



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 631**

51 Int. Cl.:
C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06732069 .7**

96 Fecha de presentación : **12.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1869025**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

54 Título: **Benzotiofenos con piperazín sustituido para el tratamiento de enfermedades mentales.**

30 Prioridad: **14.04.2005 JP 2005-116698**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.05.2011

73 Titular/es: **OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
9, Kanda-Tsukasacho 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP

72 Inventor/es: **Yamashita, Hiroshi;**
Matsubara, Jun;
Oshima, Kunio;
Kuroda, Hideaki;
Ito, Nobuaki;
Miyamura, Shin;
Shimizu, Satoshi;
Tanaka, Tatsuyoshi y
Takahashi, Haruka

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 358 631 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

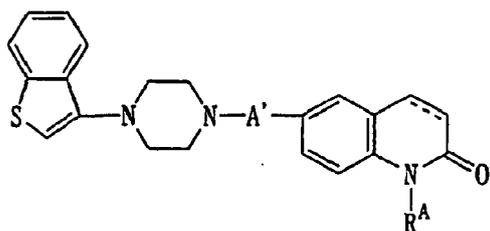
CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico novedoso.

TÉCNICA ANTERIOR

5 Puesto que el factor causal de la esquizofrenia así como del trastorno bipolar, los trastornos del estado de ánimo y los trastornos emocionales es heterogéneo, es deseable que un fármaco tenga efectos farmacológicos múltiples para desarrollar un amplio espectro de tratamiento.

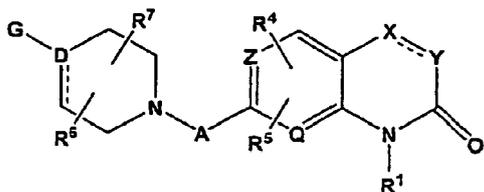
El documento WO2004/026864A1 describe que un derivado de carboestirilo representado por la fórmula general:



10 (donde A' representa $-(CH_2)_mCH_2-$, $-(CH_2)_mO-$, etc.; m representa un número entero de 1 a 4; y R^A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, etc.) tiene actividad antagonista del receptor D_2 y actividad antagonista del receptor $2A$ de serotonina ($5-HT_{2A}$) y es eficaz para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos del sistema nervioso central).

15 No obstante, no hay descripción en el documento WO2004/026864A1 de que los derivados de carboestirilo descritos en el documento tengan actividad agonista parcial del receptor D_2 , actividad antagonista del receptor $5-HT_{2A}$, actividad antagonista del receptor α_1 y actividad inhibidora de la absorción de serotonina y tengan un amplio espectro de tratamiento.

20 El documento WO 2005/019215 A1 describe los compuestos representados por la siguiente fórmula:



25 (donde A es $-(CH_2)_mCH_2-$, $-(CH_2)_mO-$ o similares; m es un número entero de 2 a 5; D es N, C o similares; Z y Q son independientemente N, C o CH, siempre que al menos uno de Z y Q sea N; X e Y son independientemente C, N o similares, y el enlace entre X e Y es un enlace sencillo o doble; R^1 es hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_3) o similares; cada uno de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representa hidrógeno, un grupo alquilo o similares; y G representa un grupo de un compuesto monocíclico o bicíclico), que se une a los receptores de dopamina D_2 . El documento WO 2005/019215 A1 ilustra que algunos compuestos descritos allí tienen actividad como agonistas parciales de los receptores D_2 o actividad como antagonistas de receptores D_2 , y pueden ser eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia y otras

enfermedades del sistema nervioso central.

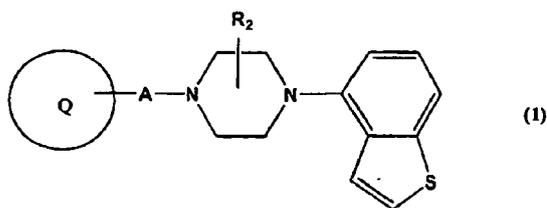
No obstante, el documento WO 2005/019215 A1 no describe específicamente los compuestos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCÓN

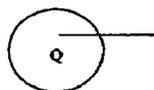
5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco antipsicótico que tenga un espectro de tratamiento más amplio, menos efectos secundarios y tolerabilidad y seguridad excelentes en comparación con los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos bien conocidos.

10 Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensivos sobre el problema anteriormente descrito y consecuentemente han tenido éxito al sintetizar un compuesto novedoso que tiene actividad agonística parcial del receptor D₂ de dopamina (actividad agonística parcial del receptor D₂ de dopamina), actividad antagonista del receptor 5-HT_{2A} de serotonina (actividad antagonista del receptor 5-HT_{2A}) y actividad antagonista del receptor α₁ de adrenalina (actividad antagonista del receptor α₁) y adicionalmente tiene un efecto inhibidor de la absorción de serotonina (o efecto inhibidor de la reabsorción de serotonina) juntos además de estos efectos. La presente invención se ha completado basándose en este descubrimiento.

15 La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1):

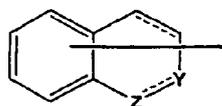


[donde el anillo Q representado por



20

representa



(donde



25

representa -NH-CH₂-, -N=CH-, -CH₂-NH- o -CH=N-; y el enlace carbono-carbono



entre la posición 3 y la posición 4 del esqueleto heterocíclico que contiene Z e Y representa un enlace sencillo o un enlace doble);

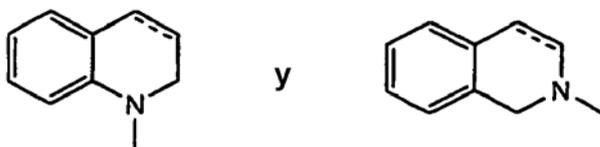
30 el anillo Q puede tener al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo arilo, un grupo arilalquilo C₁-C₆, un grupo arilalcoxi C₁-C₆, un

grupo arilcarbonilo, un grupo alquenil(C₂-C₆)oxi, un grupo alcanilo, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo, un grupo heteromonocíclico de 3 a 8 miembros saturado que contiene de un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno y un grupo oxo;

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

A representa -O-A₁- (donde A₁ representa un grupo alquileo que puede estar sustituido con un grupo hidroxil (donde el grupo alquileo puede contener un átomo de oxígeno) o un grupo alquenileno C₂-C₆) o un grupo alquileo C₂-C₆;

siempre que cuando A representa un grupo alquileo C₂-C₆, el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:

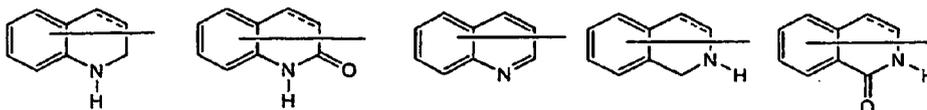


(donde el enlace carbono-carbono

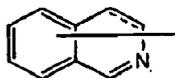


representa un enlace sencillo o un enlace doble)] o una de sus sales.

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1), donde el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



y



(donde el enlace carbono-carbono



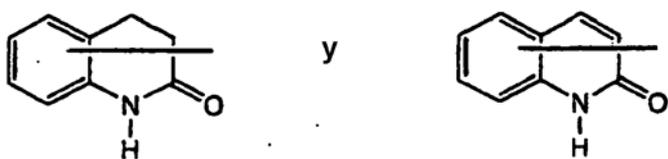
entre la posición 3 y la posición 4 del esqueleto heterocíclico bicíclico representa un enlace sencillo o un enlace doble);

el anillo Q puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo C₁-C₆, un grupo naftilalquilo C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo naftilalcoxi C₁-C₆, un grupo benzoilo, un grupo alquenil(C₁-C₆)oxi, un

grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo y un grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros saturado que contiene un grupo alquilo sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno; y

A representa -O-A₁- (donde A₁ representa un grupo alquilenno C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo hidroxil (donde el grupo alquilenno puede contener un átomo de oxígeno)), o una de sus sales.

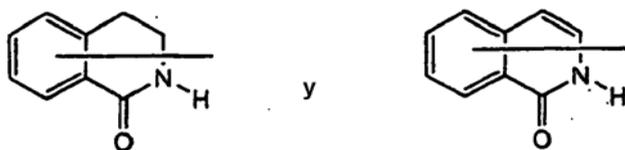
La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1), donde el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



el anillo Q puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo C₁-C₆, un grupo naftilalquilo C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo naftilalcoxi C₁-C₆, un grupo benzoilo, un grupo alquenil(C₂-C₆)oxi, un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo fenilo, un grupo tienilo y un grupo pirrolidinilalquilo C₁-C₆; y

A representa -O-A₁- (donde A₁ representa un grupo alquilenno C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo hidroxil (donde el grupo alquilenno puede contener un átomo de oxígeno)), o una de sus sales.

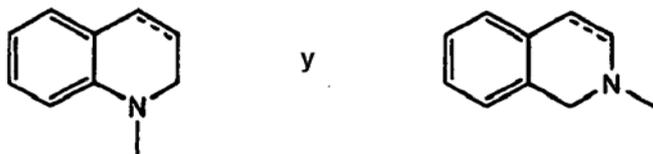
La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1), donde el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



(el anillo Q puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo C₁-C₆, un grupo naftilalquilo C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo naftilalcoxi C₁-C₆, un grupo benzoilo, un grupo alquenil(C₂-C₆)oxi, un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil(C₃-

C₈)alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo inferior que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo y un grupo pirrolidinilalquilo C₁-C₆) o una de sus sales.

5 La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1), donde el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



(donde el enlace carbono-carbono



10 entre la posición 3 y la posición 4 del esqueleto heterocíclico bicíclico anteriormente mencionado representa un enlace sencillo o un enlace doble);

el anillo Q puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₁-C₆, un grupo hidroxí, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo C₁-C₆, un grupo naftilalquilo C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo naftilalcoxi C₁-C₆, un grupo benzoilo, un grupo alquenil(C₂-C₆)oxi, un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo, un grupo pirrolidinilalquilo C₁-C₆ y un grupo oxo; y

A representa un grupo alquileo C₂-C₆, o una de sus sales.

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1), donde el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



25 (donde el enlace carbono-carbono



entre la posición 3 y la posición 4 del esqueleto heterocíclico bicíclico anteriormente mencionado representa un enlace sencillo o un enlace doble);

el anillo Q puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxí, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo C₁-C₆, un grupo naftilalquilo C₁-C₆,

un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo naftilalcoxi C₁-C₆, un grupo benzoilo, un grupo alquencil(C₂-C₆)oxi, un grupo alcanoil C₁-C₆, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanoil C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo y un grupo pirrolidinilalquilo C₁-C₆, o una de sus sales.

Entre los compuestos heterocíclicos o sus sales representados por la fórmula (1), los compuestos preferibles incluyen un compuesto o una de sus sales seleccionados entre:

(1) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona,

(2) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)propoxi]-1H-quinolin-2-ona,

(3) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)propoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona,

(4) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona,

(5) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)butoxi]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y

(6) 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)propoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona; o una de sus sales.

Además, entre los compuestos heterocíclicos o sus sales representados mediante la fórmula (1), los compuestos preferibles incluyen un compuesto o una de sus sales seleccionados entre:

(1) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)propoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

(2) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,

(3) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)butoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,

(4) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)butoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,

(5) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona y

(6) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-

il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona; o una de sus sales.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto heterocíclico representado mediante la fórmula (1) o una de sus sales como ingrediente activo mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede utilizar eficazmente para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema

nervioso central.

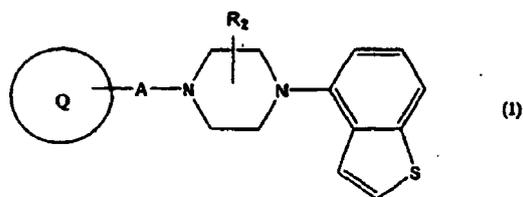
La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede utilizar como una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en esquizofrenia; esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; 5 trastornos emocionales; trastornos psicóticos; trastornos del estado de ánimo; trastorno bipolar de tipo I; trastorno bipolar de tipo II; depresión; depresión endógena; depresión mayor; melancolía y depresión refractaria; trastorno distímico; trastorno ciclotímico; ataque de pánico; trastorno por pánico; agorafobia; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno por estrés post-traumático; trastorno de ansiedad generalizado; trastorno de estrés agudo; histeria; trastorno de somatización; trastorno de conversión; 10 trastorno por dolor; hipocondriasis; trastorno facticio; trastorno disociativo; disfunción sexual; trastorno del deseo sexual; trastorno de la excitación sexual; disfunción eréctil; anorexia nerviosa; bulimia nerviosa; trastorno del sueño; trastorno de adaptación; abuso de alcohol; intoxicación alcohólica; adicción a fármacos; intoxicación con estimulantes; narcotismo; anhedonia; anhedonia iatrogénica; anhedonia de causa psíquica o mental; anhedonia asociada a depresión; anhedonia asociada a esquizofrenia; delirio; 15 deterioro cognitivo; deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas; deterioro cognitivo causado por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas asociadas; deterioro cognitivo de la esquizofrenia; deterioro cognitivo causado por esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; vómito; mareo por movimiento; obesidad; migraña; dolor; retraso mental; trastorno de autismo (autismo); 20 síndrome de Tourette; trastornos de tics; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; trastorno de la conducta; y síndrome de Down.

La presente invención proporciona un procedimiento para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1) anteriormente descrita o una de sus sales con un portador farmacéuticamente aceptable.

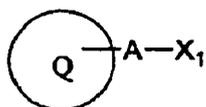
La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1) anteriormente descrita o una de sus sales para su uso como fármaco. Se proporciona específicamente un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1) anteriormente descrita o una de sus sales, como agonista parcial del receptor D_2 de dopamina y/o antagonista del receptor 5-HT_{2A} de serotonina y/o antagonista del receptor α_1 de adrenalina y/o inhibidor de la absorción de serotonina (o inhibidor de la reabsorción de serotonina).

La presente invención proporciona el compuesto de fórmula (1) para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central que comprende la administración de un compuesto representado por la fórmula (1) anteriormente descrita o una de sus sales a un ser humano o animal.

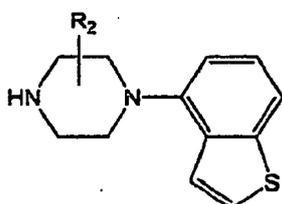
La presente invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1) anteriormente descrita:



o una de sus sales, caracterizado porque comprende una reacción de un compuesto representado por la fórmula:



5 (donde el anillo Q y A son los mismos que se han definido antes, y X_1 representa un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución igual que en un átomo de halógeno) o una de sus sales con un compuesto representado por la fórmula:



(donde R_2 es el mismo que se ha definido antes) o una de sus sales.

10 Específicamente, los grupos respectivos mostrados en la fórmula general (1) anterior son los siguientes.

En cuanto al grupo alquilo C_1-C_6 , se puede mencionar un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Más específicamente, están incluidos los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo, 3-metilpentilo.

En cuanto al grupo alcoxi C_1-C_6 , se puede mencionar un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Más específicamente, se incluyen los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 3-metilpentiloxi.

20 En cuanto al grupo alquenilo C_2-C_6 , se puede mencionar un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 enlaces dobles y de 2 a 6 átomos de carbono incluyendo ambas configuraciones trans y cis. Más específicamente, están incluidos los grupos vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 2-penten-4-ilo, 2-hexenilo, 1-hexenilo, 5-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 3,3-dimetil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1,3,5-hexatrienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo.

25 En cuanto al grupo alquinilo C_2-C_6 , se puede mencionar un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Más específicamente, están incluidos los grupos etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 2-hexinilo.

En cuanto al átomo de halógeno, se pueden mencionar un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

En cuanto al grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, se puede mencionar un grupo alquilo C₁-C₆ como se ha ilustrado antes sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno, preferiblemente de 1 a 3 átomos de halógeno. Más específicamente, están incluidos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo, 6-clorohexilo, perfluorohexilo.

En cuanto al grupo arilo, por ejemplo, se pueden mencionar los grupos fenilo, naftilo y como sustituyente en el anillo de fenilo o anillo de naftaleno, se incluyen un grupo alquilo C₁-C₆ como se ha ilustrado antes, un grupo alcoxi C₁-C₆ como se ha ilustrado antes.

En cuanto al grupo arilalquilo C₁-C₆, se pueden mencionar un grupo alquilo C₁-C₆ (preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono) como se ha ilustrado antes que tiene de 1 a 3, preferiblemente un grupo arilo como se ha ilustrado antes.

Los ejemplos específicos de un grupo arilalquilo C₁-C₆ incluyen los grupos bencilo, 2- (o 3- o 4-)metilbencilo, 2-(o 3- o 4-)nitrobencilo, 2- (o 3- o 4-)metoxibencilo, 2- (o 3- o 4-)clorobencilo, 1- (o 2-)feniletilo, 1-metil-1-feniletilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 1,1-dimetil-3-fenilpropilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo.

En cuanto al grupo arilalcoxi C₁-C₆, se puede mencionar un grupo alcoxi C₁-C₆ (preferiblemente un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono) como se ha ilustrado antes que tiene de 1 a 3, preferiblemente un grupo arilo como se ha ilustrado antes.

En cuanto al radical arilo de un grupo arilcarbonilo, se puede mencionar un grupo arilo como se ha ilustrado antes. Los ejemplos específicos de un grupo arilcarbonilo incluyen los grupos benzoilo, α-naftoilo, β-naftoilo.

En cuanto al grupo alqueniil(C₂-C₆)oxi, se puede mencionar un grupo alqueniil(C₂-C₆)oxi que tiene un grupo alqueniilo C₂-C₆ (preferiblemente un grupo alqueniiloxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 enlaces dobles y de 2 a 6 átomos de carbono) como se ha ilustrado antes. Más específicamente se incluyen los grupos viniloxi, 1-propeniloxi, 1-metil-1-propeniloxi, 2-metil-1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 2-buteniloxi, 1-buteniloxi, 3-buteniloxi, 2-penteniloxi, 1-penteniloxi, 3-penteniloxi, 4-penteniloxi, 1,3-butadieniloxi, 1,3-pentadieniloxi, 2-penten-4-iloxi, 2-hexeniloxi, 1-hexeniloxi, 5-hexeniloxi, 3-hexeniloxi, 4-hexeniloxi, 3,3-dimetil-1-propeniloxi, 2-etil-1-propeniloxi, 1,3,5-hexatrieniloxi, 1,3-hexadieniloxi, 1,4-hexadieniloxi.

En cuanto al grupo alcanilo C₁-C₆, se puede mencionar un grupo alcanilo lineal o ramificado. Más específicamente, están incluidos los grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, terc-butilcarbonilo, hexanoilo.

En cuanto al grupo alcanoil(inferior)oxi, se puede mencionar un grupo alcanoiloxi lineal o ramificado. Más específicamente, están incluidos los grupos formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi,

isobutiriloxi, pentanoiloxi, terc-butilcarboniloxi, hexanoiloxi.

En cuanto al grupo cicloalquilo, se puede mencionar un grupo cicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

5 En cuanto al grupo cicloalquilalquilo C₁-C₆, se puede mencionar un grupo alquilo C₁-C₆ como se ha ilustrado antes que tiene de 1 a 3, preferiblemente un grupo cicloalquilo (preferiblemente, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 3 a 8 átomos de carbono) como se ha ilustrado antes. Están incluidos más específicamente los grupos ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, 3-ciclopentilpropilo, 4-ciclohexilbutilo, 5-cicloheptilpentilo, 6-ciclooctilhexilo, 1,1-dimetil-2-
10 ciclohexiletilo, 2-metil-3-ciclopropilpropilo.

En cuanto al grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, se puede mencionar un grupo carbamoilo que puede tener de 1 a 2 grupos alquilo C₁-C₆ (preferiblemente, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono) como se ha ilustrado antes. Están incluidos más específicamente los grupos carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo.

15 En cuanto al grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, se pueden mencionar aquellos que tienen un radical alcoxi C₁-C₆ como se ha ilustrado antes, preferiblemente un grupo alcoxicarbonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Están incluidos más específicamente los grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, neopentiloxi, n-hexiloxi carbonilo,
20 isohexiloxicarbonilo, 3-metilpentiloxicarbonilo.

En cuanto al grupo amino que puede tener un grupo alcanilo C₁-C₆, se pueden mencionar aquellos que tienen un grupo alcanilo C₁-C₆ como se ha ilustrado antes (preferiblemente un grupo alcanilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono). Más específicamente, sus ejemplos incluyen los grupos amino, N-formilamino, N-acetilamino.

25 En cuanto al grupo hidroxialquilo C₁-C₆, se puede mencionar un grupo alquilo C₁-C₆ (preferiblemente, un lineal o ramificado un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono) como se ha ilustrado antes que tiene de 1 a 5, preferiblemente 1 a 3 grupos hidroxilo. Están incluidos más específicamente los grupos hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 3,3-dimetil-3-
30 hidroxipropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, 2,3,4-trihidroxibutilo, perhidroxihexilo.

En cuanto al grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, se puede mencionar un grupo alquilo C₁-C₆ (preferiblemente, un grupo alquilo lineal o ramificado un que tiene de 1 a 6 átomos de carbono) como se ha ilustrado antes que tiene de 1 a 5, preferiblemente un grupo amino que puede tener de 1 a 2 grupos alquilo C₁-C₆ (preferiblemente, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono) como se ha ilustrado antes. Más específicamente, los ejemplos de tal grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆ incluyen los grupos aminometilo, 2-
35 aminoetilo, 1-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 6-aminohexilo, 1,1-dimetil-2-metil-3-aminopropilo, N,N-dimetilaminometilo, N-metil-N-etilaminometilo, N-metilaminometilo, 2-(N-

metilamino)etilo, 1-metil-2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 2-(N,N-diisopropilamino)etilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 3-(N,N-dietilamino)propilo.

En cuanto al grupo heteromonocíclico de 3 a 8 miembros saturado que contiene un grupo con 1 a 2 átomos de nitrógeno, por ejemplo, se pueden mencionar los grupos azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino (preferiblemente un grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros saturado que contiene un grupo con 1 a 2 átomos de nitrógeno tal como pirrolidino, imidazolidino, piperidino, piperazino y piperazino).

En cuanto al grupo heteromonocíclico de 3 a 8 miembros saturado que contiene un grupo alquilo sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno, se puede mencionar un alquilo C₁-C₆ como se ha ilustrado antes que tiene de 1 a 2 (preferiblemente uno) grupos heteromonocíclicos de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) saturados que contienen de 1 a 2 átomos de nitrógeno como se ha ilustrado antes. Más específicamente, están incluidos [(1-, 2- o

3-)azetidil]metilo, [(1-, 2- o 3-)pirrolidil]metilo, [(1-, 2- o 4-)imidazolidil]metilo, [(1-, 3- o 4-)pirazolidil]metilo, [(1-, 2-, 3- o 4-)piperidil]metilo, [(2-, 3- o 4-)morfolil]metilo, 2-[(1-, 2- o 3-)pirrolidil]etilo, 1-[(1-, 2- o 3-)pirrolidil]propilo, 3-[(1-, 2- o 3-)piperidil]propilo, 4-[(1-, 2- o 3-)pirrolidil]butilo, 5-[(1-, 2- o 3-)piperidil]pentilo.

