



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 279 923**

(51) Int. Cl.:  
**C07D 263/58** (2006.01)  
**C07D 277/82** (2006.01)  
**A61K 51/04** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03075959 .1**  
(86) Fecha de presentación : **02.05.1997**  
(87) Número de publicación de la solicitud: **1325917**  
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2003**

(54) Título: **Derivados radiomarcados de alquilamino-benzotiazol y -benzoxazol y su uso como ligando de D<sub>4</sub>.**

(30) Prioridad: **10.05.1996 EP 96201282**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.09.2007**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.09.2007**

(73) Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

(72) Inventor/es: **Kennis, Ludo E. J.;**  
**Mertens, Josephus C. y**  
**Pieters, Serge M. A.**

(74) Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

**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 radiomarcados de alquilamino-benzotiazol y -benzoxazol y su uso como ligando de D<sub>4</sub>.

Esta solicitud es una solicitud divisional del documento EP 97923913.4, publicado el 20 de noviembre de 1997 como WO 97/43271.

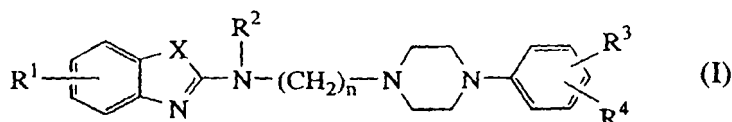
La presente invención se refiere a alquilamino-benzotiazoles y -benzoxazoles radiomarcados que contienen un isótopo radioactivo; un procedimiento para preparar sitios de receptores de dopamina D<sub>4</sub>; y un procedimiento para la formación de imágenes de un órgano. Los compuestos de la presente invención exhiben antagonismo de receptor de dopamina D<sub>4</sub>. Pueden ser particularmente útiles en el estudio de trastornos psicóticos como la esquizofrenia.

Es un conocimiento generalmente aceptado que los receptores de dopamina son importantes para muchas funciones bioquímicas en el cuerpo de un animal. Por ejemplo, las funciones alteradas de estos receptores no solamente participan en la génesis de la psicosis, sino también de la ansiedad, emesis, funciones motoras, adicciones, sueño, alimentación, aprendizaje, memoria, comportamiento sexual, regulación de respuestas inmunológicas y presión sanguínea. Como los receptores de dopamina controlan un gran número de acontecimientos farmacológicos, algunos de los cuales son por tanto bastante desconocidos, hay una posibilidad de que los compuestos que exhiban una afinidad de unión específica para el receptor de D<sub>4</sub> puedan ejercer una amplia gama de efectos terapéuticos en seres humanos.

El documento EP-A-0335586, publicado el 4 de octubre de 1989, describe 2-[4-(diarilmetil)-1-piperazinil]-alquilamino]-benzotiazoles y -benzoxazoles que tienen actividad antihistamínica y antialérgica.

Los alquilamino-benzotiazoles y -benzoxazoles radiomarcados de la presente invención muestran sorprendentemente un elevado grado de afinidad de unión a receptor D<sub>4</sub> de dopamina. Además de ello, los presentes compuestos tienen una afinidad selectiva por el receptor D<sub>4</sub> de dopamina sobre otros receptores de dopamina en el cuerpo humano. Los compuestos objeto de la invención muestran también una afinidad variable por otros receptores como, por ejemplo, receptores de serotonina, receptores histamina, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos y el sitio de unión en  $\sigma$ .

La presente invención se refiere a compuestos radiomarcados que tienen la fórmula



las formas de N-óxido, las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sus formas de isómeros estereoisoméricos, en la cual:

X es O o S;

n es 2, 3, 4 o 5;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o halo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-6</sub> o fenil-carbonilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientes entre hidrógeno, halo, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, mono- o di-(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilo; o

R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> pueden ser tomados también conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-, en la que el compuesto tiene al menos un halo que es un isótopo radioactivo de yodo, bromo o flúor o tiene al menos un átomo de C<sup>11</sup> o un átomo de tritio.

Como se usan en las definiciones que anteceden y con posterioridad, halo es una denominación genérica para flúor, cloro, bromo y yodo; alquilo C<sub>1-4</sub> define una radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilo y similares; alquilo C<sub>1-6</sub> está previsto que incluya alquilo C<sub>1-4</sub> y sus homólogos superiores que tiene 5 o 6 átomos de carbono como, por ejemplo, pentilo, 2-metilbutilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares; halo-alquilo C<sub>1-6</sub> se define como alquilo C<sub>1-6</sub> polihalosustituido, en particular alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 a 6 átomos de halógenos, más en particular difluoro- o trifluoro-metilo.

Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables mencionadas con anterioridad está previsto que comprendan las formas de sales por adición de ácidos no tóxicas terapéuticamente activas que son capaces de formar también los compuestos de fórmula (I). Estas sales pueden ser obtenidas tratando la forma de base de los compuestos de fórmula (I) con ácidos apropiados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halhídricos, por ejemplo, ácidos clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácidos acético, hidroxí-acético, propanoico, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cicláxico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

La expresión “sal por adición” como se usan con anterioridad comprende también los solvatos que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) así como sus sales. Estos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Los N-óxidos de los presentes compuestos está previsto que comprendan los compuestos de fórmula (I) en la que uno o más átomos de nitrógeno están oxidados en el denominado N-óxido.

La expresión “formas de isómeros estereoquímicos” como se usa con anterioridad y con posterioridad, define todas las posibles formas isómeras en las que se pueden producir los compuestos de fórmula (I). Salvo que se mencione o se indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla y, en particular, la mezcla racémica de todas las posibles formas de isómeros estereoquímicos, en que dichas mezclas comprenden todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Las formas de isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (I) y las mezclas de estas formas, evidentemente, está previsto que estén abarcadas por la fórmula (I).

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera. Estas formas, aunque no este explícitamente indicado en la fórmula anterior, está previsto que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en las que  $R^2$  es hidrógeno pueden existir en su correspondiente forma tautómera.

Un grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I) en la que X es S y  $R^2$  es los hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o fenil-alquilo  $C_{1-6}$ .

Otro grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I) en la que X es O y  $R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o fenil-alquilo  $C_{1-6}$ .

También son interesantes los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, nitro, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  y trifluorometilo, o  $R^3$  o  $R^4$  se toman conjuntamente para formar un radical divalente de fórmula  $-CH=CH-CH=CH-$ .

Son compuestos particulares los compuestos interesantes en lo que n es 2, 3 ó 4.

Los compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) la X es S,  $R^2$  es hidrógeno alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o fenil-alquilo  $C_{1-6}$  y n es 2.

Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno y  $R^4$  es cloro.

Los más preferidos son los compuestos:

N-[2-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]etil]-2-benzotiazolamina;

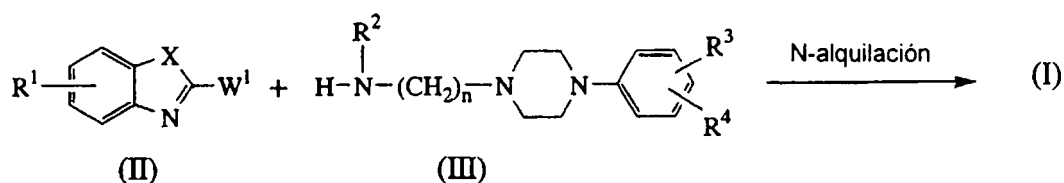
N-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-2-benzotiazolamina;

N-[2-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]etil]-2-benzotiazolamina;

N-[2-[4-(4-bromofenil)-1-piperazinil]etil]-2-benzotiazolamina;

los N-óxidos, las formas estereoisómeras y las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

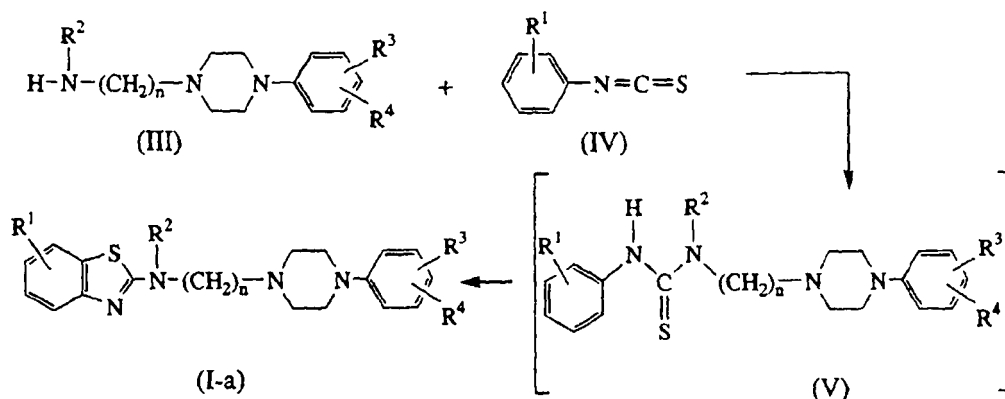
Los compuestos no radiomarcados de la presente invención pueden ser preparados generalmente mediante N-alquilación de un intermedio de fórmula (III) con un intermedio de fórmula (II) en la que  $W^1$  representa un grupo lábil reactivo apropiado como, por ejemplo, un halógeno.



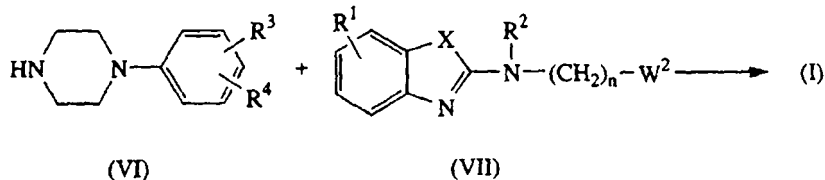
Dicha N-alquilación puede ser realizada agitando y calentado los reactantes en un disolvente inerte para la reacción, como etanol, 2-etoxietanol, 1-butanol, metilisobutil-cetona o tolueno, preferentemente en presencia de una base adecuada como carbonato de sodio, y opcionalmente en presencia de un catalizador como, por ejemplo, yoduro de potasio.

En esta y en las siguientes preparaciones, los productos de la reacción pueden ser aislados del medio de reacción y, si es necesario, adicionalmente purificados según metodologías generalmente conocidas en la técnica como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía.

