

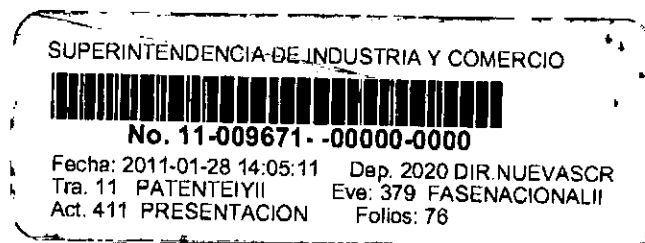
**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones



**11-9671**  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**



21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO \_\_\_\_\_

DERIVADOS DE BENZOTIOFENO ALKANOL PIPERAZINA Y SU  
USO COMO ANTIDEPRESIVOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE

SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY  
CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.

DOMICILIO

CHINA

74. APODERADO

MAURICIO PINZON PINZON

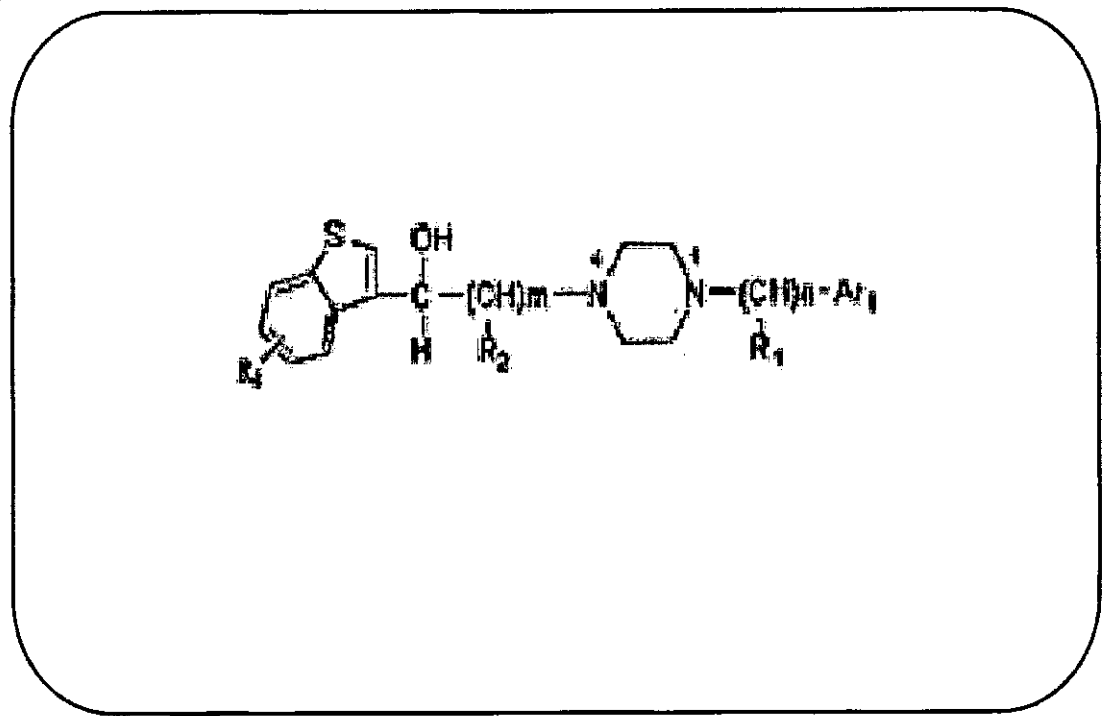
22. BOGOTÁ, D.C., \_\_\_\_\_

| PETI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  | SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO                                                                                                                                                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                          |  | <br>No. 11-009671-00000-0000<br>Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR<br>Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI<br>Act. 411 PRESENTACION Folios: 76 |            |
| FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES<br>PCT<br>ENTRADA EN FASE NACIONAL                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| SOLICITUD DE:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad                                                                                                                                                                                                 |            |
| <input type="checkbox"/> Capítulo I                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  | <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo II                                                                                                                                                                                                        |            |
| <b>2</b><br>SOLICITANTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | <b>IDENTIFICACIÓN</b>                                                                                                                                                                                                                                  |            |
| Nombre: SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY<br>CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.<br>Dirección: 1320 BEIJING WEST ROAD, SHANGHAI 200040, P.R. CHINA<br>276 ZHONGSHAN WEST ROAD, SHIJIAZHUANG, HEBEI 050051, CHINA<br>Nacionalidad o Domicilio: CHINA<br>Lugar de Constitución: CHINA<br>Teléfono: Fax:<br>E-mail: |  | <input type="checkbox"/> C.C. <input type="checkbox"/> NIT<br><input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro<br>Cúal<br>Número                                                                                                            |            |
| <b>3</b><br>REPRESENTANTE O APODERADO                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  | <b>IDENTIFICACIÓN</b>                                                                                                                                                                                                                                  |            |
| Nombre: MAURICIO PINZON PINZON<br>Dirección: CALLE 99 # 1239 PISO 4<br>Teléfono: 6219721 Fax: 6219871<br>E-mail: pinzonpinzon@pinzonpinzon.com                                                                                                                                                                                            |  | <input checked="" type="checkbox"/> C.C. <input type="checkbox"/> NIT<br><input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro<br>Cúal<br>Número 79.145 527 TP 37.230                                                                            |            |
| En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder).                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| <b>4</b><br>INVENTOR (ES)<br>(72)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  | Nombre: JIANQI LI y KAI GAO<br>Dirección: No. 1320 BEIJING WEST ROAD, SHANGHAI 200040, P.R. CHINA<br>Nacionalidad o Domicilio: CHINA                                                                                                                   |            |
| <b>5</b> PCT (86)<br>Solicitud Internacional No. PCT/CN2009/072534 Fecha 30.06.2009<br>Publicación internacional No. WO/2010/000198 Fecha 07.01.2010                                                                                                                                                                                      |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| <b>6</b> Título (54) DERIVADOS DE BENZOTIOFENO ALKANOL PIPERAZINA Y SU USO COMO ANTIDEPRESIVOS                                                                                                                                                                                                                                            |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| <b>7</b> Clasificación internacional (51)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| <b>8</b><br>Prioridad<br><input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                               |  | (33) País de Origen                                                                                                                                                                                                                                    | (32) Fecha |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  | CHINA                                                                                                                                                                                                                                                  | 02.07.2008 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| <b>9</b> Comprobante de pago No. Fecha                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página                                                                                                                                                                                                                                                |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |            |

10 Anexos

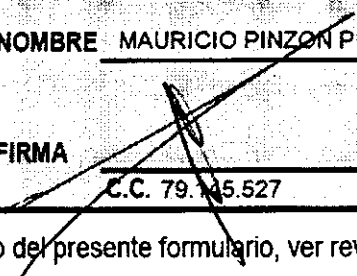
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE MAURICIO PINZON PINZON

FIRMA 

C.C. 79.145.527 TP 37.230

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

- / -



**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 007111**

Bogotá D.C., Enero 26 de 2011 - 14:12:18

RECIBIDO DE : PINZON PINZON & ASOCIADOS ABOGADOS S.A.

NI 830.005.919

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO    |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 131538805 | 26/01/2011 | 160.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                             | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-------------------------|------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SIGNOS DISTINTIVOS | 160.000.00     | 160.000.00   |
|       |                         |                                                      |                | \$160.000.00 |

SON: \*\*CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-009671- -00000-0000**

Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 26 de 2011 - 14:12:18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009671- -00000-0000

Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

NIT : b

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 105,534  
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2010

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE   | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO   |
|---------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|------------|
| PINZON PINZON | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 17164604 | 10/12/2010 | 539,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO                             | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 16 INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TEC | 175,000.00     |
|                                              | TOTAL :                              | \$ 175,000.00  |

SON: CIENTO SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

- / -



**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 008120**

Bogotá D.C., Enero 28 de 2011 - 13:46:21

RECIBIDO DE : PINZON PINZON & ASOCIADOS ABOGADOS S.A.

NI 830.005.919

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|----------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 133162072 | 28/01/2011 | 5.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| ANT. RENTISTICO                                     | CONCEPTO                           | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO      |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------|---------------|-------------------|
| 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 5.000.00      | 5.000.00          |
|                                                     |                                    |               | <b>\$5.000.00</b> |

**SON: \*\*CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-009671- -00000-0000**

Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 28 de 2011 - 13:46:21

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

-/-



**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 007823**

Bogotá D.C., Enero 27 de 2011 - 15:10:52

RECIBIDO DE : PINZON PINZON & ASOCIADOS ABOGADOS S.A.

NI 830.005.919

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO  |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|----------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 133162024 | 27/01/2011 | 4.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT.         | RENTISTICO                              | CONCEPTO                           | VR. UNDITARIO | VR. CONCEPTO |
|---------------|-----------------------------------------|------------------------------------|---------------|--------------|
| 1 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 1.000.00      | 1.000.00     |
|               |                                         |                                    |               | \$1.000.00   |

**SON: \*\*MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-009671-00000-0000**

Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 27 de 2011 - 15:10:53

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

- / -



**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 007822**

Bogotá D.C., Enero 27 de 2011 - 15:10:52

RECIBIDO DE : PINZON PINZON & ASOCIADOS ABOGADOS S.A.

NI 830.005.919

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|----------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 133162024 | 27/01/2011 | 4.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO                                          | CONCEPTO                           | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|---------------|--------------|
| 1     | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 1.000.00      | 1.000.00     |
|       |                                                     |                                    |               | \$1.000.00   |

**SON: \*\*MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-009671- -00000-0000**

Fecha: 2011-01-28 14:05:11    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
 Tra. 11 PATENTEIYII    Eva: 379 FASENACIONALII  
 Act. 411 PRESENTACION    Folios: 76

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 27 de 2011 - 15:10:53

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**NIT : 800.176.089-2**

- / -



**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 007821**

Bogotá D.C., Enero 27 de 2011 - 15:10:52

RECIBIDO DE : PINZON PINZON & ASOCIADOS ABOGADOS S.A.

NI 830.005.919

**\*\*\* Soporte del Pago \*\*\***

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|----------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 133162024 | 27/01/2011 | 4.000.00 |

**\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\***

| CANT. | RENTISTICO                                          | CONCEPTO                           | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO      |
|-------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|-------------------|
| 1     | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 1.000.00       | 1.000.00          |
|       |                                                     |                                    |                | <b>\$1.000.00</b> |

**SON: \*\*MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-009671- -00000-0000**

Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [Info@sic.gov.co](mailto:Info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 27 de 2011 - 15:10:53

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

-/-



**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 007820**

Bogotá D.C., Enero 27 de 2011 - 15:10:52

RECIBIDO DE : PINZON PINZON & ASOCIADOS ABOGADOS S.A.

NI 830.005.919

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|----------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 133162024 | 27/01/2011 | 4.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO                                          | CONCEPTO                           | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|---------------|--------------|
| 1     | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 1.000.00      | 1.000.00     |
|       |                                                     |                                    |               | \$1.000.00   |

**SON: \*\*MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-009671- -00000-0000**

Fecha: 2011-01-28 14:05:11  
Tra. 11 PATENTE IYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 379 FASENACIONALII  
Folios: 76

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 27 de 2011 - 15:10:53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009671- -00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

MIT : 8001760

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 105,538  
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2010

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE   | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO  |
|---------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|-----------|
| PINZON PINZON | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 17169396 | 10/12/2010 | 52,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO     |
|-------|-------------|--------------------------------|--------------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 21 CERTIFICACIONES |
|       |             |                                | 13,000.00          |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 13,000.00       |

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009671.-00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Follos: 76

411 : 36

RECIBO OFICIAL DE CASH : 10 - 101,338  
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE   | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO  |
|---------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| PINZON PINZON | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 17149504  | 29/11/2010 | 13,000.00 |
| PINZON PINZON | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 130859120 | 29/11/2010 | 13,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. PENTISTADO                             | CONCEPTO           | TOTAL CONCEPTO |
|----------------------------------------------|--------------------|----------------|
| 1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 21 CERTIFICACIONES | 13,000.00      |
| TOTAL :                                      |                    | 13,000.00      |

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 900171000.2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 105,535  
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009671- -00000-0000

Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE   | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO   |
|---------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|------------|
| PINZON PINZON | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 17164604 | 10/12/2010 | 539,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO                             | CONCEPTO           | TOTAL CONCEPTO |
|----------------------------------------------|--------------------|----------------|
| 1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 21 CERTIFICACIONES | 13,000.00      |
| TOTAL :                                      |                    | \$ 13,000.00   |

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009671- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 105,537  
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2010

Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE   | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO  |
|---------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|-----------|
| PINZON PINZON | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 17169386 | 10/12/2010 | 52,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO     |
|-------|-------------|--------------------------------|--------------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 21 CERTIFICACIONES |
|       |             |                                | 13,000.00          |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 13,000.00       |

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001766

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 105,533

FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2010



No. 11-009671- -00000-0000

Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE   | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO   |
|---------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|------------|
| PINZON PINZON | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 17164604 | 10/12/2010 | 539,000.00 |

## \*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I    |                |
| 16    |             | INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TEC | 175,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 175,000.00  |

SON: CIENTO SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

----- **TRADUCCIÓN OFICIAL No. 11-0124** -----

*-de un documento escrito en inglés, realizado por traductor oficial con sello otorgado mediante Resoluciones Nos. 2755/68 y 01144/97 del Ministerio de Justicia de Colombia.-----*

**DERIVADOS DE BENZOTIOFENO ALKANOL PIPERAZINA Y SU USO COMO  
ANTIDEPRESIVOS**

**Campo de Invención**

La presente invención se relaciona con los derivados de benzotiofeno alkanol piperazina y su uso como antidepresivos de amplio espectro.

**Antecedentes de la Invención**

La depresión es un síndrome caracterizado por un bajo estado de ánimo significativo y de larga duración, el cual se manifiesta principalmente como un desorden afectivo. Los síntomas incluyen un estado de ánimo bajo, poca habla, pensamientos y locomoción lentos e incluso, intento de suicidio.

La depresión como una enfermedad mental crónica, se ha convertido en un serio problema que afecta al servicio de salud en China, dado su largo tratamientos, lenta mejoría y alta probabilidad de recaída, discapacidad y suicidio. De acuerdo al documento "World Health Reports" publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión se ha convertido en la cuarta enfermedad a nivel mundial, y se espera que la misma pueda llegar a convertirse en la segunda enfermedad más recurrente después de la enfermedad cardiaca para el año 2020, y por tanto, convertirse en un serio problema para la salud de toda la humanidad.

