

Antagonistas de los receptores de dopamina y de serotonina. Síntesis de aminoalquil ciclanonas con perfil antipsicótico atípico

Dopamine and Serotonin receptor antagonists. Synthesis of aminoalkyl cyclanones as atipic antipsycotic.

RAVIÑA RUBIRA, E.

Departamento de Química Orgánica. Laboratorio de Química Farmacéutica. Facultad de Farmacia. 15706 Santiago de Compostela. España.

RESUMEN

Una serie de 3-aminometil tetralonas y 2-aminoetil cicloalcanonas portadoras de fragmentos *o*-metoxifenil piperazina, *p*-fluoro butirofenona y *p*-fluorobenzoil piperidina han sido preparadas por procedimientos sintéticos originales. Los nuevos compuestos obtenidos han sido evaluados como agentes antisicóticos potenciales en ensayos de fijación a receptores de dopamina D₁, D₂ y de serotonina 5-HT_{2A} así como en ensayos funcionales y de comportamiento. Las relaciones de los pKi 5-HT_{2A}/D₂ pueden ser útiles para definir un perfil antipsicótico atípico. Con la excepción de **QF 0100B**, **QF 0102B** y **QF 0309B**, las nuevas moléculas tuvieron un valor de 1.08-1.20 siendo 0.93 el valor del haloperidol. En el test de la catalepsia los valores obtenidos fueron acordes con un perfil antipsicótico atípico.

Además, algunos 2-metil-3-etil-5-aminometil-4-oxo-4, 5, 6, 7, -tetrahidro indoles (**QF 0400B**, **QF 0402B**, **QF 0403B** y **QF 0404B**) análogos del neuroléptico molindona han sido también preparados mediante procedimientos sintéticos originales. Los nuevos compuestos obtenidos fueron evaluados como agentes antisicóticos en ensayos de fijación a receptores de dopamina D₁, D₂ y de serotonina 5-HT_{2A}. Sus afinidades por los receptores D₂ y 5-HT_{2A} son más bajas que las del haloperidol pero comparables a las de la molindona.
Palabras clave: Antipsicóticos. Dopamina. Serotonina.

ABSTRACT

A series of 3-aminomethyl tetralones and 2-aminoethyl cycloalkanones carrying *o*-methoxy phenylpiperazine, *p*-fluoro butyrophenone and *p*-fluor benzoyl piperidine fragments have been prepared by original synthetic procedures. The new compounds obtained have been evaluated as potential antipsychotic agents in receptor binding assays for dopamine D₁ and D₂ receptors and 5-HT_{2A} serotonin receptors and in functional and behavioral screens. The ratios of pKi's for 5-HT_{2A}/D₂ receptors may be useful for rapid screening of new compounds and its potential induction of extrapyramidal symptoms (ratio values > 1.12 are predictive of an atypical antipsychotic profile). With the exception of **QF 0100B**, **QF 0102B** and **QF 0309B**, the new molecules had a ratio value in the range 1.08-1.20, while haloperidol showed a ratio of 0.93.

In the catalepsy test (predictive test for induction of extrapyramidal symptoms) the values obtained were in accordance with a atypical antipsychotic drugs profile.

Likewise, a few 2-methyl-3-ethyl-5-aminomethyl-4-oxo-4, 5, 6, 7-tetrahydro indols (**QF 0400B, QF 0402B, QF 0403B, QF 0404B**) analogous of neuroleptic molindone have been also prepared and evaluated in receptor binding assays for D₁, D₂ and 5-HT_{2A} receptors. Their affinities for D₂ and 5-HT_{2A} receptors are lower than haloperidol and comparable to the molindone.

Key words: Antipsychotic, Dopamine, Serotonine.

Recibido: 10-5-1995.

Aceptado: 31-5-1995.

BIBLID [0004-2927(1995) 36:3; 337-376]

1. INTRODUCCIÓN

Los avances en todos los campos relacionados con las Ciencias de la Salud han incrementado la esperanza de vida de la población. Muchas enfermedades de la edad están asociadas con ansiedad y depresión. Nuevos derivados o derivados más potentes para el tratamiento de estos desórdenes así como el desarrollo de otros agentes encaminados a mejorar, limitar o invertir procesos neurodegenerativos representan los mayores retos en la investigación de fármacos del SNC. Una de cada cuatro personas en los EE. UU. puede anticiparse que presentará deterioro de la función cognoscitiva y desarrollará enfermedad de Alzheimer o demencias relacionadas con ella.

La necesidad de nuevos fármacos para tratar desórdenes del SNC ha llevado al Congreso de los EE. UU. a declarar la década del 1990 como la Década del Cerebro, una iniciativa para facilitar el descubrimiento y el desarrollo de nuevos medicamentos no sólo para tratar enfermedades de la edad sino también para desarrollar nuevos fármacos útiles en el tratamiento de la ansiedad, esquizofrenia, epilepsia, dolor, depresión, etc. (1).

En la actualidad, el 1% de la población mundial sufre uno de los trastornos psiquiátricos más comunes: la esquizofrenia. Según Crow, la esquizofrenia se manifiesta mediante dos tipos de síntomas: tipo I, caracterizado por síntomas positivos (desilusiones, alucinaciones, delirios como, p. ej., la paranoide y la catatónica) que responde a la terapia con neurolépticos (antipsicóticos) y que estaría relacionada con un aumento en el número de receptores dopaminérgicos límbicos y estriatales y tipo II, caracterizado por una serie de síntomas negativos (apatía, anhedonia, pobreza de lenguaje, decaimiento como la esquizofrenia simple y algunas hebefrénicas) que no remiten tras el tratamiento con neurolépticos y cuya etiología presumiblemente se puede deber a una pérdida celular y anomalías en las estructuras cerebrales.

Hoy en día la terapia con antipsicóticos continúa siendo el único método

eficaz en el tratamiento de los distintos trastornos psiquiátricos tales como esquizofrenia, fase maníaca de la psicosis maniaco-depresiva, etc. Sin embargo, la mayoría de estos fármacos denominados *antipsicóticos clásicos* o *típicos* presentan principalmente dos grandes inconvenientes:

a) La inducción de efectos extrapiramidales (EPS, que recuerdan los síntomas de la enfermedad de Parkinson: temblor, rigidez, acinesia) al comienzo del tratamiento (efectos extrapiramidales precoces) o después de meses o años de tratamiento (efectos extrapiramidales tardíos). De todos ellos, el más insidioso es la discinesia tardía, posiblemente debida a una supersensibilización de los receptores dopaminérgicos del estriado.

b) Su ineficacia en el tratamiento de los síntomas negativos de la enfermedad.

Está demostrada la implicación de la neurotransmisión dopaminérgica en el origen de la esquizofrenia, en particular las vías mesolímbica y/o mesocortical. Por ello, la investigación se centra en la obtención de fármacos que posean mayor selectividad por estas regiones, que no induzcan efectos extrapiramidales y que sean eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos (*antipsicóticos atípicos*). El prototipo de antipsicótico atípico es la Clozapina, una dibenzodiazepina con propiedades antipsicóticas que solamente produce una débil catalepsia, mínimos efectos extrapiramidales a las dosis empleadas en clínica y mínimas elevaciones de prolactina en plasma (3). La Clozapina posee baja afinidad por los receptores dopaminérgicos estriatales, actuando preferentemente sobre los receptores dopaminérgicos de la vía límbica presentando además actividad anticolinérgica y bloqueante 5-HT_{2A}. Este fármaco que se introdujo en clínica a finales de los años 70 fue retirado del mercado debido a los problemas de agranulocitosis que planteaba; sin embargo, debido a la falta de alternativas disponibles para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia se reintrodujo en clínica asociada inexcusablemente a un control hemático riguroso de los enfermos.

1.2. Clasificación de los receptores de dopamina

Basándose en la regulación de la actividad enzimática de la adenilato ciclasa, Keabian y Calne (4) clasificaron los receptores de dopamina en dos tipos: los receptores D₁ que median la estimulación de la actividad de la adenilato ciclasa y los D₂ que inhiben o no tienen efecto sobre este sistema enzimático.

Recientes investigaciones han sugerido sin embargo que esta clasificación D₁/D₂ no es del todo adecuada para explicar los resultados experimentales concernientes a las acciones de la dopamina. En 1990, Sokoloff y cols. (5)

caracterizaron un nuevo receptor dopaminérgico, el D_3 , y un año más tarde Sunahara y cols. (6) clonaron el receptor D_5 .

Todos estos receptores han sido agrupados recientemente en dos subfamilias: la subfamilia D_1 que engloba los receptores D_1 y D_5 y la subfamilia D_2 que incluye a los receptores D_2 , D_3 y D_4 .

Tabla A.—Clasificación de los subtipos de receptores de dopamina

	RECEPTORES TIPO D_1		RECEPTORES TIPO D_2		
	D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
LOCALIZACIÓN:					
Relativamente alta	Núcl. caudado-putamen núcleo accumbens tubérculo olfatorio	hipocampo hipotálamo	núcl. caudado-putamen núcl. accumbens tubérculo olfatorio	tubérculo olfatorio hipotálamo núcl. accumbens	cortex frontal médula mesencéfalo
Selectiva	amígdala	riñón	sustancia negra pituitaria	islotas de Calleja	sist. mesolímbico corazón
FARMACOLOGÍA					
Antagonistas prototipo	SCH 23390		Espiperona		
Antagonistas selectivos			Haloperidol	UH232	Clozapina
Agonistas prototipo	Fenoldopan				
Agonistas selectivos			Bromocriptina	Quinpirol	Apomorfina

Los receptores tipo D_1 presentan propiedades de unión a ligandos muy similares: alta afinidad por benzazepinas (SCH 23390) y baja afinidad por butirofenonas (espiroperidol, haloperidol) y benzamidas. Los receptores de la subfamilia D_2 poseen alta afinidad por butirofenonas y baja por benzazepinas. Estos receptores son bloqueados por los fármacos antipsicóticos produciendo sus efectos terapéuticos: existen excelentes correlaciones entre la afinidad de tales fármacos por los receptores D_2 y las dosis utilizadas en clínica (7, 8). Recientes investigaciones han revelado que el receptor D_2 está conectado a más de un mecanismo de transducción celular. La activación de este receptor ha sido asociada con la inhibición de la adenilato ciclasa, apertura de los canales de potasio y podría tener efecto sobre los canales de calcio. Estos estudios sugieren que el receptor D_2 puede estar acoplado directa o indirectamente a distintos segundos mensajeros (9). De este modo los estudios bioquímicos aportan evidencias de la heterogeneidad del receptor D_2 . Esta heterogeneidad del receptor D_2 también ha sido demostrada usando la técnica de unión de radioligandos (10).

La actividad antipsicótica de los neurolépticos se atribuye fundamentalmente a un bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el sistema mesolímbico y/o mesocortical (11), mientras que el bloqueo de dichos receptores en el sistema estriado es el principal responsable de los efectos secundarios inducidos por estos fármacos (12). Además, no debe descartarse la posibilidad de interacción

con receptores no dopaminérgicos que puede contribuir a la eficacia antipsicótica así como a la mejora de los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos (13, 14).

1.3. Clasificación de los neurolépticos

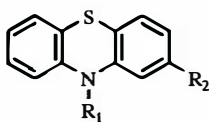
1.3.1. Antipsicóticos tricíclicos

Su estructura química consta de un sistema tricíclico fusionado linealmente con un sustituyente aminoalquílico en su anillo central. Dicho anillo puede ser de seis o de siete átomos.

1.3.1.1. Derivados de la Fenotiazina

Los requerimientos estructurales más importantes para este tipo de sustancias son la presencia de una cadena de tres átomos de carbono entre el grupo amino básico —que debe ser terciario—, y el nitrógeno del anillo fenotiazínico. La sustitución en la posición 2 por grupos electrón-atrayentes como en la Clorpromazina, Tioridazina y Flufenazina resulta ser la más apropiada.

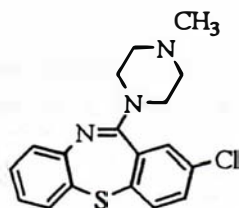
Fenotiazinas



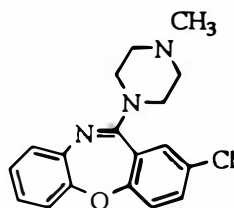
Compuesto	R ₁	R ₂
CLORPROMAZINA	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	Cl
TIORIDAZINA		SCH ₃
FLUFENAZINA		CF ₃

1.3.1.2. Antipsicóticos con el anillo central de siete miembros

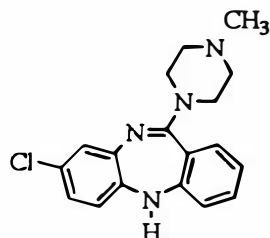
Este grupo de sustancias incorpora en su estructura un anillo central de siete átomos que puede ser una tiazepina (Clotiapina), una oxazepina (Loxapina) o una diazepina (Clozapina).



CLOTIAPINA



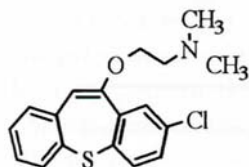
LOXAPINA



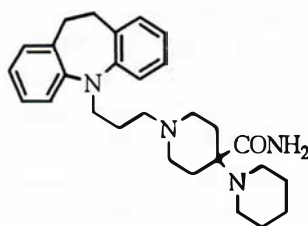
CLOZAPINA

La Clozapina fue el primer antipsicótico que no producía efectos extrapiramidales secundarios, por lo que se considera el prototipo de antipsicóticos atípicos tal y como ya hemos señalado.

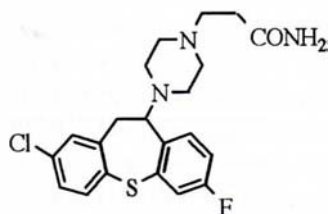
Nuevas estructuras tricíclicas y tetracíclicas como la Clocapramina (15) la Maroxepina (16) y otras están en fase de investigación como antipsicóticos atípicos.



