

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012299- -00007-0000

Fecha: 2012-01-27 11:01:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 98

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 08012299
Asunto : Solicitud de patente para: **HETEROCICLOS DE CINCO MIEMBROS BENZOFUSIONADOS FARMACOLÓGICAMENTE ACTIVOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**
Solicitante : ORION CORPORATION
Fecha solicitud : 07 de febrero de 2008

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **15158** notificado por fijación en lista del 23 de septiembre de 2011.

2. Mediante memorial radicado el día 05 de diciembre de 2011, solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **15158**

3. Mediante oficio No. **15158** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Reivindicaciones

El Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 15 no son concisas por cuanto los términos X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ y R₄ se refieren múltiples posibilidades de compuestos y de sustituyentes. Además, se indica que sólo se encuentra soportada la actividad inhibitoria del COMT para los compuestos de los ejemplos 4, 5, 7, 8, 12, 13, 16 y 23, por lo que se solicita delimitar el alcance a una generalización razonable de dichos ejemplos.

La reivindicación 26 se objeta al hacer referencia al uso del compuesto reivindicado y las reivindicaciones 27 y 28 se objetan por reclamar usos.

Igualmente se han objetado las reivindicaciones 29 a 31, argumentando excepción a la patentabilidad según el artículo 20 de la Decisión 486.

3.2 Descripción

El Examinador sugiere presentar la fórmula estructural de los ejemplos y de los compuestos sintetizados en la descripción.

3.3 Análisis de patentabilidad

Un estudio cuidadoso de la presente solicitud frente al arte previo le ha permitido concluir al Examinador que la reivindicación 1 cumple con el requisito de novedad y nivel inventivo.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar una nueva memoria descriptiva, así como nuevo pliego reivindicatorio conformado por 26 reivindicaciones.

Así, siguiendo las amables sugerencias del Examinador se ha procedido a modificar el texto de la descripción, incluyendo una tabla que muestra el número de ejemplo, el nombre químico y la fórmula estructural (ver páginas 71 a 76). Lo anterior, permite que el lector tenga una mejor referencia de los compuestos de los ejemplos.

Por otra parte y para presentar la materia reivindicada de manera más clara y concisa, se ha restringido notablemente el alcance de la invención, modificando en la reivindicación 1 las definiciones para los sustituyentes X, Y, Z, R₄, R₅, R₆ y R₇. En este sentido y en vista de las

modificaciones introducidas a la reivindicación 1, se han modificado las reivindicaciones dependientes consecuentemente.

De la misma manera, no se incluye en esta oportunidad ninguna reivindicación relacionada con materia no patentable, en concordancia con los requerimientos de la Decisión 486, artículos 14 y 20.

Finalmente, deseamos poner de presente, que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre la misma y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

4.2 Conclusión

En vista de las modificaciones presentadas en el presente memorial es posible concluir que las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión se ven superadas. Por lo tanto, solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

6. Anexos

- Nueva memoria descriptiva
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 26 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Recibo por concepto de presentación de dieciséis (16) reivindicaciones adicionales a la décima por valor de \$480.000

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-08962-841-003-0
JMS\JMS\ID-209343\WPCL8962
No. M-2012-209343\JMS

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE**Nombre:** ORION CORPORATION

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Finlandia.

Dirección: Orionintie 1

02200 Espoo

Finlandia

Domicilio: Espoo,

Finlandia

Teléfono: 546 09 70**Fax:**

249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** Luz Clemencia de PAEZ**Dirección:** Carrera 4ª No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11**Fax:**

217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente:08.012.299

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nueva memoria descriptiva y nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 26

reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre

estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. 12-007261**Fecha:** 25 de enero de 2012**Comprobante de pago No.** 12-000254**Fecha:** 02 de enero de 2012

7

Anexos

Comprobante de pago de la tasa por \$120.000, por concepto de modificaciones.



Comprobante de pago por 26 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$480.000.00.



Poderes, si fuere el caso



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.



Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA: Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

JMS

HETEROCICLOS DE CINCO MIEMBROS BENZOFUSIONADOS
FARMACOLÓGICAMENTE ACTIVOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
LOS CONTIENEN

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con heterociclos de cinco miembros benzofusionados farmacológicamente activos, o las sales y esteres farmacéuticamente aceptables de éste, lo mismo que a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como inhibidores de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Generalmente es aceptado y conocido en la técnica que los inhibidores de COMT son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los inhibidores de COMT han mostrado ser efectivos en el uso clínico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como un adyuvante para la terapia de levodopa. Para poder lograr una concentración de plasma estable del levodopa, es deseable que el inhibidor de COMT tenga una buena biodisponibilidad y una larga duración de acción. Sin embargo, los inhibidores de COMT comercialmente disponibles están asociados con una duración más bien corta de acción y su biodisponibilidad oral es limitada.

Los inhibidores de COMT han sido indicados también como útiles en el tratamiento de, por ejemplo, la hipertensión, la falla cardiaca, y la depresión (ver por ejemplo la US 5,446,194) lo mismo que los inhibidores para la prevención de la disfunción

vascular diabética (ver US 6,207,706). Los inhibidores de COMT han sido divulgados como útiles para tratar y controlar el dolor (ver US 6,723,754) lo mismo que para tratar el síndrome de las piernas sin descanso (RLS), que también es conocida como el síndrome de Ekbom (ver WO 2006/051154). El RLS está caracterizado por una urgencia irresistible de mover las piernas acompañado por otras sensaciones desagradables profundas dentro de las piernas.

Algunos compuestos con actividad inhibidora del COMT son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los derivados de catecol como inhibidores de COMT han sido divulgados por ejemplo en la US 5,389,653; US 5,446,194; US 6,150,412; US 6,512,136; WO 01/98250; WO 01/98251; WO 02/02548; US 6,903,114, WO 2004/112729 y WO 2005/058228. Los derivados de Isoflavona como inhibidores de COMT han sido divulgados en la US 3,973,608.

En cuanto a los heterociclos de cinco miembros benzofusionados, el 2-bencil-7-bromo-6-nitro- benzofuran-4,5-diol ha sido descrito en Lyubchanskaya et al. Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 23 (1989) 843.

