



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 992**

51 Int. Cl.:
C07D 209/12 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 295/06 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)
C07D 217/16 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04007739 .8**
86 Fecha de presentación : **22.12.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1464641**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2004**

54 Título: **Derivados de 4-fenil-piperazinil, -piperidinil y tetrahidropiridil como antagonistas de dopamina D₄.**

30 Prioridad: **30.12.1999 DK 1999 01887**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

73 Titular/es: **H. LUNDBECK A/S**
Ottliavej 9
2500 Valby-Copenhagen, DK

72 Inventor/es: **Bang-Andersen, Benny;**
Kehler, Jan y
Felding, Jakob

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 302 992 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-fenil-piperazinil, -piperidinil y tetrahidropiridil como antagonistas de dopamina D₄.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva clase de derivados de 4-fenil-1-piperazinilo, -piperidinilo y -tetrahidropiridilo sustituidos de halógeno, con afinidad por receptores D₄ y receptores D₃ de dopamina. Los compuestos de la invención se consideran útiles en el tratamiento de ciertos trastornos psiquiátricos y neurológicos, incluyendo la psicosis.

Antecedentes de la invención

La patente estadounidense N° 3.188.313 se refiere a ciertas 1-(1-, 2- y 3-indolilalquil)piperazinas, que se dice que tienen efecto depresor y tranquilizante sobre el sistema nervioso central.

Se conocen en la técnica otros compuestos relacionados con los compuestos de la invención, que se dice que interactúan con el sistema de la dopamina y/o de la serotonina.

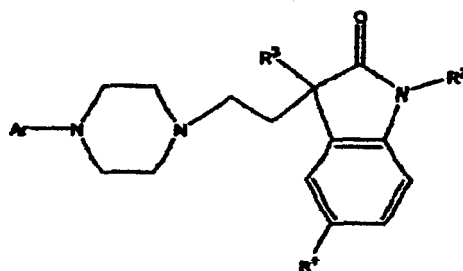
De ese modo, la patente EP-B1-496.222 reivindica compuestos que tienen la fórmula:



en la que Ar es un grupo fenilo, que puede estar sustituido con: halógeno, alquilo, ciano, hidroxilo, etc., e Ind es 3-indolilo, que puede estar sustituido con: ciano, aminocarbonilo y aminocarbonilamino. Se dice que los compuestos descritos en la patente EP-B1-496.222 son antagonistas y agonistas de la serotonina. También se menciona que los compuestos tienen efecto sobre la acumulación de la dopamina en el cuerpo estriado y la acumulación de 5-HTP en N. Raphe. Se dice que los compuestos son útiles como ansiolíticos, antidepresivos, neurolépticos y antihipertónicos.

La patente WO 99/09025 reivindica ciertos derivados de 2-(4-arilpiperazin-1-il)metil-1 H-indol. Se dice que los compuestos son agonistas del receptor D₄ de dopamina. Además, la patente WO 94/24105 se refiere a derivados de 2-(2-(4-arilpiperazin-1-il)etil-1 H-indol, que se dice que tienen afinidad selectiva por el subtipo del receptor D₄ de dopamina.

La patente EP-B1-354 094 se refiere a ciertos oxindoles con la fórmula:



en la que R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo, R² es hidrógeno o alquilo, R³ es hidrógeno, alquilo o -S-alquilo y Ar puede ser clorofenilo y otros grupos arilo sustituidos. Los compuestos se unen al receptor 5-HT_{1A} y se dice que son agonistas, agonistas parciales o antagonistas a este receptor. Se dice que algunos de los compuestos poseen actividad en los receptores 5-HT₂.

La patente internacional WO 98/08816 también describe oxindoles, que se dice que son psicofármacos y la solicitud contiene datos que muestran la actividad de algunos de los compuestos en el receptor D₄.

Pharmazie, 1.997, 52, 423-428 describe derivados de N-[3-(4-aril-1-piperazinil)alquilo] de indolin-2(1H)-ona, quinolin-2(1H)-ona e isoquinolin-1(2H)-ona y sus afinidades de receptor en el receptor 5-HT_{1A} y el 5-HT_{2A}. El compuesto 1-(3-(4-fenil-1-piperazinil)propil)indolin-2(1H)-ona se describe como un antagonista 5-HT_{2A} con propiedades agonistas 5-HT_{1A} débiles. Se sugiere que el compuesto es un agente antidepresivo y/o ansiolítico potencial.

ES 2 302 992 T3

Subramanian *et al.*, Heterocyclic Communications 1.999, 5, 63-68 describe ciertas piperazinil indolil propanonas que se reivindica que muestran antagonismo en los receptores D₁/D₂ de dopamina.

Además, Böttcher *et al.*, J. Med. Chem. 1.992, 35, 4.020-4.026, describe ciertos 3-(1,2,3,6-tetrahidro-1-piridilalquil)indoles que tienen actividad dopaminérgica.

Finalmente, Pol. J. Pharmacol. Pharm. 1.984, 36, 697-703 describe que el compuesto 1-(3-(4-(3-clorofenil)-1-piperazinil)propil)indano tiene propiedades de la serotonina.

Los receptores D₄ de dopamina pertenecen a la subfamilia de los receptores D₂ de dopamina, que se considera que es responsable de los efectos antipsicóticos de los neurolépticos. Se sabe que los efectos secundarios de los fármacos neurolépticos, que principalmente ejercen su efecto por medio del antagonismo de los receptores D₂, se deben al antagonismo del receptor D₂ en las regiones del cuerpo estriado del cerebro. Sin embargo, los receptores D₄ de dopamina están situados principalmente en áreas del cerebro distintas de las del cuerpo estriado, sugiriendo que los antagonistas del receptor D₄ de dopamina no tendrían efectos secundarios extrapiramidales. Esto se ilustra por la clozapina antipsicótica, que ejerce una mayor afinidad por los receptores D₄ que por los D₂ y que carece de efectos secundarios extrapiramidales (Van Tol *et al.*, Nature 1.991, 350, 610; Hadley Medicinal Research Reviews, 1.996, 16, 507-526 y Sanner Exp. Opin. Ther. Patents 1.998, 8, 383-393).