Actualmente, el mecanismo de acción de los antidepresivos no ha podido ser demostrado con claridad. Los medicamentos que tienen un efecto real, actúan de

manera sustancial sobre las sinapsis de las terminaciones nerviosas y ejercen sus efectos curativos mediante el ajuste del nivel de los neurotransmisores en el espacio sináptico. El estudio bioquímico sobre la etiología indicó que la depresión se relaciona principalmente con cinco tipo de neurotransmisores, a saber; central 5-hidroxitriptamina (5-HT) inhibidores de recaptación (SSRIs), noradrenalina (NA) inhibidores de recaptación (NRIs), noradrenérgicos e inhibidores de recaptación específicos 5-HT (NDRIs), inhibidores de recaptación 5-HT y NA (SNRIs), estimulantes de re-absorción 5-HT, y similares.

Existen dos tendencias mundiales referentes a los estudios sobre antidepresivos:

Uno es volver a desarrollar los medicamentos existentes. Ésta tendencia incluye: 1) mayor desarrollo frente a nuevos usos de medicamentos existentes, y 2) cambio en la dosificación de los medicamentos existentes.

Otra tendencia consiste en el avance del desarrollo de nuevos productos, a saber, desarrollar antidepresivos novedosos con mejores efectos antidepresivos, acción más veloz y mayores condiciones de seguridad que aquellos medicamentos disponibles en el mercado. Esto se realizaría mediante la investigación y búsqueda de un nuevo tipo de compuesto estructural, el cual actuaría sobre un nuevo campo o sobre múltiples campos de acción.

En la patente china No. 2006100135485, se describió un compuesto de benzo(b)tiofeno, modificado con una fenilpiperazina para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, su aplicabilidad es muy limitada en la práctica, puesto no hay disponibilidad de datos farmacológicos acerca del efecto antidepresivo in vitro e in vivo.

A la fecha, los antidepresivos existentes todavía no pueden cumplir con las exigencias que demanda el tratamiento. Las investigaciones sobre inhibidores de recaptación triple selectivos continúan ganando atención, y se espera que solucionen el efecto de histéresis de los antidepresivos actualmente disponibles, al igual que se mejore la efectividad, se incremente la seguridad, etc. Los inhibidores de recaptación triple selectivos, conocidos como antidepresivos de "amplio espectro", son compuestos capaces de seleccionar simultáneamente, la inhibición de tres tipo de transmisores

monoamínicos 5-HT, NA y DA, los cuales son cercanamente relacionados con la depresión.

Los estudios sobre los inhibidores de recaptación triple selectivos de 5- HT, NA y DA, basados en inhibidores de de recaptación duales, se han convertido en el centro de atención de las investigaciones sobre antidepresivos actuales, los cuales tendrán más ventajas en su campo de acción y en su efectividad.

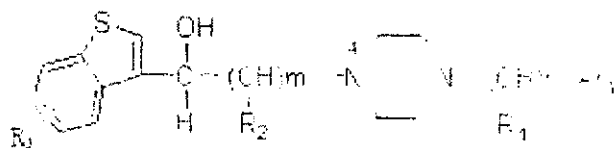
Los novedosos inhibidores de recaptación triple selectivos todavía se encuentran en etapa de investigación. Por ejemplo, el inhibidor de recaptación triple selectivo DOV-216303 desarrollado por GlaxoSmithKline y NeuroSearch Inc., se encuentran en la fase II de una prueba clínica sobre antidepresivos. Éstos inhibidores de recaptación triple selectivos de transmisores monoamínicos, poseen ventajas por su alta efectividad y rápida acción, y se están convirtiendo en puntos clave en el campo de los antidepresivos. La investigación y desarrollo de los antidepresivos aún se encuentra en su etapa preliminar, especialmente en la investigación de novedosos antidepresivos de triple acción que actúan sobre 5-HT, NA y DA, los cuales atraerán mayor atención con el tiempo.

### **Descripción de la Invención**

Uno de los objetivos de la presente invención, es el de proveer un tipo de derivado de benzotiofeno alkanol piperazina, para contrarrestar los defectos de los antidepresivos existentes en el mercado, a saber; baja acción, baja efectividad, efectos secundarios y condiciones de seguridad bajas, etc., y en consecuencia, reunir los requerimientos del tratamiento de la depresión.

Otro de los objetivos de la presente invención, es el de proveer el uso del derivado anteriormente mencionado, como un antidepresivo novedoso.

El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina mencionado en la presente invención, es un compuesto de la formula (1)



(1)

O una sal farmacéuticamente aceptable, como resultado,

Donde la sal farmacéuticamente aceptable resultante es una sal de cloruro, una sal de bromhidrato, una sal sulfatada, una sal de acetato trifluorico o una sal de metanosulfonato, la sal farmacéuticamente aceptable preferida es una sal clorhidrato de, una sal bromhidrato, y la sal farmacéuticamente aceptada puede contener de 0.5 a 3 moléculas de agua cristalina;

Donde,

Ar<sub>1</sub> representa:



O

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan individualmente hidrogeno; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo; C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub> aro alicilico; fenil; o fenil sustituido por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> grupos alkoxi o halo;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan individualmente hidrogeno; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, fenil; o o fenil sustituido por uno hasta cuatro sustituyentes independientes seleccionados de un grupo conformado por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> grupos alkoxi, oxhidrilo, amino o halo; un aro de 5- miembros o 6 - miembros conteniendo N o O; oxhidrilo; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alkoxi; amino; amino

sustituido por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> haloalquilo; halo; ácido carboxílico; Ester ácido carboxílico; nitro o acetonitrilo;

X representa C o N;

Y representa C o N;

m es 1,2 o 3, y

n es 1,2 o 3.

R<sub>3</sub> preferido es hidrogeno; C<sub>1</sub> – C<sub>2</sub> alquilo; oxhidrilo; metoxi; etoxi; amino sustituido por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> halo alquilo; átomo de flúor; fenil; o fenil sustituido por fenil sustituido por uno hasta cuatro substitutos seleccionados independientemente de grupos consistentes de C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alkoxi, oxhidrilo, amino o halo; el R<sub>3</sub> de preferencia es C<sub>1</sub>- C<sub>2</sub> alquilo o átomos de flúor.

Los carbonos asimétricos en la estructura del compuesto son átomos de carbono achirales o átomos de carbono chirales con configuración R o S.

El compuesto preferido incluye:

VII-1 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,

VII-2 N<sup>1</sup>-bezhydryl-N<sup>4</sup>-[2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,

VII-3 N<sup>1</sup>-(p-cholorobencilo)-N<sup>4</sup>-[2-hidroxy-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,

VII-4 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina (tero isómero),

VII-5 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina (eritro isómero),

VII-6 N<sup>1</sup>-p-aminobencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,

VII-7 N<sup>1</sup>-p-metoxibencilo-N<sup>4</sup>[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,

VII-8 N<sup>1</sup>-p-etoxibencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] etilo piperazina,

- VII-9 N<sup>1</sup>-(p-hidroxibencilo-N4-[1-metil-2-hidroxi-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] etilo piperazina,
- VII-10 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-11 N<sup>1</sup>-cinnamil-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-12 N<sup>1</sup>-α-fenetilo-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-13 N<sup>1</sup>-p-metoxilbencilo)-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina
- VII-14 N<sup>1</sup>-bencidrilol-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina
- VII-15 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodifenilometoxil)etil-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina
- VII-16 N<sup>1</sup>-bencilo-n4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina
- VII-17 N<sup>1</sup>-cinnamil-N4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina
- VII-18 N<sup>1</sup>-benzhydrilo-N4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina
- VII-19 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodifenilometoxi)ethynil-N4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-20 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina
- VII-21 N<sup>1</sup>-α-fenetilo-N4-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-22 N<sup>1</sup>-(p-chlorobenxyl)-N4-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-23 N<sup>1</sup>-(p-metrhoxylbencilo)-N4-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-24 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,
- VII-25 N<sup>1</sup>-α-fenetilo-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,
- VII-26 N<sup>1</sup>-p-nitrobencilo-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,
- VII-27 N<sup>1</sup>-p-aminobencilo-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,

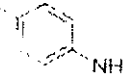
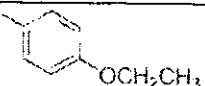
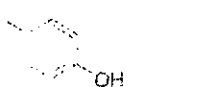
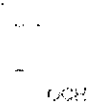
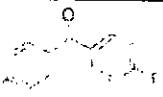
- VII-28 N<sup>1</sup>-cinnamil-N4-[4-hidroxi-4(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,
- VII-29 N<sup>1</sup>-bencidriilo-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,
- VII-30 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodifenilmetoxilo)éter-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,
- VII-31 N<sup>1</sup>-(p-metoxilonnamil)-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-32 N<sup>1</sup>-p-aminocinnamil-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-33 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodfhenylmetoxi)etil-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-34 N<sup>1</sup>-(4,4'-dihidroxi-diphenilometoxi)ethyl-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-35 N<sup>1</sup>-p-nitrocinnamil-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-36 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(5-metoxilo de benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-37 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(5-metoxilo de benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-38 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(6-aminobenzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-39 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(6-chlorobenzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-40 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(6-metilaminobenzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-41 N<sup>1</sup>-(β-pyridinemetil)-N4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-42 N<sup>1</sup>-(4-morpholinebencilo)-N4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-43 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[2-cyclopentylmetil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

22

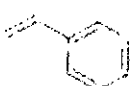
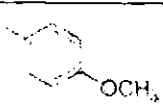
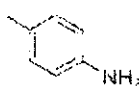
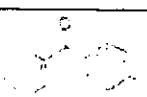
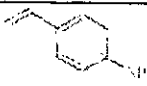
El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina preferido es VII-10, a saber: N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-{3/hidroxy-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl) propil}piperazina.

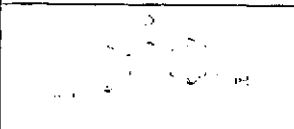
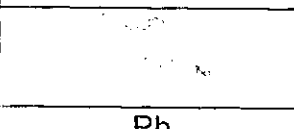
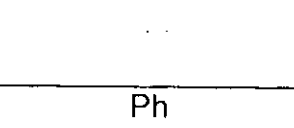
Las estructuras se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

| No.    | Ar <sub>1</sub>                                                                     | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>4</sub> | X | Y | n | m |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|---|---|---|---|
| VII-1  | Ph                                                                                  | H               | H               | H              | C | C | 1 | 1 |
| VII-2  | Ph                                                                                  | Ph              | H               | H              | C | C | 1 | 1 |
| VII-3  |    | H               | H               | H              | C | C | 1 | 1 |
| VII-4  | Ph                                                                                  | H               | CH <sub>3</sub> | H              | C | C | 1 | 1 |
| VII-5  | Ph                                                                                  | H               | CH <sub>3</sub> | H              | C | C | 1 | 1 |
| VII-6  |    | H               | CH <sub>3</sub> | H              | C | C | 1 | 1 |
| VII-7  |  | H               | CH <sub>3</sub> | H              | C | C | 1 | 1 |
| VII-8  |  | H               | CH <sub>3</sub> | H              | C | C | 1 | 1 |
| VII-9  |  | H               | CH <sub>3</sub> | H              | C | C | 1 | 1 |
| VII-10 | Ph                                                                                  | H               | H               | H              | C | C | 1 | 2 |
| VII-11 | Ph                                                                                  | H               | H               | H              | C | C | 1 | 2 |
| VII-12 | Ph                                                                                  | CH <sub>3</sub> | H               | H              | C | C | 1 | 2 |
| VII-13 |  | H               | H               | H              | C | C | 1 | 2 |
| VII-14 | Ph                                                                                  | Ph              | H               | H              | C | C | 1 | 2 |
| VII-15 |  | H               | H               | H              | C | C | 2 | 2 |

23

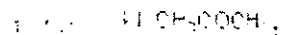
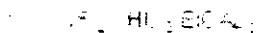
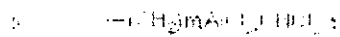
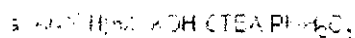
|        |                                                                                     |                 |                               |   |   |   |   |   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------|---|---|---|---|---|
| VII-16 | Ph                                                                                  | H               | CH <sub>3</sub>               | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-17 |    | H               | CH <sub>3</sub>               | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-18 | Ph                                                                                  | Ph              | CH <sub>3</sub>               | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-19 |    | H               | CH <sub>3</sub>               | H | C | C | 2 | 2 |
| VII-20 | Ph                                                                                  | H               | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H | C | C | 1 | 1 |
| VII-21 | Ph                                                                                  | CH <sub>3</sub> | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-22 |    | H               | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-23 |    | H               | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-24 | Ph                                                                                  | H               | H                             | H | C | C | 1 | 3 |
| VII-25 | Ph                                                                                  | CH <sub>3</sub> | H                             | H | C | C | 1 | 3 |
| VII-26 |  | H               | H                             | H | C | C | 1 | 3 |
| VII-27 |  | H               | H                             | H | C | C | 1 | 3 |
| VII-28 |  | H               | H                             | H | C | C | 1 | 3 |
| VII-29 | Ph                                                                                  | Ph              | H                             | H | C | C | 1 | 3 |
| VII-30 |  | H               | H                             | H | C | C | 2 | 3 |
| VII-31 |                                                                                     | H               | H                             | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-32 |  | H               | H                             | H | C | C | 1 | 2 |

|        |                                                                                    |   |                 |                   |   |   |   |   |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------|-------------------|---|---|---|---|
| VII-33 |   | H | H               | H                 | C | C | 1 | 2 |
| VII-34 |   | H | H               | H                 | C | C | 1 | 2 |
| VII-35 |   | H | H               | H                 | C | C | 1 | 2 |
| VII-36 | Ph                                                                                 | H | H               | CH <sub>3</sub>   | C | C | 1 | 2 |
| VII-37 | Ph                                                                                 | H | H               | OCH <sub>3</sub>  | C | C | 1 | 2 |
| VII-38 | Ph                                                                                 | H | H               | NH <sub>2</sub>   | C | C | 1 | 2 |
| VII-39 | Ph                                                                                 | H | H               | Cl                | C | C | 1 | 2 |
| VII-40 | Ph                                                                                 | H | H               | NHCH <sub>3</sub> | C | C | 1 | 2 |
| VII-41 |   | H | CH <sub>3</sub> | H                 | N | C | 1 | 2 |
| VII-42 |  | H | CH <sub>3</sub> | H                 | C | C | 1 | 2 |
| VII-43 | Ph                                                                                 | H |                 | H                 | C | C | 1 | 2 |

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados mediante el siguiente método:

Durante el  
proceso:

anterior



La síntesis de los derivados de benzotiofeno alkanol piperazina mencionados, se comienza desde la piperazina (1). En primer lugar, se realiza una reacción de sustitución nucleofílica con un arilalkano halogenado correspondiente, con el fin de obtener un compuesto N-monoalquilo (II). Esta reacción se lleva a cabo en una condición de fase de transferencia catalítica y en un medio de reacción de benzono/agua. La N-monoalquilatación de la piperazina puede llevarse a cabo bajo la acción de KOH, y el resultado puede ser de hasta un 86%.