Los ejemplos del grupo alquileo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo (donde el grupo alquileo puede contener un átomo de oxígeno) incluyen un grupo alquileo lineal o ramificado (donde el grupo alquileo puede contener un átomo de oxígeno) que tiene de 1 a 12 (preferiblemente 1 a 6) átomos de carbono tal como los grupos metileno, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 2-hidroxitrimetileno, 3-hidroxitetrametileno, 3-metiltetrametileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, 2-etoxietileno (-CH₂CH₂OCH₂CH₂-), metoximetileno

(-CH₂OCH₂-), 1-etoxietileno (-CH₂CH₂OCH(CH₃)-), 2-metoxietileno (-CH₂OCH₂CH₂-), 2-propoxietileno

(-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂-), 3-isopropoxitrimetileno

(-CH(CH₃)CH₂OCH₂CH₂-), 4-butoxitetrametileno

(-CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂-), 5-pentiloxipentametileno

(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 6-hexilohexametileno

(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 1,1-dimetil-2-metoxietileno (-CH₂OCH₂C(CH₃)₂-), 2-metil-3-etoxitrimetileno (-CH₂CH₂OCH₂CH(CH₃)CH₂-), 3-metoxitrimetileno (-CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂-).

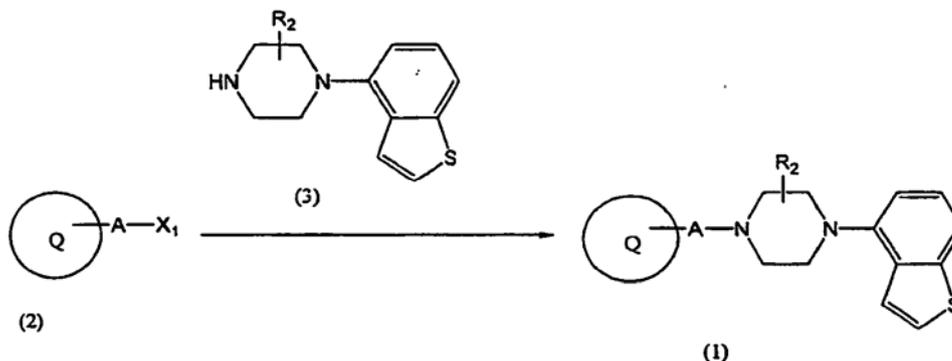
Los ejemplos del grupo alquileo C₂-C₆ incluyen un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 enlaces dobles y de 2 a 6 átomos de carbono tal como los grupos vinileno, 1-propenileno, 1-metil-1-propenileno, 2-etil-1-propenileno, 2-propenileno, 2-butenileno, 1-butenileno, 3-butenileno, 2-pentenileno, 1-pentenileno, 3-pentenileno, 4-pentenileno, 1,3-butadienileno, 1,3-pentadienileno, 2-penten-4-ileno, 2-hexenileno, 1-hexenileno, 5-hexenileno, 3-hexenileno, 4-hexenileno, 3,3-dimetil-1-propenileno, 2-etil-1-propenileno, 1,3,5-hexatrienileno, 1,3-hexadienileno, 1,4-hexadienileno.

Los ejemplos del grupo alquileo C₂-C₆ incluyen un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como los grupos metileno, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 3-

metiltetrametileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno.

El compuesto heterocíclico representado la fórmula general (1) anteriormente descrita se puede producir en varias clases de métodos, pero, por ejemplo, se puede producir mediante un método
5 mostrado en la siguiente fórmula de reacción.

[Fórmula de Reacción]



(donde el anillo Q, A y R_2 son los mismos que se han definido antes, y X_1 representa un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución igual que en un átomo de halógeno).

Aquí, los ejemplos de un grupo que ocasiona una reacción de sustitución igual que en un átomo de halógeno incluyen un grupo alcano(inferior)sulfoniloxi, un grupo arilsulfoniloxi y un grupo aralquilsulfoniloxi.

El átomo de halógeno mostrado como X_1 en la fórmula general (2) es el mismo que se ha definido antes.

En cuanto al grupo alcano(inferior)sulfoniloxi mostrado como X_1 , sus ejemplos incluyen un grupo alcanosulfoniloxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como los grupos metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, n-propanosulfoniloxi, isopropano-sulfoniloxi, n-butanosulfoniloxi, terc-butanosulfoniloxi, n-pentanosulfoniloxi y n-hexanosulfoniloxi.

En cuanto al grupo arilsulfoniloxi mostrado como X_1 , sus ejemplos incluyen los grupos fenilsulfoniloxi y naftilsulfoniloxi que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro y un átomo de halógeno en el anillo de fenilo, por ejemplo. Los ejemplos específicos de un grupo fenilsulfoniloxi que puede tener un sustituyente incluyen los grupos fenilsulfoniloxi, 4-metilfenilsulfoniloxi, 2-metilfenilsulfoniloxi, 4-nitrofenilsulfoniloxi, 4-metoxifenilsulfoniloxi, 2-nitrofenilsulfoniloxi, 3-clorofenilsulfoniloxi. Los ejemplos
25 específicos de un grupo naftilsulfoniloxi incluyen los grupos α -naftilsulfoniloxi, β -naftilsulfoniloxi.

En cuanto al grupo aralquilsulfoniloxi mostrado como X_1 , sus ejemplos incluyen un grupo alcanosulfoniloxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con un grupo fenilo, un grupo alcanosulfoniloxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con un
30 grupo naftilo.

La reacción de un compuesto representado por la fórmula general (2) y un compuesto

representado por la fórmula general (3) se realiza sin disolvente o en un disolvente inerte en ausencia o presencia de un compuesto alcalino.

Los ejemplos de un disolvente inerte incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetiléter de dietilenglicol, dimetiléter de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, acetonitrilo.

En cuanto al compuesto alcalino, se pueden utilizar generalmente compuestos conocidos y sus ejemplos incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, bicarbonato de potasio; metales alcalinos tales como sodio, potasio; bases inorgánicas tales como amido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y alcoholatos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanelina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO).

En cuanto a estos compuestos alcalinos, se puede utilizar una clase de compuesto solo o dos o más combinados.

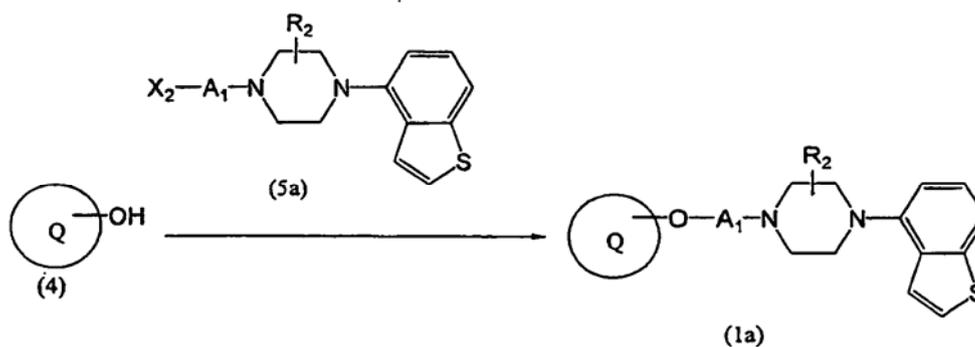
La cantidad que se va a utilizar de un compuesto alcalino es usualmente de 0,5 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 0,5 a 6 veces de un compuesto de la fórmula general (2).

La reacción descrita anteriormente se puede realizar con la adición de un yoduro de metal alcalino tal como yoduro de potasio, yoduro de sodio en forma de un acelerador de la reacción, si fuera necesario.

En cuanto a la razón que se va a utilizar de un compuesto de la fórmula general (2) y un compuesto de la fórmula general (3) en la Fórmula de reacción 1 mencionada anteriormente, el último puede ser usualmente al menos 0,5 veces, preferiblemente, de 0,5 a 5 veces la cantidad molar del primero.

La reacción descrita anteriormente se realiza usualmente de la temperatura ambiente a 200°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C y generalmente se completa en aproximadamente 1 a 30 horas.

[Fórmula de Reacción 2]



(donde el anillo Q, R₂ y A₁ son los mismos que se han definido antes. X₂ representa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a un átomo de halógeno).

5 La reacción de un compuesto representado por la fórmula general (4) y un compuesto representado por la fórmula general (5a) se realiza en condiciones de reacción similares a la de la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (2) y un compuesto representado por la fórmula general (3) en la Fórmula de Reacción 1 anteriormente mencionada.

10 En el caso de un compuesto (5a) en el que X₂ representa un grupo hidroxilo, la reacción de un compuesto (4) y un compuesto (5a) se puede realizar en un disolvente apropiado en presencia de un agente condensante.

15 En cuanto al disolvente utilizable aquí, los ejemplos específicos incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo; disolventes polares tales como acetonitrilo, piridina, acetona, DMF, DMSO, triamida hexametilfosfórica o una mezcla disolvente de estos.

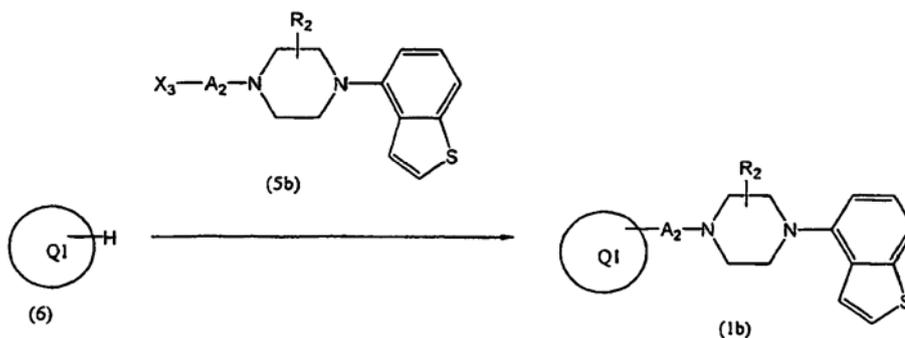
20 En cuanto al agente condensante, se pueden mencionar azocarboxilatos tales como azodicarboxilato de dietilo y una mezcla de compuestos de fósforo tales como trifenilfosfina.

La cantidad del agente condensante que se va a utilizar es usualmente al menos equimolar, preferiblemente de equimolar a 2 veces la cantidad de compuesto (4).

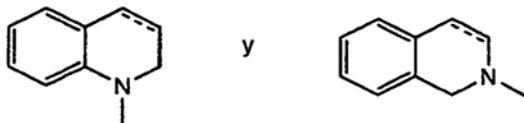
La cantidad de compuesto (5a) que se va a utilizar es usualmente al menos equimolar, preferiblemente de equimolar a 2 veces la cantidad de compuesto (4).

25 Esta reacción prosigue usualmente de 0 a 200°C, preferiblemente de 0 a 150°C y generalmente se completa en aproximadamente 1 a 10 horas.

[Fórmula de Reacción 3]



[donde R_2 es el mismo que antes, X_3 representa un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución similar a un átomo de halógeno, A_2 representa un grupo alqueno inferior, y el anillo Q1 representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



(donde el enlace carbono-carbono

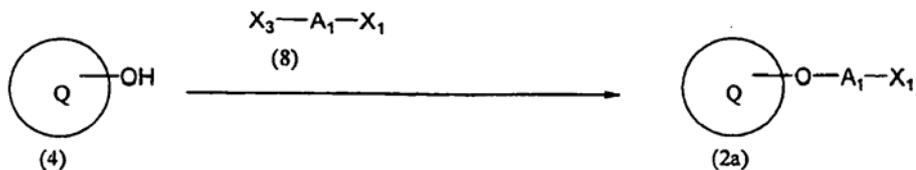


representa un enlace sencillo o un enlace doble);

el anillo Q1 puede tener al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo arilo, un grupo arilalquilo inferior, un grupo arilalcoxi inferior, un grupo alqueno(inferior)oxi, un grupo alcanoilo inferior, un grupo alcanoil(inferior)oxi, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanoilo inferior, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo aminoalquilo inferior que puede tener un grupo alquilo inferior, un grupo tienilo, un grupo heteromonocíclico de 3 a 8 miembros saturado que contiene un grupo alquilo inferior sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno y un grupo oxo].

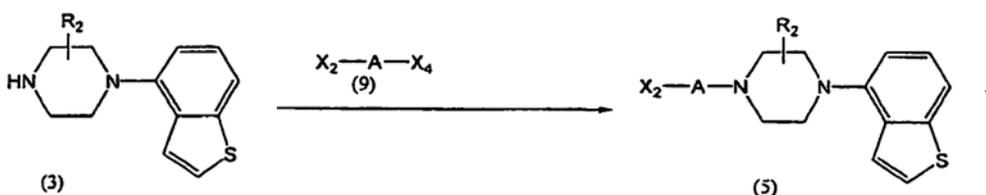
La reacción de un compuesto representado por la fórmula general (6) y un compuesto representado por la fórmula general (5b) se realiza en condiciones de reacción similares a la de la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (2) y un compuesto representado por la fórmula general (3) en la Fórmula de Reacción 1 anteriormente mencionada.

El compuesto representado por la fórmula general (2), que se utiliza como sustancia de partida, se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con la siguiente Fórmula de reacción 4 y el compuesto representado por la fórmula general (5) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con la Fórmula de Reacción 5 de más abajo respectivamente.

[Fórmula de Reacción 4]

(donde el anillo Q, A₁, X₁ y X₃ son los mismos que antes).

La reacción de un compuesto representado por la fórmula general (4) y un compuesto representado por la fórmula general (8) se realiza en condiciones de reacción similares a la de la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (4) y un compuesto representado por la fórmula general (5a) en la Fórmula de Reacción 2 anteriormente mencionada.

[Fórmula de Reacción 5]

(donde R₂, A y X₂ son los mismos que antes, y X₄ representa un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución igual que en un átomo de halógeno).

La reacción de un compuesto representado por la fórmula general (3) y un compuesto representado por la fórmula general (9) se realiza en condiciones de reacción similares a la de la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (2) y un compuesto representado por la fórmula general (3) en la Fórmula de Reacción 1 anteriormente mencionada. Tanto el compuesto de fórmula general (3) y el compuesto de fórmula general (9) son compuestos bien conocidos fácilmente asequibles.

En el compuesto (1), se puede producir un compuesto que tiene un grupo hidroxilo en el anillo Q tratando un compuesto que tiene un grupo metoxi en el anillo Q en el compuesto (1) en presencia de un ácido en un disolvente apropiado o sin disolvente.

En cuanto al disolvente inerte utilizable aquí, sus ejemplos incluyen agua; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglisma, diglisma; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, etilenglicol; ácidos grasos tales como ácido acético; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo; cetonas tales como acetona, metiletilcetona; acetonitrilo, piridina, DMF, DMSO, triamida hexametilfosfórica o una mezcla disolvente de estos.

En cuanto al ácido, sus ejemplos incluyen ácidos minerales tales como ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico concentrado; ácidos grasos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico; ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro de cinc, cloruro de hierro, cloruro de estaño, trifluoruro de boro, tribromuro de boro; yoduros tales como

yoduro de sodio, yoduro de potasio; una mezcla de un ácido de Lewis y un yoduro como se ha mencionado antes.

Es adecuado que tal ácido se utilice usualmente en una cantidad de 0,1 a 15 veces, preferiblemente de 0,5 a 10 veces la cantidad molar de compuesto (1). Cuando la reacción se efectúa sin
5 disolvente, el ácido se utiliza usualmente en una cantidad en gran exceso.

Esta reacción se realiza usualmente de 0 a 150°C, preferiblemente alrededor de 0 a 100°C, y generalmente se completa durante aproximadamente 0,5 a 75 horas.

Los compuestos de partida utilizados en cada una de las fórmulas de reacción anteriores pueden ser una sal adecuada, el compuesto objeto obtenido mediante cada una de las reacciones puede formar
10 una sal adecuada. Tales sales adecuadas incluyen las sales preferibles del compuesto (1) ilustradas más abajo.

Las sales preferibles del compuesto (1) son sales farmacológicamente aceptables y sus ejemplos incluyen sales metálicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.), sales de bases
15 inorgánicas tales como sal de amonio, carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, etc.), hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, etc.), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, etc.); por ejemplo, sales de bases orgánicas tales como
20 trialkil(inferior)aminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilnilina, N-alkil(inferior)-morfolina (por ejemplo, N-metilmorfolina), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO); sales de ácidos orgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato,
25 metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, glutamato.

Además, los compuestos en la forma en la cual se añadió el solvato (por ejemplo, hidrato, etanolato, etc.) a los compuestos de partida y el compuesto objeto mostrado en cada una de las fórmulas de reacción están incluidos en cada una de las fórmulas generales. En cuanto a los solvatos preferibles,
30 se pueden mencionar los hidratos.

Cada uno de los compuestos objeto obtenidos mediante cada una de las fórmulas generales se puede aislar y purificar de la mezcla de reacción, por ejemplo, sometiendo la mezcla de reacción a una operación de aislamiento tal como filtración, concentración y extracción después de enfriar para separar un producto de reacción bruto seguido de una operación de purificación convencional tal como
35 cromatografía en columna o recristalización.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención naturalmente abarca isómeros tales como isómeros geométricos, estereoisómeros y enantiómeros.

El compuesto de la fórmula general (1) y una de sus sales se pueden utilizar en una forma

común de preparación farmacéutica. La preparación farmacéutica se prepara usando usualmente un diluyente o excipiente utilizado tal como una carga, agente expansor, aglutinante, humectante, agente disgregante, tensioactivo y lubricante. En cuanto a esta preparación farmacéutica, se pueden seleccionar varias formas dependiendo del propósito de tratamiento, y los ejemplos típicos incluyen un comprimido, 5 píldora, polvo, solución, suspensión, emulsión, gránulo, cápsula, supositorio, e inyectable (solución, suspensión).

Para el moldeo en forma de comprimido, se pueden utilizar generalmente varias sustancias bien conocidas convencionalmente como portador en la técnica. Como ejemplos, se pueden utilizar, por ejemplo, un excipiente tal como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, silicato; un aglutinante tal como agua, etanol, propanol, jarabe simple, 10 solución de glucosa, almidón líquido, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona; un agente disgregante tal como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminara, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos y polioxietileno- sorbitán, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, lactosa; un agente para prevenir la disgregación, estearina, manteca de cacao, aceite hidrogenado; un sorbefaciente tal como una base de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio; un agente humectante tal como glicerina, almidón; un agente absorbente tal como almidón, lactosa, caolín, bentonita, sílice coloidal; un lubricante tal como talco purificado, estearato, polvo de borato, polietilenglicol. Además, el comprimido puede ser un comprimido proporcionado con un revestimiento convencional según se requiera, por ejemplo, un comprimido revestido de azúcar, un comprimido encapsulado con gelatina, un comprimido con revestimiento entérico, un comprimido con revestimiento pelicular o un comprimido bicapa, o un comprimido multicapa. 20

Para el moldeo en forma de píldora, se pueden utilizar generalmente diversas sustancias bien conocidas convencionalmente como portador en la técnica. Como ejemplos se pueden utilizar, por ejemplo, un excipiente tal como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín, talco; un aglutinante tal como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina, etanol; un agente disgregante tal como laminaria, agar. 25

Para el moldeo en forma de supositorio, se pueden utilizar generalmente diferentes sustancias bien conocidas convencionalmente como portador. Sus ejemplos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, por ejemplo. 30

Una cápsula se prepara usualmente de acuerdo con un método convencional mezclando compuestos ingrediente activo con diversos portadores ilustrados antes y cargándolos en una cápsula de gelatina dura, una cápsula blanda o similares. 35

Cuando se preparan en forma de un líquido inyectable, es preferible que la solución, la emulsión y la suspensión estén esterilizadas y sean isotónicas con la sangre y para formarlas de esos modos, se puede utilizar cualquiera de los diluyentes utilizados convencionalmente en la técnica, y, por ejemplo, se puede utilizar agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol

isoestearílico polioxilado, éster de ácido graso y polioxietileno- sorbitán, etc.

La preparación farmacéutica puede contener una sal común, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica en este caso, y también se puede añadir un estabilizador, tampón, agente analgésico convencional. Puede estar contenido adicionalmente según se requiera un pigmento, conservante, sustancia aromática, saborizante, edulcorante y otros agentes farmacéuticos.

La cantidad de un compuesto de fórmula general (1) o una de sus sales que va a estar contenida en la preparación farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitada pero usualmente es adecuada de aproximadamente 1 a 70% en peso en composición de la preparación y preferiblemente de aproximadamente 1 a 30% en peso.

No existe una limitación concreta en el modo de administración de la preparación farmacéutica de la presente invención y se puede administrar mediante un método de acuerdo con la forma específica de la preparación, la edad, el sexo y las otras condiciones del paciente, la gravedad de la enfermedad, etc. Por ejemplo, en el caso de los comprimidos, las píldoras, las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, los gránulos y las cápsulas, estos se administran oralmente. En el caso de los inyectables, estos se administran intravenosamente solos o en una mezcla con un fluido de reposición convencional tal como glucosa y aminoácidos, si fuera necesario, y la preparación sola también se puede administrar intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente o interperitonealmente. Se administran en el recto en el caso de los supositorios.

La dosis aplicada de la preparación farmacéutica de la presente invención se selecciona apropiadamente de acuerdo con el régimen de dosificación, la edad, el sexo y las otras condiciones del paciente, la gravedad de la enfermedad, etc., pero es adecuado que la cantidad del compuesto ingrediente activo sea usualmente de aproximadamente 0,1 a 10 mg por 1 kg de peso corporal por día. Además, es deseable que el compuesto ingrediente activo esté contenido en la preparación de una forma unitaria de dosificación en el intervalo de aproximadamente 1 a 200 mg.

El compuesto de la presente invención tiene un efecto agonístico parcial del receptor D₂, un efecto antagónico del receptor 5-HT_{2A} y un efecto inhibidor de la absorción de serotonina (o efecto inhibidor de la absorción de serotonina).

El efecto agonístico parcial del receptor D₂ suprime la neurotransmisión dopaminérgica (DA) cuando aumenta, y acelera la neurotransmisión DA cuando disminuye y de este modo tiene la función de estabilizar la neurotransmisión DA a un estado normal (estabilizador del sistema de dopamina). De acuerdo con esta función, se desarrolla un efecto de mejoría clínica excelente en las afecciones basadas en la neurotransmisión DA anormal (aumento y disminución), por ejemplo, efecto mejorador sobre los síntomas positivos y negativos, efecto mejorador sobre el deterioro cognitivo, efecto mejorador sobre los síntomas depresivos, etc. sin desarrollar efectos secundarios (Véanse Michio Toru: *Seishin-Igaku (Psychiatry)*, Vol. 46, págs. 855-864 (2004), Tetsuro Kikuchi y Tsuyoshi Hirose: *Nou-no-Kagaku (Brain Science)*, Vol. 25, págs. 579-583 (2003) y Harrison, T.S. y Perry, C.M.: *Drugs* 64: 1715-1736, 2004).

El efecto antagónico del receptor 5-HT_{2A} reduce los efectos secundarios extrapiramidales, desarrolla efectos clínicos superiores, y es eficaz para la mejora de los síntomas negativos, la mejora del

deterioro cognitivo, la mejora de la condición de depresión, la mejora del insomnio, por ejemplo (Véanse Jun Ishigooka y Ken Inada: Rinsho-Seishin-Yakuri (Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology), Vol. 4, págs. 1653-1664 (2001), Mitsukuni Murasaki: Rinsho-Seishin-Yakuri (Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology), Vol. 1, págs. 5-22 (1998), Puller, I.A. et al., Eur. J. Pharmacol., 407:39-46, 2000, y Meltzer, H.Y. et al, Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1159-1172, 2003).

El efecto inhibitor de la absorción de serotonina (o efecto inhibitor de la reabsorción de serotonina) es eficaz para mejorar los síntomas depresivos, por ejemplo (Véase Mitsukuni Murasaki: Rinsho-Seishin-Yakuri (Japanese Journal of Clinical Psychofarmacology), Vol. 1, págs. 5-22 (1998)).