Una serie de ligandos D₄, que se postuló que eran antagonistas selectivos del receptor D₄ (L-745.879 y U-101958) han demostrado que poseen potencial antipsicótico (Mansbach *et al.*, Psychopharmacology 1.998, 135, 194-200). Sin embargo, recientemente se ha informado de que estos compuestos son agonistas parciales del receptor D₄ en varios ensayos de eficacia *in vitro* (Gazi *et al.* Br. J. Pharmacol. 1.998, 124, 889-896 y Gazi *et al.* Br. J. Pharmacol. 1.999, 128, 613-620). Además, se demostró que la clozapina, que es un antipsicótico eficaz, es un antagonista imperceptible (Gazi *et al.*, Br. J. Pharmacol. 1.999, 128, 613-620).

Por consiguiente, los ligandos D₄, que son agonistas o antagonistas parciales del receptor D₄, pueden tener efectos beneficiosos contra la psicosis.

Los antagonistas D₄ de dopamina también pueden ser útiles para el tratamiento de déficit cognoscitivos (Jentsch *et al.*, Psychopharmacology 1.999, 142, 78-84).

También se ha sugerido que los antagonistas D₄ de dopamina pueden ser útiles para reducir la discinesia que tiene lugar como resultado del tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-dopa (Tahar *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 2.000, 399, 183-186).

Los receptores D₃ de dopamina también pertenecen a la subfamilia D₂ de receptores, de dopamina y preferentemente están situados en regiones límbicas del cerebro (Sokoloff *et al.*, Nature 1.990, 347, 146-151), tales como el nucleus accumbens, donde el bloqueo del receptor de dopamina se ha asociado con la actividad antipsicótica (Willner Int. Clinical Psychopharmacology 1.997, 12, 297-308). Además, se ha informado de una elevación del nivel de receptores D₃ en la parte límbica de los cerebros esquizofrénicos (Gurevich *et al.*, Arch. Gen. Psychiatry 1.997, 54, 225-32). Por lo tanto, los antagonistas de los receptores D₃ pueden ofrecer el potencial para una terapia antipsicótica eficaz, sin los efectos secundarios extrapiramidales de los fármacos antipsicóticos clásicos, que principalmente ejercen su efecto por bloqueo de los receptores D₂ (Shafer *et al.*, Psychopharmacology 1.998, 135, 1-16; Schwartz *et al.*, Brain Research Reviews 2.000, 31, 277-287).

Por otra parte, el bloqueo del receptor D₃ da como resultado una leve estimulación en el cortex prefrontal (Merchant *et al.* Cerebral Cortex 1.996, 6, 561-570), que podía ser beneficioso contra los síntomas negativos y déficit cognoscitivos asociados con la esquizofrenia. Además, los antagonistas D₃ de dopamina pueden invertir el EPS (por sus siglas en inglés) inducido por el antagonista D₂ (Millan *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 1.997, 321, R7-R9) y no causan cambios en la prolactina (Reavill *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2.000, 294, 1.154-1.165). Por consiguiente, las propiedades antagonistas D₃ de un fármaco antipsicótico podían reducir los síntomas negativos y déficit cognoscitivos y dar como resultado un perfil de efectos secundarios mejorado con respecto a EPS y a cambios hormonales.

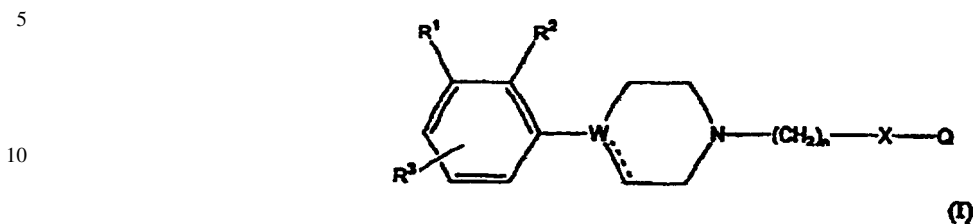
También se han considerado relevantes los agonistas D₃ de dopamina en el tratamiento de la esquizofrenia (Wustow *et al.* Current Pharmaceutical Design 1.997, 3, 391-404).

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una nueva clase de ligandos del receptor D₄ de dopamina. La mayoría de los compuestos de la invención también tiene una alta afinidad por el receptor D₃ de dopamina y como se mencionó anteriormente, las propiedades antagonistas D₃ de dopamina de un fármaco antipsicótico pueden reducir los síntomas negativos y déficit cognoscitivos de la esquizofrenia y dar como resultado un perfil mejorado de efectos secundarios.

Por otra parte, ciertos compuestos de la invención tienen la ventaja adicional de tener sólo un efecto muy débil en los receptores alfa-1 adrenérgicos, que implica una propensión baja a causar hipotensión ortoestática.

Sumario de la invención

De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a los nuevos compuestos de fórmula I:



15 en la que W es C, CH o N y la línea de puntos que sale de W indica un enlace cuando W es C y no hay enlace cuando W es CH o N; R¹ y R² son ambos un átomo de halógeno; R³ se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, aralcoxi, hidroxi, amino, alquilamino C₁₋₆, di (alquil C₁₋₆)amino, nitro y ciano, n es 2, 3, 4 ó 5; X es CO y Q es un grupo de fórmula:



30 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, acilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo y cualquiera de sus enantiómeros y sales de adición de ácido de los mismos.

35 De acuerdo con una realización preferida de la invención, R¹ y R² son ambos halógeno, en particular cloro.

En otra realización particular de la invención W es N.

En particular, Q está no sustituido o sustituido con halógeno.

40 R³ es preferiblemente, hidrógeno o halógeno y si R³ es halógeno, se une preferiblemente en la posición para sobre el anillo de fenilo.

