. J.; Da Vanzo, J. P.; Funderburk, W. H.; Lunsford, C. D.; *J. Med. Chem.*, **1970**, 13, 1.



4.6.1.2. CLORURO DE 1-ACETIL ISONIPECOTÍNICO (62)

Sobre cloruro de tionilo (61 mL; 0,84 mol) se adicionó ácido 1-acetilisonipecotínico (**61**) (10 g; 0,058 mol) observándose enseguida la aparición de un precipitado al que se le añadió hexano (150 mL) para ser filtrando obteniéndose un sólido blanco identificado como el cloruro de ácido **62** (10 g; 90%).

P.F.= 133-134°C (Lit. ²⁶⁵: 130-138°C).

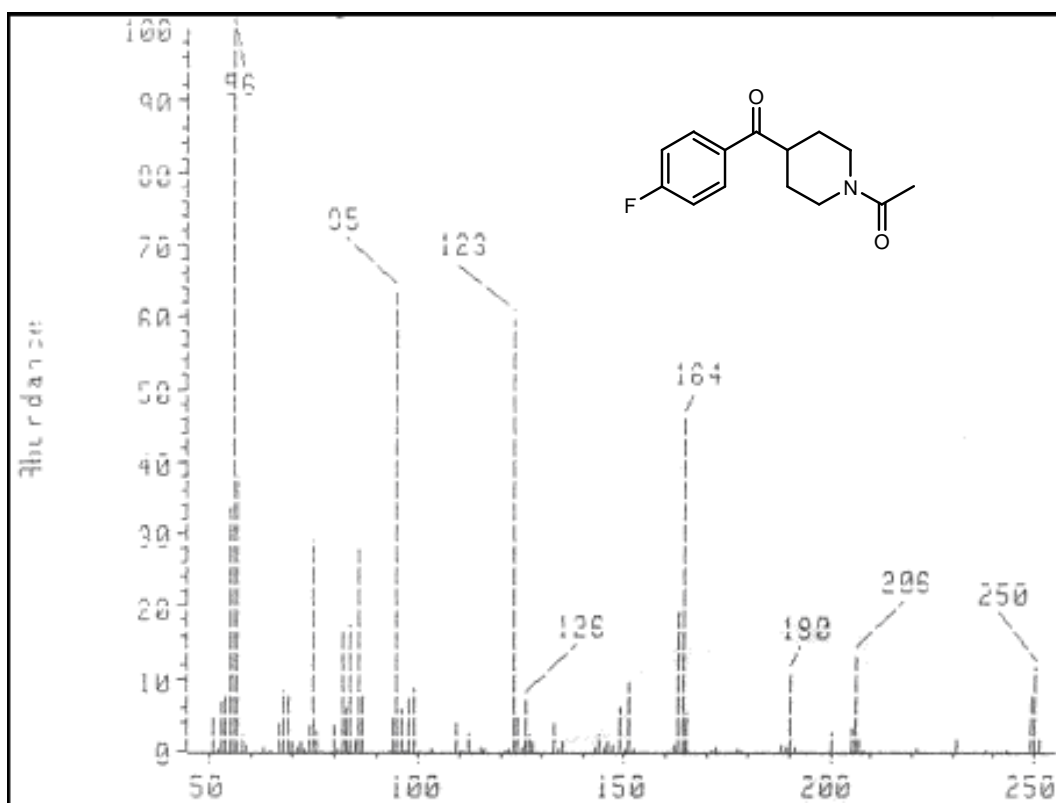
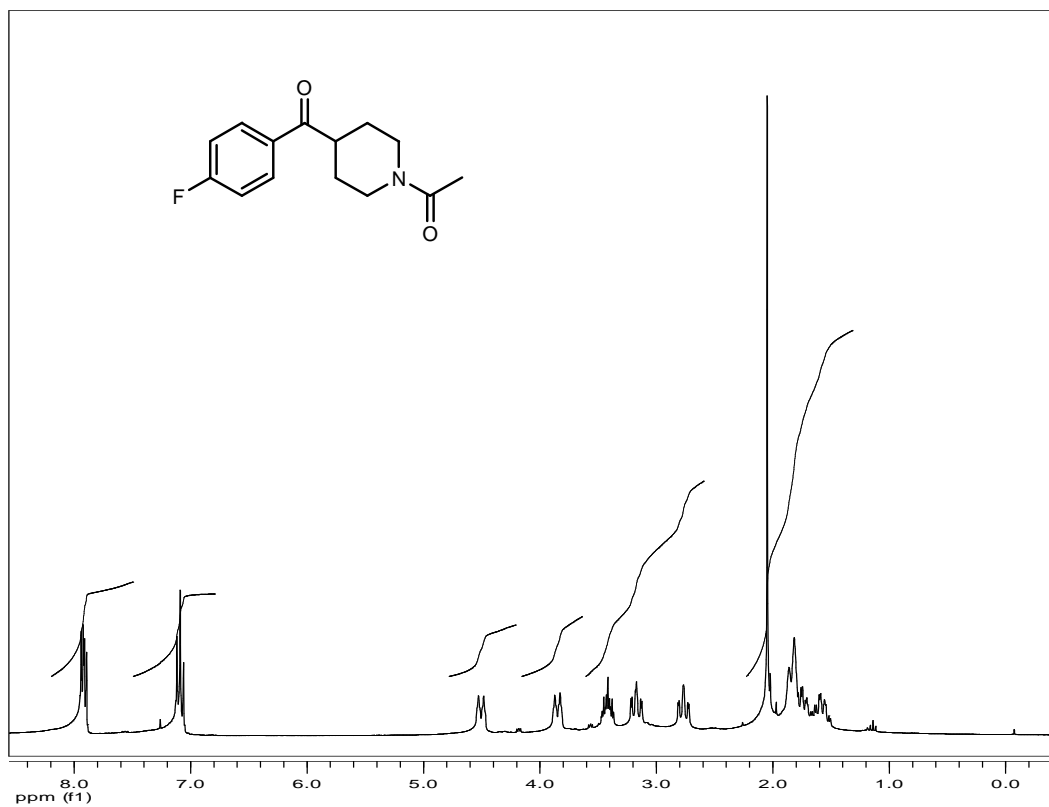
4.6.1.3. 1-ACETIL-4-(*p*-FLUOROBENZOIL)PIPERIDINA (63)

El cloruro de ácido **62** (12,01 g; 0,06 mol) fue añadido lentamente a una suspensión de AlCl₃ (15,89 g; 0,12 mol) en fluorobenceno (25,5 mL; 0,27 mol) y se dejó a reflujo y en constante agitación durante una hora. Transcurrido este tiempo se vertió la mezcla de reacción sobre hielo-agua y se extrajo con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida obteniéndose el compuesto **63** como un aceite ámbar (39 g; 37%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 7,94-7,89 (m, 2H, H₂+H₆ benz), 7,12-7,05 (m, 2H, H₃+H₅ benz), 4,50 y 3,84 (d, 2H, *J*= 13,6, H₂ pip y H₆ pip), 3,56-3,36 y 3,21-3,03 (m, 2H, H₂ pip y H₆ pip), 2,81-2,72 (m, 1H, H₄ pip), 2,04 (s, 3H, -CH₃), 2,02-1,50 (m, 4H, 2H₃+2H₅ pip).

EMIE: *m/z* = 250 (11), 249 (M⁺, 8), 206 (13), 164 (46), 126 (10), 123 (60).

²⁶⁵ Antoku, F.; Yoshigi, M.; Saji, I.; Kojima, A.; Ishizumi, K.; *Eur. Pat. Appl.*, **1988**, 57 pp. EP 261688 A1.



4.6.1.4. 4-(*p*-FLUOROBENZOIL)PIPERIDINA (**22**)

Una disolución de **63** (10,77 g; 0,04 mol) en ácido clorhídrico 6N (32 mL) se calentó a reflujo durante dos horas. Una vez enfriada se lavó con éter y la solución acuosa se alcalinizó con NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron a sequedad obteniéndose un aceite que cristalizó como sólido blanco identificado como la piperidina **22** (41,5 g; 46%).

P.F.= 67-69°C (i-PrOH).

IR (film): ν_{\max} = 2948, 1680, 1597, 1225.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,99-7,94 (m, 2H, H₂+H₆ benz), 7,16-7,10 (m, 2H, H₃+H₅ benz), 3,38-3,30 (m, 1H, H₄ pip), 3,22-3,16 (m, 2H, H₂+H₆ pip), 2,76 (dt, 2H, J = 12,2, J = 2,7, H₂+H₆ pip), 2,07 (s, 1H, -NH), 1,83-1,80 (m, 2H, H₃+H₅ pip), 1,74-1,61 (m, 2H, H₃+H₅ pip).

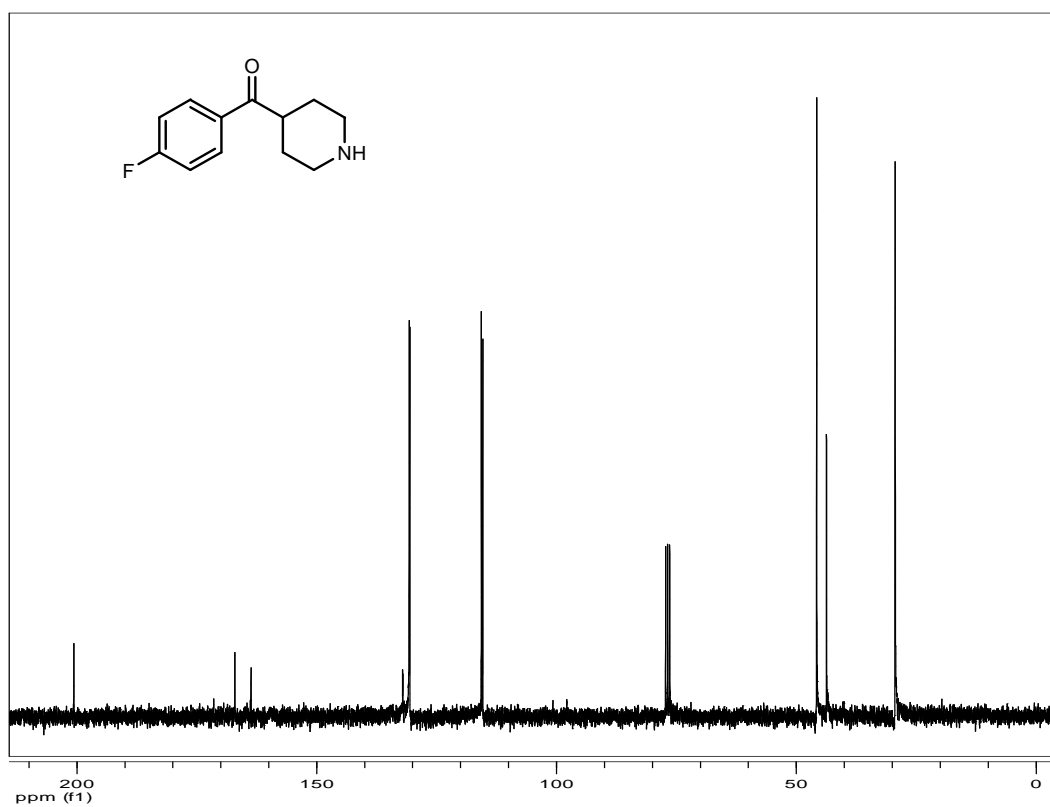
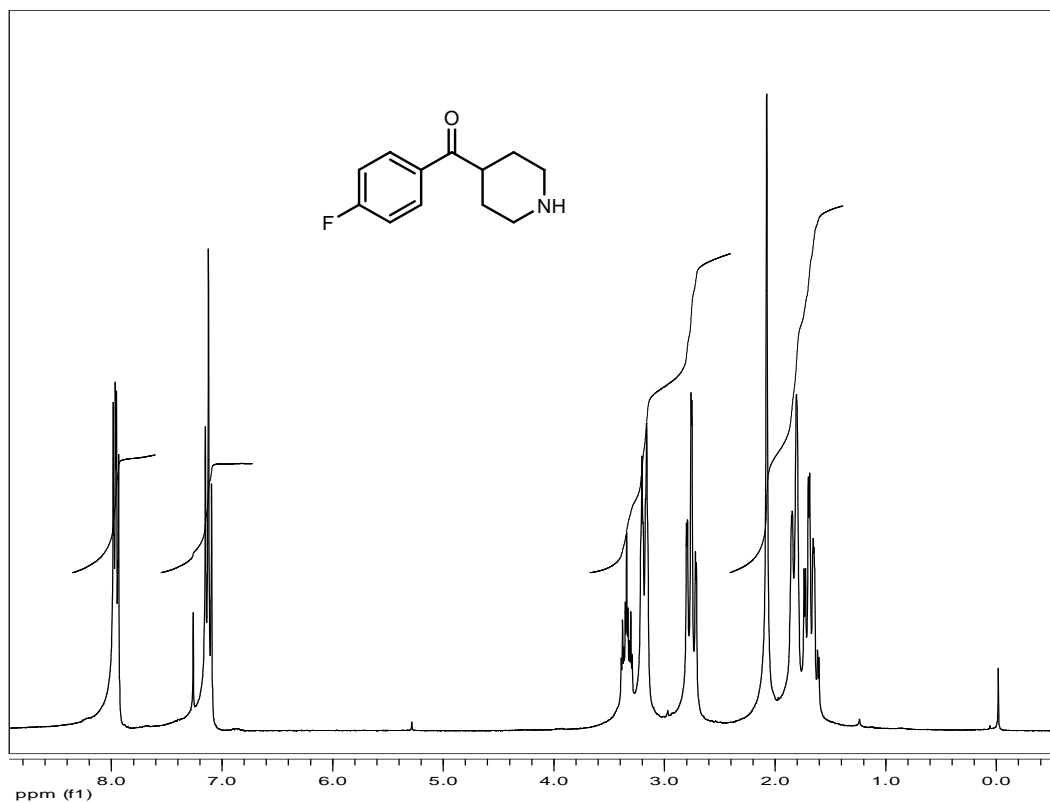
¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 200,8 (CO), 165,6 (d, J = 254,3, C₄ benc), 132,2 (C₁ benc), 130,8 (d, J = 9,0, C₂ y C₆ benc), 115,7 (d, J = 21,9, C₃ y C₅ benc), 45,9 (C₂ y C₆ pip), 43,9 (C₄ pip), 29,6 (C₃ y C₅ pip).