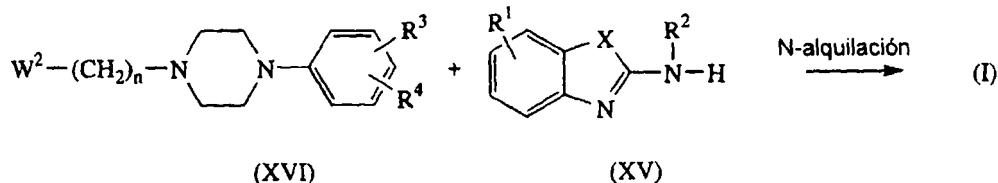
Los compuestos de fórmula (I) en la que X es S, en que dichos compuestos están representados por la fórmula (I-a), pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (III) con un intermedio de fórmula (IV) en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y ciclando posteriormente el intermedio así formado de fórmula (V) en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, cloroformo, y en presencia de un reactivo adecuado como, por ejemplo, cloruro de tionilo. Alternativamente los compuestos de fórmula (I-a) pueden ser preparados mezclando directamente un intermedio de fórmula (III) con un intermedio de fórmula (IV) en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, cloroformo, en presencia de un reactivo adecuado como, por ejemplo, cloruro de tionilo, formando así *in situ* un intermedio de fórmula (V) que es inmediatamente ciclado durante el transcurso de la reacción.



Los presentes compuestos pueden ser preparados también mediante N-alquilación de un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (VII) en la que W<sup>2</sup> es un grupo lábil apropiado como, por ejemplo, un halógeno, opcionalmente en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, dimetilacetamida.



Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados mediante el N-alquilación de un intermedio de fórmula (XV) con un intermedio de fórmula (XVI) en la que W<sup>2</sup> es un grupo lábil apropiado como, por ejemplo, un halógeno, en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, tetrahidrofurano y en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, hidruro de sodio o un equivalente funcional del mismo.

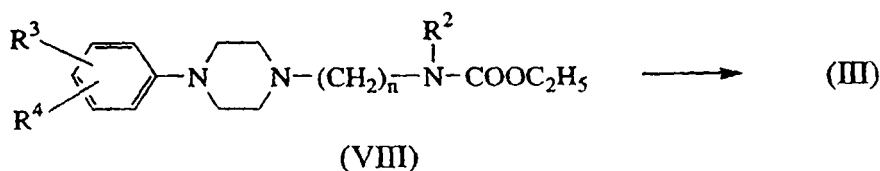


Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos también en otros compuestos de fórmula (I) siguiendo reacciones de transformación conocidas en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que  $\text{R}^2$  es hidrógeno, en que dichos compuestos están representados por la fórmula (I-b) pueden ser convertidos en compuestos de fórmula (I) en la que  $\text{R}^2$  es distinto de hidrógeno.

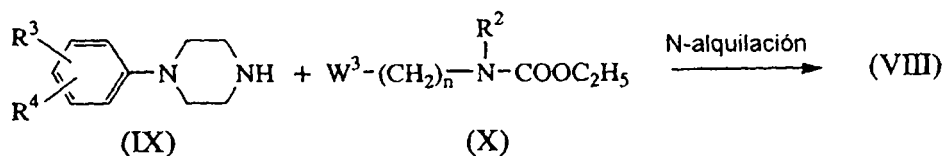
Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos también en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar acabo generalmente reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxi-ácidos como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico halo-sustituido, por ejemplo, ácido 3-clorobenceno-carboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de estos disolventes.

Los intermedios y los materiales de partida usados en los anteriores procedimientos de reacción son compuestos mayoritariamente conocidos que están disponibles en el comercio o pueden ser preparados según procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, por intermedios de fórmula (XV) pueden ser preparados según el procedimiento descrito en la publicación J. Chem. Soc., 1962, 230, y los intermedios de fórmula (XVI) pueden ser preparados según procedimientos descritos en el documento JP 60202883.

Los intermedios de fórmula (III) pueden ser generalmente preparados mediante hidrólisis de un éster de carbamato de fórmula (VIII) en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, isopropanol, y en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, hidróxido de potasio. Puede ser adicionalmente conveniente realizar dicha reacción a la temperatura de reflujo.



Los intermedios de fórmula (VIII) pueden ser preparados mediante N-alquilación de un derivado de piperazina de fórmula (IX) con un éster de carbamato de fórmula (X) en la que  $\text{W}^3$  es un grupo lábil apropiado como, por ejemplo, un halógeno.

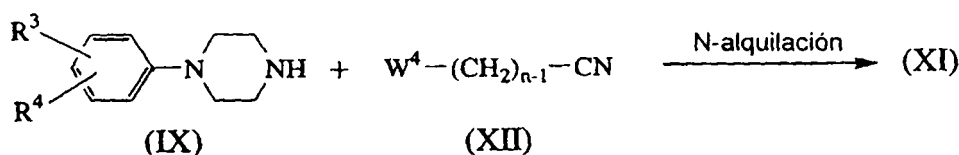


Dicha reacción puede ser realizada agitando y calentado los reactantes en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, 4-metil-2-pentanona en presencia de una base adecuado como carbonato de sodio y, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de un sal de potasio, por ejemplo, yoduro de potasio.

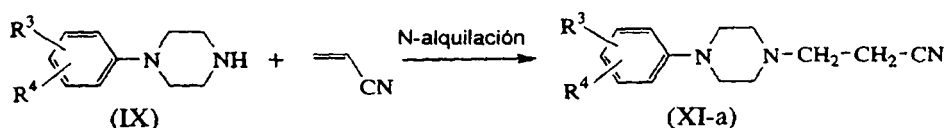
Los intermedios de fórmula (III) en la que  $\text{R}^2$  es hidrógeno, en que dichos intermedios están representados por la fórmula (III-a), pueden ser preparados también mediante hidrogenación catalítica de un derivado de nitrilo de fórmula (XI) usando hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado como, por ejemplo, níquel-Raney. Puede ser conveniente realizar dicha reacción en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, tetrahidrofurano o metanol saturado con  $\text{NH}_3$ .



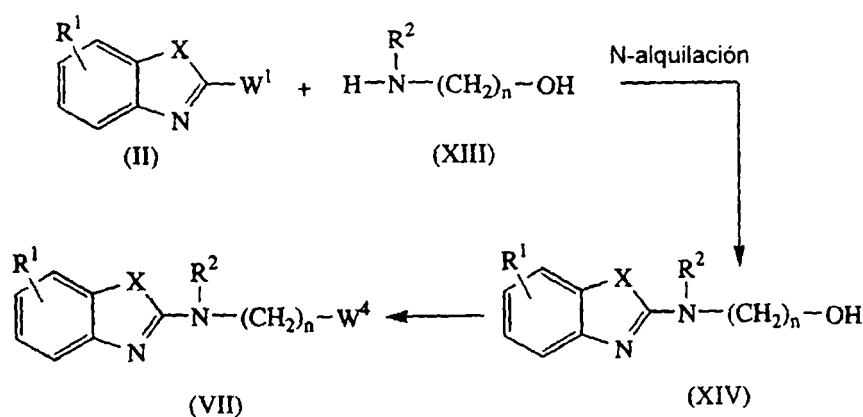
Los intermedios de fórmula (XI) pueden ser preparados mediante N-alquilación de un derivado de piperazina de fórmula (IX) con un derivado de nitrilo de fórmula (XII) en la que  $W^4$  es un grupo lábil apropiado como, por ejemplo, un halógeno, de una forma análoga a la de preparación de los intermedios (VIII) partiendo de los intermedios (IX) y (X).



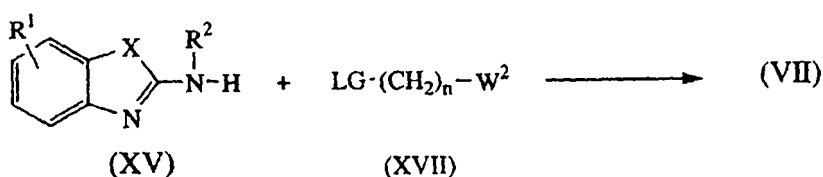
Alternativamente, los derivados de nitrilo de fórmula (XI) en la que  $(n-1)$  es 2, en que dichos derivados están representados por la fórmula (XI-a) pueden ser preparados (N-alquilación) de un derivado de piperazina de fórmula (IX) con acrinitrilo agitando y calentado los reactantes en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, 2-propanol, y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de una sal de amonio cuaternario como, por ejemplo, cloruro de N-metil-N,N-dioctil-octanamio.



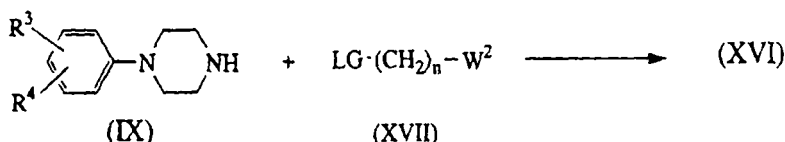
Los intermedios de fórmula (VII) pueden ser preparados mediante N-alquilación en primer lugar de un intermedio de fórmula (XIII) con intermedio de fórmula (II) y sustituyendo posteriormente el grupo hidroxilo del intermedio así obtenido de fórmula (XIV) con un grupo lábil adecuado  $W^4$  como, por ejemplo, cloro. Por ejemplo, los intermedios de fórmula (XIV) se pueden hacer reaccionar con cloruro de tionilo para formar un intermedio de fórmula (VII) en el que  $W^4$  es cloro.



Una forma alternativa de preparar intermedios de fórmula de (VII) incluye la N-alquilación de un intermedio de fórmula (XV) con un intermedio de fórmula (XVII) en el que LG es un grupo lábil como bromo y  $W^2$  es un grupo lábil como se definió en los intermedios de fórmula (VII), en que LG es escogido de forma que la reacción de sustitución con el intermedio de fórmula (XV) se produzca preferentemente en el átomo de carbono que porta el resto LG. Dicha reacción se realiza preferentemente en un disolvente inerte para la reacción en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, hidruro de sodio.