Los compuestos de la presente invención son excelentes en estos tres efectos, o notablemente excelentes en uno o dos de estos efectos.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención tienen un efecto antagónico del receptor α_1 además de los efectos anteriormente descritos. El efecto antagónico del receptor α_1 es eficaz para mejorar los síntomas positivos de la esquizofrenia (Véase Svensson, T.H.: Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1145-1158, 2003).

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención tienen un amplio espectro de tratamiento para, y excelente efecto clínico sobre, la esquizofrenia y otros trastornos del sistema nervioso central.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son extremadamente eficaces para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central incluyendo el grupo que consiste en esquizofrenia; esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; trastornos emocionales; trastornos psicóticos; trastornos del estado de ánimo; trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar de tipo I y trastorno bipolar de tipo II); depresión; depresión endógena; depresión mayor; melancolía y depresión refractaria; trastorno distímico; trastorno ciclotímico; trastorno de ansiedad (por ejemplo, ataque de pánico, trastorno por pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés post-traumático, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de estrés agudo, etc.); trastorno somatomorfo (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno por dolor, hipocondriasis, etc.); trastorno facticio; trastorno disociativo; trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno del deseo sexual, trastorno de la excitación sexual, disfunción eréctil, etc.); trastorno de la conducta alimentaria (por ejemplo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, etc.); trastorno del sueño; trastorno del adaptación; trastorno relacionado con sustancias (por ejemplo, abuso de alcohol, intoxicación alcohólica, adicción a fármacos, intoxicación con estimulantes, narcotismo, etc.); anhedonia (por ejemplo, anhedonia iatrogénica, anhedonia de causa psíquica o mental, anhedonia asociada a depresión, anhedonia asociada a esquizofrenia, etc.); delirio; deterioro cognitivo; deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y otras enfermedades neurodegenerativas; deterioro cognitivo causado por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas asociadas; deterioro cognitivo de la esquizofrenia; deterioro cognitivo causado por esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; vómito; mareo por movimiento; obesidad; migraña; dolor; retraso mental; trastorno de autismo (autismo); síndrome de Tourette; trastornos de tics; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; trastorno de la conducta; y síndrome de Down.

Además, los compuestos de la presente invención tienen pocos o ningún efecto secundario y tienen una seguridad y tolerabilidad excelentes.

EJEMPLOS

Más abajo, la presente invención se aclarará adicionalmente con referencia a Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Ensayo Farmacológicos y Ejemplos de Preparación.

Ejemplo de Referencia 1

Preparación de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona

Después de añadir 14,7 g de hidróxido de potasio a una suspensión metanólica (250 ml) de 30 g de 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, que se agitó a 50°C para formar una solución, se añadieron a esto 65 ml de 1-bromo-4-clorobutano y se sometió a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales precipitados se separaron mediante filtración. Estos se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:3), y se obtuvieron 29,6 g de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,95-2,15 (4H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,10 (2H, t, J=5,6Hz), 6,56 (1H, dd, J=9,0Hz, 3,8Hz), 6,81 (1H, dd, J=8,7Hz, 2,4Hz), 6,85 (1H, d, J=2,3Hz), 7,45 (1H, d, J=8,7Hz), 7,75 (1H, d, J=9,4Hz), 12,54 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 2

Preparación de 7-(4-clorobutoxi)-4-metil-1H-quinolin-2-ona

La 7-(4-clorobutoxi)-4-metil-1H-quinolin-2-ona se preparó a partir de 7-hidroxi-4-metil-1H-quinolin-2-ona mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 1.

Polvo de color blanco

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

1,80-2,00 (4H, m), 2,37 (3H, s), 3,72 (2H, t, J=6,0Hz), 4,05 (2H, t, J=6,0Hz), 6,20 (1H, s), 6,75-6,90 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=8,5Hz), 11,42 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 3

Preparación de 7-metoxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Se añadieron 30,7 ml de trietilsilano a una solución en ácido trifluoroacético (300 ml) de 13 g de 7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-3-carbaldehído mientras se agitaba enfriando con hielo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con diclorometano y, después de lavarla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1), y se obtuvieron 11,1 g de 7-metoxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

2,02 (3H, s), 3,77 (3H, s), 6,70-6,80 (2H, m), 7,45 (1H, d, J=8,4Hz), 7,64 (1H, s), 11,56 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 4**Preparación de 7-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona**

Una suspensión de ácido bromhídrico al 47% (60 ml) de 2,12 g de 7-metoxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona se sometió a reflujo durante seis horas. Después de enfriar, se añadió agua a la solución de reacción y los cristales precipitados se separaron mediante filtración. Los cristales se disolvieron en una mezcla disolvente de diclorometano y metanol y se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida y se obtuvieron 1,7 g de 7-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color pardo.

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

1,99 (3H, s), 6,57 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,5Hz), 6,65 (1H, d, J=2,5Hz), 7,34 (1H, d, J=8,5Hz), 7,58 (1H, s), 9,90 (1H, s), 11,48 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 5**Preparación de 7-(3-cloropropoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 1, se preparó 7-(3-cloropropoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco a partir de 7-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

2,05 (3H, s), 2,15-2,25 (2H, m), 3,81 (2H, t, J=6,5Hz), 4,11 (2H, t, J=6,0Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,48 (1H, d, J=8,5Hz), 7,67 (1H, s), 11,59 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 6**Preparación de 7-(4-clorobutoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 1, se preparó 7-(4-clorobutoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco a partir de 7-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona utilizando 1-bromo-4-clorobutano.

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

1,80-1,95 (4H, m), 2,04 (3H, s), 3,72 (2H, t, J=6,0Hz), 4,03 (2H, t, J=6,0Hz), 6,75-6,80 (2H, m), 7,47 (1H, d, J=8,5Hz), 7,66 (1H, s), 11,58 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 7**Preparación de 1-(4-clorobutil)-1H-quinolin-2-ona**

Se añadieron 0,30 g de hidruro de sodio (oleoso al 60%) a una solución en dimetilformamida (20 ml) de 1,0 g de 1H-quinolin-2-ona mientras se agitaba enfriando con hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y después de eso se añadieron 1,6 ml de 1-bromo-4-clorobutano y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo y, después de lavarla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1), y se obtuvieron 1,02 g de 1-(4-clorobutil)-1H-quinolin-2-ona en forma de un aceite incoloro.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,85-2,00 (4H, m), 3,60-3,65 (2H, m), 4,35 (2H, t, J=7,0Hz), 6,70 (1H, d, J=9,5Hz), 7,23 (1H, dd, J=8,6Hz, 7,5Hz), 7,38 (1H, d, J=8,9Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 7,68 (1H, d, J=9,5Hz).

Ejemplo de Referencia 8

5 Preparación de 1-(5-cloropentil)-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, se preparó 1-(5-cloropentil)-1H-quinolin-2-ona en forma de un aceite incoloro a partir de 1H-quinolin-2-ona utilizando 1-bromo-5-cloropentano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

10 1,55-1,70 (2H, m), 1,75-1,95 (4H, m), 3,56 (2H, t, J=6,6Hz), 4,31 (2H, t, J=7,8Hz), 6,70 (1H, d, J=9,5Hz), 7,23 (1H, dd, J=7,3Hz, 7,3Hz), 7,35 (1H, d, J=8,9Hz), 7,54-7,60 (2H, m), 7,67 (1H, d, J=9,4Hz).

Ejemplo de Referencia 9

15 Preparación de 7-(4-cloro-(Z)-2-buteniloxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla de 1,0 g de 7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, 1,7 g de carbonato de potasio, 3,2 ml de cis-1,4-dicloro-2-buteno y 50 ml de dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la solución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo y, después de lavarla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1), y se obtuvo 7-(4-cloro-(Z)-2-buteniloxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,3 g) en forma de un polvo de color blanco.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

20 2,62 (2H, t, J=6,3Hz), 2,90 (2H, t, J=6,3Hz), 4,16 (2H, d, J=6,3Hz), 4,62 (2H, d, J=4,6Hz), 5,86-5,90 (2H, m), 6,31 (1H, d, J=2,5Hz), 6,54 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,5Hz), 7,06 (1H, d, J=8,3Hz), 7,56 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 10

30 Preparación de éster metílico de ácido 2-metil-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-iloxi)butírico

Se añadieron 4,98 g de yoduro de sodio a una solución en acetonitrilo (70 ml) de 5 g de éster metílico de ácido 4-cloro-2-metilbutírico y ésta se sometió a reflujo durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, que después se extrajo con diclorometano y, después de lavarla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla de 4,33 g de 7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, 6,0 g de carbonato de potasio y dimetilformamida (90 ml) y se agitó a 80°C durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo y, después de lavarla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:3), y se obtuvieron 6,0 g de éster metílico de ácido 2-metil-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-iloxi)butírico en forma de un aceite de color amarillo.

35 RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,23 (3H, d, J=7,1Hz), 1,75-1,90 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,72 (1H, q, J=7,0Hz), 2,80-2,90 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,95 (2H, t, J=6,2Hz), 6,33 (1H, d, J=2,3Hz), 6,49 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,21Hz), 7,02 (1H, d, J=8,3Hz), 8,41 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 11

5 Preparación de 7-(4-hidroxi-3-metilbutoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se añadieron gota a gota 6 g de éster metílico de ácido 2-metil-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-

iloxi)butílico a una suspensión en tetrahydrofurano (200 ml) de 1,6 g de hidruro de litio y aluminio mientras se agitaba enfriando con hielo y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Mientras se agitaba
10 enfriando con hielo, se añadió una solución acuosa saturada de sal de Rochelle, que se extrajo con éter dietílico y, después de lavarla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 40:1), y se obtuvieron 2,8 g de 7-(4-hidroxi-3-metilbutoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de un aceite de color amarillo.

15 RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

0,99 (3H, d, J=6,5Hz), 1,60-2,05 (3H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,55 (2H, t, J=5,3Hz), 3,95-4,10 (2H, m), 6,38 (1H, d, J=2,5Hz), 6,53 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,4Hz), 7,04 (1H, d, J=8,3Hz), 8,59 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 12

20 Preparación de éster 2-metil-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iloxi)butílico de ácido metanosulfónico

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml) a una solución en diclorometano (80 ml) de 2,8 g de 7-(4-hidroxi-3-metilbutoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 2,4 ml de trietilamina mientras se agitaba enfriando con hielo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la solución de
25 reacción, que después se extrajo con diclorometano y, después de lavarla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1), y se obtuvo éster 2-metil-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iloxi)butílico de ácido metanosulfónico (2,8 g) en forma de un polvo de color verde.

30

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,07 (3H, d, J=6,8Hz), 1,60-1,80 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 2,90 (2H, t, J=7,3Hz), 3,95-4,10 (2H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 6,33 (1H, d, J=2,5Hz), 6,51 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,5Hz), 7,05 (1H, d, J=8,3Hz), 8,16 (1H, s ancho).

35 Ejemplo de Referencia 13

Preparación de 7-(4-bromo-(E)-2-buteniloxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 9, se preparó 7-(4-bromo-(E)-2-buteniloxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco a partir de 7-hidroxi-3,4-

dihidro-1H-quinolin-2-ona utilizando trans-1,4-dibromo-2-buteno.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,61 (2H, t, J=7,5Hz), 2,89 (2H, t, J=7,5Hz), 3,98 (2H, d, J=7,0Hz), 4,51 (2H, d, J=4,8Hz), 5,90-6,10 (2H, m), 6,43 (1H, d, J=2,1Hz), 6,51 (1H, dd, J=8,2Hz, 2,1Hz), 7,03 (1H, d, J=8,2Hz), 9,35 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 14

Preparación de 7-(4-clorobutoxi)-4-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

se añadió tribromuro de boro (solución 1 M en diclorometano, 6,2 ml) a una solución en diclorometano (5 ml) de 0,54 g de 7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona mientras se agitaba enfriando con hielo y se separaron 0,23 g de cristales brutos precipitados mediante filtración. Se añadieron 0,2 g de carbonato de potasio y 0,45 ml de 1-bromo-4-clorobutano a una solución en acetonitrilo (2,5 ml)-agua (2,5 ml) de los cristales brutos y se sometió a reflujo durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo y, después de lavarla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1), y se obtuvo 7-(4-clorobutoxi)-4-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (0,29 g) en forma de un polvo de color blanco.

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

1,28 (3H, d, J=7,0Hz), 1,85-2,05 (4H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 3,62 (2H, t, J=6,0Hz), 3,97 (2H, t, J=6,0Hz), 6,32 (1H, d, J=2,5Hz), 6,55 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,5Hz), 7,08 (1H, d, J=8,5Hz), 7,96 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 15

Preparación de 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla de 7,0 g de 7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, 7,1 g de carbonato de potasio, 30 ml de éter bis-2-cloroetílico y 400 ml de acetonitrilo se sometió a reflujo durante 2 días. Se añadió agua a la solución de reacción, que después se extrajo con diclorometano y, después de lavarla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 40:1), y se obtuvieron 8,3 g de 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,61 (2H, t, J=7,4Hz), 2,90 (2H, t, J=7,4Hz), 3,66 (2H, t, J=5,8Hz), 3,74-3,88 (4H, m), 4,11 (2H, t, J=4,7Hz), 6,36 (1H, d, J=2,2Hz), 6,54 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,2Hz), 7,05 (1H, d, J=8,3Hz), 8,01 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 16

Preparación de 6-(3-cloropropoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 9, se preparó 6-(3-cloropropoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco a partir de 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,15-2,35 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,50-3,80 (2H, m), 4,00-4,10 (2H, m),
6,73 (3H, s ancho), 8,68 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 17

5 **Preparación de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 9, se preparó 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco a partir de 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona utilizando 1,4-dibromobutano.

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

10 1,75-1,85 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,30-2,45 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3,58 (2H, t, J=6,5Hz),
3,91 (2H, t, J=6,5Hz), 6,70-6,80 (3H, m), 9,88 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 18

Preparación de 1-(5-cloropentil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

15 Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, se preparó 1-(5-cloropentil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de un aceite incoloro a partir de 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona utilizando 1-bromo-5-cloropentano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,45-1,60 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m),
3,54 (2H, d, J=6,6Hz), 3,59 (2H, d, J=7,7Hz), 6,76-7,04 (2H, m), 7,15-7,29 (2H, m).

20 **Ejemplo de Referencia 19**

Preparación de 2-(5-cloropentil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

25 Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, se preparó 2-(5-cloropentil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de aceite de color pardo a partir de 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-5-cloropentano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,50-2,00 (6H, m), 2,99 (2H, t, J=6,6Hz), 3,52-3,60 (6H, m), 7,17 (1H, d, J=7,3Hz), 7,31-7,44 (2H,
m), 8,07 (1H, dd, J=1,3Hz, 7,5Hz).

30 **Ejemplo de Referencia 20**

Preparación de 7-(3-cloropropoxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

35 Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 9, se preparó 7-(3-cloropropoxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de aceite de color pardo a partir de 7-hidroxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,20-2,40 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,50-3,80 (4H, m), 4,15-4,20 (4H, m), 6,48 (1H, s ancho),
7,01 (1H, dd, J=4,0Hz, 1,5Hz), 7,13 (1H, d, J=4,0Hz), 7,59 (1H, d, J=1,4Hz).

Ejemplo de Referencia 21**Preparación de 7-hidroxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 4, se preparó 7-hidroxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color pardo a partir de 7-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.

RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm:

2,84 (2H, t, J=6,5Hz), 3,01 (3H, s), 3,47 (2H, t, J=6,6Hz), 6,85 (1H, dd, J=8,1Hz, 2,5Hz), 7,08 (1H, d, J=8,1Hz), 7,29 (1H, d, J=2,5Hz), 9,49 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 22**Preparación de 7-(4-clorobutoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 9, se preparó 7-(4-clorobutoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de a aceite de color pardo a partir de 7-hidroxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-4-clorobutano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,90-2,00(4H, m), 2,93(2H, t, J=6,8Hz), 3,15(3H, s), 3,45-3,65(4H, m), 4,04(2H, t, J=5,8Hz), 6,95(1H, dd, J=8,3Hz, 2,5Hz), 7,07(1H, d, J=8,3Hz), 7,59(1H, d, J=2,5Hz).

Ejemplo de Referencia 23**Preparación de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 9, se preparó 7-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco a partir de 7-hidroxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-4-clorobutano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,93-2,00 (4H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 3,62 (2H, t, J=6,2Hz), 4,05 (2H, t, J=5,7Hz), 6,25 (1H, s), 7,00 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,7Hz), 7,13 (1H, d, J=8,3Hz), 7,57 (1H, d, J=2,7Hz).

Ejemplo de Referencia 24**Preparación de 2-(4-clorobutil)-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, se preparó 2-(4-clorobutil)-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un aceite de color amarillo a partir de 2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-4-clorobutano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,80-2,00 (4H, m), 3,59 (2H, t, J=6,3Hz), 4,05 (2H, t, J=7,0Hz), 6,51 (1H, d, J=7,4Hz), 7,05 (1H, d, J=7,4Hz), 7,46-7,52 (2H, m), 7,63 (1H m), 8,42 (1H d, J=8,1Hz).

Ejemplo de Referencia 25**Preparación de 7-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 9, se preparó 7-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco a partir de 7-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,30 (2H, quint, J=6,1Hz), 3,78 (2H, t, J=6,4Hz), 4,28 (2H, t, J=5,9Hz), 6,54 (1H, d, J=7,1Hz), 7,06 (1H, d, J=6,6Hz), 7,29 (1H, dd, J=8,7Hz, 2,7Hz), 7,51 (1H, d, J=8,7Hz), 7,82 (1H d, J=2,7Hz), 10,64 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 26**Preparación de 7-(3-cloropropoxi)-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, se preparó 7-(3-cloropropoxi)-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de a un aceite incoloro a partir de 7-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona utilizando yoduro de etilo.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,38 (3H, t, J=7,2Hz), 2,29 (2H, quint, J=6,2Hz), 3,76 (2H, t, J=6,4Hz), 4,07 (2H, q, J=7,2Hz), 4,25 (2H, d, J=5,8Hz), 6,48 (1H, d, J=7,3Hz), 6,98 (1H, d, J=7,3Hz), 7,23 (1H, dd, J=8,7Hz, 2,7Hz), 7,44 (1H, d, J=8,7Hz), 7,85 (1H, d, J=2,6Hz).

Ejemplo de Referencia 27**Preparación de 2-(4-clorobutil)-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, se preparó 2-(4-clorobutil)-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un aceite incoloro a partir de 7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-4-clorobutano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,64-2,00 (4H, m), 3,59 (2H, t, J=6,3Hz), 3,93 (3H, s), 4,06 (2H, t, J=6,9Hz), 6,49 (1H d, J=7,3Hz), 6,96 (1H, d, J=7,3Hz), 7,25 (1H, dd, J=8,6Hz, 2,7Hz), 7,45 (1H, d, J=8,7Hz), 7,83 (1H, d, J=2,7Hz).

Ejemplo de Referencia 28**Preparación de 6-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 9, se preparó 6-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color amarillo pálido a partir de 6-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,30 (2H, quint, J=6,0Hz), 3,78 (2H, t, J=6,2Hz), 4,24 (2H, t, J=5,9Hz), 6,46 (1H, d, J=7,2Hz), 6,93 (1H d, J=2,4Hz), 7,05-7,12 (2H, m), 8,33 (1H, d, J=8,9Hz), 10,33 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 29**Preparación de 7-(3-cloropropoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo de Referencia 9, se preparó 7-(3-cloropropoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color pardo a partir de 7-hidroxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando 1-bromo-3-cloropropano.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,15-2,35 (2H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,50-3,80 (4H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 6,96 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,7Hz), 7,08 (1H, d, J=8,3Hz), 7,62 (1H, d, J=2,7Hz).

Ejemplo de Referencia 30**Preparación de hidrocloreto de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina**

Una mezcla de 14,4 g de 4-bromobenzo[b]tiofeno, 29,8 g de piperazina anhidra, 9,3 g de t-butóxido de sodio, 0,65 g de (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP), 0,63 g de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y 250 ml de tolueno se sometió a reflujo durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Se vertió agua en la solución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo y, después de lavarla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol:agua amoniacal al 25% = 100:10:1), y se obtuvieron 9,5 g de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina en forma de un aceite de color amarillo.

Se añadieron 3,7 ml de ácido clorhídrico concentrado a una solución metanólica de 9,5 g de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y los cristales precipitados se filtraron y se recrystalizaron en metanol y se obtuvo hidrocloreto de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina en forma de cristales como agujas incoloras.

Punto de fusión 276-280°C

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

3,25-3,35 (8H, m), 6,94 (1H, d, J=7,6Hz), 7,30 (1H, dd, J=7,8Hz, 7,8Hz), 7,51 (1H, d, J=5,5Hz), 7,68 (1H, d, J=8,1Hz), 7,73 (1H, d, J=5,5Hz), 9,35 (2H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 31**Preparación de 4-benzo[b]tiofen-4-il-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 30, se preparó 4-benzo[b]tiofen-4-il-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo a partir de 3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 4-bromobenzo[b]tiofeno.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,85-1,95 (3H, m), 1,50 (9H, s), 2,8-2,9 (1H, m), 3,15-3,35 (2H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,5-3,65 (1H, m), 3,65-3,7 (1H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 6,98 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,29 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,61 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo de Referencia 32**Preparación de dihidrocloruro de 1-benzo[b]tiofen-4-il-2-metilpiperazina**

Una solución de 1,22 g (3,7 mmoles) de 4-benzo[b]tiofen-4-il-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo en cloruro de metileno (12 ml) se añadió a ácido trifluoroacético (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió al residuo una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se añadieron ácido clorhídrico concentrado (6 ml) y metanol (10 ml) al residuo y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetonitrilo para obtener dihidrocloruro de 1-benzo[b]tiofen-4-il-2-metilpiperazina (0,98 g) en forma de polvo de color pardo claro.

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

0,92 (3H, d, J =6,5Hz), 2,8-3,6 (6H, m), 3,6-4,0 (1H, m), 5,3-6,8 (1H, m), 7,20 (1H, ancho), 7,38 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,5-8,0 (3H, m), 9,4-10,1 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 33**Preparación de dihidrocloruro de 1-benzo[b]tiofen-4-il-3-metilpiperazina**

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 30, se preparó dihidrocloruro de 1-benzo[b]tiofen-4-il-3-metilpiperazina a partir de 2-metilpiperazina y 4-bromobenzo[b]tiofen.

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

1,34 (3H, d, J=6,5Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,2-3,6 (6H, m), 6,97 (1H, d, J=7,5Hz), 7,31 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,54 (1H, d, J=5,5Hz), 7,69 (1H, d, J=8Hz), 7,75 (1H, d, J=5,5Hz), 9,2-9,3 (1H, m), 9,64 (1H, ancho).

Ejemplo de Referencia 34**Preparación de 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propionato de etilo**

Se añadieron 5,05 g (19,8 mmoles) de hidrocloreto de 1-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazina a una solución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 50 ml de etanol y a esto se le añadió acrilato de etilo (2,44 ml, 21,8 mmoles), después la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo éter isopropílico para separar mediante filtración las materias insolubles. Las materias insolubles se lavaron con éter isopropílico y se secaron para obtener 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propionato de etilo (5,26 g) en forma de polvo de color blanco.