El compuesto (III) se reacciona con el ácido clorhídrico correspondiente para llevar a cabo la reacción Friedel-Crafts, con el fin de obtener benzotiofeno alkanone (IV). Esta reacción se realiza en un solvente de cloroformo a temperatura ambiente, utilizando como catalizar cloruro de aluminio anhidrido, con un resultado de alrededor del 60%.

El compuesto (IV) es tratado con bromo para obtener benzotiofeno alkanone halogenado (V). Esta reacción se realiza bajo calor con el fin de obtener un reflujo, utilizando  $\text{CuBr}_2$  como agente brominador y una solución obtenida de la mezcla de cloroformo y etil acetato como solvente, y el resultado es de alrededor de un 75%.

El compuesto (II) puede ser reaccionado con el compuesto (V) para conducir a una reacción  $\text{N}^4$ -alkilación con el fin de obtener el compuesto de benzotiofeno alkanone piperazina (VI). La reacción es realizada mediante el reflujo por un periodo de 8- 24 horas utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$  como sistema de reacción para obtener un

resultado del 80%. Mediante el seguimiento de los anteriores pasos, se puede obtener un intermedio principal (VI) para la preparación del compuesto deseado (VII).

El compuesto (VI) se reacciona con  $\text{NaBH}_4$  en metanol, a temperatura ambiente por un periodo de 0.5- 2 horas con el fin de reducir el grupo carbonilo, para así obtener los compuestos de benzotiofeno alkanol piperazina correspondientes (VII). Mediante el seguimiento de los anteriores pasos, se pueden obtener los compuestos VII-I a VII- 43 deseados.

Los compuestos haloarilalkano, benzotiofeno y sustitutos del benzotiofeno (III) y el ácido chloridico alquil en a, b y c se encuentran disponibles a nivel comercial, el ácido chloridico alquilo también puede obtenerse del ácido alkanoico y el cloruro sulfoxico mediante el método de sintetización convencional.

Los derivados del benzotiofeno alkanol piperazina mencionados, tienen un efecto inhibitorio triple de recaptación de 5-HT, NA y DA, y pueden utilizarse en la preparación de antidepresivos.

Los derivados de benzotiofeno alkanol piperazina en la presente invención pueden ser administrados a pacientes que necesiten tales en la forma de composición mediante vía oral, inyección o similares.

La mencionada composición incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de los indicados derivados de benzotiofeno alkanol piperazina y su medio de administración farmacéutico.

El mencionado medio de administración es referido como un medio de administración convencional en el campo farmacéutico, por ejemplo diluentes, excipientes como el agua; adhesivos como los derivados de la celulosa, gelatina, polivinilpirrolidonio; llenantes como el almidon Y similares; agentes desintegrantes como el calcio carbonatado, sodio bicarbonatado; adicionalmente, otros adyuvantes tales como un agente saborizante y endulzantes pueden adicionarse a la composición.

Para la administración oral, pueden formularse en preparaciones sólidas convencionales tales como pastillas, polvo o cápsulas; para su administración vía inyección, puede formularse en una solución inyectable.

Varias preparaciones de la composición de acuerdo a la presente invención, pueden ser preparadas mediante el uso de métodos convencionales en el campo médico, donde el contenido del ingrediente activo es del 0.1% hasta el 99.5% (por peso).

La cantidad administrada en la presente invención varía de acuerdo a la vía de administración, edad y peso del paciente, tipo y severidad de la enfermedad siendo tratada, y similares, y la dosis diaria es de 5- 30 mg/kg de peso corporal (oral) o 1-10 mg/kg de peso corporal (inyección). Los derivados de la presente invención mostraron antagonismo contra la depresión en experimentos con animales.

El inventor descubrió que las estructuras de los compuestos de la presente invención se caracterizan por cuanto la posición N<sup>1</sup> de la piperazina se conecta con el aro fenil vía 1-3 átomos de carbono, la estructura que no solo difiere de los tipos estructurales de los compuestos reportados en anteriores publicaciones de patentes, pero además tiene un efecto inhibitorio triple de recaptación de 5-HT, NA, DA y la actividad antidepresiva in vivo. En comparación a los antidepresivos utilizados clínicamente, como la desipramina, fluoxetina, venlafaxina y similares, los mencionados derivados de benzotiofeno alkanol piperazina de la presente invención pueden tener un campo de aplicación más amplio, mejores efectos y menores efectos secundarios y tóxicos.

### **Modelos específicos para llevar a cabo la invención**

#### **Método General I: síntesis de N- aralkilpiperazina (II) clorhidrato**

Se adicionaron a 18 mL de agua, hexahidrato de piperazina (350mmol, de la estación de reagentes químicos de Shanghai), KOH sólido (100mmol) y CTAB (Bromuro de hexadeciltrimetilamonio, 1mmol), seguidamente se calentaron y disolvieron. Se adicionó a cuenta gotas 140 ml de la solución de cloruro de aralquilo (100mmol, disponible a nivel comercial) en benceno, a una temperatura de 70°C. Una vez

adicionado, el reactante fue sometido a reflujo durante 3 horas, permitiéndole asentarse y la fase orgánica fue lavada con 50ml de agua y 50ml de solución saturada de NaCl, respectivamente, luego secado con  $\text{MgSO}_4$  y filtrado. El solvente fue evaporado hasta su sequedad bajo un vacío y el concentrado fue luego disuelto en 50ml de alcohol absoluto y ajustado a un pH de 3 mediante el goteo de solución de  $\text{HCl}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ . Después se precipitó un sólido, el cual fue filtrado y secado. Se obtuvo N-araquilo piperazina hidroclorehidrica mediante la recristalización con etanol. El rendimiento fue de 75-86%.

### Método General 2

El compuesto de alkanoyl clorhídrico (28.4mmol) en la ruta sintética b fue disuelto en cloroformo (30ml) y se adicionaron  $\text{AlCl}_3$  (30.8mmol). El reactante fue revuelto por una hora a temperatura ambiente,  $\text{AlCl}_3$  fue disuelto gradualmente y el color de la solución se tornó de oscuro a café claro. La temperatura fue controlada por debajo de  $10^\circ\text{C}$ . A la mezcla se adicionaron gradualmente 10ml de la solución de benzotiofeno (23.7mmol) en cloroformo, mediante goteo. Seguido, el reactante fue calentado naturalmente a temperatura ambiente y revuelto por 1 hora. El color de la solución de reacción se tornó de oscuro a café. La solución de reacción fue vertida a una mezcla de ácido hidroclorehidrico (20ml/ hielo picado(50g) bajo un mezclador, y el color de la fase orgánica se tornó de claro amarillento a amarillo. La fase orgánica fue separada, lavada con agua (20mlx3) hasta que la fase acuosa se tornó neutra y se secó con  $\text{NaSO}_4$  anhidrico al día siguiente. El desecante fue filtrado y el residuo lavado con una pequeña cantidad de cloroformo. Seguido, el solvente del filtrado fue evaporado y la sustancia oleosa amarilla clara fue obtenida. El producto oleoso amarillo claro fue separado mediante cromatografía de columna (acetato de etilo, éter de petróleo=1:400-1:60), se permitió se asentamiento y su solidificación. El rendimiento fue de 75-85%.

### Método General 3

El benzotiofeno alkanol (21mmol) fue disuelto en acetato de etilo (50ml) y cloroformo (50ml), luego se adicionó  $\text{CuBr}_2$  (40.2mmol). La reacción se realizó mediante reflujo durante un periodo de 3 horas. EL  $\text{CuBr}$  producido fue filtrado. El filtrado fue lavado con

agua (20mlx3) y secado con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidrico al dia siguiente. El desecante fue filtrado y el residuo lavado con una pequeña cantidad de acetato de etilo. El solvente del filtrado fue evaporado. Su obtuvo un cristalino solido amarillo claro mediante la recrystalización con etanol. El rendimiento fue de 75%.

**Método General 4: síntesis de  $\text{N}^1$ -aralkyl- $\text{N}^4$ -benzotiofeno formyl alquilo piperazina (VI) hidroclorhidrica.**

Se coloco N- aralkyl piperazina (II) hidroclorhidrica (10mmol), bromobenzotiofeno alkanone (V) (12mmol), y yoduro de potasio (1mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (35mmol) en acetona (50ml) para reaccionar bajo un mezclador a  $50^\circ\text{C}$  durante 8 horas. Después del filtrado, el solvente fue evaporado hasta su secado bajo un vacio. Se adicionaron 50ml de agua. El reactante fue extraido con eTOAc (100mlx3). Las capas de éster fueron sacadas y lavadas con 20ml de agua y 30ml de NaCl saturada, sucesivamente, y secadas con  $\text{MgSO}_4$ . Después de la filtración, el solvente fue evaporado. El concentrado fue disuelto mediante la adición de 30ml de etanol y ajustado a un pH de 2 con  $\text{HCl}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (5N). El precipitado solido fue filtrado y recrystalizado con etanol/agua o metanol para dar una sal hidroclorhidrica del compuesto (VI).

**Método General 5: síntesis de  $\text{N}^1$ -aralkyl- $\text{N}^4$ -benzotiofeno alkanol piperazina (VII) hidroclorhidrica.**

$\text{N}^1$ -aralkyl- $\text{N}^4$ -benzotiofeno formyl alquilo piperazina (VI) hidroclorhidrica (VI) (3.5mmol) fue colocado en 60ml de metanol y  $\text{NaBH}_4$  (14mmol) fue adicionado en porciones. El reactante fue mezclado por una hora a temperatura ambiente. Después de removerse el metanol mediante evaporación por vacio, se adicionaron 20ml de agua y la reacción fue extraída con EtOAc (40mlx3). Las capas de ester fueron sacadas y lavadas con 20ml de solución de NaCl saturada, y secadas con  $\text{MgSO}_4$ . Después de la filtración, el solvente fue evaporado, el residuo disuelto en 20ml de etanol y ajustado a un pH de 2 con  $\text{HCl}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ . Un solido fue precipitado y filtrado. La sal hidroclorhidrica del producto (VII) fue obtenida mediante recrystalización con etanol/agua. Si el producto era una mezcla de isómeros treo-formo y eritro-formo, el correspondiente treo-formo y

eritro-formo de los compuestos podría obtenerse mediante separación a través de una columna de alumina neutra.

### EJEMPLO 1

VII -1 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de etilo piperazina.

4.2g of N<sup>1</sup>-fenilo-N<sup>4</sup>-[2-carbonilo-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de etilo piperazina (12 mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-bencilopiperazina (20mmol) y 3-(2-cloracetil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo con el método general 4. Seguidamente, se realizo una reducción de carbonilo de acuerdo con los lineamientos del método general 5. Se obtuvieron 3.2g de producto con un rendimiento del 75.7% m.p=267.8-269.4°C(dec).

MS(m/z): 353.2[M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 1.81(d, J=7.6Hz, 1H, Ar-H), 7.70(dd, J=1.6, 6.8Hz, 1H, Ar-H), 7.28-7.32(m, 4H, Ar-H), 7.24-7.28(m, 3H, Ar-H), 7.22(s, 1H, tiofeno), 4.60(d, J=10Hz, 1H, >CH-OH), 3.54(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-Ph), 2.75-2.78(m, 2H, CH<sub>2</sub>) 2.52-2.74(m, 8H, piperazina).

### Ejemplo 2

VII-2 N<sup>1</sup>-becidrilo-N<sup>4</sup>-[2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de piperazina.

3.8g of N<sup>1</sup>-bencidrilo-N<sup>4</sup>-[2-carbonilo-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de piperazina (9mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-bencilopiperazina (20mmol) and 3-(2-chloracetyl)-benzo (b) tiofeno(20mmol) de acuerdo con el método general 4. Seguidamente, se realizo una reducción de carbonilo de acuerdo con los lineamientos del método general 5. Se obtuvieron 3.1g de producto con un rendimiento del 80.5%. m.p=278.0-279.8°C(dec).

MS(m/z): 429.1[M+1]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.78-7.87 (m, 4H, Ar-H), 7.28-7.45(m, 10H, Ar-H), 7.22(s, 1H, tiofeno), 4.60(d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ), 5.07(m, 1H,  $-\text{CH}-\text{Ph}_2$ ), 2.75-2.78(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) 2.50-3.50(m, 8H, piperazina).

### EJEMPLO 3

VII-3  $\text{N}^1$ -(p-chlorobencilo)- $\text{N}^4$ -[2-hidroxy-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de etilo piperazina,

5.0g of  $\text{N}^1$ -p-chlorobencilo- $\text{N}^4$ -[2-carbonilo-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de etilo piperazina (13mmol) fue sintetizado usando  $\text{N}^1$ -p-clorobencilopiperazina (20mmol) and 3-(2-chloracetyl)-benzo[b]tiofeno (20mmol) de acuerdo con el método general 4. Seguidamente, se realizo una reducción de carbonilo de acuerdo con los lineamientos del método general 5. Se obtuvieron 4.6g de producto, m.p.=250.1-252.3°C(dec).

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.78-7.87 (m, 4H, Ar-H), 7.28-7.45(m, 10H, Ar-H), 7.22(s, 1H, tiofeno), 4.60(d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ), 5.07(m, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{Ph}$ ), 2.75-2.78(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) 2.50-3.50(m, 8H, piperazina).

### EJEMPLO 4

VII-4  $\text{N}^1$ -bencilo- $\text{N}^4$ -[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina (tereo isómero),

4.37g of  $\text{N}^1$ -fenilo- $\text{N}^4$ -[1-metil-2-carbonilo-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de etilo piperazina (10mmol) fue sintetizado usando  $\text{N}^1$ -bencilopiperazina (20mmol) and 3-(2-bromopropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo con el método general 4. Seguidamente, se realizo una reducción de carbonilo de acuerdo con los lineamientos del método general 5. Se obtuvieron 1.2g de producto con un rendimiento mediante separación vía una cromatografía de columna.

m.p.=268.0-270.4°C (dec).

