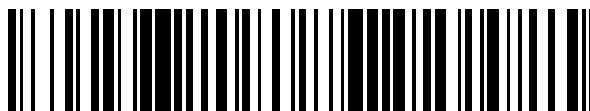


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 105**

51 Int. Cl.:

C07D 239/88 (2006.01)

C07D 239/90 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2011** **E 11776685 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2619187**

54 Título: **Compuestos y composiciones farmacéuticas para tratar trastornos asociados con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}**

30 Prioridad:

24.09.2010 BR PI1003506

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.06.2015

73 Titular/es:

ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A.
(50.0%)

Rodovia Presidente Dutra, Km 222, 2

07034-904 Guarulhos - SP, BR y

ACHÉ INTERNATIONAL (BVI) LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

FREIRE TORRES RUSSO, VALTER y

MANNOCHIO DE SOUZA RUSSO, ELISA

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 538 105 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).

**COMPUESTOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA TRATAR TRASTORNOS ASOCIADOS CON LOS
RECEPTORES 5-HT_{1A} Y 5-HT_{2A}**

DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

Esta invención se refiere a los compuestos de alquil-piperazin-fenil-4-(3H)-quinazolinona, que son farmacológicamente activos y pueden interaccionar con los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} que promueven el control, el alivio o la cura de trastornos asociados con estos receptores y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos. Esta invención también se refiere al uso de estos compuestos en el tratamiento de trastornos de ansiedad y depresión, fobias, adicciones, agresividad, impulsividad, pánico, trastornos de la alimentación, del sueño y psicóticos, trastorno obsesivo-compulsivo, disfunciones sexuales femeninas, entre otros trastornos asociados con los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}.

Antecedentes de la invención

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) constituye la clase de medicamentos que son actualmente los más ampliamente usados para el tratamiento de trastornos de ansiedad y depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, fobias, fobia social y pánico.

Estos fármacos actúan sobre el transportador de serotonina, una proteína integrada en la membrana cuya función es transportar el neurotransmisor, serotonina, desde los espacios sinápticos hasta el interior de las neuronas presinápticas. Su inhibición por los ISRS desencadena un aumento en la concentración de serotonina en las sinapsis, dando como resultado mayor disponibilidad de este neurotransmisor para la unión con los receptores de serotonina de las neuronas contiguas, con la propagación consecuente del impulso nervioso. Aunque los ISRS prolongan la disponibilidad de serotonina en las sinapsis, este neurotransmisor no es específico para la unión con los diferentes receptores de serotonina existentes.

Actualmente, se conocen siete familias o poblaciones de receptores de serotonina, clasificados desde 5-HT₁ hasta 5-HT₇ basándose en sus características estructurales y de funcionamiento diferentes. Existen múltiples subpoblaciones o subtipos (tipos homólogos y variantes conjugadas) para cada una de estas familias. Aunque algunos subtipos se han seleccionado como diana por muchos estudios permitiendo su caracterización en términos estructurales y funcionales, la función de otros subtipos aún no se ha dilucidado completamente (Psychopharmacology - 4th Generation - Serotonin Receptors, Subtypes and Ligands - Glennon *et al.*, disponible en: <http://www.acnp.org/g4/GN401000039/Ch039.html>).

Además de interaccionar con el transportador de serotonina, la serotonina interacciona indistintamente con todas las poblaciones y las subpoblaciones respectivas de los receptores de serotonina. Si por un lado, el aumento en la concentración de serotonina tiene un efecto terapéutico positivo que es apropiado para tratar determinadas disfunciones, por otro lado este aumento fomenta la aparición de efectos secundarios no deseados, que resultan probablemente de la activación indiscriminada de receptores no específicos que no están relacionados con los trastornos que están tratándose.

Varios estudios describen la importancia del agonismo de 5-HT_{1A}, siendo la activación de estos receptores particularmente relevante para el tratamiento de trastornos de ansiedad y depresión, fobias, pánico, impulsividad, trastorno obsesivo-compulsivo, entre otros. Se han desarrollado algunos fármacos, que seleccionan como diana específicamente estos receptores. Éste es el caso de buspirona y tandospirona que, aunque sirven como agonistas parciales, seleccionan como diana sólo los receptores 5-HT_{1A}, no presentando ninguna afinidad significativa por otros receptores de serotonina.

Aunque estos fármacos seleccionan como diana los receptores 5-HT_{1A} cuya activación se reconoce que es importante en el tratamiento de estos diversos trastornos, no se clasifican como fármacos de primera elección, principalmente debido a que sus efectos en el tratamiento de la depresión y otros trastornos asociados son significativamente inferiores a los presentados por los ISRS. Entre las hipótesis planteadas para explicar este comportamiento, o deficiencia de actividad, está el hecho de que actúan como agonistas parciales con estos receptores. De hecho, el mecanismo de acción de la buspirona se produce a través del agonismo de los receptores 5-HT_{1A} presinápticos, mientras que actúa junto con los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos como agonista parcial (The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, 4ª edición, cap. 25-Buspirone and Gepirone - editado por Alan F. Schatzberg y Charles B. Nemeroff).

Estudios recientes indican que los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} están implicados particularmente en trastornos relacionados con depresión y ansiedad. Aunque el agonismo de los receptores 5-HT_{1A} parece tener un efecto terapéutico favorable en el tratamiento de estos trastornos, el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} parece ser responsable de desencadenar un efecto similar. Por tanto, se cree que el efecto terapéutico que surge del agonismo de los receptores 5-HT_{1A} se neutraliza parcialmente si la sustancia promueve en paralelo el agonismo de los

receptores 5-HT_{2A}, lo que indica la posible existencia de un antagonismo funcional entre los dos receptores (Marek *et al.* en *Neuropsychopharmacology* (2003) 28: 402-412; Celada *et al.* en *J. Psychiatry Neurosci.* (2004) 29 (4): 252-265).

El largo periodo de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición de los efectos iniciales observado en pacientes que están tratándose con los ISRS puede estar asociado al menos parcialmente con el aumento de la concentración de serotonina disponible para los receptores 5-HT_{2A}. También se sospecha que el agonismo de los receptores 5-HT_{2A} es responsable de alguno de los efectos secundarios atribuidos a los ISRS, incluyendo disfunción sexual.

Recientemente, un fármaco en desarrollo atrajo nueva atención para la modulación conjunta de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, cuando su mecanismo de acción doble desencadenó efectos prometedores en el tratamiento de disfunciones sexuales femeninas. Aunque el mecanismo de acción de este fármaco no se ha explicado aún completamente, la participación de estos dos receptores en el funcionamiento sexual femenino ya se había abordado por Meston *et al.* (*Current Opinion in Urology* (2001) 11: 603-609), que mencionaron que hay evidencias de que la activación de los receptores 5-HT₂ dificultaría el funcionamiento sexual, aunque la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} facilitaría esto, lo que podría ser el motivo por el que los ISRS producen efectos secundarios.

En vista de las cuestiones expuestas anteriormente, la búsqueda de fármacos que puedan interaccionar simultáneamente con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} bien puede ofrecer un mejor control o un tratamiento más eficaz para varios trastornos, lo que podría estar acompañado por un periodo de latencia más breve para la aparición del efecto terapéutico y también una reducción, moderación o eliminación de los efectos secundarios que se observan cuando se emplean los ISRS, que son agentes que, debido a su mecanismo de acción, desencadenan un aumento en la concentración de serotonina que actúa de una manera no selectiva sobre todos los receptores de serotonina.

Se atribuyen varias propiedades farmacológicas a sustancias que pertenecen a la clase de quinazolinona. Más específicamente, con respecto a las alquil-fenilpiperazin-4(3H)-quinazolinonas, se describieron derivados de este tipo en el estado de la técnica que presentaban propiedades sedantes, hipnóticas, antihipertensoras y antiinflamatorias.

La patente estadounidense 3.047.462 describe 4(3H)-quinazolinonas, además de otras 4-quinazolinonas, que presentan propiedades antiinflamatorias.

La patente estadounidense 3.073.826 describe 3-pirrolidilmetil-4(3H)-quinazolinonas, que presentan propiedades antiinflamatorias.

Las patentes estadounidenses 3.086.910, US 3.448.109 y 3.928.354 describen 4(3H)-quinazolinonas sustituidas con 2-metilo y 3-arilo, que presentan actividades hipnóticas, de relajación muscular y antiespasmódicas. Las sustancias descritas en estos documentos presentan una amplia similitud estructural con metacualona y sus derivados, que son agentes hipnóticos cuya comercialización se suspendió debido a su alto potencial para desarrollar dependencia y drogadicción.

La patente estadounidense 3.231.572 describe 4(3H)-quinazolinonas sustituidas con 2-metilo o fenilo y sustituidas con 3-alquilpiperazinil-fenilo que son útiles como agentes antiinflamatorios o agentes sedantes. Las pruebas realizadas con los compuestos descritos en este documento demuestran que estas sustancias presentan propiedades hipotensoras y antihistamínicas, sin presentar ninguna propiedad sedante (*Journal of Organic Chemistry* (1969), 12: 936-938, Shin Hayao *et al.*).