De una forma similar, pueden ser preparados intermedios de fórmula (XVI) mediante N-alquilación de un intermedio de fórmula (IX) con un intermedio de fórmula (XVII).



Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios en la presente invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico. Las formas puras de isómeros estereoquímicas de dichos compuestos y dichos intermedios pueden ser obtenidas mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros pueden ser preparados mediante métodos físicos como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución en contracorriente, cromatografía líquida y métodos similares. Los enantiómeros pueden ser obtenidos a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereómeros; y separando a continuación físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereómeros como, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida y métodos similares; y convirtiendo finalmente dichas sales o compuestos diastereómeros separados en los correspondientes enantiómeros.

Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) y los intermedios incluye cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral.

Las formas isómeras estereoquímicamente puras de los compuestos de fórmula (I) pueden ser obtenidas también a partir de las formas de isómeros estereoquímicos puros de los intermedios y materiales de partida apropiado, con las condición de que las reacciones que intervienen se produzcan de forma estereoespecífica. Las formas isómeras puras y estereoquímicamente mezcladas de los compuestos (I) está previsto que estén abarcadas en el alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos, sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sus formas de isómeros estereoquímicos son potentes antagonistas del receptor D<sub>4</sub> de dopamina, es decir, muestran un grado elevado de afinidad de unión al receptor D<sub>4</sub> de dopamina inhibiendo así la unión de un ligando endógeno, en particular dopamina, al receptor D<sub>4</sub> de dopamina, como se demuestra en el ejemplo farmacológico descrito con posterioridad. El efecto antagonista de la unión de los presentes compuestos al receptor D<sub>4</sub> de dopamina fue confirmado en ensayos de transducción de señales.

Los presentes compuestos muestran una interesante actividad en el ensayo denominado "ensayo de refuerzo diferencial a velocidad baja de 72 segundos" (DRL-72), que es un ensayo *in vivo* en el que la mayoría de los antidepresivos clínicamente activos proporcionados a dosis elevadas muestran actividad. En dicho ensayo, las ratas pueden obtener alimentación apretando una palanca solamente cuando han esperado un periodo de 72 segundos entre dos pulsaciones de la palanca. Los presentes antagonistas D<sub>4</sub> inducen un comportamiento más eficaz de las ratas, mientras que los animales sin tratar encuentran en difícil controlar su tendencia impulsiva a apretar la palanca y a subordinar esto a un período de tiempo apropiado con el fin de maximizar su recompensa. La utilidad de este ensayo DRL-72 como un modelo para antagonistas D<sub>4</sub> específicos como los compuestos de la presente invención está adicionalmente apoyada por el hecho del que (a) Manki *et al.* (Journal of Affective Disorders 40 (1996), 7-13) encontraron que hay una asociación significativa entre el polimorfismo del gen del receptor D<sub>4</sub> y trastornos del ánimo, y (b) por hecho de que los receptores D<sub>4</sub> se conocen que son más densos en el hipocampo, corteza entorrinal y cerebral en primates, seres humanos así como en roedores.

La acción de antagonizar el receptor de dopamina D<sub>4</sub> suprimirá o aliviara una diversidad de síntomas asociados con fenómenos inducidos por la activación, en particular la activación excesiva de dicho receptor. Consecuentemente, la capacidad de los presentes compuestos para alterar la neurotransmisión mediada por dopamina D<sub>4</sub> hace que los compuestos no radiomarcados sean de uso potencial en el tratamiento y/o prevención de una diversidad de trastornos asociados con los mismo como trastornos del sueño, trastornos sexuales, trastornos mentales, dificultad en tratamiento de la información, psicosis, psicosis afectiva, psicosis no orgánica, trastornos de la personalidad, trastorno psiquiátricos del ánimo, trastornos de la conducta y los impulsos, trastornos esquizofrénicos y esquizoafectivos, polidipsia, trastornos bipolares, manía disfórica, ansiedad y trastornos relacionados, trastornos gastrointestinales, obesidad, eme-

sis, infecciones bacterianas del CNS (sistema nervioso central) como meningitis, trastornos de aprendizaje, trastornos de la memoria, enfermedad de Parkinson, depresión, efectos secundarios extrapiramidales a partir de agentes neuro-lépticos, síndrome maligno neuroleptico, trastornos pituitarios, hipotalámicos, fallo cardíaco congestivo, dependencias químicas como dependencias de drogas y el alcohol, trastornos vasculares o cardiovasculares, trastornos oculares, dis-tonia, disquinesia tardativa, síndrome de Gilles De la Tourette y otras hiperquinesias, demencia, isquemia, trastornos de moviendo como acatesia, hipertensión y enfermedades provocadas por un sistema inmune hiperactivo como alergias o inflamación.

Los compuestos de la presente invención muestran de forma distintiva una afinidad por el receptor de dopamina D<sub>4</sub> en comparación con otros receptores de dopamina como, por ejemplo, el receptor de dopamina D<sub>2</sub>. Esta disociación entre la actividad antagonizadora del receptor de dopamina D<sub>4</sub> y otra actividad de receptor de dopamina puede ser de uso adicional en tratamiento y/o prevención de los trastornos anteriormente mencionados. Por ejemplo, Van Tol *et al.* (Nature 1991, 350, 610-614) sugirieron que los compuestos que pueden interaccionar selectivamente con el receptor de dopamina D<sub>4</sub>, aunque tienen un acción menos pronunciada en el receptor de dopamina D<sub>2</sub> pueden tener algún nivel ventajoso de actividad antipsicótica como los antipsicóticos clásicos, con la ventaja adicional de que no son propensos a los efectos secundarios indeseados extrapiramidales o neuroendocrinos de los antipsicóticos clásicos. Por lo tanto, los compuestos no radiomarcados son particularmente útiles como antipsicóticos, especialmente en el tratamiento y/o prevención de trastornos psicóticos como la esquizofrenia.

Además de su potencia para antagonizar el receptor de dopamina D<sub>4</sub>, los compuestos objeto de la invención mues-tran también una afinidad variable por otros receptores como, por ejemplo, receptores de serotonina, receptores de histamina, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos y el sitio de unión  $\sigma$ . Por ejemplo, algunos de los presen-tes compuestos muestran una afinidad de unión favorable por el sitio de unión  $\sigma$ , el receptor 5HT<sub>1A</sub> y el receptor  $\alpha_2$ .

La expresión "cantidad antagonizante del receptor de dopamina D<sub>4</sub>", como se usa en la presente memoria descrip-tiva se refiere a una cantidad suficiente para inhibir la unión de un ligando endógeno, en particular dopamina al receptor de dopamina D<sub>4</sub>. Los expertos en el tratamiento de los trastornos mencionados con anterioridad podrán determinar que una cantidad diaria de antagonizante del receptor de dopamina D<sub>4</sub> sería de aproximadamente 0,01 mg/kg a apro-ximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,04 mg/kg a aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal. Los compuestos pueden ser administrados en un régimen de 1 a 4 veces por día.

Con el fin de aliviar los síntomas de los trastornos psicóticos como la esquizofrenia sin provocar efectos secundarios indeseados, el nivel de dosificación del compuesto no radiomarcado según la invención se selecciona idealmente de forma de que la dosis administrada se eficaz para bloquear de forma sustancialmente completa el receptor de dopamina D<sub>4</sub>, mientras exhibe una ocupación favorable de receptor de dopamina D<sub>2</sub> que provoca unos efectos secundarios extrapiramidales o neuroendocrinos indeseados nulos o despreciables.

Si se desea, los compuestos radiomarcados según esta invención pueden ser conjuntamente administrados con otros antipsicóticos, por ejemplo, uno que produzca sus efectos a través de uno o más de los siguientes mecanismos: bloqueo de receptor de dopamina D<sub>2</sub>, bloqueo de receptor 5-HT<sub>2</sub>, agonismo de 5-HT<sub>1A</sub> y antagonismo de 5-HT<sub>3</sub>. En estas circunstancias, puede ser previsto un efecto antipsicótico mejorado sin un aumento correspondiente de los efectos secundarios como los provocados como, por ejemplo, por el bloqueo del receptor de dopamina D<sub>2</sub>; o puede ser alternativamente previsto un efecto antipsicótico comparable con efectos secundarios reducidos. Esta administración conjunta puede ser deseable cuando ya está establecido en un paciente un tratamiento, por ejemplo, anti-esquizofrénico que incluye medicamentos anti-esquizofrénicos.

Debido a su elevado grado de especificidad por el receptor de dopamina D<sub>4</sub>, los compuestos de forma (I), como se definieron anteriormente, son útiles para marcar o identificar receptores, en particular receptores de dopamina D<sub>4</sub>. Con esta finalidad, los compuestos de la presente invención necesitan estar marcados, en particular sustituyendo de forma parcial o completa uno o más átomos en la molécula con sus isótopos radioactivos. Ejemplos de compuestos radiomarcados interesantes son los compuestos que tienen al menos un halo que es un isótopo radioactivo de yodo, bromo o flúor; o los compuestos que contienen al menos un átomo de C<sub>11</sub> o tritio.

Un grupo particular consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> y/o R<sup>3</sup> y/o R<sup>4</sup> son un átomo de halógeno radioactivo. En principio, cualquier compuesto de fórmula (I) que contenga un átomo de halógeno es propenso a ser radiomarcado sustituyendo el átomo de halógeno con isótopo adecuado. Los radio isótopos de halógenos adecuados para estos fines son los yoduros radioactivos por ejemplo, I<sup>122</sup>, I<sup>123</sup>, I<sup>125</sup>, I<sup>131</sup>; bromuros radioactivos, por ejemplo Br<sup>75</sup>, Br<sup>76</sup>, Br<sup>77</sup> y Br<sup>82</sup> y fluoruros radioactivos, por ejemplo F<sup>18</sup>. La introducción de un átomo de halógeno radioactivo se puede realizar mediante una reacción de intercambio adecuada o usando uno cualquiera de los procedimientos descritos con anterioridad para preparar derivados de halógenos de fórmula (I).

Los compuestos radiomarcados preferidos son los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> y/o R<sup>3</sup> y/o R<sup>4</sup> son un I<sup>123</sup>, I<sup>125</sup>, Br<sup>75</sup>, Br<sup>76</sup>, Br<sup>77</sup> o F<sup>18</sup>.