45 Se ha encontrado que los compuestos de la invención muestran una afinidad alta por los receptores D₄ de dopamina y los receptores D₃ de dopamina, en ciertos casos, unido con un efecto muy bajo en los receptores alfa-1 adrenérgicos.

Los compuestos de la invención se consideran, por lo tanto, útiles para el tratamiento de la psicosis, incluyendo los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

50 Por otra parte, ciertos compuestos tienen la ventaja adicional de tener sólo un efecto muy débil en los receptores alfa-1 adrenérgicos, que implica una baja propensión a causar hipotensión ortoestática.

Algunos de los compuestos interactúan con los receptores serotoninérgicos centrales, por ej., los receptores 5-HT_{1A} o 5-HT_{2A} y/o actúan como inhibidores de la reabsorción de 5-HT.

55 Estos compuestos de la invención pueden, por lo tanto, ser útiles también para el tratamiento de trastornos causados por desequilibrios en el sistema serotoninérgico incluyendo trastornos afectivos tales como: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo, depresión y agresión.

60 En particular, los compuestos con efectos combinados en los receptores D₄ y 5-HT de dopamina y/o el transportador 5-HT pueden tener el beneficio de un efecto mejorado sobre otros síntomas psiquiátricos asociados con la esquizofrenia, tales como síntomas depresivos y de ansiedad.

65 De ese modo, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula I como se definió anteriormente o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, en asociación con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de la psicosis, incluyendo los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, trastornos afectivos tales como: trastorno generalizado por ansiedad, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo, depresión, agresión, trastornos cognoscitivos y discinesia inducida por el tratamiento con L-dopa.

Descripción detallada de la invención

Algunos de los compuestos de la Fórmula general I existen como isómeros ópticos de los mismos y tales isómeros ópticos también están incluidos en la invención.

La terminología alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive, tales como: metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

Las terminologías: alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, etc., designan grupos tales en que el grupo alquilo es alquilo C₁₋₆, como se definió anteriormente.

La terminología arilo se refiere a un grupo aromático carbocíclico, tal como fenilo, naftilo, en particular fenilo, incluyendo naftilo metilsustituído o fenilo.

La terminología aralquilo quiere decir aril(alquilo C₁₋₆), en la que arilo y alquilo C₁₋₆ es como se definió anteriormente.

Las terminologías aralcoxi y ariloxi quieren decir aril(alquil C₁₋₆)-O- y aril-O- en que arilo y alquilo C₁₋₆ son como se definió anteriormente.

Halógeno quiere decir: fluoro, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos seleccionados de:

3-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)propan-1-ona,

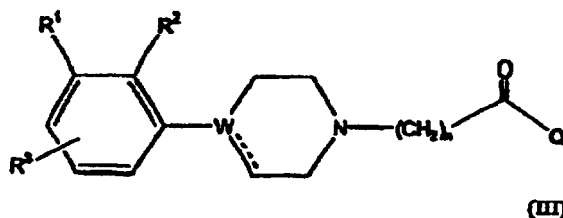
4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)butan-1-ona,

5-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)pentan-1-ona y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención pueden ser sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos no tóxicos. Los ejemplos de tales sales orgánicas son aquellas con ácidos: maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilsalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico y teofilina acético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina. Los ejemplos de tales sales inorgánicas son aquellas con ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como sigue:

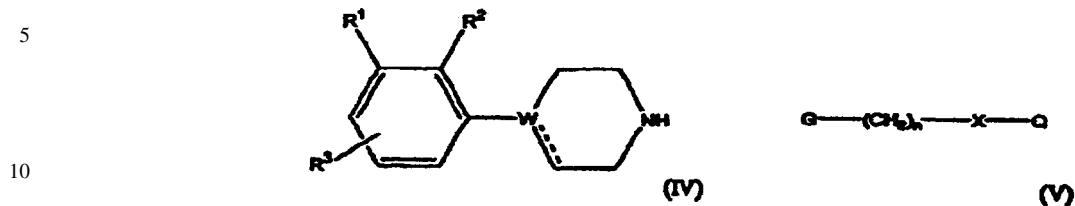
a) Reduciendo el grupo carbonilo de un compuesto de la fórmula III:



en la que R¹, R², R³, W, n, Q y la línea de puntos son como se definió previamente;

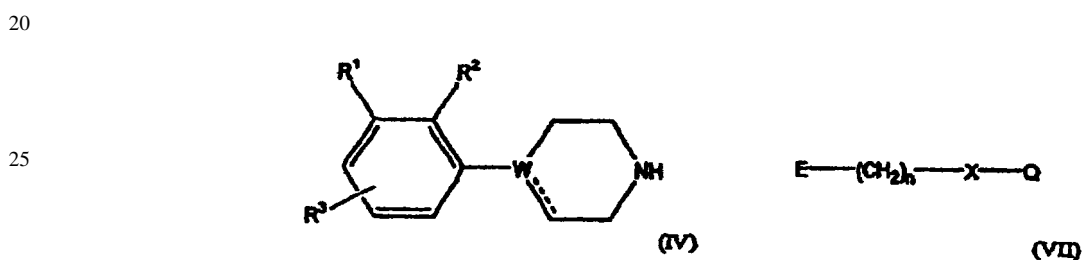
ES 2 302 992 T3

b) alquilando una amina de la fórmula IV con un reactivo de la fórmula V:



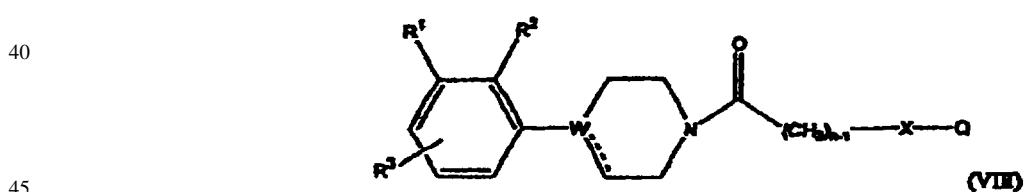
15 en la que R^1 , R^2 , R^3 , X, W, n, Q y la línea de puntos son como se definió previamente y G es un grupo saliente adecuado tal como: halógeno, mesilato o tosilato;

c) alquilación reductora de una amina de la fórmula IV con un reactivo de la fórmula VII:



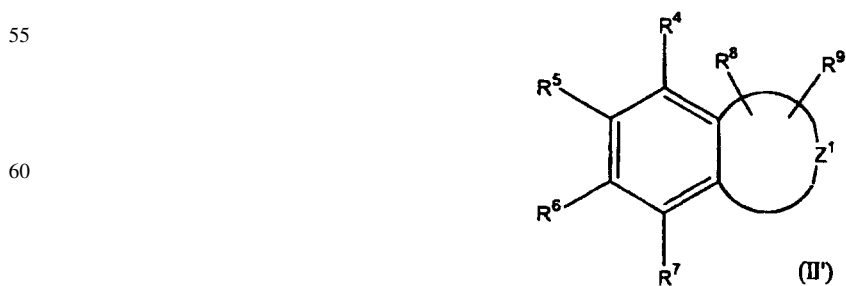
35 en la que R^1 , R^2 , R^3 , X, n, W, Q y la línea de puntos son como se definió previamente y E es bien un aldehído o un grupo de ácido carboxílico activado;

d) reduciendo el grupo amida de un compuesto de la fórmula VIII:



50 en la que R^1 , R^2 , R^3 , X, n, W, Q y la línea de puntos son como se definió previamente;

e) acilación o alquilación reductora de una amina de la fórmula II':

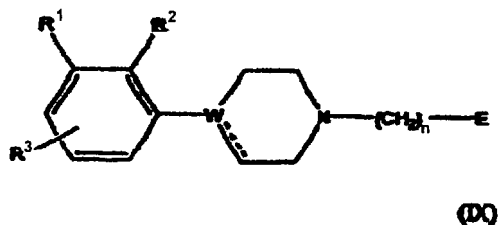


ES 2 302 992 T3

en la que Z' es una cadena de 3 a 4 miembros de cadena, en la que los miembros de la cadena se seleccionan de C, CH, CH₂, CO y NH, siempre que uno de los miembros de la cadena sea NH y conteniendo opcionalmente dicha cadena uno o dos dobles enlaces, con un reactivo de la fórmula IX:

5

10



15

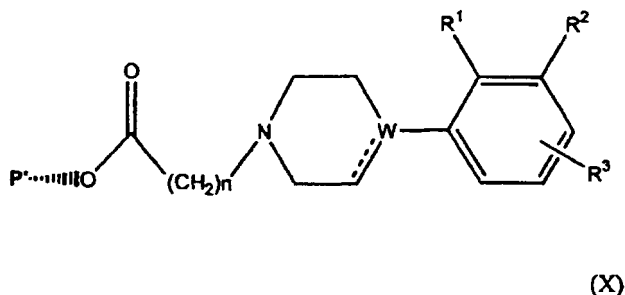
en la que R¹, R², R³, n, W y la línea de puntos son como se definió previamente y E es bien un aldehído o un grupo de ácido carboxílico activado,

20

f) escisión catalizada de ácido Lewis de un éster unido a resina de la fórmula X por una amina de la fórmula Q':

25

30



35

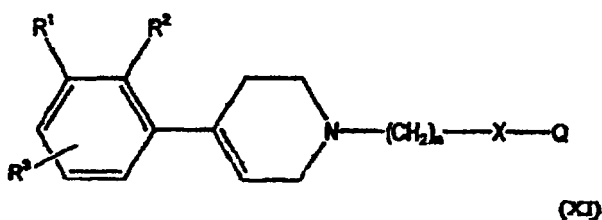
en la que R¹, R², R³, Q', W, n y la línea de puntos son como se definió previamente o

40

g) reducción del doble enlace en un compuesto de la fórmula XI:

45

50



en la que R¹, R², R³, n, X y Q son como se definió previamente, después de lo cual se aísla el compuesto de la fórmula I, como base libre o una sal de adición de ácido de la misma.

La reducción de acuerdo con el método a), se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como dietil éter o tetrahidrofurano en presencia de alano o hidruro de litio y aluminio desde 0°C a la temperatura de reflujo. Se puede usar el método b) para preparar materiales de partida de la fórmula III.

La alquilación de acuerdo con el método b) se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte tal como un alcohol o cetona adecuadamente en ebullición, preferiblemente en presencia de una base orgánica o inorgánica (carbonato de potasio, diisopropiletilamina o trietilamina) a temperatura de reflujo. Alternativamente, la alquilación se puede llevar a cabo a una temperatura fijada, que es diferente del punto de ebullición, en uno de los disolventes mencionados o en dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) o N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), preferiblemente en presencia de una base.

Las aminas de la fórmula IV bien están comercialmente disponibles o son conocidas de la bibliografía (por ej., Oshiro *et al.*, J. Med. Chem., 1.991, 34, 2.014-2.023, Oshiro *et al.*, J. Med. Chem., 1.998, 41, 658-667 y Oshiro *et al.*, J. Med. Chem. 2.000, 43, 177-189). Los reactivos alquilantes de la fórmula V se conocen de la bibliografía o se pueden preparar por métodos obvios para un químico experto en la materia por una secuencia sintética análoga. De ese modo, los compuestos intermedios claves tales como halo-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)alcan-1-ona se preparan por adición de un cloruro de haloalcanoilo a un 2,3-dihidro-1H-indol en presencia de base. Similarmente, la halo-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)alcan-1-ona se puede preparar a partir de un cloruro de haloalcanoilo y una 3, 4-dihidro-1H-isoquinolina. Los 2,3-dihidro-1H-indoles bien están comercialmente disponibles o se preparan a partir de los correspondientes 1H-indoles por reducción del 1H-indol con, por ej., cianoborohidruro de sodio en ácido acético o en ácido trifluoroacético mientras las 3,4-dihidro-1H-isoquinolinas están comercialmente disponibles o se describen en la bibliografía. Los haloalquil-1H-indoles de alquilación se prepararon por métodos de la bibliografía (Benghiat *et al.* J. Med. Chem. 1.983, 26, 1.470-1.477) o análogos a métodos descritos en la bibliografía (Brodfehrer *et al.* J. Org. Chem. 1.997, 62, 9.192 y la patente internacional WO 00/35872). Los 3-haloalquilindanos de alquilación u otros tipos de alquilindanos de alquilación se pueden preparar a partir de ácidos indanilalcancarboxílicos conocidos (Mukhopadhyay *et al.* J. Indian Chem. Soc. 1.985, 62, 690-692 y Tanaka *et al.* J. Med. Chem. 1.994, 37, 2.071-2.078) por procedimientos bien conocidos. La 1-(haloalquil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona de alquilación se puede preparar como se describe en la patente europea EP-B1-512525.