Ejemplo de Referencia 35**Preparación de 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina-1-il)propan-1-ol**

Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,18 g, 24,8 mmoles) a una solución de 5,26 g (16,5 mmoles) de 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propionato de etilo en tetrahidrofurano (55 ml) enfriando en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron agua (1,2 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (1,2 ml), y agua (3,6 ml) a la mezcla de

reacción por este orden agitando a temperatura ambiente. Las materias insolubles se eliminaron mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 3:2 → acetato de etilo), después se concentró y se secó a presión reducida para obtener 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propano-1-ol (0,23 g) en forma de polvo de color blanco.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,75-1,85 (2H, m), 2,74 (2H, t, J=5,8 Hz), 2,75-2,85 (4H, m), 3,15-3,25 (4H, m), 3,85 (2H, t, J=5,3Hz), 5,19 (1H, s ancho), 6,88 (1H, d, J=7,6Hz), 7,27 (1H, dd, J=7,9, 7,8Hz), 7,39 (2H, s), 7,56 (1H, d, J=8,0Hz).

10 **Ejemplo de Referencia 36**

Preparación de acetato de 4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butilo

Se suspendieron 1,0 g (3,9 mmoles) de hidrocloreto de 1-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazina se suspendió en 20 ml de dimetilformamida (DMF), y carbonato de potasio (1,3 g, 9,4 mmoles) y a esto se le añadió acetato de 4-bromobutilo (0,7 ml, 4,8 mmoles) seguido de agitación a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua a esto y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 30:1), después se concentró a presión reducida para obtener acetato de 4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butilo (0,72 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

20 **Ejemplo de Referencia 37**

Preparación de 4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butano-1-ol

Se añadió carbonato de potasio (3,87 g, 28 mmoles) a una solución de 7,76 g (23,3 mmoles) de 4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)acetato de butilo en metanol del 90% (150 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a esto y la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 2:1 → 1:1), después se concentró a presión reducida para obtener 4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butano-1-ol (6,65 g) en forma de un aceite incoloro.

30 **Ejemplo de Referencia 38**

Preparación de 1-benzo[b]tiofen-4-il-4-(3-cloropropil)piperazina

Se suspendieron 3,56 g (12,9 mmoles) de 3-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propan-1-ol en 30 ml de cloruro de metileno, y a esto se le añadieron tetracloruro de carbono (30 ml) y trifenilfosfina (4,06 g, 15,5 mmoles) seguido de agitación a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron a esto metanol y cloruro de metileno para hacer la mezcla uniforme. Se añadió gel de sílice (30 g) a la solución uniforme, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice: 300 g,

n-hexano : acetato de etilo = 2:1), después se concentró a presión reducida para obtener 1-benzo[b]tiofen-4-il-4-(3-cloropropil)piperazina (2,36 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,95-2,10 (2H, m), 2,60 (2H, t, J=7,2Hz), 2,65-2,75 (4H, m), 3,15-3,25 (4H, m), 3,65 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,89 (1H, dd, J=7,6, 0,7Hz), 7,27 (1H, dd, J=7,9, 7,8Hz), 7,38 (1H, d, J=5,6Hz), 7,41 (1H, d, J=5,7Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 1

Preparación de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla de 9,0 g de 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona, 10 g de hidrocloreto de 1-benzo[b]tiofeno-4-il-piperazina, 14 g de carbonato de potasio, 6 g de yoduro de sodio y 90 ml de dimetilformamida se agitó durante 2 horas a 80°C. Se añadió agua a la solución de reacción y los cristales precipitados se separaron mediante filtración. Los cristales se disolvieron en una mezcla disolvente de diclorometano y metanol, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:3). Se recristalizó en etanol, se obtuvieron 13,6 g de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 183,5-184,5°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,6-1,75 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,44 (2H, t, J=7Hz), 2,5-2,8 (4H, m), 2,9-3,2 (4H, m), 4,06 (2H, t, J=6,5Hz), 6,30 (1H, d, J=9,5Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=7,5Hz), 7,27 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7,40 (1H, d, J=5,5Hz), 7,55 (1H, d, J=9,5Hz), 7,61 (1H, d, J=8Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz), 7,80 (1H, d, J=9,5Hz), 11,59 (1H, s ancho).

Ejemplo 2

Preparación de 3-[2-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)etoxi]-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 3-[2-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)etoxi]-1H-quinolin-2-ona a partir de 3-(2-bromoetoxi)-1H-quinolin-2-ona.

Polvo de color blanco (cloroformo)

Punto de fusión 201,9-204,5°C

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,90-2,95 (4H, m), 3,10 (2H, t, J=5,9Hz), 3,23-3,27 (4H, m), 4,30 (2H, t, J=5,9Hz), 6,90 (1H, d, J=7,7Hz), 7,08 (1H, s), 7,15-7,32 (2H, m), 7,37-7,41 (4H, m), 7,47-7,49 (1H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1Hz), 11,33 (1H, ancho).

Ejemplo 3

Preparación de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-4-metil-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-4-metil-1H-quinolin-2-ona a partir de 7-(3-cloropropoxi)-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

Polvo de color ligeramente pardo (acetato de etilo)

Punto de fusión 202-208°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,95-2,0 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,55 (2H, t, J=7Hz), 2,6-2,7 (4H, m), 3,05-3,2 (4H, m), 4,09 (2H, t, J=6,5Hz), 6,21 (1H, s ancho), 6,8-6,85 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=7,5Hz), 7,28 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7,41 (1H, d, J=5,5Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz), 11,41 (1H, s ancho).

Ejemplo 4

Preparación de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-4-metil-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-4-metil-1H-quinolin-2-ona a partir de 7-(4-clorobutoxi)-4-metil-1H-quinolin-2-ona.

Polvo de color blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 164-168°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,6-1,7 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,44 (2H, t, J=7Hz), 2,55-2,7 (4H, m), 3,0-3,2 (4H, m), 4,0-4,15 (2H, m), 6,20 (1H, s ancho), 6,8-6,85 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=7,5Hz), 7,27 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7,40 (1H, d, J=5,5Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz), 11,42 (1H, s ancho).

Ejemplo 5

Preparación de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3-metil-1H-quinolin-2-ona a partir de 7-(3-cloropropoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona.

Polvo de color blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 185-187°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,9-2,0 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,55 (2H, t, J=7Hz), 2,6-2,75 (4H, m), 3,0-3,2 (4H, m), 4,07 (2H, t, J=6,5Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=7,5Hz), 7,28 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7,40 (1H, d, J=5,5Hz), 7,48 (1H, d, J=8,5Hz), 7,61 (1H, d, J=8Hz), 7,65-7,7 (2H, m), 11,57 (1H, s ancho).

Ejemplo 6

Preparación de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3-metil-1H-quinolin-2-ona a partir de 7-(4-clorobutoxi)-3-metil-1H-quinolin-2-ona.

Polvo de color blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 197-199°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,6-1,7 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,44 (2H, t, J=7Hz), 2,55-2,7 (4H, m), 3,0-3,15 (4H, m), 4,04 (2H, t, J=6,5Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=7,5Hz), 7,27 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7,40 (1H, d, J=5,5Hz), 7,47 (1H, d, J=8,5Hz), 7,61 (1H, d, J=8Hz), 7,65-7,75 (2H, m), 11,59 (1H, s ancho).

Ejemplo 7**Preparación de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1H-quinolin-2-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1H-quinolin-2-ona a partir de 7-(3-cloropropoxi)-1H-quinolin-2-ona.

5 Polvo de color blanco (acetato de etilo-éter dietílico)

Punto de fusión 204-207°C

RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm:

1,97 (2H, t, J=6,8Hz), 2,50-2,60 (2H, m), 2,60-2,65 (4H, m), 3,05-3,10 (4H, m), 4,08 (2H, t, J=6,4Hz), 6,29 (1H, d, J=9,5Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=7,7Hz), 7,25-7,30 (1H, m),
 10 7,40 (1H, d, J=5,6Hz), 7,55 (1H, d, J=8,4Hz), 7,60-7,65 (1H, m), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz), 7,80 (1H, d, J=9,5Hz), 11,57 (1H, s).

Ejemplo 8**Preparación de hidrocloreuro de 1-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-1H-quinolin-2-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 1-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-1H-quinolin-2-ona a partir de 1-(4-clorobutil)-1H-quinolin-2-ona, y después de elaborarla en una solución etanólica, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, y de este modo se obtuvo hidrocloreuro de 1-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 282,0°C (descomp.)

20 RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm:

1,60-2,00 (4H, m), 3,10-3,40 (6H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 4,31 (2H, t, J=7,4Hz), 6,63 (1H, d, J=9,4Hz), 6,96 (1H, d, J=7,6Hz), 7,24-7,35 (2H, m), 7,48 (1H, d, J=5,4Hz), 7,59-7,78 (5H, m),
 7,93 (1H, d, J=9,5Hz), 10,00-10,20 (1H, m).

Ejemplo 9**Preparación de hidrocloreuro de 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-1H-quinolin-2-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-1H-quinolin-2-ona a partir de 1-(5-cloropentil)-1H-quinolin-2-ona, y después de elaborarla en una solución etanólica, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, y de este modo se obtuvo hidrocloreuro de 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 225,0-227,0°C

RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm:

1,35-1,50 (2H, m), 1,60-1,80 (4H, m), 3,10-3,30 (6H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 4,27 (2H, t, J=7,4Hz),
 35 6,61 (1H, d, J=9,5Hz), 6,96 (1H, d, J=7,5Hz), 7,20-7,34 (2H, m), 7,47 (1H, d, J=5,5Hz), 7,61-7,77 (5H, m), 7,91 (1H, d, J=9,5Hz), 10,30-10,50 (1H, m).

Ejemplo 10**Preparación de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona a partir de 7-(3-cloropropoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

5 Polvo de color blanco (metanol)

Punto de fusión 163-165°C

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

1,8-2,0 (2H, m), 2,41 (2H, t, J=7,5Hz), 2,45-2,6 (2H, m), 2,6-2,7 (4H, m), 2,78 (2H, t, J=7,5Hz),
 2,95-3,2 (4H, m), 3,97 (2H, t, J=6,3Hz), 6,46 (1H, d, J=2,3Hz), 6,50 (1H, dd, J=2,4Hz, 8,2Hz),
 10 6,90 (1H, d, J=7,6Hz), 7,04 (1H, d, J=8,2Hz), 7,27 (1H, dd, J=7,8Hz, 7,8Hz), 7,40 (1H, d,
 J=5,6Hz), 7,61 (1H, d, J=8,0Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz), 9,97 (1H, s ancho).

Ejemplo 11**Preparación de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona a partir de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

15 Polvo de color blanco (metanol)

Punto de fusión 147-148°C

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

1,55-1,65 (2H, m), 1,65-1,8 (2H, m), 2,35-2,5 (4H, m), 2,55-2,7 (4H, m), 2,78 (2H, t, J=7,5Hz),
 20 3,0-3,15 (4H, m), 3,93 (2H, t, J=6,4Hz), 6,44 (1H, d, J=2,5Hz), 6,49 (1H, dd, J=2,5Hz, 8,3Hz),
 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,04 (1H, d, J=8,3Hz), 7,27 (1H, dd, J=7,8Hz, 7,8Hz), 7,35-7,45 (1H, m),
 7,61 (1H, d, J=8,1Hz), 7,68 (1H, d, J=5,6Hz), 9,97 (1H, s ancho).

Ejemplo 12**Preparación de hidrocloreto de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

Se añadió una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N a una solución etanólica de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona preparada en el Ejemplo 11, y los cristales precipitados se filtraron y recrystalizaron en etanol acuoso del 90% y se obtuvo hidrocloreto de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de cristales como agujas de color ligeramente pardo.

30 Punto de fusión 237-239°C

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

1,75-1,85 (2H, m), 1,85-2,0 (2H, m), 2,42 (2H, t, J=7,5Hz), 2,79 (2H, t, J=7,5Hz), 3,15-3,5 (6H, m),
 3,5-3,7 (4H, m), 3,96 (2H, t, J=6Hz), 6,46 (1H, d, J=2,5Hz), 6,5-6,55 (1H, m), 6,97 (1H, d, J=7,5Hz),
 35 7,07 (1H, d, J=8,5Hz), 7,32 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7,50 (1H, d, J=5,5Hz), 7,71 (1H, d, J=8Hz), 7,77 (1H, d, J=5,5Hz), 10,03 (1H, s), 10,65 (1H, ancho).

Ejemplo 13**Preparación de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-(Z)-2-buteniloxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-(Z)-2-buteniloxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona a partir de 7-(4-cloro-(Z)-2-buteniloxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Polvo de color blanco (metanol)

Punto de fusión 68-70°C

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

2,42 (2H, t, J=7,5Hz), 2,64 (4H, ancho), 2,79 (2H, t, J=7,5Hz), 2,9-3,25 (6H, m), 4,61 (2H, d, J=3Hz), 5,65-5,9 (2H, m), 6,48 (1H, d, J=2,5Hz), 6,54 (1H, dd, J=2,5, 8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,06 (1H, d, J=8,5Hz), 7,27 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7,40 (1H, d, J=5,5Hz), 7,61 (1H, d, J=8Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz), 10,01 (1H, s ancho).

Ejemplo 14**Preparación de hidrocloruro de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-3-metilbutoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-3-metilbutoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona a partir de éster 2-metil-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo)butílico de ácido metanosulfónico, y después de elaborarla en una solución metanólica, se añadió a esto una solución metanólica de ácido clorhídrico 0,5N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en alcohol isopropílico y de este modo se obtuvo hidrocloruro de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-3-metilbutoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color ligeramente amarillo.

Punto de fusión 217-219°C (descomp.)

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

1,12 (3H, d, J=6,5Hz), 1,55-1,7 (1H, m), 1,9-2,05 (1H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 2,41 (2H, t, J=7,5Hz), 2,79 (2H, t, J=7,5Hz), 3,05-3,15 (1H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,55-3,7 (2H, m), 3,9-4,1 (2H, m), 6,49 (1H, d, J=2,5Hz), 6,54 (1H, dd, J=2,5Hz, 8,5Hz), 6,97 (1H, d, J=7,5Hz), 7,06 (1H, d, J=8,5Hz), 7,33 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7,49 (1H, d, J=5,5Hz), 7,70 (1H, d, J=8Hz), 7,77 (1H, d, J=5,5Hz), 10,03 (1H, s ancho), 10,66 (1H, ancho).

Ejemplo 15**Preparación de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-(E)-2-buteniloxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)-(E)-2-buteniloxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona a partir de 7-(4-bromo-(E)-2-buteniloxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Polvo de color blanco (diclorometano-éter diisopropílico)

Punto de fusión 147,8-149,7°C

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,61 (2H, t, J=7,5Hz), 2,65-2,75 (4H, m), 2,90 (2H, t, J=7,5Hz), 3,1-3,2 (6H, m), 4,52 (2H, d, J=4,3Hz), 5,9-6,0 (2H, m), 6,31 (1H, d, J=2,3Hz), 6,55 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,3Hz), 6,90 (1H, d, J=7,6Hz), 7,05 (1H, d, J=8,3Hz), 7,27 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,53-7,60 (2H, m).

5 **Ejemplo 16**

Preparación de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-4-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-4-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona a partir de 7-(4-clorobutoxi)-4-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Polvo de color blanco (metanol)

Punto de fusión 112-115°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,14 (3H, d, J=7Hz), 1,55-1,7 (2H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 2,19 (1H, dd, J=7, 16Hz), 2,43 (2H, t, J=7Hz), 2,5-2,7 (5H, m), 2,9-3,0 (1H, m), 3,0-3,1 (4H, m), 3,94 (2H, t, J=6,5Hz), 6,45 (1H, d, J=2,5Hz), 6,53 (1H, dd, J=2,5, 8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,07 (1H, d, J=8,5Hz), 7,27 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7,39 (1H, d, J=5,5Hz), 7,61 (1H, d, J=8Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz), 9,98 (1H, s ancho).

20 **Ejemplo 17**

Preparación de dihidrocloruro de 7-{2-[2-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)etoxi]etoxi}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-{2-[2-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)etoxi]etoxi}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona a partir de 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, y después de elaborarla en una solución etanólica, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en isopropilo alcohol-éter diisopropílico y de ese modo se obtuvo dihidrocloruro de 7-{2-[2-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)etoxi]etoxi}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 172,3-177,2°C

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,53 (2H, t, J=7,5Hz), 2,80 (2H, t, J=7,5Hz), 3,40 (2H, m), 3,54-3,59 (2H, m), 3,79-3,94 (6H, m), 4,16-4,30 (6H, m), 6,50-6,53 (2H, m), 7,01 (1H, d, J=8,0Hz), 7,36 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7,53-7,62 (2H, m), 7,82 (1H, d, J=8,0Hz), 7,91 (1H, m), 8,02 (1H, s ancho), 13,31 (1H, s ancho).

35 **Ejemplo 18**

Preparación de hidrocloreuro de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se añadieron 48 mg de hidruro de sodio (oleoso al 60%) a una solución de 0,40 g de 7-[4-(4-

benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en dimetilformamida (5 ml) y tetrahydrofurano (5 ml) mientras se agitaba enfriando con hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después de eso se añadieron 0,07 ml de yoduro de metilo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo y, después de lavarla con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1). El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 0,5N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, y de este modo se obtuvieron 0,15 g de hidrocloreto de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color ligeramente amarillo.

Punto de fusión 275,6-277,6°C

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

1,70-1,94 (4H, m), 2,48-2,52 (2H, m), 2,77 (2H, t, J=7,2Hz), 3,15-3,30 (9H, m), 3,52-3,63 (4H, m), 4,03 (2H, t, J=6,0Hz), 6,58-6,63 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=7,5Hz), 7,11 (1H, d, J=8,1Hz), 7,31 (1H, dd, J=7,8Hz, 7,8Hz), 7,48 (1H, d, J=5,5Hz), 7,69 (1H, d, J=8,0Hz), 7,75 (1H, d, J=5,5Hz), 10,61 (1H, ancho).

Ejemplo 19

Preparación de hidrocloreto de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona a partir de 6-(3-cloropropoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, y después de elaborarla en una solución metanólica, se añadió a esto una solución metanólica de ácido clorhídrico 0,5N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en una mezcla disolvente de acetato de etilo-éter dietílico y de este modo se obtuvo hidrocloreto de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 231-234°C

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

2,20-2,30 (2H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 2,83 (2H, t, J=7,5Hz), 3,20-3,70 (10H, m), 4,02 (2H, t, J=5,9Hz), 6,70-6,85 (3H, m), 6,96 (1H, d, J=7,6Hz), 7,31 (1H, dd, J=7,9Hz, 7,9Hz), 7,48 (1H, d, J=5,6Hz), 7,69 (1H, d, J=8,1Hz), 7,76 (1H, d, J=5,5Hz), 9,93 (1H, s ancho), 10,90 (1H, s ancho).

Ejemplo 20

Preparación de 6-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 6-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona a partir de 6-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Polvo de color blanco (acetato de etilo-éter dietílico)

Punto de fusión 175-178°C

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,65-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, J=7,3Hz), 2,55-2,65 (2H, m), 2,65-2,75 (4H, m), 2,94 (2H, t, J=7,5Hz), 3,15-3,25 (4H, m), 3,90-4,00 (2H, m), 6,65-6,75 (3H, m), 6,89 (1H, dd, J=0,7Hz, 7,6Hz), 7,27 (1H, dd, J=7,9Hz, 7,9Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 8,02 (1H, s ancho).

Ejemplo 21

5 Preparación de hidrocloreto de 1-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 1-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona a partir de 1-(4-clorobutil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, y después de elaborarla en una solución etanólica, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración y de este modo se obtuvo hidrocloreto de 1-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 257,0-259,0°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

15 1,60-1,80 (4H, m), 2,54 (2H, t, J=8,3Hz), 2,87 (2H, t, J=7,9Hz), 3,10-3,30 (6H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 3,95 (2H, t, J=7,0Hz), 6,94-7,04 (2H, m), 7,14-7,35 (4H, m), 7,48 (1H, d, J=5,6Hz), 7,70 (1H, d, J=8,0Hz), 7,76 (1H, d, J=5,6Hz), 10,00-10,20 (1H, m).

Ejemplo 22

20 Preparación de hidrocloreto de 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona a partir de 1-(5-cloropentil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, y después de elaborarla en una solución etanólica, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración y de este modo se obtuvo hidrocloreto de 1-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.

Punto de fusión 242,0-244,0°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

30 1,30-1,45 (2H, m), 1,50-1,65 (2H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 2,53 (2H, t, J=8,2Hz), 2,85 (2H, t, J=8,0Hz), 3,10-3,30 (6H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 3,91 (2H, t, J=7,3Hz), 6,94-7,03 (2H, m), 7,13-7,34 (4H, m), 7,47 (1H, d, J=5,6Hz), 7,69 (1H, d, J=8,0Hz), 7,76 (1H, d, J=5,5Hz), 10,30-10,50 (1H, m).

Ejemplo 23

35 Preparación de hidrocloreto de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 2-(4-clorobutil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, y después de elaborarla en una solución etanólica, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en una mezcla

disolvente de alcohol isopropílico-etanol y de este modo se obtuvo hidrocloreto de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Punto de fusión 257,5-265,5°C

RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm:

5 1,6-1,9 (4H, m), 2,98-3,6,0 (16H, m), 6,98 (1H, d, J=7,7Hz), 7,30-7,38 (3H, m), 7,46-7,51 (2H, m),
7,71 (1H, d, J=8,2Hz), 7,77 (1H, d, J=5,5Hz), 7,89 (1H, d, J=7,7Hz), 10,10 (1H, s ancho).

Ejemplo 24

Preparación de 2-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

10 Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 2-[5-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)pentil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 2-(5-cloropentil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Polvo de color blanco (acetato de etilo-éter diisopropílico)

Punto de fusión 91,8-93,3°C

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

15 1,32-1,37 (2H, m), 1,56-1,64 (4H, m), 2,38 (2H, t, J=7,6Hz), 2,62 (4H, m), 2,92 (2H, t, J=6,5Hz),
3,09-3,11 (4H, m), 3,47-3,55 (4H, m), 6,81 (1H, d, J=7,5Hz), 7,08-7,11 (2H, m), 7,17-7,35 (4H,
m), 7,47 (1H, d, J=8,0Hz), 8,01 (1H, dd, J=7,5Hz, 1,4Hz).

Ejemplo 25

Preparación de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

20 Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 6-(3-cloropropoxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Polvo de color blanco (acetato de etilo-éter dietílico)

Punto de fusión 203-205°C

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

25 2,00-2,10 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,74 (4H, s ancho), 2,96 (2H, t, J=6,5Hz), 3,20 (4H, s
ancho), 3,50-3,60 (2H, m), 4,11 (2H, t, J=6,3Hz), 6,09 (1H, s ancho), 6,73 (1H, s), 6,85-6,95 (2H,
m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1Hz), 8,01 (1H, d, J=8,6Hz).

Ejemplo 26

Preparación de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

30 Mediante un método similar al del Ejemplo 18, se preparó 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando yoduro de metilo.

Polvo de color blanco (acetato de etilo-éter dietílico)

Punto de fusión 110-113°C

35 RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,05 (2H, t, J=6,9Hz), 2,65 (2H, t, J=7,3Hz), 2,74 (4H, s ancho), 2,97 (2H, t, J=6,7Hz), 3,14 (3H,
s), 3,21 (4H, s ancho), 3,54 (2H, t, J=6,7Hz), 4,11 (2H, t, J=6,4Hz), 6,68 (1H, s), 6,86 (1H, dd,
J=2,3Hz, 8,6Hz), 6,91 (1H, d, J=7,7Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=5,5Hz), 7,42 (1H, d,

J=5,5Hz), 7,56 (1H, d, J=7,9Hz), 8,03 (1H, d, J=8,6Hz).