RESUMEN DE LA INVENCION

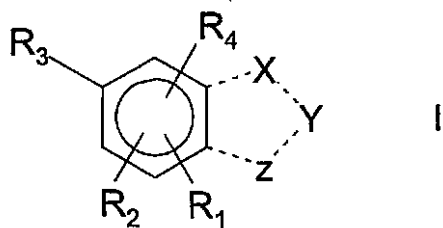
Un objeto de la presente invención es suministrar inhibidores adicionales de la enzima catecol-O-metiltransferasa que puedan ser usados para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde la inhibición del COMT es indicada como útil. De acuerdo a lo anterior, un objeto de la presente invención, es suministrar compuestos adicionales para ser usados como agentes inhibidores del COMT en el tratamiento de mamíferos, incluyendo humanos y animales. Más aún, las

composiciones farmacéuticas que contienen los presentes compuestos se suministran.

Debido a la eliminación lenta por vía de la glucuronidación, los inhibidores de COMT de la presente invención tienen una biodisponibilidad mejorada y/o una duración prolongada de acción. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención poseen propiedades farmacológicas principales mejoradas, es decir actividad inhibitoria del COMT. Más aún, los compuestos no desacoplan la fosforilación oxidativa y por lo tanto poseen un perfil de seguridad deseable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con inhibidores de COMT novedosos que tienen la fórmula general I



En donde

R₂ está en la posición orto con respecto a R₃ y R₁ está en la posición orto con respecto a R₂

o R₁ está en una posición orto con respecto a R₃ y R₄ está en la posición orto con respecto a R₁;

R_1 es ciano o nitro;

R_2 es hidroxí;

R_3 es hidroxí;

R_4 es H, alquilo con (C_1-C_6) , haloalquilo (C_1-C_6) , ciano, formilo, alquilo $(C_1-C_6)-(C=O)-$, halógeno o nitro; la línea punteada representa un enlace simple o un doble;

Dos de X, Y o Z son independientemente $CR_5(R_6)_n$, $N(R_7)_n$, O o S y uno entre X, Y o Z es $N(R_7)_n$, O o S;

m es, independientemente en cada ocurrencia 0 o 1;

n es, independientemente en cada ocurrencia, 0, 1 o 2; R_5 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1-C_6) , alqueno (C_2-C_6) , halógeno, hidroxí, alcoxi (C_1-C_6) , haloalquilo (C_1-C_6) , hidroxialquilo (C_1-C_6) , alquilo $(C_1-C_6)-(C=O)-$, alcoxi $(C_1-C_8)-(C=O)-$, ciano, formilo, alquilo $(C_1-C_6)-(C=S)-$, $(R_8)_2N-(C=S)-$, $R_8-(C=NR_8)$, carboxi, cicloalquilo (C_3-C_7) , heterociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo- $(C=O)-$, arilalquilo (C_1-C_6) , $(R_8)_2N-$, $(R_8)_2N$ -alquilo (C_1-C_6) , $(R_8)_2N-(C=O)-$, alquilo $(C_1-C_6)-S-$, $R_9-(S=O)-$, $R_9-(O=S=O)-$, alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6) , alcoxi $(C_1-C_6)-(C=O)-$ alquilo (C_1-C_6) , alquilo $(C_1-C_6)-(C=O)-O-$, alquilo $(C_1-C_6)-(C=O)-O-$, alquilo $(C_1-C_6)-$, hidroxí alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6) , alquilo $(C_1-C_6)-S-(C_1-C_6)$, alquilo $(C_1-C_6)-S-(C=O)-$, cicloalquilo (C_3-C_7) alquilo (C_1-C_6) , ariloxi, ariloxi alquilo (C_1-C_6) , arilo alcoxi (C_1-C_6) , alquilo (C_1-C_6) o heterociclilo- $(C=S)-$, en donde dicho cicloalquilo (C_3-C_7) , heterociclilo, arilo o heteroarilo como tal o como parte de otro grupo se sustituye o no se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno

independientemente es alquilo (C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi (C_1-C_6) o $(R_s)_2N-$;

R_6 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, hidroxilo alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6);

o R_5 y R_6 juntos ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual están ligados, un grupo $-(C=O)-$;

o R_5 y R_6 ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual ellos están ligados, $C=C(R_8)_2$;

o R_5 y R_6 ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual están ligados, un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5, 6 o 7 miembros, en donde dicho anillo es sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, alcoxi o carboxi (C_1-C_6);

R_7 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), alcoxi (C_1-C_6), arilo o O'' , en donde dicho cicloalquilo con (C_3-C_7) o arilo son sustituidos o no sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6) o carboxi;

o R_5 y R_5 , R_5 y R_7 , o R_7 y R_7 ligados a los átomos del anillo adyacente forman, junto con los átomos de anillo al cual están ligados, un anillo carboxílico saturado o no saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o no saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos

seleccionados entre N, O y S, en donde dicho anillo carbo o heterocíclico está sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi o oxo;

R_8 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo o arilalquilo (C_1-C_6), en donde dicho arilo como tal o como parte de otro grupo es sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente desde alquilo (C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, carboxi, o alcoxi (C_1-C_6);

R_9 es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C_1-C_6), $(R_8)_2N$ -, hidroxilo o alcoxi (C_1-C_6);

O una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo:

Con la condición de que el compuesto no es 2-bencil-7-bromo-6-nitro-benzofuran-4,5-diol.

En un subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, R_2 está en una posición orto con respecto a R_3 y R_1 está en una posición orto con respecto a R_2 .

En otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, R_1 está en una posición orto con respecto a R_3 y R_4 está en una posición orto con respecto a R_1 .

En otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, R_4 es H, halógeno o nitro, por ejemplo, H.

En otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, R_1 es ciano.

En otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, R_1 es nitro.

Todavía en otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, una de las líneas punteadas representa un enlace doble.

En un subgrupo posible adicional de compuestos de la fórmula I, Dos de X, Y o Z son $CR_5(R_6)_m$ y uno entre X, Y o Z es N.

En un subgrupo posible adicional de compuestos de fórmula I, uno entre X, Y o Z es $CR_5(R_6)_m$, uno entre X, Y o Z es $N(R_7)_n$, y uno entre X, Y o Z es S.

En un subgrupo posible adicional de los compuestos de formula I, Dos de X, Y o Z son $CR_5(R_6)_m$ y uno entre X, Y o Z es O.

En un subgrupo posible adicional de compuestos de la formula I, Dos de X, Y o Z son $CR_5(R_6)_m$ y uno de X, Y o Z es S.

En otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, R_7 es, independientemente en cada ocurrencia, H, es alquilo (C_1-C_6) o arilo, en donde dicho arilo es sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es halógeno.