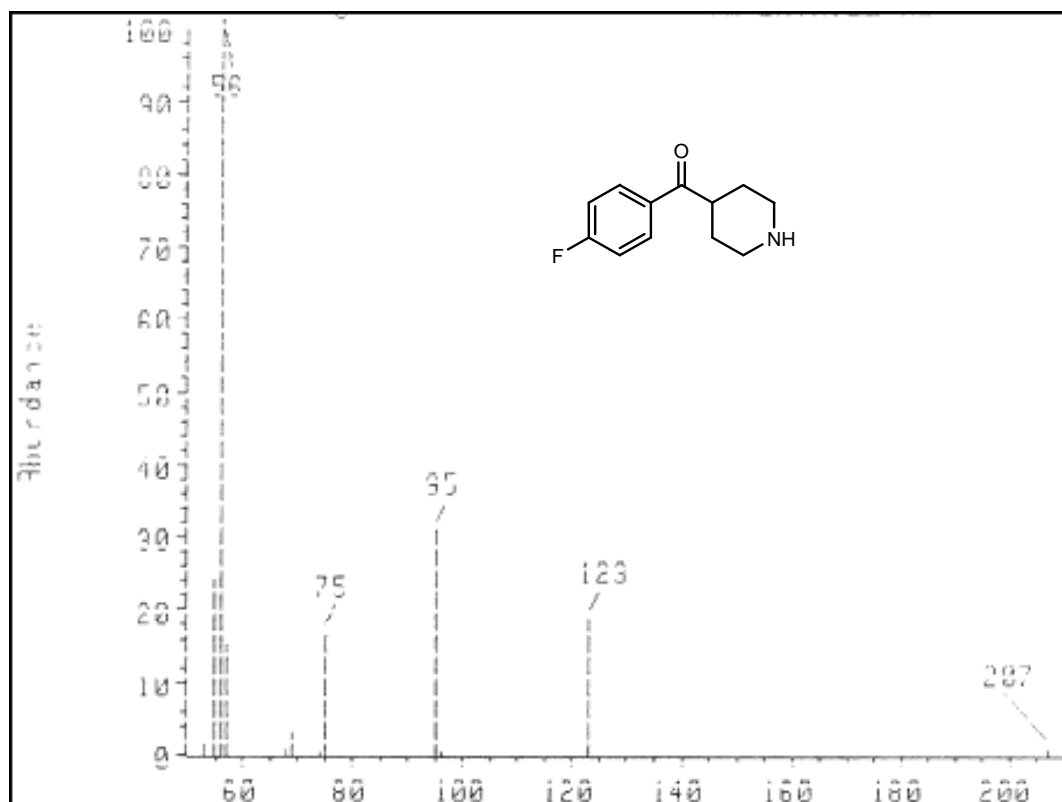
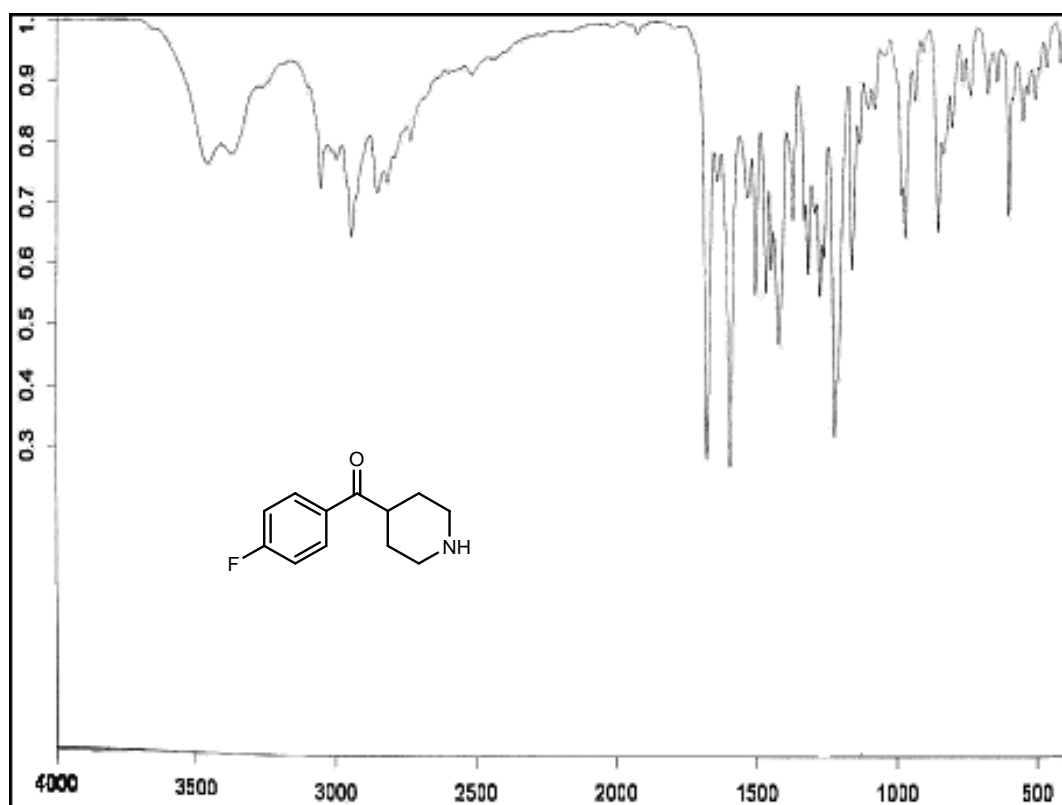
EMIE: m/z = 207 (M⁺, 1), 123 (19).

Clorhidrato (**22**·HCl):

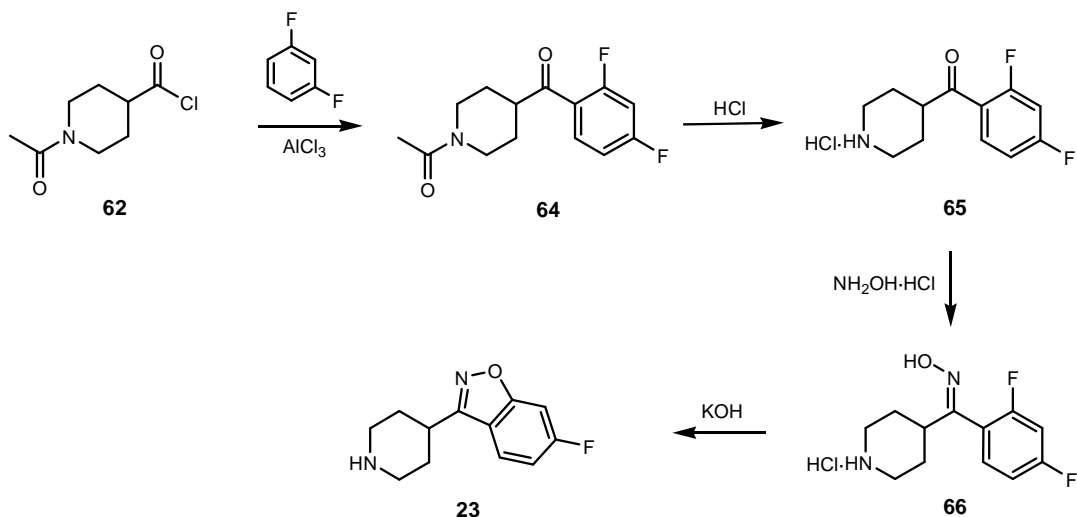
P.F.= 223-225°C (i-PrOH, Lit.²⁶⁶: 225-227°C).

²⁶⁶ Heinrich, T.; Boettcher, H.; Pruecher, H.; Gottschlich, R.; Ackermann, K-A.; van Amsterdam, C.; *ChemMedChem.*, **2006**, 1, 245.





4.6.2. PREPARACIÓN DE 4-(6-FLUOROBENZO[d]ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDINA (23)



El desarrollo de esta ruta se realizó siguiendo el método descrito por Strupczewski y col.²⁶⁷ siendo los dos primeros pasos de la ruta sintética los mismos que los utilizados en la amina anterior (22).

4.6.2.1. 1-ACETIL-4-(2,4-DIFLUOROBENZOIL)PIPERIDINA (64)

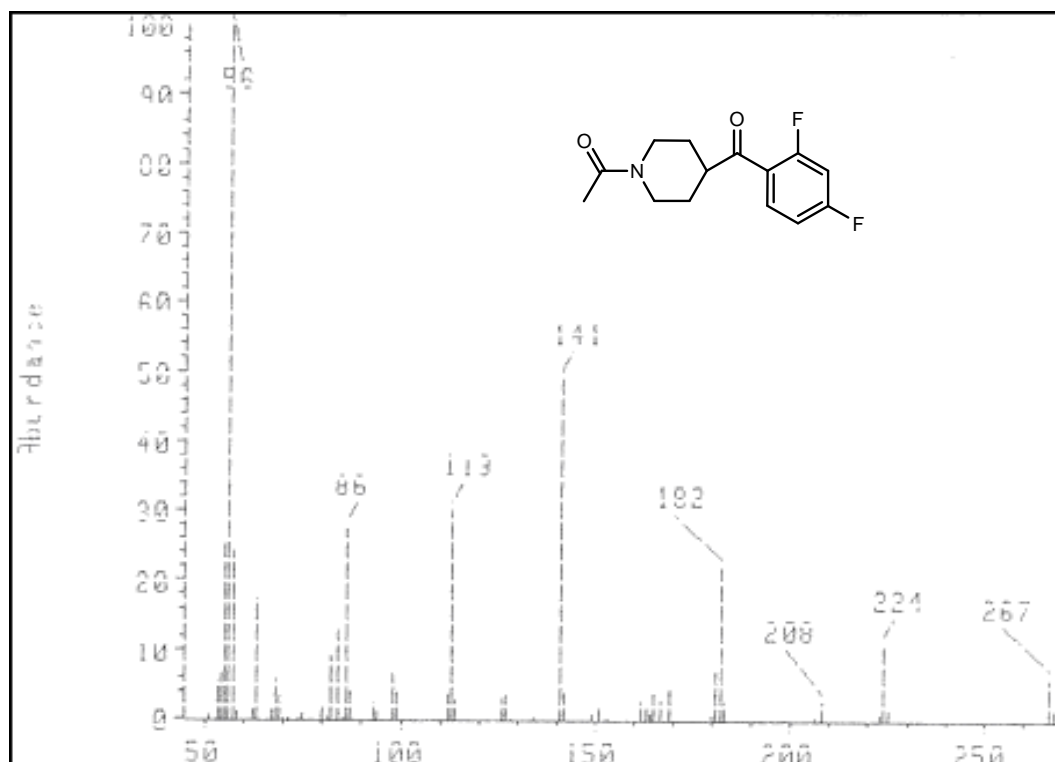
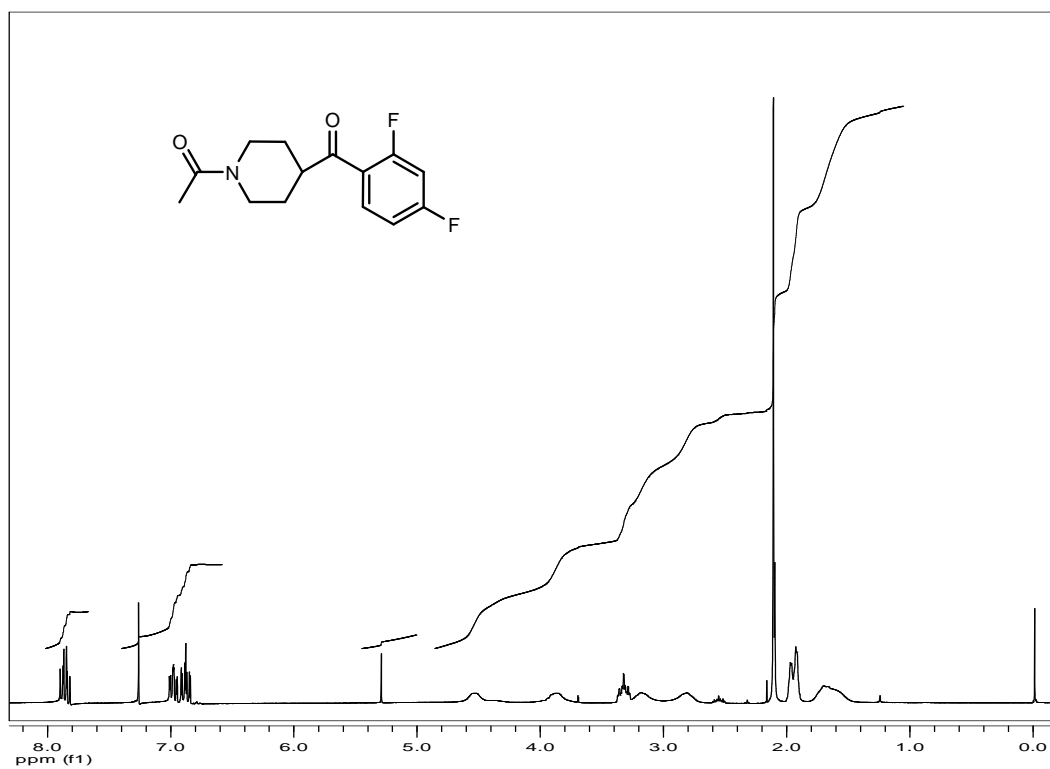
A una suspensión de AlCl_3 (22,19 g; 166,40 mmol) y 1,3-difluorobenceno (10,63 g; 93 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C se añadió lentamente una suspensión del cloruro de ácido 62 (15,78 g; 83,2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Tras agitar vigorosamente durante 12 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre HCl 10% (110 mL), enfriando exteriormente con un baño de agua-hielo, y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Después de secar (Na_2SO_4) y concentrar a vacío la fase orgánica, se obtuvo la piperidina 64 (22,24 g; 53%) como un sólido color blanco.