Ejemplo 27

Preparación de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

5 Mediante un método similar al del Ejemplo 18, se preparó 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando yoduro de etilo.

Polvo de color blanco (acetato de etilo-éter dietílico)

Punto de fusión 128-131°C

10 RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,21 (3H, t, J=7,2Hz), 2,05 (2H, t, J=6,9Hz), 2,65 (2H, t, J=7,3Hz), 2,74 (4H, s ancho), 2,96 (2H, t, J=6,6Hz), 3,21 (4H, s ancho), 3,54 (2H, t, J=6,7Hz), 3,62 (2H, q, J=7,2Hz), 4,11 (2H, t, J=6,3Hz), 6,68 (1H, d, J=1,7Hz), 6,86 (1H, dd, J=2,3Hz, 8,2Hz), 6,91 (1H, d, J=7,7Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=5,5Hz), 7,42 (1H, d, J=5,5Hz), 7,56 (1H, d, J=7,8Hz), 8,03 (1H, d, J=8,6Hz).

15 Ejemplo 28

Preparación de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 7-(3-cloropropoxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Polvo de color blanco (acetato de etilo-éter dietílico)

20 Punto de fusión 176-179°C

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

2,00-2,10 (2H, m), 2,64 (2H, t, J=7,3Hz), 2,73 (4H, s ancho), 2,94 (2H, t, J=6,6Hz), 3,20 (4H, s ancho), 3,50-3,60 (2H, m), 4,12 (2H, t, J=6,3Hz), 5,92 (1H, s ancho), 6,90 (1H, d, J=7,7Hz), 7,03 (1H, dd, J=2,8Hz, 8,3Hz), 7,13 (1H, d, J=8,3Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=5,5Hz), 7,42 (1H, d, J=5,5Hz), 7,55 (1H, d, J=8,1Hz), 7,62 (1H, d, J=2,7Hz).

25

Ejemplo 29

Preparación de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

30 Mediante un método similar al del Ejemplo 18, se preparó 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando yoduro de metilo.

Polvo de color blanco (etanol)

Punto de fusión 115-117°C

RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

35 1,95-2,10 (2H, m), 2,64 (2H, t, J=7,3Hz), 2,70-2,80 (4H, m), 2,94 (2H, t, J=6,7Hz), 3,10-3,25 (4H, m), 3,16 (3H, s), 2,54 (2H, t, J=6,7Hz), 4,11 (2H, t, J=6,5Hz), 6,90 (1H, d, J=7,0Hz), 6,98 (1H, dd, J=2,7Hz, 8,3Hz), 7,08 (1H, d, J=8,3Hz), 7,28 (1H, dd, J=7,9Hz, 7,9Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1Hz), 7,63 (1H, d, J=2,6Hz).

Ejemplo 30**Preparación de hidrocloreto de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

Después de elaborar la 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en una solución etanólica, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en etanol y de ese modo se obtuvo hidrocloreto de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 229-233°C

RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm:

2,20-2,30 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=6,7Hz), 3,01 (3H, s), 3,21 (2H, t, J=6,9Hz), 3,30-3,60 (8H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,11 (2H, t, J=6,0Hz), 6,97 (1H, d, J=7,7Hz), 7,06 (1H, dd, J=2,8Hz, 8,3Hz), 7,22 (1H, d, J=7,9Hz), 7,31 (1H, dd, J=7,8Hz, 7,8Hz), 7,41 (1H, d, J=2,7Hz), 7,49 (1H, d, J=5,5Hz), 7,69 (1H, d, J=8,1Hz), 7,76 (1H, d, J=5,5Hz), 10,70 (1H, s ancho).

Ejemplo 31**Preparación de dihidrocloreto de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 18, se preparó 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona utilizando yoduro de etilo, y después de elaborarla en una solución metanólica, se añadió a esto una solución metanólica de ácido clorhídrico 0,5N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en una mezcla disolvente de metanol-acetato de etilo y de ese modo se obtuvo dihidrocloreto de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 210-213°C

RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm:

1,09 (3H, t, J=7,1Hz), 2,20-2,30 (2H, m), 2,87 (2H, t, J=6,5Hz), 3,20-3,70 (14H, m), 4,11 (2H, t, J=5,9Hz), 6,96 (1H, d, J=7,7Hz), 7,00-7,10 (1H, m), 7,22 (1H, d, J=8,3Hz), 7,25-7,35 (1H, m), 7,41 (1H, d, J=2,7Hz), 7,48 (1H, d, J=5,5Hz), 7,69 (1H, d, J=7,7Hz), 7,76 (1H, d, J=5,5Hz), 11,08 (1H, s ancho).

Ejemplo 32**Preparación de hidrocloreto de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 7-(4-clorobutoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, y después de elaborarla en una solución metanólica, se añadió a esto una solución metanólica de ácido clorhídrico 0,5N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en una mezcla disolvente de metanol-acetato de etilo y de ese modo se obtuvo hidrocloreto

de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 213-218°C

RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm:

5 1,70-2,00 (4H, m), 2,88 (2H, t, J=6,6Hz), 3,01 (3H, s), 3,10-3,70 (12H, m), 4,03 (2H, t, J=5,8Hz), 6,95 (1H, d, J=7,5Hz), 7,04 (1H, dd, J=2,8Hz, 8,5Hz), 7,20 (1H, d, J=8,4Hz), 7,31 (1H, dd, J=7,8Hz, 7,8Hz), 7,39 (1H, d, J=2,7Hz), 7,48 (1H d, J=5,7Hz), 7,69 (1H, d, J=8,1Hz), 7,75 (1H, d, J=5,5Hz), 10,71 (1H, s ancho).

Ejemplo 33

10 Preparación de hidrocloruro de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, y después de elaborarla en una solución de acetato de etilo, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en acetato de etilo y de ese modo se obtuvo hidrocloruro de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 223,8-226,8°C

RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm:

20 1,81-1,93 (4H, m), 2,83 (2H, t, J=6,5Hz), 3,16-3,32 (8H, m), 3,43-3,64 (4H, m), 4,06 (2H, t, J=5,9Hz), 6,97 (1H, d, J=7,6Hz), 7,07 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,7Hz), 7,24 (1H, d, J=7,7Hz), 7,32 (1H, dd, J=7,9Hz, 7,9Hz), 7,39 (1H, d, J=2,7Hz), 7,50 (1H, d, J=5,6Hz), 7,71 (1H, d, J=8,0Hz), 7,77 (1H, d, J=5,5Hz), 7,95 (1H, s), 10,62 (1H, s).

Ejemplo 34

25 Preparación de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-2H-isoquinolin-1-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-2H-isoquinolin-1-ona se preparó a partir de 2-(4-clorobutil)-2H-isoquinolin-1-ona.

Polvo de color pardo claro (acetato de etilo-éter diisopropílico)

Punto de fusión 141,1-142,7°C

30 RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,62 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,50 (2H, t, J=7,4Hz), 2,66-2,71 (4H, m), 3,16-3,19 (4H, m), 4,06 (2H, t, J=7,2Hz), 6,50 (1H, d, J=7,3Hz), 6,89 (1H, d, J=7,7Hz), 7,08 (1H, d, J=7,3Hz), 7,24-7,65 (7H, m), 8,44 (1H, d, J=7,9Hz).

Ejemplo 35

35 Preparación de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 7-(3-cloropropoxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

Polvo de color blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 220,1-222,5°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,99(2H, quint, J=6,6Hz), 2,57(2H, t, J=7,0Hz), 2,66(4H, s ancho), 3,09(4H, s ancho), 4,16(2H, t, J=6,3Hz), 6,52(1H d, J=7,1Hz), 6,90(1H, d, J=7,4Hz), 7,04(1H, dd, J=6,9Hz, 6,9Hz), 7,26(1H, d, J=7,9Hz), 7,33(1H, dd, J=8,8Hz, 2,8Hz), 7,41(1H, d, J=5,5Hz), 7,59-7,63(3H, m), 7,69(1H, d, J=5,5Hz), 11,21(1H, d, J=4,9Hz).

Ejemplo 36

Preparación de hidrocloreto de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 18, se preparó 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona utilizando yoduro de metilo, y después de elaborarla en una solución de acetato de etilo, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en acetato de etilo y de ese modo se obtuvo hidrocloreto de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 227,6-230,2°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

2,31 (2H, quint, J=7,0Hz), 3,20-3,40 (6H, m), 3,52 (3H, s), 3,54-3,70 (4H, m), 4,23 (2H, t, J=5,8Hz), 6,60 (1H, d, J=7,3Hz), 6,99 (1H, d, J=7,7Hz), 7,30-7,38 (3H, m), 7,51 (1H, d, J=5,6Hz), 7,63-7,73 (3H, m), 7,78 (1H, d, J=5,5Hz), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 37

Preparación de hidrocloreto de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 7-(3-cloropropoxi)-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona, y después de elaborarla en una solución de acetato de etilo, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en acetato de etilo y de ese modo se obtuvo hidrocloreto 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-etil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 229,9-231,2°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,25 (3H, t, J=7,1Hz), 2,29 (2H, s ancho), 3,14-3,49 (6H, m), 3,56-3,72 (4H, m), 4,00 (2H, q, J=7,2Hz), 4,23 (2H, t, J=5,9Hz), 6,62 (1H, d, J=7,3Hz), 6,99 (1H, d, J=7,6Hz), 7,27-7,39 (3H, m), 7,51 (1H, d, J=5,6Hz), 7,62-7,73 (3H, m), 7,78 (1H, d, J=5,5Hz), 10,38 (1H, s).

Ejemplo 38**Preparación de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona hidrocloreto**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 2-(4-clorobutil)-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona, y después de elaborarla en una solución de acetato de etilo, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en acetato de etilo y de este modo se obtuvo hidrocloreto 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 243,5-245,6°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,78 (4H, s ancho), 3,10-3,28 (6H, m), 3,56 (4H, t, J=9,6Hz), 3,87 (3H, s), 4,04 (2H, t, J=5,3Hz), 6,64 (1H, d, J=7,3Hz), 6,96 (1H, d, J=7,6Hz), 7,30 (1H, d, J=8,0Hz), 7,34 (1H, dd, J=8,6Hz, 2,9Hz), 7,41 (1H, d, J=7,3Hz), 7,49 (1H, d, J=5,6Hz), 7,63 (1H, d, J=8,6Hz), 7,69 (1H, dd, J=8,0Hz, 8,0Hz), 7,77 (1H, d, J=5,5Hz), 10,60 (1H, s).

Ejemplo 39**Preparación de hidrobromuro de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona**

Se añadió tribromuro de boro (solución 2M en diclorometano, 1,0 ml) a una solución en diclorometano (50 ml) de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona (0,16 g) mientras se agitaba enfriando con hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua a la solución de reacción, que después se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en acetato de etilo y de este modo se obtuvo hidrobromuro de 2-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butil]-7-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona (0,13 g) en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 273,6-275,7°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,75 (4H, s ancho), 3,08 (2H, t, J=11,1Hz), 3,16-3,28 (4H, m), 3,59 (2H, t, J=10,5Hz), 4,01 (2H, s ancho), 6,58 (1H, d, J=7,3Hz), 6,97 (1H, d, J=7,5Hz), 7,19 (1H, dd, J=8,6Hz, 2,6Hz), 7,29-7,36 (2H, m), 7,49-7,65 (3H, m), 7,71 (1H, d, J=8,0Hz), 7,78 (1H, d, J=5,5Hz), 9,50 (1H, s ancho), 9,95 (1H, s).

Ejemplo 40**Preparación de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 6-cloropropoxi-2H-isoquinolin-1-ona.

Polvo de color blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 228,8-230,7°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,98 (2H, quint, J=6,7Hz), 2,56 (2H, t, J=7,0Hz), 2,65 (4H, s ancho), 3,09 (4H, s ancho), 4,17 (2H, t, J=6,3Hz), 6,47 (1H, d, J=7,1Hz), 6,90 (1H, d, J=7,6Hz), 7,05 (1H, dd, J=8,8Hz, 2,4Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,28 (1H, d, J=7,8Hz), 7,41 (1H, d, J=5,5Hz), 7,62 (1H, d, J=8,0Hz), 7,70 (1H, d, J=5,5Hz), 8,07 (1H, d, J=8,8Hz), 11,03 (1H, s).

5 **Ejemplo 41**

Preparación de hidrocloreto de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona

Mediante un método similar al del Ejemplo 18, se preparó 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona utilizando yoduro de metilo, y después de elaborarla en una solución de acetato de etilo, se añadió a esto una solución etanólica de ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se recrystalizaron en acetato de etilo y de este modo se obtuvo hidrocloreto de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco.

15 Punto de fusión 241,4-244,8°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

2,31 (2H, t, J=7,6Hz), 3,46 (3H, s), 3,19-3,70 (10H, m), 4,24 (2H, t, J=5,9Hz), 6,54 (1H, d, J=7,4Hz), 6,99 (1H, d, J=7,6Hz), 7,10 (1H, dd, J=8,8Hz, 2,4Hz), 7,15 (1H, d, J=2,3Hz), 7,33 (1H, dd, J=7,9Hz, 7,9Hz), 7,45 (1H, d, J=7,1Hz), 7,51 (1H, d, J=5,5Hz), 7,71 (1H, d, J=8,0Hz), 7,78 (1H, d, J=5,5Hz), 8,14 (1H, d, J=8,8Hz), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 42

Preparación de hidrocloreto de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Se añadió una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico a una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en metanol y diclorometano y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol del 70% y de ese modo se obtuvo hidrocloreto de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 238-241°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,80-2,00 (4H, m), 3,20-3,45 (6H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 4,06 (2H, t, J=5,6Hz), 6,28 (1H, d, J=9,5Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=7,5Hz), 7,30 (1H, dd, J=7,8Hz, 7,8Hz), 7,47 (1H, d, J=5,7Hz), 7,56 (1H, d, J=8,4Hz), 7,68 (1H, d, J=8,1Hz), 7,70-7,85 (2H, m), 10,92 (1H, s ancho), 11,61 (1H, s ancho).

Ejemplo 43

Preparación de sulfato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Se añadió ácido sulfúrico diluido a una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en metanol y diclorometano y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol del 60% y de ese modo se obtuvo sulfato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 248-251°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,80-1,95 (4H, m), 2,50-4,00 (10H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 6,30 (1H, d, J=8,2Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,97 (1H, d, J=7,6Hz), 7,31 (1H, dd, J=7,8Hz, 7,8Hz), 7,49 (1H, d, J=5,6Hz), 7,55-7,60 (1H, m), 7,70 (1H, d, J=8,0Hz), 7,75-7,85 (2H, m), 9,25-9,75 (1H, ancho), 11,62 (1H, s ancho).

Ejemplo 44

Preparación de maleato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Una solución metanólica de ácido maleico se añadió a una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en metanol y diclorometano y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol del 80% y de ese modo se obtuvo maleato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 181,6-182,8°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,87 (2H, s ancho), 3,26-3,47 (10H, m), 4,10 (2H, s), 6,07 (2H, s), 6,33 (1H, d, J=9,5Hz), 6,82-6,84 (2H, m), 6,99 (1H, d, J=7,6Hz), 7,33 (1H, d, J=7,8Hz), 7,51 (1H, d, J=5,5Hz), 7,59 (1H, d, J=9,3Hz), 7,70-7,85 (3H, m), 11,65 (1H, s).

Ejemplo 45

Preparación de fumarato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Se añadió ácido fumárico a una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en metanol y diclorometano y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol y de ese modo se obtuvo fumarato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 209-211°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm :

1,60-1,90 (4H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,60-2,75 (4H, m), 3,00-3,15 (4H, m), 4,05 (2H, t, J=6,3Hz), 6,28 (1H d, J=9,4Hz), 6,60 (2H, s), 6,76-6,82 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=7,4Hz), 7,26 (1H, dd, J=7,9Hz, 7,8Hz), 7,39 (1H, d, J=5,9Hz), 7,54 (1H, d, J=9,4Hz), 7,61 (1H, d, J=8,0Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz), 7,79 (1H, d, J=9,5Hz), 11,58 (1H, s ancho).

Ejemplo 46

Preparación de citrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Se añadió ácido cítrico a una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en metanol y diclorometano y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol del 50% y de ese modo se obtuvo citrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 183-185°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,50-2,00(4H, m), 2,58(2H, s), 2,62(2H, s), 2,75-2,85(2H, m), 2,95-3,05(4H, m), 3,10-3,20(4H, m), 4,05(2H, t, J=5,3Hz), 6,28(1H, d, J=9,4Hz), 6,75-6,85(2H, m), 6,90(1H, d, J=7,6Hz), 7,27(1H, dd,

J=7,9Hz, 7,9Hz), 7,42(1H, d, J=5,5Hz), 7,55(1H, d, J=9,3Hz), 7,64(1H, d, J=8,0Hz), 7,71(1H, d, J=5,5Hz), 7,79(1H, d, J=9,5Hz), 11,59(1H, s ancho).

Ejemplo 47

Preparación de p-toluenosulfonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico a una solución de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en metanol y diclorometano y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recristalizó en metanol y de ese modo se obtuvo p-toluenosulfonato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 121,0-125,0°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

1,73-2,00 (4H, m), 2,28 (3H, s), 3,07 (2H, J=11,0Hz), 3,23-3,43 (4H, m), 3,62 (4H, t, J=15,0Hz), 4,09 (2H, t, J=7,1Hz), 6,31 (1H, dd, J=9,5Hz, 2,3Hz), 6,80 (1H, s), 6,84 (1H, d, J=2,3Hz), 6,98 (1H, d, J=7,5Hz), 7,11 (2H, d, J=8,0Hz), 7,33 (1H, dd, J=7,5Hz, 7,5Hz), 7,46-7,52 (3H, m), 7,58 (1H, d, J=9,5Hz), 7,72 (1H, d, J=7,5Hz), 7,78 (1H, d, J=11,3Hz), 7,81 (1H, d, J=9,5Hz), 9,31-9,49 (1H, m), 11,54-11,63 (1H, m).

Ejemplo 48

Preparación de sulfato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añadió ácido sulfúrico diluido a una solución de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en etanol y diclorometano y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol del 85% y de ese modo se obtuvo sulfato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 222-224°C

RMN H1 (DMSO-d₆)δ ppm:

2,10-2,30 (2H, m), 2,91 (2H, t, J=6,6Hz), 3,03 (3H, s), 3,05-4,00 (12H, m), 4,13 (2H, t, J=5,9Hz), 6,99 (1H, d, J=7,5Hz), 7,09 (1H, dd, J=2,7Hz, 8,3Hz), 7,24 (1H, d, J=8,4Hz), 7,33 (1H, dd, J=7,8Hz, 7,8Hz), 7,44 (1H, d, J=2,7Hz), 7,51 (1H, d, J=5,5Hz), 7,72 (1H, d, J=8,1Hz), 7,78 (1H, d, J=5,5Hz), 9,00-10,05 (1H, ancho).

Ejemplo 49

Preparación de fumarato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añadió ácido fumárico a una solución etanólica de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol del 70% y de ese modo se obtuvo fumarato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color amarillo pálido.

Punto de fusión 149-151°C

RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm:

1,85-2,00 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,2Hz), 2,65-2,75 (4H, m), 2,88 (2H, t, J=6,7Hz), 3,01 (3H, s),
3,05-3,15 (4H, m), 3,50 (2H, t, J=6,7Hz), 4,05 (2H, t, J=6,3Hz), 6,60 (2H, s), 6,89 (1H, d,
J=7,6Hz), 7,03 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,7Hz), 7,19 (1H, d, J=8,3Hz), 7,27 (1H, dd, J=7,9Hz, 7,8Hz),
7,38 (1H, d, J=3,0Hz), 7,40 (1H, d, J=5,9Hz), 7,61 (1H, d, J=8,0Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz).

Ejemplo 50

Preparación de difumarato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añadió ácido fumárico a una solución etanólica de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol del 90% y de ese modo se obtuvo difumarato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de cristales como prismas de color blando.

Punto de fusión 188-189°C

RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm:

1,85-2,00 (2H, m), 2,60 (2H, t, J=7,0Hz), 2,65-2,75 (4H, m), 2,88 (2H, t, J=6,6Hz), 3,01 (3H, s),
3,00-3,10 (4H, m), 3,50 (2H, t, J=6,7Hz), 4,05 (2H, t, J=6,4Hz), 6,61 (4H, s), 6,90 (1H, d,
J=7,5Hz), 7,04 (1H, dd, J=8,2Hz, 2,8Hz), 7,19 (1H, d, J=8,4Hz), 7,27 (1H, dd, J=7,9Hz, 7,8Hz),
7,38 (1H, d, J=3,0Hz), 7,40 (1H, d, J=6,2Hz), 7,61 (1H, d, J=8,0Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz).

Ejemplo 51

Preparación de maleato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Una solución metanólica de ácido maleico se añadió a una solución de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en metanol y diclorometano y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol y acetato de etilo y de ese modo se obtuvo maleato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión 134,6-135,5°C

RMN H1 (DMSO- d_6) δ ppm

2,17 (2H, s ancho), 2,91 (2H, t, J=6,7Hz), 3,03 (3H, s), 3,33 (10H, s ancho), 3,52 (2H, t, J=6,7Hz),
4,12 (2H, t, J=5,9Hz), 6,04 (2H, s), 6,99 (1H, d, J=7,6Hz), 7,07 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,6Hz), 7,24
(1H, d, J=8,4Hz), 7,32 (1H, dd, J=7,9Hz, 7,9Hz), 7,43 (1H, d, J=2,6Hz), 7,50 (1H, d, J=5,5Hz),
7,71 (1H, d, J=7,9Hz), 7,77 (1H, d, J=5,5Hz).

Ejemplo 52

Preparación de p-toluenosulfonato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico a una solución de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-

piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en metanol y diclorometano y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol y acetato de etilo y de ese modo se obtuvo p-toluenosulfonato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un polvo de color blanco.

5 Punto de fusión 173,0-175,5°C

RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

2,00-2,33 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,91 (2H, t, J=6,6Hz), 3,02 (3H, s), 3,00-3,16 (2H, m), 3,29-3,80 (10H, m), 4,12 (2H, t, J=5,5Hz), 6,99 (1H, d, J=7,9Hz), 7,06 (1H, d, J=2,5Hz), 7,11 (2H, d, J=7,9Hz), 7,24 (1H, d, J=8,0Hz), 7,33 (1H, dd, J=8,0Hz, 8,0Hz), 7,44 (1H, d, J=2,5Hz), 7,48 (1H, d, J=7,9Hz), 7,51 (1H, d, J=5,5Hz), 7,72 (1H, d, J=8,0Hz), 7,82 (1H, d, J=5,5Hz), 9,39-9,58 (1H, m)

Ejemplo 53

Preparación de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

15 Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se preparó 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de 7-(3-cloropropoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Polvo de color blanco (etanol)

Punto de fusión 115-117°C

20 RMN H1 (CDCl₃) δ ppm:

1,95-2,10(2H, m), 2,64(2H, t, J=7,3Hz), 2,70-2,80(4H, m), 2,94(2H, t, J=6,7Hz), 3,10-3,25(4H, m), 3,16(3H, s), 2,54(2H, t, J=6,7Hz), 4,11(2H, t, J=6,5Hz), 6,90(1H, d, J=7,0Hz), 6,98(1H, dd, J=2,7Hz, 8,3Hz), 7,08(1H, d, J=8,3Hz), 7,28(1H, dd, J=7,9Hz, 7,9Hz), 7,35-7,45(2H, m), 7,55(1H, d, J=8,1Hz), 7,63(1H, d, J=2,6Hz).