La patente estadounidense 3.984.555 describe derivados de aril-piperazinil-alquil-4(3H)-quinazolinona sustituidos que tienen propiedades hipotensoras, antihistamínicas y analgésicas. La mayoría de los compuestos sintetizados en este documento son 4(3H)-quinazolinonas disustituidas con 6,7-metoxilo, unido en la posición 2 de las quinazolinonas mediante una cadena de alquilo de uno, dos o tres átomos de carbono con la parte de piperazin-fenilo sustituida con 2, 3 ó 4-metilo, metoxilo, cloro o flúor. Los autores afirman que estos compuestos presentan propiedades que son particularmente útiles en el tratamiento de la hipertensión.

La patente estadounidense 4.841.051 describe 4(3H)-quinazolinonas sustituidas con etil-piperazin-fenil-2-etoxilo que tienen una actividad de bloqueo de los receptores α_1 , siendo útiles en el tratamiento de la hipertensión.

Se describieron compuestos que pertenecen a la clase de quinazolidinona en las patentes estadounidenses 3.274.194, 3.726.979, 4.335.127, 4.578.465 y 5.264.438.

La patente estadounidense 3.274.194 describe derivados de 2,4(1H,3H)-quinazolidinonas 3-sustituidos, que son útiles como agentes antiinflamatorios y sedantes. Este documento describe pelanserina, un agente hipotensor que se descubrió posteriormente que era un antagonista de los receptores 5-HT₂ sin conservar la afinidad por los

receptores 5-HT_{1A}. La descripción de que estos compuestos son antagonistas de serotonina se presenta en la patente estadounidense 3.726.979.

La patente estadounidense 4.335.127 describe derivados de 2,4-(1H,3H)-quinazolindionas sustituidos con 3-alkil-piperidina como compuestos que son potentes antagonistas de serotonina. Entre los compuestos más estudiados descritos en esta patente están ketanserina, altanserina y butanserina. Todos estos compuestos presentan alta afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, sin conservar ninguna afinidad por los receptores 5-HT_{1A}.

La patente estadounidense 4.578.465 describe compuestos de 2,4-(1H,3H)-quinazolindionas sustituidos con alkil-metoxi-fenil-piperazina, con propiedades antagonistas de serotonina y que pueden bloquear los receptores alfa-adrenérgicos.

La patente estadounidense 5.264.438 describe derivados que pertenecen a la familia de 2,4(1H,3H)-quinazolindiona, que presentan propiedades antagonistas de serotonina, que actúan particularmente como antagonistas de los receptores 5-HT₂, además de presentar propiedades antagonistas junto con los receptores α_1 -adrenérgicos y agonistas junto con los receptores dopaminérgicos.

Otros compuestos que presentaban actividad sobre serotonina y los receptores implicados, que no pertenecían a las clases de quinazolinona o quinazolindiona, se describieron en las patentes estadounidenses 3.717.634, GB 2.023.594 y 4.203.98

La patente estadounidense 3.717.634 describe compuestos de N-heteroaril-cíclico-piperazinil-alkilo derivados de 8-azaespiro[4,5]decano-7,8-diona, que presentan actividad junto con los receptores 5-HT_{1A}, siendo el representante principal buspirona, un agente con propiedades ansiolíticas. La sustancia actúa como agonista parcial sobre los receptores 5-HT_{1A}, sin presentar interacción o afinidad por los receptores 5-HT_{2A}.

La patente británica 2.023.594 describe 4-(3-trifluoro-metil-tiofenil)-piperazinas sustituidas con 1-alkilo que pueden tener sustituciones que se unen al grupo alkilo. Los compuestos descritos presentan actividad con el sistema nervioso central.

La patente estadounidense 4.203.986 describe m-trifluorometilfenilpiperazinas sustituidas con N-alkilo y/o cicloalkilo que presentan actividad con el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular, asociada con propiedades sedantes, tranquilizantes y antitúxicas.

Entre los documentos que describen compuestos con afinidad selectiva por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} están las patentes estadounidenses 5.576.318, 6.586.435 y 6.281.218 que describen bencimidazolonas N-sustituidas, sustituidas con alkil-mono y di-fenilpiperazinas, presentando estos compuestos afinidad por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, siendo útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, tales como el tratamiento de depresión, ansiedad, enfermedades neurodegenerativas y psicosis, por ejemplo, entre otros. El compuesto mejor conocido en esta clase de sustancias descritas en estos documentos es flibanserina, un fármaco cuyos ensayos clínicos mostraron que no era eficaz para el tratamiento de la depresión y que está actualmente en ensayos clínicos en curso para el tratamiento del trastorno de deseo sexual hipactivo y otras disfunciones sexuales femeninas.

Kleven *et al.* (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1997), 282: 747-759) describen otras sustancias que presentan afinidades por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A/2C} y que pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de depresión y ansiedad. Estas sustancias, propuestas inicialmente en las patentes estadounidenses 4.797.489, 5.166.157, 5.565.455, 4.604.397 y 4.721.787, están en diversas fases de estudios para el tratamiento de trastornos relacionados con la modulación de estos receptores.

Aunque hay teorías que defienden las posibles ventajas clínicas del desarrollo de fármacos dirigidos hacia los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, las sustancias desarrolladas hasta la fecha y que presentan este perfil de actividad no han demostrado aún la eficacia clínica requerida para su aprobación por las autoridades reguladoras, además de demostrar efectos que están muy por debajo de los efectos obtenidos con los ISRS.

Sorprendentemente, los actuales inventores sintetizaron una familia particular de compuestos del tipo de 4(3H)-quinazolinonas sustituidas con alkil-piperazin-fenilo, cuyos representantes presentan una alta afinidad por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} y por tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la cura de varios trastornos asociados con estos receptores.

Hasta la fecha, las 4(3H)-quinazolinonas similares a las ahora descrita demostraron que presentan propiedades antihipertensoras y/o antihistamínicas, sin evidencias circunstanciales que indiquen que puedan ser útiles para el tratamiento de trastornos atribuidos a modulaciones del sistema de serotonina, más específicamente que actúen sobre los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}.

Los estudios realizados con los compuestos abordados por esta invención demostraron que reúnen las características estructurales que son apropiadas para la unión con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, estando estas

propiedades relacionadas con el tamaño adecuado de la cadena de alquilo para la unión de la parte de 4(3H)-quinazolinona con la parte de fenilpiperazina, asociado con la necesidad de presencia de grupos de dirección que estén orientados apropiada y correctamente en la parte de fenilo de la fenilpiperazina para promover el anclaje de la conformación apropiada de estos compuestos a estos receptores.

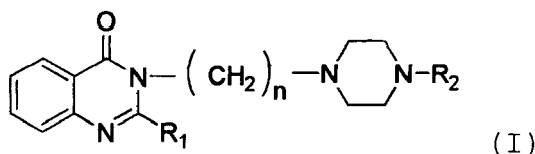
Por tanto, esta invención aborda compuestos de 4(3H)-quinazolinonas sustituidos con alquil-piperazin-fenilo que tienen una afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, siendo estos compuestos útiles en el tratamiento de personas afectadas por trastornos asociados con estos receptores, tales como depresión, ansiedad, fobias, adicciones, agresividad, impulsividad, pánico, trastornos de la alimentación, del sueño y psicóticos y trastorno obsesivo-compulsivo pudiendo además actuar sobre el mecanismo de regulación térmica, presentando propiedades neuroprotectoras y también pudiendo actuar o ayudar en el tratamiento de disfunciones sexuales femeninas, que abarcan trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de aversión al sexo, trastorno de excitación sexual femenina y la pérdida, inhibición o ausencia del deseo sexual.

Breve descripción de la figura

La figura 1 se refiere a un gráfico obtenido a partir de las respuestas a la prueba de eficacia *in vivo* para los compuestos de la invención presentados en los ejemplos 1 y 2, y el compuesto comparativo que constituye el estado de la técnica. Los valores cuantificados corresponden al número de observaciones realizadas sobre los parámetros: movimientos de cabeza (HT), sacudidas de las patas delanteras (FPT), postura corporal plana (FBP), separación de las extremidades traseras (HLS), retracción del labio inferior (LLR) y coletazos espontáneos (STF).

Descripción de la invención

Esta invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) mostrada a continuación:



en la que, $n = 2$;

R₁ es hidrógeno o etilo y R₂ se selecciona del grupo que consiste en 3-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2-cianofenilo y 2-metoxifenilo, que son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}.

Los compuestos preferidos específicos en la fórmula general (I) son:

3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-o-tolilpiperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2-cianofenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-etil-3-(2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il)etil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)etil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona;

2-etil-3-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il)etil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona.

Los compuestos de fórmula general (I) anterior son de naturaleza básica, pudiendo formar sales de adición con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Por tanto, esta invención también abarca las sales farmacéuticas apropiadas de los compuestos de fórmula general (I), que pueden formarse con ácidos orgánicos o ácidos

inorgánicos no tóxicos.

Los compuestos de fórmula general (I), o sus sales farmacéuticas apropiadas, pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica. Por tanto, esta invención también tiene como objetivo una composición farmacéutica para tratar trastornos asociados con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, que abarca al menos uno de los compuestos de fórmula general (I) en una cantidad terapéuticamente eficaz, o sus sales farmacéuticas apropiadas, asociado con al menos un excipiente farmacéutico apropiado.