P.F.= $97-98^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,86$ (dt, 1H, $J = 8,6$, $J = 6,6$, H_6 benc), $7,01-6,91$ (m, 1H, H_5 benc), $6,89-6,84$ (m, 1H, H_3 benc), $4,61-4,45$ y $3,81-3,92$ (m, 1H, H_2 pip y H_6 pip), $3,36-3,28$ y $2,82-2,78$ (m, 1H, H_2 pip y H_6 pip), $2,62-2,49$ (m, 1H, H_4 pip), $2,11$ (s, 3H, $-\text{CH}_3$), $2,10-1,92$ (m, 2H, H_3+H_5 pip), $1,86-1,47$ (m, 2H, H_3+H_5 pip).

EMIE: $m/z = 267$ (M^+ , 6), 224 (11), 182 (22), 141 (49), 113 (30).

²⁶⁷ Strupczewski, J. T.; Allen, R. C.; Gardner, B. A.; Schmid, B. L.; Stache, U.; Glamkowski, E. J.; Jones, M. C.; Ellis, D. B.; Huger, F. P.; DunnPe, R. W.; *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 761.



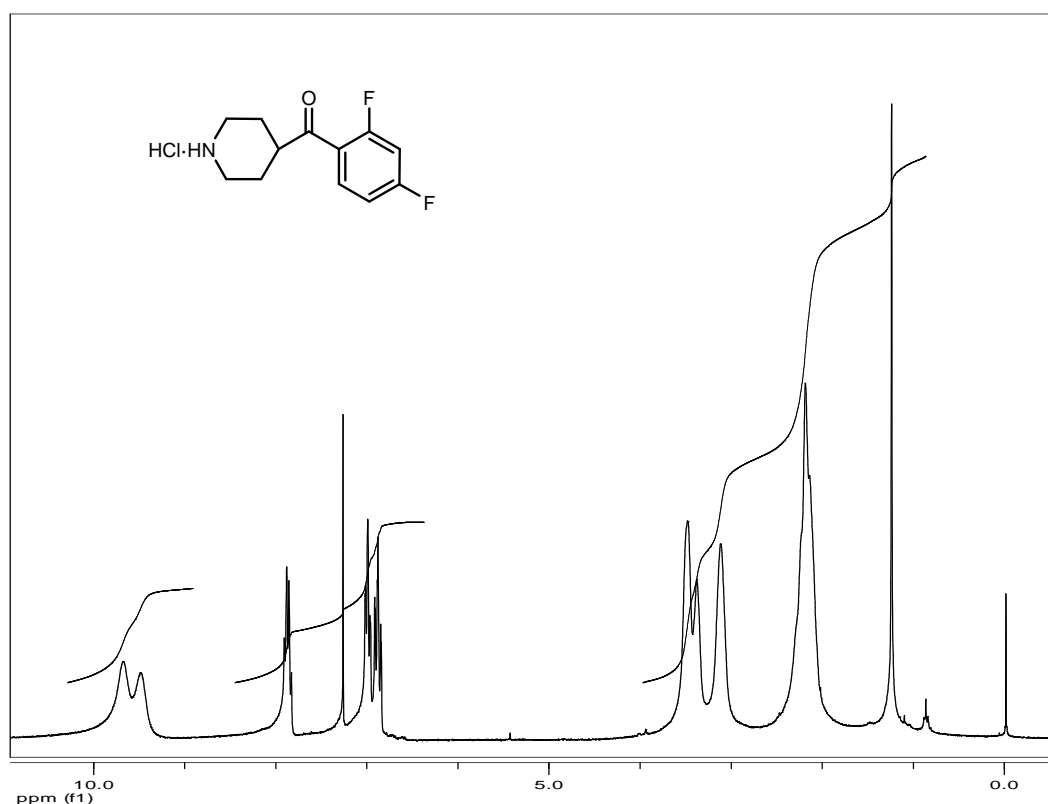
4.6.2.2. CLORHIDRATO DE 4-(2,4-DIFLUOROBENZOIL)PIPERIDINA (65).

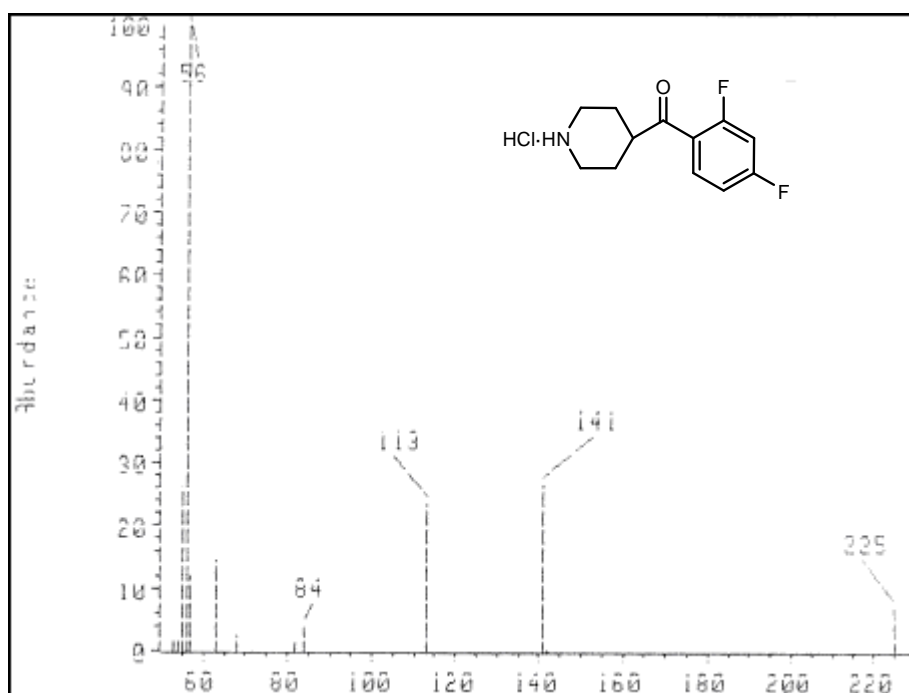
Una disolución del compuesto **64** (11,9 g; 44,52 mmol) en HCl 6 N (60 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. Pasado este tiempo, el disolvente se concentró a presión reducida y se añadió una mezcla de EtOH:Et₂O (1:1) (400 mL). Tras 12 horas agitando a temperatura ambiente, el sólido blanco precipitado se recogió por filtración y se identificó como la cetona **65** (9,32 g; 80%).

P.F.= 219-220 °C (EtOH).

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 7,85-7,74 (m, 1H, H₆ benc), 6,99-6,82 (m, 1H, H₅ benc), 6,78-6,63 (m, 1H, H₃ benc), 3,98-3,80 (m, 1H, H₄ pip), 3,49-3,20 (m, 2H, H₂+H₆ pip), 3,19-2,73 (m, 2H, H₂+H₆ pip), 2,11-1,93 (m, 2H, H₃+H₅ pip), 1,90-1,67 (m, 2H, H₃+H₅ pip).

EMIE: *m/z* = 225 (10), 141 (30), 113 (23).





4.6.2.3. CLORHIDRATO DE LA OXIMA DE 4-(2,4-DIFLUOROBENZOIL)PIPERIDINA (66)

Una disolución de la cetona **65** (1 g; 3,82 mmol), hidrocloreuro de hidroxilamina (1 g; 14,39 mmol) y Et₃N (1,3 mL; 7,21 mmol) en EtOH (23 mL) fue calentada a reflujo durante 3 horas. Tras este tiempo, el precipitado obtenido fue recogido por filtración a vacío. Por otro lado, el filtrado se concentró parcialmente precipitando más sólido blanco que una vez filtrado se identificó como la oxima **66** (0,84 g; 80%).

P.F.= 259-260°C.

4.6.2.4. 4-(6-FLUOROBENZO[d]ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDINA (23)

Una suspensión de la oxima **66** (0.84 g; 3,03 mmol) en KOH al 30% (8 mL) fue agitada y calentada a reflujo durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla fue extraída con tolueno (4 x 8,5 mL) y las fases orgánicas reunidas. Tras eliminar a presión reducida el disolvente, se obtuvo un sólido blanco que se identificó como la amina **23** (0.47 g; 70%).

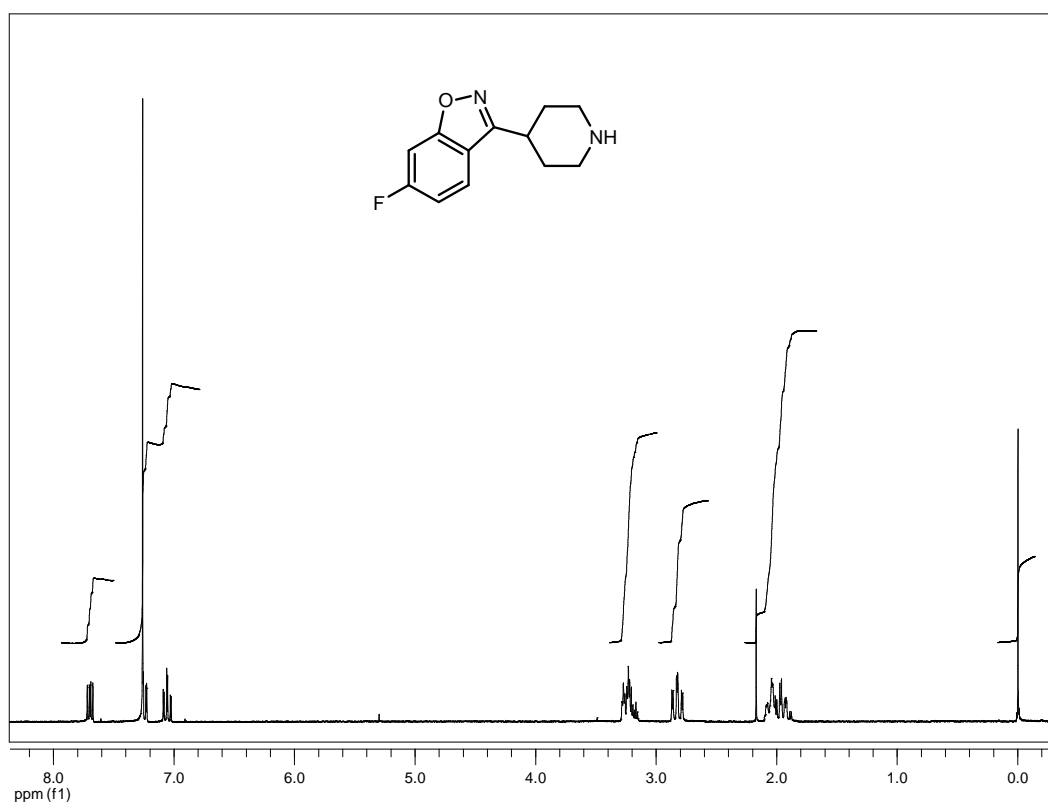
P.F.= 119-120°C (Hex).

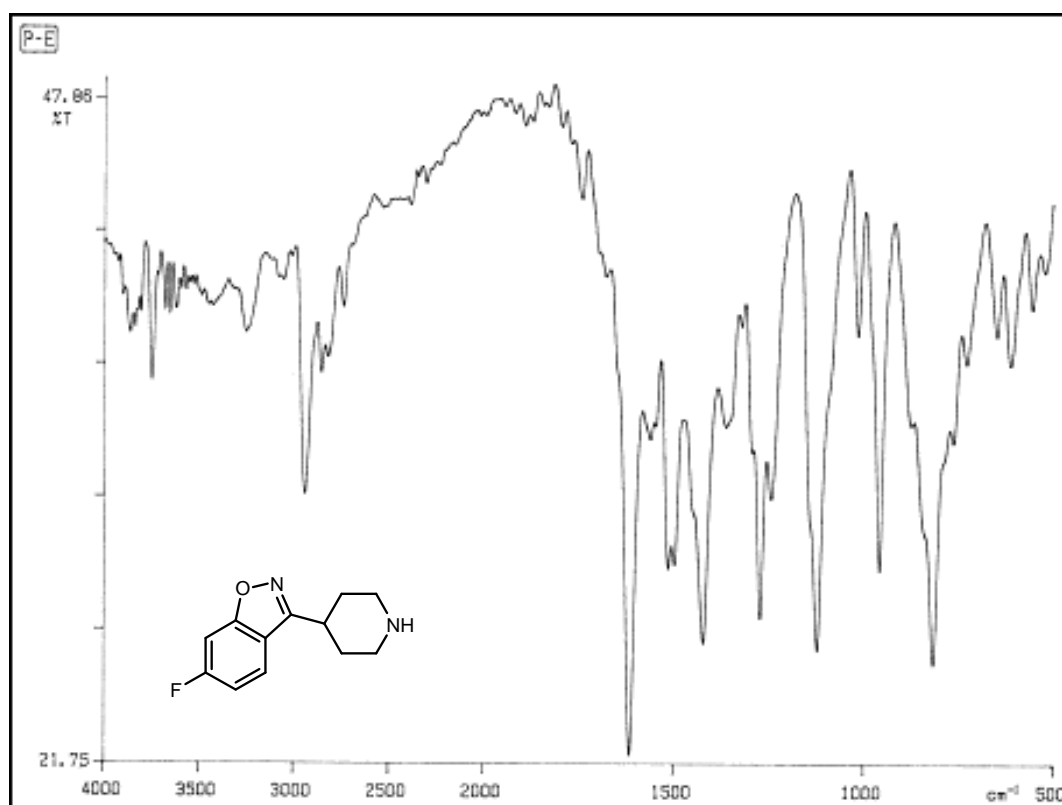
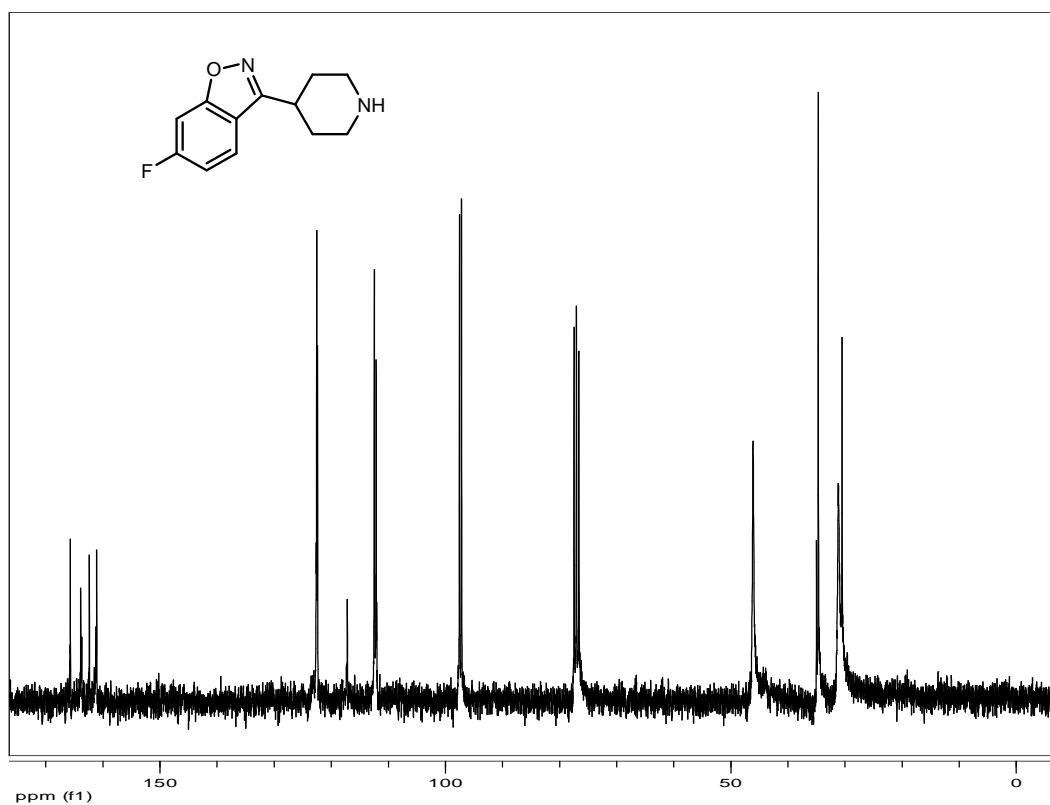
IR (film): ν_{\max} = 2938, 1615, 1420, 1270, 1120.