Ejemplo 54

Preparación de metanosulfonato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

25 Se añadió ácido metanosulfónico a una solución etanólica de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol del 80% y de ese modo se obtuvo metanosulfonato de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de cristales como prismas de color amarillo pálido.

Punto de fusión 147-149°C

35 RMN H1 (DMSO-d₆) δ ppm:

2,10-2,25 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,90 (2H, t, J=6,7Hz), 3,02 (3H, s), 3,05-3,15 (2H, m), 3,40-3,50 (4H, m), 3,51 (2H, t, J=6,7Hz), 3,55-3,70 (4H, m), 4,12 (2H, t, J=6,0Hz), 6,98 (1H, d, J=7,6Hz), 7,06 (1H, dd, J=8,3Hz, 2,7Hz), 7,23 (1H, d, J=8,4Hz), 7,32 (1H, dd, J=7,9Hz, 7,8Hz), 7,43 (1H, d, J=2,7Hz), 7,50 (1H, d, J=5,5Hz), 7,71 (1H, d, J=8,1Hz), 7,77 (1H, d, J=5,5Hz), 9,40-9,60 (1H, m).

Ejemplo 55**Preparación de hidrocloreto de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolina**

Se añadieron 4-cloroquinolina (230 mg, 1,58 mmoles), 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propan-1-ol (310 mg, 1,05 mmoles), y carbonato de potasio (220 mg, 1,6 mmoles) a dimetilformamida (10 ml), seguido de agitación a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua a esto y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida después de la filtración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina (n-hexano : acetato de etilo = 4:1), y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol (3 ml), y a esto se le añadió una solución de HCl 1N - etanol (1 ml). Las materias insolubles producidas se separaron mediante filtración y se secaron para obtener hidrocloreto de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolina (360 mg, rendimiento: 78%) en forma de un polvo de color amarillo claro.

Punto de fusión: 240-242°C

Ejemplo 56**Preparación de hidrocloreto de 3-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]isoquinolina**

Se añadieron 3-hidroxiisoquinolina (170 mg, 1,17 mmoles), 1-benzo[b]tiofen-4-il-4-(3-cloropropil)piperazina (290 mg, 1,0 mmoles), y carbonato de potasio (200 mg, 1,45 mmoles) a dimetilformamida (8 ml), seguido de agitación a 80°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua a esto y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida después de la filtración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina (n-hexano : acetato de etilo = 9:1), y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol (2 ml), y a esto se le añadió una solución de HCl 1N - etanol (0,5 ml). Las materias insolubles producidas se separaron mediante filtración y se secaron para obtener hidrocloreto de 3-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]isoquinolina (160 mg, rendimiento: 37%) en forma de polvo de color blanco.

Punto de fusión: 227-229°C

Ejemplo 57**Preparación de dihidrocloreto de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina**

Se añadieron PS-trifenilfosfina (110 mg, 3 mmoles/g) y azodicarboxilato de dibencilo (70 mg, 0,3 mmoles) a una solución de 7-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (80 mg, 0,45 mmoles) y 3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propan-1-ol (83 mg, 0,3 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml), seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y las materias insolubles se eliminaron mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina (n-hexano : acetato de etilo = 1:1), y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 2-propanol, y a esto se

le añadió una solución de HCl 1N - etanol. A esto se le añadió adicionalmente éter isopropílico, después los cristales precipitado se separaron mediante filtración y se secaron para obtener dihidrocloruro de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (26 mg, rendimiento: 17%) en forma de un polvo de color amarillo claro.

5 Punto de fusión: 211,0-213,0°C

Ejemplo 58

Preparación de hidrocloreuro de 1-acetil-7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

10 Se añadieron anhídrido acético (0,34 ml, 3,6 mmoles) y piridina (0,34 ml, 4,3 mmoles) a una solución de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,49 g, 1,2 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) enfriando en baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron agua y acetato de etilo al residuo para separar la fase orgánica de la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera por este orden, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina (n-hexano : acetato de etilo = 1:1), y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml), y a esto se le añadió una solución de HCl 1N - etanol. Después, los cristales precipitados se separaron mediante filtración y se secaron para obtener hidrocloreuro de 1-acetil-7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,27 g, rendimiento: 52%) en forma de polvo de color blanco.

15

20

Punto de fusión: 123,2-124,3°C

Ejemplo 59

Preparación de hidrocloreuro de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

25 Se añadió hidruro de litio y aluminio (160 mg, 4,2 mmoles) a una solución de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (1,6 g, 3,8 mmoles) en tetrahydrofurano (40 ml), seguido de agitación a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadieron a esto agua (0,16 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (0,16 ml) y agua (0,5 ml) por este orden. Después de agitar la mezcla, las materias insolubles se eliminaron mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina (n-hexano : acetato de etilo = 1:1), y se concentró a presión reducida para obtener un sólido amorfo (1,4 g). El sólido amorfo obtenido (0,6 g) se disolvió en acetato de etilo (15 ml). A esto se le añadió adicionalmente una solución de HCl 1N - etanol (1,45 ml), después los cristales precipitados se separaron mediante filtración y se secaron para obtener hidrocloreuro de 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (0,55 g) en forma de polvo de color blanco.

30

35

Punto de fusión: 123,2-124,3°C

Ejemplo 60**Preparación de hidrocloreto de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina**

Se añadieron una solución acuosa de formaldehído al 37% (0,15 ml, 1,8 mmoles), MP-cianoborohidruro (2,41 mmoles/g, 0,76 g, 1,8 mmoles) y una cantidad catalítica de ácido acético a una solución de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,25 g, 0,6 mmoles) en metanol (20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La resina se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina (cloruro de metileno : metanol = 20:1), y se concentró a presión reducida. El residuo (175 mg) se disolvió en acetato de etilo (5 ml). Se añadió a esto adicionalmente una solución de HCl 1N - etanol (0,42 ml), después los cristales precipitados se separaron mediante filtración y se secaron para obtener hidrocloreto de 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (103 mg, rendimiento: 37%) en forma de polvo de color blanco.

Punto de fusión: 260,1-262,8°C

Ejemplo 61**Preparación de dihidrocloreto de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolin-2-carboximetilamida**

Se añadió 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-quinolin-2-carboxilato de etilo (0,28 g) a una solución metanólica de metilamina al 40% (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina (acetato de etilo : metanol = 11:1), y se concentró a presión reducida. El residuo (166 mg) se disolvió en acetato de etilo. Se añadió a esto adicionalmente una solución de HCl 1N - etanol (0,7 ml), después los cristales precipitados se separaron mediante filtración y se secaron para obtener dihidrocloreto de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolin-2-carboximetilamida (0,17 g, rendimiento: 54%) en forma de polvo de color blanco.

Punto de fusión: 224,0°C (descomp.)

Ejemplo 62**Preparación de hidrocloreto de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolin-2-carboxílico ácido**

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 4N (3 ml) a una solución metanólica (7 ml) de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-quinolin-2-carboxilato de etilo (1,5 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadieron adicionalmente agua (10 ml) y una solución acuosa (3 ml) de hidróxido de litio 4N, seguido de agitación a 50°C durante 11 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió a esto una solución acuosa (4 ml) de HCl 6N. Después, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener hidrocloreto de ácido 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolin-2-carboxílico (1,43 g, rendimiento: 98%) en forma de polvo de color blanco.

Punto de fusión: 235,0°C

Ejemplo 63

Preparación de 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolin-2-carboxamida

5 Se añadieron trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmoles) y cloroformiato de isobutilo (0,19 ml, 1,4 mmoles)
a una solución (10 ml) de ácido 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]quinolin-2-carboxílico
(0,53 g, 1,2 mmoles) en acetonitrilo enfriando en un baño de hielo, seguido de agitación a 0°C durante 3
horas. A esto se le añadió amoníaco acuoso al 28% (0,15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 5 minutos. A esto se le añadió adicionalmente acetato de etilo, después la
mezcla de reacción se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía en columna de gel de sílice alcalina (n-hexano : acetato de etilo = 3:1), y se concentró a
presión reducida. El residuo (0,2 g) se disolvió y se recristalizó en una mezcla disolvente de acetato de
etilo y éter isopropílico para obtener 4-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-quinolino-2-
carboxamida (79 mg, rendimiento: 16%) en forma de polvo de color blanco.

Punto de fusión: 153,0-154,5°C

15 Ejemplos 64 a 196

Los Compuestos de los Ejemplos 64 a 196 mostrados en las siguientes Tablas 1 a 21 se pueden
preparar de la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida correspondientes.
En las siguientes Tablas, se prepararon realmente los compuestos con las propiedades físicas, tales
como la forma cristalina, el p.f. (punto de fusión), la sal, el RMN H1 y MS (espectro de masas).

Tabla 1

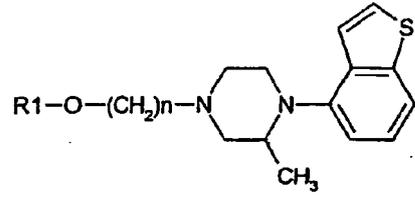
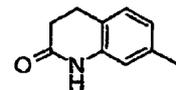
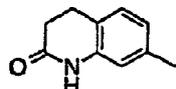
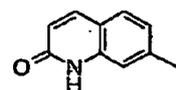
					
Ejemplo Núm.	R1	n	forma cristalina (disolvente de recristalización)	p.f. (°C)	sal
64		3	polvo de color blanco (metanol)	125-127	-
65		4	polvo de color blanco (etanol-acetato de etilo)	217-221	dihidrocloruro
66		4	polvo de color blanco (acetato de etilo)	123-130 (descomp.)	-

Tabla 2

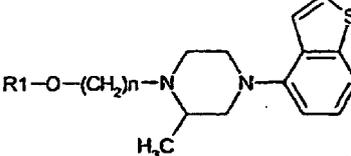
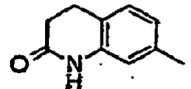
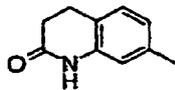
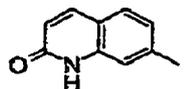
					
Ejemplo Núm.	R1	n	forma cristalina (disolvente de recristalización)	p.f. (°C)	sal
67		3	polvo de color blanco (etanol)	253-255 (descomp.)	hidrocloruro
68		4	polvo de color blanco (etanol-acetato de etilo-acetonitrilo)	151-153	dihidrocloruro
69		4	polvo de color blanco (etanol)	156-159	hidrocloruro

Tabla 3

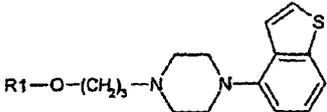
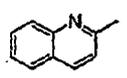
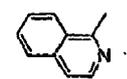
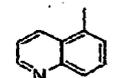
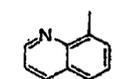
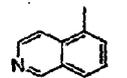
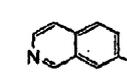
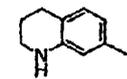
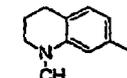
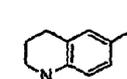
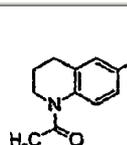
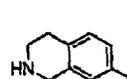
				
Ejemplo Núm.	R1	forma cristalina (disolvente de recristalización)	p.f.	sal
70		agujas incoloras (etanol)	106,0-108,0	-
71		polvo de color blanco (etanol)	192,0-194,0	hidrocloruro
72		polvo de color amarillo claro (etanol)	240-242	hidrocloruro
73		polvo de color amarillo claro (etanol)	199,0-201,0	hidrocloruro
74		polvo de color blanco(etanol)	233,0-235,0	hidrocloruro
75		polvo de color amarillo	199,0-204,5	dihidrocloruro
76		sólido de color blanco (acetato de etilo-nexano)	123,2-124,3	-
77		sólido de color blanco (acetato de etilo)	231,3-232,9	hidrocloruro
78		sólido de color blanco (acetato de etilo)	229,6-231,8	hidrocloruro
79		polvo de color blanco (acetato de etilo)	237,0-238,5	hidrocloruro
80		sólido de color blanco (acetato de etilo)	214,5-216,8	hidrocloruro

Tabla 4

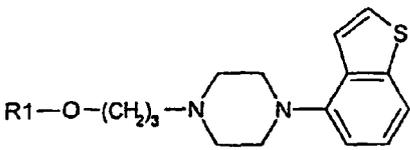
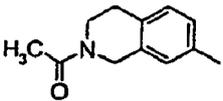
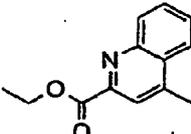
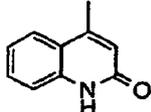
				
Ejemplo Núm.	R1	forma cristalina (disolvente de recristalización)	p.f.	sal
81		sólido de color blanco (acetato de etilo)	207,9-208,7	hidrocloruro
82		polvo de color amarillo claro (acetato de etilo-éter isopropílico)	106,0-113,0	-
83		polvo de color blanco (acetato de etilo-éter)	188-190	-

Tabla 5

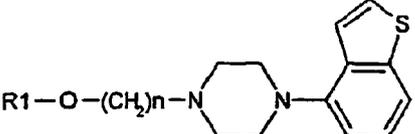
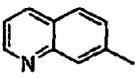
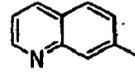
				
Ejemplo Núm.	R1	n	RMN H1 (disolvente)	sal
84			RMN H1 (CDCl ₃) δ ppm: 205-2,20 (2H, m), 265-277 (6H, m), 3,15-3,25 (4H, m), 4,23 3 (2H, t J=6,3 Hz), 6,91 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,15-7,35 (3H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,05-8,15 (1H, m), 8,83 (1H, dd, J=1,7, 5,3 Hz).	-
85			RMN H1 (DMSO-d ₆) δ: 1,90-200 (4H, m), 325-3,40 (6H, m), 3,50-3,65 (4H, m), 4,20-4,35 4 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,30 (1H, dd, J=7,9, 7,9 Hz), 7,48 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,65-7,80 (3H, m), 7,80-7,95 (2H, m), 8,32 (1H, d, J=92 Hz), 9,05-9,20 (2H, m), 11,29 (1H, s ancho).	dihidrocloruro

Tabla 6

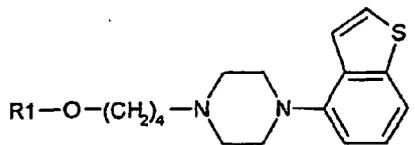
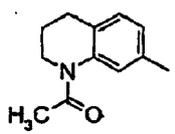
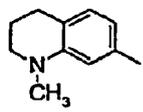
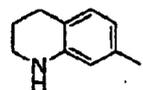
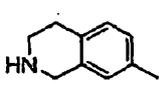
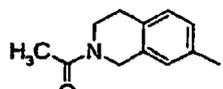
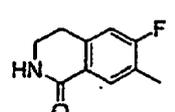
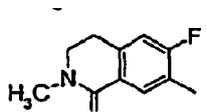
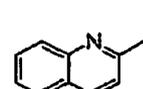
				
Ejemplo Núm.	R1	forma cristalina (disolvente de recristalización)	p.f. (°C)	sal
86		polvo de color blanco (acetato de etilo)	239,6-241,5	hidrocloruro
87		polvo de color pardo claro (acetato de etilo)	228,3-229,5	hidrocloruro
88		polvo de color blanco (acetato de etilo)	212,3-214,4	hidrocloruro
89		polvo de color blanco (acetato de etilo)	2329-235,1	hidrocloruro
90		polvo de color blanco (acetato de etilo)	165,8-167,9	hidrocloruro
91		polvo de color blanco (etanol)	220-225	hidrocloruro
92		polvo de color blanco (etanol)	221-224	hidrocloruro
93		polvo de color blanco (etanol)	181-183	hidrocloruro

Tabla 7

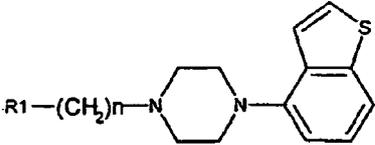
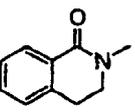
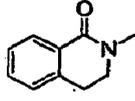
				
Ejemplo Núm.	R1	n	RMN H1 (disolvente)	sal
94		3	RMN H1 (DMSO-d6) d: 2,01-2,12 (2H, m), 3,0-3,7 (16H, m), 6,98 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,29-7,39 (3H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 7,70 (1H, d, J=8,0 Hz). 7,77 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,89 (1H, d, J=7,7 Hz). 9,85 (1H, s ancho)	hidrocloruro
95		2	RMN H1 (CDCl3) d: 3,0-4,1 (16H, m), 6,94 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,20-7,47 (6H, m), 7,64 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,04 (1H, d, J=7,4 Hz)	oxalato

Tabla 8

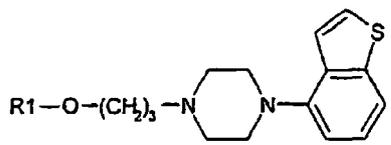
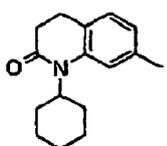
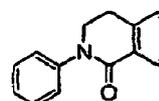
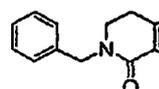
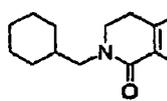
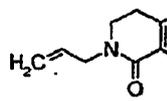
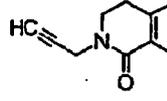
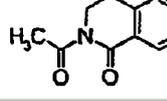
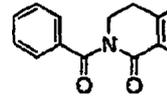
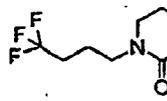
Ejemplo Núm.	R1	forma cristalina(disolvente de recristalización)	p.f.(°C)	sal
				
96		polvo de color blanco (acetato de etilo)	185,5-190,0	hidrocloruro
97		polvo de color blanco (acetato de etilo-éter)	134-136	-
98		polvo de color blanco (acetato de etilo-éter)	103-105	-
99		polvo de color blanco (acetato de etilo-éter)	126-128	-
100		polvo de color blanco (acetato de etilo-éter)	97-99	-
101		polvo de color pardo (metanol)	240-242	hidrocloruro
102		polvo de color blanco (acetato de etilo-éter)	143-145	-
103		polvo de color blanco (acetato de etilo-éter)	161-163	-
104		polvo de color blanco (acetato de etilo-éter)	122-124	-

Tabla 9

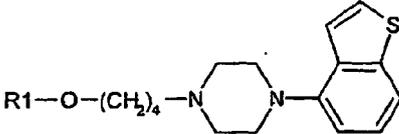
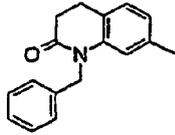
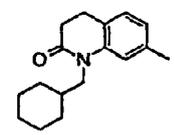
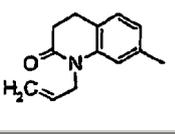
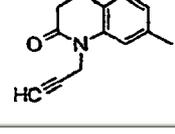
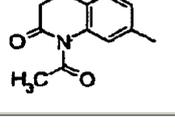
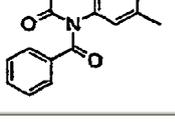
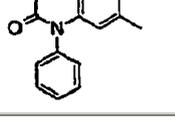
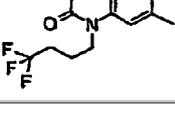
				
Ejemplo Núm.	Rt	forma cristalina (disolvente de recristalización)	p.f.(°C)	sal
105		polvo de color blanco (acetato de etilo)	212,5-216,0	hidrocloruro
106		polvo de color blanco (acetato de etilo)	224,5-230,0	hidrocloruro
107		polvo de color blanco (acetato de etilo)	172,0-174,5	hidrocloruro
108		polvo de color blanco (acetato de etilo)	196,5-201,5	hidrocloruro
109		polvo de color blanco (acetato de etilo)	200,5-205,5	hidrocloruro
110		polvo de color blanco (acetato de etilo)	202,5-206,5	hidrocloruro
111		polvo de color blanco (acetato de etilo)	218,0-223,5	hidrocloruro
112		polvo de color blanco (acetato de etilo-éter isopropílico)	125,0-129,0	-

Tabla 10

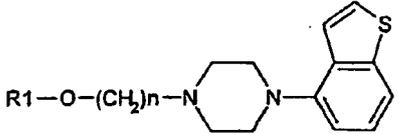
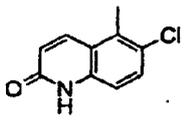
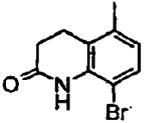
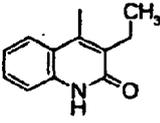
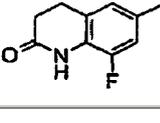
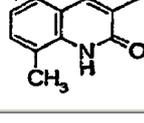
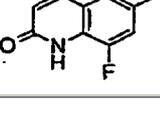
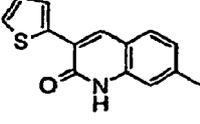
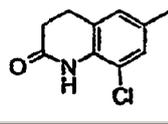
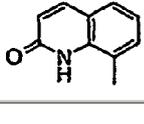
			
Ejemplo Núm.	R1	n	EM (M+1)
113		3	454
114		3	501
115		3	448
116		3	440
117		3	434
118		3	438
119		3	502
120		3	457
121		3	420

Tabla 11

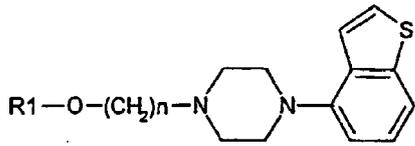
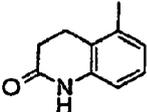
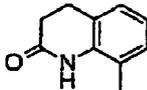
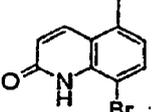
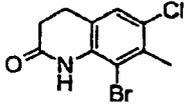
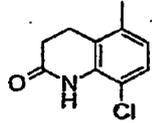
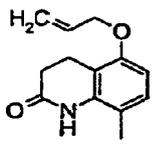
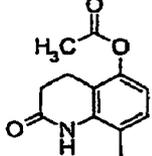
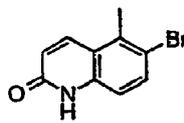
			
Ejemplo Núm.	R1	n	EM (M+1)
122		3	422
123		3	422
124		3	499
125		3	535
126		3	457
127		3	478
128		3	480
129		3	

Tabla 12

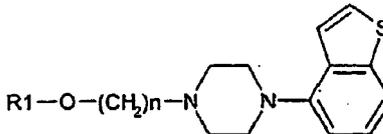
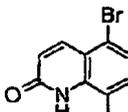
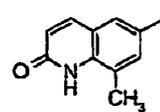
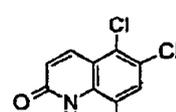
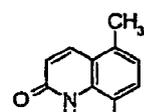
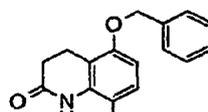
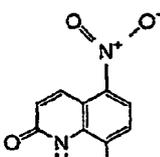
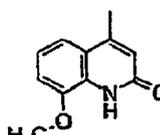
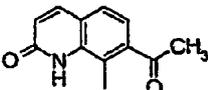
			
Ejemplo Núm.	R1	n	EM (M+1)
130		3	499
131		3	434
132		3	
133		3	434
134		3	528
135		3	465
136		3	450
137		3	462