Todavía en otro subgrupo posible de compuestos de fórmula I, R_5 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, haloalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_8)-(C=O)-, carboxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo-(C=O)- o $(R_8)_2N$ -(C=O)-, en donde dicho heterociclilo, arilo o heteroarilo como tal o como parte de otro grupo es sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada

uno independientemente es alquilo (C_1-C_6) o hidroxilo, R_6 es, independientemente en cada ocurrencia, H, o R_5 y R_6 ligados juntos al mismo átomo del anillo de carbono forman, junto con el átomo de anillo de carbono al cual están ligados, un grupo $-(C=O)-$, y R_8 es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C_1-C_6) o arilo, en donde dicho arilo es sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es carboxi o alcoxi (C_1-C_6), por ejemplo, m es, independientemente en cada ocurrencia, 0, R_5 es, independientemente en cada ocurrencia, H, halógeno, alcoxi (C_1-C_8) $-(C=O)-$, carboxi, heterociclilo- $(C=O)-$ o $(R_8)_2N-(C=O)-$, en donde dicho heterociclilo como parte de otro grupo está sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6) o hidroxilo, y R_8 es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C_1-C_6) o arilo, en donde dicho arilo está sustituido o no sustituido con un sustituyente que es carboxi o alcoxi (C_1-C_6).

En subgrupo posible adicional de compuestos de fórmula I, el compuesto es 2-(4-cloro-fenilo)-5,6-dihidroxi-4-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, 5,6-dihidroxi-7-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona, 7-nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol-5,6-diol, metano sulfonato, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico etil éster, 3-cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno, (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-yl)-morfolin-4-il-metanona, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico dietilamida, (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-yl)-piperidin-1-il-metanona, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico feniloamida, 3-[(3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-ácido benzoico, 4-[(3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-ácido benzoico, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico (4-metoxi-fenilo)amida, 2-metil-7-nitro-

benzotiazol-5,6-diol, (5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)- morfolin-4-il-
 metanona, 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[δ]tiofeno-2-ácido carboxílico, 5,6-dihidroxi-7-
 nitro-benzofuran-2-ácido carboxílico, 5,6-dihidroxi-2-metil-7-nitro-
 benzo[b]isotiazol-3-ona, (5,6-dihidroxi-3-metil-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-
 il-metanona, 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico etil éster, 5,6-
 dihidroxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona, 5,6-dihidroxi-4-nitro-3H- isobenzofuran-1-
 ona, 5,6-dihidroxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona, 7-nitro-2-fenilo- benzotiazol-
 5,6-diol, 6,7-dihidroxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico metil éster, 1-(5,6-
 dimetoxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-nona-1-ona, (3-cloro-5,6- dihidroxi-4,7-dinitro-
 benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3,4-cloro-5,6- dihidroxi-7-dinitro-
 benzo[δ]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3-cloro-5,6- dihidroxi-4-nitro-
 benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3-cloro-5,6- dihidroxi-7-nitro-
 benzo[δ]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona, (3- cloro-5,6-dihidroxi-7-
 nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-il)-metanona, (3-bromometil-5,6-
 dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il- metanona, 5,6-dihidroxi-3-metil-2-
 (morfolina-4-carbonil)-benzo[b]tiofeno-4- carbonitrilo o (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-
 ciano-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il- metanona.

Es evidente para una persona versada en la técnica que, en los compuestos de
 formula I, por lo menos uno de dos enlaces representados por una línea punteada
 y que tienen un átomo común representado por X, Y o Z es un enlace simple y que
 el carácter aromático del anillo de seis miembros es mantenido.

Similarmente, es evidente para una persona versada en la técnica que, en los
 compuestos de fórmula I, cuando el sustituyente R₇ es O⁻, el átomo nitrógeno, al
 cual dicho sustituyente está ligado, es una átomo de nitrógeno cuaternario
 cargado positivamente.

Los términos empleados aquí tienen los siguientes significados:

El término "ciano", como se emplea aquí, se refiere a un grupo $-\text{CN}$

El término "nitro", como se emplea aquí, se refiere a un grupo $-\text{NO}_2$.

El término alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), como se emplea aquí, es como tal o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena recta o ramificada del grupo de hidrocarburo saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, y n-hexilo.

El término "halo" o "halógeno", como se emplea aquí, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "halo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)", como se emplea aquí, se refiere a por lo menos un halógeno, como se definió aquí, sujetado a la parte molecular pariente mediante un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), como se definió aquí. Ejemplos representativos de haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) incluye, pero no se limita a, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, y 2-cloropropilo.

El término "formilo", como se emplea aquí, se refiere a un grupo $-\text{CHO}$.

El término "hidroxi", como se emplea aquí, es tal o como parte de otro grupo se refiere a un grupo $-\text{OH}$.

El término "alcoxi (C_1-C_6)", como se emplea aquí, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C_1-C_6), como se definió aquí sujetado a la parte molecular pariente mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi.

El término "alcoxi (C_1-C_8)", como se emplea aquí, como parte de otro grupo, se refiere a una cadena recta o ramificada de un grupo de hidrocarburo saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono colgado o sujetado a la parte molecular pariente mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi (C_1-C_8) incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, y n-octoxi.

El término "hidroxi-alcoxi (C_1-C_6)", como se emplea aquí como parte de otro grupo, se refiere a por lo menos un grupo hidroxilo, como se definió aquí, ligado a la parte molecular pariente mediante un grupo alcoxi (C_1-C_6), como se definió aquí, como se definió aquí ejemplos representativos de hidroxi-alcoxi (C_1-C_6) incluye, pero no se limita a hidroximetoxi, dihidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-hidroxipropoxi, y 2-hidroxil-metiletox.

El término "cicloalquilo (C_3-C_7)", como se emplea aquí como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo cíclico saturado que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Ejemplos representativos de cicloalquilo (C_3-C_7) incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

El término "alqueno (C_2-C_6)", como se emplea aquí, se refiere a una cadena recta o ramificada de un grupo hidrocarburo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de

carbono y contiene por lo menos un enlace doble carbono a carbono. Ejemplos representativos de alquenilo (C_1-C_6), incluyen, pero no se limitan a, etenilo y 2-propenilo.

El término "arilo", como se emplea aquí como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo carboxílico aromático mono o bicíclico que contiene 6 o 10 átomos de carbono.