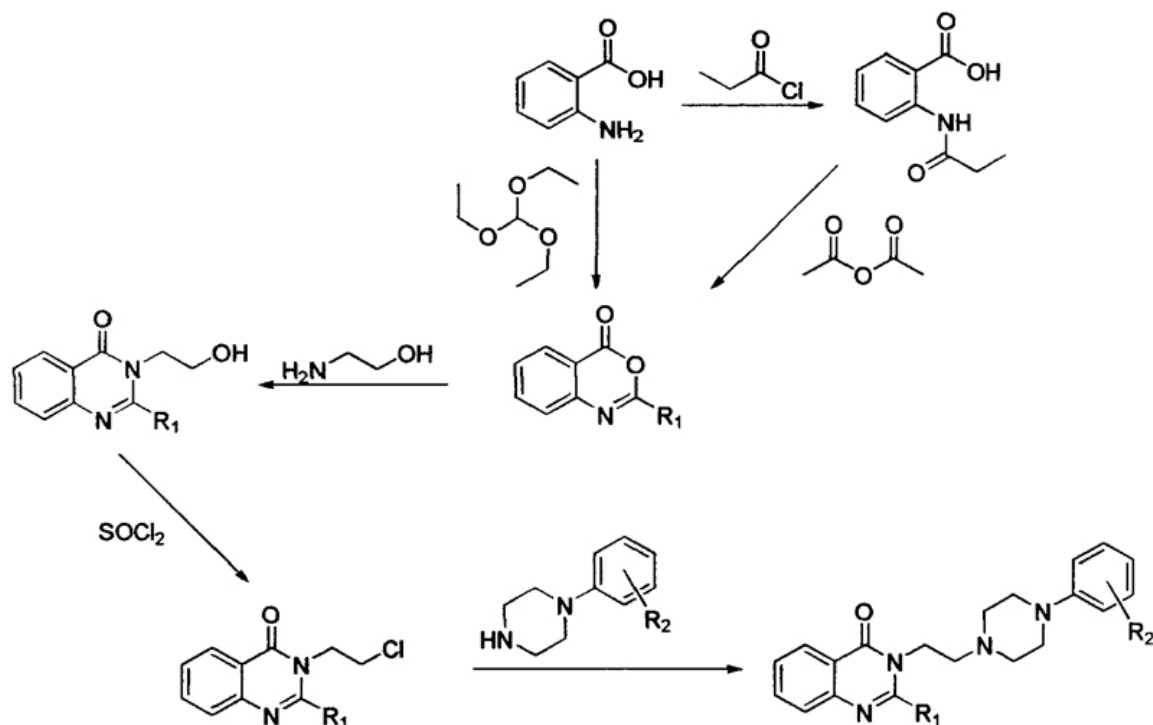
Esta invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticas apropiadas para el tratamiento o la prevención de trastornos asociados con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, tales como: depresión, ansiedad, fobias, pánico, adicciones, agresividad, impulsividad, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos psicóticos, trastornos que implican el mecanismo de regulación térmica, y como medicamento neuroprotector así como para disfunciones sexuales femeninas, que abarcan trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de aversión al sexo, trastorno de excitación sexual femenina, y la pérdida, inhibición o ausencia del deseo sexual.

Otro objetivo de esta invención es el uso de los compuestos de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticas apropiadas que pueden usarse para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, tales como: depresión, ansiedad, fobias, pánico, adicciones, agresividad, impulsividad, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos psicóticos, trastornos que implican el mecanismo de regulación térmica, y como medicamento neuroprotector así como para disfunciones sexuales femeninas, que abarcan trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de aversión al sexo, trastorno de excitación sexual femenina, y la pérdida, inhibición o ausencia del deseo sexual.

También se proporciona un método para tratar a un individuo mamífero, incluyendo seres humanos, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o sus sales farmacéuticas apropiadas, para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: depresión, ansiedad, fobias, pánico, adicciones, agresividad, impulsividad, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos psicóticos, trastornos que implican el mecanismo de regulación térmica, disfunciones sexuales femeninas, que abarcan trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de aversión al sexo, trastorno de excitación sexual femenina, y la pérdida, inhibición o ausencia del deseo sexual, y también su uso como neuroprotector.

Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención pueden prepararse a través de diversas vías usando los métodos de síntesis habituales. En esta invención, se prepararon estos compuestos a través de las etapas presentadas en el diagrama 1 a continuación.

DIAGRAMA 1



De acuerdo con el diagrama 1, los compuestos de fórmula general (I) en la que R_1 se sustituye por hidrógeno y R_2 es tal como se describió anteriormente se prepararon a partir de ácido antranílico, usando ortoformiato de etilo y monoetanolamina para la formación del producto intermedio 3-(2-hidroxietil)quinazolin-4(3H)-ona. La reacción de este producto intermedio con el cloruro de tionilo dio como resultado la formación del derivado clorado, que se condensó posteriormente con la piperazina sustituida con fenilo dando como resultado los compuestos deseados.

Los compuestos de fórmula general (I) en la que R_1 es etilo sustituido y R_2 es tal como se describió anteriormente se prepararon sometiendo a reacción con cloruro de propanoilo con el ácido antranílico generando ácido 2-propionamidabenzóico. La reacción de este producto intermedio con el anhídrido acético dio como resultado la benzoxazinona sustituida con 2-etilo. Se sometió la reacción a reacción con monoetanolamina para la formación del producto intermedio 2-etil-3-(hidroximetil)quinazolin-4(3H)-ona. Una reacción de este producto intermedio con cloruro de tionilo dio como resultado el derivado clorado, que se condensó posteriormente con la piperazina sustituida con fenilo, dando como resultado los compuestos deseados.

Aunque los compuestos de fórmula general (I) se prepararon usando las etapas de reacción descritas en el diagrama 1, pueden usarse otros enfoques de síntesis para obtenerlos, sin afectar de manera adversa al resultado.

La ruta de síntesis usada demostró ser bastante práctica para obtener los compuestos abordados por esta invención, que pueden aislarse y purificarse fácilmente.

Se describen ejemplos de síntesis de los compuestos en los ejemplos 1 a 11.

Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención presentan una naturaleza básica y pueden formar sales de adición con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos.

Ejemplos de ácidos orgánicos apropiados para su uso en la formación de las sales farmacéuticas apropiadas de los compuestos de fórmula general (I) son: fumárico, acético, propiónico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, oxálico, salicílico, maleico, tartárico, cítrico, láctico, málico, esteárico, palmítico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, aspártico, mandélico, cinámico, glicólico, glucónico, glutámico y p-aminobenzoico, entre otros.

Ejemplos de ácidos inorgánicos apropiados para su uso en la formación de las sales farmacéuticas apropiadas de los compuestos de fórmula general (I) son: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico, entre otros.

Las sales farmacéuticas de los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse a través de los procedimientos habituales descritos en el estado de la técnica, usando las condiciones y los disolventes apropiados para sus formaciones. Las sales de ácido para añadir al compuesto abordado por esta invención pueden prepararse fácilmente a través del tratamiento del compuesto de base con una cantidad molar equivalente a o en exceso del

ácido seleccionado, usando disolventes orgánicos, combinaciones de disolventes orgánicos y combinaciones de disolventes orgánicos y agua.

5 Los compuestos abordados por esta invención y/o sus sales farmacéuticas apropiadas pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica. Cuando se administran en forma de una composición farmacéutica, los compuestos abordados por esta invención o las sales farmacéuticas apropiadas de los mismos se asociarán con al menos un excipiente farmacéutico convencional o apropiado.

10 De acuerdo con esta invención, un excipiente farmacéutico convencional o apropiado se considera que es cualquier sustancia distinta del principio farmacéutico activo, que se ha evaluado apropiadamente en cuanto a su seguridad y se ha incluido a propósito en una forma de dosificación farmacéutica.

15 La selección de excipientes que van a usarse para preparar composiciones farmacéuticas se realiza generalmente teniendo en cuenta el tipo de vía de administración, la compatibilidad física y química del excipiente con el principio activo, la manera de preparación de la presentación farmacéutica y los efectos sobre su eficacia. Estos excipientes se conocen ampliamente en el estado de la técnica y se describen en la bibliografía (Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations - vol. 1 a 6 - 2004 - Sarfaraz K. Niazi - CRC Press y Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing), ampliamente usada por expertos técnicos en la materia.

20 Los excipientes farmacéuticos se clasifican o subclasifican habitualmente basándose en la función que realizan en las composiciones farmacéuticas y/o en su técnica de fabricación. Pueden denominarse agentes de dilución, agentes de unión, agentes de descomposición o antiaglutinación, lubricantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, disolventes, tensioactivos, agentes de deslizamiento, agentes antiaglutinación o de flujo, agentes de recubrimiento, agentes plastificantes, edulcorantes, agentes de isotonicidad, colorantes, conservantes, 25 antioxidantes, agentes de control o modificación del pH, agentes complejantes usados para enmascarar el sabor, mejorar la solubilidad, promover la estabilidad de la formulación y modular la biodisponibilidad, además de agentes quelantes, aromatizantes y saborizantes.