Tabla 13

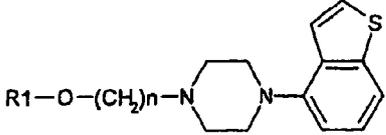
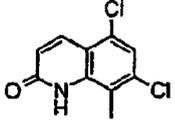
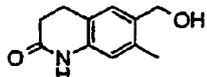
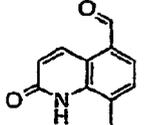
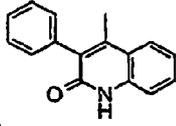
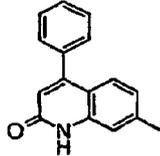
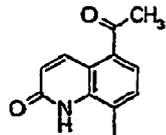
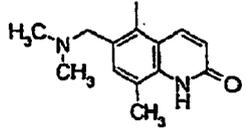
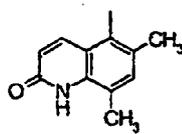
			
Ejemplo Núm.	R1	n	EM (M+1)
138		3	
139		3	452
140		3	448
141		3	496
142		3	
143		3	462
144		3	491
145		3	

Tabla 14

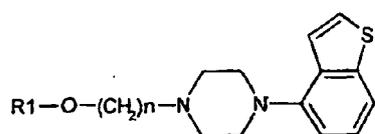
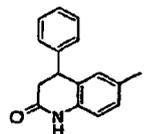
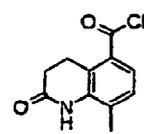
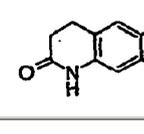
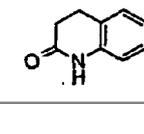
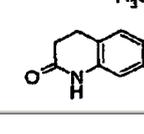
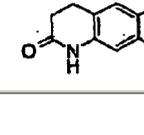
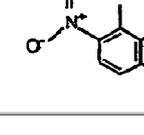
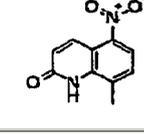
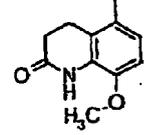
			
Ejemplo Núm.	R1	n	EM (M+1)
146		3	498
147		3	
148		3	464
149		3	501
150		3	480
151		3	462
152		3	467
153		3	467
154		3	452

Tabla 15

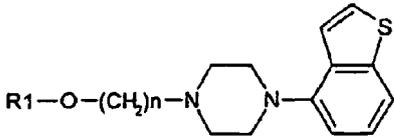
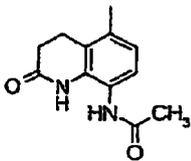
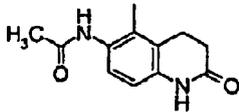
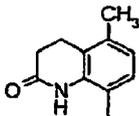
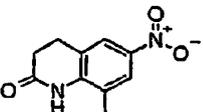
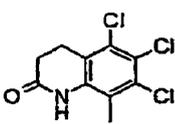
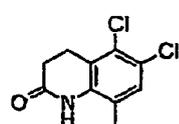
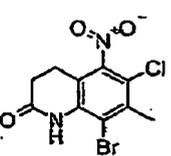
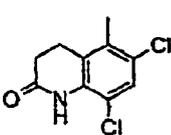
			
Ejemplo Núm.	R1	n	EM (M+1)
155		3	479
156		3	
157		3	436
158		3	467
159		3	525
160		3	
161		3	
162		3	491

Tabla 16

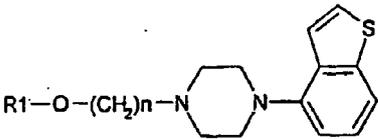
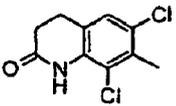
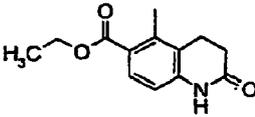
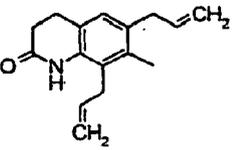
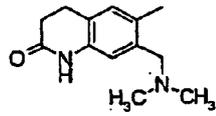
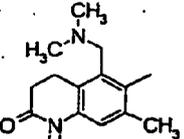
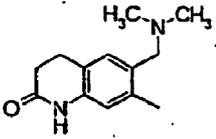
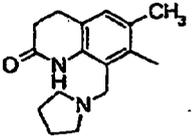
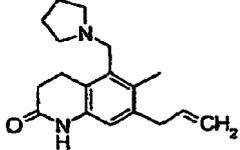
			
Ejemplo Núm.	R1	n	EM (M+1)
163		3	491
164		3	494
165		3	
166		3	
167		3	
168		3	479
169		3	519
170		3	

Tabla 17

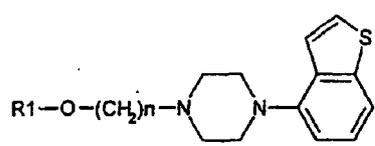
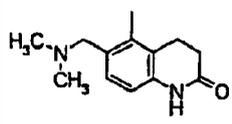
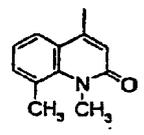
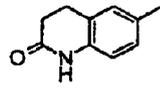
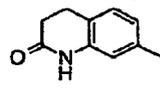
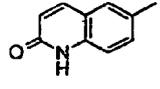
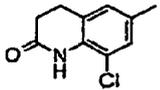
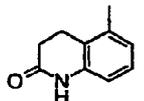
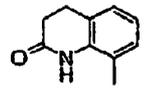
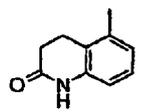
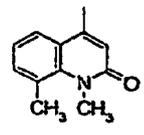
			
Ejemplo Núm.	R1	n	EM (M+1)
171		3	479
172		3	448
173		2	408
174		2	
175		2	406
176		2	442
177		2	408
178		2	408
179		5	450
180		8	518

Tabla 18

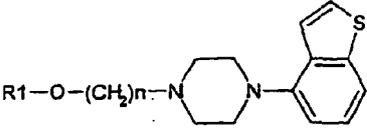
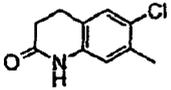
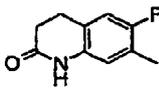
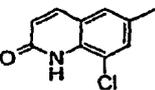
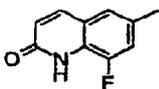
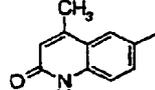
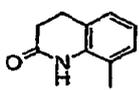
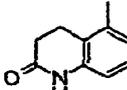
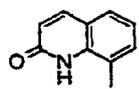
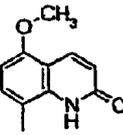
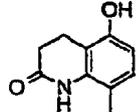
			
Ejemplo Núm.	R1	n	EM (M+1)
181		4	471
182		4	
183		4	469
184		4	452
185		4	448
186		4	436
187		4	436
188		4	434
189		4	450
190		3	438

Tabla 19

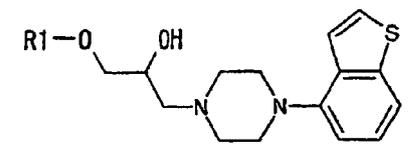
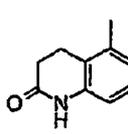
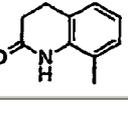
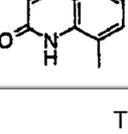
		
Ejemplo Núm.	R1	EM (M+1)
191		438
192		438
193		436

Tabla 20

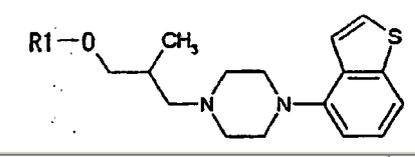
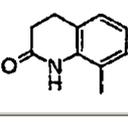
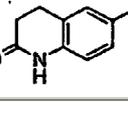
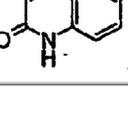
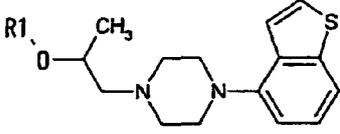
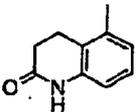
		
Ejemplo Núm.	R1	EM (M+1)
194		436
195		436
196		434

Tabla 21

		
Ejemplo Núm.	R1	EM (M+1)
197		

Ensayo Farmacológico 1

1) Análisis de unión al receptor D₂ de dopamina

El análisis se realizó de acuerdo con el método de Kohler et al. (Kohler C, Hall H, Ogren SO y Gawell L, Specific in vitro and in vivo binding of 3H-racloprida. A potent substituted benzamida drug with high affinity for dopamine D-2 receptors in the rat brain. Biochem. Pharmacol., 1985; 34: 2251-2259).

Se decapitaron ratas macho Wistar, los cerebros se retiraron inmediatamente y se recogió el cuerpo estriado. Éste se homogeneizó en tampón tris(hidroximetil)-aminometano (Tris)-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,4) de un volumen de 50 veces el peso del tejido utilizando un homogeneizador con una cuchilla giratoria de alta velocidad, y se centrifugó a 4°C, 48.000 × g durante 10 minutos. El precipitado obtenido se suspendió de nuevo en el tampón anteriormente descrito de un volumen de 50 veces el peso del tejido y después de incubar a 37°C durante 10 minutos, se centrifugó en las condiciones anteriormente descritas. El precipitado obtenido se suspendió en tampón (Tris)-ácido clorhídrico 50 mM (conteniendo NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4) de un volumen de 25 veces el peso del tejido y se conservó congelando a -85°C hasta que se utilizó para el análisis de unión como espécimen de membrana.

El análisis de unión se realizó utilizando 40 µl del espécimen de membrana, 20 µl de racloprida-[H³] (concentración final 1 a 2 nM), 20 µl de un fármaco de ensayo y tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM (conteniendo NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4) de manera que la cantidad total fue 200 µl (concentración final de dimetilsulfóxido 1%). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 hora y se terminó llevando a cabo la filtración mediante succión con una cosechadora celular sobre una placa de filtro de fibra de vidrio. La placa del filtro elaborada de fibra de vidrio se lavó con tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,4), y después de secarla, se añadió un cóctel de centelleo líquido para microplacas y la radiactividad se midió con un contador de centelleo de microplacas. La radiactividad en presencia de (+)-hidrocloruro de butaclamol 10 µM se adoptó como la unión no específica.

El valor de Cl₅₀ se calculó a partir de la reacción dependiente de la concentración utilizando un programa de análisis no lineal. El valor de Ki se calculó a partir del valor de Cl₅₀ utilizando la fórmula de Cheng-Prussoff. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 22.

Tabla 22

Compuesto de Ensayo	Ki (nM)
Compuesto de Ejemplo 1	0,2
Compuesto de Ejemplo 3	0,5
Compuesto de Ejemplo 4	0,5
Compuesto de Ejemplo 5	0,6
Compuesto de Ejemplo 6	0,8
Compuesto de Ejemplo 7	0,5
Compuesto de Ejemplo 10	0,4
Compuesto de Ejemplo 11	0,1
Compuesto de Ejemplo 12	0,1
Compuesto de Ejemplo 13	2,4
Compuesto de Ejemplo 14	3,2
Compuesto de Ejemplo 15	0,2
Compuesto de Ejemplo 16	0,7
Compuesto de Ejemplo 17	2,2
Compuesto de Ejemplo 18	2,6
Compuesto de Ejemplo 19	1,2
Compuesto de Ejemplo 20	1,5
Compuesto de Ejemplo 22	4,0
Compuesto de Ejemplo 23	0,7
Compuesto de Ejemplo 24	5,0
Compuesto de Ejemplo 26	3,5
Compuesto de Ejemplo 27	4,9
Compuesto de Ejemplo 28	1,2
Compuesto de Ejemplo 30	0,7
Compuesto de Ejemplo 31	1,4
Compuesto de Ejemplo 32	1,5

Compuesto de Ensayo	Ki (nM)
Compuesto de Ejemplo 33	1,1
Compuesto de Ejemplo 34	1,2
Compuesto de Ejemplo 35	1,6
Compuesto de Ejemplo 36	1,0
Compuesto de Ejemplo 37	1,9
Compuesto de Ejemplo 38	1,2
Compuesto de Ejemplo 39	1,2
Compuesto de Ejemplo 40	4,8
Compuesto de Ejemplo 41	1,9
Compuesto de Ejemplo 64	3,2
Compuesto de Ejemplo 68	1,0
Compuesto de Ejemplo 69	0,8
Compuesto de Ejemplo 73	4,0
Compuesto de Ejemplo 79	4,7
Compuesto de Ejemplo 80	1,5
Compuesto de Ejemplo 81	0,8
Compuesto de Ejemplo 84	2,4
Compuesto de Ejemplo 85	2,0
Compuesto de Ejemplo 90	0,4
Compuesto de Ejemplo 91	1,4
Compuesto de Ejemplo 92	1,7
Compuesto de Ejemplo 116	4,5
Compuesto de Ejemplo 117	4,7
Compuesto de Ejemplo 118	3,5
Compuesto de Ejemplo 122	3,3
Compuesto de Ejemplo 128	1,3
Compuesto de Ejemplo 139	0,2
Compuesto de Ejemplo 155	2,3

Compuesto de Ensayo	Ki (nM)
Compuesto de Ejemplo 163	2,8
Compuesto de Ejemplo 184	2,6
Compuesto de Ejemplo 185	2,7
Compuesto de Ejemplo 186	2,3
Compuesto de Ejemplo 188	1,6
Compuesto de Ejemplo 190	0,8

2) Análisis de unión al receptor 5-HT_{2A} de serotonina

El análisis se realizó de acuerdo con el método de Leysen JE et al. (Leysen JE, Niemegeers CJE, Van Nueten JM y Laduron PM. [3H] Ketanserin (R 41 468), a selective 3H-ligand for serotonin 2 receptor binding sites. Mol. Pharmacol., 1982, 21: 301-314).

Se decapitaron ratas Wistar macho, el cerebro se retiró inmediatamente y se recogió el córtex frontal. Éste se homogeneizó en sacarosa 0,25 M de un volumen 10 veces el peso del tejido utilizando un homogeneizador de vidrio y Teflón, y se centrifugó a 4°C, 1.000 × g durante 10 minutos. El sobrenadante obtenido se transfirió a otro tubo de centrifuga y se suspendió en sacarosa 0,25 M de un volumen 5 veces el peso del tejido y el precipitado se centrifugó en las condiciones anteriormente descritas. El sobrenadante obtenido se combinó con el sobrenadante obtenido antes y se ajustó a un volumen de 40 veces el peso del tejido con tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,4), y se centrifugó a 4°C, 35.000 × g durante 10 minutos. El precipitado obtenido se suspendió de nuevo en el tampón descrito anteriormente de un volumen de 40 veces el peso del tejido y se centrifugó en las condiciones anteriormente descritas. El precipitado obtenido se suspendió en el tampón descrito anteriormente de un volumen de 20 veces el peso del tejido y se conservó congelando a -85°C hasta que se utilizó para el análisis de unión como espécimen de membrana.

El análisis de unión se realizó utilizando 40 µl del espécimen de membrana, 20 µl de Cetanserina-[H³] (concentración final 1 a 3 nM), 20 µl de un fármaco de ensayo y tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,4) de manera que la cantidad final fue 200 µl (concentración final en dimetilsulfóxido al 1%). La reacción se realizó a 37°C durante 20 minutos y se terminó llevando a cabo la filtración mediante succión con una cosechadora celular sobre una placa de filtro de fibra de vidrio.

La placa del filtro elaborada de fibra de vidrio se lavó con tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,4), y después de secarla, se añadió un cóctel de centelleo líquido para microplacas y la radiactividad se midió con un contador de centelleo de microplacas. La radioactividad en presencia de espiperona 10 µM se adoptó como la unión no específica.

El valor de CI₅₀ se calculó a partir de una reacción dependiente de la concentración utilizando un programa de análisis no lineal. El valor de Ki se calculó a partir del valor de CI₅₀ utilizando la fórmula de Cheng-Prusoff. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 23.

Tabla 23

Compuesto de Ensayo	Ki (nM)
Compuesto de Ejemplo 1	2,3
Compuesto de Ejemplo 2	1,5
Compuesto de Ejemplo 3	2,3
Compuesto de Ejemplo 4	4,9
Compuesto de Ejemplo 5	6,4
Compuesto de Ejemplo 7	4,0
Compuesto de Ejemplo 8	0,6
Compuesto de Ejemplo 9	2,6
Compuesto de Ejemplo 10	3,0
Compuesto de Ejemplo 11	5,7
Compuesto de Ejemplo 12	2,1
Compuesto de Ejemplo 15	3,3
Compuesto de Ejemplo 16	7,0
Compuesto de Ejemplo 17	2,8
Compuesto de Ejemplo 18	8,0
Compuesto de Ejemplo 19	1,2
Compuesto de Ejemplo 20	3,3
Compuesto de Ejemplo 21	1,0
Compuesto de Ejemplo 22	2,9
Compuesto de Ejemplo 23	1,7
Compuesto de Ejemplo 24	2,3
Compuesto de Ejemplo 25	4,6
Compuesto de Ejemplo 26	4,4
Compuesto de Ejemplo 27	4,1
Compuesto de Ejemplo 28	2,8
Compuesto de Ejemplo 30	2,0

Compuesto de Ensayo	Ki (nM)
Compuesto de Ejemplo 31	4,5
Compuesto de Ejemplo 32	8,6
Compuesto de Ejemplo 33	6,6
Compuesto de Ejemplo 34	1,5
Compuesto de Ejemplo 35	2,1
Compuesto de Ejemplo 36	2,1
Compuesto de Ejemplo 37	3,1
Compuesto de Ejemplo 38	7,3
Compuesto de Ejemplo 39	2,1
Compuesto de Ejemplo 40	5,1
Compuesto de Ejemplo 41	3,2
Compuesto de Ejemplo 64	8,2
Compuesto de Ejemplo 68	7,0
Compuesto de Ejemplo 69	6,1
Compuesto de Ejemplo 73	1,3
Compuesto de Ejemplo 79	5,5
Compuesto de Ejemplo 80	2,5
Compuesto de Ejemplo 81	2,6
Compuesto de Ejemplo 84	3,3
Compuesto de Ejemplo 89	3,1
Compuesto de Ejemplo 90	5,3
Compuesto de Ejemplo 91	6,5
Compuesto de Ejemplo 92	5,7
Compuesto de Ejemplo 116	4,2
Compuesto de Ejemplo 117	1,3
Compuesto de Ejemplo 118	3,4
Compuesto de Ejemplo 122	2,9
Compuesto de Ejemplo 128	6,3

Compuesto de Ensayo	Ki (nM)
Compuesto de Ejemplo 139	4,0
Compuesto de Ejemplo 155	3,0
Compuesto de Ejemplo 163	7,4
Compuesto de Ejemplo 184	4,3
Compuesto de Ejemplo 185	5,0
Compuesto de Ejemplo 186	8,8
Compuesto de Ejemplo 188	6,3
Compuesto de Ejemplo 190	2,9

3) Análisis de unión al receptor α_1 de adrenalina

El análisis se realizó de acuerdo con el método de Groß G et al. (Groß G, Hanft G y Kolassa N. Urapidil and some analogues with hypotensive properties show high affinities for 5-hydroxytryptamine (5-HT) binding sites of the 5-HT_{1A} subtype and for α_1 -adrenoceptor binding sites. Naunin-Schmiedeberg's Arch Pharmacol., 1987, 336: 597-601).

Se decapitaron ratas Wistar macho, el cerebro se retiró inmediatamente y se recogió el córtex cerebral. Éste se homogeneizó en tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM (NaCl 100 mM, que contenía dihidrogeno etilendiaminotetraacetato disódico 2 mM, pH 7,4) de un volumen de 20 veces el peso del tejido utilizando un homogeneizador con una cuchilla giratoria de alta velocidad, y se centrifugó a 4°C, 80.000 × g durante 20 minutos. El precipitado obtenido se suspendió en el tampón descrito anteriormente de un volumen de 20 veces el peso del tejido y después de incubarlo a 37°C durante 10 minutos, se centrifugó en las condiciones anteriormente descritas. El precipitado obtenido se suspendió de nuevo en el tampón descrito anteriormente de un volumen de 20 veces el peso del tejido y se centrifugó en las condiciones anteriormente descritas. El precipitado obtenido se suspendió en tampón (Tris)-ácido clorhídrico 50 mM (conteniendo dihidrogeno etilendiaminotetraacetato disódico 1 mM, pH 7,4) de un volumen de 20 veces el peso del tejido y se conservó congelándolo a -85°C hasta que se utilizó para el análisis de unión como espécimen de membrana.

El análisis de unión se realizó utilizando 40 μ l del espécimen de membrana, 20 μ l de prazosina- $[H^3]$ (concentración final 0,2 a 0,5 nM), 20 μ l de un fármaco de ensayo y tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM (conteniendo EDTA 1 mM, pH 7,4) de manera que la cantidad final fue 200 μ l (concentración final de dimetilsulfóxido 1%). La reacción se realizó a 30°C durante 45 minutos y se terminó llevando a cabo la filtración mediante succión con una cosechadora celular sobre una placa de filtro de fibra de vidrio.

La placa del filtro elaborada de fibra de vidrio se lavó con tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,4), y después de secarla, se añadió un cóctel de centelleo líquido para microplacas y la radioactividad se midió con un contador de centelleo de microplacas. La radioactividad en presencia de

hidrocloruro de fentolamina 10 μM se adoptó como la unión no específica.

El valor de CI_{50} se calculó a partir de una reacción dependiente de la concentración utilizando un programa de análisis no lineal. El valor de KI se calculó a partir del valor de CI_{50} utilizando la fórmula de Cheng-Prusoff.

5 **Ensayo Farmacológico 2**

Actividad agonística parcial sobre el receptor D_2 de dopamina utilizando células que expresan el receptor D_2

10 La actividad agonística parcial sobre el receptor D_2 de dopamina se evaluó determinando cuantitativamente el efecto inhibitor de la producción de AMP cíclico de un compuesto de ensayo en células que expresan el receptor D_2 de dopamina en las que se indujo la producción de monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico (AMP cíclico) mediante estimulación con forskolina.

15 Se cultivaron células de ovario de hámster Chino/DHFR(-) que expresan el receptor D_2 de dopamina recombinante humano en un medio de cultivo (Medio de Dulbecco Modificado por Iscove (medio de cultivo IMDM), suero bovino fetal al 10%, penicilina de 50 U.I./ml, estreptomina de 50 $\mu\text{g/ml}$, geneticina de 200 $\mu\text{g/ml}$, hipoxantina sódica 0,1 mM, timidina 16 μM) a 37°C y en condiciones de dióxido de carbono al 5%. Las células se sembraron a 10^4 células/pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos revestida con poli-L-lisina y se desarrollaron en las mismas condiciones durante 2 días. Cada pocillo se lavó con 100 μl de un medio de cultivo (medio de cultivo IMDM, hipoxantina sódica 0,1 mM, timidina 16 μM). El medio de cultivo se reemplazó por 50 μl de medio de cultivo (medio de cultivo IMDM, ascorbato sódico al 0,1%, hipoxantina sódica 0,1 mM, timidina 16 μM) que tenía disueltos 3 μM de un compuesto de ensayo. Después de dejar incubando a 37°C, en condiciones de dióxido de carbono al 5% durante 20 minutos, el medio de cultivo se reemplazó por 100 μl de medio de cultivo estimulante con forskolina (medio de cultivo IMDM, ascorbato de sodio al 0,1%, hipoxantina sódica 0,1 mM, timidina 16 μM , forskolina 10 μM , 3-isobutil-1-metilxantina 500 μM) que tenía disueltos 3 μM del compuesto de ensayo y se dejó incubando a 37°C, condiciones de dióxido de carbono al 5% durante 10 minutos. Después de retirar el medio de cultivo, se dispensaron 200 μl de solución acuosa Lysis 1B (Amersham Bioscience, reactivo vinculado a un sistema de inmunoanálisis enzimático para AMP cíclico Biotrack) y se sacudieron durante 10 minutos. La solución acuosa de cada pocillo se utilizó como muestra para la medición. Las muestras para la medición por cuadruplicado diluidas se sometieron a medición de la cantidad de AMP cíclico utilizando el sistema de inmunoanálisis enzimático anteriormente descrito. La razón de inhibición del compuesto de ensayo respectivo se calculó suponiendo que la cantidad de AMP cíclico del pocillo al que no se había añadido compuesto de ensayo fue el 100%. En este sistema de ensayo empírico, la dopamina que se utilizó como fármaco de control suprimió la cantidad de AMP cíclico a aproximadamente 10% de la actividad máxima.