El término "aril alquilo (C_1-C_6)", como se emplea aquí, se refiere a un grupo arilo, como se definió aquí, ligado a la parte molecular pariente mediante un grupo alquilo (C_1-C_6) como se definió aquí.

Ejemplos representativos de aril alquilo (C_1-C_6) incluye, pero no se limita a fenil metilo, y naft-1-ilmetilo.

El término "hidroxi alquilo (C_1-C_6)" como se empleó aquí, se refiere a por lo menos un grupo hidroxilo, como se definió aquí, ligado a la parte molecular pariente mediante un grupo alquilo (C_1-C_6) como se definió aquí. Ejemplos representativos de hidroxi alquilo (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a hidroxi metilo, 1-hidroxietilo, 2,2-dihidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, y 1-hidroximetilpropilo.

El término "heterociclilo", como se emplea aquí como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo cíclico saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de N, O, y S. Ejemplos representativos de heterocíclicos incluye, pero no se limita a, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y azepanilo.

El término "carboxi", como se empleó aquí, a un grupo -COOH.

El término "heteroarilo", como se emplea aquí, se refiere a un grupo aromático con 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado entre N, O, y S.

Ejemplos representativos de heteroarilo incluye, pero no se limita a pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, y azepinilo.

El término "alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆)", como se empleó aquí como tal o como parte de otro grupo, se refiere a por lo menos un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se definió aquí, ligado a la parte molecular pariente mediante un grupo alquilo (C₁-C₆), como se definió aquí. Ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆) incluye, pero no se limita a metoximetilo, propoximetilo, 2-etoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 1-metil-2-propoxietilo y 4-metoxibutilo.

El término "arilalcoxi (C₁-C₆)", como se empleó aquí como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo arilo como se definió aquí, ligado a la parte molecular pariente mediante un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se definió aquí. Ejemplos representativos de arilalcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, fenilometoxi, 2-feniloetoxi, y 2-naft-2-iletoxi.

El término "oxo", como se empleó aquí, se refiere a un grupo =O.

Sales farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo sales de metal y sales de adición de ácido, con ambos ácidos orgánico e inorgánico, son bien conocidos en

el campo de los farmacéuticos. Ejemplos representativos de sales de metal farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio potasio, calcio, magnesio, aluminio y zinc. Ejemplos representativos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, metanosulfonatos, formatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, y ascorbatos.

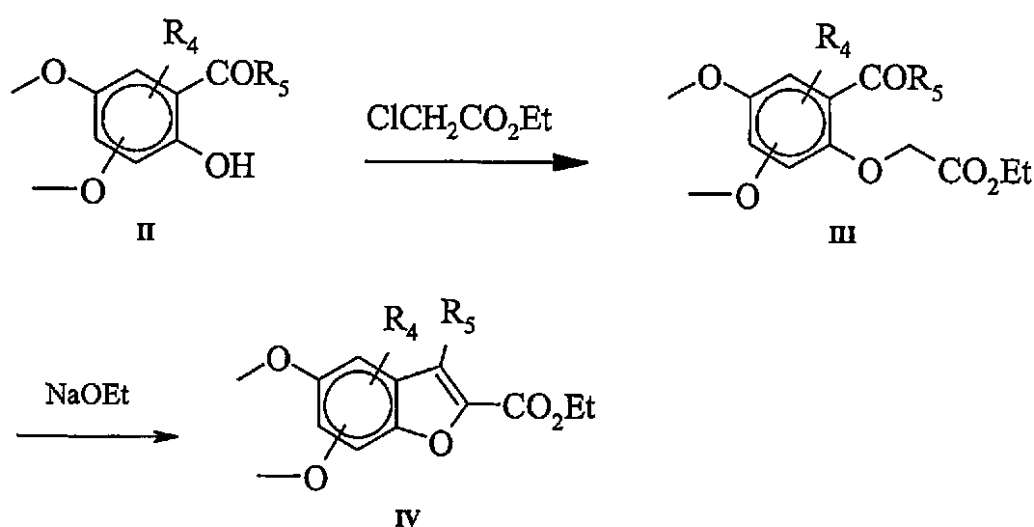
Los ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando es aplicado pueden ser preparados mediante métodos conocidos usando ácidos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de los farmacéuticos y que retienen las propiedades farmacológicas de la forma libre. Ejemplos no limitativos de estos ésteres incluyen ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y terc-butilo.

La invención incluye dentro de su alcance todos los isómeros geométricos posibles, por ejemplo isómeros Z y E (isómeros cis y trans), de los compuestos lo mismo que todos los posibles isómero ópticos, por ejemplo diastereómeros o enantiómeros de los compuestos. Más aún, la invención incluye en su alcance tanto isómeros individuales como cualquier mezcla de ellos, por ejemplo mezclas racémicas. Los isómeros pueden ser obtenidos usando las formas isómericas correspondientes del material de partida o pueden ser separados después de la preparación del compuesto final de acuerdo con métodos de separación convencionales. Para la separación de isómeros ópticos, por ejemplo enantiómeros, de la mezcla del mismo los métodos de resolución convencionales, por ejemplo cristalización fraccional, pueden ser usados.

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados mediante una variedad de rutas sintéticas análogas a o de acuerdo con métodos conocidos en la literatura usando materiales de partida adecuados.

Los derivados del benzofurano pueden ser preparados, por ejemplo, de acuerdo al esquema de reacción 1:

Esquema 1



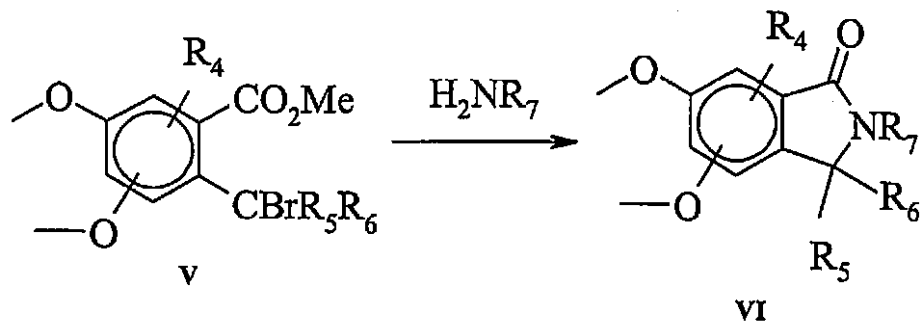
En el esquema 1 los sustituyentes metoxi están en una posición orto con respecto a cada uno, R_4 es según se definió anteriormente y está en una posición orto con respecto al sustituyente acilo o al sustituyente hidroxilo en la fórmula II y R_5 es como se definió anteriormente. Un compuesto de acilfenol es alquilado con un haloderivado funcionalizado a temperatura ambiente en la presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado, por ejemplo, carbonato de potasio, en N,N-dimetilformamida o hidruro de sodio en tetrahidrofurano. El grupo metileno activado es condensado con el carbonilo mediante usar una base adecuada, por ejemplo etanolato de sodio. En adición al grupo carboxilo, el grupo metileno puede ser activado con cualquier grupo activante de metileno como nitro, ciano, acilo,

arilo, ariloxi, alquiltio, o arilotio. El grupo carboxi puede entonces ser convertido a otros grupos funcionales, si se desea.