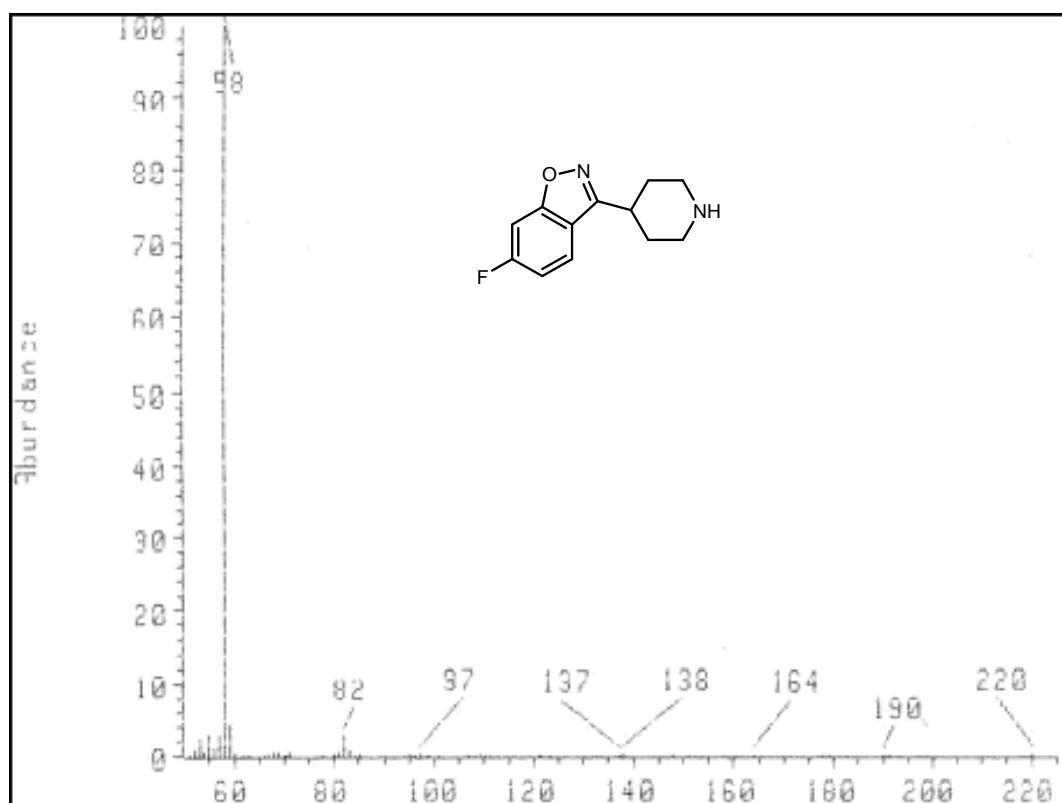
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,70 (dd, 1H, J = 8,8, J = 5,1, H_4 bencisox), 7,25-7,23 (m, 1H, H_7 bencisox), 7,06 (td, 1H, J = 8,9, J = 2,1, H_5 bencisox), 3,28-3,15 (m, 3H, 1 H_2 pip+1 H_6 pip+ H_4 pip), 2,82 (td, 2H, J = 12,0, J = 2,87, 1 H_2 pip+1 H_6 pip), 2,09-1,88 (m, 4H, 2 H_3 pip+2 H_5 pip).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 163,7 (C_{7a} bencisox), 162,5 (d, J = 210,4, C_6 bencisox), 162,4 (C_3 bencisox), 122,4 (d, J = 11,6, C_4 bencisox), 117,2 (C_{3a} bencisox), 112,2 (d, J = 24,5, C_5 bencisox), 97,3 (d, J = 27,1, C_7 bencisox), 46,1 (C_3 y C_5 pip), 34,7 (C_4 pip), 31,1 y 30,5 (C_2 y C_6 pip).

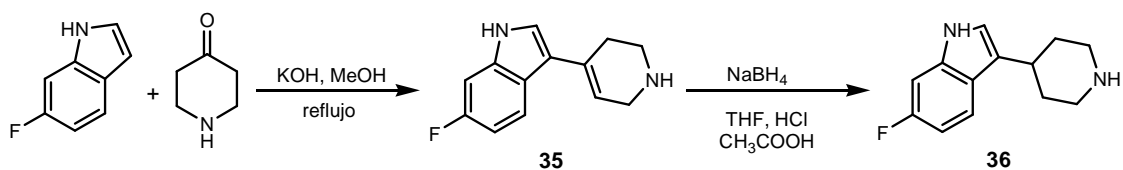
EMIE: m/z = 220 (M^+ , 0,2), 164 (0,1), 138 (0,25).







4.6.3. PREPARACIÓN DE 4-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)PIPERIDINA (36)



Esta ruta sintética se llevó a cabo siguiendo la metodología propuesta por Fonquerna²⁵⁴, Borghese²⁵⁵ y col.

4.6.3.1. 4-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA (35)

A una disolución de KOH (1,10 g; 19,64 mmol) en metanol (9,78 mL) se añadió 6-fluoroindol (0,50 g; 3,69 mmol) e hidrocloreuro monohidratado de 4-piperidona (1,47 g; 9,20 mmol). La mezcla, una vez homogeneizada, se calentó a reflujo durante 12 horas, tras las cuales se dejó que alcanzase temperatura ambiente formándose un precipitado (KCl) que fue eliminado por filtración. El filtrado fue concentrado hasta la tercera parte y se añadió agua hasta que precipitó un sólido que fue recogido por filtración a vacío y lavado con dietil éter. El sólido anaranjado (0,46 g; 58%) recogido fue identificado como la amina **35** por sus datos espectroscópicos, coincidentes con los de la literatura.

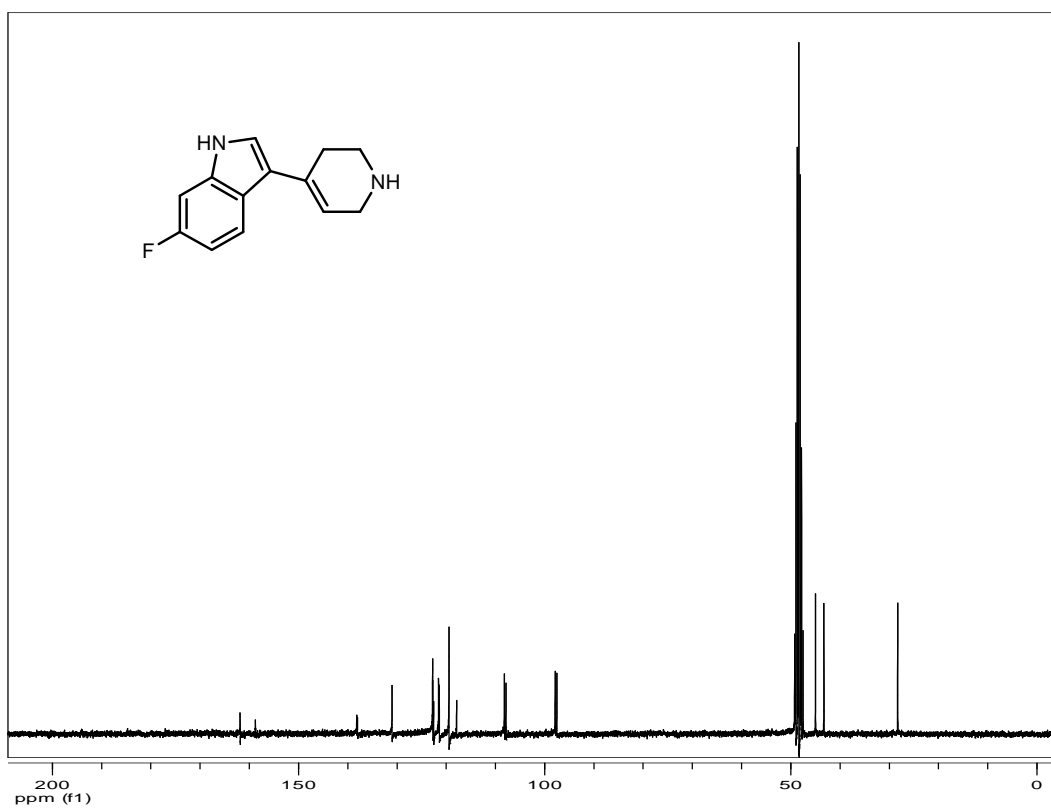
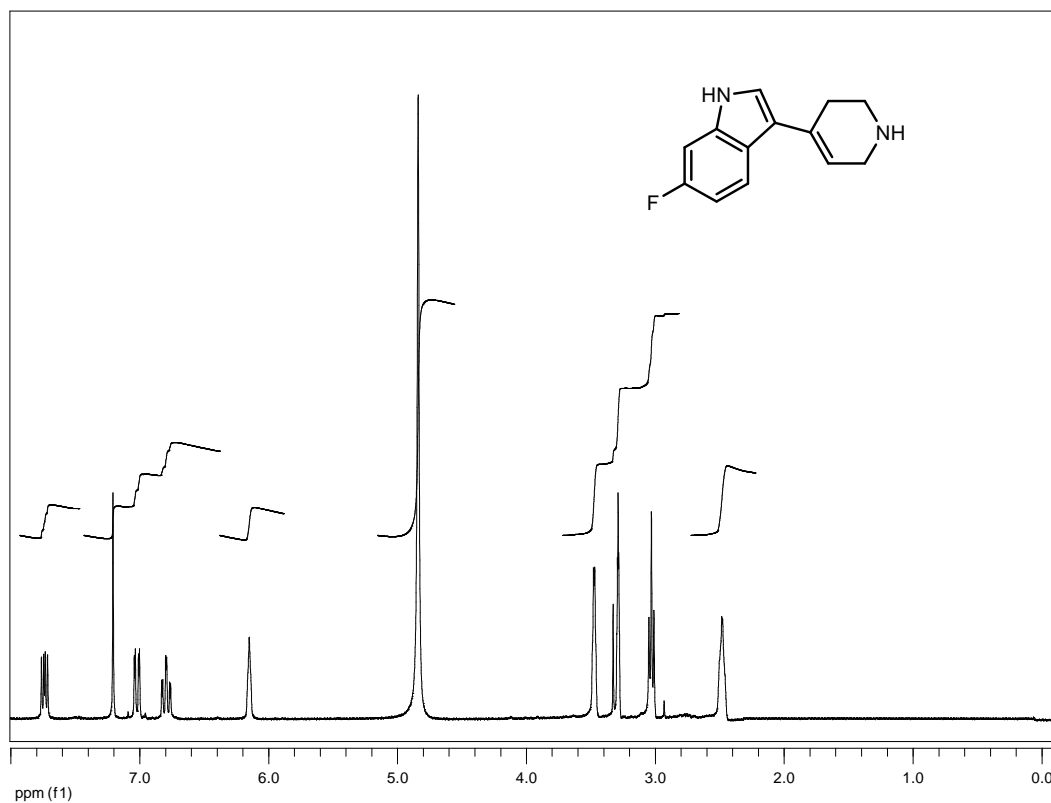
P.F. = 187-188°C (Agua-Metanol, Lit.²⁵⁴: 183-185°C).