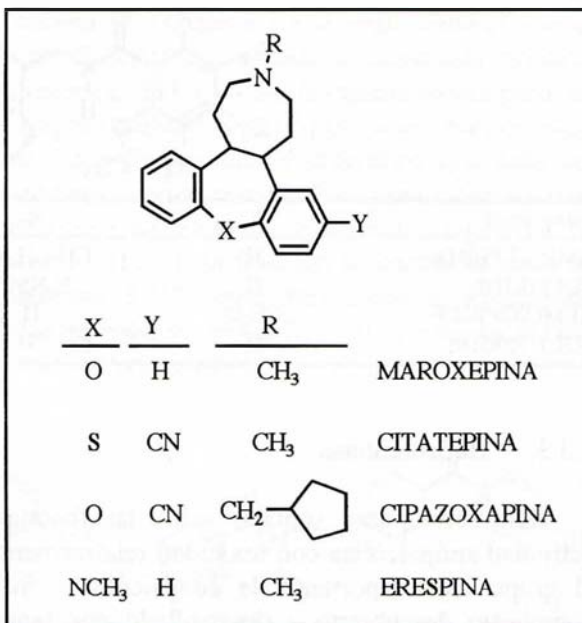
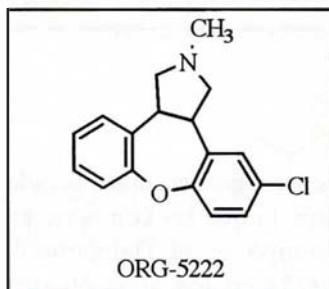
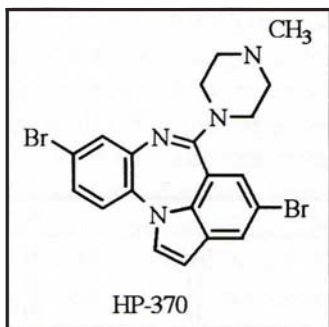
ZOTEPINA



CLOCAPRAMINA

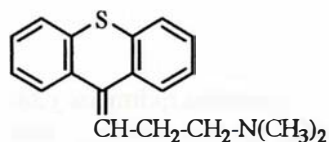
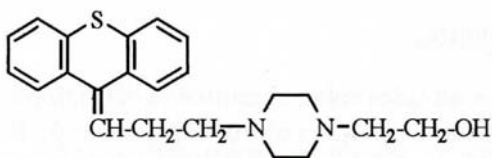


VUFB-15486



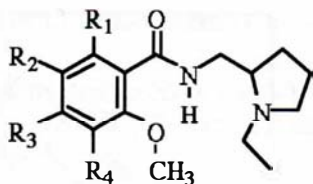
1.3.1.3. Tioxantenos

Los tioxantenos son isómeros de las fenotiazinas. El isómero Z es el Clorprotixeno que junto con el Flupentixol son los más activos de la serie.



1.3.2. Benzamidas

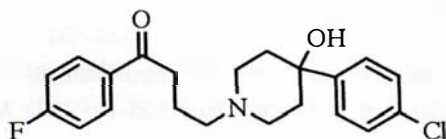
Algunos fármacos de esta clase tienen acción antipsicótica. El sulpiride es el cabeza de serie. Del estudio de las relaciones estructura-actividad se encontró que es necesaria la presencia de un grupo metoxilo en la posición 2 del anillo bencénico para que se manifieste actividad antagonista dopaminérgica; el grupo metoxilo forma puente de hidrógeno con el NH amídico dando un pseudoanillo de seis miembros. Se necesita también un sustituyente lipofílico en *para* respecto del grupo metoxi.



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
AMISULPIRIDE	H	CH ₃ CH ₂ SO ₂	NH ₂	H
SULPIRIDE	H	H ₂ NSO ₂	H	H
REMOXIPRIDE	CH ₃ O	H	H	Br
SULTOPRIDE	H	CH ₃ CH ₂ SO ₂	H	H

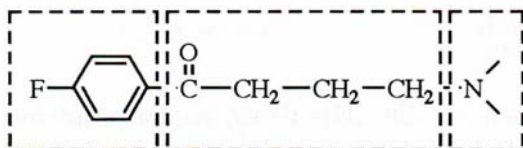
1.3.3. Butirofenonas

Esta serie posee ventajas sobre las fenotiazinas por poseer una elevada actividad antipsicótica con toxicidad relativamente baja, lo que las convierte en el grupo más importante de antipsicóticos. Su prototipo es el Haloperidol, compuesto descubierto y desarrollado por Janssen (17) en los años 60 que después de un cuarto de siglo sigue siendo el cabeza de serie.



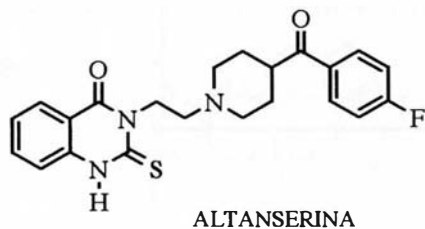
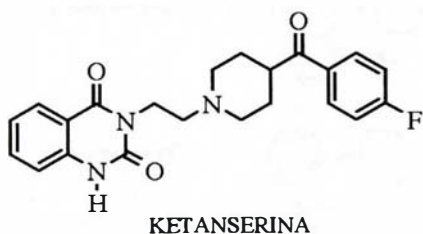
HALOPERIDOL

Estudios químicos y farmacológicos realizados sobre la estructura del Haloperidol han permitido a Janssen (18) establecer el farmacóforo responsable de la actividad de estos fármacos representados por la estructura general 4-amino butirofenona: un anillo aromático, una cadena tetracarbonada y una amina terciaria.

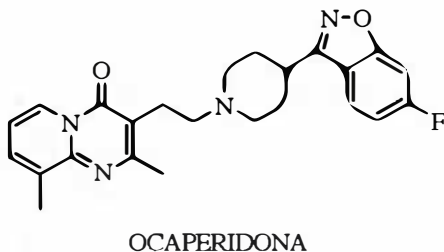
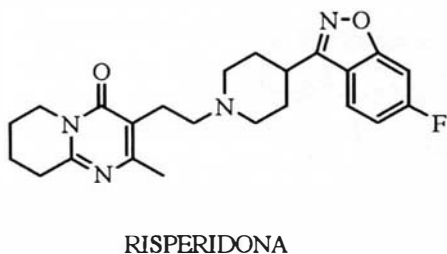


Sobre esta estructura se han realizado con posterioridad diversos programas de farmacomodulación que inciden sobre los tres puntos del farmacóforo butirofenónico anteriormente mencionado. Se ha establecido que la actividad es máxima cuando el fenilo presenta un átomo de flúor en posición 4. En lo que

se refiere a la longitud de la cadena se establece como regla general que el acortamiento, alargamiento o ramificación de la cadena carbonada produce disminución de la potencia neuroléptica (19). Cuando la cadena forma parte de un anillo de piperidina surge el agrupamiento *benzoil piperidina* butirofenona conformacionalmente restringida. La *p*-fluoro-benzoil piperidina que debe ser considerada como un farmacóforo neuroléptico comparable al butirofenónico en cuanto a su actividad (20) constituye también un importante fragmento en moléculas con actividad antagonista 5-HT₂. Esta fracción se encuentra tanto en compuestos con actividad antagonista 5-HT₂ específica como la Ritanserina como en compuestos con actividad antagonista mixta D₂/ 5-HT₂ como es el caso de la Ketanserina, Altanserina, Setoperona y otros.

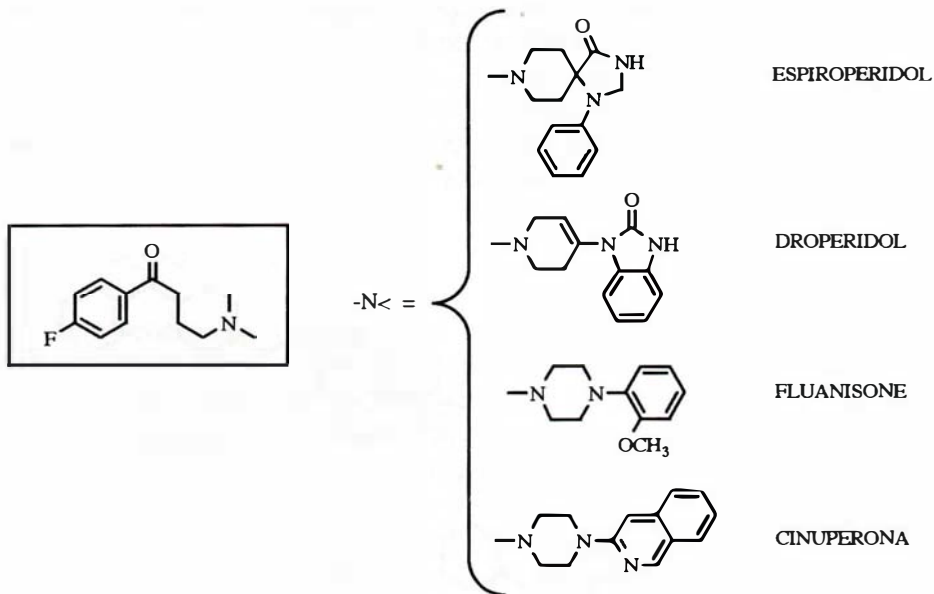


En la Risperidona empleada en clínica como antipsicótico atípico por su actividad antagonista mixta y en la Ocaperidona el grupo *p*-fluoro benzoilo ha sido reemplazado por un resto de 6-fluoro benzoisoxazol (21).



La fracción amina es la parte del farmacóforo butirofenónico que ha sufrido

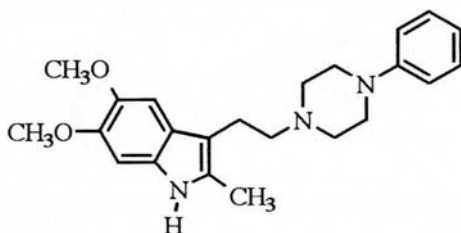
mayor número de modificaciones. En general, se puede decir que la incorporación del átomo de nitrógeno en un anillo de seis miembros (piperazinil 4-sustituido, piperidinil o 1, 2, 3, 6-tetrahidro piridil) es óptima para la actividad neuroléptica. Por el contrario, la sustitución por aminas no cíclicas o por anillos de otro tamaño produce disminución de la potencia neuroléptica.



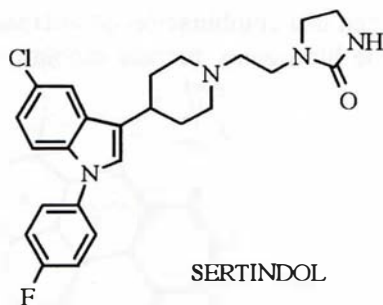
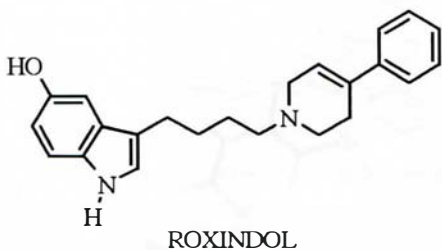
1.3.4. Derivados indólicos

Existe un gran número de neurolépticos que incorporan en su estructura el anillo indólico. Así tenemos la Oxipertina, un potente depresor del SNC que resulta ser unas tres veces más potente que la Clorpromazina.

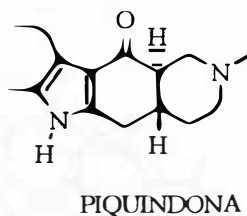
En los últimos años se han desarrollado nuevos compuestos de esta serie que podrían ser considerados antipsicóticos atípicos como el Roxindol (22) o el Sertindol (23).



OXIPERTINA



Pueden considerarse también derivados del indol las aminocetonas neurolépticas Molindona y Piquindona, ambas antagonistas selectivos de los receptores D_2 .



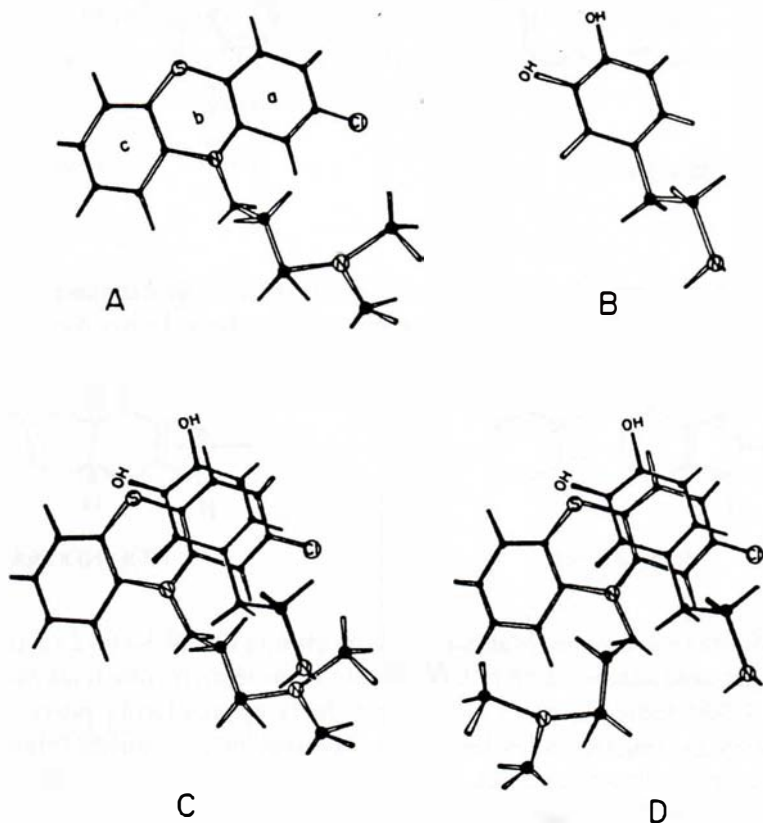
La Molindona, base de Mannich de la morfolina con el 3-etil-2-metil-4-oxo-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol es un potente agente neuroléptico comercializado desde 1974 en USA; indicada en el tratamiento de la esquizofrenia posee acciones farmacológicas similares a las fenotiazinas piperazínicas y puede originar también reacciones extrapiramidales (24). La Piquindona ha demostrado tener actividad antipsicótica con bajos efectos extrapiramidales.

1.4. Modelo del receptor D_2 de dopamina. Relación estructura-actividad neuroléptica

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, según la cual los agentes antipsicóticos actúan por bloqueo directo de los receptores D_2 , es la más aceptada hoy en día, independientemente del nivel al que se produzca este bloqueo o de la intervención de cualquier otro mecanismo que, contribuyendo a su acción neuroléptica, favorezca la no aparición de efectos secundarios extrapiramidales. Por lo tanto, el conocimiento de estos receptores es de gran utilidad desde el punto de vista del diseño de nuevos fármacos con posible actividad antipsicótica.