La preparación de derivados de benzofurano es ejemplificada adicionalmente en el ejemplo 18.

Derivados de 2,3-Dihidro-isoindol-1-ona pueden ser preparados de acuerdo al esquema de reacción 2:

Esquema 2

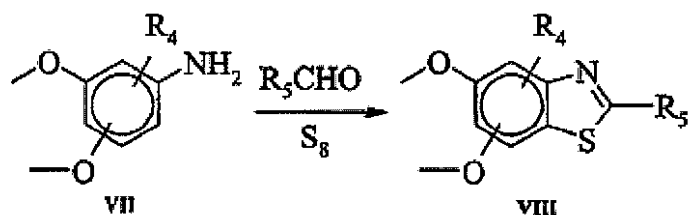


En el esquema 2 los sustituyentes metoxi están en una posición orto uno con respecto al otro, R_4 es según se definió anteriormente y está en una posición orto con respecto al sustituyente metoxycarbonilo o al sustituyente CBrR_5R_6 en la fórmula V, y R_5 , R_6 , y R_7 son como se definió anteriormente. El anillo es formado mediante poner a reflujo un compuesto de fórmula V con un amina en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno.

La preparación de los derivados de 2,3-dihidro-isoindol-1-ona es ejemplificada adicionalmente en el Ejemplo 1.

Derivados de benzotiasol pueden ser preparados, por ejemplo, de acuerdo al esquema 3:

Esquema 3

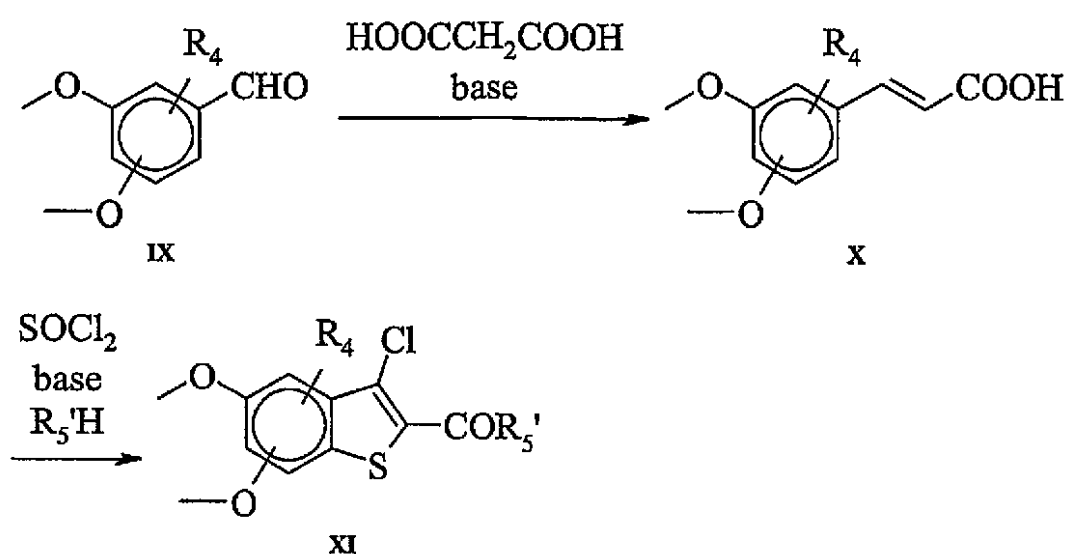


En el esquema 3 los sustituyentes metoxi están en una posición orto con respecto uno al otro, R_4 es según se definió anteriormente y está en una posición 4- o 7 en la fórmula VIII, y R_5 es, por ejemplo, arilo o heteroarilo. El anillo es formado mediante poner a reflujo una anilina con un aldehído y azufre elemental en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetil acetamida.

La preparación de los derivados de benzotiazol se ejemplifican adicionalmente en los ejemplos 3, 15 y 25.

Derivados de Benzo[b]tiofeno pueden ser preparados, por ejemplo de acuerdo con el esquema de reacción 4:

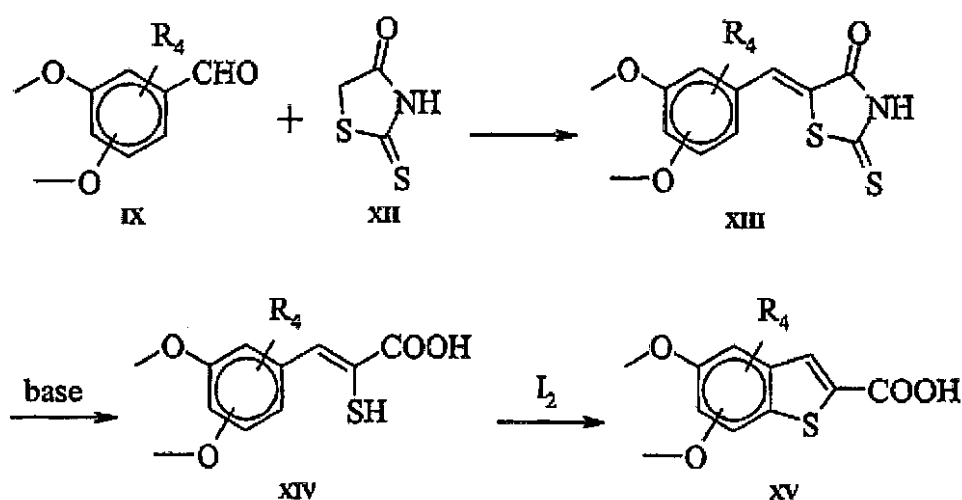
Esquema 4



En el esquema 4 los sustituyentes metoxi están en una posición orto una con respecto al otro, R_4 es según se definió anteriormente y está en una posición 4- o 7- en la fórmula XI, y R_5' es, por ejemplo, alcoxi (C_1-C_8), heterociclilo que contiene N o $(R_8)_2N-$, en donde R_8 es como se definió anteriormente. Un benzaldehído es condensado con ácido malónico en un disolvente adecuado, por ejemplo piridina, resultando en un derivado de ácido acrílico. El anillo es formado mediante hacer reaccionar el ácido con un cloruro etionilo en un disolvente adecuado, por ejemplo clorobenceno o tolueno.