Otra forma interesante de radiomarcado es la sustitución de un átomo de carbono con un átomo de C<sup>11</sup> o la susti-tución de un átomo de hidrógeno con un átomo de tritio. Por ejemplo, la introducción de un átomo de C<sup>11</sup> se puede llevar a cabo mediante N-alkilación de un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, usando un agente de alquilación marcado con C<sup>11</sup>.

Por tanto, dichos compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden ser usados en un procedimiento para marcar específicamente sitios de receptores de dopamina  $D_4$  en un material biológico *in vitro*. Dicho procedimiento comprende las etapas de (a) radiomarcarse un compuesto de fórmula (I), (b) administrar este compuesto radiomarcado a un material biológico *in vitro* y posteriormente (c) detectar las emisiones a partir del compuesto radiomarcado. La expresión “material biológico” está previsto que comprenda todo tipo de material que tenga un origen biológico. Más en particular, esta expresión se refiere a muestras de tejidos, plasma o fluidos corporales pero también a partes de animales, especialmente animales de sangre caliente, como órganos. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) son también útiles como agentes para seleccionar *in vitro* si un compuesto del ensayo tiene la capacidad de ocupar o unirse a un sitio de receptor de dopamina  $D_4$ . El grado hasta el que un compuesto del ensayo desplaza a un compuesto de fórmula (I) a partir del sitio de receptor de dopamina  $D_4$  mostrará la capacidad del compuesto del ensayo como un agonista, un antagonista o un agonista/antagonista mixto de un receptor de dopamina  $D_4$ .

Cuando se usan en ensayos *in vivo* los compuestos radiomarcados son administrados en una composición apropiada a un animal y la colocación de dichos compuestos radiomarcados es detectada usando técnicas de formación de imágenes como, por ejemplo, tomografía computerizada de emisión de fotones sencillos (SPECT) o tomografía de emisión positrones (PET) y similares. De esta manera, la distribución de los sitios de receptores de dopamina  $D_4$  por todo el cuerpo puede ser detectada y los órganos que contienen sitios de receptores de dopamina  $D_4$  como, por ejemplo, el cerebro pueden ser visualizados mediante las técnicas de formación de imágenes mencionadas con anterioridad.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar y no a limitar el alcance de la presente invención.

## Parte experimental

### A. Preparación de los compuestos intermedios

#### Ejemplo A.1

a) Una mezcla de 1-(4-bromofenil)piperazina (0,018 moles) y (2-cloretil)-carbamato de etilo (0,036 moles) se agitó durante 2 horas a 130°C. Se añadió trietilamina (3 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 130°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la mezcla resultante se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 4,3 g (67,2%) de [2-[4-(4-bromofenil)-1-piperazinil]-etil]carbamato de etilo (interm. 1).

b) Una mezcla de intermedio (1) (0,029 moles) e hidróxido potasio (0,29 moles) en 2-propanol (200 ml) se agitó y llevó a reflujo durante 8 horas. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se añadió gota a gota agua para disolver las sales de potasio. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre del sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  90/10). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 3,8 g (46%) de 4-(4-bromofenil)-1-piperazinoetanamina (interm. 4).

De una forma similar se prepararon:

- 4-(4-yodofenil)-1-piperazinoetanamina (interm. 11);
- 4-(1-naftalenil)-1-piperazinopentanamina (interm. 12);
- 4-(1-naftalenil)-1-piperazinoetanamina (interm. 13);
- 4-(1-naftalenil)-1-piperazinopropanamina (interm. 14);
- 4-(4-nitrofenil)-1-piperazinopropanamina (interm. 15);
- 4-(4-bromofenil)-1-piperazinobutanamina (interm. 16); y
- 4-(4-bromofenil)-1-piperazinopropanamina (interm. 17).

#### Ejemplo A.2

a) Una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (0,1 mol), 5-cloropentanenitrilo (0,13 moles), carbonato de sodio (10 g) y yoduro de potasio (0,1 g) en 4-metil-2-pentanona (280 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó produciendo, 22,5 g (72%) de 4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinopentanenitrilo (interm. 2).

b) Una mezcla de intermedio (2) (0,072 moles) en tetrahidrofurano (250 ml) se hidrógeno con níquel-Raney (2 g) como catalizador. Después de absorber  $\text{H}_2$ , el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se agitó en diisopropil-éter, se separó por filtración sobre dicalcita y el filtrado se evaporó, produciendo 20 g (88%) de 4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinopentanamina (interm. 5).

## ES 2 279 923 T3

De una forma similar se prepararon

4-(2,4-dimetilfenil)-1-piperazinoetanamina (interm. 18);

4-(2,4-dimetilfenil)-1-piperazinobutanamina (interm. 19);

4-(2,4-dimetilfenil)-1-piperazinopentanamina (interm. 20);

4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinopropanamina (interm. 21);

4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinobutanamina (interm. 22); y

4-fenil-1-piperazinopropanamina (interm. 23).

### Ejemplo A.3

Una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (0,1 mol), 2-propenenitrilo (0,15 moles), y cloruro de N-metil-N,N-dioctil octanaminio (1 ml) en 2-propanol (150 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante una hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en diisopropiléter/acetonitrilo 10/1. El disolvente se evaporó, produciendo 28 g (98,5%) de 4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinopropanonitrilo (interm. 3).

### Ejemplo A.4

Una mezcla de 4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinoetanamina (0,01 mol) y 4-metil-1-isotiocianatobenceno (0,01 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó. El residuo se recrystalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. El producto se usó sin purificación adicional, proporcionando 4,2 g N-(4-metilfenil)-N'-[2-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]etil]tiourea (interm. 6).

### Ejemplo A.5

a) Una mezcla de 5-(metilamino)pentanol (0,23 moles), 2-clorobenzotiazol (0,3 moles), carbonato sodio (0,4 g) y yoduro de potasio (cantidad catalítica) en metilisobutilcetona (1000 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con agua, se seco, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se agitó en agua, se acidificó con HCl, se agitó, se lavó con diisopropil-éter y la capa ácido se alcalinizó con  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Esta mezcla se extrajo dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, produciendo 56 g de N-(5-hidroxipentil)-N-metil-2-benzotiazolamina (interm. 7).

b) Se agitó cloruro de tionilo (60 ml) en  $\text{CHCl}_3$  (400 ml). Se añadió gota a gota una solución de intermedio (7) (0,22 moles) en  $\text{CHCl}_3$  (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, produciendo 65 g de N-(5-cloropentil)-N-metil-2-benzotiazolamina (interm. 8).

### Ejemplo A.6

Una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-piperazina (0,05 moles), 1-bromo-2-cloroetano (0,1 mol) y trietilamina (0,05 moles) se agitó durante 30 minutos a  $100^\circ\text{C}$ . La mezcla se enfrió, seguidamente se dividió en partes entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Las capas se separaron. La fase orgánica se filtró sobre dicalcita el filtrado orgánica se secó, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 5,2 g (35%) de 4-(2-cloroetil)-1-(3,4-diclorofenil)-piperazina (interm. 9).

### Ejemplo A.7

Se añadió por partes hidruro sodio (0,05 moles) a una solución de N-fenil-2-benzotiazolamina, preparada según el procedimiento descrito en la publicación J. Chem. Soc, 1962, 230, (0,05 mol) en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-4-clorobutano (0,05 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla de la reacción resultante se agitó y se llevó a reflujo durante 48 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se dividió en partes entre agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 10,4 g (66%) de N-(4-clorobutil)-N-fenil-2-benzotiazolamina (interm. 10).

N-(5-cloropentil)-N-fenil-2-benzotiazolamina (interm. 24) se preparo análogamente.

## B. Preparación de los compuestos finales

## Ejemplo B.1

- 5 a) Una mezcla de intermedio (5) (0,015 moles), 2-clorobenzotiazol (0,016 moles) y carbonato sodio (4 g) en tolueno (150 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5).

10 Las fracciones deseadas se recogieron, el disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó en  $\text{CH}_3\text{CN}$ . El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 2,3 g (34%) de N-[5-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]pentil]-2-benzotiazolamina (comp. 1).

15 b) N-[3-[4-fenil-1-piperazinil]propil]-2-benzotiazol-amina (comp. 5) se preparó según el mismo procedimiento descrito en el ejemplo B.1.a) pero usando etanol en lugar de tolueno.

c) N-[4-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-2-benzotiazolamina (comp. 26) se preparó según el mismo procedimiento descrito en el ejemplo B.1.a) pero usando metilisobutilcetona en lugar de tolueno.

20 d) N-[3-[4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinil]-propil]-2-benzotiazolamina (comp. 27) se preparó según el mismo procedimiento descrito en el ejemplo B.1.a) pero usando 2-etoxietanol en lugar de tolueno.

25 e) N-[4-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]butil]-6-metil-2-benzotiazolamina (comp. 52) se preparó según el mismo procedimiento descrito en el ejemplo B.1.d) pero se añadió una cantidad catalítica de yoduro de potasio a la mezcla de reacción de partida.

## Ejemplo B.2

30 Se agitaron a 120°C durante 1 hora 4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinobutanamina (0,0085 moles), preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo A.5, y 2-cloro-6-metoxibenzotiazol (0,0043 moles). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se convirtió en la base libre con  $\text{NH}_4\text{OH}$ . La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se convirtió en la sal de ácido (E)-2-butenodioico (1:1). El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 1,1 g (44%) (E)-2-butenodioato de N-[4-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]butil]-6-metoxi-2-benzotiazolamina (1:1) (comp. 42).

## Ejemplo B.3

40 Se disolvió Intermedio (6) (0,01 mol) en  $\text{CHCl}_3$  (30 ml). La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (11,5 ml) la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con una pequeña cantidad  $\text{HCl}/2$ -propanol en 2-propanona, se filtró, se lavó con 2-propanona y convirtió en la base libre con una solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . El precipitado se separó por filtración y purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 0,7 g (16.7%) de N-[2-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]etil]-6-metil-2-benzotiazolamina (comp. 53).