La alquilación reductora de acuerdo con los métodos c) y e) se puede llevar a cabo en dos etapas, por ej., acoplando las aminas de la fórmula VI/II' con un reactivo de la fórmula VII/IX por métodos clásicos por medio del cloruro de ácido carboxílico, ésteres activados o por uso de ácidos carboxílicos en asociación con reactivos de acoplamiento tales como, por ej., dicitclohexilcarbodiimida seguido por la reducción de la amida resultante con hidruro de litio y aluminio o alano. La reacción también se puede llevar a cabo por un procedimiento clásico de un recipiente, por ej., por el uso de la aminación reductora de aminas de la fórmula VI/II' con aldehídos de la fórmula VII/IX. Los ácidos carboxílicos o aldehídos de la fórmula VII bien están comercialmente disponibles o se describen en la bibliografía. De ese modo, se han descrito compuestos intermedios en la bibliografía tales como ácidos indanilalcancarboxílicos (Mukhopadhyay *et al.* J. Indian Chem. Soc. 1.985, 62, 690-692 y Tanaka *et al.* J. Med. Chem. 1.994, 37, 2.071-2.078), ácidos 3-(1-H-indol-3-il)propiónicos sustituidos (Carbonnelle *et al.* Tetrahedron 1.998, 39, 4.471-4.472) y ácidos (2,3-dihidro-1H-indol)alcancarboxílicos (patente internacional WO 98/28293 y Ly *et al.*, Tetrahedron Letts., 1.999, 40, 2.533-2.536). Otros ácidos (1H-indol-3-il)alcancarboxílicos sustituidos se pueden preparar por elongación de la cadena de cloruros de 3-indolglioxililo fácilmente accesibles (Speeter *et al.* J. Am. Chem. Soc. 1.954, 76, 6.208-6.210) y Nichols *et al.* Synthesis 1.999, 6, 935-938). Los cloruros de 3-indolglioxililo se pueden preparar a partir de 1H-indoles comercialmente disponibles. Diversos ácidos (1H-indol-3-ilsulfanil)alcancarboxílicos sustituidos se pueden preparar de una manera análoga como se describe para aminoalquilsulfanil-1H-indoles (Zelesko *et al.* J. Med. Chem. 1.983, 26, 230-237 o la patente internacional WO 91/04973) por alquilación *in situ* de 3-indoliltiolato de sodio sustituido con haloalcanoatos de alquilo e hidrólisis posterior del grupo éster.

La reducción de grupos amida de acuerdo con el método d) se lleva a cabo lo más convenientemente con hidruro de litio y aluminio o alano, en un disolvente orgánico inerte tal como, por ej., tetrahidrofurano o dietil éter desde 0°C a la temperatura de reflujo.

Se puede llevar a cabo acilación de acuerdo con el método e) por métodos clásicos de la bibliografía, por ej., acoplamiento de aminas de la fórmula Q' con reactivo de la fórmula IX por métodos clásicos por medio del cloruro de ácido carboxílico, los ésteres activados o por uso de ácidos carboxílicos en asociación con reactivos de acoplamiento tales como, por ej., dicitclohexilcarbodiimida.

La conversión catalizada de ácido Lewis de un éster a una amida de acuerdo con el método f) se puede llevar a cabo por métodos clásicos de la bibliografía (Barn *et al.* Tet. Lett., 1.996, 37, 3.213-3.216). El éster X unido a la Resina se puede sintetizar igualmente de acuerdo con la bibliografía (véase por ej., Barn *et al.* Tet. Lett. 1.996, 37, 3.213-3.216).

La reducción del doble enlace de acuerdo con el método g) generalmente se lleva a cabo por hidrogenación catalítica a baja presión (< 3 atm) en un aparato Parr o por uso de agentes reductores tales como diborano o derivados hidrobóricos cuando se producen *in situ* a partir de NaBH₄ en ácido trifluoroacético, en disolventes inertes tales como: tetrahidrofurano (THF), dioxano o dietil éter.

Sección experimental

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi B-535 y no se corrigieron. Se obtuvieron espectros de masa en un sistema Quattro MS-MS de VG Biotech, Fisons Instruments o en un Sciex API 150EX de Perkin Elmer. Se obtuvieron espectros en dos series de condiciones operativas por el uso de bien ionización por electroatomización o ACPI (por sus siglas en inglés): una serie para obtener información del peso molecular y la otra serie para inducir modelos de fragmentación. Se registraron espectros de ¹H RMN a 250,13 MHz en un Bruker AC 250 o a 500,13 MHz en un Bruker DRX 500. Se usaron cloroformo deuterado (D al 99,8%) o dimetilsulfóxido (D al 99,9%) como disolventes. Se usó TMS como patrón de referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresaron como valores ppm. Se usaron las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de señales de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, q = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dc = doble cuartete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, a = amplio. Las señales de RMN correspondientes a protones ácidos se omitieron hasta

ES 2 302 992 T3

cierto punto. El contenido de agua en los compuestos cristalinos se determinó por valoración de Karl Fischer. Se usó gel de sílice de tipo Kieselgel 60, ASTM de malla 40-60, para la cromatografía de columna.