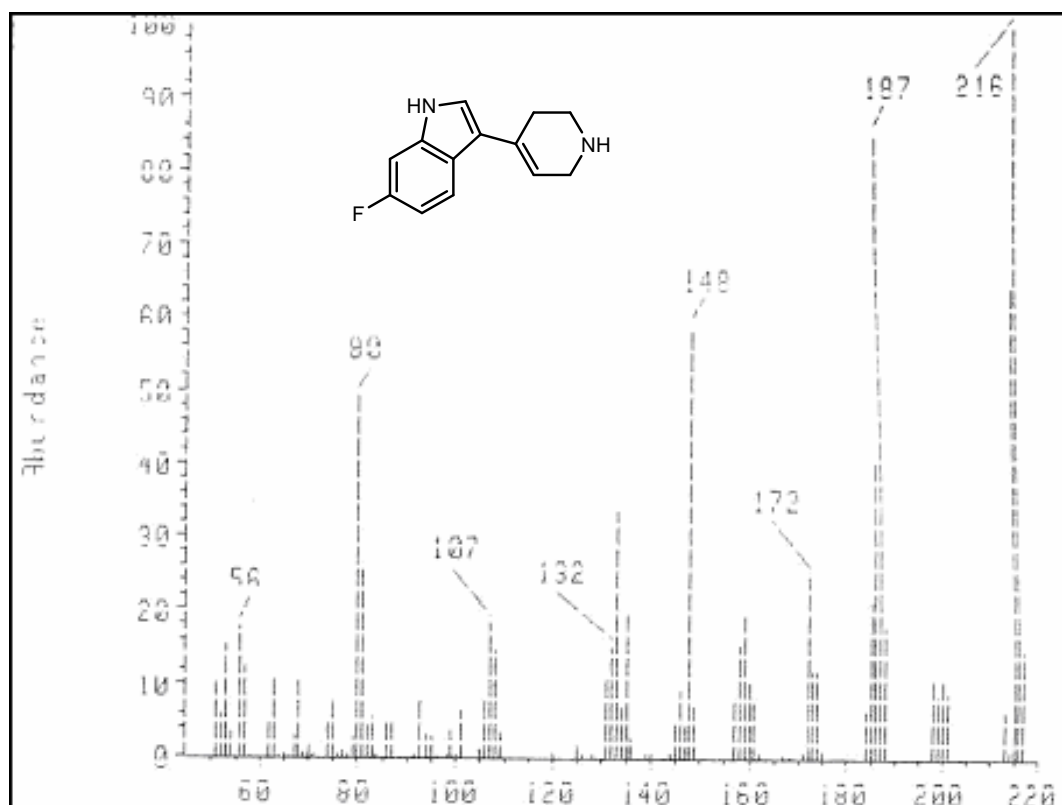
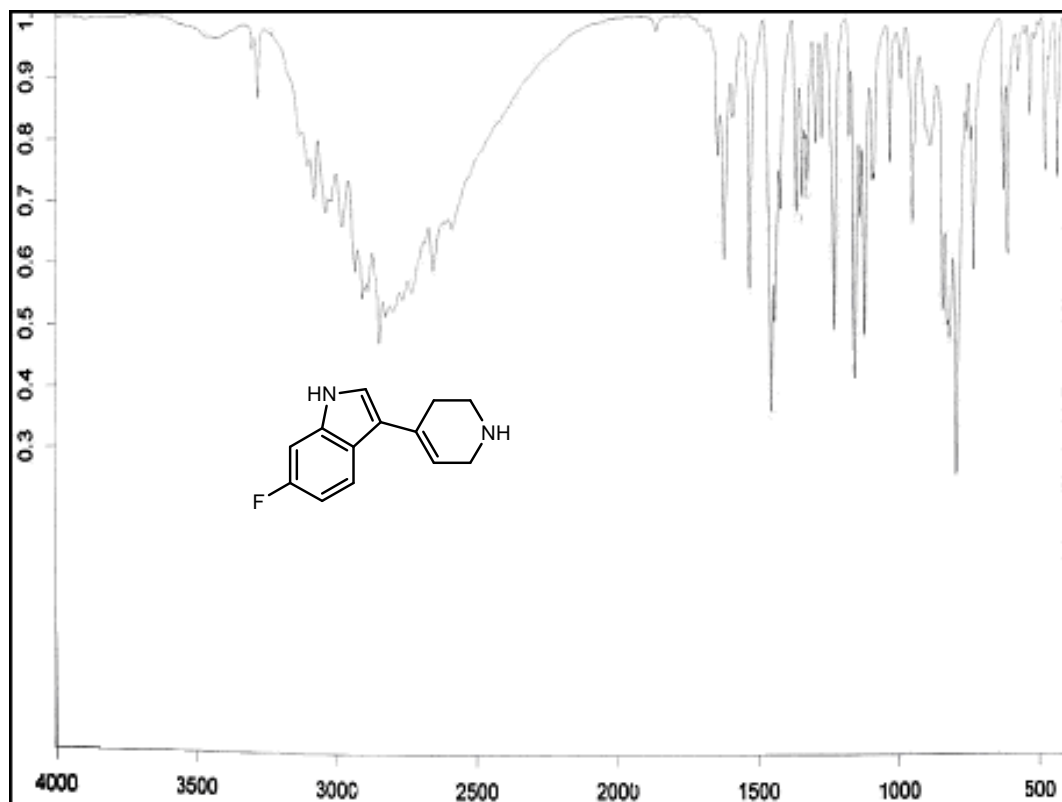
IR (film): ν_{\max} = 2848, 1646, 1622, 1533, 1455, 1230, 1159, 796.

¹H-RMN (MeOD): δ = 7,67 (dd, 1H, J = 8,8, J = 5,4, H₄ indol), 7,14 (s, 1H, H₂ indol), 6,96 (dd, 1H, J = 9,8, J = 2,3, H₇ indol), 6,73 (td, 1H, J = 9,2, J = 2,2, H₅ indol), 6,08 (s, 1H, H₅ tetrahidropiridina), 3,41 (d, 2H, J = 2,6, H₆ tetrahidropiridina), 2,96 (t, 2H, J = 5,8, H₂ tetrahidropiridina), 2,41 (d, 2H, J = 1,2, H₃ tetrahidropiridina).

¹³C-RMN (MeOD): δ = 161,4 (d, J = 236,1, C₆ indol), 139,2 (d, J = 12,3, C_{7a} indol), 132,1 (C₄ tetrahidropiridina), 123,9 (C₂ indol), 123,8 (d, J = 12,3, C_{3a} indol), 122,6 (d, J = 9,6, C₄ indol), 120,6 (C₃ tetrahidropiridina), 119,0 (C₃ indol), 109,1 (d, J = 23,4, C₅ indol), 98,8 (d, J = 25,8, C₇ indol), 48,6 (C₂ tetrahidropiridina), 46,1 (C₆ tetrahidropiridina), 29,4 (C₅ tetrahidropiridina).

EMIE: m/z = 216 (M⁺, 100), 187 (85), 172 (25), 148 (59).





4.6.3.2. 4-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)PIPERIDINA (36)

A una suspensión de NaBH₄ (0,07 g; 1,99 mmol) y el compuesto **35** (0,21 g; 0,99 mmol) en THF anhidro (3 mL), se añadió lentamente ácido acético glacial (0,17 mL; 2,98 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de los 30°C. Una vez añadido, se dejó agitando a temperatura ambiente durante media hora tras lo cual, se adicionó lentamente HCl conc. (0,29 mL) y se dejó otros treinta minutos agitando a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se añadió H₂O (3 mL) y se eliminó el THF a 60°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se basificó con solución acuosa de NaOH al 30% hasta pH>12. Tras 1 hora agitando a temperatura ambiente el precipitado originado fue filtrado, lavado con H₂O y secado bajo presión reducida a 50°C para dar del compuesto **36** (0,15 g; 71%) como un sólido blanco cuyos datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en la bibliografía²⁵⁵.

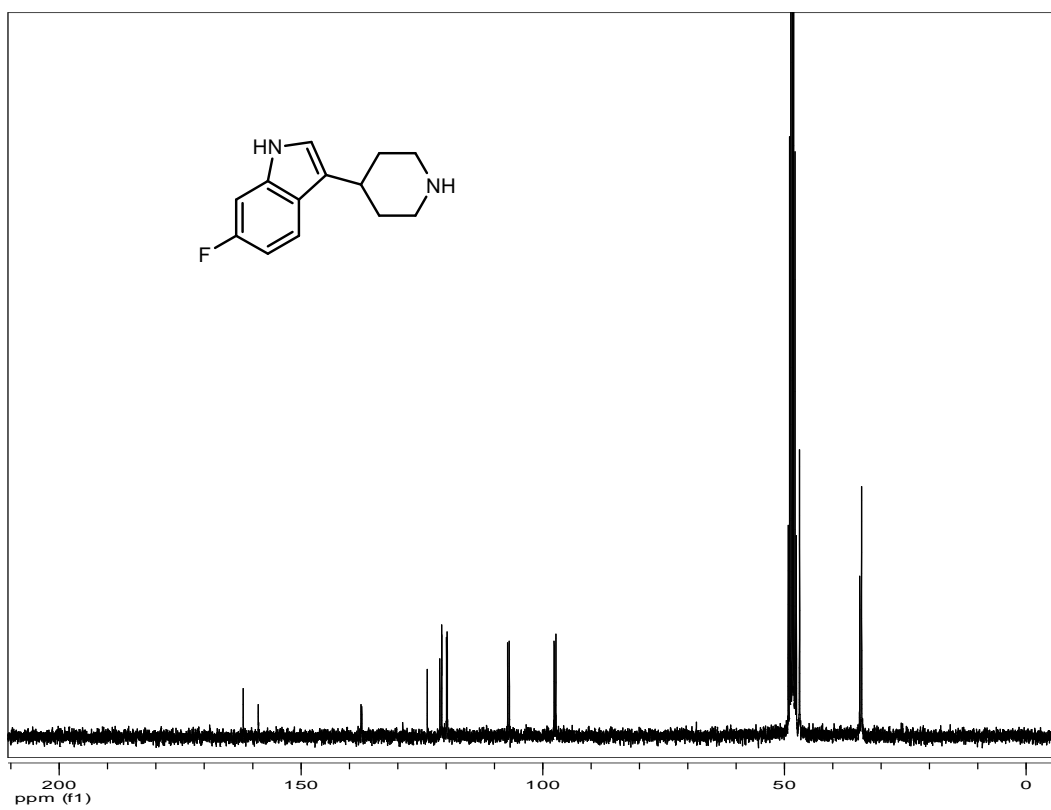
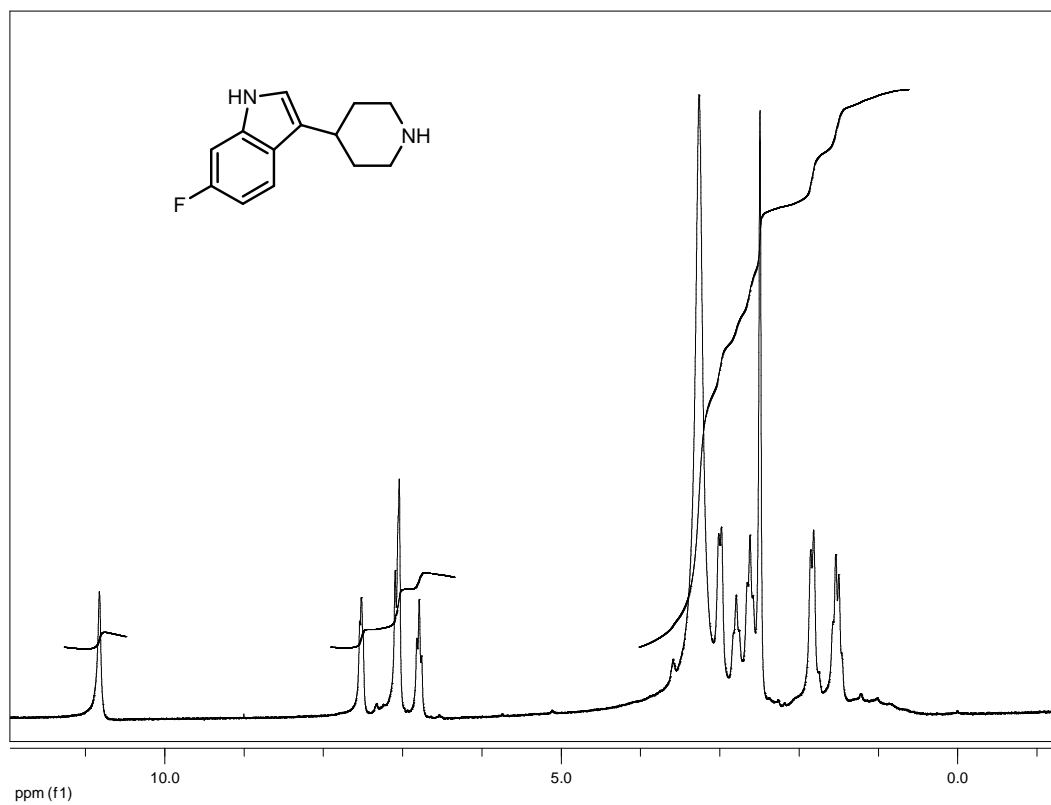
P.F.= 226-227°C.