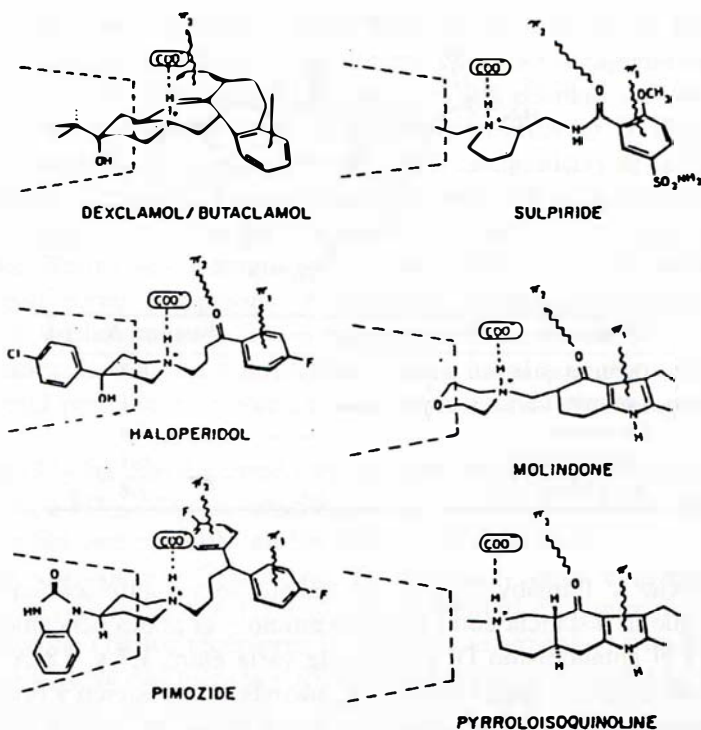
Olson y col. (26) y Humber y col. (27) establecen las primeras bases de un hipotético modelo tridimensional de receptor de dopamina: se propone que la interacción fármaco-receptor es un fenómeno físico-químico en el que intervie-

nen una combinación de interacciones intermoleculares (enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno, fuerzas dipolares, etc.).



Conformaciones de la clorpromazina (A), dopamina (B) y su superposición, determinadas por análisis cristalográfico de rayos X. Los anillos en (A) se han designado como a, b, c. En (D) se representa otra conformación en la que la cadena lateral alquímica de la clorpromazina se halla en la conformación trans (anillo a y cadena lateral aminada), la cual no es superponible con la dopamina.

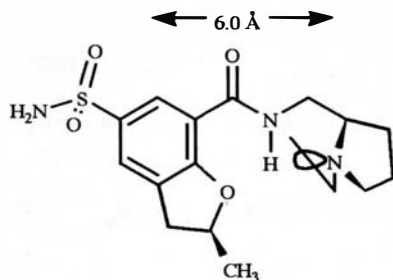
Si bien estos requisitos estructurales son imprescindibles para que se manifieste actividad neuroléptica, el aspecto más importante para establecer la topografía del receptor es el estudio de los requerimientos conformacionales que impone a las citadas estructuras. En base a la observación de que la conformación en estado sólido de la clorpromazina se superpone casi perfectamente con la extendida de dopamina (28) se ha propuesto esta conformación de feniletilamina extendida como responsable de la interacción con el receptor.



Interacciones de diversos antipsicóticos con el receptor: grupos aromáticos (π_1 , π_2), grupos carboxilato (COO⁻), y lugar de unión lipofílico (líneas discontinuas).

Por otra parte, considerando la elevada actividad de ciertas carbolinas, Harbert y col. (29) propusieron que la interacción con el receptor de dopamina se realiza cuando las posiciones relativas del anillo aromático y el nitrógeno básico coinciden aproximadamente con las que presenta dicho núcleo. En dichas carbolinas la distancia entre esos puntos oscila entre 5 y 7 Å.

Estos datos son confirmados para otros neurolepticos como benzamidas y neurolepticos tricíclicos. En el caso de las benzamidas, Murakami y col. (30) establecen que el anillo aromático se mantiene coplanar al grupo carbonilo y que el nitrógeno básico que desempeña un papel crucial en la unión al receptor se localiza a una distancia de aproximadamente 6 Å del centro del núcleo aromático.



<i>Compuesto</i>	<i>Distancia N-Ar(Å)</i>
Octoclotepina	6.3
Loxapina	6.1
Clozapina	7.8
Ciproheptadina	6.1
Butaclamol	3.8

Froimowitz y Ramsby (31) en su trabajo sobre antipsicóticos tricíclicos establecen que la distancia entre el grupo amino y el anillo benzénico no es tan crucial para el antagonismo D₂ puesto que varía entre 3.7 y 7.8 Å.

Los citados autores hacen referencia, además, a la posición y orientación del grupo amonio en los antipsicóticos: en todos ellos los grupos amonio están próximos y por encima del plano formado por el anillo aromático en cada uno de los compuestos y los grupos NH apuntan en la misma dirección. La importancia de dicha orientación en los antipsicóticos queda reflejada en la disminución de potencia de la (R)-octoclotepina frente a la (S)-octoclotepina según refleja el citado trabajo.

1.5. Etiología de la esquizofrenia: hipótesis dopaminérgica y serotoninérgica

Aun cuando está perfectamente demostrada la hipótesis dopaminérgica del origen de la esquizofrenia (32), consecuencia de la hiperactividad de las células nerviosas que utilizan dopamina como neurotransmisor, un número cada vez mayor de artículos científicos también subraya la importancia de la neurotransmisión serotoninérgica en el origen de esta enfermedad.

Las expectativas terapéuticas relacionadas con agentes que puedan unirse selectivamente a los sitios de serotonina crece a medida que se descubre un nuevo subtipo de receptor. Hasta el presente, aproximadamente una docena distinta de poblaciones de receptor 5-HT han sido identificadas y una serie de desórdenes relacionados con comida, sueño, función sexual, depresión y ansiedad han sido asociados con estos subtipos.

Uno de los primeros compuestos usados para discriminar subtipos de recep-

tores 5-HT fue el espiroperidol (espiperona), un derivado de la butirofenona totalmente flexible desarrollado originalmente como un antagonista de los receptores de dopamina. Este compuesto posee una alta afinidad por los receptores 5-HT_{2A} (33) pero es unas 30 veces más afin por el receptor D₂ (32).

El descubrimiento de las propiedades 5-HT₂ antagonistas de la Ketanserina por Van Neuten y cols. (34) permitió discernir entre los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₁. Sin embargo, su afinidad por los receptores 5-HT_{1C} y DA está lejos de ser insignificante. Numerosos análogos se han desarrollado con el fin de incrementar la selectividad como Setoperona, Pirenperona, Altanserina; todos ellos son portadores de un fragmento *p*-fluoro benzoilpiperidina (p. 345).

En resumen, la fracción butirofenona ya sea lineal o conformacionalmente restringida está presente en moléculas que interaccionan con receptores DA y/ o 5-HT_{2A}.

Meltzer (35) ha correlacionado el carácter atípico con la relación de los valores de pK_i 5-HT_{2A}/ D₂. La relación es mayor que 1.12 en los antipsicóticos atípicos y menor que esa cifra en los antipsicóticos clásicos.

Estudios clínicos con Setoperona, Ritanserina y otros evidencian que el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} mejora los síntomas extrapiramidales asociados con el bloqueo de los receptores D₂. Más recientemente, se ha comunicado que los antipsicóticos Setoperona y Risperidona, agentes bloqueantes mixtos D₂/ 5-HT_{2A}, mejoran los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia con poca incidencia de efectos extrapiramidales (36).

De lo expuesto con anterioridad se deduce que aquellas moléculas en las que coexistan las propiedades antagonistas de dopamina y serotonina (5-HT_{2A}) presentarán un perfil antipsicótico atípico.

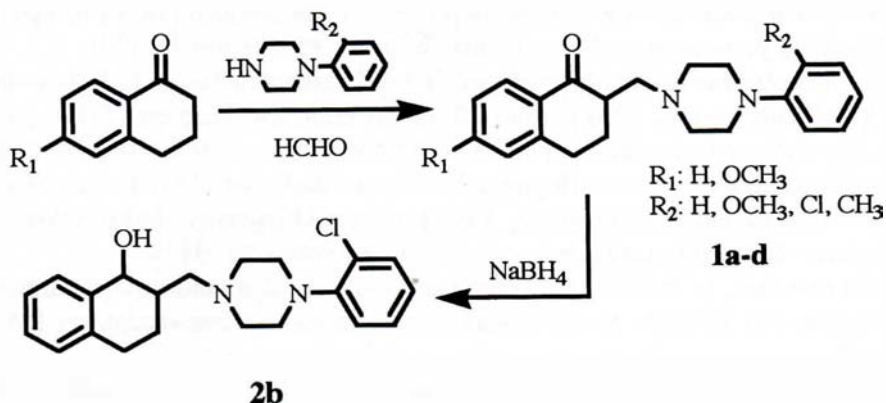
1.6. Síntesis y evaluación de la actividad antipsicótica de aminoalquil ciclanonas

1.6.1. 2-Aminometil tetralonas

Desde hace algunos años venimos trabajando en la modulación del agrupamiento butirofenona. En una primera fase hemos preparado mediante reacción de Mannich modificada las aminocetonas derivadas de la tetralona y N-aril piperazinas (Esquema I, **1a-d**). Estos compuestos análogos de la Molindona son portadores de fragmentos aril piperazínicos para los cuales recientemente se ha postulado la existencia de un sitio de unión en el receptor D₂ (37).

La preparación de estos compuestos mediante el procedimiento clásico de la reacción de Mannich no fue posible, siendo necesario formar previamente el ion aminometilcarbonio y luego, en una segunda etapa, hacerlo reaccionar con el enolato de la tetralona. De este modo las bases de Mannich fueron obtenidas con rendimientos de buenos a excelentes.

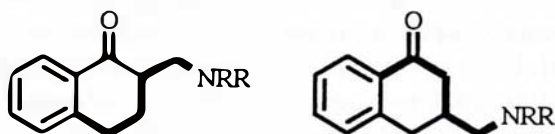
ESQUEMA I



La actividad neuroléptica de estos compuestos fue estudiada *in vivo* mediante el uso de los siguientes tests: actividad motora espontánea, antagonismo de la hiperactividad inducida por dexedrina, hipotermia y potenciación del sueño inducido por barbitúricos. Todos los compuestos fueron ligeramente activos, siendo los grupos cloro y metoxi los sustituyentes más favorables. La actividad desaparece con la reducción del grupo carbonilo a alcohol (38).

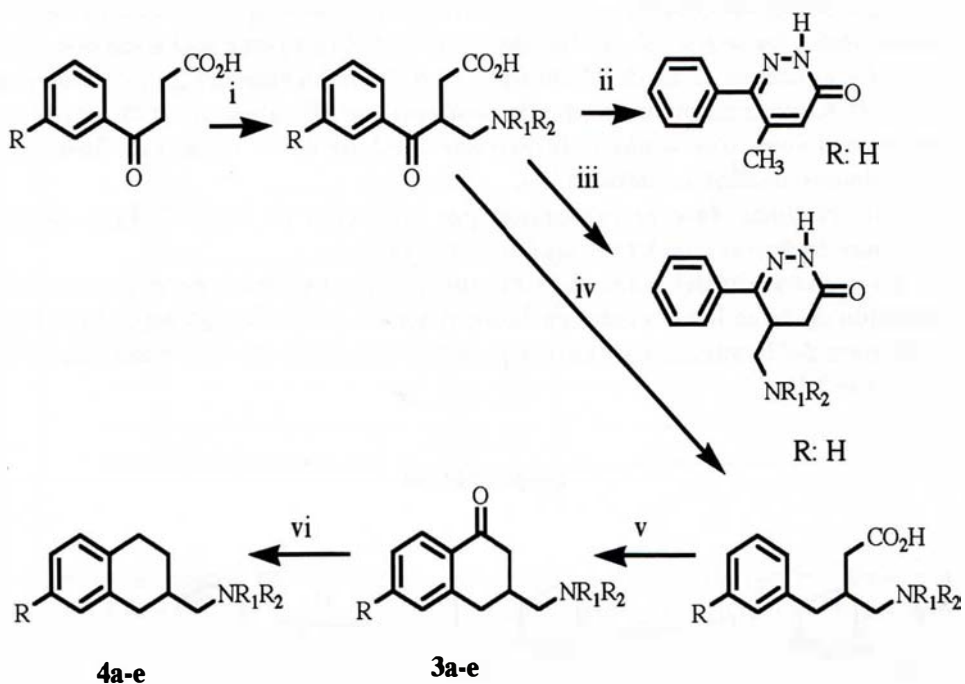
1.6.2. 3-Aminometil tetralonas

La siguiente etapa estuvo encaminada a estudiar derivados referibles a la estructura de 3-aminometil tetralona. Ambas series de estructuras 2- y 3-aminometil tetralonas pueden considerarse variantes semi-rígidas de la estructura general neuroléptica Ar-C₄-N con la cadena butirofenónica en parte incorporada en una estructura parcialmente rígida.



En una primera fase preparamos una serie de 3-aminometil tetralonas **3a-e** de acuerdo con el esquema II en donde NRR representa aminas heterocíclicas sencillas: piperidina, morfolina, 4-metil y 4-fenil piperidinas.

ESQUEMA II



Reactivos: i) HNR_1R_2 , HCHO ; ii) Wolf-Kishner; iii) $\text{NH}_2\text{-NH}_2$, EtOH; iv) H_2 , Pd-C, HCl-MeOH; v) PPA; vi) Wolf-Kishner.

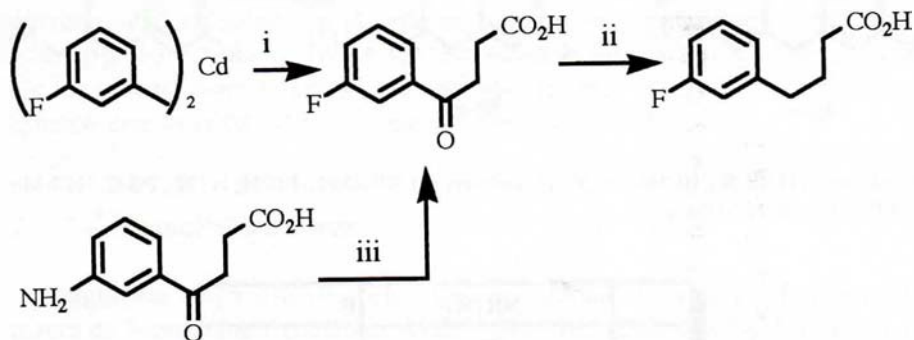
	NR_1R_2	R
3a		H
3b		H
3c		H
3d		H
3e		F

Las aminometil tetralonas **3a-e** fueron preparadas por reacción de los ácidos β -benzoil y *m*-fluoro β -benzoil propiónicos con formaldehído y las aminas indicadas según las condiciones de la reacción de Mannich. La reducción de los cetoaminoácidos se realizó por hidrogenación catalítica con paladio-carbón conteniendo un exceso de ácido clorhídrico seco. La reducción del grupo carbonilo vía Wolf-Kishner da invariablemente piridazinonas. Finalmente, la ciclación de los aminoácidos con ácido polifosfórico condujo a las tetralonas **3a-e** con rendimientos medios a buenos (39).