35 Se confirmó que los compuestos de ensayo tenían actividad agonística parcial para el receptor D_2 de dopamina en el ensayo anteriormente descrito.

Puesto que los compuestos de ensayo tienen actividad agonística parcial para el receptor de dopamina D_2 , estos pueden estabilizar la neurotransmisión de dopamina a unas condiciones normales en

un paciente de esquizofrenia y como resultado, muestran, por ejemplo, un efecto mejorador de las condiciones positivas y negativas, un efecto mejorador del deterioro cognitivo y otros efectos mejoradores de los síntomas sin causar efectos secundarios.

Ensayo Farmacológico 3

5 Efecto inhibitor sobre el comportamiento estereotipado inducido por apomorfina en ratas

Como animales de ensayo se utilizaron ratas Wistar (macho, seis-siete semanas de edad, Japan SLC, Inc.). Se suspendió un compuesto de ensayo en goma arábica al 5%/(solución salina fisiológica o agua) utilizando un mortero de ágata y se diluyó con el mismo disolvente cuando fue necesario.

10 Los animales de ensayo se mantuvieron en ayunas durante la noche desde el día anterior. Se administró subcutáneamente apomorfina (0,7 mg/kg) (1 ml/kg) 1 hora después de administrar oralmente cada compuesto de ensayo (5 ml/kg). El comportamiento estereotípico se observó durante 1 minuto respectivamente 20, 30 y 40 minutos después de la inyección de apomorfina.

15 El comportamiento estereotipado de cada animal se cuantificó de acuerdo con las siguientes condiciones y las puntuaciones realizadas en tres momentos se sumaron y se evaluó el efecto anti-apomorfina. Para cada grupo se utilizaron seis animales de ensayo.

0: La apariencia de los animales es la misma que la de las ratas tratadas con solución salina;

1: Olisqueo discontinuo, actividad exploratoria constante;

2: Olisqueo continuo, actividad exploratoria periódica;

20 3: Olisqueo continuo, mosdisqueo, roedura o lameteo discontinuos. Períodos muy breves de actividad locomotora;

4: Mosdisqueo, roedura o lameteo continuos; sin actividad exploratoria.

25 Se utilizó un sistema de análisis estadístico no clínico para todo el tratamiento estadístico. Cuando el valor de la probabilidad de significación fue inferior a 0,05, se consideró que existía una diferencia significativa. La diferencia de la puntuación entre el grupo de administración de disolvente y cada grupo de administración de compuesto de ensayo se analizó utilizando la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon o la prueba de Steel. Además, se utilizó un análisis de regresión lineal para calcular la dosis eficaz del 50% (intervalo de confianza de 95%).

30 Puesto que los compuestos de ensayo mostraron un efecto inhibitor del comportamiento estereotipado inducido por apomorfina, se confirmó que los compuestos de ensayo tienen un efecto antagónico del receptor D₂.

Ensayo Farmacológico 4

Efecto inhibitor de contracciones en la cabeza inducidas por (±)D-2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina (DOI) en ratas

35 Como animales de ensayo se utilizaron ratas Wistar (macho, seis-siete semanas de edad, Japan SLC, Inc.). Se suspendió un compuesto de ensayo en goma arábica al 5%/(solución salina fisiológica o agua) utilizando un mortero de ágata y se diluyó con el mismo disolvente cuando fue necesario.

Los animales de ensayo se mantuvieron en ayunas durante la noche desde el día anterior. Se administró subcutáneamente DOI (5,0 mg/kg) (1 ml/kg) 1 hora después de administrar oralmente cada

compuesto de ensayo (5 ml/kg). Se contó el número de contracciones en la cabeza durante 10 minutos inmediatamente después de la inyección de DOI. Se utilizaron seis animales de ensayo para cada grupo.

Se utilizó un sistema de análisis estadístico no clínico para todo el tratamiento estadístico. Cuando el valor de la probabilidad de significación fue inferior a 0,05, se consideró que existía una diferencia significativa. La diferencia del número de contracciones de la cabeza entre el grupo de administración de disolvente y cada grupo de administración de compuesto de ensayo se analizó utilizando la prueba de la t o la prueba de Dunnett. Además, se utilizó un análisis de regresión lineal para calcular la dosis eficaz del 50% (intervalo de confianza de 95%).

Puesto que los compuestos de ensayo mostraron un efecto inhibitor de las contracciones de la cabeza inducidas por DOI, se confirmó que los compuestos de ensayo tenían un efecto antagónico del receptor 5HT_{2A} de serotonina.

Ensayo Farmacológico 5

Efecto inductor de catalepsia en ratas

Como animales de ensayo se utilizaron ratas Wistar (macho, seis-siete semanas de edad, Japan SLC, Inc.). Se suspendió un compuesto de ensayo en goma arábica al 5%/(solución salina fisiológica o agua) utilizando un mortero de ágata y se diluyó con el mismo disolvente cuando fue necesario.

Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche desde el día antes de la observación de realizar la catalepsia y la ptosis se realizó 1, 2, 4, 6 y 8 horas después de administrar oralmente cada compuesto de ensayo (5 ml/kg). Para cada grupo se utilizaron seis animales de ensayo.

Una pata trasera de una rata se colocó en un borde de una pequeña caja de acero (anchura: 6,5 cm, profundidad: 4,0 cm, altura: 7,2 cm) (una postura no natural) y cuando la rata mantuvo la postura durante más de 30 segundos, se consideró que el caso era positivo para la catalepsia. Esta observación se realizó tres veces en cada momento, y si hubo al menos un caso positivo, se consideró que se producía catalepsia en el individuo.

Como resultado, el efecto de inducción de catalepsia de un compuesto de ensayo se disoció del efecto inhibitor sobre el comportamiento estereotipado inducido por apomorfina, por lo tanto se sugirió que la percepción del efecto secundario extrapiramidal en pruebas clínicas sería baja.

Ensayo Farmacológico 6

Medición de la actividad inhibitora de la absorción de serotonina (5-HT) de un compuesto de ensayo por el sinaptosoma cerebral en ratas

Se decapitaron ratas Wistar macho, se retiró el cerebro y se extirpó el córtex frontal, y se homogeneizó en una solución de sacarosa 0,32 M de un peso de 20 veces el peso del tejido utilizando un homogeneizador de tipo Potter. El producto homogeneizado se centrifugó a 4°C, 1.000 × g durante 10 minutos, el sobrenadante obtenido se centrifugó adicionalmente a 4°C, 20.000 × g durante 20 minutos, y el sedimento se suspendió en un tampón de incubación (tampón Hepes 20 mM (pH 7,4) que contenía glucosa 10 mM, cloruro de sodio 145 mM, cloruro potasio 4,5 mM, cloruro de magnesio 1,2 mM, cloruro de calcio 1,5 mM), que se utilizó como fracción de sinaptosoma bruta.

La reacción de absorción de 5-HT se realizó en un volumen de 200 µl utilizando una placa de

fondo redondo de 96 pocillos y en el tampón de incubación tras la reacción estaban contenidos pargilina (concentración final 10 µM) y ascorbato de sodio (concentración final de 0,2 mg/ml) y se utilizaron.

A cada pocillo se añadieron tampón de incubación (recuento total), 5-HT no marcada (concentración final 10 µM, recuento no específico) y el compuesto de ensayo diluido (concentración final 300 nM). Se añadió una décima parte de la cantidad de volumen final de la fracción de sinaptosoma y después de preincubar a 37°C durante 10 minutos, se añadió una solución de 5-HT marcada con tritio (concentración final 8 nM) y la reacción de absorción comenzó a 37°C. El tiempo de absorción fue de 10 minutos y la reacción se terminó mediante filtración a vacío a través de una placa de papel de filtro de fibra de vidrio de 96 pocillos, y después de lavar el papel de filtro con solución salina normal fría, se secó lo suficiente y se añadió al filtro Microscint0 (Perkin-Elmer) y se midió la radiactividad que quedaba en el filtro.

La actividad inhibidora de la absorción de serotonina (%) se calculó a partir de la radiactividad del recuento total como el 100%, del recuento no específico como 0%, y del recuento obtenido con el compuesto de ensayo.

% de inhibición de 5-HT =

$$100 - \left[\frac{\text{Recuento obtenido con el compuesto de ensayo} - \text{Recuento no específico (Absorción 0\%)}}{\text{Recuento total (Absorción 100\%) - Recuento no específico (Absorción 0\%)}} \right] \times 100$$

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 24.

Tabla 24

Compuesto de Ensayo	Razón de inhibición de la absorción de serotonina (%)(300 nM)
Compuesto del Ejemplo 1	92,4
Compuesto del Ejemplo 2	78,8
Compuesto del Ejemplo 3	84,8
Compuesto del Ejemplo 4	91,0
Compuesto del Ejemplo 5	89,1
Compuesto del Ejemplo 6	91,3
Compuesto del Ejemplo 7	91,0

ES 2 358 631 T3

Compuesto de Ensayo	Razón de inhibición de la absorción de serotonina (%)(300 nM)
Compuesto del Ejemplo 8	95,0
Compuesto del Ejemplo 9	97,3
Compuesto del Ejemplo 10	92,6
Compuesto del Ejemplo 11	92,5
Compuesto del Ejemplo 13	77,0
Compuesto del Ejemplo 14	85,2
Compuesto del Ejemplo 15	87,2
Compuesto del Ejemplo 16	86,7
Compuesto del Ejemplo 17	86,3
Compuesto del Ejemplo 18	91,1
Compuesto del Ejemplo 19	86,3
Compuesto del Ejemplo 20	92,8
Compuesto del Ejemplo 21	81,4
Compuesto del Ejemplo 22	90,8
Compuesto del Ejemplo 23	95,5
Compuesto del	97,5

Compuesto de Ensayo	Razón de inhibición de la absorción de serotonina (%)(300 nM)
Ejemplo 24	
Compuesto del Ejemplo 25	91,9
Compuesto del Ejemplo 26	92,0
Compuesto del Ejemplo 27	94,0
Compuesto del Ejemplo 28	95,3
Compuesto del Ejemplo 30	95,8
Compuesto del Ejemplo 31	96,3
Compuesto del Ejemplo 32	96,9
Compuesto del Ejemplo 33	94,3
Compuesto del Ejemplo 34	94,2
Compuesto del Ejemplo 35	93,4
Compuesto del Ejemplo 36	97,4
Compuesto del Ejemplo 37	97,7
Compuesto del Ejemplo 38	96,7
Compuesto del Ejemplo 39	99,2
Compuesto del Ejemplo 40	91,6

Compuesto de Ensayo	Razón de inhibición de la absorción de serotonina (%)(300 nM)
Compuesto del Ejemplo 41	95,1
Compuesto del Ejemplo 64	73,0
Compuesto del Ejemplo 65	72,9
Compuesto del Ejemplo 66	74,1
Compuesto del Ejemplo 67	93,9
Compuesto del Ejemplo 68	95,7
Compuesto del Ejemplo 69	96,3

Ejemplos de Preparación

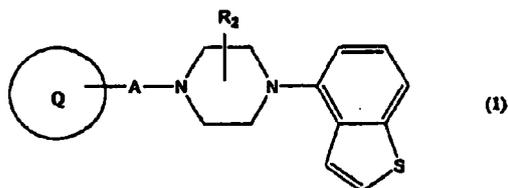
Se mezclaron 100 g de un compuesto de la presente invención, 40 g de Avicel (nombre de fábrica, producto de Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 30 g de almidón de maíz y 2 g de estearato de magnesio y se pulieron y se comprimieron con un mortero para glicocalyx R10 mm.

5

El comprimido obtenido se revistió con una película utilizando un agente de revestimiento pelicular elaborado con 10 g de TC-5 (nombre de fábrica, producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., hidroxipropilmetilcelulosa), 3 g de polietilenglicol 6000, 40 g de aceite de ricino y una cantidad apropiada de etanol para producir un comprimido con revestimiento pelicular de la composición anterior.

REIVINDICACIONES

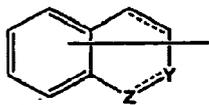
1. Un compuesto heterocíclico representado mediante la fórmula (1):



[donde el anillo Q representado por



representa



(donde



representa -NH-CH₂-, -N=CH-, -CH₂-NH- o -CH=N-; y el enlace carbono-carbono



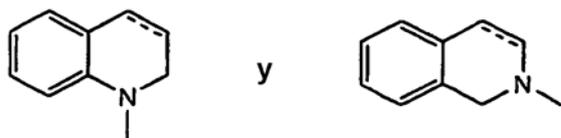
entre la posición 3 y la posición 4 del esqueleto heterocíclico que contiene Z e Y representa un enlace sencillo o un enlace doble);

el anillo Q puede tener al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo arilo, un grupo arilalquilo C₁-C₆, un grupo arilalcoxi C₁-C₆, un grupo arilcarbonilo, un grupo alquenil(C₂-C₆)oxi, un grupo alcanilo C₁-C₆, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo, un grupo heteromonocíclico de 3 a 8 miembros saturado que contiene un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno y un grupo oxo;

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

A representa -O-A₁- (donde A₁ representa un grupo alquilenos que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo (donde el grupo alquilenos puede contener un átomo de oxígeno) o un grupo alquenileno C₂-C₆) o un grupo alquilenos C₂-C₆;

siempre que cuando A representa un grupo alquilenos C₂-C₆, el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



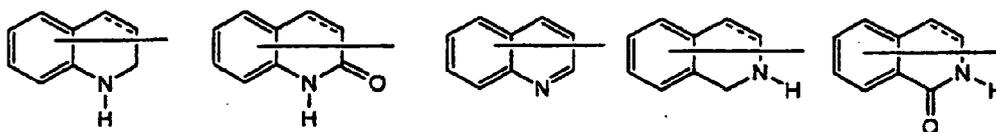
(donde el enlace carbono-carbono



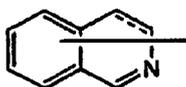
representa un enlace sencillo o un enlace doble)] o una de sus sales.

5

2. El compuesto heterocíclico de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



y



10

(donde el enlace carbono-carbono



entre la posición 3 y la posición 4 del esqueleto heterocíclico bicíclico representa un enlace sencillo o un enlace doble);

15

el anillo Q puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxí, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo C₁-C₆, un grupo naftilalquilo C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo naftilalcoxi C₁-C₆, un grupo benzoilo, un grupo alquenil(C₂-C₆)oxi, un grupo alcanilo C₁-C₆, un grupo alcanil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo y un grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros saturado que contiene un grupo alquilo sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno; y

20

A representa -O-A₁- (donde A₁ representa un grupo alquileo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo hidroxí (donde el grupo alquileo puede contener un átomo de oxígeno)), o una de sus sales.

25

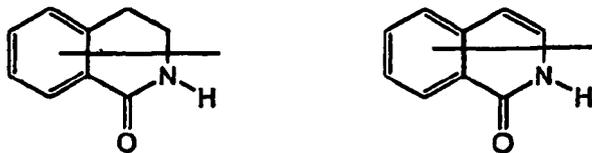
3. El compuesto heterocíclico de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 2, donde el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



el anillo Q puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo C₁-C₆, un grupo naftilalquilo C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo naftilalcoxi C₁-C₆, un grupo benzoilo, un grupo alquenil(C₂-C₆)oxi, un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo y un grupo pirrolidinilalquilo C₁-C₆; y

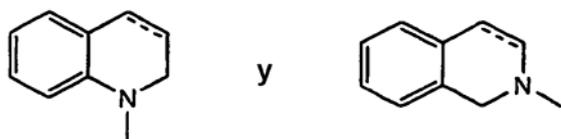
A representa -O-A₁- (donde A₁ representa un grupo alquileo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo (donde el grupo alquileo puede contener un átomo de oxígeno)), o una de sus sales.

4. El compuesto heterocíclico de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 2, donde el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



(el anillo Q puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo C₁-C₆, un grupo naftilalquilo C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo naftilalcoxi C₁-C₆, un grupo benzoilo, un grupo alquenil(C₁-C₆)oxi, un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo y un grupo pirrolidinilalquilo C₁-C₆) o una de sus sales.

5. El compuesto heterocíclico de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



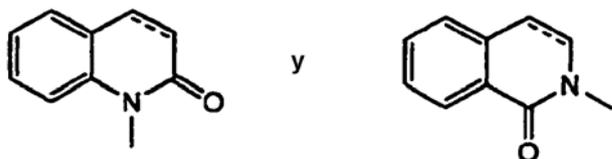
(donde el enlace carbono-carbono

entre la posición 3 y la posición 4 del esqueleto heterocíclico bicíclico representa un enlace sencillo o un enlace doble);

el anillo Q puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo C₁-C₆, un grupo naftilalquilo C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo naftilalcoxi C₁-C₆, un grupo benzoilo, un grupo alquenil(C₂-C₆)oxi, un grupo alcanilo C₁-C₆, un grupo alcanil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo, un grupo pirrolidinilalquilo C₁-C₆ y un grupo oxo; y

A representa un grupo alquileo C₂-C₆, o una de sus sales.

6. El compuesto heterocíclico de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 5, donde el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:



(donde el enlace carbono-carbono

entre la posición 3 y la posición 4 del esqueleto heterocíclico bicíclico representa un enlace sencillo o un enlace doble);

el anillo Q puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo fenilo, un grupo fenilalquilo C₁-C₆, un grupo naftilalquilo C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo naftilalcoxi C₁-C₆, un grupo benzoilo, un grupo alquenil(C₂-C₆)oxi, un grupo alcanilo C₁-C₆, un grupo alcanil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino que puede tener un grupo alcanilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo y un grupo pirrolidinilalquilo C₁-C₆, o una de sus sales.

7. El compuesto heterocíclico de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 3 seleccionado del grupo que consiste en:

(1) 7-[4-(4-benzo[b]tiefen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-

1H-quinolin-2-ona,

(2) 7-[3-(4-benzo[b]tiefen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-

1H-quinolin-2-ona,

(3) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-

3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona,

(4) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-

3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona,

5 (5) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1-

metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y

(6) 6-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

o una de sus sales.

8. El compuesto heterocíclico de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 4 seleccionado del
10 grupo que consiste en:

(1) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

(2) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,

(3) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,

(4) 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,

15 (5) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2H-isoquinolin-1-ona y

(6) 7-[3-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)propoxi]-2-metil-2H-isoquinolin-1-ona;

o una de sus sales.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto heterocíclico de fórmula (1) o
una de sus sales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, como ingrediente activo y
20 un portador farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento o la
prevención de trastornos del sistema nervioso central.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento o la
prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en
25 esquizofrenia; esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; trastornos emocionales; trastornos psicóticos;
trastornos del estado de ánimo; trastorno bipolar de tipo I; trastorno bipolar de tipo II; depresión; depresión
endógena; depresión mayor; melancolía y depresión refractaria; trastorno distímico; trastorno ciclotímico;
ataque de pánico; trastorno por pánico; agorafobia; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno
por estrés post-traumático; trastorno de ansiedad generalizado; trastorno de estrés agudo; histeria;
30 trastorno de somatización; trastorno de conversión; trastorno por dolor; hipocondriasis; trastorno facticio;
trastorno disociativo; disfunción sexual; trastorno del deseo sexual; trastorno de la excitación sexual;
disfunción eréctil; anorexia nerviosa; bulimia nerviosa; trastorno del sueño; trastorno del adaptación;
abuso de alcohol; intoxicación alcohólica; adicción a fármacos; intoxicación con estimulantes; narcotismo;
anhedonia; anhedonia iatrogénica; anhedonia de causa psíquica o mental; anhedonia asociada a
35 depresión; anhedonia asociada a esquizofrenia; delirio; deterioro cognitivo; deterioro cognitivo asociado a
la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas;
deterioro cognitivo causado por enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson y enfermedades
neurodegenerativas asociadas; deterioro cognitivo de la esquizofrenia; deterioro cognitivo causado por

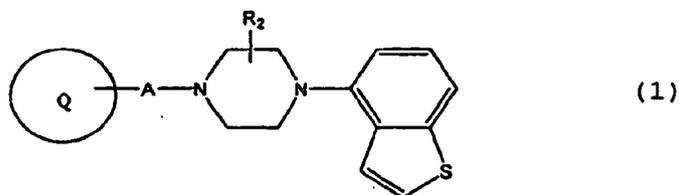
esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; vómito; mareo por movimiento; obesidad; migraña; dolor; retraso mental; trastorno de autismo (autismo); síndrome de Tourette; trastornos de tics; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; trastorno de la conducta; y síndrome de Down.

5 12. Un procedimiento para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto heterocíclico de fórmula (1) o una de sus sales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto heterocíclico de fórmula (1) o una de sus sales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como fármaco.

10 14. El compuesto heterocíclico de fórmula (1) o una de sus sales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central.

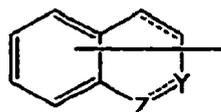
15. Un procedimiento para producir un compuesto heterocíclico representado mediante la fórmula (1):



15 [donde el anillo Q representado por



representa



20 (donde



representa -NH-CH₂-, -N=CH-, -CH₂-NH- o -CH=N-; y el enlace carbono-carbono



25 entre la posición 3 y la posición 4 del esqueleto heterocíclico que contiene Z e Y representa un enlace sencillo o un enlace doble);

el anillo Q puede tener al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo arilo, un grupo arilalquilo C₁-C₆, un grupo arilalcoxi C₁-C₆, un grupo arilcarbonilo, un grupo alquenil(C₂-C₆)oxi, un grupo alcanilo C₁-C₆, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo amino

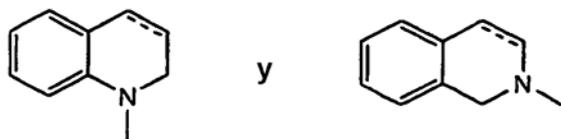
30

que puede tener un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo inferior que puede tener un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo tienilo, un grupo heteromonocíclico de 3 a 8 miembros saturado que contiene un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 2 átomos de nitrógeno y un grupo oxo;

5 R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

A representa -O-A₁- (donde A₁ representa un grupo alquileo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo (donde el grupo alquileo puede contener un átomo de oxígeno) o un grupo alquenileno C₂-C₆) o un grupo alquileo C₂-C₆;

10 siempre que cuando A representa un grupo alquileo C₂-C₆, el anillo Q representa un grupo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en:

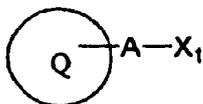


(donde el enlace carbono-carbono

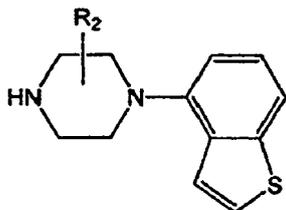


representa un enlace sencillo o un enlace doble)] o una de sus sales,

15 **caracterizado porque comprende** una reacción de un compuesto representado por la fórmula:



(donde el anillo Q y A son los mismos que se han definido antes, y X₁ representa un átomo de halógeno o un grupo que ocasiona una reacción de sustitución igual que en un átomo de halógeno) o una de sus sales con un compuesto representado por la fórmula:



20

(donde R₂ es el mismo que se ha definido antes) o una de sus sales.