Preparación de compuestos intermedios

5

A. Reactivos alquilantes

3-Cloro-1-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)propan-1-ona

10 Se dejó enfriar a 10°C una mezcla de 2,3-dihidro-1H-indol (50 g), trietilamina (132 g) y tetrahidrofurano (1.000 ml) seguido por la adición (durante un período de 60 min) de una disolución de cloruro de 3-cloropropanoílo (55 g) en tetrahidrofurano (400 ml). La mezcla se filtró y se evaporó la disolución restante a vacío a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía por desorción súbita (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:3) dando el compuesto del título como un material blanco cristalino (31 g).

15

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar:

4-Cloro-1-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butan-1-ona

20

a partir de 2,3-dihidro-1H-indol y cloruro de 4-clorobutanoílo.

5-Bromo-1-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)pentan-1-ona

25

a partir de 2,3-dihidro-1H-indol y cloruro de 5-bromopentanoílo.

Los siguientes dos compuestos se prepararon como se describe en Benghiat *et al.* J. Med. Chem. 1.983, 26, 1.470-1.477

30

3-(3-Bromopropil)-1H-indol

3-(4-Bromobutil)-1H-indol

35

3-(3-Cloropropil)-5-fluoro-1H-indol

40

Se disolvió el compuesto 5-cloropentan-1-ol (16,2 ml) en 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-iloxi (tempo), 5 mM, frío, en diclorometano (240 ml) y se dejó enfriar a 0°C con un baño de hielo. Se añadió bromuro de potasio (0,5 M en agua, 24 ml) y esto fue seguido por la adición (en una porción a 5°C con agitación vigorosa) de una disolución de hidrogenocarbonato de sodio (24 g) en hipoclorito de sodio acuoso (0,3 M; 500 ml). La mezcla resultante se agitó a 5°C durante 20 min y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (200 ml) y se evaporaron las fases orgánicas combinadas a vacío dando 5-cloropentanal como un aceite claro (16 g). Con posterioridad, se suspendió 5-cloropentanal en agua (100 ml) seguido por la adición de hidrocloreuro de 4-fluorofenilhidrazina (19,5 g) y tolueno (800 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente, durante 15 min. Se añadió ácido fosfórico (85%; 100 ml) y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con hidrogenocarbonato de sodio, acuoso, saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío para producir un aceite naranja. El producto bruto se purificó por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:4) para dar el compuesto del título como un aceite naranja (14 g).

50

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar:

3-(4-Clorobutil)-5-fluoro-1H-indol

55

a partir de 6-clorohexan-1-ol e hidrocloreuro de 4-fluorofenilhidrazina

6-Cloro-3-(3-iodopropil)-1H-indol

60

El alcohol 2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etanol (25 g, preparados análogos a compuestos descritos en Demerson *et al.* J. Med. Chem. 1.976, 19, 391-395 a partir de 6-cloro-1-H-indol y cloruro de oxalilo) se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml) seguido por la adición de trietilamina (17,7 ml). Se dejó enfriar la mezcla resultante a 5-6°C, seguido por la adición de una disolución de cloruro de ácido metanosulfónico (14,6 g) en tetrahidrofurano (100 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró y se evaporó a sequedad a vacío. El residuo se disolvió en acetona seguido por la adición de yoduro de sodio (96,2 g) y se hizo hervir a reflujo la mezcla resultante, durante 4 h. Se vertió la mezcla sobre salmuera y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío (38,2 g). Se disolvió el residuo (30 g) en dimetilsulfóxido (DMSO, 200 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de NaCN (15 g) y DMSO (250 ml) a 80°C. Se agitó la mezcla resultante a 100°C, durante 1 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre salmuera. Se extrajo la fase acuosa con

65

ES 2 302 992 T3

dietil éter y se secó la fase orgánica combinada (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío para producir compuesto intermedio bruto (22,5 g). Se disolvió el residuo en metanol (750 ml) y se añadió una mezcla de HCl/metanol dando como resultado una disolución combinada de HCl aproximadamente 1M en metanol. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente, durante 24 h, seguido por calentamiento a 40°C, durante unas 3 h adicionales. El disolvente se eliminó a vacío y se disolvió el residuo en una mezcla de dietil éter y agua. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente, durante 30 min y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa unas dos veces adicionales con dietil éter y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío (18,2 g). Se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (300 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de LiAlH_4 (11,6 g) en tetrahidrofurano (1.000 ml). Se hizo hervir a reflujo la mezcla resultante, durante 3 h, se dejó enfriar a 10°C y se dio tratamiento final por el uso de una cantidad equivalente de agua. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío (16,6 g). El residuo (8 g) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y trietilamina (3,9 g) y se dejó enfriar a 10°C seguido por la adición de una disolución de cloruro de ácido metanosulfónico (4,4 g) en tetrahidrofurano (50 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y después se evaporó a sequedad a vacío. Se disolvió el residuo en acetona seguido por la adición de NaI (28,6 g) y se hizo hervir a reflujo la mezcla resultante durante 3 h. Se vertió la mezcla sobre salmuera y se extrajo la fase acuosa con tetrahidrofurano. Se secó la fase orgánica combinada (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío (17,4 g).

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar:

20 Metanosulfonato de 4-(indan-1-il)butilo

a partir de ácido 4-(indan-1-il)butanoico preparado como se describe por Mukhopadhyay *et al.* J. Indian Chem. Soc. 1.985, 62, 690-692.

25 1-(4-Bromobutil)-3A-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se mantuvo una suspensión de hidruro de sodio (6,8 g; dispersión al 60% en aceite de parafina) y dimetilformamida (200 ml) a 20-30°C, seguido por la adición de una disolución de 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (25 g) en dimetilformamida (100 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente, durante 30 min, seguido por la adición de una disolución de 1,4-dibromobutano (184 g) en dimetilformamida (200 ml) a una temperatura de 20-40°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, durante 30 min y se evaporó a vacío. El aceite restante se vertió en agua de hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se trató con carbón vegetal, se secó (MgSO_4) y se evaporó a vacío. Se purificó el aceite restante por cromatografía por desorción súbita (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:1) dando el compuesto del título como un aceite rojo (36 g).