Las tetralinas **4a-e** se prepararon por reducción de Wolf-Kishner de las tetralonas **3a-e** con excelentes rendimientos (40).

La preparación del ácido β -(3-fluorobenzoil) propiónico necesario para la obtención de **3e** se llevó a cabo mediante reacción del *m*-fluorofenil cadmio con el bromuro del hemiester succínico y posterior hidrólisis del ester resultante (39) (Esquema III).

ESQUEMA III



Reactivos: i) $\text{BrCO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$, H^+ ; ii) Wolf-Kishner; iii) $\text{NaNO}_2\text{-HCl}$; HPF_6 ; calor.

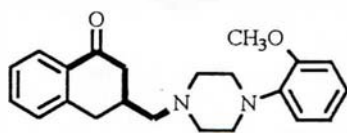
La actividad antipsicótica de las tetralonas **3a-e** fue evaluada utilizando los mismos tests que para las β -aminocetonas **1a-d**. La actividad neuroléptica fue baja. Sin embargo, cuando estudiamos la actividad bloqueante y antidopaminérgica de estas tetralonas y de las correspondientes tetralinas **4a-e** *in vitro* en conducto deferente aislado de rata encontramos que los valores de pA_2 se incrementaban con el tamaño del resto amina (40) (Tabla I).

Tabla I.—Efectos de las 3-aminometil tetralonas sobre las contracciones inducidas por NA y DA en conducto deferente.

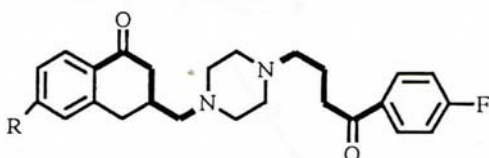
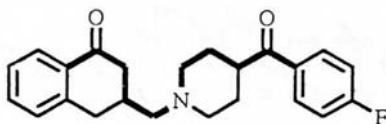
Compuesto	Valores $pA_2 \pm e.s.m.$	
	Frente a NE	Frente a DA
Haloperidol	6.99±0.23	7.40±0.28
3a		4.54±0.19
4a		4.83±0.22
3b		5.26±0.20
4b		5.34±0.17
3c		5.68±0.23
4c		5.99±0.21
3d	6.43±0.24	7.04±0.26
4d	6.92±0.26	6.92±0.26
3e	6.58±0.23	7.14±0.25

Estos resultados nos llevaron a sintetizar los nuevos derivados **10a-c** y a investigar su actividad antidopaminérgica potencial. Los compuestos **10a** y **10b** tienen dos farmacóforos butirofenónicos, uno semi-rígido y otro flexible, mientras que **10c** combina el fragmento semi-rígido 3-aminometil tetralona con una fracción *p*-benzoil piperidina. Como hemos señalado, esta fracción es también un importante elemento de unión a receptores 5-HT_{2A}.

En **10d**, al fragmento 3-aminometil tetralona se le ha incorporado la fracción *o*-metoxifenil piperazina.

**10 d**

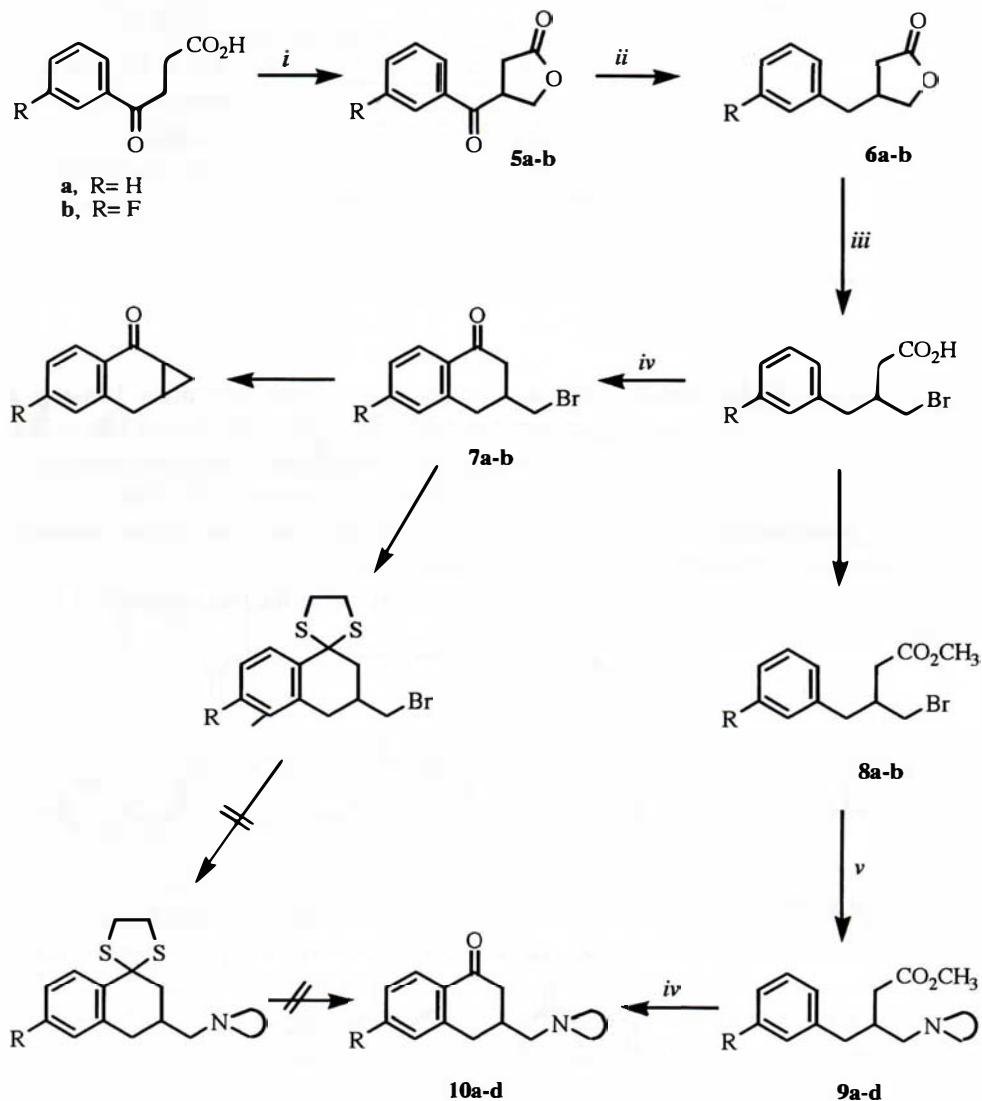
QF 0100 B

R = H **10 a** QF 0102 BR = F **10 b** QF 0103 B**10 c**

QF 0104 B

La preparación de las 3-aminometil tetralonas en las que el grupo amino es complejo (piperazino, aroil piperidino) no fue posible tal como se indicó anteriormente ya que falla la reacción de Mannich con estas aminas voluminosas. En consecuencia, fue necesario desarrollar una estrategia sintética alternativa que se muestra en el esquema IV.

ESQUEMA IV

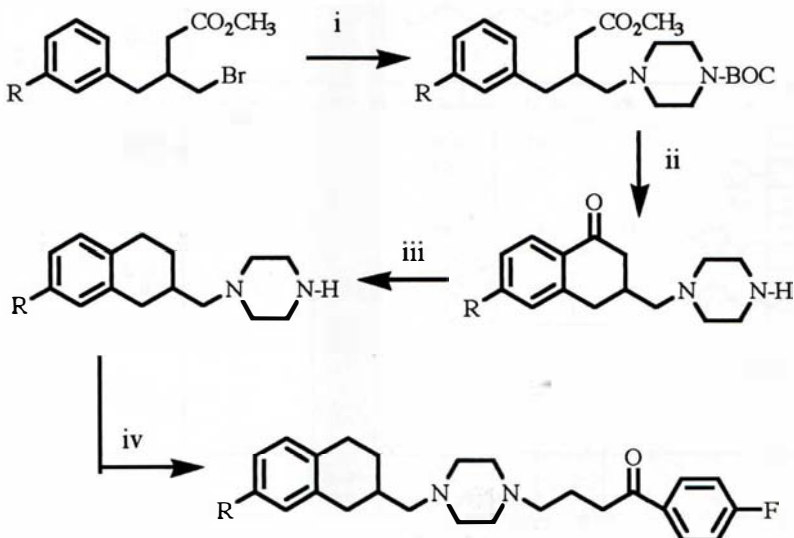


Reactivos: i) CH_2O , NaOH; ii) H_2 , Pd-C; iii) HBr-AcOH; iv) APP; v) $\text{HN}<$.

Las lactonas **5a-b** se prepararon a partir de los ácidos benzoil propiónicos mediante hidroximetilación seguida por lactonización a benzoil butirolactonas cuyo grupo carbonilo se redujo catalíticamente con paladio-carbón. La reacción de las benzil butirolactonas **6a-b** con ácido bromhídrico en acético da los respectivos bromoácidos, inestables, que con ácido polifosfórico ciclan a las correspondientes 3-bromometil-1-tetralonas **7a-b**, las cuales cuando reaccionan con aminas no dan el producto de sustitución sino el de eliminación. Los intentos encaminados a bloquear el grupo carbonilo de las bromometil tetralonas como etilenacetales fueron infructuosos. Se obtuvo, sin embargo, el etilenditiocetal con buenos rendimientos (70%) pero tampoco fue posible conseguir aquí la sustitución nucleofílica con este derivado. Finalmente, los productos finales **10a-d** (QF 0102B, QF 0103B y QF 0100B respectivamente) fueron obtenidos con buenos rendimientos en la sustitución nucleofílica de los esteres metílicos y posterior ciclación de los aminoesteres resultantes (41a).

Para conocer la influencia del fragmento tetralona en la actividad antidopaminérgica y antiserotoninérgica de **10a-d** se prepararon los correspondientes tetralin derivados de acuerdo con el esquema V. Los intermediarios clave,

ESQUEMA V

R ; H, **13a** QF 0105 BR ; F, **13b** QF 0106 B

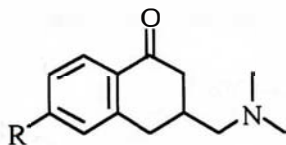
Reactivos: i) N(CH₂)₅-N-BOC; ii) HCl-MeOH; PPA; iii) H₂/ Pd-C, AcOH, 90°C, 12 h;



esteres metílicos de los ácidos β -bromometil- γ -fenil butíricos se alquilaron, con rendimientos cuantitativos, con exceso de piperazina o con piperazina-BOC y posterior desprotección. La ciclación con ácido polifosfórico conduce a las piperazinometil tetralonas y la posterior eliminación del grupo carbonilo vía Wolf-Kishner o vía reducción catalítica da las correspondientes piperazinometil tetralinas. Finalmente, mediante alquilación de las tetralinas con cloruro de 4 (p-fluorofenil)-4, 4-etiléndioxi butilo se obtienen los compuestos finales **13a-b** (QF 0105B y QF 0106B, respectivamente) (41b).

De acuerdo con los ensayos de fijación (Tablas II y III) todos los compuestos interaccionan con ambos receptores D_2 y D_1 como el haloperidol aunque con afinidad ligeramente inferior. La afinidad por los receptores 5-HT₂ fue asimismo ligeramente inferior a la del haloperidol salvo QF 0104B, que exhibió un valor de pK_i alto de 8.80, similar al de metisergida.

Tabla II.—Constantes de inhibición (pK_i) en receptores D₁, D₂ y 5-HT_{2A} y valores de pA₂ de 3-aminometil tetralonas.

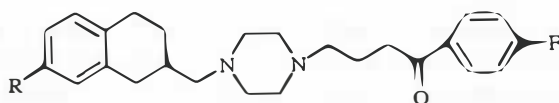


Compuesto	N<	R	pK _i (D ₁)	pK _i (D ₂)	pK _i (5-HT _{2A})	5-HT _{2A} /D ₁	5-HT _{2A} /D ₂	pA ₂ (5-HT _{2A})
Haloperidol			7.01	8.30	7.70	1.10	0.93	—
10d		H	5.87	8.19	6.48	1.10	0.79	6.29
QF 0100 B								
10a		H	6.42	7.60	7.25	1.12	0.95	7.27
QF 0102 B		F	6.04	7.11	7.29	1.20	1.02	7.25
10b								
QF 0103 B		H	6.49	7.68	8.80	1.35	1.14	7.86
10c								
QF 0104 B								
Metisergide			—	—	8.84	—	—	—
Ketanserine			—	—	—	—	—	8.87

También en los ensayos en aorta de rata los nuevos compuestos se comportan como inhibidores con valores de pA₂ comparables a los de ketanserina.

Las tetralinas mostraron valores de pK_i comparables a los de las tetralonas con afinidades ligeramente inferiores a los del haloperidol en los tres receptores D₁, D₂ y D₃.

Las moléculas que llevan en su estructura dos farmacóforos butirofenónicos, aminometiltetralona y butirofenona conformacionalmente restringida (**QF 0104B**)

Tabla III.—Constantes de inhibición (pKi) en receptores D₁, D₂ y 5-HT₂ de 3-aminometil tetralinas.