MS(m/z): 367.2[M+1]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.28-7.81 (m, 5H, Ar-H), 7.24-7.28(m, 4H, Ar-H), 7.22(s, 1H, tiofeno), 4.60(m,  $J=10\text{Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ), 3.54(m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{Ph}$ ), 2.75-2.78(m, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ) 2.52-2.74(m, 8H, piperazina), 0.93(d, 3H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

### EJEMPLO 5

VII-5  $\text{N}^1$ -bencilo- $\text{N}^4$ -[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina (eritro isómero),

4.37g of  $\text{N}^1$ -fenilo- $\text{N}^4$ -[1-metil-2-carbonilo-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de etilo piperazina (10mmol) fue sintetizado usando  $\text{N}^1$ -bencilo piperazina (20mmol) and 3-(2-bromopropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo con el método general 4. Seguidamente, se realizo una reducción de carbonilo de acuerdo con los lineamientos del método general 5. Se obtuvieron 1.95g de producto con un rendimiento mediante separación vía una cromatografía de columna. m.p=220.7-222.0°C(dec).

MS(m/z): 367.1[M+1] $^+$

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.28-7.79 (m, 5H, Ar-H), 7.24-7.28(m, 4H, Ar-H), 7.17(s, 1H, tiofeno), 5.14(m, 1H,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ), 3.53(m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{Ph}$ ), 2.82-2.86(m, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ) 2.52-2.74(m, 8H, piperazina), 1.08(d, 3H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

### EJEMPLO 6

VII-6  $\text{N}^1$ -p-aminobencilo- $\text{N}^4$ -[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] etilo piperazina,

4.2g of  $\text{N}^1$ -p-aminofenilo- $\text{N}^4$ -[1-metil-2-carbonilo-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de etilo piperazina (11mmol) fue sintetizado usando  $\text{N}^1$ -p-aminobencilo piperazina (20mmol) de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 3.2g de producto con un rendimiento del 76.2%, m.p=255.7-257.4°C(dec).

MS(m/z): 382.2[M+1] $^+$

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.28-7.81 (m, 4H, Ar-H), 7.24-7.28(m, 4H, Ar-H), 7.22(s, 1H, tiofeno), 4.60(m, J=10Hz, 1H,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ), 4.0(m, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 3.54(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 2.75-2.78(m, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 2.52-2.74(m, 8H, piperazina), 0.93(d, 3H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

### EJEMPLO 7

VII-7  $\text{N}^1$ -p-metoxibencilo- $\text{N}^4$ [1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de etilo piperazina

5.1g of  $\text{N}^1$ -(p-metoxi)bencilo- $\text{N}^4$ -[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de etilo piperazina (13mmol) fue sintetizado usando  $\text{N}^1$ -p-metoxi-bencilopiperazina (20mmol) and 3-(2-bromopropionyl)-benzo{b}tiofeno(20mmol) de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 4.7g de producto, m.p=262.0-264.4 $^{\circ}\text{C}$ (dec).

MS(m/z): 397.1[M+1] $^{+}$

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.28-7.81 (m, 4H, Ar-H), 7.24-7.28(m, 4H, Ar-H), 7.22(s, 1H, tiofeno), 4.60(m, J=10Hz, 1H,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ), 3.54(m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 3.37(s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 2.75-2.78(m, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 2.52-2.74(m, 8H, piperazina), 0.93(d, 3H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

### EJEMPLO 8

VII-8  $\text{N}^1$ -p-etoxibencilo- $\text{N}^4$ -[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de etilo piperazina

4.37g of  $\text{N}^1$ -p-etoxibencilo- $\text{N}^4$ -[1-metil-2-carbonilo-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de etilo piperazina (10mmol) fue sintetizado usando  $\text{N}^1$ -p-ethoxz-bencilopiperazina (20mmol) and 3-(2-bromopropionyl)-benzo{b}tiofeno(20mmol) de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 1.2g de producto con un rendimiento del 27.3% m.p=268.0-270.4 $^{\circ}\text{C}$ (dec).

MS(m/z): 411.2[M+1] $^{+}$

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.28-7.81 (m, 4H, Ar-H), 7.24-7.28(m, 4H, Ar-H), 7.22(s, 1H, tiofeno), 4.60(m, J=10Hz, 1H,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ), 3.54(m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{Ph}$ ), 3.37(m, 3H, O-  $\text{CH}_3$ ), 2.75-2.78(m, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 2.52-2.74(m, 8H, piperazina), 2.49(m, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.93(d, 3H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

### EJEMPLO 9

VII-9  $\text{N}^1$ -(p-hidroxibencilo- $\text{N}^4$ -[1-metil-2-hidroxi-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de etilo piperazina

4.2g of  $\text{N}^1$ -p-hidroxibencilo- $\text{N}^4$ -[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de etilo piperazina (11mmol) fue sintetizado usando  $\text{N}^1$ -p-hidroxi-bencilopiperazina (20mmol) and 3-(2-bromopropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 3.7g de producto m.p=256.4-258.3 $^{\circ}\text{C}$ (dec).

MS(m/z): 383.2[M+1] $^{+}$

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.28-7.81 (m, 4H, Ar-H), 7.24-7.28(m, 4H, Ar-H), 7.22(s, 1H, tiofeno), 4.60(m, J=10Hz, 1H,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ), 3.54(m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{Ph}$ ), 2.75-2.78(m, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 2.52-2.74(m, 8H, piperazina), 0.93(d, 3H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

### EJEMPLO 10

VII-10  $\text{N}^1$ -bencilo- $\text{N}^4$ -[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina

4.37g of  $\text{N}^1$ -bencilo- $\text{N}^4$ -[3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (10mmol) fue sintetizado usando  $\text{N}^1$ -bencilopiperazina (20mmol) and 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. 3.95g of producto con un rendimiento del 90% m.p=257.5-259.0 $^{\circ}\text{C}$ (dec).

MS(m/z): 367.1[M+1] $^{+}$

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H,tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H,CH<sub>2</sub>CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph, 3.5(m, 2H, -CHOHCH<sub>2</sub>), 2.58-3.51 (m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N).

### EJEMPLO 11

VII-11 N1-cinnamil-N4-[3hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina

4.69 of N1-cinnamil-N4-[3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina (10mmol) fue sintetizado usando N1-cinnamilpiperazina(20mmol) and 3-(3-cloropropionil))-benzo[b]tiofeno (20mmol) de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5.Se obtuvieron 4.35g de producto con un rendimiento del 93% m.p=191.5-192.4 °C (dec).

MS (m/z):393.1[M+1]+.

<sup>1</sup>HNMR (DMSO): 7.65 – 7.90 (m,4H,Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43 – 7.45 (m,5H,Ar-H), 6.15 – 6.33 (m,2H,n-CH=CH-PH), 5.26 – 5.29 (m,1H,CH<sub>2</sub>CHOH), 3.73 – 3.74 (m,2H,N-CH<sub>2</sub>-CH=), 3.51 (m, 2H,-CHOCH<sub>2</sub>-), 2.58 – 3.51 (m,8H,piperazina), 2.24 – 2.56 (m,2H-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N),

### EJEMPLO 12

VII-12 N1- α-fenetilo-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina

4.50g of N1- α-fenetilo-N4-[3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina (10mmol) fue sintetizado usando N1-α-fenetilo etilo piperazina (20mmol) and 3-(3-cloropropionil))-benzo[b]tiofeno (20mmol)de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 5.09 of producto con un rendimiento del 76.7% m.p= 189.1 – 192.2°C (dec).

MS (m/z):381.1[M+1]+.

<sup>1</sup>HNMR (DMSO): 7.65 – 7.94 (m, 4H, Ar-H), 7.43 – 7.48 (m, 5H, Ar-H), 5.21 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 4.36 – 4.37 (m, 1H, CH-OH), 3.50 – 3.60 (m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.20 – 3.50 (m, 8H, piperazina), 2.56 – 2.58 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 1.83 (d, 3H, CH-CH<sub>3</sub>).

### EJEMPLO 13

VII-13 N1-p-metoxilbencilo-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

4.92g of N1-p-metoxilbencilo-N4-[3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina clorhidrato de (10mmol) fue sintetizado usando N1-p-metoxilbencilo piperazina (20mmol) and 3-(3-cloropropionil) and 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno (20mmol) de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 4.30g of producto con un rendimiento del 87.4% m.p= 240.0 – 242.0°C (dec).

MS (m/z): 420.9[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR (DMSO): 7.29 – 7.92 (d, 4H, Ar-H), 7.47 (s, 1H, tiofeno), 7.00-7.21 (m, 4H, Ar), 5.30 – 5.80 (1H, -CHOH), 5.15 (d, 1H, CH-OH), 3.73 (O-CH<sub>3</sub>), 3.59 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.22 – 3.37 (m, 8H, piperazina), 2.30 – 2.43 (m, 2H, CHOH-CH<sub>2</sub>).

### EJEMPLO 14

VII-14 N1-benzhydryl-N4-[3-hidriy-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina

5.13g of N1-bencidrilo-N4-[3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato propilpiperazina (10mmol) fue sintetizado usando N1-bencidrilo piperazina (20mmol) and 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno (20mmol) de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 295g of producto con un rendimiento del 57.5% m.p= 119.2 – 121.0°C (dec).

MS (m/z): 443.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR (DMSO): 7.78 – 7.87 (m,6H,Ar-H), 7.28 – 7.45 (m, 9H,Ar-H), 5.36-5.40 (m,1H,CH<sub>2</sub>CHOH), 5.07 (s,1H,-CH-Ph<sub>2</sub>), 4.28 - 4.29 (m,2H,-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2.50 – 3.50 (m,8H,piperazina), 2.34 (m, 2H,-CHOH-CH<sub>2</sub>-),

### EJEMPLO 15

VII-15 N<sup>1</sup>(4,4'-difluorodifeneylmetoxil)etil-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina

5.93g of N<sup>1</sup>-4,4'-difluorodifenilomethoxyetil-N<sup>4</sup>-[3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina clorhidrato de (10mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>(4,4'-difluorodifenilometoxi)etilo piperazina (20mmol) and 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno (20mmol) de acuerdo con el método general 4. Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 4.93g of producto con un rendimiento del 82.8%. m.p= 155.3 – 158.0°C (dec).

MS (m/z):523.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR (DMSO): 7.84 – 7.92 (m,4H,Ar-H), 7.48 (s, 1H,tiofeno), 7.32 - 7.39 (m,8H,Ar=H), 5.49 (m,1H,O-CH-Ph<sub>2</sub>), 5.25 (d,1H,CH-OH), 3.76 (m,2H,CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.27 (m, 8H,piperazina),3.12 (br,2H-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2.80 (br,2H,N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-),2.36 -2.40 (m,2H,CHOH-CH<sub>2</sub>)

### EJEMPLO 16

VII-16 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina

4.9g of N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[2-metil-3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina (13mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-bencilopiperazina (20mmol) and 3-(2-metil-3-chlopropionyl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo con el método general 4. Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 4.2g de producto m.p=155.3-158.0°C(dec).

MS(m/z): 381.1[M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H,tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H,-CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51 (m, 1H, -CHOHCH), 2.58-3.51 (m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, CHCH<sub>2</sub>N), 0.93 (d,3H,CH-CH<sub>3</sub>).

### EJEMPLO 17

VII-17 N<sup>1</sup>-cinnamil-N<sup>4</sup>-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina

4.8g of N<sup>1</sup>-cinnamil-N<sup>4</sup>-[2-metil-3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (12mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>- cinnamil piperazina (16.2mmol) de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 4.3g de producto. m.p=152.2-158.9<sup>0</sup>C(dec).

MS(m/z): 407.1[M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 6.15-6.36 (m, 2H,N-CH<sub>2</sub>-CH=), 3.51(m, 1H, CHOHCH-), 2.58-3.51(m,8H,piperazina), 2.24-2.56 (m, 2H,-CHCH<sub>2</sub>N).

### EJEMPLO 18

VII-18 N<sup>1</sup>-bencidrilo-N<sup>4</sup>-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

4.5g of N<sup>1</sup>-bencidrilo-N<sup>4</sup>-[2-metil-3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina (10mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-bencidrilopiperazina (16.2mmol) and 3-(2-metil-3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno (20mmol) de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 3.9g of producto con un rendimiento del 86.6% m.p=159.3-161.0<sup>0</sup>C (dec).

MS(m/z): 457.1[M+1]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.65-7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.46 (s, 1H, tiofeno), 7.45-7.45 (m, 10H, Ar-H), 5.26 – 5.29(m,1H,- $\text{CHOH}$ ), 4.28(s, 1H, N- $\text{CH}$ - $\text{Ph}_2$ ), 3.51(m, 1H,  $\text{CHOH}$ - $\text{CH}_2$ ), 2.58-3.51 (m, 8H, piperazina), 2.24 – 2.56 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 0.93(d,3H, $\text{CH-CH}_3$ ).

### EJEMPLO 19

VII-19  $\text{N}^1$ -(4,4'difluorodifenilometoxi)etil- $\text{N}^4$ -[2-metil-3-oxhidrilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina

5.9g of  $\text{N}^1$ -(4,4'difluorodifenilometoxi)etil- $\text{N}^4$ -[2-metil-3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina (11mmol) fue sintetizado usando  $\text{N}^1$ (4,4'difluorodifenilometoxi)etilo piperazina (16.2mmol) y 3-(2-metil-3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno (20mmol) de acuerdo con el método general 4, Seguidamente, se realizó una reducción de carbonilo de acuerdo con el método general 5. Se obtuvieron 4.8g of producto con un rendimiento del 81.4 % m.p=153.3-155.0°C (dec).

MS(m/z): 537.1[M+1] $^+$

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.84-7.92 (m, 4H, Ar-H), 7.48 (s, 1H, tiofeno), 7.32-7.39 (m, 8H, Ar-H), 5.49 (m,1H,O- $\text{CH}$ - $\text{Ph}_2$ ), 5.25 (d, 1H,  $\text{CH-OH}$ ), 3.76 (m, 2H, - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 3.27 (m, 8H, piperazina), 3.12 (m, 2H,  $\text{CH-CH}_2\text{-N}$ ), 2.80 (m,2H,N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.36-2.40 (m, 1H,CHOH,- $\text{CH}$ -), 0.93 (d,3H,CH- $\text{CH}_3$ )

### Ejemplo 20

VII-20  $\text{N}^1$ -bencilo- $\text{N}^4$ -[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

5.5g de  $\text{N}^1$ -bencilo- $\text{N}^4$ -[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (13 mmol) fue sintetizado usando  $\text{N}^1$ - bencilopiperazina (15.2 mmol) y 3-(-butil-3-chlorpropionyl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. Se obtuvieron 4.9g de producto fue obtenido con un rendimiento de 89.1% m.p=156.3-158.0°C(dec).