Otra ruta para preparar derivados de bezo[b]tiofeno se ilustra en el esquema 5:

Esquema 5



En el esquema 5 los sustituyentes metoxi están en una posición orto uno con respecto al otro. Un benzaldehído es condensado con rodadina XII en un disolvente adecuado, por ejemplo un ácido carboxílico tal como el ácido acético, resultando en el intermedio XIII. Con la ayuda de una base adecuada, por ejemplo hidróxido de sodio, el intermedio es convertido en un derivado del ácido 2-mercapto-acrílico. El anillo es formado mediante tratar el compuesto mercapto

con, por ejemplo, yodo en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano. El grupo carboxi puede entonces ser convertido en otros grupos funcionales, si se desea.

La prelación de derivados de benzo[b] tiofeno es ejemplificado adicionalmente en los Ejemplos 4-14, 16-17, 20-21, y 26-35.

La desalquilación de los intermedios dialcoxi resultantes lo mismo que la inserción del sustituyente R_1 que es ciano o nitro se describe en los ejemplos de compuesto específicos.

Es obvio para una persona versada en la técnica que cualquier material de partida o intermedio en las reacciones descritas anteriormente puede ser protegido, si es necesario de una manera bien conocida en el campo químico. Cualquier funcionalidad protegida puede subsiguientemente ser desprotegida de una manera conocida en la técnica.

Las rutas sintéticas descritas anteriormente están dadas para ilustrar la preparación de los compuestos de Fórmula I y la preparación no es de ninguna manera limitativa del mismo, es decir hay también otros métodos posibles sintéticos que están dentro del conocimiento general de una persona versada en la técnica.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser convertidos, si se desea, en sus formas de sales o ésteres farmacéuticamente aceptables usando métodos bien conocidos en la técnica.

La presente invención será explicada en más detalle por los siguientes ejemplos. Los ejemplos tienen el propósito ilustrativo solamente y no limitan el alcance de la invención que se define en las reivindicaciones.

**EJEMPLO 1: 2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dihidroxi-4-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona-
2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

Una solución de metil éster de ácido 2-bromometil-4,5-dimetoxi-benzoico (2.9 g), 4- cloroanilina (1.28 g) y trietilamina (1.4 ml) se ponen en reflujo en tolueno durante 6 horas. La mezcla de reacción se agita en un baño de hielo, se filtra y se lava con ácido clorhídrico al 1 M y agua.

Producción: 0.74 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.85 (s, 3H, CH_3O), 3.88 (s, 3H, CH_3O), 4.89 (s, 2H, CH_2), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dihidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona-(0.74 g) se desmetila con 4 equivalentes de tribromuro de boro como se describe en el Ejemplo 8.

Producción: 0.79 g (material en bruto utilizado como tal en la siguiente etapa)

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 4.80 (s, 2H, CH_2), 6.77 (s, 1H, ArH), 6.82 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 9.1 Hz).

**Éster de Ácido 6-acetoxi-2-(4-cloro-fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il
acético**

2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dihidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona-(0.79 g de material de partida) y anhídrido acético (10 ml) se agita en 80 °C con una gota de ácido sulfúrico como un catalizador durante una hora. La mezcla se vierte en agua hielo, se filtra y se recrystaliza a partir de ácido acético.

Producción: 0.5 g

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 2.29 (s, 3H, CH_3COO), 2.34 (s, 3H, CH_3COO), 5.04 (s, 2H, CH_2), 7.51 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.62 (s, 1H, ArH), 7.70 (s, 1H, ArH), 7.92 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

Éster de Ácido 2-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il-acético

Una solución de 6-acetoxi-2-(4-cloro-fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il éster de ácido acético (0.5 g) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) se trata con morfolina (0.13 ml) entre 0-5 °C y se agita luego durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se vierte en agua hielo y se filtra.

Producción: 0.34 g

^1H RMN (DMSO- d_6): θ = 2.29 (s, 3H, CH_3COO), 4.92 (s, 2H, CH_2), 7.14 (s, 1H, ArH), 7.43 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

éster de Ácido 2-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-7-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il acético

Una suspensión de 2-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol- 5-il éster de ácido acético (0.34 g) en ácido acético (7 ml) se trata con ácido nítrico al 2M en diclorometano (0.6 ml). Después de una hora la mezcla de reacción se filtra.

Producción: 0.24 g (material en bruto utilizado como tal en la siguiente etapa)

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 2.35 (s, 3H, CH_3COO), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.89 (s, 1H, ArH), 7.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dihidroxi-4-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

éster de Ácido 2-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-7-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il acético (0.24 g de material de partida) se ponen en reflujo en metanol (15 ml) con tres gotas de ácido clorhídrico concentrado durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría y se filtra.

Producción: 80 mg

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 5.13 (s, 2H, CH_2), 7.34 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 10.4-11.5 (b, 2H, OH).

EJEMPLO 2: 5,6-Dihidroxi-7-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona

5,6-Dihidroxi-7-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona

A una solución de 5,6-dihidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona-(0.4 g) en ácido sulfúrico a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ se agrega ácido nítrico al 5M en ácido sulfúrico (0.55 ml). La mezcla de reacción se le permite calentar a temperatura ambiente y luego se vierte en agua hielo. El producto se filtra y se recristaliza a partir ácido acético.

Producción: 0.2 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 5.26 (s, 2H, CH_2), 7.14 (s, 1H, ArH), 10.6 (b, 1H, OH), 11.75 (b, 1H, OH).

EJEMPLO 3: metano sulfonato de 7-Nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol-5,6-diol**5,6-Dimetoxi-2-piridin-4-il-benzotiazol**

Una solución de 3,4-dimetoxianilina (6 g) y azufre (5 g) se ponen en reflujo en 4-picolina (15 ml) durante cinco horas. La mezcla de reacción enfriada se vierte en metanol, se mantiene sobre un baño con hielo durante 30 minutos y se filtra. El producto se lava con metanol y disulfuro de carbono.