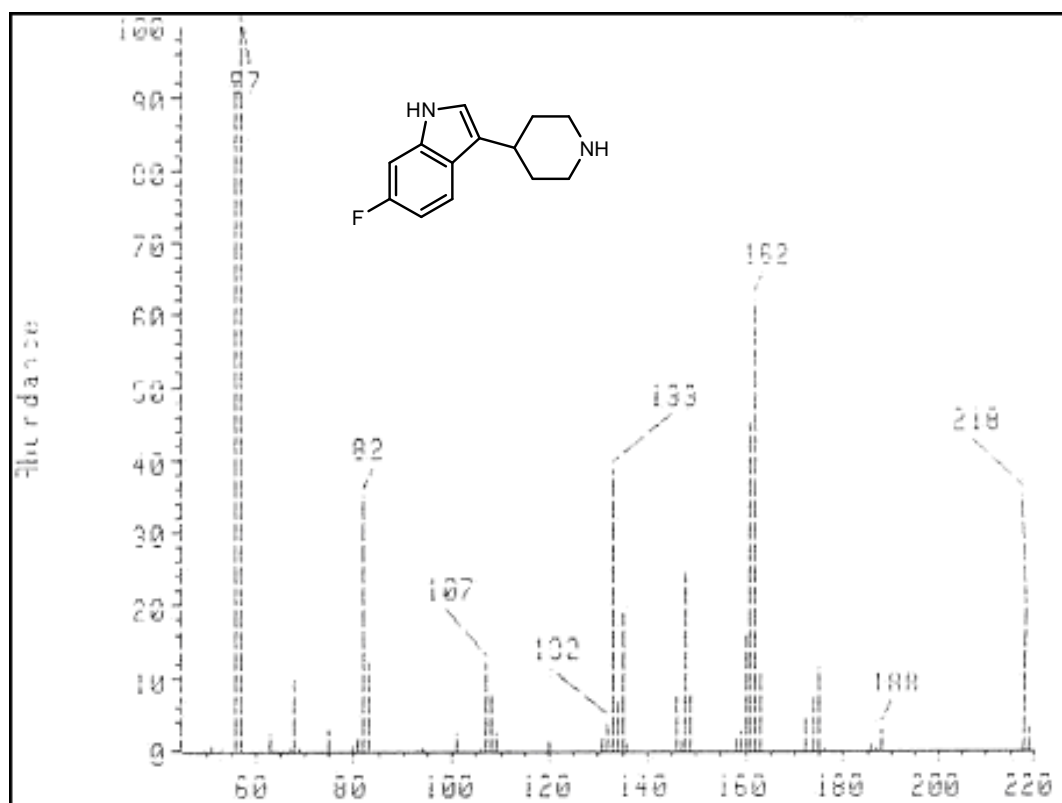
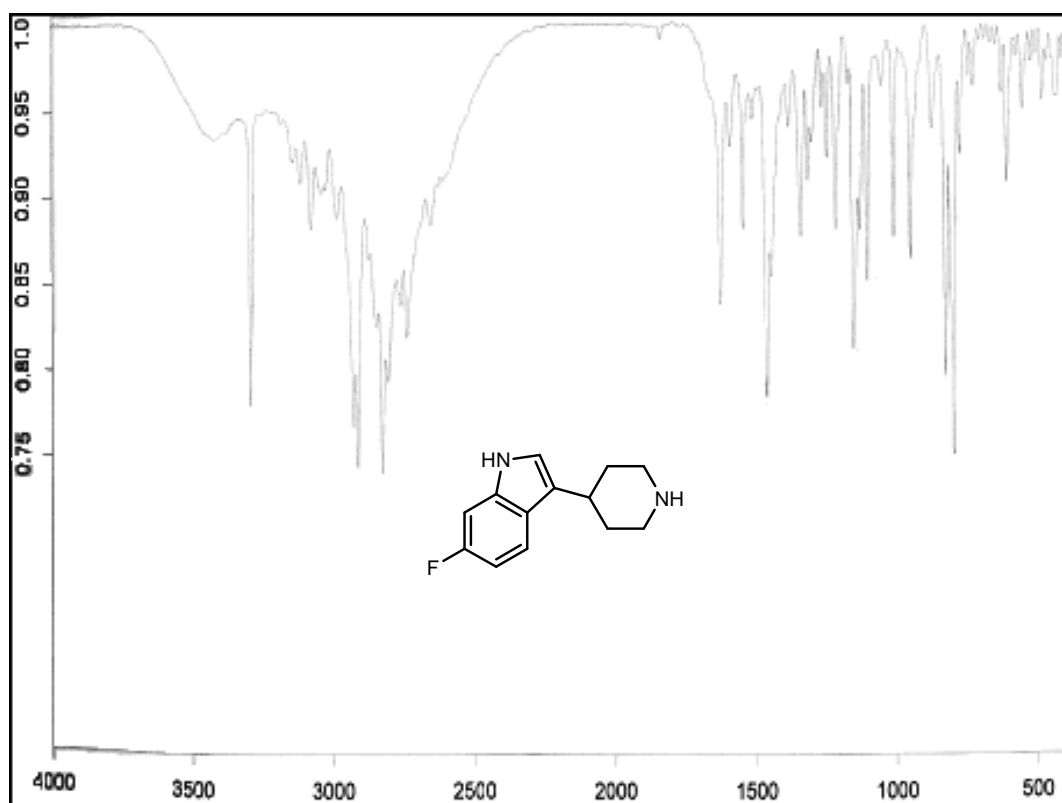
IR (film): ν_{\max} = 3293, 2913, 2827, 1627, 1463, 1155.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ = 10,82 (sa, 1H, -NH), 7,52 (d, 1H, *J* = 6,6, H₄ indol), 7,09-7,04 (m, 2H, H₅ indol+H₇ indol), 6,82-6,76 (m, 1H, H₂ indol), 3,01-2,98 (m, 2H, H₂ pip+H₆ pip), 2,79-2,65 (m, 1H, H₄ pip), 2,62-2,58 (m, 2H, H₂ pip+H₆ pip), 1,85-1,81 (m, 2H, H₃ pip+H₅ pip), 1,54-1,50 (m, 2H, H₃ pip+H₅ pip).

¹³C-RMN (MeOD): δ = 161,5 (d, *J* = 234,9, C₆ indol), 138,6 (d, *J* = 12,2, C_{7a} indol), 125,0 (C_{3a} indol), 122,4 (C₃ indol), 122,1 (C₂ indol), 120,9 (d, *J* = 10,3, C₄ indol), 108,4, 108,0 (*J* = 22,5, C₅ indol), 98,5 (d, *J* = 25,8, C₇ indol), 48,0 (C₂ y C₆ pip), 35,5 (C₄ pip), 35,2 (C₃ y C₅ pip).

EMIE: *m/z* = 218 (M⁺, 35), 188 (3), 162 (52), 148 (24).





5. ANÁLISIS CRISTALOGRÁFICO

6,7-DIHIDRO-3,6,6-TRIMETILBENZO[d]ISOXAZOL-4(5H)-ONA (26)

El estudio cristalográfico por rayos X determinó que la posición de los heteroátomos del compuesto **26** y por tanto del resto de los derivados de la ruta de los bencisoxazoles son en posición uno el oxígeno y en dos el nitrógeno, tal y como se muestra en el siguiente esquema de numeración de los átomos.

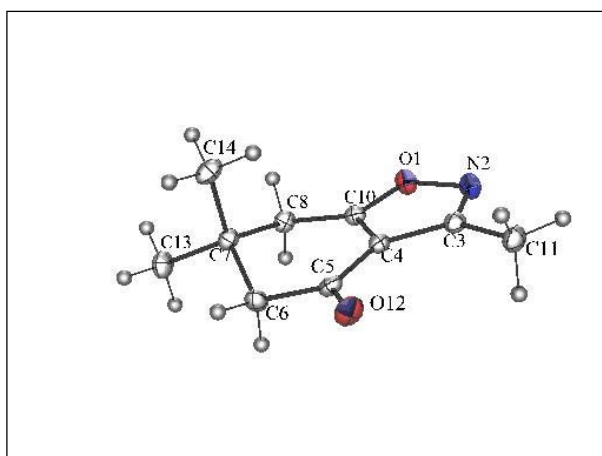


Figura 5.1. Diagrama ORTEP del compuesto **26**.

Este estudio también nos permitió conocer los ángulos de torsión de la molécula:

Torsion angles [°] for **26.**

C(10)-O(1)-N(2)-C(3): -0.61(10)	C(11)-C(3)-C(4)-C(5): -0.66(18)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7): -35.35(12)
O(1)-N(2)-C(3)-C(4): 0.43(11)	C(10)-C(4)-C(5)-O(12): -174.35(10)	C(5)-C(6)-C(7)-C(13): 174.84(9)
O(1)-N(2)-C(3)-C(11): 179.27(8)	C(3)-C(4)-C(5)-O(12): 5.90(18)	C(5)-C(6)-C(7)-C(14): -65.77(11)
N(2)-C(3)-C(4)-C(10): -0.11(11)	C(10)-C(4)-C(5)-C(6): 7.27(13)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8): 55.69(11)
C(11)-C(3)-C(4)-C(10): 179.56(10)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6): -172.48(10)	C(13)-C(7)-C(8)-C(10): -164.67(8)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5): 179.67(10)	O(12)-C(5)-C(6)-C(7): 146.26(10)	C(14)-C(7)-C(8)-C(10): 76.13(10)
C(6)-C(7)-C(8)-C(10): -45.39(11)	C(3)-C(4)-C(10)-O(1): -0.29(11)	C(5)-C(4)-C(10)-C(8): -0.77(15)
N(2)-O(1)-C(10)-C(4): 0.56(11)	C(5)-C(4)-C(10)-O(1): 179.89(8)	C(7)-C(8)-C(10)-O(1): -159.75(9)
N(2)-O(1)-C(10)-C(8): -178.82(8)	C(3)-C(4)-C(10)-C(8): 179.05(9)	C(7)-C(8)-C(10)-C(4): 20.99(14)

El empaquetamiento cristalino viene determinado por enlaces de hidrógeno débiles del tipo C-H...O que dan lugar a una red tridimensional de interacciones entre

moléculas. Las más importantes, basándonos en un criterio geométrico están resumidas en la siguiente tabla:

Bond lengths [Å] for compound **26**

C(3)-C(4)	1.4282(13)	C(6)-H(6A)	0.9900	C(14)-H(14A)	0.9800
C(3)-C(11)	1.4921(13)	C(6)-H(6B)	0.9900	C(14)-H(14B)	0.9800
C(4)-C(10)	1.3602(13)	C(8)-H(8A)	0.9900	C(14)-H(14C)	0.9800
C(4)-C(5)	1.4582(13)	C(8)-H(8B)	0.9900	O(1)-C(10)	1.3393(12)
C(5)-C(6)	1.5136(14)	C(11)-H(11A)	0.9800	O(1)-N(2)	1.4403(11)
C(6)-C(7)	1.5428(13)	C(11)-H(11B)	0.9800	N(2)-C(3)	1.3083(13)
C(7)-C(13)	1.5307(14)	C(11)-H(11C)	0.9800	C(5)-O(12)	1.2220(12)
C(7)-C(14)	1.5315(14)	C(13)-H(13A)	0.9800		
C(7)-C(8)	1.5475(13)	C(13)-H(13B)	0.9800		
C(8)-C(10)	1.4822(13)	C(13)-H(13C)	0.9800		

Angles [°] for compound **26**

C(10)-O(1)-N(2)	108.07(7)	C(13)-C(7)-C(14)	108.87(8)	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(3)-N(2)-O(1)	105.66(8)	C(13)-C(7)-C(6)	108.99(8)	C(3)-C(11)-H(11C)	109.5
N(2)-C(3)-C(4)	111.23(9)	C(14)-C(7)-C(6)	110.15(8)	H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
N(2)-C(3)-C(11)	120.78(9)	C(13)-C(7)-C(8)	108.78(8)	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
C(4)-C(3)-C(11)	127.99(9)	C(14)-C(7)-C(8)	110.06(8)	C(7)-C(13)-H(13A)	109.5
C(10)-C(4)-C(3)	104.76(8)	C(6)-C(7)-C(8)	109.95(8)	C(7)-C(13)-H(13B)	109.5
C(10)-C(4)-C(5)	121.52(9)	C(10)-C(8)-C(7)	109.27(8)	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(3)-C(4)-C(5)	133.72(9)	C(10)-C(8)-H(8A)	109.8	C(7)-C(13)-H(13C)	109.5
O(12)-C(5)-C(4)	123.42(9)	C(7)-C(8)-H(8A)	109.8	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
O(12)-C(5)-C(6)	122.95(9)	C(10)-C(8)-H(8B)	109.8	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(4)-C(5)-C(6)	113.61(8)	C(7)-C(8)-H(8B)	109.8	C(7)-C(14)-H(14A)	109.5
C(5)-C(6)-C(7)	115.31(8)	H(8A)-C(8)-H(8B)	108.3	C(7)-C(14)-H(14B)	109.5
C(5)-C(6)-H(6A)	108.4	O(1)-C(10)-C(4)	110.27(8)	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(7)-C(6)-H(6A)	108.4	O(1)-C(10)-C(8)	122.40(8)	C(7)-C(14)-H(14C)	109.5
C(5)-C(6)-H(6B)	108.4	C(4)-C(10)-C(8)	127.32(9)	H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
C(7)-C(6)-H(6B)	108.4	C(3)-C(11)-H(11A)	109.5	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.5	C(3)-C(11)-H(11B)	109.5		

Crystal data and structure refinement for compound **26**:

Identification code	26	Crystal size	0.36 x 0.33 x 0.27 mm ³
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₃ N O ₂	Theta range for data collection	1.96 to 28.37°
Formula weight	179.21	Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, 0 ≤ k ≤ 27, 0 ≤ l ≤ 9
Temperature	100(2) K	Reflections collected	25608
Wavelength	0.71073 Å	Independent reflections	2392 [R(int) = 0.030]
Crystal system	Monoclinic	Completeness to theta = 28.37°	100.0 %
Space group	P 21/n	Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Unit cell dimensions	a = 6.4774(2) Å α = 90°. b = 20.7879(6) Å β = 91.303(2)°. c = 7.0898(2) Å γ = 90°.		
Volume	954.41(5) Å ³	Max. and min. transmission	0.9769 and 0.9693
Z	4	Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Density (calculated)	1.247 Mg/m ³	Data / restraints / parameters	2392 / 0 / 121
Absorption coefficient	0.087 mm ⁻¹	Goodness-of-fit on F ²	1.048
F(000)	384	Largest diff. peak and hole	0.331 and -0.186 e.Å ⁻³
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0356, wR2 = 0.0892		
R indices (all data)	R1 = 0.0421, wR2 = 0.0927		

6.- FARMACOLOGÍA

6.1.- 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 de dopamina, así como 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} de serotonina, se encuentran recogidos en publicaciones anteriores de nuestro grupo de investigación coordinado con el del Departamento de Farmacología^{150,154}.