30 Los agentes de dilución son excipientes farmacéuticos incluidos en formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, pastillas, grageas, polvos y gránulos, con el fin de aumentar el volumen o el peso del tipo de dosificación. También pueden usarse en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas para el mismo fin. Los ejemplos de agentes de dilución apropiados para la preparación de composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen pero no se limitan a: carbonato de calcio, fosfatos de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextrinas, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa anhidra y/o monohidratada, maltosa, sorbitol, 35 almidones variados (maíz, trigo, patata, tapioca), almidón pregelatinizado, sacarosa y azúcar.

Los agentes de unión son excipientes farmacéuticos que se incluyen en las formulaciones con el fin de garantizar una aglutinación más fácil de los polvos en gránulos durante la etapa de combinación (o granulación), usando agua como fluido de granulación, o mezclas hidroalcohólicas u otros disolventes. Los agentes de unión también pueden 40 usarse en procedimientos de combinación en seco en los que no se requieren fluidos. Los ejemplos de agentes de unión apropiados para la preparación de la composición farmacéutica de esta invención incluyen pero no se limitan a: goma arábiga, ácido algínico, copolímero de metacrilato de amonio, copolímero u homopolímero o interpolímero de carbómero, almidones (maíz, trigo, patata, tapioca), celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina, maltodextrina, maltosa, sacarosa, gelatina, glucosa, goma guar y povidona. 45

Los agentes de descomposición o antiaglutinación son excipientes farmacéuticos que pueden acelerar la descomposición o disolución de la formulación cuando entra en contacto con fluidos biológicos. Los ejemplos de agentes de descomposición o antiaglutinación apropiados para la preparación de la composición farmacéutica de esta invención incluyen pero no se limitan a: ácido algínico, almidones, alginato de sodio, croscarmelosa sódica, 50 glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina y crospovidona. Los lubricantes son excipientes que reducen la fricción entre las partículas en las formulaciones y también disminuyen la fricción entre las partículas y las paredes del equipo usado para prepararlas. Los ejemplos de lubricantes apropiados para la preparación de la composición farmacéutica de esta invención incluyen pero no se limitan a: estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, aceite mineral, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco y aceite vegetal hidrogenado de tipo I. 55

Los agentes de suspensión y los agentes espesantes son excipientes usados en formulaciones para garantizar la estabilidad de sistemas dispersos (por ejemplo, suspensiones y emulsiones), con el fin de reducir la velocidad de sedimentación de partículas o disminuir la fluidez de formulaciones líquidas. Los ejemplos de agentes de suspensión 60 y agentes espesantes apropiados para preparar la composición farmacéutica de esta invención incluyen pero no se limitan a: goma arábiga, agar, ácido algínico, monoestearato de aluminio, bentonita, carbómero, carbómero de copolímero, carbómero de homopolímero, carbómero de interpolímero, carboximetilcelulosa de calcio o sodio, carragenano, celulosa microcristalina, dextrina, goma guar, goma gellan, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, silicato de aluminio y magnesio, pectina, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), povidona, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, almidones (maíz, trigo, patata, 65 tapioca), goma tragacanto y goma xantana.

- Los disolventes son excipientes empleados para disolver otras sustancias cuando se preparan composiciones líquidas, semisólidas y sólidas, usados para estas últimas con el fin de garantizar una combinación más fácil y/o para proporcionar una combinación con una concentración homogénea del principio farmacéutico activo o algún otro excipiente. Los ejemplos de disolventes apropiados para la preparación de la composición farmacéutica de esta invención incluyen pero no se limitan a: agua, etanol, isopropanol, aceites vegetales (maíz, algodón, sésamo, soja), aceite mineral, glicerina, sorbitol y ácido oleico.
- Los tensioactivos también se conocen como agentes de modulación de la tensión superficial, y son excipientes con funciones variadas, usados como agentes emulsionantes, humectantes y/o de solubilización. Los ejemplos de tensioactivos apropiados para la preparación de la composición farmacéutica de esta invención incluyen pero no se limitan a: cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, nonoxinol 9, octoxinol 9, estearato de polioxilo 50, oleil éter de polioxilo 10, cetoestearil éter de polioxilo 20, aceite de ricino de polioxalato 35, aceite de ricino hidrogenado de polioxalato 40, estearato de polioxilo 40, lauril éter de polioxilo, estearil éter de polioxilo, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, cetoestearilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, alcohol cetílico, alcohol oleílico, poloxámero, monoestearato de propilenglicol, copolímero o interpolímero de carbómero, colesterol, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, estearatos de dietilenglicol, docusato de sodio, estearatos de etilenglicol, diestearatos de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, lecitina, mono y diglicéricos, estearato de sodio, ácido esteárico y cera emulsionante.
- Los agentes de flujo, agentes antiaglutinación o de deslizamiento son excipientes usados en formulaciones para promover los flujos y reducir la aglutinación en embudos de conducción de sólidos durante el procesamiento y los flujos de polvos. Los ejemplos de agentes de flujo, agentes antiaglutinación o de deslizamiento apropiados para la preparación de la composición farmacéutica de esta invención incluyen pero no se limitan a: silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal y talco.
- Los agentes de recubrimiento son excipientes que pueden usarse con diversas funciones, incluyendo enmascarar sabores u olores desagradables, controlar la velocidad de liberación del fármaco, mejorar el aspecto, hacer que se trague más fácilmente y controlar la liberación del fármaco en el tubo digestivo (por ejemplo recubrimiento entérico). Los ejemplos de agentes de recubrimiento apropiados para la preparación de la composición farmacéutica de esta invención incluyen pero no se limitan a: copolímero de metacrilato de amonio, carboximetilcelulosa de sodio, acetato-ftalato de celulosa, acetato de celulosa, crospovidona, etilcelulosa y sus dispersiones acuosas, gelatina, barnices farmacéuticos, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, copolímero de ácido metacrílico y sus dispersiones, metilcelulosa, polietilenglicol, poli(acetato-ftalato de vinilo), laca, almidón pregelatinizado modificado, sacarosa, dióxido de titanio, cera carnauba y cera microcristalina.
- Los agentes plastificantes son excipientes añadidos a otros agentes con el fin de dotarlos de mayor plasticidad y resiliencia (elasticidad). Son componentes importantes para conferir las propiedades físicas requeridas por sistemas de polímero. Los ejemplos de agentes plastificantes apropiados para la preparación de la composición farmacéutica de esta invención incluyen pero no se limitan a: citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, sebacato de dibutilo, sorbitol, dextrina, ftalato de dietilo, glicerina, polietilenglicol, monometil éter de polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, triacetina, citrato de tributilo, citrato de triethyl y clorobutanol.
- Para administración parenteral, es normal usar disoluciones isotónicas, lo que significa disoluciones con presión osmótica similar a la de los tejidos con los que entran en contacto, con el fin de evitar hemólisis, reducir el dolor y las molestias de la administración. Los ejemplos de agentes de isotonicidad usados frecuentemente para garantizar la isotonicidad de la composición farmacéutica de esta invención incluyen pero no se limitan a: dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de sodio y cloruro de potasio.
- Los edulcorantes son agentes usados para enmascarar sabores desagradables y edulcorar formulaciones orales. Los ejemplos de edulcorantes apropiados para la preparación de la composición farmacéutica de esta invención incluyen pero no se limitan a: acesulfamo de potasio, aspartamo, sal de aspartamo-acesulfamo, dextratos, dextrosa, fructosa, galactosa, maltitol, maltosa, manitol, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, sorbitol, sucralosa, sacarosa, azúcar y tagatosa.
- El alcance de la composición abordada por esta invención también abarca colorantes farmacéuticos que se incluyen en las formas de dosificación, con el fin de dotar a cada medicamento de un aspecto distinto, garantizando que sea fácil distinguir una formulación específica entre formulaciones con aspectos físicos similares. Los ejemplos de colorantes farmacéuticos apropiados para su uso en la composición de esta invención incluyen: óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, combinaciones de óxido férrico, caramelo, dióxido de titanio, colorantes FD&C y colorantes D&C.

Dependiendo de la vía de administración y de las propiedades físicas y químicas inherentes a los compuestos abordados por esta invención, pueden añadirse sustancias a la composición farmacéutica preparada con estos compuestos que pueden estabilizar, conservar, prevenir y/o evitar la degradación prematura de sus componentes. Estos excipientes adicionales pueden actuar como antioxidantes, conservantes, reguladores o modificadores del pH.

Los ejemplos de excipientes usados con estas propiedades que son apropiados para la preparación de la composición farmacéutica abordada por esta invención incluyen pero no se limitan a: ácido ascórbico, ácido sórbico, metabisulfito de sodio, alfa-tocoferol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, sulfito de sodio, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), fenol, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, ácido benzoico, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido bórico y los agentes de control del pH, abarcando estos últimos tampones, bases y ácidos orgánicos e inorgánicos y normalmente usados en composiciones farmacéuticas.

La composición farmacéutica que abarca los compuestos abordados por esta invención también pueden contener sustancias o prepararse con: (a) agentes complejantes para enmascarar el sabor, mejorar la solubilidad, promover la solubilidad de la formulación y/o modular la biodisponibilidad, y (b) agentes aromatizantes y saborizantes usados para corregir o enmascarar sabores y olores desagradables, o para conferir sabores y olores agradables. Varias sustancias y preparaciones están disponibles en el mercado para tales aplicaciones, estando limitado su uso a agentes aprobados, o aquellos que se han certificado debidamente, que son compatibles con los componentes en la composición.