## Ejemplo B.4

50 Una mezcla de 4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazino-propanamina (0,009 moles), preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo A.5, y 1-isotiocianato-4-metoxibenceno (0,009 mol) en  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y seguidamente se enfrió a 0°C e un baño con hielo. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (30 ml) y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 60°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se separó por filtración, se agitó en 2-propanona, en ebullición, se separó por filtración y seguidamente se secó. Esta fracción se convirtió en la base libre mediante la adición de amoníaco acuoso. La mezcla se extrajo un  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se separó por filtración, se disolvió en 2-propanona y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:2) con  $\text{HCl}/2$ -propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 1,6 g (34%) de dihidrocloruro de N-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]propil]-6-metoxi-2-benzotiazolamina (comp. 72).

## Ejemplo B.5

65 Una mezcla de compuesto (1) (0,01 mol), clorometilbenceno (5 ml) e hidruro de sodio (0,015 moles; solución al 60%) en tetrahidrofurano (200 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron unas pocas gotas de agua. El disolvente se evaporó. El residuo se dividió en partes entre agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetato de etilo 70/30). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 2-propanol y se convirtió en la sal de ácido (E)-2-

## ES 2 279 923 T3

butenodioico (1:1) con ácido (E)-2-butenodioico (1 g). La mezcla se llevó a ebullición, seguidamente se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 2,70 g (41%) (E)-2-butenodioato de N-[5-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]-pentil]-N-fenilmetil-2-benzotiazolamina (1:1) (comp. 112).

### 5 Ejemplo B.6

Una mezcla de compuesto (3) (0,01 mol), carbonato de sodio (4 g) y cloruro de benzoilo (0,01 mol) en cloroformo (150 ml) y N,N-dimetilfomamida (1 gota) se agitó y se llevó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se filtró caliente y el filtrado se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo purificó sobre el de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etanol 95/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 4,8 g (92,5%) de N-(2-benzotiazolil)-N-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]propil]benzamide (comp. 99).

### Ejemplo B.7

Una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (0,03 moles) y intermedio (8) (0,02 mol) en dimetilacetamida (2 ml) se agitó durante 2 horas a 120-130°C. La mezcla de reacción se enfrió, se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con amoníaco acuoso, se secó, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2), seguidamente se volvió a purificar (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetato de etilo 50/50). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 2-propanol y se convirtió en la sal de ácido (E)-2-butenodioico (1:1) con ácido (E)-2-butenodioico (2 g). La mezcla se llevó a ebullición, seguidamente se agitó a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 6,60 g (57%) de (E)-2-butenodioato de N-[5-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]pentil]-2-benzotiazolamina (1:1) (comp. 110).

### 25 Ejemplo B.8

Compuesto 12 (0,0058 moles) se disolvió en etanol caliente (75 ml). Se añadió ácido (E)-2-butenodioico (0,0058 moles) y la mezcla resultante se agitó hasta una disolución completa. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 2,03 g (80%) de (E)-2-butenodioato de N-[2-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]etil]-2-benzotiazolamina (2:1) (comp. 127).

### Ejemplo B.9

Se disolvió compuesto 2 (0,015 moles) en tetrahidrofurano (200 ml). Se añadió hidruro de sodio (0,02 moles). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió sulfato de dimetilo (0,015 moles) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30/0/70, ascendiendo hasta 28/2/70). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en 2-propanol y se convirtió en la sal de ácido (E)-2-butenodioico (1:1) con ácido (E)-2-butenodioico (0,8 g). La mezcla se llevó a ebullición seguidamente se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 1,80 g (23%) de (E)-2-butenodioato de N-[2-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]etil]-N-metil-2-benzotiazolamina (1:1) (comp. 117).

### Ejemplo B.10

Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-1-piperazinoetanamina (0,01 mol) y 1-isotio-cianato-2-metoxibenceno (0,01 mol) en CCl<sub>4</sub> (100 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió Br<sub>2</sub> en CCl<sub>4</sub> (0,01 mol en 10 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se añadió NH<sub>3</sub> acuoso. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:2). El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 0,4 g (8%) de hidrato (1:1) de hidrocloreuro (1:2) de N-[2-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]etil]-7-metoxi-2-benzotiazolamina (comp. 143).

### 55 Ejemplo B.11

Se preparó N-[2-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]etil]-6-fluoro-2-benzotiazolamina (comp. 141) según el procedimiento descrito en el ejemplo B.10 pero usando SOCl<sub>2</sub> en CHCl<sub>3</sub> en lugar de Br<sub>2</sub> en CCl<sub>4</sub>.

### 60 Ejemplo B.12

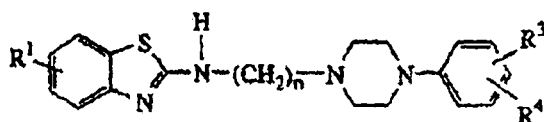
Se disolvió N-fenil-2-benzotiazolamina, preparada según el procedimiento descrito en la publicación J. Chem. Soc., 1962, 230, (0,03 mol) en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadió por partes hidruro de sodio (0,03 moles) la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución de intermedio 9 (0,018 moles) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó y se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetato de etilo 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió

# ES 2 279 923 T3

en 2-propanol y se convirtió en la sal de ácido (E)-2-butenodioico (1:1) con ácido (E)-2-butenodioico (1,5 g). La mezcla se llevó a ebullición y seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 3,66 g (94%) de (E)-2-butenodioato de N-[2-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]-etil]-N-fenil-2-benzotiazolamina (1:1) (comp. 114).

Los siguientes compuestos se prepararon según uno de los ejemplos anteriores.

TABLA 1



| Comp. nº | Ej. nº | n | R¹ | R³     | R⁴   | Datos físicos           |
|----------|--------|---|----|--------|------|-------------------------|
| 1        | B.1.a  | 5 | H  | 3-Cl   | 4-Cl | PF 128,8°C              |
| 2        | B.1.a  | 2 | H  | 3-Cl   | 4-Cl | PF 159,6°C              |
| 3        | B.1.a  | 3 | H  | 3-Cl   | 4-Cl | PF 139,1°C              |
| 4        | B.1.a  | 4 | H  | 3-Cl   | 4-Cl | PF 156,2°C              |
| 5        | B.1.b  | 3 | H  | H      | H    | -                       |
| 6        | B.1.b  | 2 | H  | H      | H    | -                       |
| 7        | B.1.b  | 3 | H  | 3-Cl   | H    | -                       |
| 8        | B.1.b  | 4 | H  | H      | H    | -                       |
| 9        | B.1.b  | 4 | H  | 3-Cl   | H    | -                       |
| 10       | B.1.b  | 3 | H  | 4-Cl   | H    | -                       |
| 11       | B.1.b  | 4 | H  | 4-Cl   | H    | -                       |
| 12       | B.1.b  | 2 | H  | 4-Cl   | H    | -                       |
| 13       | B.1.b  | 2 | H  | 3-Cl   | H    | -                       |
| 14       | B.1.b  | 4 | H  | 4-Br   | H    | -                       |
| 15       | B.1.b  | 3 | H  | 4-Br   | H    | -                       |
| 16       | B.1.b  | 2 | H  | 4-Br   | H    | -                       |
| 17       | B.1.a  | 3 | H  | 2-OCH₃ | H    | -                       |
| 18       | B.1.a  | 2 | H  | 2-OCH₃ | H    | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 19       | B.1.c  | 2 | H  | 3-OCH₃ | H    | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 20       | B.1.c  | 3 | H  | 3-OCH₃ | H    | (E)-2-Butenodioato(1:1) |

ES 2 279 923 T3

| Comp. nº | Ej. nº | n | R <sup>1</sup>     | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>     | Datos físicos           |
|----------|--------|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| 21       | B.1.c  | 2 | H                  | 4-OCH <sub>3</sub> | H                  | -                       |
| 22       | B.1.c  | 3 | H                  | 4-OCH <sub>3</sub> | H                  | -                       |
| 23       | B.1.c  | 2 | H                  | 3-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | -                       |
| 24       | B.1.c  | 3 | H                  | 3-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | -                       |
| 25       | B.1.c  | 3 | H                  | 4-F                | H                  | -                       |
| 26       | B.1.c  | 4 | H                  | 4-OCH <sub>3</sub> | H                  | -                       |
| 27       | B.1.d  | 3 | H                  | 3-CF <sub>3</sub>  | H                  | -                       |
| 28       | B.1.d  | 5 | H                  | 2-F                | H                  | -                       |
| 29       | B.1.c  | 5 | H                  | 4-OCH <sub>3</sub> | H                  | -                       |
| 30       | B.1.d  | 5 | H                  | 2-OCH <sub>3</sub> | H                  | -                       |
| 31       | B.1.d  | 4 | H                  | 3-OCH <sub>3</sub> | H                  | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 32       | B.1.c  | 2 | H                  | 2-F                | H                  | (E)-2-Butenodioato(2:3) |
| 33       | B.1.c  | 3 | H                  | 2-F                | H                  | -                       |
| 34       | B.1.c  | 4 | H                  | 4-F                | H                  | -                       |
| 35       | B.1.c  | 4 | H                  | 2-F                | H                  | -                       |
| 36       | B.1.d  | 5 | H                  | 3-OCH <sub>3</sub> | H                  | (E)-2-Butenodioato(2:1) |
| 37       | B.1.d  | 4 | H                  | 3-CF <sub>3</sub>  | H                  | (E)-2-Butenodioato(2:3) |
| 38       | B.1.d  | 5 | H                  | 3-CF <sub>3</sub>  | H                  | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 39       | B.1.d  | 2 | H                  | 3-CF <sub>3</sub>  | H                  | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 40       | B.1.d  | 2 | H                  | 4-CH <sub>3</sub>  | H                  | -                       |
| 41       | B.2    | 2 | 6-Cl               | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 42       | B.2    | 4 | 6-OCH <sub>3</sub> | 3-Cl               | 4-Cl               | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 43       | B.1.c  | 2 | H                  | 4-F                | H                  | -                       |
| 44       | B.1.d  | 2 | H                  | 2-CH <sub>3</sub>  | 6-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 45       | B.4    | 3 | 6-CH <sub>3</sub>  | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 46       | B.1.d  | 3 | H                  | 2-CH <sub>3</sub>  | 6-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 47       | B.1.d  | 4 | H                  | 2-CH <sub>3</sub>  | 6-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 48       | B.1.d  | 5 | H                  | 2-CH <sub>3</sub>  | 6-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 49       | B.1.d  | 2 | H                  | 2-CH <sub>3</sub>  | 5-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 50       | B.1.d  | 4 | H                  | 2-CH <sub>3</sub>  | 5-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 51       | B.1.e  | 2 | 6-OCH <sub>3</sub> | 3-Cl               | 4-Cl               | 2 HCl                   |
| 52       | B.1.e  | 4 | 6-CH <sub>3</sub>  | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |

ES 2 279 923 T3

| Comp. nº | Ej. nº | n | R <sup>1</sup>     | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>     | Datos físicos           |
|----------|--------|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| 53       | B.3    | 2 | 6-CH <sub>3</sub>  | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 54       | B.1.d  | 5 | H                  | 4-F                | H                  | -                       |
| 55       | B.1.d  | 5 | H                  | 2-CH <sub>3</sub>  | 5-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 56       | B.1.e  | 4 | 6-Cl               | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 57       | B.1.e  | 5 | 6-F                | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 58       | B.1.d  | 3 | H                  | 4-CH <sub>3</sub>  | H                  | -                       |
| 59       | B.1.d  | 5 | H                  | 4-CH <sub>3</sub>  | H                  | -                       |
| 60       | B.1.d  | 4 | H                  | 4-CH <sub>3</sub>  | H                  | -                       |
| 61       | B.1.d  | 2 | H                  | 2-CH <sub>3</sub>  | 3-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 62       | B.1.e  | 5 | 6-CH <sub>3</sub>  | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 63       | B.1.e  | 5 | 6-OCH <sub>3</sub> | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 64       | B.1.d  | 3 | H                  | 2-CH <sub>3</sub>  | 3-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 65       | B.1.d  | 4 | H                  | 2-CH <sub>3</sub>  | 3-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 66       | B.1.e  | 5 | 6-Cl               | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 67       | B.1.e  | 4 | 6-F                | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 68       | B.1.d  | 3 | H                  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | -                       |
| 69       | B.1.d  | 5 | H                  | 2-CH <sub>3</sub>  | 3-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 70       | B.1.d  | 4 | H                  | 3-CH <sub>3</sub>  | H                  | -                       |
| 71       | B.1.d  | 2 | H                  | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | -                       |
| 72       | B.4    | 3 | 6-OCH <sub>3</sub> | 3-Cl               | 4-Cl               | 2 HCl                   |
| 73       | B.1.d  | 4 | H                  | 2-OCH <sub>3</sub> | H                  | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 74       | B.1.d  | 3 | H                  | 3-CH <sub>3</sub>  | H                  | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 75       | B.1.d  | 2 | H                  | 3-CH <sub>3</sub>  | 4-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 76       | B.1.d  | 3 | H                  | 3-CH <sub>3</sub>  | 4-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 77       | B.1.d  | 4 | H                  | 3-CH <sub>3</sub>  | 4-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 78       | B.3    | 2 | 7-F                | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 79       | B.1.d  | 5 | H                  | 2-Cl               | H                  | (E)-2-Butenodioato(2:3) |
| 80       | B.1.e  | 3 | 6-Cl               | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 81       | B.1.e  | 3 | 6-F                | 3-Cl               | 4-Cl               | -                       |
| 82       | B.1.d  | 4 | H                  | 2-Cl               | H                  | -                       |
| 83       | B.1.d  | 5 | H                  | 3-CH <sub>3</sub>  | 4-CH <sub>3</sub>  | -                       |
| 84       | B.1.d  | 2 | H                  | 2-Cl               | H                  | (E)-2-Butenodioato(1:1) |

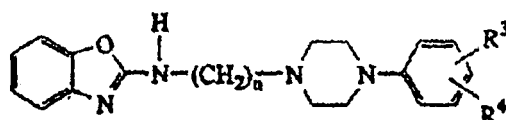
ES 2 279 923 T3

| Comp. nº | Ej. nº | n | R <sup>1</sup>     | R <sup>3</sup>    | R <sup>4</sup>    | Datos físicos                                   |
|----------|--------|---|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------------------|
| 85       | B.1.d  | 3 | H                  | 2-Cl              | H                 | -                                               |
| 86       | B.1.d  | 5 | H                  | 3-CH <sub>3</sub> | H                 | -                                               |
| 87       | B.1.d  | 2 | H                  | 3-CH <sub>3</sub> | H                 | (E)-2-Butenodioato(1:1)                         |
| 88       | B.1.d  | 3 | H                  | 2-CH <sub>3</sub> | 5-CH <sub>3</sub> | -                                               |
| 89       | B.1.d  | 3 | H                  | 2-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | -                                               |
| 90       | B.1.d  | 2 | H                  | 2-CH <sub>3</sub> | H                 | -                                               |
| 91       | B.1.d  | 3 | H                  | 2-CH <sub>3</sub> | H                 | -                                               |
| 92       | B.1.d  | 4 | H                  | 2-CH <sub>3</sub> | H                 | -                                               |
| 93       | B.1.d  | 5 | H                  | 2-CH <sub>3</sub> | H                 | -                                               |
| 122      | B.1.d  | 2 | H                  | 2-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | -                                               |
| 123      | B.1.d  | 4 | H                  | 2-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | -                                               |
| 124      | B.1.d  | 5 | H                  | 2-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | -                                               |
| 125      | B.1.d  | 3 | H                  | 4-NO <sub>2</sub> | H                 | -                                               |
| 126      | B.8    | 2 | H                  | 4-Br              | H                 | (E)-2-Butenodioato(2:1)                         |
| 127      | B.8    | 2 | H                  | 4-Cl              | H                 | -                                               |
| 128      | B.1.e  | 2 | H                  | 4-I               | H                 | -                                               |
| 129      | B.1.e  | 2 | 6-OCH <sub>3</sub> | 4-Cl              | H                 | (E)-2-Butenodioato(2:1)                         |
| 130      | B.1.e  | 2 | 6-F                | 4-Cl              | H                 | -                                               |
| 131      | B.8    | 2 | H                  | 4-Cl              | H                 | HBr(1:2)                                        |
| 132      | B.8    | 2 | H                  | 4-Cl              | H                 | Etanodioato(1:1)                                |
| 133      | B.8    | 2 | H                  | 4-Cl              | H                 | (S)-hidroxibutenodioato (1:1)                   |
| 134      | B.8    | 2 | H                  | 4-Cl              | H                 | H <sub>2</sub> O(1:2)/HCl(1:1)                  |
| 135      | B.8    | 2 | H                  | 4-Cl              | H                 | (+)-[R-(R*,R*)]-2,3-dihidroxibutenodioato (1:1) |
| 136      | B.11   | 2 | 7-CH <sub>3</sub>  | 4-Cl              | H                 | -                                               |
| 137      | B.11   | 2 | 5-Cl               | 4-Cl              | H                 | -                                               |
| 138      | B.11   | 2 | 5-CH <sub>3</sub>  | 4-Cl              | H                 | -                                               |
| 139      | B.11   | 2 | 5-OH               | 4-Cl              | H                 | -                                               |
| 140      | B.11   | 2 | 6-OH               | 4-Cl              | H                 | HCl (1:3)                                       |
| 141      | B.11   | 2 | 5-F                | 4-Cl              | H                 | -                                               |
| 142      | B.11   | 2 | 4-F                | 4-Cl              | H                 | HCl (1:2)                                       |
| 143      | B.10   | 2 | 4-OCH <sub>3</sub> | 4-Cl              | H                 | HCl (1:2)/H <sub>2</sub> O (1:1)                |
| 144      | B.1.e  | 2 | 6-CH <sub>3</sub>  | 4-Cl              | H                 | (E)-2-Butenodioato(1:1)                         |

# ES 2 279 923 T3

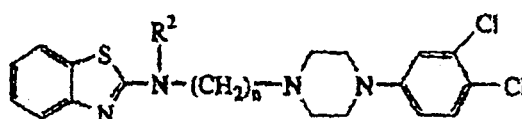
| Comp. nº | Ej. nº | n | R <sup>1</sup>    | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Datos físicos           |
|----------|--------|---|-------------------|----------------|----------------|-------------------------|
| 145      | B.1.e  | 2 | 6-Cl              | 4-Cl           | H              | -                       |
| 146      | B.11   | 2 | 4-Cl              | 4-Cl           | H              | HCl (1:3)               |
| 147      | B.11   | 2 | 4-CH <sub>3</sub> | 4-Cl           | H              | (E)-2-Butenodioato(2:1) |

TABLA 2



| Comp. nº | Ej. nº | n | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Datos físicos |
|----------|--------|---|----------------|----------------|---------------|
| 94       | B.2    | 4 | 3-Cl           | 4-Cl           | -             |
| 95       | B.2    | 5 | 3-Cl           | 4-Cl           | -             |
| 96       | B.2    | 2 | 3-Cl           | 4-Cl           | -             |
| 97       | B.2    | 3 | 3-Cl           | 4-Cl           | -             |

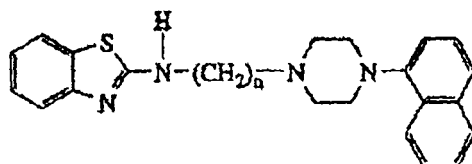
TABLA 3



| Comp. nº | Ej. nº | N | R <sup>2</sup>  | Datos físicos           |
|----------|--------|---|-----------------|-------------------------|
| 98       | B.6    | 2 | Fenilocarbonilo | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 99       | B.6    | 3 | Fenilocarbonilo | -                       |
| 100      | B.1.a  | 3 | Metilo          | -                       |
| 101      | B.1.a  | 2 | Metilo          | -                       |
| 102      | B.7    | 4 | Metilo          | -                       |
| 103      | B.5    | 3 | 1-butilo        | (E)-2-Butenodioato(2:1) |
| 104      | B.5    | 3 | Fenilometilo    | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 105      | B.5    | 2 | Fenilometilo    | (E)-2-Butenodioato(2:1) |
| 106      | B.5    | 2 | Fenilometilo    | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 107      | B.5    | 2 | 1-butilo        | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 108      | B.5    | 4 | Fenilometilo    | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 109      | B.5    | 4 | 1-butilo        | (E)-2-Butenodioato(2:1) |
| 110      | B.7    | 5 | Metilo          | (E)-2-Butenodioato(1:1) |

| Comp. nº | Ej. nº | N | R <sup>2</sup> | Datos físicos           |
|----------|--------|---|----------------|-------------------------|
| 111      | B.5    | 5 | 1-butilo       | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 112      | B.5    | 5 | Fenilometilo   | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 113      | B.12   | 3 | Fenilo         | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 114      | B.12   | 2 | Fenilo         | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 115      | B.7    | 4 | Fenilo         | (E)-2-Butenodioato(2:1) |
| 116      | B.7    | 5 | Fenilo         | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 117      | B.9    | 2 | Metilo         | (E)-2-Butenodioato(1:1) |

TABLA 4



| Comp. nº | Ej. nº | N | Datos físicos           |
|----------|--------|---|-------------------------|
| 118      | B.1.d  | 4 | (E)-2-Butenodioato(2:1) |
| 119      | B.1.d  | 2 | (E)-2-Butenodioato(1:1) |
| 120      | B.1.d  | 3 | -                       |
| 121      | B.1.d  | 5 | (E)-2-Butenodioato(2:1) |

La Tabla 5 cita el análisis elemental tanto experimental (columna encabezada con "Exp." y teórico (columna encabezada con "teór.") para el hidrógeno y nitrógeno de los compuestos preparados en la parte experimental anterior.