Compuesto	R	pKi (D ₁)	pKi (D ₂)	pKi (5-HT ₂)
Haloperidol		7,01	8,30	7,70
QF 0105B	H	6,60	7,72	7,20
QF 0106B	F	6,65	7,95	7,15

o bien aminometiltetralona y butirofenona lineal (**QF 0103B**) son las que se mostraron más activas tanto en el ensayo de actividad motora espontánea (figura 1) como en el ensayo de hiperactividad inducida por sulfato de amfetamina. Las

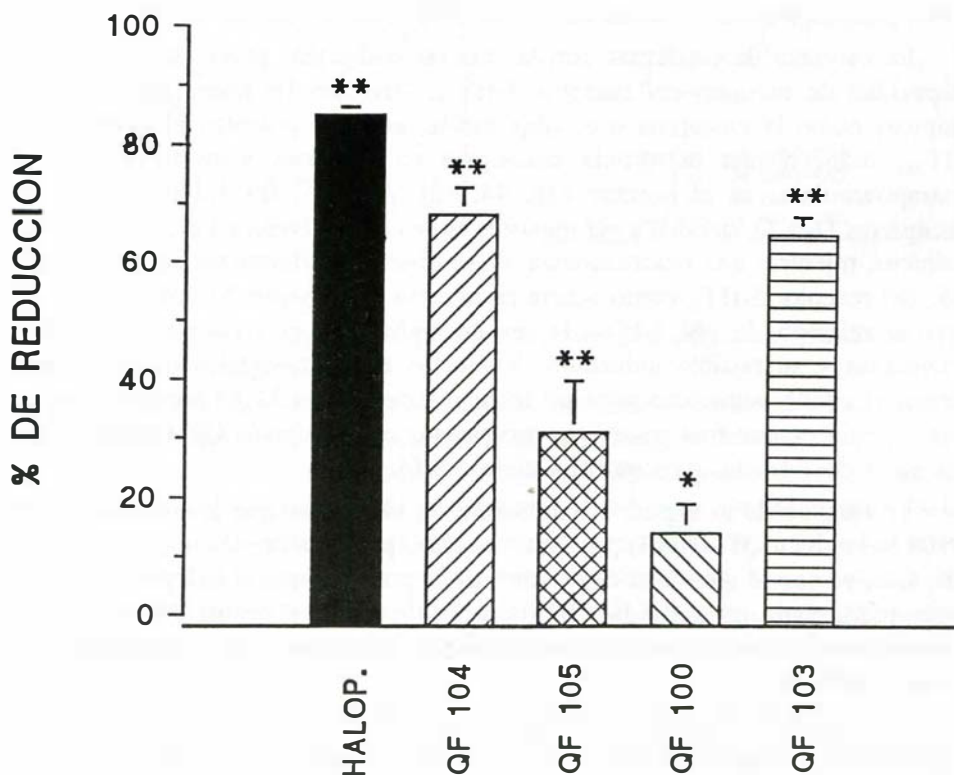


Fig. 1.—Porcentajes de reducción de la actividad motora espontánea obtenidos con el haloperidol y las nuevas moléculas, a la dosis de 2 mg/kg, una hora después de su administración. Diferencias significativas respecto al control: *p<0,05; **p<0,01.

restantes moléculas **QF 0100B** y **QF 0105B**, que poseen solamente un farmacóforo, exhiben menor actividad en los tests anteriormente mencionados con excepción de las estereotipias inducidas por apomorfina en la cual todos exhibieron valores muy similares. Clásicamente existe una buena correlación entre el antagonismo exhibido por distintas moléculas frente a las estereotipias inducidas por apomorfina y su capacidad para desplazar la unión de la espiperona de los receptores dopaminérgicos D_2 y entre la actividad antipsicótica de estas moléculas y su capacidad para desplazar al ligando de los receptores D_2 (41a).

En los tests realizados para evaluar la potencial inducción de efectos extrapiramidales, las nuevas moléculas en un intervalo de 2-8 mg/kg no indujeron catalepsia en los animales de experimentación ni tampoco produjeron incoordinación motora a la dosis de 2 mg/kg, por lo que probablemente no afecten al sistema dopaminérgico nigroestriatal (43).

La no inducción de catalepsia no se atribuye a que las moléculas estén dotadas de actividad anticolinérgica, tal y como se observó por los resultados obtenidos en los tests realizados con la finalidad de evaluar dicha actividad.

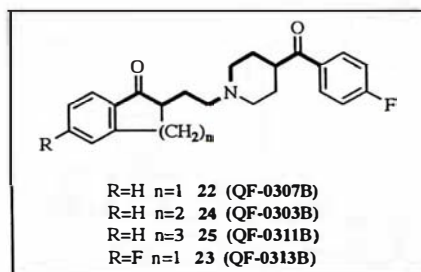
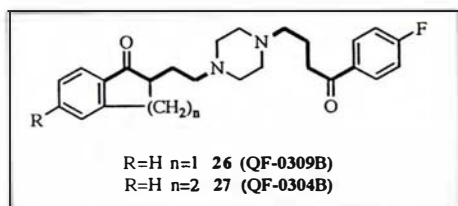
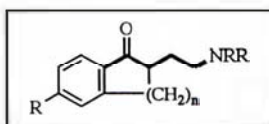
La carencia de catalepsia con las nuevas moléculas puede atribuirse a su capacidad de bloqueo del receptor 5-HT_{2A} . Diversos fármacos antipsicóticos atípicos como la clozapina o el amperozide, que son potentes bloqueantes 5-HT_{2A} , inducen una débil/nula catalepsia en roedores y mínimos efectos extrapiramidales en el hombre (33, 44, 45). Además, los valores de pK_i en receptores D_2 y D_1 tienden a ser mayores en los antipsicóticos típicos que en los atípicos, mientras que prácticamente no se observan diferencias en el valor del pK_i del receptor 5-HT_2 , como ocurre en nuestro caso. Según Meltzer y col. (35, 44) la relación de pK_i $5\text{-HT}_{2A}/D_2$ es un índice en el *screening* de nuevas moléculas y su posible inducción de efectos extrapiramidales (p. 358). Así, según el citado autor, una relación igual o superior a 1.12 es predictiva de un perfil atípico y nuestros resultados muestran que la molécula **QF 0104B** exhibe un valor de 1.14, lo que confirma dicho perfil.

En función de lo expuesto anteriormente, se sugiere que las moléculas **QF 0104** (y también **QF 0103B**) presentan un claro perfil de fármacos antipsicóticos atípicos, ya que al igual que éstos son menos potentes que el haloperidol en los tests predictivos de actividad antipsicótica y, en función de los resultados obtenidos en los animales de experimentación, no inducirían efectos extrapiramidales en el hombre.

De todos estos resultados se desprende que los farmacóforos *p*-fluoro benzoil piperidina o butirofenona asociados a un fragmento de alquil tetralona constituyen estructuras susceptibles de investigación y desarrollo de fármacos antipsicóticos con perfil atípico.

1.6.3. 2-Aminoetil benzocicloalcanonas

Como continuación preparamos entonces una serie de 2-aminoetil-benzocicloalcanonas las cuales presentan los requerimientos esenciales para interactuar con receptores de dopamina y de serotonina (5-HT_{2A}). Estos compuestos también tienen dos farmacóforos butirofenónicos, el fragmento aminoetil ciclanona y los fragmentos *p*-fluoro-benzoil piperidina o *p*-fluoro butirofenona. Hemos querido también estudiar la influencia del tamaño de la ciclanona que sirve de soporte a los farmacóforos.

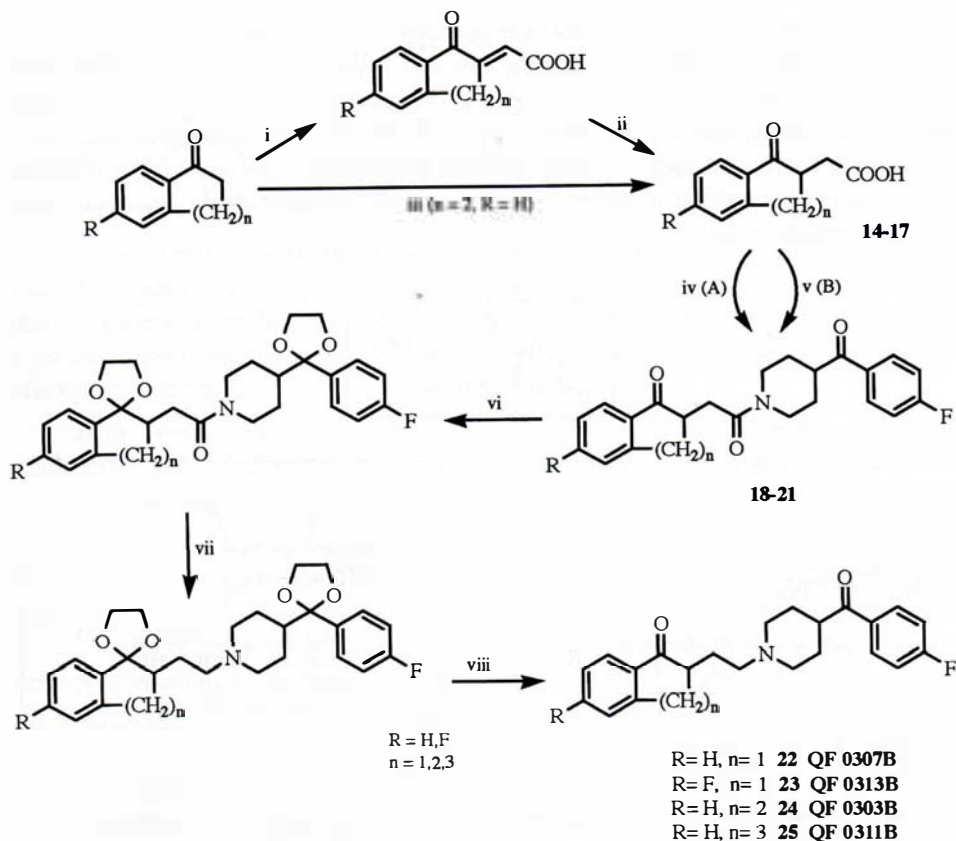


Los compuestos con un fragmento benzoil piperidina se prepararon de acuerdo con el esquema VI.

Los ácidos indanona, 5-flúor indanona, tetralona y benzosuberona-2-acéticos **14-17** se obtuvieron con excelentes rendimientos en la condensación térmica de las correspondientes ciclanonas con ácido glioxílico y posterior reducción de los ácidos cicloalcanilidén acéticos obtenidos. La síntesis de las amidas **18-21** se consiguió con buenos a excelentes rendimientos vía cloruros de ácido o vía reacción de los ácidos y *p*-fluoro-benzoil piperidina en presencia de diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxi benzotriazol. La cetalización de ambos grupos carbonilo da los bis etilécetales cuya reducción y descetalización conduce con rendimientos buenos a excelentes a las aminocetonas finales **22-25** (QF 0307B, QF 0313B, QF 0303B y QF 0311B, respectivamente) (46).

Inicialmente, para la preparación de los compuestos con una fracción piperazina seguimos el mismo esquema sintético que anteriormente, pero después de repetidos intentos no nos fue posible proteger el grupo carbonilo cetónico en los derivados piperazínicos disustituidos. Entonces, adoptamos una ruta sintética alternativa que implica la preparación de los intermediarios

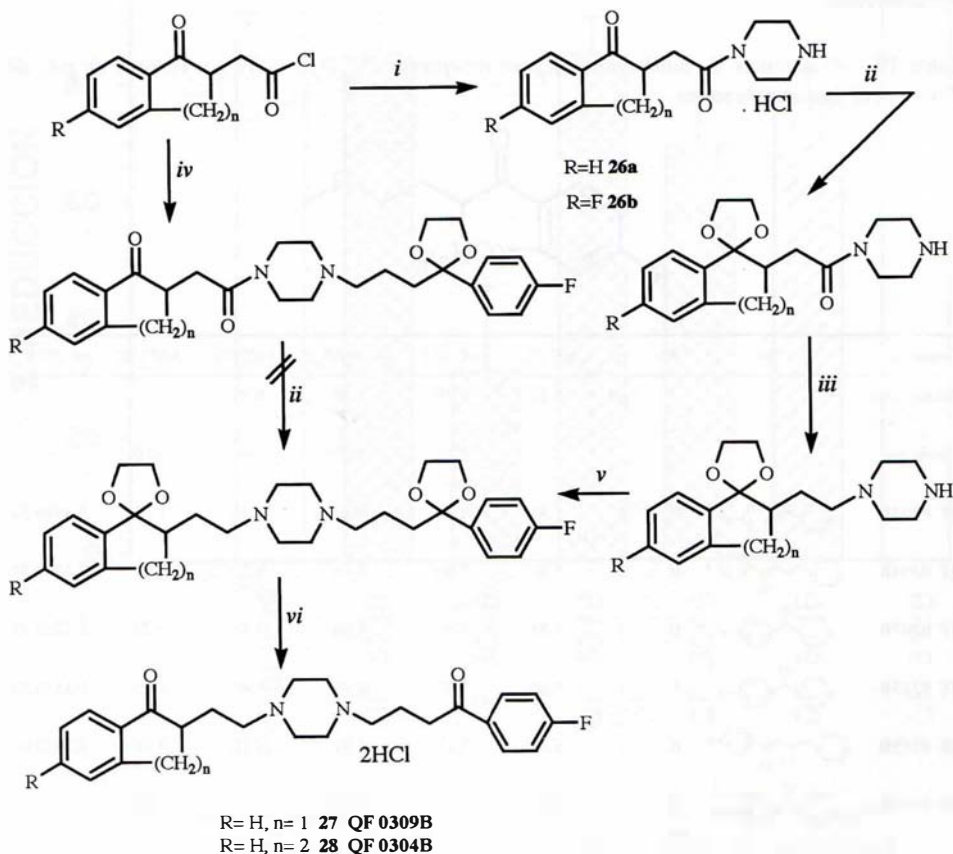
ESQUEMA VI



26a y **26b** (Esquema VII). Una vez alquilada la piperazina, la cetilización del grupo carbonilo no fue fácil de conseguir y solamente en un medio fuertemente ácido fue posible conseguirla con rendimientos moderados. La reducción con hidruro de litio y aluminio, la alquilación con cloruro de 4-*p*-fluorofenil-4,4-etilén dioxibutilo y la posterior formación del clorhidrato en los etilencetales resultantes conduce a las aminas finales **27** y **28** (QF 0309B y QF 0304B), respectivamente (46).

Como en la serie de las 3-aminometil tetralonas, la posible interacción de los compuestos obtenidos con receptores D₁, D₂ y 5-HT_{2A} fue investigada *in vitro* mediante ensayos de inhibición de fijación de radioligandos y también en los ensayos de inhibición de las contracciones inducidas por serotonina en aorta de rata (Tabla IV) e *in vivo* por el estudio de la actividad motora espontánea, del antagonismo de la toxicidad de grupo inducida por sulfato de amfetamina así como del antagonismo a los movimientos estereotipados inducidos por apomorfin.

ESQUEMA VII



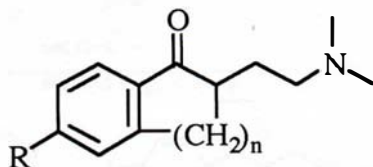
De acuerdo con los ensayos de fijación, todos los compuestos interactúan con ambos receptores D_1 y D_2 como el haloperidol aunque con afinidad ligeramente inferior. En contraste, en los derivados con fragmento p-fluoro benzoyl piperidina la afinidad por los receptores $5-HT_{2A}$ es mayor que la que presenta el haloperidol. Es muy interesante señalar que la afinidad por los receptores de serotonina parece estar relacionada con el tamaño del anillo. **QF 0307B** y **QF 0313B**, ambos derivados de la indanona, presentan la mayor afinidad por los receptores $5-HT_{2A}$, le sigue **QF 0303** con un fragmento de tetralona y es el derivado de la benzosuberona **QF 0311B** el que menor afinidad presenta. Es decir, el incremento del tamaño del anillo que soporta el grupo carbonilo disminuye la afinidad por los receptores de serotonina (46, 47).

También señalar que **QF 0307B** y **QF 0313B** presentan un índice de Meltzer superior a 1.12.