Para el uso y la administración terapéuticos, los compuestos abordados por esta invención o sus sales farmacéuticas apropiadas pueden formularse tal como se expone en composiciones apropiadas para administración oral, parenteral, nasal, rectal, transmucosa y transdérmica, usando técnicas convencionales y excipientes apropiados. Por tanto, los compuestos abordados por esta invención pueden prepararse como comprimidos, pastillas, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, polvos, grageas, aerosoles, elixires, disoluciones, liofilizados, suspensiones, jarabes, supositorios y parches, entre otras formas conocidas que son apropiadas para las vías de administración.

La dosis terapéutica que va a usarse de los compuestos abordados por esta invención debe planearse y calcularse de conformidad con la vía de administración seleccionada, el peso y el estado del paciente y la gravedad del trastorno que está tratándose. En general, los compuestos abordados por esta invención se administran a dosis terapéuticamente eficaces que varían de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1.000 mg al día, preferiblemente de 0,5 mg a 500 mg al día, pero también preferiblemente de 1 mg a 250 mg al día, administradas en una dosis única o fraccionada.

La determinación de la actividad de los compuestos sintetizados se realizó a través de ensayos que evalúan la afinidad con los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}. Los ensayos usados se basan en las clasificaciones de unión de las sustancias que están sometándose a prueba a diferentes concentraciones, en comparación con la afinidad en la concentración única de los radioligandos (marcadores) que tienen una afinidad específica por estos receptores.

Estos ensayos, conocidos como ensayos de unión y también conocidos como experimentos de inhibición, pueden determinar la afinidad de una sustancia a través del receptor, siempre que esta sustancia sea soluble en las condiciones de ensayo.

En un experimento de inhibición, la cantidad de una sustancia inhibidora (muestra o compuesto no radiactivo que está someténdose a prueba) incluida en la incubación es la única variable, lo que significa que es posible determinar para cada concentración de fármaco de prueba el porcentaje de inhibición de la unión del radioligando.

CI₅₀ es un valor definido como la concentración de una sustancia sin marca (muestra de prueba) requerida para inhibir la unión específica del radioligando en el 50% de los receptores.

Los ensayos de afinidad con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} de los compuestos abordados por esta invención se realizaron por el Laboratorio de Farmacología Molecular y Bioquímica en el Instituto de Ciencias Biomédicas en la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ), usando sus propios protocolos.

Para el ensayo de eficacia, los compuestos abordados por esta invención se sometieron al ensayo de Irwin modificado. Los ensayos se realizaron por Porsolt, usando un protocolo específico para su evaluación.

Se presentan a continuación ejemplos no exhaustivos que ilustran la preparación de compuestos abordados por esta invención, los ensayos a los que se sometieron y los resultados con comentarios sobre las pruebas de afinidad realizadas sobre los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} y la prueba de eficacia a la que se sometieron los compuestos, demostrando la relevancia y utilidad de esta invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de 3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona

1a. 3-(2-Hidroxietil)quinazolin-4(3H)-ona

Se mantuvo una mezcla de ácido 2-aminobenzoico (2 g, 14,58 mmol), o-formiato de trietilo (6,07 ml, 36,4 mmol) y etanolamina (0,94 ml, 15,54 mmol) a reflujo durante tres horas. Se enfrió el medio de reacción hasta temperatura ambiente, añadiendo 50 ml de agua. Se mantuvo la suspensión resultante en agitación a 15°C durante 4 horas y entonces se filtró a vacío. Se recrystalizó en etanol el producto sin procesar obtenido produciendo 3-(2-hidroxietil)quinazolin-4(3H)-ona (2,5 g, rendimiento = 90%) como un sólido blanco.

1b. 3-(2-Cloroetil)quinazolin-4(3H)-ona

Se añadió este cloruro de tionilo (1,095 ml, 15 mmol) a 3-(2-hidroxietil)quinazolin-4(3H)-ona (2,0 g, 10,52 mmol) en un reactor, formando una suspensión blanca que se calentó espontáneamente hasta 85°C. Se mantuvo el medio de reacción a esta temperatura con agitación durante treinta minutos, tras lo cual se dejó enfriar hasta aproximadamente 40°C. A continuación, se añadieron 50 ml de agua, formando una suspensión rosada, que se mantuvo con agitación durante dos horas. Entonces se filtró a vacío el producto y se lavó con tres porciones de 10 ml de una mezcla de etanol/agua (50% v/v), produciendo 3-(2-cloroetil) quinazolin-4(3H)-ona como un sólido de color blanco pálido (1,8 g, 8,63 mmol, rendimiento = 82%).

1c. 3-(2-(4-(3-(Trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona

Se añadió lo siguiente a un reactor de 250 ml: 3-(2-cloroetil)quinazolin-4(3H)-ona (1 g, 4,79 mmol), 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina (1,103 g, 4,79 mmol), carbonato de sodio (0,762 g, 7,19 mmol), yoduro de sodio (0,072 g, 0,479 mmol), etanol (50 ml) y tolueno (150 ml). Se mantuvo el medio de reacción con agitación y a reflujo durante un periodo de veinte horas, durante el cual se retiraron lentamente 150 ml del disolvente con la ayuda de un aparato de Dean-Stark. A la mezcla resultante se le añadieron 100 ml de una disolución acuosa de ácido acético al 10% y 150 ml de acetato de etilo. Se agitó la mezcla, se separó la fase orgánica, se lavó con 2 porciones de 50 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 5%, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, produciendo el producto sin procesar como un aceite ligeramente amarillento. Se disolvió este aceite en isopropanol, añadiendo 2 ml de HCl concentrado con agitación a la disolución resultante. Se mantuvo esta agitación durante dos horas con el fin de completar la precipitación del clorhidrato. Se filtró el sólido resultante y se secó a vacío, produciendo 1,45 g de clorhidrato de 3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona (3,3 mmol, rendimiento = 69%).

Entonces se obtuvo 3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona en su forma de base a partir del producto sin procesar resultante del tratamiento del medio de reacción, usando el siguiente procedimiento:

se disolvieron 5,0 g de 3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona sin procesar aislada a través del tratamiento del medio de reacción en 30 ml de isopropanol a 60°C con agitación. Se dejó que la disolución resultante reposara a una temperatura de aproximadamente 5°C durante un periodo de 12 horas para promover la precipitación. Se filtró a vacío el sólido resultante, se lavó con dos porciones de 10 ml de isopropanol a 0°C y se secó, produciendo el compuesto del título como cristales blancos (4,2 g; rendimiento: 84%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3,25-3,72 (4H, m, (CH₂)₂), 3,25-3,98 (4H, m, (CH₂)₂), 3,61 (2H, s a, CH₂), 4,50 (2H, m, CH₂), 7,1 (1H, dd, J=1,9 y 8 Hz), 7,3 (2H, m, (CH)₂), 7,5 (1H, m, (CH)), 7,55 (1H, m, (CH)), 7,7 (1H, dd, J=1,9 y 8,0 Hz, CH), 7,80 (1H, m, CH), 8,20 (1H, dd, J=1,9 y 8,0 Hz, CH), 8,50 (1H, s, CH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 40,3 (1C, CH₂), 44,7 (2C, (CH₂)₂), 50,7 (2C, (CH₂)₂), 53,8 (C1, CH₂), 111,6 (1C, CH), 112,2 (1C, CH), 119,2 (1C, CH), 120,8 (1C, qC), 122,4 (1C, CF₃), 126,0 (1C, CH), 126,1 (2C, CH), 130,0 (1C, CH), 130,2 (1C, qC), 134,0 (1C, CH), 147,0 (1C, qC), 147,1 (1C, CH), 149,8 (1C, qC), 160,0 (1C, C=O).

EM-IE (70 ev): 402 [M]⁺, 243, 200, 172, 145, 102, 70.

Ejemplo 2 - Preparación de 3-(2-(4-o-tolilpiperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona

Se preparó este compuesto de conformidad con el procedimiento descrito en 1c, usando 1-o-tolilpiperazina en lugar de 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 2,27 (3H, s, CH₃), 3,34 (2H, s a, CH₂), 3,05-3,25 (4H, m, (CH₂)₂), 3,05-3,72 (4H, m, (CH₂)₂), 4,47 (2H, t, J=6,0 Hz, CH₂), 7,01-7,20 (4H, m, (CH)₄), 7,58 (1H, dd, J=1,11 y 8,07 Hz, CH), 7,73 (1H, d, J=7,68 Hz, CH), 7,89 (1H, dd, J=1,5 y 7,17 Hz, CH), 8,20 (1H, dd, J=1,23 y 8,01 Hz, CH), 8,48 (1H, s, CH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 17,4 (1C, CH₃), 40,0 (1C, CH₂), 48,1 (2C, (CH₂)₂), 51,9 (2C, (CH₂)₂), 54,0 (C1, CH₂), 118,9 (1C, CH), 121,5 (1C, qC), 123,7 (1C, CH), 124,0 (1C, CH), 126,0 (1C, CH), 126,6 (1C, CH), 127,1 (1C, CH), 130,9 (1C, CH), 132,0 (1C, qC), 134,5 (1C, CH), 147,6 (1C, CH), 147,8 (1C, qC), 149,5 (1C, qC), 160,7 (1C,

C=O).