TABLA 5

| Comp. nº | Carbono |       | Hidrógeno |       | Nitrógeno |       |
|----------|---------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
|          | exp.    | teór. | exp.      | teór. | exp.      | teór. |
| 3        | 56,04   | 57,01 | 5,33      | 5,26  | 12,92     | 13,30 |
| 11       | 62,11   | 62,90 | 6,11      | 6,28  | 13,65     | 13,97 |
| 12       | 61,25   | 61,20 | 5,59      | 5,68  | 15,05     | 15,02 |
| 13       | 61,25   | 61,20 | 5,61      | 5,68  | 15,01     | 15,02 |
| 16       | 54,56   | 54,68 | 4,80      | 5,07  | 13,32     | 13,42 |

ES 2 279 923 T3

| Comp. nº | Carbono |       | Hidrógeno |       | Nitrógeno |       |
|----------|---------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
|          | exp.    | teór. | exp.      | teór. | exp.      | teór. |
| 17       | 65,25   | 65,94 | 6,88      | 6,85  | 14,54     | 14,65 |
| 19       | 59,79   | 59,49 | 5,87      | 5,82  | 11,65     | 11,56 |
| 20       | 59,80   | 60,22 | 5,85      | 6,06  | 11,09     | 11,24 |
| 21       | 65,31   | 65,19 | 6,44      | 6,56  | 15,21     | 15,20 |
| 22       | 66,03   | 65,94 | 7,02      | 6,85  | 14,76     | 14,65 |
| 23       | 62,98   | 63,29 | 6,47      | 6,58  | 14,06     | 14,06 |
| 24       | 63,90   | 64,05 | 6,99      | 6,84  | 13,52     | 13,58 |
| 25       | 64,74   | 64,84 | 6,30      | 6,26  | 15,09     | 15,12 |
| 26       | 66,52   | 66,63 | 7,23      | 7,12  | 14,10     | 14,13 |
| 28       | 65,99   | 66,30 | 6,85      | 6,83  | 13,97     | 14,06 |
| 29       | 67,24   | 67,28 | 7,83      | 7,36  | 13,75     | 13,65 |
| 30       | 67,28   | 67,28 | 7,41      | 7,36  | 13,67     | 13,65 |
| 31       | 61,01   | 60,92 | 6,31      | 6,29  | 11,07     | 10,93 |
| 32       | 56,42   | 56,59 | 5,10      | 5,13  | 10,33     | 10,56 |
| 33       | 64,51   | 64,84 | 5,96      | 6,26  | 14,90     | 15,12 |
| 34       | 65,54   | 65,60 | 6,50      | 6,55  | 14,53     | 14,57 |
| 35       | 64,98   | 65,60 | 6,52      | 6,55  | 14,46     | 14,57 |
| 36       | 63,98   | 64,08 | 6,91      | 6,88  | 12,13     | 11,96 |
| 37       | 55,29   | 55,26 | 5,14      | 5,13  | 9,24      | 9,21  |
| 38       | 57,44   | 57,44 | 5,62      | 5,53  | 10,04     | 9,92  |
| 39       | 54,89   | 55,17 | 4,70      | 4,82  | 10,56     | 10,72 |
| 40       | 68,29   | 68,15 | 6,92      | 6,86  | 16,08     | 15,89 |
| 41       | 51,37   | 51,65 | 4,08      | 4,33  | 12,54     | 12,68 |
| 42       | 53,40   | 53,70 | 5,27      | 5,20  | 9,33      | 9,63  |
| 43       | 63,77   | 64,02 | 5,98      | 5,94  | 15,48     | 15,72 |
| 44       | 68,49   | 68,82 | 7,07      | 7,15  | 15,21     | 15,29 |
| 45       | 58,05   | 57,93 | 5,43      | 5,56  | 12,83     | 12,87 |
| 46       | 69,16   | 69,44 | 7,28      | 7,42  | 14,83     | 14,72 |
| 47       | 69,87   | 70,01 | 7,59      | 7,66  | 14,18     | 14,20 |
| 48       | 70,39   | 70,55 | 7,98      | 7,89  | 13,70     | 13,71 |
| 50       | 69,69   | 70,01 | 7,63      | 7,66  | 14,24     | 14,20 |

ES 2 279 923 T3

| Comp. nº | Carbono |       | Hidrógeno |       | Nitrógeno |       |
|----------|---------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
|          | exp.    | teór. | exp.      | teór. | exp.      | teór. |
| 51       | 47,02   | 47,07 | 4,52      | 4,74  | 10,83     | 10,98 |
| 52       | 58,76   | 58,79 | 5,84      | 5,83  | 12,44     | 12,47 |
| 53       | 56,97   | 57,01 | 5,14      | 5,26  | 13,26     | 13,30 |
| 54       | 64,62   | 66,30 | 6,73      | 6,83  | 13,95     | 14,06 |
| 55       | 70,57   | 70,55 | 8,19      | 7,89  | 13,77     | 13,71 |
| 56       | 53,47   | 53,68 | 4,97      | 4,93  | 11,93     | 11,92 |
| 57       | 56,63   | 56,53 | 5,32      | 5,39  | 11,97     | 11,99 |
| 58       | 68,44   | 68,82 | 7,31      | 7,15  | 15,48     | 15,29 |
| 59       | 69,77   | 70,01 | 7,53      | 7,66  | 14,03     | 14,20 |
| 60       | 69,41   | 69,44 | 7,48      | 7,42  | 14,61     | 14,72 |
| 61       | 68,57   | 68,82 | 7,08      | 7,15  | 14,90     | 15,29 |
| 62       | 59,39   | 59,60 | 5,95      | 6,09  | 11,95     | 12,09 |
| 63       | 57,61   | 57,62 | 6,06      | 5,89  | 11,68     | 11,69 |
| 64       | 69,41   | 69,44 | 7,37      | 7,42  | 14,51     | 14,72 |
| 65       | 69,72   | 70,01 | 7,62      | 7,66  | 14,42     | 14,20 |
| 66       | 54,65   | 54,61 | 5,20      | 5,21  | 11,50     | 11,58 |
| 67       | 55,26   | 55,63 | 4,96      | 5,11  | 12,19     | 12,36 |
| 68       | 63,43   | 64,05 | 6,88      | 6,84  | 13,73     | 13,58 |
| 69       | 69,50   | 70,55 | 7,78      | 7,89  | 13,72     | 13,71 |
| 70       | 68,94   | 69,44 | 7,74      | 7,42  | 15,02     | 14,72 |
| 71       | 63,44   | 63,29 | 6,58      | 6,58  | 14,08     | 14,06 |
| 72       | 48,04   | 48,10 | 4,96      | 5,00  | 10,51     | 10,69 |
| 73       | 61,03   | 60,92 | 6,53      | 6,29  | 10,80     | 10,93 |
| 74       | 62,21   | 62,22 | 6,15      | 6,27  | 11,51     | 11,61 |
| 75       | 67,90   | 68,82 | 7,13      | 7,15  | 15,10     | 15,29 |
| 76       | 69,15   | 69,44 | 7,23      | 7,42  | 14,72     | 14,72 |
| 77       | 68,57   | 70,01 | 7,66      | 7,66  | 13,89     | 14,20 |
| 78       | 53,33   | 53,65 | 4,89      | 4,50  | 13,09     | 13,17 |
| 80       | 52,54   | 52,70 | 4,41      | 4,64  | 12,28     | 12,29 |
| 81       | 54,83   | 54,67 | 5,04      | 4,82  | 12,85     | 12,75 |
| 83       | 70,58   | 70,55 | 7,96      | 7,89  | 13,88     | 13,71 |