MS(m/z): 423.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, -CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 1H, -CHOHCH-), 2.58-3.51 (m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, -CHCH<sub>2</sub>N), 1.25-1.29(m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.96(3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 21

VII-21 N<sup>1</sup>-α-phenemyl-N<sup>4</sup>-[2-metilo-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

5.6g de N<sup>1</sup>-fenetil-N<sup>4</sup>-[2-butil-3-carbonilo-3(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (13mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-fenetil piperazina(16.2mmol) y 3-(2-butil-3-chlorpropilonyl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 4.9g de producto fue obtenido con un rendimiento de 87.5% m.p=165.3-168.0°C(dec).

MS(m/z): 437.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, -CHOH), 4.28(d, 1H, N-CH-Ph), 3.51(m, 1H, -CHOHCH-), 2.58-3.51 (m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, -CHCH<sub>2</sub>N), 1.25-1.29(m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.96(3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.34(m, 3H, CH CH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 22

VII-22 N<sup>1</sup>-p-chlorobencilo-N<sup>4</sup>-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

5.5g de N<sup>1</sup>(p-chlorobencilo)-N<sup>4</sup>-[2-butil-3-carbonilo-3(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (12mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-p-chlorobencilo piperazina(16.2mmol) y 3-(2-butil-3-chlorpropilonyl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de

4/

acuerdo al método general 5. 4.7g de producto fue obtenido con un rendimiento de 85.4% m.p.=153.6-156.0°C(dec).

MS(m/z): 458.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 4H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, -CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 1H, -CHOHCH-), 2.58-3.51 (m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H -CHCH<sub>2</sub>N), 1.25-1.29(m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.96(3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### Example 23

VII-23 N<sup>1</sup>-p-metoxilbencilo-N<sup>4</sup>-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

5.9g de N<sup>1</sup>-p-metoxilbencilo-N<sup>4</sup>-[2-butil-3-carbonilo-3(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (13mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-p-metoxilbencilopiperazina(16.2mmol) y 3-(2-butil-3-chlorpropionyl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 5.2g de producto fue obtenido con un rendimiento de 88.1% m.p.=159.7-162.0°C(dec).

MS(m/z): 453.2[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 4H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, -CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 1H, -CHOHCH-), 2.58-3.51 (m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H -CHCH<sub>2</sub>N), 1.25-1.29(m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.96(3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.73(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 24

VII-24 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina clorhidrato de

4.9g de N<sup>1</sup>-lbencilo-N<sup>4</sup>-[4-carbonilo-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina clorhidrato de (13mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-benzypiperazina(16.2mmol) y 3-(4-chlorpropionyl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la

reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 4.3g de producto fue obtenido con un rendimiento de 87.8% m.p=152.3-155.7°C(dec).

MS(m/z): 381.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(d, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 2H, -CHOHCH<sub>2</sub>-), 2.24-3.51 (m, 10H, piperazina), 1.28-1.32(m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

### Ejemplo 25

VII-25 N<sup>1</sup>-α-phenemyl-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina clorhidrato de

5.9g de N<sup>1</sup>-α-phenemyl-N<sup>4</sup>-[4-carbonilo-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina clorhidrato de(15mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-α-fenetilo piperazina(16.2mmol) y 3-(4-chlorobutyryl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 5.2g de producto fue obtenido con un rendimiento de 88.1% m.p=155.3-158.0°C(dec).

MS(m/z): 395.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.94(m, 4H, Ar-H), 7.73(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.48(m, 5H, Ar-H), 5.21(m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 4.36-4.37(m, 1H, CH-OH), 3.50-3.60(m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.20-3.50(M. 8H, piperazina), 2.56-2.58(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 1.83(d, j=6.4, 3H, >CH-CH<sub>3</sub>), 1.31(2H, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

### Ejemplo 26

VII-26 N<sup>1</sup>-p-nitrobencilo-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina clorhidrato de

5.3g de N<sup>1</sup>-p-nitrobencilo-N<sup>4</sup>-[4-carbonilo-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina clorhidrato de(12mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-p-nitrobencilopiperazina(16.2mmol) y 3-(4-chlorobutyryl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después

la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 4.8g de producto fue obtenido con un rendimiento de 88.1%.m.p=168.4-171.0°C(dec).

MS(m/z): 442.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.33-7.35(m, 4H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 2H, -CHOHCH<sub>2</sub>-), 2.24-3.51(m, 10H, piperazina), 1.28-1.32(m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

### Ejemplo 27

VII-27 N<sup>1</sup>-p-aminobencilo-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina clorhidrato de

5.5g de N<sup>1</sup>-p-aminobencilo-N<sup>4</sup>-[4-carbonilo -4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina clorhidrato de (14mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-p-aminobencilopiperazina(16.2mmol) y 3-(4-chlorobutyryl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 4.7g de producto fue obtenido con un rendimiento de 88.1%.m.p=158.0-161.1°C(dec).

MS(m/z): 396.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.48-7.55(m, 4H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 2H, -CHOHCH<sub>2</sub>-), 3.00(m, 2H NH<sub>2</sub>), 2.24-3.51(m, 10H, piperazina), 1.28-1.32(m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

### Ejemplo 28

VII-28 N<sup>1</sup>-cinnamil-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina clorhidrato de

5.7g de N<sup>1</sup>-cinnamil-N<sup>4</sup>-[4-carbonilo-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina clorhidrato de(14mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-cinnamilpiperazina(16.2mmol) y 3-(4-chlorobutyryl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 5.0g de producto fue obtenido con un rendimiento de 87.8%.m.p=145.5-148.2°C(dec).

MS(m/z): 407.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(d, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 6.15-6.33(m, 2H, -CH=CH-Ph), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.73-3.74(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH=), 3.51(m, 2H, -CHOHCH<sub>2</sub>-), 2.24-3.51(m, 10H, piperazina), 1.28-1.32(m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

### Ejemplo 29

VII-29 N<sup>1</sup>-bencidrilo-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina clorhidrato de 5.5g de N<sup>1</sup>-bencidrilo-N<sup>4</sup>-[4-carbonilo-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina clorhidrato de(12mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>- bencidrilopiperazina(16.2mmol) y 3-(4-chlorobutyryl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 4.8g de producto fue obtenido con un rendimiento de 87.3%.m.p=165.9-168.3°C(dec).

MS(m/z): 457.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.78-7.87(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.28-7.45(m, 10H, Ar-H), 5.36-5.40(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 5.07(m, 1H, -CH-Ph<sub>2</sub>), 4.28-4.29(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-), 2.50-3.50(m, 8H, piperazina), 2.34(m, 2H, -CHOHCH<sub>2</sub>-), 1.30(2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

### Ejemplo 30

VII-30 N<sup>1</sup>-[4,4-difluorodifenilometoxi)ethyl-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina clorhidrato de

6.4g de N<sup>1</sup>-[4,4-difluorodifenilometoxi)ethyl-N<sup>4</sup>-[4-carbonilo-4-benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina clorhidrato de (12mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-4,4-difluorodifenilometoxi)etilo piperazina (16.2mmol) y 3-(4-chlorobutyryl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 5.3g de producto fue obtenido con un rendimiento de 82.8%.m.p=157.3-159.7°C(dec).

MS(m/z): 537.1[M+1]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.68-7.84(m, 4H, Ar-H), 7.48(s, 1H, tiofeno), 7.32-7.39(m, 8H, Ar-H), 5.49(m, 1H, O-CH-Ph<sub>2</sub>), 5.25(d, 1H, CH-OH), 3.76(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.27(m, 8H, piperazina), 3.12(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2.80(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.36-2.40(m, 2H, CHOH-CH<sub>2</sub>-), 1.29(2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

### Ejemplo 31

VII-31 N<sup>1</sup>-p-metoxilcinnamil-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

4.20g de N<sup>1</sup>-p-metoxilcinnamil-N<sup>4</sup>-[3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina(10mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-p-metoxilcinnamil piperazina(20mmol) y 3-(3-clorobutyryl)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 3.87g de producto fue obtenido con un rendimiento de 92%.m.p=256.5-258.0°C(dec).

MS(m/z): 367.1[M+1]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ NMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 4H, Ar-H), 6.32-6.39(m, 2H, -CH=CH-), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.73-3.74(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH=), 3.51(m, 2H, -CHOHCH<sub>2</sub>-), 3.00(s, 1H OCH<sub>3</sub>), 2.58-3.51(m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N).

### Ejemplo 32

VII-32 N<sup>1</sup>-p-aminocinnamil-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

4.03g de N<sup>1</sup>-p-aminocinnamil-N<sup>4</sup>-[3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina(10mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-p-aminocinnamil piperazina(20mmol) y 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al

método general 5. 3.60g de producto fue obtenido con un rendimiento de 88% m.p=252.5-255.0°C(dec).

MS(m/z): 408.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 4H, Ar-H), 6.32-6.39(m, 2H, -CH=CH-), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.0(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.73-3.74(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH), 3.51(m, 2H, -CHOHCH<sub>2</sub>), 2.58-3.51(m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N).

### Ejemplo 33

VII-33                    N<sup>1</sup>-[4,4-difluorodifenilometoxi)ethyl-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina.

5.01g de N<sup>1</sup>-[4,4-difluorodifenilometoxi)ethyl-N<sup>4</sup>-[3-carbonilo-3-benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina (9mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-(4,4-difluorodifenilometoxi)etilo piperazina (20mmol) y 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 4.15g de producto fue obtenido con un rendimiento de 83% m.p=267.5-269.0°C(dec).

MS(m/z): 556.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.84-7.92(m, 4H, Ar-H), 7.48(s, 1H, tiofeno), 7.32-7.39(m, 8H, Ar-H), 5.49(s, 1H, O-CH-Ph<sub>2</sub>), 5.25(d, 1H, CH-OH), 3.76(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.27(m, 8H, piperazina), 3.12(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2.80(br, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2.36-2.40(m, 2H, CHOH-CH<sub>2</sub>-).

### Ejemplo 34

VII-34                    N<sup>1</sup>-[4,4-dihidroxifenilometoxi)ethyl-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina

4.17g de N<sup>1</sup>-[4,4-difluorodifenilometoxi)ethyl-N<sup>4</sup>-[3-carbonilo-3-benzo[b]tiofeno-3-yl)]clorhidrato de propilpiperazina (8mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-(4,4-dihidroxifenilometoxi)etilo piperazina (20mmol) y 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 3.45g de producto fue obtenido con un rendimiento de 83%.m.p=275.5-277.0°C(dec).

MS(m/z): 519.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.84-7.92(m, 4H, Ar-H), 7.48(s, 1H, tiofeno), 7.36-7.45(m, 8H, Ar-H), 5.49(s, 1H, O-CH-Ph<sub>2</sub>), 5.25(d, 1H, CH-OH), 3.76(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.27(m, 8H, piperazina), 3.12(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2.80(br, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.36-2.40(m, 2H, CHOH-CH<sub>2</sub>-).

### Ejemplo 35

VII-35 N<sup>1</sup>-p-nitrocinnamil-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

3.90g de N<sup>1</sup>-p-nitrocinnamil-N<sup>4</sup>-[3-carbonilo-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (9mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-p-nitrocinnamil piperazina (20mmol) y 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 3.42g de producto fue obtenido con un rendimiento de 87%.m.p=240.5-242.0°C(dec).

MS(m/z): 438.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 4H, Ar-H), 6.32-6.39(m, 2H, -CH=CH-), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.73-3.74(m, 2H, -N-CH<sub>2</sub>-CH=), 3.51(m, 2H, -CHOHCH<sub>2</sub>-), 2.58-3.51(m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

### Ejemplo 36

VII-36 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(5-metilbenzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

3.03g de N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-carbonilo-3-(5-metilbenzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (8mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-bencilopiperazina(20mmol) y 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 2.65g de producto fue obtenido con un rendimiento de 87% m.p=252.5-254.0°C(dec).

MS(m/z): 381.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 3H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.28(s, 2H, -N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 2H, -CHOHCH<sub>2</sub>-), 2.35(m, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.58-3.51(m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

### Ejemplo 37

VII-37 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(5-metoxilbenzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

3.87g de N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(5-metoxilbenzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (10mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-bencilopiperazina(20mmol) y 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 3.5g de producto fue obtenido con un rendimiento de 86% m.p=252.5-255.0°C(dec).

MS(m/z): 397.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 3H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.35(m, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 2H, CHPHCH<sub>2</sub>), 2.58-3.51(m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

### Ejemplo 38

VII-38 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(6-aminobenzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

3.42g de N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(6-aminobenzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (9mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-bencilopiperazina(20mmol) y 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 3.02g de producto fue obtenido con un rendimiento de 88%.m.p=242.5-245.0°C(dec).

MS(m/z): 382.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 3H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.02(m, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.51(m, 2H, CHOH-CH<sub>2</sub>), 2.58-3.51(m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

### Ejemplo 39

VII-39 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(6-chlorobenzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

3.21g de N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(6-chlorobenzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (8mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-bencilopiperazina(20mmol) y 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 3.01g de producto fue obtenido con un rendimiento de 93%.m.p=251.5-253.0°C(dec).

MS(m/z): 402.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 3H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 2H, CHOH-CH<sub>2</sub>), 2.58-3.51(m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

### Ejemplo 40

VII-40 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(6-metilaminobenzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

3.21g de N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(6-metilaminobenzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (10mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-bencilopiperazina(20mmol) y 3-(3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 3.35g de producto fue obtenido con un rendimiento de 86% m.p=252.5-255.0°C(dec).

MS(m/z): 396.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.69-7.95(m, 3H, Ar-H), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.0 (M, 1h, nh), 3.51(m, 2H, CHOH-CH<sub>2</sub>), 2.98-3.51(m, 8H, piperazina), 2.78(m, 3H, CH<sub>3</sub>NH), 2.24-2.56(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

#### Ejemplo 41

VII-41 N<sup>1</sup>-(β-pyridinemetil)-N4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

3.21g de N<sup>1</sup>-(β-pyridinemetil)-N4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (13mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-(β-pyridinemetil)-piperazina(20mmol) y 3-(2-metilo-3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 4.2g de producto obtenido. m.p=157.3-159.0°C(dec).

MS(m/z): 382.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 4H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 1H, CHOH-CH), 2.58-3.51(m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 0.93 (d, 3H, CH, CH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 42

VII-42 N<sup>1</sup>-(4-morpholinebencilo)-N4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3yl)] clorhidrato de propilpiperazina

5.2g de N<sup>1</sup>-(4-morpholinebencilo)-N4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3yl)] clorhidrato de propilpiperazina (12mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-(4-

morpholinebencilo)-piperazina(20mmol) y 3-(2-metilo-3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 4.5g de producto obtenido. m.p=151.3-153.0°C(dec).