EM-IE (70 ev): 348 [M]⁺, 215, 189, 146, 118, 92, 70.

5 Ejemplo 3 - Preparación de 3-(2-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona

Se preparó este compuesto de conformidad con el procedimiento descrito en 1c, usando 1-(2,3-dimetilfenil)piperazina en lugar de 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 2,17 (3H, s, CH₃), 2,22 (3H, s, CH₃), 3,34 (2H, s a, CH₂), 3,05-3,64 (4H, m, (CH₂)₂), 3,05-3,72 (4H, m, (CH₂)₂), 4,68 (2H, t, J=6,0 Hz, CH₂), 6,91 (2H, m, (CH)₂), 7,59 (1H, m, CH), 7,73 (2H, m, (CH)₂), 7,85 (1H, m, CH), 8,20 (1H, m, CH), 8,48 (1H, s, CH).

15 ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 14,7 (1C, CH₃), 21,3 (1C, CH₃), 40,0 (1C, CH₂), 49,7 (2C, (CH₂)₂), 53,1 (2C, (CH₂)₂), 55,2 (1C, CH₂), 117,8 (1C, CH), 122,7 (1C, qC), 126,8 (1C, CH), 127,0 (1C, CH), 127,2 (1C, CH), 128,4 (1C, CH), 131,8 (1C, qC), 135,7 (1C, CH), 138,7 (1C, qC), 148,8 (1C, qC), 149,0 (1C, CH), 150,8 (1C, qC), 162,0 (1C, C=O).

EM-IE (70 ev): 362 [M]⁺, 217, 173, 147, 120.

20

Ejemplo 4 - Preparación de 3-(2-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona

Se preparó este compuesto de conformidad con el procedimiento descrito en 1c, usando 1-(2-clorofenil)piperazina en lugar de 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina.

25

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3,18-3,35 (4H, m, (CH₂)₂), 3,18-3,73 (4H, m, (CH₂)₂), 3,63 (2H, s a, CH₂), 4,49 (1H, t, J=6,0 Hz, CH₂), 7,11 (1H, t, J=7,5 Hz, CH), 7,23 (1H, d, J=7,62 Hz, CH), 7,34 (1H, t, J=7,29 Hz, CH), 7,46 (1H, d, J=8,3 Hz, CH), 7,58 (1H, m, CH), 7,72 (1H, d, J=8,07 Hz, CH), 7,89 (1H, t, J=7,29 Hz, CH), 8,20 (1H, d, J=7,71 Hz, CH), 8,48 (1H, s, CH).

30

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 40,0 (1C, CH₂), 47,5 (2C, (CH₂)₂), 51,6 (2C, (CH₂)₂), 53,9 (1C, CH₂), 121,0 (1C, qC), 121,5 (1C, qC), 124,8 (1C, CH), 126,0 (1C, CH), 127,1 (1C, CH), 127,2 (1H, CH), 127,5 (1C, CH), 128,2 (1C, CH), 130,4 (1C, CH), 134,4 (1C, CH), 147,7 (1C, CH), 147,8 (2C, qC), 160,6 (1C, C=O).

35 EM-IE (70 ev): 368 [M]⁺, 223, 209, 166, 159, 138, 111, 70.

Ejemplo 5 - Preparación de 3-(2-(4-(2-cianofenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona

Se preparó este compuesto de conformidad con el procedimiento descrito en 1c, usando 2-(piperazin-1-il)benzonitrilo en lugar de 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina.

40

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3,65 (2H, s a, CH₂), 3,36-3,65 (4H, m, (CH₂)₂), 3,36-3,80 (4H, m, (CH₂)₂), 4,52 (2H, t, J=6,0 Hz, CH₂), 7,21 (1H, m, CH), 7,28 (1H, m, CH), 7,56 (1H, m, CH), 7,65 (1H, m, CH), 7,72 (1H, t, J=7,74 Hz, CH), 7,7 (1H, d, J=1,53 y 7,69, CH), 7,87 (1H, td, J=1,53 y 7,23 Hz, CH), 8,20 (1H, dd, J=1,2 y 7,98 Hz, CH), 8,58 (1H, s, CH).

45

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 40,8 (1C, CH₂), 44,0 (2C, (CH₂)₂), 50,5 (2C, (CH₂)₂), 53,4 (1C, CH₂), 105,1 (1C, qC), 117,8 (1C, CH), 119,4 (1C, CH), 121,4 (1C, qC), 123,0 (1C, C=N), 126,0 (1C, CH), 126,8 (1C, CH), 127,2 (1C, CH), 134,2 (1C, CH), 134,4 (1C, CH), 134,5 (1C, CH), 147,3 (1C, qC), 147,8 (1C, CH), 153,3 (1C, qC), 160,5 (1C, C=O).

50

EM-IE (70 ev): 359 [M]⁺, 217, 200, 159, 157, 129, 108, 70.

Ejemplo 6 - Preparación de 3-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona

55

Se preparó este compuesto de conformidad con el procedimiento descrito en 1c, usando 1-(2-metoxifenil)piperazina en lugar de 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina.

60 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3,50 (2H, s a, CH₂), 3,80 (3H, s, OCH₃), 3,26-3,53 (4H, m, (CH₂)₂), 3,26-3,68 (4H, m, (CH₂)₂), 4,49 (1H, t, J=6,0 Hz, CH₂), 6,92 (1H, m, CH), 6,96 (1H, m, CH), 7,00 (1H, d, J=8,0 Hz, CH), 7,04 (1H, d, J=8,0 Hz, CH), 7,58 (1H, dd, J=1,53 y 8,13 Hz, CH), 7,72 (1H, d, J=8,0 Hz, CH), 7,86 (1H, td, J=1,53 y 8,13 Hz, CH), 8,18 (1H, dd, J=1,1 y 7,98 Hz, CH), 8,50 (1H, s, CH).

65 ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 40,0 (1C, CH₂), 46,7 (2C, (CH₂)₂), 51,5 (2C, (CH₂)₂), 53,8 (1C, CH₂), 55,3 (1C, OCH₃), 111,9 (C1, CH₂), 118,9 (C1, CH₂), 120,8 (1C, qC), 121,5 (C1, CH), 123,4 (C1, CH), 126,0 (C1, CH), 127,0

(C1, CH), 127,1 (C1, CH), 134,4 (C1, CH), 139,3 (1C, qC), 147,6 (1C, CH), 147,8 (1C, qC), 151,8 (1C, qC), 160,6 (1C, C=O).

EM-IE (70 ev): 364 [M]⁺, 217, 205, 191, 162, 143, 120, 93, 70.

5

EJEMPLO 7 - Preparación de 2-etil-3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona

7a. 2-Etil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

10 Se añadió cloruro de propanoilo (6,2 g, 67 mmol) a una disolución de ácido antranílico (1 g, 7,3 mmol) en diclorometano (20 ml). Se mantuvo el medio de reacción a reflujo y con agitación, monitorizándose el final de la reacción mediante CG/EM. Tras el final de la reacción, se añadió una disolución de ácido clorhídrico (20 ml, 1 M), y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (100 ml), se secó el extracto con sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. Se añadió anhídrido acético (15 ml) al residuo y se llevó el medio de reacción a reflujo y se

15 acompaña de CG/EM con el fin de monitorizar la ciclación. Tras el final de la reacción, se secó por centrifugación el medio de reacción a una temperatura de 65°C usando porciones de tolueno para facilitar la eliminación del anhídrido. Se obtuvieron 1,0 g del producto sin procesar 2-etil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona, que se usó directamente en la etapa posterior para la reacción.

20 7b. 2-Etil-3-(2-hidroxietil)quinazolin-4(3H)-ona

Se añadió 1 g de 2-etil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona a 10 ml de monoetanolamina y se calentó la mezcla hasta 100°C durante 40 minutos. Entonces se retiró el elemento de calentamiento y se mantuvo el medio de reacción con agitación durante aproximadamente ocho horas (final de la reacción). Se añadieron 100 ml al medio de reacción y se

25 extrajo la mezcla con tres porciones de 25 ml de acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se secó con sulfato de magnesio y se secó por centrifugación, produciendo el compuesto de 2-etil-3-(2-hidroxietil)quinazolin-4(3H)-ona como un aceite amarillento, que solidificó cuando se dejó reposar a temperatura ambiente, que se usó en la siguiente etapa, sin purificación.

30 Rendimiento: 0,95 g (76%).

7c. 3-(2-Cloroetil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona

Se añadieron 2-etil-3-(2-hidroxietil)quinazolin-4(3H)-ona (5,00 g; 22,91 mmol) y cloruro de tionilo (1,672 ml, 22,91 mmol) a un reactor de 150 ml, junto con 60 ml de cloroformo. Se calentó el medio de reacción a reflujo y para

35 completar la reacción, que se acompañó de CG/EM. Tras el final de la reacción, se añadieron 100 ml de hexano y se agitó la disolución a temperatura ambiente con el fin de precipitar el producto. Se filtró a vacío la suspensión resultante, se lavó con dos porciones de hexano y se secó, produciendo 3-(2-cloroetil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona como un sólido blanco (1,78 g; 7,52 mmol; rendimiento: 32,8%).