ES 2 279 923 T3

| Comp. nº | Carbono |       | Hidrógeno |       | Nitrógeno |       |
|----------|---------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
|          | exp.    | teór. | exp.      | teór. | exp.      | teór. |
| 84       | 55,94   | 56,49 | 5,03      | 5,15  | 11,20     | 11,46 |
| 85       | 62,26   | 62,08 | 5,93      | 5,99  | 14,54     | 14,48 |
| 86       | 69,74   | 70,01 | 7,67      | 7,66  | 14,10     | 14,20 |
| 88       | 67,75   | 69,44 | 7,19      | 7,42  | 14,05     | 14,72 |
| 94       | 59,95   | 60,15 | 5,75      | 5,77  | 13,34     | 13,36 |
| 95       | 60,62   | 60,97 | 6,16      | 6,05  | 12,80     | 12,93 |
| 96       | 58,43   | 58,32 | 5,19      | 5,15  | 14,58     | 14,32 |
| 97       | 59,48   | 59,27 | 5,44      | 5,47  | 14,04     | 13,82 |
| 98       | 57,06   | 57,42 | 4,33      | 4,50  | 8,76      | 8,93  |
| 99       | 61,59   | 61,71 | 5,05      | 4,99  | 10,62     | 10,66 |
| 100      | 57,82   | 57,93 | 5,44      | 5,56  | 12,83     | 12,87 |
| 101      | 57,02   | 57,01 | 5,01      | 5,26  | 13,21     | 13,30 |
| 102      | 58,64   | 58,79 | 5,85      | 5,83  | 12,34     | 12,47 |
| 103      | 58,28   | 58,31 | 6,01      | 6,02  | 10,35     | 10,46 |
| 104      | 59,32   | 59,33 | 5,27      | 5,14  | 8,94      | 8,93  |
| 105      | 60,33   | 60,54 | 5,09      | 5,08  | 10,05     | 10,09 |
| 106      | 58,75   | 58,73 | 4,92      | 4,93  | 8,93      | 9,13  |
| 107      | 55,82   | 55,96 | 5,41      | 5,57  | 9,58      | 9,67  |
| 108      | 59,88   | 59,90 | 5,36      | 5,34  | 8,71      | 8,73  |
| 109      | 58,64   | 59,01 | 6,29      | 6,24  | 10,13     | 10,19 |
| 110      | 56,17   | 55,96 | 5,66      | 5,57  | 9,73      | 9,67  |
| 111      | 58,10   | 57,97 | 6,07      | 6,16  | 8,99      | 9,01  |
| 112      | 60,32   | 60,45 | 5,45      | 5,53  | 8,32      | 8,55  |
| 126      | 52,68   | 53,06 | 4,74      | 4,88  | 11,62     | 11,78 |
| 128      | 49,59   | 49,14 | 4,55      | 4,56  | 12,52     | 12,07 |
| 129      | 56,84   | 57,32 | 5,35      | 5,47  | 12        | 12,15 |
| 135      | 52,01   | 52,82 | 5,25      | 5,2   | 10,58     | 10,71 |
| 136      | 60,94   | 62,08 | 5,86      | 5,99  | 13,96     | 14,48 |
| 137      | 55,9    | 56,02 | 4,89      | 4,95  | 13,67     | 13,75 |
| 138      | 61,74   | 62,08 | 5,96      | 5,99  | 14,26     | 14,48 |
| 139      | 58,56   | 58,68 | 5,52      | 5,44  | 14,62     | 14,41 |

| Comp. nº | Carbono |       | Hidrógeno |       | Nitrógeno |       |
|----------|---------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
|          | exp.    | teór. | exp.      | teór. | exp.      | teór. |
| 141      | 58,28   | 58,38 | 5,13      | 5,16  | 14,22     | 14,33 |
| 142      | 48,88   | 49,2  | 4,7       | 4,78  | 12,37     | 12,08 |
| 145      | 56      | 56,02 | 5,07      | 4,95  | 13,87     | 13,75 |
| 146      | 43,36   | 45,39 | 4,85      | 4,61  | 10,11     | 8,36  |
| 147      | 58,93   | 59,38 | 5,75      | 5,66  | 12,35     | 12,59 |

### C. Ejemplo farmacológico

#### Ejemplo C.1

##### *Afinidad de unión in vitro para receptor de dopamina D<sub>4</sub>*

La interacción de los compuestos de fórmula (I) con los receptores de dopamina D<sub>4</sub> se valora en experimentos de unión de radio ligandos *in vitro*.

Una baja concentración de H<sup>3</sup>-espiperona con una elevada afinidad de unión por el receptor de dopamina D<sub>4</sub> fue incubada con una muestra de una preparación de membrana de células de o varios de hámster chino (CHO) que expresa receptores D<sub>4</sub> humanos clonados (Receptor Biology, Maryland, EE.UU.) en un medio taponado. Cuando se alcanzó un equilibrio de la unión, la radioactividad unida al receptor se separó de la radioactividad no unida, y se hizo un recuento de la actividad unida al receptor. La interacción de los compuestos del ensayo, añadidos a la mezcla de incubación en diversas concentraciones, con el receptor de dopamina D<sub>4</sub>, se valoró en experimentos de unión de competición como se describe por Schotte *et al.* (Psychopharmacology, 1996, 124, 57-73). Los compuestos con el número 2 a 4, 6, 8 a 19, 21, 23, 25, 100, 101, 106, 117 a 126, 119, 128 a 130, 134 y 136 a 147 tenían una pIC<sub>50</sub> mayor o igual 7 (la pIC<sub>50</sub> se define como -log IC<sub>50</sub> en donde IC<sub>50</sub> es la concentración del compuesto del ensayo que provoca una inhibición de 50% de receptores de dopamina D<sub>4</sub>). Los restantes compuestos que se prepararon en la parte experimental no fueron ensayados o tenían una pIC<sub>50</sub> de menos de 7.

### D. Ejemplos de composición

“Ingrediente activo” (A.I.), como se usa en todos estos ejemplos, se prefiere aun compuesto de fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable o una forma de isómeros estereoquímicos del mismo.

#### Ejemplo D.1

##### *Cápsulas*

Se agitan de forma vigorosa conjuntamente 20 g del i.a., 6 g de la lauril-sulfato de sodio, 56 g del almidón, 56 g de lactosa, 0,8 g de dióxido de silicio coloidal y 1,2 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante es posteriormente introducida en 1000 cápsulas de gelatina dura adecuadas, que comprenden cada una 20 mg del i.a.

#### Ejemplo D.2

##### *Comprimidos revestidos con película*

*Preparación del núcleo del comprimido:* Una mezcla de i.a. (100 g), lactosa (570 g) y almidón (200 g) se mezcla bien y posteriormente se humidifica con una solución de dodecil-sulfato de sodio (5 g) y polivinilpirrolidona (10 g) en agua (200 ml). La mezcla de polvo húmedo se tamiza, se seca y se tamiza nuevamente. Seguidamente se añaden celulosa microcristalina (100 g) y aceite vegetal hidrogenado (15 g). El conjunto se mezcla bien y se comprime en forma de comprimidos, proporcionando 10.000 comprimidos, que comprenden cada uno 10 mg del ingrediente activo. *Revestimiento:* A una solución de metil-celulosa (10 g) en etanol desnaturalizado (75 ml) se añade una solución de etil-celulosa (5 g) en diclorometano (150 ml). Seguidamente se añaden diclorometano (75 ml) y 1,2,3-propanotriol (2,5 ml). Se funde polietilenglicol (10 g) y se disuelve en diclorometano (75 ml). Esta última solución se añade a la primera y seguidamente se añaden octadecanoato de magnesio (2,5 g), polivinilpirrolidona (5 g) y suspensión de color concentrado (30 ml) y el conjunto se homogeneiza. Los núcleos de comprimidos son se revisten con la mezcla así obtenida en un aparato para revestimientos.

## ES 2 279 923 T3

### Ejemplo D.3

#### *Solución oral*

5 Se disolvieron 9 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 1 gramo de 4-hidroxibenzoato de propilo en 4 l de agua purificada en ebullición. En 3 l de esta solución se disolvieron primero 10 gramos de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico y posteriormente 20 gramos del i.a. Esta última solución se combinó con la parte restante de la solución anterior y se añadieron 12 l de 1,2,3-propanotriol y 3 l de solución al 70% de sorbitol. Se disolvieron 40 gramos de sacarina de sodio en 0,5 l de agua y se añadieron 2 ml de esencia de frambuesa y 2 ml de esencia de grosella. Esta última solución se  
10 combinó con la anterior, se añadió agua en cantidad suficiente hasta un volumen de 20 l, proporcionando una solución oral que comprendía 5 mg del ingrediente activo por cucharilla de café (5 ml). La solución resultante se introdujo en recipientes adecuados.

### Ejemplo D.4

#### *Solución inyectable*

15 Se disolvieron 1,8 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 0,2 gramos de 4-hidroxibenzoato de propilo en aproximadamente 0,5 l de agua en ebullición para inyección. Después de enfriar a aproximadamente 50°C se añadieron con agitación 4 gramos de ácido láctico, 0,05 gramos de propilenglicol y 4 gramos del i.a. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se complementó con agua para inyección en cantidad suficiente para 1 l, proporcionando una solución que comprendía 4 mg/ml de i.a. La solución se esterilizó por filtración y se introdujo en recipientes esterilizados.

25

30

35

40

45

50

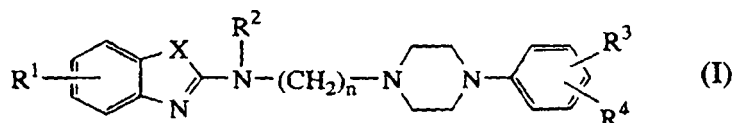
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que tiene la fórmula



una forma de N-óxido, una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable o una forma de isómero estereoquímico del mismo, en la cual:

X es O o S;

n es 2, 3, 4 ó 5;

R¹ es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo;

R² es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-6</sub> o fenil-carbonilo;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientes entre hidrógeno, halo, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, mono- o di-(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilo; o

R³ o R⁴ pueden ser tomados también conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-, **caracterizado** porque el compuesto tiene al menos un halo que es un isótopo radioactivo de yodo, bromo o flúor o tiene al menos un átomo de C¹¹ o un átomo de tritio.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 2, 3 ó 4.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que X es S y R² es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o fenil-alquilo C<sub>1-6</sub>.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el R² y R³ son hidrógeno y R⁴ es cloro.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que compuesto es:

N-[2-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]etil]-2-benzotiazolamina;

N-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-2-benzotiazolamina;

N-[2-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]etil]-2-benzotiazolamina;

N-[2-[4-(4-bromofenil)-1-piperazinil]etil]-2-benzotiazolamina;

un N-óxido, una forma estereoisómera o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un procedimiento para marcar un receptor de dopamina D<sub>4</sub>, que comprende las etapas de

a) radiomarcado un compuesto según la Fórmula (I), una forma de N-óxido, una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable o una forma de isómero estereoquímico del mismo, en la cual

X es O o S;

n es 2, 3, 4 ó 5;

R¹ es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub> o halo;

R² es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-6</sub> o fenil-carbonilo;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientes entre hidrógeno, halo, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, mono- o di-(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilo; o

R³ y R⁴ pueden ser tomados también conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-,

b) administrar dicho compuesto radiomarcado a un material biológico *in vitro*,

c) detectar las emisiones del compuesto radiomarcado.