Producción: 6.14 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.88 (s, 3H, CH_3O), 3.89 (s, 3H, CH_3O), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.94 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 8.75 (d, 2H, J = 6.4 Hz).

5,6-Dimetoxi-4-nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol

A una solución de 5,6-dimetoxi-2-piridin-4-il-benzotiazol (1.1 g) en ácido sulfúrico (10 ml) se agrega nitrato de potasio (0.5 g). Después de 60 minutos en temperatura ambiente la mezcla se vierte en agua hielo y se filtra. La recristalización a partir de acetona produjo el producto puro.

Producción: 0.8 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 4.05 (s, 3H, CH_3O), 4.07 (s, 3H, CH_3O), 8.07 (d, 2H, J = 6 Hz), 8.25 (s, 1H, ArH), 8.81 (d, 2H, J = 6 Hz).

Metano sulfonato de 7-Nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol-5,6-diol

Una solución de 5,6-dimetoxi-4-nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol (0.4 g) se ponen en reflujo en 48% de HBr (14.5 ml) durante dos horas. Los cristales se filtran, se

toman en ácido metanosulfónico (2 ml) mediante calentar y diluir con metanol.

Después de agitar en un baño con hielo la sal se filtra.

Producción: 0.44 g

Punto de fusión: >350°C

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 2.37 (s, 3H, CH_3SO_3^-), 7.83 (s, 1H, ArH), 8.42 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 8.94 (d, 2H, J = 6.3 Hz).

EJEMPLO 4: ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-1-carboxílico

Ácido 3-(3,4-Dimetoxi-fenil) acrílico

3,4-Dimetoxibenzaldehído (5g), ácido malónico (4.7g), piperidina (0.5ml) y piridina (15ml) se ponen en reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua fría con hielo y se acidifica con ácido clorhídrico al 6M. El sólido resultante se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 3.80 (d, 6H), 6.44 (d, 1H), 7.20 (q, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 12 (br, 1H).

Metil éster de ácido 3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[6]tiofeno-2-carboxílico

Ácido 3-(3,4-Dimetoxi-fenil) acrílico (1.0 g) se suspende en clorobenceno (25ml) y luego se agrega cloruro de tionilo (1.5ml). La suspensión se agita a temperatura ambiente y después de 30 minutos se agrega piridina (0.1ml). La mezcla de reacción se pone en reflujo durante 24 horas. El sólido resultante se filtra y se disuelve en clorobenceno (20ml) y metanol (20ml). La mezcla de reacción se pone en reflujo durante una hora y luego se enfría. El sólido se filtra, se lava con metanol y se seca bajo vacío.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).

Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Metil éster de ácido 3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.2g) se suspende en diclorometano (10ml) bajo nitrógeno, se enfría a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se agrega tribromuro de boro (0.4ml). La mezcla resultante se agita a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos y luego en reposo durante la noche. La mezcla se vierte en agua fría con hielo, se extrae con acetato de etilo y se evapora hasta secado. El producto fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico se disuelve en acetato de etilo y una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 0.38ml) se agrega gradualmente a $20\text{ }^\circ\text{C}$. La solución se agita 10 min a temperatura ambiente y luego se vierte en agua fría con hielo y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan y se evaporan hasta secado. El residuo se recrystaliza a partir ácido acético.

Producción: 94 mg

Punto de fusión: $298-300\text{ }^\circ\text{C}$

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.49 (s, 1H), 13-14 (br, 1H).

EJEMPLO 5: etil éster de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Etil éster de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-1-carboxílico (70mg) del Ejemplo 4, etanol (2ml) y cloruro de tionilo (0.16ml) se ponen en reflujo durante 4 horas. El etanol se evapora. El residuo se calienta con etanol absoluto y la mezcla caliente se filtra. El producto se seca bajo vacío.

Producción: 34 mg

Punto de fusión: 215 °C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.36 (t, 3H), 4.36 (q, 2H) 7.50 (s, 1H).

EJEMPLO 6: ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Metil éster de ácido 3-Cloro-5-benciloxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ácido 3-(3-Benciloxi-4-metoxi-fenil) acrílico se convierte en metil éster de ácido 3-cloro-5-benciloxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico mediante repetir el método del Ejemplo 4, excepto que se utilizó ácido 3-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil) acrílico en lugar de ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil) acrílico . El producto es una mezcla de dos compuestos y fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Metil éster de ácido 3-Cloro-5-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Metil éster de ácido 3-Cloro-5-benciloxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.7g), ácido acético (17.5ml) y ácido clorhídrico concentrado (2.1ml) se ponen en reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfría y se evapora hasta secado. La mezcla resultante se extrae primero el dietil éter y luego en una solución de Hidróxido de sodio al 1M. La fase acuosa se acidifica con 6M de ácido clorhídrico. La solución se agita en frío durante dos horas y se filtra. El sólido se lava con agua y se seca bajo vacío. El producto es una mezcla de dos compuestos y fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Ácido 3-Cloro-5-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

metil éster de ácido 3-Cloro-5-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.5g) se disuelve en metanol (10ml) y se agrega hidróxido de sodio al 5M (10ml). La solución se pone en reflujo durante dos horas. El Metanol se evapora y la solución resultante se acidifica con 2M de ácido clorhídrico. El sólido resultante s se seca bajo vacío. El producto fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Ácido 3-Cloro-5-hidroxi-6-metoxi-4-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ácido 3-Cloro-5-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.28g) se disuelve en acetato de etilo y una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 0.75ml) se agrega gradualmente a 20 °C. La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se vierte en agua fría con hielo y se extrae con acetato de etilo y se evapora hasta secado.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.98 (s, 3H), 7.90 (s, 1H) 10.9 (br, 1H), 13.4-14.4 (br, 1H).

Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A la solución de ácido 3-cloro-5-hidroxi-6-metoxi-4-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.2g), piridina (6.3ml) en acetato de etilo (5ml) se agrega gradualmente tricloruro de aluminio (0.32g). La mezcla de reacción se pone en reflujo a 90 °C durante dos horas. A la solución de reacción caliente (60 °C) se agrega la mezcla de ácido clorhídrico concentrado y hielo (1:1). El producto se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora. El residuo se trata con dietil éter y el sólido resultante se filtra.