40

7d. 2-Etil-3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona

Se añadieron 3-(2-cloroetil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona (1,5 g; 6,34 mmol), 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina (1,459 g; 6,34 mmol), carbonato de sodio (0,672 g; 6,34 mmol), yoduro de sodio (0,95 g; 6,34 mmol), etanol (100 ml)

45 y tolueno (200 ml) a un reactor de 100 ml. Se calentó el medio de reacción a reflujo y se mantuvo con agitación durante un periodo de 24 horas, durante el cual se retiraron lentamente 250 ml de disolvente con la ayuda de un aparato de Dean Stark. Se monitorizó la reacción a través de CG/EM hasta su finalización. Tras el final de la reacción, se añadió acetato de etilo (250 ml), junto con una disolución acuosa de ácido acético (100 ml; 10%). Se mantuvo la mezcla con agitación durante un periodo de 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con dos

50 porciones de 50 ml de NaHCO₃ al 5%, se secó con MgSO₄ y se evaporó a presión reducida, produciendo un aceite de color amarillo pálido (2,7 g de 2-etil-3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona sin procesar). Se disolvió este aceite en isopropanol, añadiendo 2,0 ml de HCl concentrado a la disolución resultante. Se mantuvo la disolución con agitación a temperatura ambiente, hasta la finalización de la precipitación de los sólidos. Se filtraron a vacío los sólidos, se lavaron con dos porciones de 5 ml de isopropanol y se secaron,

55 produciendo clorhidrato de 2-etil-3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona como un sólido de color blanco pálido (2,36 g, 5,48 mmol, rendimiento: 87%).

Se preparó la 2-etil-3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona a través de la disolución del producto sin procesar aislado en aceite, tal como se describió anteriormente, a través de su disolución en isopropanol en ebullición, seguido por enfriamiento hasta temperatura ambiente, dejándolo luego a 5°C durante un

60 periodo de 12 horas, durante el cual precipitó el producto.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1,34 (3H, t, J=6,96 Hz, CH₃), 3,03 (2H, dd, J=6,75 y 13,86 Hz, CH₂), 3,29-3,75 (4H, m, (CH₂)₂), 3,29-4,00 (4H, m, (CH₂)₂), 3,48 (2H, s a, CH₂), 4,5 (2H, m, CH₂), 7,17 (1H, d, J=7,35 Hz, CH), 7,3 (2H, d, J=9,48 Hz, (CH)₂), 7,5 (2H, m, CH), 7,6 (1H, m, CH), 7,82 (1H, m, CH), 8,13 (1H, d, J=7,74 Hz, CH).

65

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,8 (1C, CH₃), 27,2 (1C, CH₂), 40,0 (1C, CH₂), 44,7 (2C, (CH₂)₂), 50,6 (2C, (CH₂)₂), 52,0 (1C, CH₂), 111,6 (1C, CH), 115,7 (1C, CH), 119,2 (1C, CH), 119,7 (1C, qC), 122,5 (1C, CF₃), 126,0 (1C, CH), 126,4 (1C, CH), 126,7 (1C, CH), 130,1 (1C, qC), 130,2 (1C, CH), 134,5 (1C, CH), 146,0 (1C, qC), 146,7 (1C, qC), 149,8 (1C, qC), 161,3 (1C, C=O).

EM-IE (70 ev): 430 [M]⁺, 256, 243, 200, 172, 145, 116, 70.

Ejemplo 8 - Preparación de 3-(2-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il)etil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona

Se preparó este compuesto de conformidad con el procedimiento descrito en 7d, usando 1-(2,3-dimetilfenil)piperazina en lugar de 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina.

EM-IE (70 ev): 390 [M]⁺, 203, 187, 160.

Ejemplo 9 - Preparación de 2-etil-3-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona

Se preparó este compuesto de conformidad con el procedimiento descrito en 7d, usando 1-(2-metoxifenil)piperazina en lugar de 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina.

EM-IE (70 ev): 392 [M]⁺, 205, 187, 162.

Ejemplo 10 - Preparación de 2-etil-3-(2-(4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona

Se preparó este compuesto de conformidad con el procedimiento descrito en 7d, usando 1-(2-etoxifenil)piperazina en lugar de 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina.

EM-IE (70 ev): 406 [M]⁺, 219, 187, 176.

Ejemplo 11 - Preparación de 3-(2-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)etil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona

Se preparó este compuesto de conformidad con el procedimiento descrito en 7d, usando 1-(2-clorofenil)piperazina en lugar de 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina.

EM-IE (70 ev): 396 [M]⁺, 223, 200, 195, 173.

Ensayos de afinidad *in vitro* - receptores 5HT_{1A} y 5-HT_{2A}

Los ensayos de afinidad con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} para los compuestos abordados por esta invención se realizaron por el Laboratorio de Farmacología Molecular y Bioquímica en el Instituto de Ciencias Biomédicas en la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ), usando sus propios protocolos. El desarrollo del protocolo experimental para evaluar compuestos con afinidad por los receptores 5-HT_{1A} se desarrolló basándose en los experimentos realizados por Hall *et al.* (Journal of Neurochemistry (1985) 44: 1685-1696); Mongeau *et al.* (Brain Research (1992) 590: 229-238) y Peroutka (Journal of Neurochemistry (1986) 47: 529-540). Los receptores 5-HT_{2A} se basaban en los estudios realizados por Johnson *et al.* (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1996) 354 (2): 205-209); Leysen *et al.* (Molecular Pharmacology (1982) 21: 301-314) y Nelson *et al.* (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1993) 265: 1272-1279).

La afinidad con los receptores 5-HT_{1A} se evaluó usando 3[H]-8-OH-DPAT (3[H]-8-hidroxi-N,N-dipropil-2-aminotetralina) (1 nM) como ligando, y 5-HT (5-hidroxitriptamina-serotonina) (10 nM) como ligando no específico. El tejido de ensayo fue hipocampo de rata.

Con el fin de determinar la afinidad con los receptores 5-HT_{2A}, se usó 3[H]-ketanserina (1 nM) como ligando y ketanserina (1 μM) como ligando no específico. El tejido de ensayo fue corteza de rata. En las tablas 1 y 2 a continuación se resumen los hallazgos para las afinidades. La tabla 1 a continuación resume los valores de Cl₅₀ obtenidos para los compuestos de la invención presentados en los ejemplos 1 y 8. Con el fin de determinar la Cl₅₀ de estos compuestos, se realizaron los ensayos de inhibición usando los compuestos a concentraciones de 3, 10, 30, 100, 300, 1000 y 3000 nM (por duplicado) para ambos receptores.

Tabla 1: Determinación de los valores de Cl₅₀.

Compuestos	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2A} /5-HT _{1A}
	Cl ₅₀ (nM)	Cl ₅₀ (nM)	Cl _{502A} /Cl _{501A}
Ejemplo 1	47	570	12
Ejemplo 7	253	707	2,7
Compuesto comparativo *	47	453	9,6

* 1,3-Dihidro-1-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperazinil)etil)-2H-benzimidazol-2-ona (flibanserina)

De acuerdo con los datos presentados en la tabla 1, el compuesto de la invención abordado en el ejemplo 1 presentó el mismo valor de Cl_{50} que el compuesto comparativo que constituye el estado de la técnica para el receptor 5-HT_{1A}. Para los receptores 5-HT_{2A}, el compuesto de la invención abordado en el ejemplo 1 presentó un valor ligeramente superior que el valor obtenido para los compuestos comparativos.

El compuesto abordado en el ejemplo 7 presentó un valor de Cl_{50} unas cinco veces mayor para los receptores 5-HT_{1A}. Sin embargo, para los receptores 5-HT_{2A}, este compuesto presentó una mayor afinidad que para el compuesto de comparación y el compuesto en el ejemplo 1. Aunque presentaba menos afinidad por el receptor 5-HT_{1A}, este compuesto demostró que sería interesante ya que presentaba una razón de interacción 5-HT_{2A}/5-HT_{1A} inferior sobre estos receptores.

La tabla 2 presentada a continuación resume los hallazgos obtenidos para la determinación de las afinidades de los otros compuestos abordados por esta invención. Los valores presentados en las tablas corresponden a las concentraciones de ensayo de los compuestos y los porcentajes de inhibición respectivos indicados.

Tabla 2: Porcentajes de inhibición

Compuestos	5-HT _{1A}			5-HT _{2A}		
	Porcentaje de inhibición			Porcentaje de inhibición		
	30 nM	100 nM	300 nM	300 nM	1000 nM	3000 nM
Ejemplo 2	21	51	-	61	82	-
Ejemplo 3	47	84	-	89	88	-
Ejemplo 4	22	84	-	48	77	-
Ejemplo 5	12	49	-	38	78	-
Ejemplo 6	38	66	-	43	63	-
Ejemplo 8	26	76	77	67	86	94
Ejemplo 9	17	46	69	13	46	78
Ejemplo 10	26	51	79	8	27	58
Ejemplo 11	5	26	38	25	52	79

Prueba de eficacia *in vivo*

Con el fin de determinar la eficacia *in vivo* de los compuestos abordados por esta invención, se usó el modelo de síndrome de serotonina en ratas. El modelo se basó en el método de Irwin (Psychopharmacologia (1968), 13: 222-257), adaptado para evaluar los efectos de agonistas de serotonina de acuerdo con Martin *et al.* (Journal of Pharmacol. Met. (1985), 13: 193-200) y Ortman *et al.* (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol (1981), 316: 225-230).