Los estudios de fijación a los diferentes receptores se realizaron para todos los compuestos finales sintetizados. Así, para el estudio de fijación a receptores D₂ de dopamina, los ensayos se llevaron a cabo con receptores humanos transfectados en la línea celular de Hamster Chino (Chinese Hamster Ovary, CHO) utilizando como radioligando la [³H]-espiperona.

En el caso de los receptores 5-HT_{2A} humanos, se midieron los valores de afinidad (expresados como el $-\log$ aritmo de su constante de inhibición, pK_i) mediante estudios de competición de la unión del radioligando [³H]-ketanserina a membranas de células CHO transfectadas con el gen que codifica la proteína receptora humana 5-HT_{2A}, y, para el estudio sobre los receptores 5-HT_{2C}, se empleó como radioligando la [³H]-mesulergina, y se midió para todas las aminas su afinidad (expresada como pK_i) por los receptores 5-HT_{2C} humanos transfectados en la línea celular CHO.

6.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las afinidades de los compuestos finales objeto de la presente Memoria, así como la de tres fármacos de referencia sobre los receptores D₂, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} se resumen en la tabla 6.1.

Tabla 6.1: Resultados de los ensayos de unión a receptores [K_i (nM), pK_i o % de desplazamiento a $1\mu\text{M}$]^a

Compuesto	Estructura	D ₂		5-HT _{2A}		5-HT _{2C}	
		K_i (nM)	pK_i	K_i (nM)	pK_i	K_i (nM)	pK_i
16 (QF4104B)		394	6,40	15,79	7,80	>10 ⁵	<5
17 (QF4108B)		111	6,95	2,12	8,67	123	6,91
18 (QF4124B)		1,40%	–	30,3	7,52	110	6,96
19 (QF4128B)		10,93%	–	17,2	7,76	701	6,15
32 (QF4214B)		>10 ⁵	<5	40,6	7,39	>10 ⁵	<5
34 (QF4216B)		66	7,18	9,6	8,02	165	6,78
33 (QF4218B)		121	6,92	21,7	7,66	1011	5,99
45 (QF4414B)		0%	–	126	6,90	7%	–
47 (QF4416B)		185	6,73	5,3	8,27	105	6,98
48 (QF4417B)		12%	–	88	7,05	12%	–

Tabla 6.1 (continuación): Resultados de los ensayos de unión a receptores [K_i (nM), pK_i o % de desplazamiento a $1\mu\text{M}$]^a

Compuesto	Estructura	D ₂		5-HT _{2A}		5-HT _{2C}	
		K_i (nM)	pK_i	K_i (nM)	pK_i	K_i (nM)	pK_i
46 (QF4418B)		16%	–	18	7,74	4%	–
57 (QF4514B)		0%	–	283	6,55	26%	–
60 (QF4516B)		159	6,80	7,5	8,12	113	6,95
59 (QF4517B)		16%	–	40	7,40	213	6,69
58 (QF4518B)		212	6,67	18	7,74	138	6,72
Haloperidol		0,6	9,22	166	6,78	7244	5,14
Clozapina		224	6,65	9,1	8,04	10,5	7,98
Risperidona		6,2	8,21	0,5	9,30	7,4	8,13

^a Todos los valores son medias de dos o tres experimentos

De forma general, podemos afirmar que todos los compuestos sintetizados mostraron una mayor afinidad por el receptor 5-HT_{2A} de serotonina (siendo el rango de valores de pK_i entre 6,55, para **57**, y 8,67, para **17**) que por el receptor 5-HT_{2C} de serotonina y el D₂ de dopamina. Además, en aquellas series en las que se ha introducido, el fragmento fluorindolilpiperidina condujo a los compuestos con mayor afinidad por los tres receptores ensayados. Así, podríamos establecer un orden decreciente de afinidades para las cuatro aminas utilizadas en los receptores ensayados que, con pocas excepciones, se cumple en los compuestos sintetizados: 4-

(6-fluoroindol-3-il)piperidina > 4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidina > 1,2,5,6-tetrahidro-4-(6-fluoroindol-3-il)piridina > 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (figura 6.1)

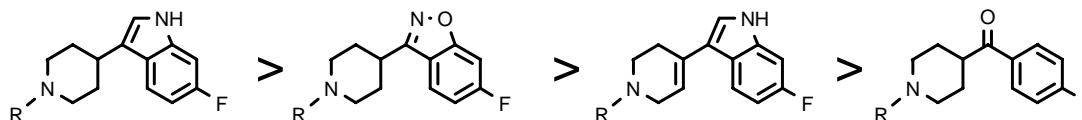
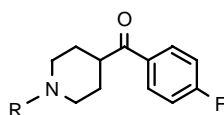


Figura 6.1

Las siguientes tablas nos permiten hacer un análisis comparativo de las distintas series heterocíclicas por la amina que contienen.

Tabla 6.2. Afinidades (pK_i) de los derivados de 4-fluorobenzoilpiperidina por los receptores D_2 de dopamina y $5-HT_{2A}$ y $5-HT_{2C}$ de serotonina



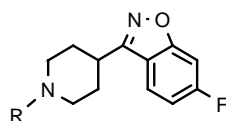
Compuesto	R	pK_i			Índice Meltzer (pK_i 5-HT _{2A} / pK_i D ₂)
		D ₂	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	
16 (QF4104B)		6,40 ± 0,15	7,37 ± 0,22	<5	1,15
18 (QF4124B)		<5	7,52 ± 0,16	6,96 ± 0,18	–
32 (QF4214B)		<5	7,39 ± 0,12	<5	–
45 (QF4414B)		<5	6,90 ± 0,10	<5	–
57 (QF4514B)		<5	6,55 ± 0,20	<5	–

De forma general podemos afirmar que los compuestos portadores de la 4-fluorobenzoilpiperidina (tabla 6.2) presentan baja o nula afinidad por los receptores D₂ de dopamina y 5-HT_{2C} de serotonina, siendo las excepciones los compuestos **16** (pK_i D₂ = 6,40) y **18** (pK_i 5-HT_{2C} = 6,96). El derivado pirazólico **16** es el único de los 5 compuestos ensayados que contiene un grupo dador de puentes de hidrógeno en el sistema heterocíclico, lo que permite suponer la existencia de una interacción con el lugar de unión del receptor D₂ que no se produciría en el resto de compuestos. Ateniéndonos a la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, los compuestos sin afinidad por el receptor D₂ no podrían ser considerados como antipsicóticos potenciales.

Por lo que se refiere a los receptores 5-HT_{2A}, los distintos derivados presentan afinidad moderada por este receptor, con valores de pK_i comprendidos entre 6,55 y 7,52, siendo el derivado *N*-metilpirazólico **18** el compuesto con mayor afinidad de esta serie.

Los compuestos portadores del sistema *bencisoxazolilpiperidina* en general presentan mayor afinidad por los tres receptores estudiados que sus equivalentes que contienen una benzoilpiperidina (tabla 6.3); la única excepción se da en los compuestos pirazólicos *N*-metilados (**18** vs **19**) sobre el receptor 5-HT_{2C} (pK_i 5-HT_{2C} = 6,96 vs 6,15). Por tanto, la interacción del sistema bencisoxazol con el sitio de unión de los receptores debe ser más fuerte que la del sistema benzoílo haciendo que compuestos sin afinidad pasen ahora a tener afinidad por los receptores D₂ (**32** vs **33**; **57** vs **58**) y 5-HT_{2C} (**16** vs **17**; **32** vs **33**; **57** vs **58**).

Al igual que ocurría en la serie de compuestos portadores de 4-fluorobenzoilpiperidina, el compuesto de esta serie con mayor afinidad por los receptores D₂ es el derivado pirazólico (**17**), apoyando la hipótesis de una posible interacción con un aceptor de puentes de hidrógeno en el receptor. Asimismo, si comparamos **17** con su análogo pirrólico **QF0409B** (tabla 6.3) preparado en nuestro grupo de investigación observaremos un perfil de afinidad similar. Además, **17** es el compuesto que posee, entre los cinco sintetizados, la mayor afinidad por los tres receptores estudiados, y desde el punto de vista de su potencial capacidad antipsicótica tendría, en base al índice de Meltzer, un perfil atípico (pK_i 5-HT_{2A} / pK_i D₂ = 1,25). Por otra parte, su perfil de afinidades es similar al mostrado por la clozapina (tabla 6.1).

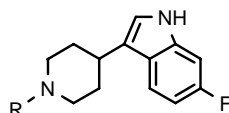
Tabla 6.3. Afinidades (pK_i) de los derivados de 4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidina por los receptores D_2 de dopamina y $5-HT_{2A}$ y $5-HT_{2C}$ de serotonina

Compuesto	R	pK_i			Índice Meltzer (pK_i 5-HT _{2A} / pK_i D ₂)
		D ₂	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	
17 (QF4108B)		6,95 ± 0,06	8,67 ± 0,19	6,91 ± 0,16	1,25
19 (QF4128B)		<5	7,76 ± 0,44	6,15 ± 0,30	–
33 (QF4218B)		6,92 ± 0,30	7,76 ± 0,32	6,13 ± 0,27	1,12
46 (QF4418B)		<5	7,74 ± 0,05	<5	–
58 (QF4518B)		6,67 ± 0,08	7,74 ± 0,20	6,72 ± 0,20	1,16
QF0409B		7,04 ± 0,07	8,37 ± 0,80	6,42 ± 0,02	1,19

Claramente los compuestos portadores de una 4-(6-fluoroindol-3-il)piperidina (tabla 6.4), **34**, **47** y **60**, fueron los que mostraron mayor afinidad por los tres receptores ensayados, mientras que los derivados insaturados **48** y **59**, que contienen una tetrahidropiridina (tabla 6.5), presentan una afinidad menor (en receptores 5-HT_{2A}) o nula (en receptores D₂). La marcada disminución en la afinidad probablemente sea debida a la diferente disposición espacial que adopta el anillo indólico cuando está

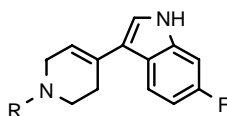
unida a una piperidina o a una tetrahidropiridina, y por tanto diferentes interacciones en el sitio de unión de los receptores estudiados.

Tabla 6.4. Afinidades (pK_i) de los derivados de 4-(6-fluorindol-3-il)piperidina por los receptores D_2 de dopamina y $5-HT_{2A}$ y $5-HT_{2C}$ de serotonina



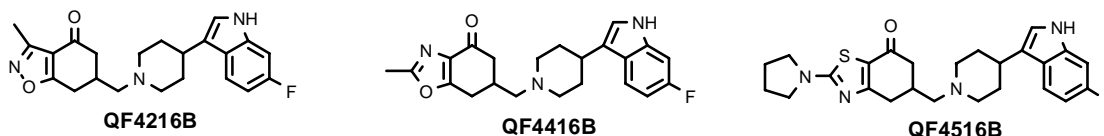
Compuesto	R	pK_i			Índice Meltzer (pK_i $5-HT_{2A}$ / pK_i D_2)
		D_2	$5-HT_{2A}$	$5-HT_{2C}$	
34 (QF4216B)		$7,18 \pm 0,10$	$8,02 \pm 0,09$	$6,78 \pm 0,20$	1,12
47 (QF4416B)		$6,73 \pm 0,20$	$8,27 \pm 0,05$	$6,98 \pm 0,20$	1,23
60 (QF4516B)		$6,80 \pm 0,10$	$8,12 \pm 0,09$	$6,95 \pm 0,20$	1,19

Tabla 6.5. Afinidades (pK_i) de los derivados de 4-(6-fluorindol-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridina por los receptores D_2 de dopamina y $5-HT_{2A}$ y $5-HT_{2C}$ de serotonina

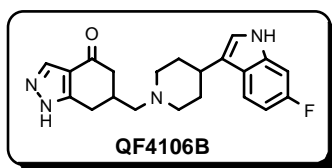


Compuesto	R	pK_i			Índice Meltzer (pK_i $5-HT_{2A}$ / pK_i D_2)
		D_2	$5-HT_{2A}$	$5-HT_{2C}$	
48 (QF4417B)		<5	$7,05 \pm 0,10$	<5	—
59 (QF4517B)		<5	$7,40 \pm 0,09$	$6,69 \pm 0,20$	—

Los derivados indolilpiperidínicos **34 (QF4216B)**, **47 (QF4416B)** y **60 (QF4516B)** presentan, además, un índice de Meltzer predictivo de perfil atípico, por lo que son compuestos candidatos a un estudio farmacológico más profundo para determinar su perfil de afinidades en otros receptores, así como ensayos farmacológicos *in vivo* para determinar su potencial antipsicótico y la inducción de posibles efectos extrapiramidales.



Los buenos resultados mostrados en los ensayos de *binding* por los derivados indolilpiperidínicos así como la tendencia a afinidades más altas mostrada por los derivados de pirazol (especialmente en receptores D₂ y 5-HT_{2A}) apuntan a la necesidad de combinar ambos fragmentos en una nueva molécula (cuyo código sería **QF4106B**), que será objeto de futuras síntesis en nuestro Laboratorio.



Del estudio de los resultados de los nuevos compuestos en cada uno de los tres receptores (tablas 6.6 a 6.8) pueden extraerse conclusiones similares:

- Los ensayos de afinidad por el **receptor D₂** de dopamina (tabla 6.6) muestran que los compuestos con mayor afinidad son los portadores del sistema indolilpiperidínico seguidos de los que contienen el fragmento bencisoxazolilpiperidínico. Por lo que respecta al heterociclo fusionado a la ciclohexanona, el isoxazol conduce a los compuestos con mayor afinidad.
- Para el **receptor 5-HT_{2A}** (tabla 6.7), parece observarse la misma tendencia en el fragmento piperidínico que en los receptores de dopamina: indolil > bencisoxazolil > benzoil. Respecto a la parte heterociclo fusionado, los datos disponibles muestran una mayor afinidad en los derivados pirazólicos. Nuevamente, resultará de interés disponer del compuesto **QF4106B** para corroborar estos datos. Por otra parte, en

la serie tiazólica, la presencia de una amina voluminosa como la pirrolidina no parece tener gran influencia en la afinidad por este receptor.