En los ensayos en aorta de rata los nuevos compuestos se comportan como

inhibidores. **QF 0307** y **QF 0313B** tienen valores de pA_2 próximos a los de ketanserina.

Tabla IV.—Constantes de inhibición (pK_i) en receptores D_1 , D_2 y $5-HT_{2A}$ y valores de pA_2 de 2-aminoetil benzociclanonas.



Compuesto	$N<$	R	n	$pK_i (D_1)$	$pK_i (D_2)$	$pK_i (5-HT_{2A})$	$5-HT_{2A}/D_1$	$5-HT_{2A}/D_2$	$pA_2 (5-HT_{2A})$
Haloperidol			7.01	8.30	7.70	1.10	0.93	—	
Clozapina				—	7.28	7.97	—	1.10	—
QF 0303B		H	2	5.81	7.32	8.11	1.40	1.11	7.45±0.52
QF 0304B		H	2	5.87	7.04	7.14	1.22	1.01	7.35±0.85
QF 0307B		H	1	5.55	7.15	8.60	1.55	1.20	8.12±0.11
QF 0313B		F	1	5.69	7.32	8.42	1.41	1.15	8.12±0.70
QF 0309B		H	1	5.88	7.17	6.91	1.18	0.96	7.30±0.05
QF 0311B		H	3	5.89	7.33	7.89	1.34	1.08	6.75±0.04
Metiserghida				—	—	8.84	—	—	—
Ketanserina				—	—	—	—	—	8.87±0.11

Todas las moléculas disminuyeron, a la dosis inicial de 2 mg/kg, la actividad motora espontánea de forma estadísticamente significativa ya sea comenzando a ejercer sus efectos inmediatamente después de su administración (**Haloperidol**, **QF 0307B**, **QF 0311B**, **QF 0313B**) o entre los 10-30 minutos para los restantes.

En el ensayo del antagonismo de la hipermotilidad producida por sulfato de amfetamina el compuesto **QF 0313B** (0, 5 mg/kg) es tan activo como el Haloperidol. Igual comportamiento exhibieron los compuestos **QF 0311B** (2 mg/kg), **QF 0303B** y **QF 0307B** (8 mg/kg) (Figura 2).

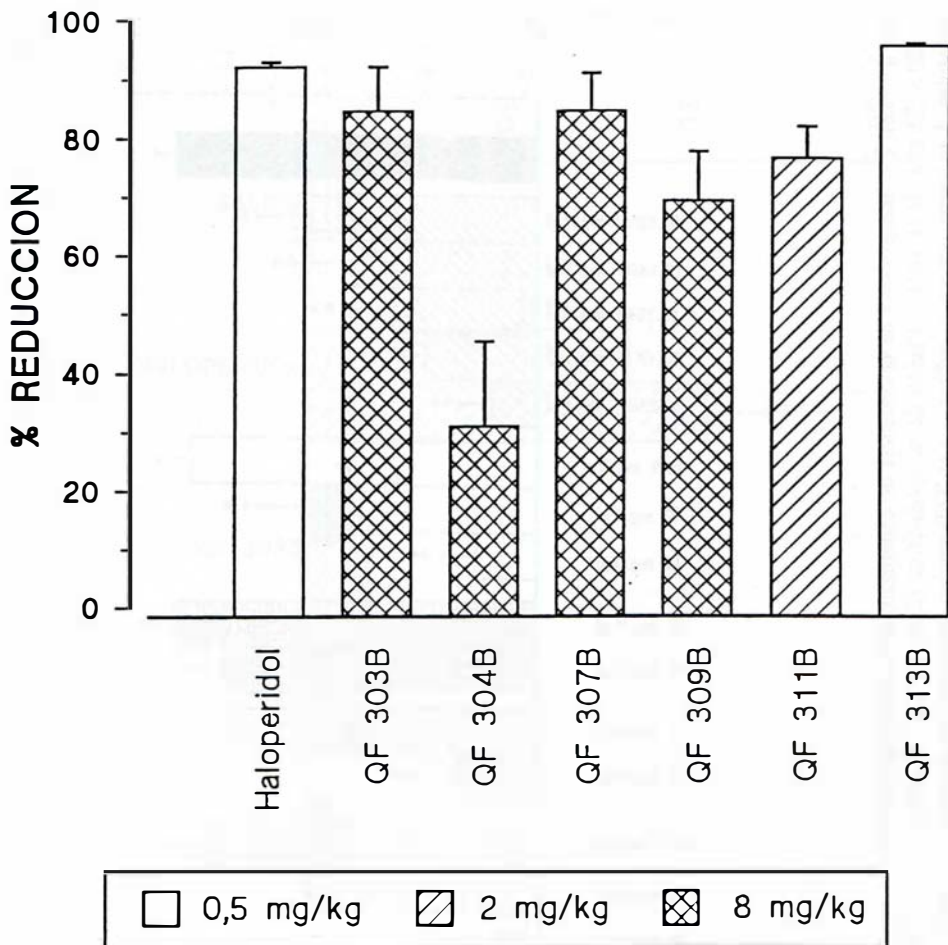


Fig. 2.—Porcentajes de reducción de la hipermotilidad inducida por anfetamina obtenidos con el haloperidol y las nuevas moléculas a las dosis indicadas, una hora después de la administración del sulfato de dextroanfetamina (5 mg/kg i.p.).

Todos los compuestos, a la dosis más alta ensayada, antagonizaron la conducta de enderezamiento (*climbing*) inducida por apomorfina (figura 3).

Por todo lo anterior, y teniendo en cuenta que salvo **QF 0304B**, **QF 0309B** y **QF 0311B**, las restantes moléculas presentan un índice de Meltzer superior a 1.12, hemos de concluir que **QF 0307B** y **QF 0313B** claramente poseen el perfil de antipsicóticos atípicos. **QF 0313B** induce débil catalepsia en un pequeño porcentaje de animales (figura 4).

Para las 2-aminoetil benzocicloalcanonas con fragmento *p*-benzoil piperidina se realizó un estudio de modelización molecular. Las estructuras de los com-

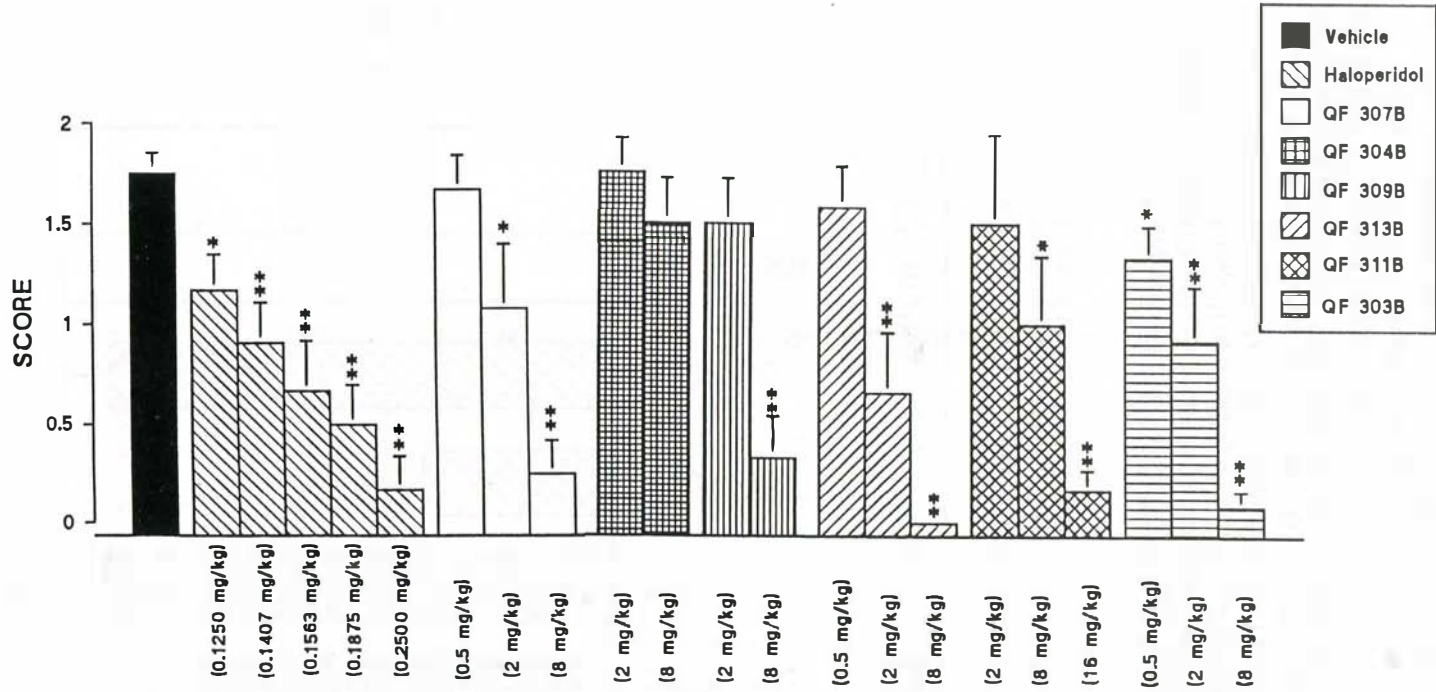


Fig. 3.—Test del antagonismo de la conducta de enderezamiento (*climbing*). Las barras representan la media de la puntuación observada entre los 20 y 30 min de la administración de la apomorfina (2 mg/kg s.c.) en animales pretratados (30 min antes) con haloperidol o las nuevas moléculas. Las líneas verticales indican e.s.m. Diferencias significativas respecto al control: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

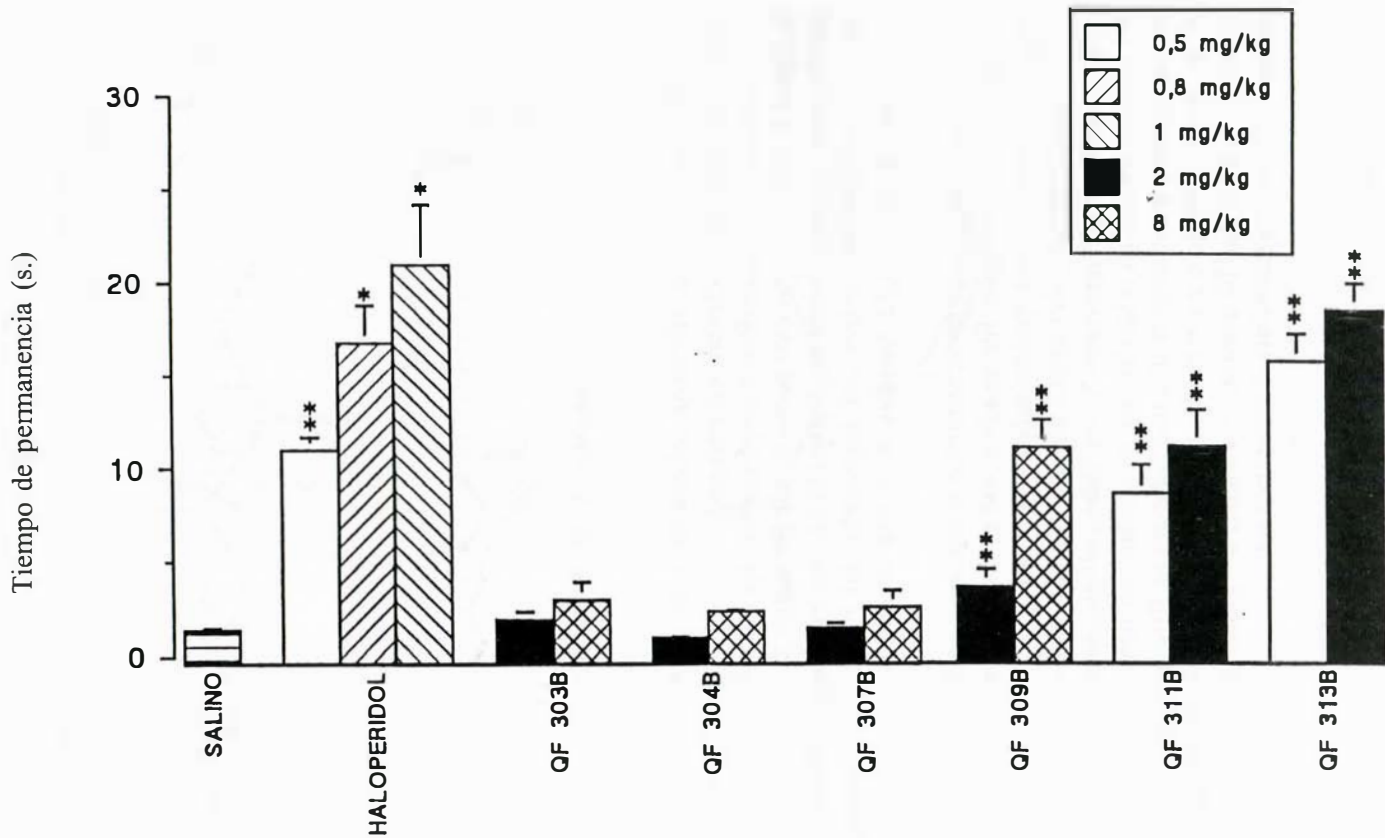
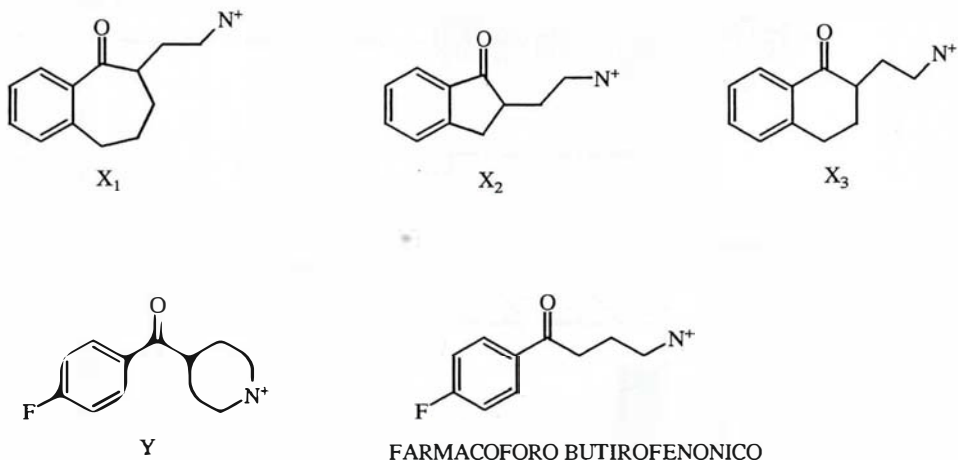


Fig. 4.—Test de la catalepsia. Efecto del haloperidol y las nuevas moléculas, a los 60 minutos, sobre el tiempo de permanencia de los animales en la posición inicial. Las barras representan la media del tiempo de permanencia (s.) y las líneas indican el e.s.m. Diferencias significativas respecto al control: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

puestos **QF 0307B**, **QF 0303B** y **QF 0311B** se representan como X-Y, donde X representa las mitades cíclicas (X₁, benzosuberona, X₂, indanona y X₃, tetralona) e Y el fragmento *p*-fluoro benzoil piperidina.