En el experimento, se administraron los compuestos que estaban sometidos a prueba a ratas (N = 6 por grupo) que se observaron en comparación simultánea con un grupo control, al que sólo se le administró el excipiente como tratamiento. Se evaluaron dos animales de cada grupo a través de una serie de observaciones separadas. Se usó escitalopram como control positivo para el estudio.

Se registraron alteraciones fisiológicas y de comportamiento así como síntomas de neurotoxicidad, la temperatura rectal y el diámetro de la pupila.

Adicionalmente, se observaron y cuantificaron los signos específicos relacionados con la estimulación de los receptores 5-HT, que son: movimientos de cabeza (HT), sacudidas de las patas delanteras (FPT), postura corporal plana (FBP), separación de las extremidades traseras (HLS), retracción del labio inferior (LLR) y coletazos espontáneos (STF) (Straub).

Se realizaron las observaciones a los 15, 30 y 60 minutos tras la administración de los compuestos que están sometidos a prueba.

Se sometieron a prueba los compuestos tal como se expone en los ejemplos 1 y 7. Como compuesto comparativo se usó 1,3-dihidro-1-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperazinil)etil)-2H-benzimidazol-2-ona (flibanserina). Se administraron todos los compuestos a una dosis de 15 mg/kg, intraperitoneal.

Las observaciones de los datos de estimulación específicos de los receptores 5-HT por cada compuesto se presentan en el gráfico facilitado en la figura 1.

A esta dosificación, fue posible observar que los compuestos presentados en los ejemplos 1 y 7 desencadenaban signos de estimulaciones de los receptores 5-HT. El compuesto abordado en el ejemplo 1 desencadenó coletazos

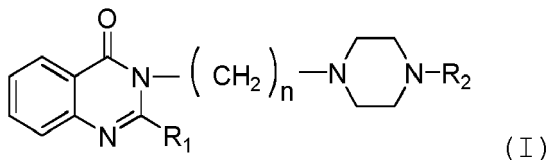
espontáneos (STF), mientras que el compuesto abordado en el ejemplo 7 desencadenó sacudidas de las patas delanteras (FPT) y más coletazos espontáneos (STF). Estos dos efectos se desencadenan habitualmente por sustancias que actúan como agonistas del receptor 5-HT_{1A}, atribuyéndose habitualmente sus expresiones a la activación postsináptica de estos receptores. Entre los animales sometidos a prueba con el compuesto de comparación que constituye el estado de la técnica de esta concentración, sólo uno presentó signos de estimulación de los receptores 5-HT, que fueron coletazos espontáneos.

Aunque usados como dosis terapéuticas equivalentes a las de la sustancia de comparación que constituye el estado de la técnica, los compuestos abordados por esta invención demostraron mayor fuerza y eficacia cuando se usaron a la misma concentración terapéutica. Puesto que estos compuestos presentan un peso molecular similar, siendo el menor peso molecular el del compuesto de comparación, esta diferencia puede no atribuirse simplemente a las posibles concentraciones molares empleadas.

Si se consideran los hallazgos obtenidos en las pruebas de afinidad *in vitro*, con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, la diferencia en los efectos logrados para los compuestos abordados en los ejemplos 1 y 7 son incluso más llamativos e inesperados, en contraste con el compuesto de comparación, especialmente para el compuesto abordado en el ejemplo 7, cuyos niveles de CI₅₀ son superiores a los obtenidos para los otros compuestos. Entre las hipótesis que podrían explicar esta actividad significativa está la mayor potencia para alcanzar el sistema nervioso central con permeación altamente eficaz de la barrera hematoencefálica, o quizá su actividad se deba a la razón inferior entre las CI₅₀ (5-HT_{2A}/5-HT_{1A}), o posiblemente una combinación de estos factores podría ser responsable de desencadenar este efecto sorprendentemente fuerte.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la fórmula general (I):



en la que,

$n = 2$,

R_1 es hidrógeno o etilo y R_2 se selecciona del grupo que consiste en 3-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2-cianofenilo y 2-metoxifenilo, o una sal farmacéutica apropiada del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste en:

3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-o-tolilpiperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2-cianofenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

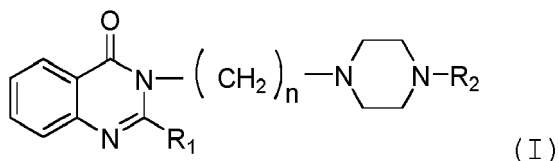
2-etil-3-(2-(4-(2-trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il)etil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)etil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona; y

2-etil-3-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona.

3. Compuesto seleccionado del grupo que presenta la fórmula general (I):



en la que,

$n = 2$,

R_1 es hidrógeno o etilo y R_2 se selecciona del grupo que consiste en 3-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2-cianofenilo, 2-metoxifenilo y 2-etoxifenilo, o una sal farmacéutica apropiada del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}.

4. Compuesto para su uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

3-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-o-tolilpiperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(2-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;

- 3-(2-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;
 3-(2-(4-(2-cianofenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;
 3-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-etil-3-(2-(4-(2-trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)quinazolin-4(3H)-ona;
 3-(2-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il)etil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona;
 3-(2-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)etil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-etil-3-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il) etil)quinazolin-4(3H)-ona; y
 3-(2-(4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il)etil)-2-etilquinazolin-4(3H)-ona.
5. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado porque se usa para preparar medicamentos para el tratamiento de trastornos asociados con los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}.
6. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 ó 5, caracterizado porque pueden seleccionarse trastornos asociados con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} del grupo que abarca: depresión, ansiedad, fobias, pánico, adicciones, agresividad, impulsividad, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos psicóticos o trastornos que implican el mecanismo de regulación térmica.
7. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 ó 5, caracterizado porque el trastorno asociado con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} es disfunción sexual femenina.
8. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, caracterizado porque la disfunción sexual femenina se selecciona del grupo que abarca: trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de aversión al sexo, trastorno de excitación sexual femenina y la pérdida, inhibición o ausencia del deseo sexual.

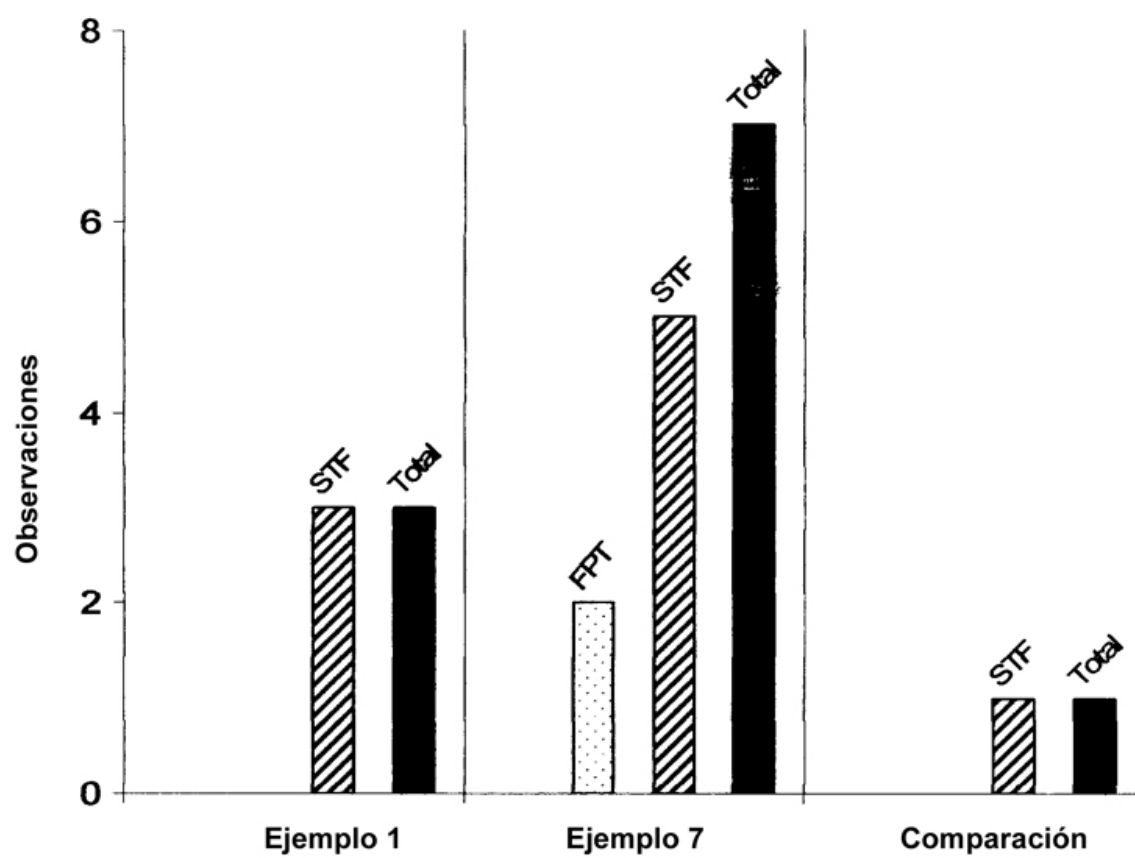


FIGURA 1