MS(m/z): 466.6[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 4H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 1H, CHOHCH), 2.65-3.51(10H, piperazina- CH<sub>2</sub>-N, Comb), 1.85-2.55(m, 8H, morfina. H), 1.06 (d, 3H, CH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 43

VII-43 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[2-cyclopentylmetil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina

5.2g de N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[2-cyclopentylmetil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] clorhidrato de propilpiperazina (12mmol) fue sintetizado usando N<sup>1</sup>-bencilopiperazina (20mmol) y 3-(2- cyclopentylmetil-3-cloropropionil)-benzo[b]tiofeno(20mmol) de acuerdo al método general 4, después la reducción de carbonilo fue realizada de acuerdo al método general 5. 4.8g de producto obtenido. m.p=157.3-159.0°C(dec).

MS(m/z): 435.1[M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>HNMR(DMSO): 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H), 7.46(s, 1H, tiofeno), 7.43-7.45(m, 5H, Ar-H), 5.26-5.29(m, 1H, CHOH), 4.28(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.51(m, 1H, CHOHCH), 2.58-3.51(m, 8H, piperazina), 2.24-2.56(m, 2H, -CHCH<sub>2</sub>-N), 1.49-1.65 (m, 9H, Ar- H).

### Ejemplo 44

|           |                                |       |
|-----------|--------------------------------|-------|
| Pastilla: | derivados de los ejemplos 1-43 | 10mg  |
|           | Sucrosa                        | 150mg |
|           | Almidon de maíz                | 38mg  |

Calio esterato

2mg

Preparación: el ingrediente activo fue mezclado con la sucrosa y el almidon de maíz. Después, la mezcla fue humedecida mediante la adición de agua, fue agitada, secada y después triturada y revisada, seguido, se adicionó el calcio esterato. La mezcla obtenida fue agitada uniformemente y después compactada en pastillas. El peso por pastilla fue de 200mg, conteniendo 10mg del ingrediente activo.

**Ejemplo 45**

Inyección: derivados de los ejemplos 1-43 20mg

Agua para inyección 80mg

Preparación: el ingrediente activo se mezcla uniformemente con agua para su inyección y filtrado. Seguido, la mezcla obtenido se sub empaca en ampollas bajo condiciones estériles. El peso por ampolla fue de 10mg, conteniendo 2mg del ingrediente activo.

**Ejemplo 46**

Estudios farmacológicos experimentales sobre el efecto in vivo e in vitro de los compuestos sobre la anti depresión.

1. Efecto inhibitorio de los compuesto sobre la recaptación de 5-HT, NA y DA por parte de los sinaptosomas del cerebro.

Se realizó un estudio sobre la recaptación de neurotransmisores monoamínicos por parte de los sinaptosomas del cerebro, lo cual es uno de los medios más importantes a nivel mundial frente a los estudios farmacológicos del sistema nervioso central. Este método no solo puede ser utilizado para el estudio del mecanismo de acción del medicamento, sino además puede utilizarse para la revisión de nuevos medicamentos actuando mediante éste mecanismo. En este

93

experimento, se realizó un estudio sobre los efectos inhibitorios de los compuestos de la presente invención frente a la recaptación de 5-HT, NA y DA por parte de los sinaptosomas del cerebro, utilizando el método antes descrito con Venlafaxina (un inhibidor dual efectivo en la recaptación de 5-HT, NA y DA) como controles positivos. El método fue el siguiente:

#### 1.1. Preparación de los sinaptosomas en cerebros de ratas

Se sacrificaron ratas macho SD mediante dislocación cervical y seguido, se removieron sus cerebros rápidamente mediante degollación y éstos fueron puestos en hielo. Los tejidos cerebrales relacionados (para el experimento de recaptación [ $^3$ H]5-HT y [ $^3$ H]NA, se tomó de la corteza prefrontal; para el experimento con [ $^3$ H]DA, se tomó el corpus stratum) fueron separados y pesados. Se adicionó 10 veces (V/W) de 0.32mol/L de solución de sucrosa helada y después de homogenizó eléctricamente con teflón de vidrio. El homogenado fue centrifugado a 4°C a 1000gx10min. Seguidamente se tomó el supernatante y se centrifugó a 4°C a 17000gx20min. La precipitación fue suspendida en 30 volúmenes de KRH como neutralizante (125nM NaCl, 4.8 mM KCL, 1.2mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2nM MgSO<sub>4</sub>, 1.0mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 22mM NaHCO<sub>3</sub>, 25mM HEPES, 10mM glucosa, 10mM pargyline, 0.2mg/ml ácido ascórbico) y seguidamente, fue preservada en una baño de hielo para su uso. (para el experimento de recaptación de NA, la corteza requerida fue suspendida en 20 volúmenes de KRH como neutralizante).

#### 1.2 Experimento de recaptación de [ $^3$ H]5-HT/NA/DA

De acuerdo a la referencia, la solución proporcionada de la sustancia de prueba fue derretida inmediatamente antes de uso y fue diluida con KBH como neutralizante a 100µmol/L. De esto, 50µl fueron adicionados a 500µl del sistema de reacción total, y la concentración final fue de 10µmol/L. Seguido, se adicionaron 50µl de la membrana sináptica suspendida fueron adicionados y mezclados uniformemente, e incubados en una baño de agua por 30 minutos a 37°C. Después se adicionaron 10nmol/L [ $^3$ H]5-HT (50nmol/L [ $^3$ H]DA o 60nmol/L [ $^3$ H]Na). Tras el periodo de

incubación de 10 minutos, el sistema de reacción fue removido inmediatamente y la reacción fue detenida mediante la adición de 2ml de una solución neutralizante helada de 150mmol/L Tris-HCl. Las muestras fueron recolectadas sobre una membrana circular de fibrovidrio mediante una filtración al vacío, y seguidamente se lavo la membrana 3 veces con 3ml de la solución neutralizante helada de Tris-HCl. La membrana fue removida, horneada por 15 minutos en un horno infrarrojo y después fue colocada en un tubo EP. Se adicionaron 1.5ml de fluido de escintilación y se probo mediante el conteo de liquido de escintilación al siguiente día. Para el control total de solvente conectado el tubo y el tubo de conexión no específico, no se adicionó ninguna sustancia de prueba: para el tubo de conexión total, se adicionaron 50µl del solvente: para el tubo de conexión no específico en el experimento de recaptación [ $^3\text{H}$ ]5-HT, se adicionaron 600µmol/L de cocaína, para el tubo de conexión no específico en el experimento de recaptación [ $^3\text{H}$ ]NA, se adicionaron 100µmol/L de DOV 21947; para el tubo de conexión no específico en el experimento de recaptación [ $^3\text{H}$ ]DA, se adicionaron 600µmol/L de cocaína.

1.3 Resultados: A una misma concentración (los medicamentos de control y las sustancias examinadas fueron todas de 0.1 mmol/L), con Venlafaxina (un antidepresivo comercializado en el mercado) y DOV 21947 (un nuevo compuesto que se encuentra en la fase II de las pruebas clínicas) como controles positivos, los resultados de los índices de inhibición de la recaptación de 5-HT, NA y DA se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2- Efecto inhibitorio de los compuestos en la recaptación de 5-HT, NA y DA mediante sinaptosomas cerebrales.**

| Compuestos | Efecto inhibitorio de recaptación de 5-HT | Efecto inhibitorio de recaptación de NA | Efecto inhibitorio de recaptación de DA |
|------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|            |                                           |                                         |                                         |

95

|             |                         |                        |                         |
|-------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| VII-4       | 40.2±11.0 <sup>*#</sup> | 60.1±4.1               | 14.5±10.0 <sup>*#</sup> |
| VII-5       | 73.6±8.7 <sup>*#</sup>  | 26.2±5.2 <sup>*#</sup> | 11.4±11.5 <sup>*#</sup> |
| VII-10      | 95.6±2.5 <sup>*#</sup>  | 77.4±13.8              | 78.0±8.0 <sup>*#</sup>  |
| VII-11      | 101.2±1.3               | 49.7±13.8              | 97.9±1.1 <sup>*#</sup>  |
| VII-12      | 103.6±0.5 <sup>*</sup>  | 50.8±2.7               | 98.0±1.5 <sup>*#</sup>  |
| VII-14      | 77.8±5.8 <sup>*#</sup>  | 44.9±17.6              | 87.3±4.3 <sup>*#</sup>  |
| VII-15      | 101.6±1.2               | 53.5±8.6               | 102.2±1.3 <sup>*</sup>  |
| Venlafaxina | 106.9±1.7               | 46.4±4.6               | 48.6±4.1                |
| DOV 21947   | 108.6±3.8               | 91.9±6.0               | 104.1±4.2 <sup>*</sup>  |

\* en comparación al grupo positivo,  $p < 0.05$ ; # comparado con DOV 21047,  $p < 0.05$

A una concentración de 10µmol/L, los cinco compuestos: VII-10, VII-11, VII-12, VII-14 Y VII-15 tuvieron una actividad de inhibición más fuerte en la recaptación de 5-HT, NA y DA. Estos demostraron una potencia similar a aquella de la Venlafaxina y de DOV 21947.

## 2. Resultados antidepresivos *in vivo* del compuesto VII-10

Se realizó un estudio preliminar sobre el efecto antidepresivo *in vivo* del compuesto VII-10 utilizando la prueba de forzado de Learned Helplessness experiment, utilizando la Venlafaxina como control positivo. Los resultados se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3- Resultados de la prueba de nado forzado sobre los compuestos preferidos**

| Compuestos | Dosis (mg/kg) | Tiempo de inmovilidad |
|------------|---------------|-----------------------|
|------------|---------------|-----------------------|

yb

|                    |          | (s)         |
|--------------------|----------|-------------|
| <b>CMS-Na</b>      | 20 ml/kg | 138±30.1    |
| <b>Venlafaxina</b> | 18.24    | 80.8±46.8   |
|                    | 9.12     | 77.4±47.2** |
|                    | 4.56     | 57.1±37.8** |
| <b>VII-10</b>      | 25.4     | 84±48.9**   |
|                    | 12.7     | 87.5±35.7   |
|                    | 6.35     | 90.7±46.3   |

\* en comparación al grupo positivo,  $p < 0.5$ , existe una diferencia significativa.

\*\* en comparación al grupo positivo,  $p < 0.05$ , existe una diferencia extremadamente significativa.

En la prueba de nado forzado, VII-10 fue capaz de reducir significativamente el tiempo de inmovilidad de nado dado la disparidad del agua. La eficacia (84±48.9s) en una dosis de 25.4mg/kg, fue similar a aquella demostrada por el control positivo con Venlafaxina (80.8±48.9s) en cantidades molares similares, a saber: 18.24mg/kg, lo cual demostró una diferencia extremadamente significativa de aquella demostrada por el grupo en blanco. Esto sugiere que VII-10 tiene una actividad antidepresiva in vivo mucho mayor y que su potencia es similar a aquella de la Venlafaxina.

### 3. Toxicidad Aguda

Se realizó una revisión inicial mediante el método reportado en "Modern Pharmacological Experiments Methods", editado por Zhang Juntian. El LD<sub>50</sub> para ratones alimentados una vez fue de 1.1g/kg del compuesto VII-10, lo cual se obtuvo vía estadística de Bliss.

### 4. Prueba inversa bacterial para VII-10

**Bacteria:** cepas histidina isotrópicas mutantes de salmonella TA<sub>97</sub>, TA<sub>98</sub>, TA<sub>100</sub> y TA<sub>102</sub>.

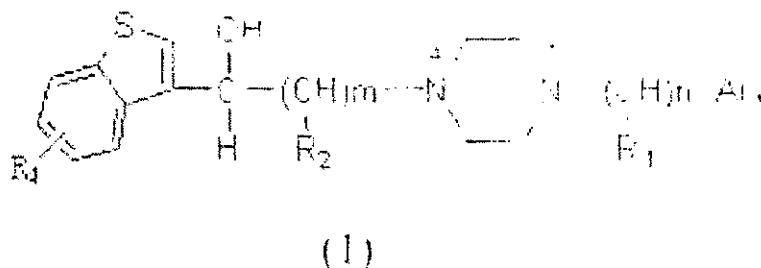
**Método experimental:** método reportado en la literatura: Maron DM et al: (1983) Mutay Res.113, 173-216.

**Resultados:** El experimento consto de dos partes: -S<sub>9</sub> y + S<sub>9</sub>. Los sistemas de prueba TA<sub>98</sub> y + S<sub>9</sub> y TA<sub>97</sub> en 'S<sub>9</sub> mostraron efectos bacteriostáticos en 5000µg por cada disco de cultivo.

Las demás dosis no tuvieron efectos bacteriostáticos para todas las cepas, con una base de buen crecimiento. Para todas las dosis examinadas en los dos sistemas de prueba -S<sub>9</sub> y + S<sub>9</sub>, no se encontró ningún incremento significativo en el número de colonias de mutación inversa. El resultado de la prueba de Ames dio negativo.

**Lo que se reclama es:**

1. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina, caracterizado en cuento dicho derivado de benzotiofeno alkanol piperazina es un compuesto de la formula (1)



O una sal farmacéuticamente aceptable, como resultado,

Donde,

Ar<sub>1</sub> representa:



O

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan individualmente hidrogeno; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo; C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub> aro alicilico; fenil; o fenil sustituido por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> grupos alkoxi o halo;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan individualmente hidrogeno; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, fenil; o o fenil sustituido por uno hasta cuatro sustituyentes independientes seleccionados de un grupo conformado por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> grupos alkoxi, oxhidrilo, amino o halo; un aro de 5- miembros o 6 - miembros conteniendo N o O; oxhidrilo; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alkoxi; amino; amino sustituido por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> haloalquilo; halo; ácido carboxílico; Ester ácido carboxílico; nitro o acetonitrilo;

X representa C o N;

Y representa C o N;

m es 1,2 o 3, y

n es 1,2 o 3.

2. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto  $R_3$  es hidrogeno;  $C_1 - C_2$  alquilo; oxhidrilo; metoxi; etoxi; amino sustituido por  $C_1 - C_6$  alquilo o  $C_1 - C_6$  haloalquilo; átomo de fluor; fenil; o fenil sustituido por fenil sustituido por uno hasta cuatro substitutos seleccionados independientemente de grupos consistentes de  $C_1 - C_6$  alquilo,  $C_1 - C_6$  alkoxi, oxhidrilo, amino o halo.
3. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto  $R_3$  es  $C_1 - C_2$  alquilo o átomos de fluor.
4. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto los carbonos asimétricos en la estructura del compuesto son átomos de carbono achirales o átomos de carbono chirales con configuración R o S.
5. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal clorhidrato de, una sal de bromhidrato, una sal sulfatada, una sal trifluoracetada o una sal metanosulfonatada.
6. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto que la sal farmacéuticamente aceptable contiene de 0.5 a 3 moléculas de cristales de agua.
7. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto éste es seleccionado de:

- VII-1 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,
- VII-2 N<sup>1</sup>-bezhydryl-N<sup>4</sup>-[2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,
- VII-3 N<sup>1</sup>-(p-cholorobencilo)-N<sup>4</sup>-[2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,
- VII-4 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina  
(tero isómero),
- VII-5 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina (eritro  
isómero),
- VII-6 N<sup>1</sup>-p-aminobencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,
- VII-7 N<sup>1</sup>-p-metoxibencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,
- VII-8 N<sup>1</sup>-p-etoxibencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] etilo piperazina,
- VII-9 N<sup>1</sup>-(p-hidroxibencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] etilo piperazina,
- VII-10 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,
- VII-11 N<sup>1</sup>-cinnamil-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,
- VII-12 N<sup>1</sup>-α-fenetilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,
- VII-13 N<sup>1</sup>-p-metoxilbencilo)-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina
- VII-14 N<sup>1</sup>-bencidrilol-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina
- VII-15 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodifenilometoxil)etil-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]  
propilpiperazina
- VII-16 N<sup>1</sup>-bencilo-n<sup>4</sup>-[2-metyl-3-hidroxi-3-benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina
- VII-17 N<sup>1</sup>-cinnamil-N<sup>4</sup>-[2-metyl-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina
- VII-18 N<sup>1</sup>-benzhydrilo-N<sup>4</sup>-[2-metyl-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina

VII-19 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodifenilometoxi)ethynil-N4-[2-metyl-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-20 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina

VII-21 N<sup>1</sup>-α-fenetilo-N4-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-22 N<sup>1</sup>-(p-chlorobenxyl)-N4-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-23 N<sup>1</sup>-(p-metrhoxylbencilo)-N4-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-24 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina,

VII-25 N<sup>1</sup>-α-fenetilo-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina,

VII-26 N<sup>1</sup>-p-nitrobencilo-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina,

VII-27 N<sup>1</sup>-p-aminobencilo-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina,

VII-28 N<sup>1</sup>-cinnamil-N4-[4-hidroxi-4(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina,

VII-29 N<sup>1</sup>-bencidriilo-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina,

VII-30 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodifenilmetoxilo)éter-N4-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] butilpiperazina,

VII-31 N<sup>1</sup>-(p-metoxilonnamyl)-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-32 N<sup>1</sup>-p-aminocinnamil-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-33 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodfhenylmetoxi)etilo-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-34 N<sup>1</sup>-(4,4'dihidroxidiphfenilometoxi)ethyil-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-35 N<sup>1</sup>-p-nitrocinnamil-N4-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

62

VII-36 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(5-metoxilo de benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-37 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(5-metoxilo de benzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-38 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(6-aminobenzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-39 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(6-chlorobenzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-40 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[3-hidroxi-3-(6-metilaminobenzo[b]tiofeno-3-yl)] propilpiperazina,

VII-41 N<sup>1</sup>-(β-piridinometilo)-N4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]  
propilpiperazina,

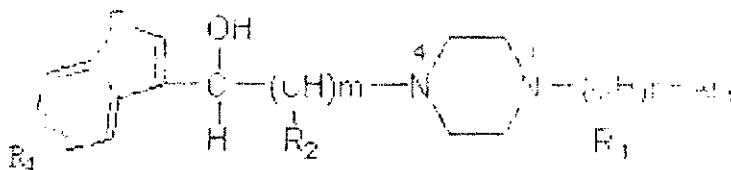
VII-42 N<sup>1</sup>-(4-morpholinebencilo)-N4-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]  
propilpiperazina,

VII-43 N<sup>1</sup>-bencilo-N4-[2-cyclopentylmetil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]  
propilpiperazina,

8. Una composición farmacéutica antidepresiva, caracterizada en cuanto que la mencionada composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con una de las reclamaciones 1-7, junto con un medio de administración farmacéutico.
9. El uso del derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con una de las reclamaciones 1-7 en la fabricación de un antidepresivo.

## Resumen

La invención introduce los derivados del benzotiofeno alkanol piperazina y su uso como antidepresivos. La invención revela que el mencionado derivado de benzotiofeno alkanol piperazina tiene un efecto inhibitorio triple de recaptación de 5-HT, NA y DA. En comparación a los antidepresivos clínicamente utilizados que solo tienen una indicación, como la desispramina y fluoxetina, y los antidepresivos de uso clínico con doble indicación, como la Venlafaxina y la duloxetina, los derivados de benzotiofeno alkanol piperazina mencionados en la presente invención, pueden tener un rango mas amplio sobre sus indicaciones, menores efectos tóxicos, así como efectos secundarios sobre el sistema nervioso. Los derivados de benzotiofeno alkanol piperazina son los compuestos con la siguiente formula o sus sales farmacológicamente aceptables, entre las cuales esta Ar<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>, X, Y, m y n, tienen la misma definición como se declara en la reclamación 1.

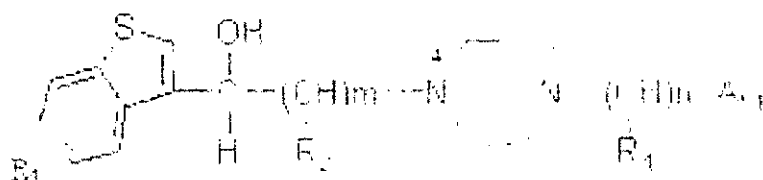


## Reclamos corregidos

-38/43-

## Lo que se reclama es:

1. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina, caracterizado en cuanto dicho derivado de benzotiofeno alkanol piperazina es un compuesto de la formula (1)



(1)

O una sal farmacéuticamente aceptable, como resultado,

Donde,

Ar<sub>1</sub> representa:



O

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan individualmente hidrogeno; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo; C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub> aro alicilico; fenil; o fenil sustituido por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> grupos alkoxi o halo;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan individualmente hidrogeno; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, fenil; o o fenil sustituido por uno hasta cuatro sustituyentes independientes seleccionados de un grupo

65

conformado por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> grupos alkoxi, oxhidrilo, amino o halo; un aro de 5- miembros o 6 – miembros conteniendo N o O; oxhidrilo; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alkoxi; amino; amino sustituido por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> haloalquilo; halo; ácido carboxílico; Ester ácido carboxílico; nitro o acetonitrilo;

X representa C o N;

Y representa C o N;

m es 1,2 o 3, y

n es 1,2 o 3.

2. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto R<sub>3</sub> es hidrogeno; C<sub>1</sub> – C<sub>2</sub> alquilo; oxhidrilo; metoxi; etoxi; amino sustituido por por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> haloalquilo; átomo de fluor; fenil; o fenil sustituido por fenil sustituido por uno hasta cuatro substitutos seleccionados independientemente de grupos consistentes de C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alkoxi, oxhidrilo, amino o halo.
3. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto R<sub>3</sub> es C<sub>1</sub>- C<sub>2</sub> alquilo o átomos de fluor.
4. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto los carbonos asimétricos en la estructura del compuesto son átomos de carbono achirales o átomos de carbono chirales con configuración R o S.
5. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal clorhidrato de, una sal bromhídrica, una sal sulfatada, una sal trifluoracetada o una sal metanosulfonatada.
6. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto que la sal farmacéuticamente aceptable contiene de 0.5 a 3 moléculas de cristales de agua.

7. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto éste es seleccionado de:

- VII-1 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,
- VII-2 N<sup>1</sup>-becidrilol-N<sup>4</sup>-[2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,
- VII-3 N<sup>1</sup>-(p-clorobencilo)-N<sup>4</sup>-[2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,
- VII-4 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina (tero isómero),
- VII-5 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina (eritro isómero),
- VII-6 N<sup>1</sup>-p-aminobencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,
- VII-7 N<sup>1</sup>-p-metoxibencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]etilo piperazina,
- VII-8 N<sup>1</sup>-p-etoxibencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-2-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] etilo piperazina,
- VII-9 N<sup>1</sup>-(p-hidroxibencilo-N<sup>4</sup>-[1-metil-2-hidroxi-(benzo[b]tiofeno-3-yl)] etilo piperazina,
- VII-10 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-11 N<sup>1</sup>-cinnamil-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-12 N<sup>1</sup>-α-fenetilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,
- VII-13 N<sup>1</sup>-p-metoxibencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina
- VII-14 N<sup>1</sup>-bencidrilol-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina
- VII-15 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodifenilometoxil)etil-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina
- VII-16 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina
- VII-17 N<sup>1</sup>-cinnamil-N<sup>4</sup>-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina

VII-18 N<sup>1</sup>-benzhydrilo-N<sup>4</sup>-[2-metyl-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina

VII-19 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodifenilometoxi)ethynil-N<sup>4</sup>-[2-metyl-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-20 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina

VII-21 N<sup>1</sup>-α-fenetilo-N<sup>4</sup>-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-22 N<sup>1</sup>-(p-chlorobenxyl)-N<sup>4</sup>-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-23 N<sup>1</sup>-(p-metrhoxylbencilo)-N<sup>4</sup>-[2-butil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-24 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,

VII-25 N<sup>1</sup>-α-fenetilo-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,

VII-26 N<sup>1</sup>-p-nitrobencilo-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,

VII-27 N<sup>1</sup>-p-aminobencilo-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,

VII-28 N<sup>1</sup>-cinnamil-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,

VII-29 N<sup>1</sup>-bencidrilo-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,

VII-30 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodifenilmetoxilo)éter-N<sup>4</sup>-[4-hidroxi-4-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]butilpiperazina,

VII-31 N<sup>1</sup>-(p-metoxilonnamyl)-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-32 N<sup>1</sup>-p-aminocinnamil-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-33 N<sup>1</sup>-(4,4'-difluorodfhenylmetoxi)etil-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-34 N<sup>1</sup>-(4,4'-dihidroxidiphfenilometoxi)ethyl-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-35 N<sup>1</sup>-p-nitrocinnamil-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-36 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(5-metoxilo de benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-37 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(5-metoxilo de benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-38 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(6-aminobenzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-39 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(6-chlorobenzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-40 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[3-hidroxi-3-(6-metilaminobenzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-41 N<sup>1</sup>-(β-pyridinemetil)-N<sup>4</sup>-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

VII-42 N<sup>1</sup>-(4-morpholinebencilo)-N<sup>4</sup>-[2-metil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

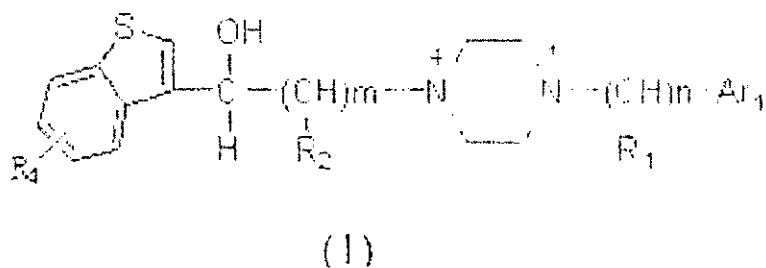
VII-43 N<sup>1</sup>-bencilo-N<sup>4</sup>-[2-cyclopentylmetil-3-hidroxi-3-(benzo[b]tiofeno-3-yl)]propilpiperazina,

8. Una composición farmacéutica antidepresiva, caracterizada en cuanto que la mencionada composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con una de las reclamaciones 1-7, junto con un medio de administración farmacéutico.
9. El uso del derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con una de las reclamaciones 1-7 en la fabricación de un antidepresivo.

### Hoja corregida 38/43

#### Lo que se reclama es:

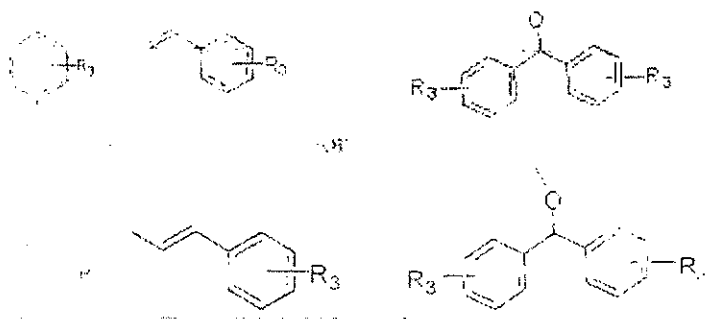
1. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina, caracterizado en cuanto dicho derivado de benzotiofeno alkanol piperazina es un compuesto de la formula (1)



O una sal farmacéuticamente aceptable, como resultado,

Donde,

Ar<sub>1</sub> representa:



R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan individualmente hidrogeno; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo; C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub> aro alicilico; fenil; o fenil sustituido por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> grupos alkoxi o halo;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan individualmente hidrogeno; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, fenil; o fenil sustituido por uno hasta cuatro sustituyentes independientes seleccionados de un grupo conformado por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> grupos alkoxi, oxhidrilo, amino o halo; un aro de 5- miembros o 6 - miembros conteniendo N o O; oxhidrilo; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alkoxi; amino; amino sustituido por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> haloalquilo; halo; ácido carboxílico; Ester ácido carboxílico; nitro o acetonitrilo;

X representa C o N;

760

Y representa C o N;

m es 1,2 o 3, y

n es 1,2 o 3.

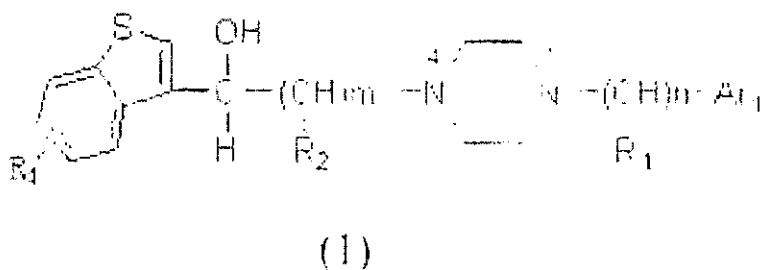
2. El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina de acuerdo con la reclamación 1, caracterizado en cuanto  $R_3$  es hidrogeno;  $C_1 - C_2$  alquilo; oxhidrilo; metoxi; etoxi; amino sustituido por por  $C_1 - C_6$  alquilo o  $C_1 - C_6$  haloalquilo; átomo de fluor; fenil.