B. Agentes de acilación

40 Ácido (6-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)acético

Los compuestos 6-cloro-1H-indol (15,1 g) y tiourea (7,6 g) se disolvieron en metanol (150 ml), seguido por la adición de una disolución de iodo/ioduro de potasio (1 M; 100 ml) con agitación. Se agitó la disolución a temperatura ambiente, durante 2 h y después se evaporó a vacío para dar un aceite. Se añadió hidróxido de sodio (1,5 M; 200 ml) y se calentó la disolución a 90°C, durante 90 min. Se enfrió esta disolución a temperatura ambiente y se extrajo con dietil éter (desechado). Se añadió dietil éter (100 ml) a la fase acuosa y cloroacetato de etilo (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente, durante 16 h. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter. Se recogieron las fases orgánicas combinadas y se secó (MgSO_4). Se filtró la suspensión y se evaporó la fase orgánica a sequedad para dar un aceite pardo (18,1 g). Se disolvió el aceite en etanol (50 ml) seguido por la adición de una disolución de agua (50 ml) e hidróxido de potasio (4,0 g). Se hirvió a reflujo la mezcla resultante, durante 2 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a 3-4 por la adición de ácido clorhídrico (1 M). Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtró y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título como un aceite (12,3 g).

Preparación de los compuestos de la invención

55 Ejemplo 7

7a, 3-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)propan-1-ona (Este compuesto no es parte de la invención).

Se añadió cloruro de 3-bromopropanoilo (1 g en 10 ml de diclorometano seco) con agitación, a 0°C, a una suspensión de 1 g de resina Wang (polímero Rapp, carga 0,95 mmoles/g) en 10 ml de diclorometano seco que contenía 5 equivalentes de diisopropiletilamina. Se agitó la mezcla durante la noche, a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con diclorometano seco (6 x 100 ml). Se añadió una disolución de 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (2,5 equivalentes) en acetonitrilo seco que contenía diisopropiletilamina (5 equivalentes) a la resina seca y se calentó la mezcla, a 70°C, durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se lavó la resina con acetonitrilo seco y diclorometano y se secó. Se añadió una disolución de AlCl_3 (1,1 equivalentes) en acetonitrilo seco (5 ml) a la resina, seguido por una disolución de 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (3 equivalentes) en acetonitrilo seco (5 ml) y se agitó la mezcla

ES 2 302 992 T3

durante 3 horas. Se enfrió rápidamente la reacción por adición de NaOH 2N (1,2 equivalentes), se filtró y se purificó el producto por cromatografía de intercambio iónico de fase sólida (columnas Varian SCX) usando Gilson ASPEC 232 XL. Se llevó a cabo purificación adicional en un instrumento PE Sciex API 150 EX equipado con una fuente de atomización de iones y sistema LC Shimadzu LC-BA/SLC-10A. Las condiciones LC (50 x 20 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5 μ m) fueron una elución de gradiente lineal con agua/ acetonitrilo/ácido trifluoroacético (80:20:0,05) a agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (10:90:0,03), en 7 minutos, a 22,7 ml/min. La recolección de la fracción se llevó a cabo por detección MS de varios flujos. La pureza se determinó por integración de la traza de UV (254 nm). Los tiempos de retención TR a temperatura ambiente se expresaron en minutos. LC/MS (m/z) 422 (MH+), TR = 2,49; pureza: 70,57%.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar:

7d, 3-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)propan-1-ona: LC/MS (m/z) 418 (MH+), TR = 2,43; pureza: 72,99%.

7e, 4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)butan-1-ona: LC/MS (m/z) 432 (MH+), TR = 2,49; pureza: 81,86%.

7f, 5-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)pentan-1-ona: LC/MS (m/z) 446 (MH+), TR = 2,49; pureza: 98,39%.

Ensayo Farmacológico

Los compuestos de la invención se ensayaron por el uso de métodos muy reconocidos y fiables. Los ensayos fueron como sigue:

Inhibición de la unión de [³H]YM-09151-2 a los receptores D₄ de dopamina humanos

Por este método se determinó *in vitro* la inhibición por fármacos de la unión de [³H]YM-09151-2 (0,06 nM) a las membranas de los receptores D_{4,2} de dopamina, clonados, humanos, expresados en células CHO. El método modificado de NEN Life Science Products, Inc., certificado de datos técnicos PC2533-10/96. Los resultados se dan en la Tabla 1 siguiente como valores IC₅₀.

Inhibición de la unión de [³H]Espiperona a receptores D₃ humanos

Por este método se determinó *in vitro* la inhibición por fármacos de la unión de [³H]espiperona (0,3 nM) a las membranas de receptores D₃ de dopamina, clonados, humanos, expresados en células CHO. El método modificado de MacKenzie *et al.*, Eur. J. Pharm. Mol. Pharm. Sec. 1.994, 266, 79-85. Los resultados se dan en la Tabla 1 siguiente.

Inhibición de la unión de [³H]Prazosina a receptores alfa-1 de rata

Por este método se determinó *in vitro* la inhibición por fármacos de la unión de [³H]Prazosina (0,25 nM) a receptores alfa-1 en membranas de cerebro de rata. El método modificado de Hyttel *et al.*, J. Neurochem. 1.985, 44, 1.615-1.622. Los resultados se dan en la Tabla 1 siguiente.

TABLA 1

Datos de Unión (valores IC₅₀ en nM o como % de Inhibición de unión a 100 nM)

Comp. N°	Unión D ₄	Unión D ₃	Alfa-1
7d	6,0	85%	44%
7e	10	94%	31%
7f	26	95%	34%

Los compuestos también se ensayaron en el siguiente ensayo:

Inhibición de la unión de [³H]Espiropiridol a los receptores D₂

Los compuestos se ensayaron con respecto a su afinidad por el receptor D₂ de dopamina por determinación de su capacidad para inhibir la unión de [³H]-espiropiridol a los receptores D₂ por el método de Hyttel *et al.* J. Neuroche. 1.985, 44, 1.615.