Todas las torsiones afectaron solamente a las cadenas lineales alifáticas e implicaron muy poco cambio en energía.

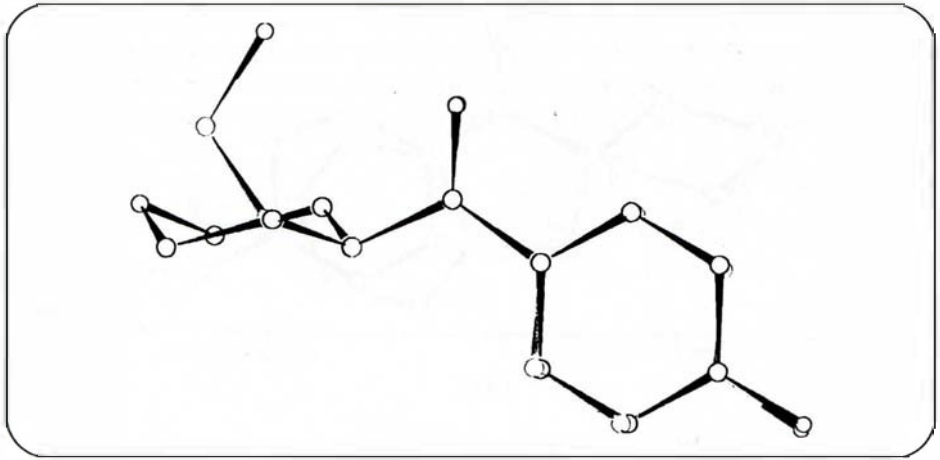
Ajustando el farmacóforo butirofenónico del haloperidol a Y como muestra la figura 5, resulta en un casi perfecto solapamiento. Dado que ambas estructuras bloquean los receptores de dopamina en una extensión similar, esto sugiere que la conformación activa del fragmento del haloperidol puede no ser su conformación de energía mínima sino una conformación más próxima a Y (figura 5).

Siguiendo el mismo procedimiento anteriormente descrito, el fragmento *p*-fluoro benzoil piperidina fue usado como referencia sobre el cual se ajustaron los fragmentos X antes mencionados (figura 6).

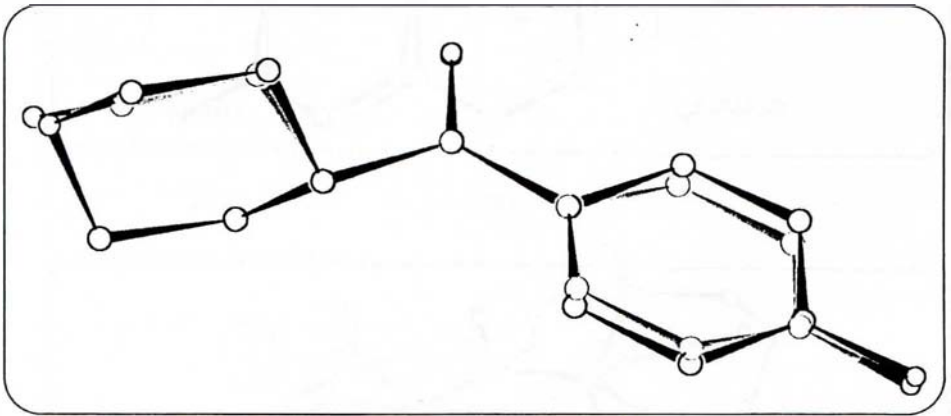
Ya que la bondad del ajuste no está afectada por el tamaño de los anillos y ya que todos los fragmentos X son farmacológicamente activos, la planaridad del sistema arílico en relación con su tamaño no parece tener influencia en la actividad antidopaminérgica de estas estructuras. Este hallazgo contrasta con los de un estudio paralelo en relación con su actividad antiserotonérgica 5-HT_{2A} en donde la actividad bloqueante es función del grado de planaridad del sistema bicíclico (indanona>tetralona>benzosuberona).

1.6.4. Aminoetil-4,5,6,7-tetrahidro indol-4-onas

Dentro de esta área de investigación en el campo de los antipsicóticos

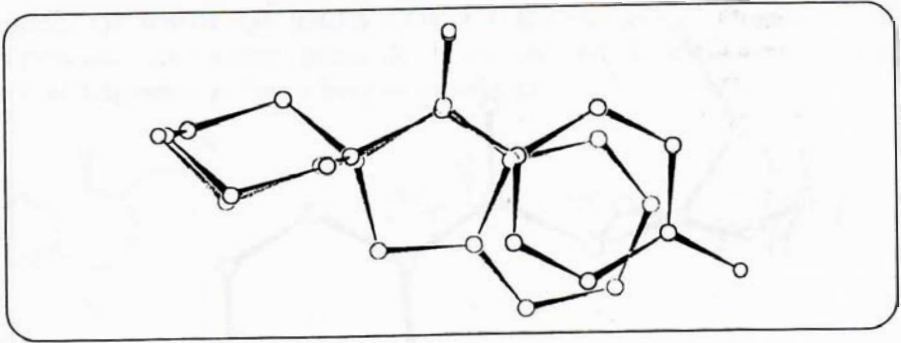


(A)

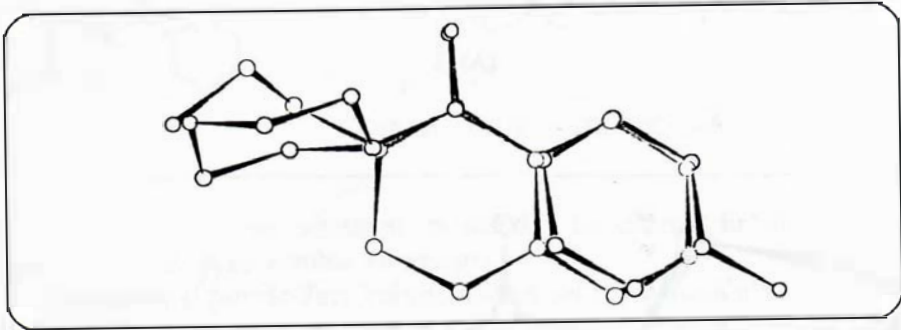


(B)

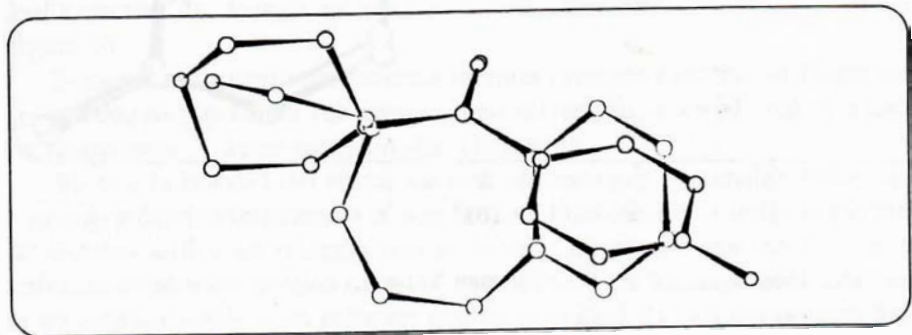
Figura 5



(A)



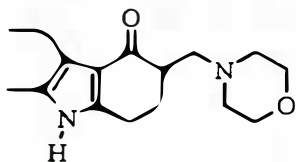
(B)



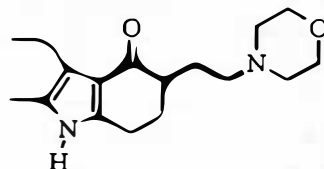
(C)

Figura 6

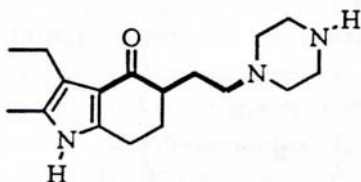
derivados de la butirofenona y teniendo presente la potente actividad de la β -aminocetona molindona 5-(N-morfolinometil)-2-metil-3-etil-4-oxo-4, 5, 6, 7,-tetrahidro-indol, neuroléptico de probada eficacia (p. 347), nos llamó poderosamente la atención la inexistencia de análogos butirofenónicos de la misma.



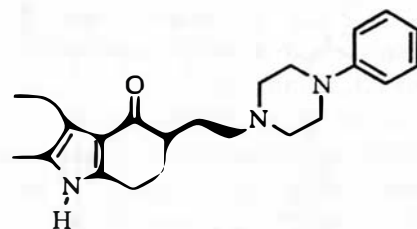
MOLINDONA



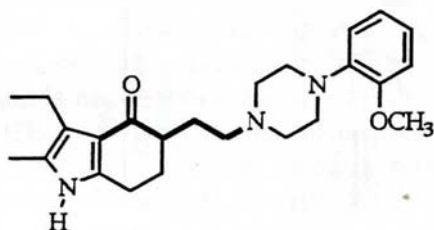
QF-0400B



QF-0404B



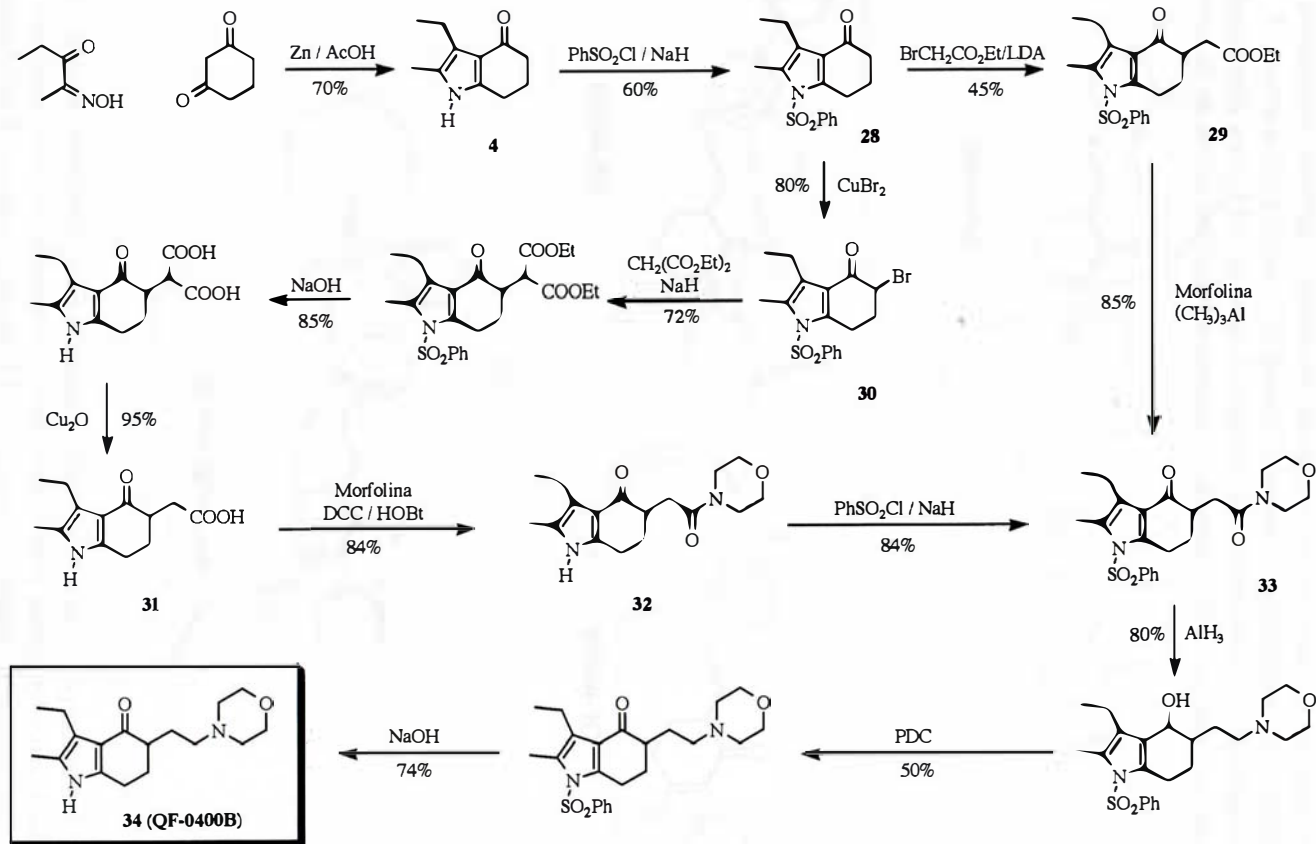
QF-0403B



QF-0402B

Sin embargo, no nos fue posible encontrar en la literatura científica, incluida la de patentes, datos relacionados con la existencia de tales análogos. Es por ello por lo que abordamos el estudio del homólogo superior butirofenónico de la molindona (QF 0400B) así como de los homólogos superiores butirofenónico-aril piperazínicos QF 0404B y QF 0402B cuya preparación realizamos de acuerdo con las estrategias señaladas en los esquemas VIII y IX (48).

ESQUEMA VIII



La condensación de la 2-oximino pentanona con 1, 3-ciclohexanodiona conduce a la 2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro indol cuyo átomo de nitrógeno fue protegido como bencenosulfonil derivado. La introducción de un resto de ácido acético en posición α la cetona se efectuó mediante alquilación con bromoacetato de etilo en presencia de diisopropilamido de litio, dando el correspondiente ester **29** con rendimientos del 50%. Del ester se obtuvo la amida **33** por reacción con morfolina en presencia de trimetil aluminio. Alternativamente, de la oximinocetona se obtuvo el ácido 2-metil-3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro indol acético **31** vía bromación con bromuro de cobre (II) y posterior síntesis malónica. Este ácido con morfolina, y en presencia de diciclohexilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol, proporciona la amida **32** que finalmente fue protegida. La reducción del grupo carbonilo con hidruro de aluminio, la oxidación de la función alcohólica y la posterior desprotección del nitrógeno indólico conducen al producto final homólogo de la molindona, **QF 0400B**, con rendimientos finales aceptables (Esquema VIII).