## Hoja corregida -3/43-

(...) derivado de benzotiofeno alkanol piperazina, para contrarrestar los defectos de los antidepresivos existentes en el mercado, a saber; baja acción, baja efectividad, efectos secundarios y condiciones de seguridad bajas, etc., y en consecuencia, reunir los requerimientos del tratamiento de la depresión.

Otro de los objetivos de la presente invención, es el de proveer el uso del derivado anteriormente mencionado, como un antidepresivo novedoso.

El derivado de benzotiofeno alkanol piperazina mencionado en la presente invención, es un compuesto de la formula (1)

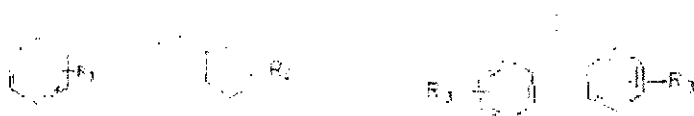


O una sal farmacéuticamente aceptable, como resultado,

Donde la sal farmacéuticamente aceptable resultante es una sal clorhidrato de, una sal bromhidrato, una sal sulfatada, una sal de acetato triflorico o una sal metanosulfonatada, la sal farmacéuticamente aceptable preferida es una sal clorhidrato de, una sal bromhidrato, y la sal farmacéuticamente aceptada puede contener de 0.5 a 3 moléculas de agua cristalina;

Donde,

Ar<sub>1</sub> representa:



22

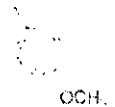
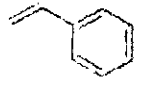
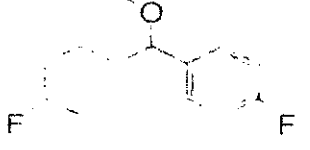
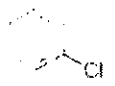
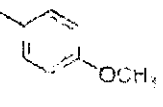
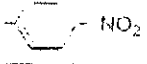
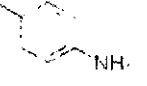
O

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan individualmente hidrogeno; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo; C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub> aro alicilico; fenil; o fenil sustituido por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> grupos alkoxi o halo;

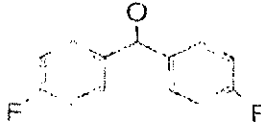
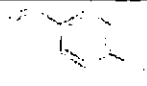
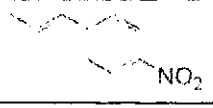
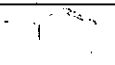
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan individualmente hidrogeno; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, fenil; o o fenil sustituido por uno hasta cuatro sustituyentes independientes seleccionados de un grupo conformado por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> grupos alkoxi, oxhidrilo, amino o halo; un aro de 5- miembros o 6 – miembros conteniendo N o O; oxhidrilo; C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alkoxi; amino; amino sustituido por C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub> haloalquilo; halo; ácido carboxílico; Ester ácido carboxílico; nitro.

23

## Hoja Corregida -8/43-

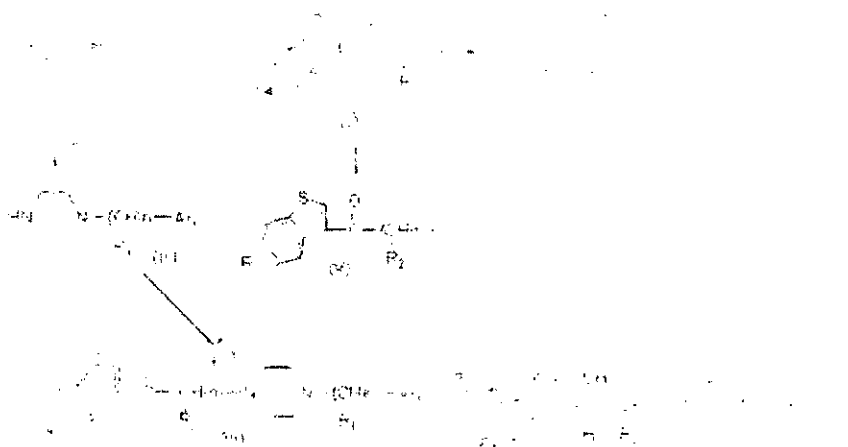
|        |                                                                                     |                 |                               |   |   |   |   |   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------|---|---|---|---|---|
| VII-12 | Ph                                                                                  | CH <sub>3</sub> | H                             | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-13 |    | H               | H                             | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-14 | Ph                                                                                  | Ph              | H                             | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-15 |    | H               | H                             | H | C | C | 2 | 2 |
| VII-16 | Ph                                                                                  | H               | CH <sub>3</sub>               | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-17 |    | H               | CH <sub>3</sub>               | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-18 | Ph                                                                                  | Ph              | CH <sub>3</sub>               | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-19 |  | H               | CH <sub>3</sub>               | H | C | C | 2 | 2 |
| VII-20 | Ph                                                                                  | H               | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H | C | C | 1 | 1 |
| VII-21 | Ph                                                                                  | CH <sub>3</sub> | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-22 |  | H               | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-23 |  | H               | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H | C | C | 1 | 2 |
| VII-24 | Ph                                                                                  | H               | H                             | H | C | C | 1 | 3 |
| VII-25 | Ph                                                                                  | CH <sub>3</sub> | H                             | H | C | C | 1 | 3 |
| VII-26 |  | H               | H                             | H | C | C | 1 | 3 |
| VII-27 |  | H               | H                             | H | C | C | 1 | 3 |
| VII-28 |  | H               | H                             | H | C | C | 1 | 3 |

74

|        |                                                                                     |    |                                                                                     |                   |   |   |   |   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---|---|---|---|
| VII-29 | Ph                                                                                  | Ph | H                                                                                   | H                 | C | C | 1 | 3 |
| VII-30 |    | H  | H                                                                                   | H                 | C | C | 2 | 3 |
| VII-31 |    | H  | H                                                                                   | H                 | C | C | 1 | 2 |
| VII-32 |    | H  | H                                                                                   | H                 | C | C | 1 | 2 |
| VII-33 |    | H  | H                                                                                   | H                 | C | C | 1 | 2 |
| VII-34 |    | H  | H                                                                                   | H                 | C | C | 1 | 2 |
| VII-35 |   | H  | H                                                                                   | H                 | C | C | 1 | 2 |
| VII-36 | Ph                                                                                  | H  | H                                                                                   | CH <sub>3</sub>   | C | C | 1 | 2 |
| VII-37 | Ph                                                                                  | H  | H                                                                                   | OCH <sub>3</sub>  | C | C | 1 | 2 |
| VII-38 | Ph                                                                                  | H  | H                                                                                   | NH <sub>2</sub>   | C | C | 1 | 2 |
| VII-39 | Ph                                                                                  | H  | H                                                                                   | Cl                | C | C | 1 | 2 |
| VII-40 | Ph                                                                                  | H  | H                                                                                   | NHCH <sub>3</sub> | C | C | 1 | 2 |
| VII-41 |  | H  | CH <sub>3</sub>                                                                     | H                 | N | C | 1 | 2 |
| VII-42 |  | H  | CH <sub>3</sub>                                                                     | H                 | C | C | 1 | 2 |
| VII-43 | Ph                                                                                  | H  |  | H                 | C | C | 1 | 2 |

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados mediante el siguiente método:

25



La anterior es una traducción fiel y completa del documento al cual me remito.

Dada en Bogotá D.C., Colombia, a los 24 días del mes de Enero de 2011. -----

MARIA DORA DUQUE DE BERNAL  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
R.S. 02755/68 Y 01142/97 - MINJUSTICIA  
RE. DE COLOMBIA

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/072534

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D409/06, C07D409/14, A61K31/496, A61P25/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNKI, CNPAT, REG CAPLUS, depression, the structure of formula 1

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | CN1935807A (UNIV TIANJIN) 28 Mar 2007 (28.03.2007)<br>Claim 1 and examples                                                                                                                                                                       | 1-9                   |
| Y         | CN1812984A (WYETH) 02 Aug. 2006 (02.08.2006)<br>Claim 1 and examples                                                                                                                                                                             | 1-9                   |
| A         | CHEM ABSTRACT, 68: 12797<br>& Sauter, Fritz et al. N-Substituted 2-methyl-3-aminoacetylbenzo[b]thiothene and 2-methyl-3-( $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminoethyl)benzo[b]thiophene. Monatshefte fuer Chemie. 1967, Vol. 98, No. 5, pages 2039-43 | 1-7                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 Sep. 2009 (28.09.2009)

Date of mailing of the international search report

15 Oct. 2009 (15.10.2009)

Name and mailing address of the ISA/CN  
The State Intellectual Property Office, the P.R.China  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China  
100088  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

CHEN, Junxia

Telephone No. (86-10)62086343

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2009/072534

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                        |                       |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                     | Relevant to claim No. |
| Y                                                     | CN1384102A (SHANGHAI PHARM IND INST STATE PHARM ADMI) 11 Dec. 2002 (11.12.2002)<br>Abstract and claims | 1-9                   |
| Y                                                     | CN1948297A (SHANGHAI PHARM IND INST STATE PHARM ADMI) 18 Apr. 2007 (18.04.2007)<br>Abstract and claims | 1-9                   |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2009/072534

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family     | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| CN1935807A                                 | 28.03.2007       | CN1844120 A       | 11.10.2006       |
| CN1812984A                                 | 02.08.2006       | WO2004099191A2    | 18.11.2004       |
|                                            |                  | US2005059673A1    | 17.03.2005       |
|                                            |                  | EP1641785A2       | 05.04.2006       |
|                                            |                  | AU2004236215A1    | 18.11.2004       |
|                                            |                  | BRPI0409958A      | 25.04.2006       |
|                                            |                  | MXPA05011677A     | 01.01.2006       |
|                                            |                  | INKOLNP200502052E | 22.09.2006       |
|                                            |                  | JP2006525348T     | 09.11.2006       |
|                                            |                  | US7276603B2       | 02.10.2007       |
|                                            |                  | MX258199B         | 25.06.2008       |
| CN1384102A                                 | 11.12.2002       | WO03101974A1      | 11.12.2003       |
|                                            |                  | AU2003236135A1    | 19.12.2003       |
|                                            |                  | US2005267121A1    | 01.12.2005       |
|                                            |                  | CN1172919C        | 27.10.2004       |
| CN1948297A                                 | 18.04.2007       | WO2007041936A1    | 19.04.2007       |
|                                            |                  | CN100415728C      | 03.09.2008       |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/072534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07D409/06 (2006.01)i

C07D409/14 (2006.01)i

A61K31/496 (2006.01)i

A61P25/24 (2006.01)i

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 国际检索报告                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                           | 国际申请号<br>PCT/CN2009/072534                    |
| A. 主题的分类                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| 参见附加页                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| B. 检索领域                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| IPC: C07D409/06, C07D409/14, A61K31/496, A61P25/24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| WPI, EPODOC, PAJ, CNKI, CNPAT, REG, CAPLUS, 苯并噻吩, 哌嗪, 抑郁, depression, 式 I 的结构式                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| C. 相关文件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| 类 型*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                                                                                                                                                         | 相关的权利要求                                       |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CN1935807A (天津大学) 28.3 月 2007 (28.03.2007)<br>权利要求 1 及实施例                                                                                                                                                                                 | 1-9                                           |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CN1812984A (惠氏公司) 02.8 月 2006 (02.08.2006)<br>权利要求 1 及实施例                                                                                                                                                                                 | 1-9                                           |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CHEM ABSTRACT, 68: 12797<br>& Sauter, Fritz 等, N-Substituted 2-methyl-3-aminoacetylbenzo[b]thiothene and 2-methyl-3-( $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminoethyl)benzo[b]thiophene. Monatshefte fuer Chemie, 1967, 第 98 卷, 第 5 期, 第 2039-43 页 | 1-7                                           |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CN1384102A (上海医药工业研究院) 11.12 月 2002 (11.12.2002)<br>摘要及权利要求书                                                                                                                                                                              | 1-9                                           |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CN1948297A (上海医药工业研究院) 18.4 月 2007 (18.04.2007)<br>摘要及权利要求书                                                                                                                                                                               | 1-9                                           |
| <input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| <p>• 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"I" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&amp;" 同族专利的文件</p> |                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| 国际检索实际完成的日期<br>28.9 月 2009 (28.09.2009)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                           | 国际检索报告邮寄日期<br>15.10 月 2009 (15.10.2009)       |
| ISA/CN 的名称和邮寄地址:<br>中华人民共和国国家知识产权局<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088<br>传真号: (86-10)62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                           | 受权官员<br><br>陈俊霞<br><br>电话号码: (86-10) 62086343 |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2009/072534

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期       | 同族专利              | 公布日期       |
|------------------|------------|-------------------|------------|
| CN1935807A       | 28.03.2007 | CN1844120 A       | 11.10.2006 |
| CN1812984A       | 02.08.2006 | WO2004099191A2    | 18.11.2004 |
|                  |            | US2005059673A1    | 17.03.2005 |
|                  |            | EP1641785A2       | 05.04.2006 |
|                  |            | AU2004236215A1    | 18.11.2004 |
|                  |            | BRPI0409958A      | 25.04.2006 |
|                  |            | MXPA05011677A     | 01.01.2006 |
|                  |            | INCOLNP200502052E | 22.09.2006 |
|                  |            | JP2006525348T     | 09.11.2006 |
|                  |            | US7276603B2       | 02.10.2007 |
|                  |            | MX258199B         | 25.06.2008 |
| CN1384102A       | 11.12.2002 | WO03101974A1      | 11.12.2003 |
|                  |            | AU2003236135A1    | 19.12.2003 |
|                  |            | US2005267121A1    | 01.12.2005 |
|                  |            | CN1172919C        | 27.10.2004 |
| CN1948297A       | 18.04.2007 | WO2007041936A1    | 19.04.2007 |
|                  |            | CN100415728C      | 03.09.2008 |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2009/072534

A. 主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D409/06 (2006.01)i

C07D409/14 (2006.01)i

A61K31/496 (2006.01)i

A61P25/24 (2006.01)i



No. 11-009671-00000-0000

Fecha: 2011-01-28 14:05:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
PINZON PINZON MAURICIO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 11 009671         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/CN2009/072534 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 02/02/2011        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <b>E 05470</b>    |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 009671

  
**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

85

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

  
JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (c)

25 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_  
adpa11