- Finalmente, por lo que respecta al **receptor 5-HT_{2c}** (tabla 6.8), la capacidad de fijación al receptor de los nuevos compuestos es variable, y resulta difícil fijar un orden de afinidades respecto tanto a la fracción piperidínica como al anillo heterocíclico que se fusiona a la ciclohexanona. En definitiva, la presencia de una determinada piperidina 4-sustituida o de un heterociclo en concreto no asegura que el compuesto vaya a presentar afinidad por este receptor.

Tabla 6.6. Resultados de los ensayos de afinidad por el **receptor D₂**

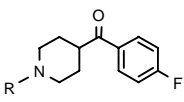
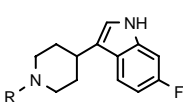
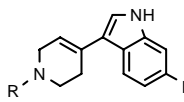
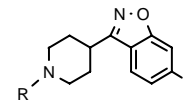
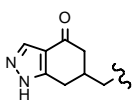
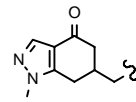
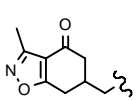
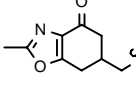
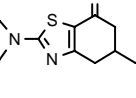
				
	16 (QF4104B) 6,40 ± 0,15	–	–	17 (QF4108B) 6,95 ± 0,06
	18 (QF4124B) <5	–	–	19 (QF4128B) <5
	32 (QF4214B) <5	34 (QF4216B) 7,18 ± 0,10	–	33 (QF4218B) 6,92 ± 0,30
	45 (QF4414B) <5	47 (QF4416B) 6,73 ± 0,20	48 (QF4417B) <5	46 (QF4418B) <5
	57 (QF4514B) <5	60 (QF4516B) 6,80 ± 0,10	59 (QF4517B) <5	58 (QF4518B) 6,67 ± 0,08

Tabla 6.7. Resultados de los ensayos de afinidad por el receptor 5-HT_{2A}

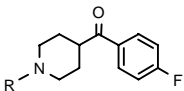
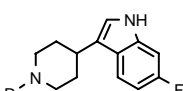
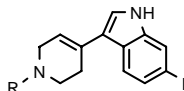
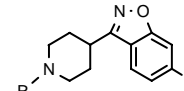
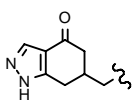
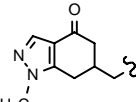
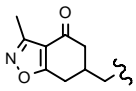
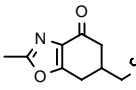
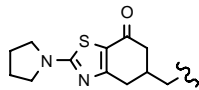
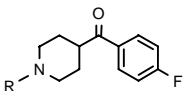
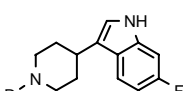
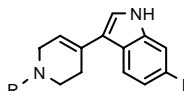
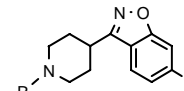
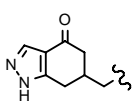
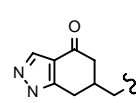
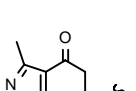
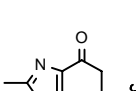
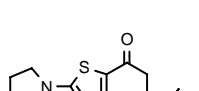
				
	16 (QF4104B) 7,37 ± 0,22	-	-	17 (QF4108B) 8,67 ± 0,19
	18 (QF4124B) 7,52 ± 0,16	-	-	19 (QF4128B) 7,76 ± 0,44
	32 (QF4214B) 7,39 ± 0,12	34 (QF4216B) 8,02 ± 0,09	-	33 (QF4218B) 7,76 ± 0,32
	45 (QF4414B) 6,90 ± 0,10	47 (QF4416B) 8,27 ± 0,05	48 (QF4417B) 7,05 ± 0,10	46 (QF4418B) 7,74 ± 0,05
	57 (QF4514B) 6,55 ± 0,20	60 (QF4516B) 8,12 ± 0,09	59 (QF4517B) 7,40 ± 0,09	58 (QF4518B) 7,74 ± 0,20

Tabla 6.8. Resultados de los ensayos de afinidad por el receptor 5-HT_{2C}

				
	16 (QF4104B) <5	-	-	17 (QF4108B) 6,91 ± 0,16
	18 (QF4124B) 6,96 ± 0,18	-	-	19 (QF4128B) 6,15 ± 0,30
	32 (QF4214B) <5	34 (QF4216B) 6,78 ± 0,20	-	33 (QF4218B) 6,13 ± 0,27
	45 (QF4414B) <5	47 (QF4416B) 6,98 ± 0,20	48 (QF4417B) <5	46 (QF4418B) <5
	57 (QF4514B) <5	60 (QF4516B) 6,95 ± 0,20	59 (QF4517B) 6,69 ± 0,20	58 (QF4518B) 6,72 ± 0,20

Los datos farmacológicos aquí presentados, obtenidos en el grupo de investigación de la Dra. María Isabel Loza, pueden considerarse como preliminares en cuanto a su predicción de efecto antipsicótico, pero sólo una evaluación farmacológica en modelos animales podrá darnos una idea más aproximada de su potencialidad. Para esta evaluación *in vivo*, serán seleccionados aquellos compuestos que muestren afinidad por los receptores D₂ ($pK_i > 6$) y 5-HT_{2A} ($pK_i > 8$): **17** (QF4108B), **34** (QF4216B), **47** (QF4416B) y **60** (QF4516B).

Por otra parte, el presente estudio nos ha permitido avanzar en el conocimiento de los requisitos estructurales necesarios para la interacción de esta familia de aminobutirofenonas conformacionalmente restringidas por los receptores aquí evaluados, tarea que en colaboración con el grupo de los Profesores F. Sanz y M. Pastor de la Universidad Pompeu Fabra llevamos realizando fructíferamente desde hace varios años.

Por último, algunas de las moléculas obtenidas en el presente Trabajo podrían tener utilidad como herramientas farmacológicas para un mejor conocimiento del sitio de unión de los receptores D₂, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, o de su respuesta funcional, y por lo tanto contribuir al desarrollo de esta interesante área de investigación.

7.- CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se ha puesto a punto una ruta sintética para la obtención de diferentes análogos butirofenónicos de conformación restringida portadores de anillos de pirazol, isoxazol, oxazol y tiazol utilizando como precursor la 5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**1**).
2. La funcionalización del grupo metileno de la posición 2 del precursor **1** para la posterior ciclocondensación y formación de los distintos sistema heterocíclicos se llevó a cabo con éxito en todos los casos con rendimientos entre 74 y 95%:
 - 2.1. La 2-[(dimetilamino)metilen]-5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**6**) se obtuvo por condensación de la dicetona **1** con DMFDMA a reflujo durante 3 horas con un 95% de rendimiento.
 - 2.2. La 2-acetil-3-hidroxi-5-(metoximetil)-2-ciclohexenona (**27**) se preparó con un 74% de rendimiento mediante una reacción de C-acilación de la dicetona **1** con anhídrido acético y trietilamina en presencia de DMAP a temperatura ambiente durante 24 horas.
 - 2.3. La obtención de la 2-diazo-5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**40**) como precursor del anillo oxazólico se logró, en un 80% de rendimiento, al agitar una disolución del compuesto **1**, tosíl azida y trietilamina en diclorometano durante 15 horas a temperatura ambiente.
 - 2.4. La bromación de la dimedona con KBr y CuBr₂ en agua condujo con un 81% de rendimiento a la 2-bromo-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (**49**).
3. La formación del anillo de cinco miembros fusionado al sistema de ciclohexanona sustituida se logró por reacción de los diferentes derivados funcionalizados en posición 2 con un fragmento que aportó los heteroátomos del sistema heterocíclico generado. De manera pormenorizada:
 - 3.1. El anillo pirazólico se obtuvo al someter a la enamínodiona **6** a una adición de Michael seguida de ciclodeshidratación, de manera que al hacer reaccionar **6** con hidrocloreuro de hidrazina y NaOH 2N a reflujo durante 4 horas, obtuvimos la 6,7-dihidro-6-(metoximetil)-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**7**) en un 70%. De igual forma, utilizando metilhidrazina como

reactivo en lugar de hidrazina, se preparó la 6,7-dihidro-6-(metoximetil)-1-metil-1*H*-indazol-4(5*H*)-ona (**8**) en un 70% de rendimiento.

- 3.2. La 6,7-dihidro-3-metil-6-(metoximetil)-1,2-bencisoxazol-4(5*H*)-ona (**29**) se sintetizó haciendo reaccionar la tricetona **27** con clorhidrato de hidroxilamina y potasa en metanol durante 48 horas a temperatura ambiente con un 71% de rendimiento.
- 3.3. La ciclocondensación de la diazodicetona **40** con acetonitrilo se llevó a cabo utilizando acetato de rodio(II) como catalizador a 60°C durante 6,5 horas, rindiendo en un 60% la 6,7-dihidro-2-metil-6-(metoximetil)-benzoxazol-4(5*H*)-ona (**41**).
- 3.4. La obtención del anillo tiazólico se llevó a cabo por ciclocondensación tanto a partir de la 2-bromodimedona, como en un proceso *one-pot* a partir de dimedona. Así, si a una disolución de tiourea en EtOH al 95% añadíamos 2-bromodimedona y piperidina como catalizador obteníamos la 2-amino-5,6-dihidro-5,5-dimetilbenzotiazol-7(4*H*)-ona (**50**) con un 54% de rendimiento. Por otro lado, calentando a reflujo una disolución de dimedona, tiourea, NBS y peróxido de benzoílo como catalizador, en benceno, se obtuvo el compuesto **50** en un 85% de rendimiento, revelándose este procedimiento *one-pot* como el más adecuado para la obtención del sistema benzotiazólico.

Por ello, procedimos a la preparación de la 2-amino-5,6-dihidro-5-(metoximetil)benzotiazol-7(4*H*)-ona (**52**) a partir de la ciclohexanodiona **1**, tiourea, NBS y peróxido de benzoílo (catalítico) por calefacción en benceno a reflujo, rindiendo **52** en un 70%.

4. La *N,N*-dialquilación del aminotiazol **52** se llevó a cabo haciéndolo reaccionar con 1,4-dibromobutano y NaOH 30% en acetona a reflujo durante 7 horas. Así, se obtuvo la 5,6-dihidro-5-(metoximetil)-2-(pirrolidin-1-il)benzotiazol-7(4*H*)-ona (**54**) en un 70% de rendimiento.
5. Para la preparación de los alcoholes **9**, **10**, **30**, **42** y **55**, la hidrólisis ácida de los éteres metílicos se realizó utilizando BBr₃ a baja temperatura como agente de desmetilación, alcanzándose rendimientos entre el 40 y el 91%, según el sustrato.

En algunos de estos procesos la utilización de un exceso de BBr_3 condujo a la obtención de los correspondientes derivados bromados, siempre en rendimientos inferiores al 15%.

6. La transformación del hidroxilo de **9**, **10**, **30**, **42** y **55** en un buen grupo saliente se realizó mediante reacción con cloruro de tosilo en piridina anhidra a temperatura ambiente, aislándose los tosيلات **14**, **15**, **31**, **44** y **56**, respectivamente, con rendimientos del 50 al 71%.
7. Para la preparación de las aminas finales se emplearon cuatro piperazinas 4-sustituidas: **22**, **23**, **35** y **36**, compuestos preparados por procedimientos descritos en la literatura y puestos a punto en nuestro Grupo de Investigación. La reacción de sustitución nucleofílica del grupo tosilo de los compuestos **14**, **15**, **31**, **44** y **56** por las diferentes aminas se llevó a cabo haciendo reaccionar una disolución del tosionato con la amina correspondiente en benceno o acetonitrilo a temperatura de reflujo, obteniéndose los compuestos finales **16-19**, **32-34**, **45-47** y **57-60** con rendimientos entre un 20% y un 50%.

La amina **48** se obtuvo por reacción de la 6-(bromometil)-6,7-dihidro-2-metil benzoxazol-4(5*H*)-ona (**43**) con 6-fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol (**35**), con un rendimiento del 10%.

8. Todas las aminas finales fueron evaluadas farmacológicamente *in vitro* para determinar su unión a receptores de dopamina D_2 y de serotonina $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ y $5\text{-HT}_{2\text{C}}$, en ensayos de competición con radioligandos sobre receptores humanos transfectados en la línea celular CHO. De los resultados de estos ensayos pueden extraerse de forma preliminar las siguientes conclusiones:

De forma general, podemos afirmar que todos los compuestos sintetizados mostraron una mayor afinidad por el receptor $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ de serotonina que por el receptor $5\text{-HT}_{2\text{C}}$ de serotonina y el D_2 de dopamina.

Se estableció un orden decreciente de afinidades para las cuatro aminas utilizadas en los receptores ensayados que, con pocas excepciones, se cumple en los compuestos sintetizados: 4-(6-fluoroindol-3-il)piperidina > 4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidina > 1,2,5,6-tetrahidro-4-(6-fluoroindol-3-il)piridina > 4-(4-fluorobenzoil)piperidina.

Todos los compuestos sintetizados, a excepción del derivado **57**, mostraron mayor afinidad $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ que el haloperidol ($\text{p}K_i = 6,78$).

Los compuestos **34**, **47** y **60**, portadores de una 4-(fluoroindolil)piperidina, mostraron una afinidad por el receptor de serotonina 5-HT_{2A} similar al de la clozapina ($pK_i = 8,04$). El derivado benzisoxazolilpiperidínico **17**, con un $pK_i = 8,67$, fue el compuesto con mayor afinidad por este receptor.

Los compuestos **32**, **45**, **46**, **48** y **57** presentaron afinidad solamente por el receptor 5-HT_{2A} por lo que podría resultar de interés explorar su selectividad.

Los derivados *N*-metil indazólicos **18** y **19** y el derivado tiazólico **59** mostraron afinidad por los dos subtipos ensayados del receptor de serotonina, pero no por el de dopamina D₂.

Desde el punto de vista de su potencial actividad antipsicótica, los compuestos de mayor interés son **17**, **34**, **47** y **60** al presentar las afinidades D₂ y 5-HT_{2A} más elevadas y un *índice de Meltzer* predictivo de un comportamiento atípico.