La obtención de los compuestos portadores de un anillo de piperazina **QF O402B**, **QF 0403B** y **QF 0404B** fue llevada a cabo de forma similar, tal como se indica en el esquema IX. Para la síntesis de **QF 0404B**, la piperazina fue introducida como piperazina-BOC y posteriormente desbloqueada por reacción con ácido trifluoroacético. En dicho esquema se señalan los diferentes caminos conducentes a la preparación de 2-metil-3-etil-5-(N-piperazinoetil) 4-oxo-4, 5, 6, 7-tetrahidro indol. Con la obtención de este intermedio se abre un camino amplio que nos permitirá efectuar multitud de sustituciones e introducir así una gran variedad de farmacóforos no sólo butirofenónicos sino de cualquier otra naturaleza.

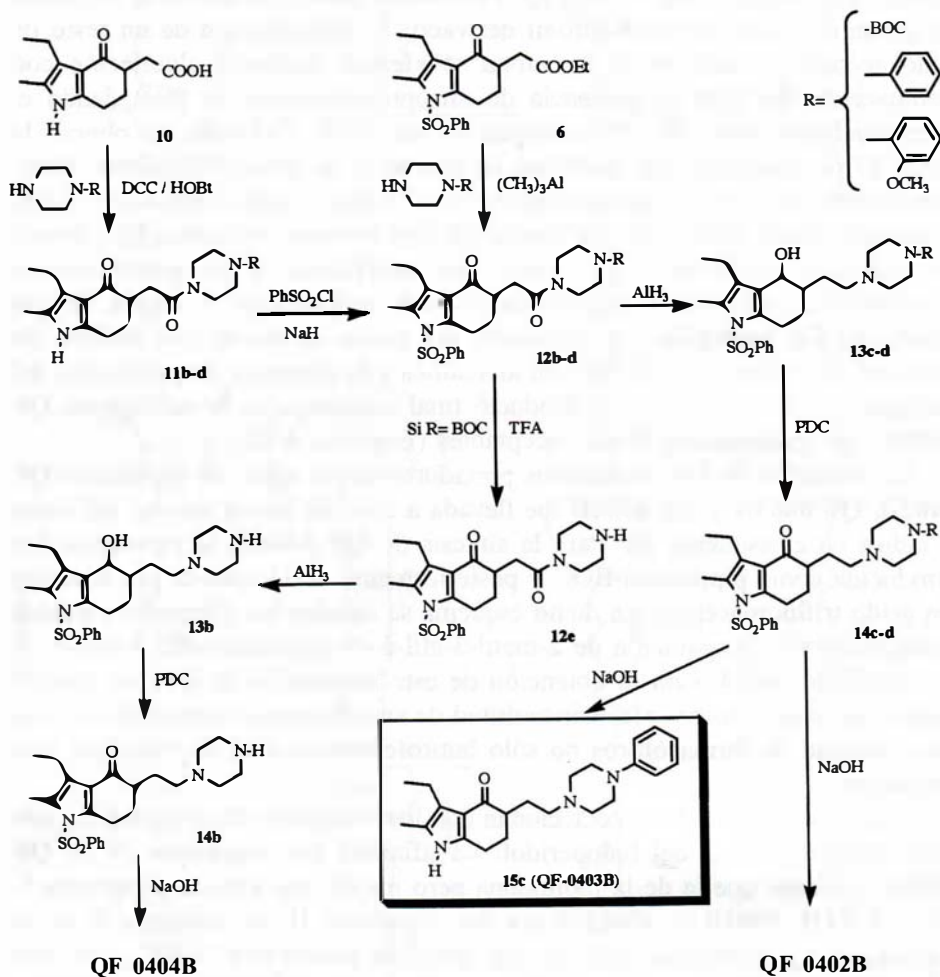
Todos los compuestos interaccionan con los receptores D_1 , D_2 y $5-HT_{2A}$ con afinidad inferior a la del haloperidol. La afinidad por receptores D_2 de **QF 0400B** es menor que la de la molindona pero mayor que ésta en receptores $5-HT_{2A}$. En **QF 0402B** la afinidad por los receptores D_2 es similar a la de la molindona y claramente mayor que ésta en receptores $5-HT_{2A}$, lo que presumiblemente es consecuencia de la existencia de un farmacóforo *o*-metoxifenil piperazina.

La relación $pK_i D_2/5-HT_{2A}$ es 0.9 en ambos compuestos, claramente mayor que para la molindona y muy próxima a la del haloperidol.

Tabla V.—Constantes de inhibición (pK_i) en receptores D_1 , D_2 y $5-HT_{2A}$

Compuesto	pK_i			Relación pK_i	
	D_1	D_2	$5-HT_{2A}$	D_1/D_2	$5-HT_{2A}/D_2$
Haloperidol	7.01	8.30	7.70	0.85	0.93
Molindona	5.80	7.48	5.85	0.77	0.78
QF-0400B	5.67	6.23	6.04	0.91	0.97
QF-0402B	—	7.55	7.04		0.97

ESQUEMA IX



AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es fruto de la colaboración interdisciplinar de varios grupos de investigación. Mi agradecimiento a los Dres. A. Eirín, L. Santana, L. Cortizo, J. Fueyo, C. F. Masaguer e I. Casariego del grupo de síntesis; a los Dres. J. M. Calleja, J. A. Fontenla, E. Castro, E. Rosa, I. Loza, T. G.-Ferreiro que hicieron la farmacología; a la Dra. M. L. de Ceballos por la realización de los ensayos de fijación y al Dr. F. Sanz por la realización de las operaciones de modelización molecular.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) WILLIAMS, M. (1992): *The Decade of the Brain*, en Annual Reports in Medicinal Chemistry. (Bristol, J. A., Ed.), Academic Press, New York, vol. 26, p. 1.
- (2) CROW, T. J.: *Br. Med. J.*, (1980), **280**:66-68.
- (3) MELTZER, H. Y., SOMMER, A. A. and LUCHINS, D. J.: *J. Clin. Psychopharmacol.*, (1986), **6**:329-338.
- (4) KEBABIAN, J. W. and CALNE, D. B.: *Nature*, (1979), **277**:93-96.
- (5) SOKOLOFF, P., GIROS, B. MARTES, M. P., BOUTHENET, M. L. and SCHAWRTZ, J. C.: *Nature*, (1990), **347**:146-151.
- (6) SUNAHARA, R. K., GUAN, H., O'DOWD, B. F., SEEMAN, P., GEORGE, S. R., TORCHIA, J., VAN TOL, H. H. M. and NIZNIK, H. B.: *Nature*, (1991), **350**:614-619.
- (7) DAWSON, T. M., GEHLERT, D. R., McCABE, R. T., BARNETT, A. Y. and WAMSLEY, J. K.: *Nature*, (1986), **6**:2352-2355.
- (8) SEEMAN, P.: *Pharmacol Rev*, (1980), **32**:229-313.
- (9) VALLAR, L. and MELDOLES, J.: *Trends Pharmacol Sci*, (1989), **11**:231-234.
- (10) ANDERSEN, P. H., GINGRICH, J. A., BATES, M. D., DEARRY, A., FALDEAU, P., SENOGLES, S. E. and CARON, M. G.: *Trends Pharmacol Sci*, (1990), **11**:231-234.
- (11) SEEMAN, P.: *Synapse*, (1987), **1**:133-152.
- (12) CALDERÓN, S. F., SANBERG, P. R. and NORMAN, A. B.: *Brain Res.*, (1988), **450**:403-407.
- (13) MELTZER, H. Y. (1990): *Clinical advantages and biological mechanisms*, in Recent Advances in Schizophrenia (KALES, A., STEFANIS, C. N. and TALBOTT, J., editors), Springer-Verlag, New York, p. 237.
- (14) REYNOLDS, G. P.: *Trends Pharmacol Sci*, (1992), **131**:116-121.
- (15) SETOGUCHI, M., SAKAMORI, M., TAKEARA, S. and FUKUDA, T.: *Eur J Pharmacol*, (1985), **112**:313-317.
- (16) BISCHOFF, S., VASSONT, A., DELINI STULA, A. and WALDMEIER, P.: *Pharmacopsychiat*, **192**:81-288.
- (17) JANSSEN, P. A. J., VAN DE WESTERING, C., JAGENAU, A. H. M., DEMOEN, P. J. A., HERMANS, B. K. F., SCHELLEKENS, K. H. L., VAN DER EYKEN, C. A. M. and NIEMEGERES, C. J. E.: *J Med Pharm Chem*, (1959), **1**:281-288.
- (18) JANSSEN, P. A. J. (1974): *Butyrophenones and Diphenylbutylpiperidines*, en Psychopharmacological Agents (Gordon, M., Editor), Academic Press, New York, vol. III, p. 129.
- (19) JANSSEN, P. A. J. (1967): *Haloperidol and related butyrophenones*, en Psychopharmacological Agents (Gordon, M., Editor), Academic Press, New York, vol. II, p. 199.
- (20) BOSWELL, R. F. Jr., WELSTEAD, W. J. Jr., DUNCAN, R. L. Jr., JOHNSON, D. N. and FUNDERBURK, W. H.: *J Med Chem*, (1978): **21**:136-142.
- (21) WISE, L. D. and HEFFNER, T. G. (1992): *Antipsychotics*, en Annual Reports in Medicinal Chemistry (Bristol, J. A., Editor), Academic Press, New York, vol. 27, p. 49.
- (22) GRINGRICH, J. A. and CARON, M. G.: *Annu Rev Neurosci*, (1993), **16**:299-304.
- (23) CIVELLI, O., BUNZOW, J. R. and GRANDY, D. K.: *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, (1993), **32**:281-307.
- (24) DYD, F. J.: *Dis Nerv Sys*, (1974), **35**:447-451.
- (25) COHEN, J. D., VAN PUTTEN, T., MARDER, S., BERGER, P. A. and STAHL, S. M.: *J Clin Psychopharmacol*, (1987), **7**:324-327.
- (26) OLSON, G. L., CHEUNG, H. C., MORGAN, K. D., BLOUNT, J. F., TODARO, L., DAVISON, A. D. and BOFF, E.: *J Med Chem*, (1981), **23**:261-268.

- (27) PHILIP, H. G. and HUMBER, L. G.: *J Med. Chem.*, (1979), **22**:768-775.
- (28) HORN, A. S. and SNYDER, S. H.: *Proc Natl Acad Sci USA*, (1971), **68**:2325-2331.
- (29) HARBERT, C. A., PLATTNER, J. J., WELCH, W. M., WEISSMAN, A. and KOE, B. K.: *J J Med Chem* (1991), **34**:635.
- (30) MURAKAMI, S., MARUBAYASHI, T., FUKUDA, T., TAKEHARA, S. and TAHARA, T.: *J Med Chem.* (1991), **34**:261-267.
- (31) FROMOWITZ, M. and RANSBY, S.: *J Med Chem.* (1991), **34**:1707-1709.
- (32) SEEMAN, P.: "Brain dopamine receptors", *Pharmacol. Rev.*, (1980), **32**:229-313.
- (33) MORGAN, D. G., MARCUSSON, J. O. and FINCH, C. E.: *Life Sci.* (1984), **34**:2407-2514.
- (34) VAN NEUTEN, J. M., XHONNEU, X. R. and JANSSEN, P. A. J.: *Arch Int Pharmacodyn.* (1981), **250**:328-329.
- (35) MELTZER, H. Y., MATSUBARA, S. and LEE, J. C. J.: *Pharmacol Exp Ther.* (1989), **25**:238-251.
- (36) MEWSHAW, R. E., ABREU, M. E., SILVERMAN, L. S., MATHEW, R. M., TIFFANY, C. W., FERKANY, J. W. and KAISER, C.: *J Med Chem.*, (1993), **36**:3073-3076.
- (37) JAÉN, J. C., WISE, L. D., MELTZER, L. T. and HEFFNER, T. G.: *Bioorganic & Med Chem Letters*, (1993), **3**:3639-3642.
- (38) EIRIN, A. M., RAVIÑA, E., MONTAÑÉS, J. M. and CALLEJA, J. M.: *Eur J Med Chem.* (1976), **11**:29-32.
- (39) EIRIN, A. M., SANTANA, L., RAVIÑA, E., FERNÁNDEZ, F., SÁNCHEZ-ABARCA, E. and CALLEJA, J. M.: *Eur. J. Med. Chem.*, (1978), **13**:533-537.
- (40) SANTANA, L., RAVIÑA, E., CORTIZO, L. and ORALLO, F.: *An R Acad Farm.* (1989), **55**:461-469.
- (41a) CORTIZO, L., SANTANA, L., RAVIÑA, E., ORALLO, F., FONTENLA, J. A., CASTRO, E., CALLEJA, M. E. and DE CEBALLOS, M. L.: *J Med Chem.* (1991), **34**:2242-2247.
- (41b) RAVIÑA, E., CID, J., NEGREIRA, J., CASTRO, M. E., MOLDES, V. M., G-FERREIRO, T., ROSA, E., CALLEJA, J. M. and DE CEBALLOS, M. L.: *Chem Pharm Bull.* (1995), **42**:00.
- (42) CORTIZO, L., SANTANA, L., RAVIÑA, E., ORALLO, F., FONTENLA, J. A., CASTRO, E., CALLEJA, J. M. and CEBALLOS, M. L.: *Bioorganic & Med. Chem. Letters.* (1991), **1**:717-720.
- (43) BOYCE, S., KELLY, E., DAVIS, A., FLEMMINGER, S., JENNER, P. and MARSDEN, C. D. Brochem, *Pharmacol.* (1985) **34**:1665.
- (44) MELTZER, H. Y., MATSUBARA, S. and LEE, J. C.: *Psychopharmacol Bull.*, (1989), **25**:390-392.
- (45) AXELLSON, R., NILLSON, E., CHRISTENSON, E. and BJORK, A.: *Psychopharmacology.* (1991), **104**:287-292.
- (46) FONTENLA, J. A., OSUNA, J. A., ROSA, E., CASTRO, E., GARCÍA FERREIRO, T., LOZA, I., CALLEJA, J. M., SANZ, F., RODRÍGUEZ, J., RAVIÑA, E., FUEYO, J., MASAGUER, F. C., VIDAL, A. and CEBALLOS, M. L.: *J Med Chem.* (1994), **37**:2564-2573.
- (47) LOZA, M., FERREIRO, T., SANZ, F., LOZOYA, E., RODRÍGUEZ, J., MANAUT, F., VERDE, I., CASTRO, E., FONTENLA, J. A., CADAVID, I., HONRUBIA, M., FUEYO, J. and RAVIÑA, E.: *J Pharm Sci.* (1993), **82**:513-517.
- (48) RAVIÑA, E., MASAGUER, C. F., CID, J., CASARIEGO, I., FONTENLA, J. A., G-FERREIRO, T., CADAVID, M. I., LOZA, M. I. and DE CEBALLOS, M. L.: *Bioorganic & Med. Chem. Letters.* (1995), **5**:00.