ES 2 302 992 T3

En general, se ha encontrado que los compuestos de la invención tienen una afinidad alta por los receptores D₄ de dopamina y los receptores D₃ de dopamina. Los compuestos tienen sólo una afinidad débil o ninguna por el receptor D₂ de dopamina.

5 Un efecto importante del bloqueo del receptor alfa-1 adrenérgico es la hipotensión postural que da como resultado una caída en la presión venosa central debido a la dilatación de los vasos de pequeña capacidad. Este efecto además puede estar acompañado por una disminución en la salida cardíaca. Ciertos compuestos de la invención tienen la ventaja adicional de tener sólo un efecto muy débil en los receptores alfa-1 adrenérgicos, que implica una baja propensión a causar hipotensión ortoestática.

10 Ciertos compuestos interactúan con los receptores serotoninérgicos centrales, tales como los receptores 5-HT_{1A} y/o los 5-HT_{2A} y/o actúan como inhibidores de la reabsorción de 5-HT.

15 De acuerdo con esto, los compuestos de la invención se consideran útiles en el tratamiento de la psicosis incluyendo los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, trastornos afectivos tales como: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo, depresión, agresión, trastornos cognoscitivos y discinesia inducida por el tratamiento que comprende L-dopa.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención o aquéllas que se fabrican de acuerdo con esta invención se pueden administrar por cualquier ruta adecuada, por ejemplo, por vía oral en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, etc., o parenteralmente, en la forma de disoluciones para inyección. Para preparar tales composiciones, se pueden usar métodos bien conocidos en la técnica y cualquier vehículo, diluyente, excipiente u otros aditivos, farmacéuticamente aceptables, normalmente usados en la técnica.

25 Convenientemente, los compuestos de la invención se administran en forma de dosis unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 100 mg.

30 La dosis diaria total está normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,05 - 500 mg y lo más preferiblemente aproximadamente 0,1 a 50 mg del compuesto activo de la invención.

Ejemplos de la formulación

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por métodos convencionales en la técnica.

35 Por ejemplo: Se pueden preparar comprimidos mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios y, con posterioridad comprimiendo la mezcla en una máquina para formar comprimidos, convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se puede usar cualquier otro adyuvante o aditivo normalmente usado para tales propósitos tales como: colorantes, saborizantes, conservantes etc., siempre que sea compatible con los ingredientes 40 activos.

Las disoluciones para inyección se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo y posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustando la disolución a un volumen deseado, esterilización de la disolución y rellenando en ampollas o viales adecuados. Se puede añadir cualquier aditivo adecuado 45 convencionalmente usado en la técnica, tales como agentes para la tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1) Comprimidos que contienen 5,0 mg del compuesto activo, calculado como base libre:

50	Compuesto de la fórmula I	5,0 mg
	Lactosa	60 mg
55	Almidón de maíz	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg
	Celulosa microcristalina	19,2 mg
60	Croscarmelosa Sódica Tipo A	2,4 mg
	Estearato de magnesio	0,84 mg

65

ES 2 302 992 T3

2) Comprimidos que contienen 0,5 mg de compuesto activo, calculado como la base libre:

	Compuesto de la fórmula I	0,5 mg
5	Lactosa	46,9 mg
	Almidón de maíz	23,5 mg
	Povidona	1,8 mg
10	Celulosa microcristalina	14,4 mg
	Croscarmelosa Sódica Tipo A	1,8 mg
15	Estearato de magnesio	0,63 mg

3) Jarabe que contiene por mililitro:

20	Compuesto de la Fórmula I	25 mg
	Sorbitol	500 mg
	Hidroxipropilcelulosa	15 mg
25	Glicerol	50 mg
	Metilparabén	1 mg
30	Propilparabén	0,1 mg
	Etanol	0,005 ml
	Sabor	0,05 mg
35	Sacarina de sodio	0,5 mg
	Agua	ad 1 ml

40

4) Disolución para inyección que contiene por mililitro:

	Compuesto de la fórmula I	0,5 mg
45	Sorbitol	5,1 mg
	Ácido Acético	0,05 mg
	Sacarina de sodio	0,5 mg
50	Agua	ad 1 ml

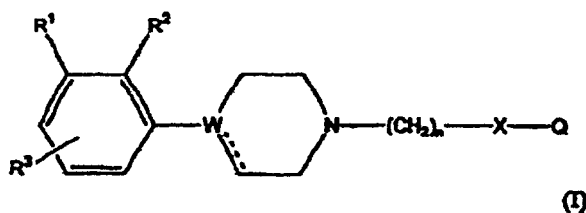
55

60

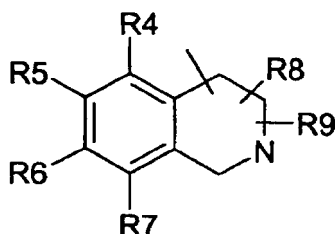
65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 4-fenil-1-piperazino sustituido de halógeno de fórmula I:



en la que W es C, CH o N y la línea de puntos que sale de W indica un enlace cuando W es C y no hay enlace cuando W es N o CH; R¹ y R² son ambos un átomo de halógeno; R³ se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, aralcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, nitro y ciano, n es 2, 3, 4 ó 5; X es CO y Q es un grupo de fórmula:



en la que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, acilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo y cualquiera de sus enantiómeros y sales de adición de ácido de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ y R² son ambos cloro.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en el que W es N.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que Q está no sustituido o sustituido con halógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

3-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)propan-1-ona;

4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)butan-1-ona y

5-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)pentan-1-ona

6. Una composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en una cantidad terapéuticamente eficaz, junto con uno o más vehículos o diluyentes, farmacéuticamente aceptables.

7. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de la psicosis, incluyendo los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, trastornos afectivos tales como: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo, depresión, agresión, trastornos cognoscitivos y discinesia inducida por tratamiento con L-dopa.