Producción: 32 mg

Punto de fusión: 215-219 °C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.54 (s, 1H), 10-12 (br, 2H), 13.5-14 (br, 1H)

EJEMPLO 7: 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno

Metil éster de ácido 3-Cloro-6-benciloxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ácido 3-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil) acrílico se convierte en metil éster de ácido 3-cloro-6-benciloxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico mediante repetir el método del Ejemplo 4, excepto que se utilizó ácido 3-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil) acrílico en lugar de ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil) acrílico.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.20 (s, 2H) 7.32-7.50 (m, 5H), 7.81 (s, 1H).

3-Cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno

Metil éster de ácido 3-Cloro-6-benciloxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1.33g), metanol (27 ml) y hidróxido de sodio al 5M (27 ml) se ponen en reflujo durante 2.5 horas. El Metanol se evapora y el sólido resultante se filtra. El sólido se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita en un baño de agua con hielo, se filtra y se seca bajo vacío. El sólido resultante, cobre (0.17g) y quinolina (10.6 ml) se calientan a 210 °C durante una hora. A la mezcla enfriada se agrega 10% de ácido clorhídrico (26ml) y se disuelve en acetato de etilo. La solución se lava con 10% de carbonato de sodio y 1M de ácido clorhídrico y luego esta se evapora hasta secado. El residuo, ácido acético (24 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3.2 ml) se ponen en reflujo 5 horas. La solución se evapora hasta secado. El residuo se disuelve en dietil éter y luego se extrae con Hidróxido de sodio al 1M. La fase acuosa se acidifica con 6M de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La solución se seca, se evapora hasta secado y luego se tritura con dietil éter y se filtra.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 3.89 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.35 (s, 1H) 7.56 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

3-Cloro-6-hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno

3-Cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno (0.39g) se disuelve en acetato de etilo (26 ml). A la solución se agrega gradualmente una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 0.9ml) a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se vierte en agua fría con hielo y se extrae con acetato de etilo y se evapora hasta secado. El producto se purifica

por cromatografía de columna utilizando tolueno-acetato de etilo- ácido acético 8:1:1 como el eluyente.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 4.02 (s, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.87 (s, 1H).

3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno

A la solución de 3-cloro-6-hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno (0.13g) y piridina (3.3ml) se agrega gradualmente tricloruro de aluminio (0.09g). La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 2 horas. A la solución de reacción caliente (60 °C) se agrega la mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado (1:1). El producto se filtra, se lava con 1M de ácido clorhídrico y agua y se seca bajo vacío.

Producción: 110 mg

Punto de fusión: 182- 184°C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.49 (s, 1H), 7.83 (s, 1H) 10-12 (br, 2H).

EJEMPLO 8: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Ácido 3-(3,4-Dimetoxi-fenil) acrílico se convierte en (3-cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona mediante repetir el método del Ejemplo 4, excepto que se utilizó morfolina en lugar de metanol.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.53 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.67 (s, 1H).

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (8.6g) se suspende en diclorometano (50ml) bajo nitrógeno, se enfría a -20 °C y se trata en gotas con 1M de tribromuro de boro (100ml) en diclorometano. La suspensión resultante se agita a -20 °C durante 30 minutos y luego en reposo durante la noche. La mezcla se vierte en agua fría con hielo y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El producto se filtra y se lava con agua.

¹H RMN (DMSO_d₆): δ = 3.40 (br, 4H), 3.62 (br, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 9.5-10.0 (br, 2H).

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (7.7g) se disuelve en acetato de etilo (500ml) y una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 13.6ml) se agrega gradualmente a 20 °C. La solución se agita 30 min a temperatura ambiente y luego se vierte en agua fría con hielo y el sólido resultante se filtra y se seca bajo vacío. El producto se recristaliza a partir ácido acético.

Producción: 4.8 g

Punto de fusión: 259°C

¹H RMN (DMSO_d₆): δ = 3.53 (br, 4H), 3.62 (br, 4H), 7.51 (s, 1H), 10-11 (br, 2H).

EJEMPLO 9: dietilamida de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-nitro-benzo[b]tiofeno-1-carboxílico

Ácido 5,6-Diacetoxi-3-cloro-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.32g) del Ejemplo 4, acetanhídrido (1.6ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) se calientan a 50-60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se vierte en agua fría con hielo y se agita en frío. El producto se filtra, se lava con frío agua y se seca bajo vacío.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 13.5-14.5 (br, 1H)

Dietilamida de ácido 5,6-Diacetoxi-3-cloro-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A la solución de ácido 5,6-diacetoxi-3-cloro-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.39g) en tolueno (3.9ml) se agrega cloruro de tionilo (0.1 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota). La solución se calienta a 80 °C durante una hora y luego esta se evapora hasta secado y se seca bajo vacío. El residuo se disuelve en diclorometano (3.9ml) y la solución de dietilamina (0.12ml) y se agrega N,N-diisopropilamina (0.5ml) en diclorometano (3.9ml). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante tres horas. Esta se evapora hasta secado y se agregaron metanol (5ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) en el residuo. El producto se extrae con diclorometano y después de que se lava con agua y la solución de bicarbonato de sodio. La solución se seca y se evapora. El producto fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Dietilamida de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Dietilamida de ácido 5,6-Diacetoxi-3-cloro-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.32g) se disuelve en metanol (16 ml) y una solución de carbonato de potasio

(0.6lg) en agua (3 ml) se agrega a la solución de reacción. Esta se agita a temperatura ambiente durante una hora. El Metanol se evapora y el residuo se mantiene en frío y se filtra. El sólido se lava con agua y se recristaliza a partir metanol.

Producción: 138 mg

Punto de fusión: 202-205 °C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.14 (b, 6H), 3.41 (b, 4H), 7.49 (s, 1H), 10-12 (br, 2H).

EJEMPLO 10: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-piperidin-1-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-piperidin-1-il-metanona

El compuesto del título se prepara a partir del producto del Ejemplo 4 mediante repetir el método del Ejemplo 9, excepto que se utilizó piperidina en lugar de dietilamina.

Producción: 192 mg

Punto de fusión: 254-256 °C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.55-1.62 (m, 10H), 7.48 (s, 1H), 10-11 (br, 2H).

EJEMPLO 11: fenilamina de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Fenilamina de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara del producto del Ejemplo 4 mediante repetir el método del Ejemplo 9, excepto que anilina se utilizó en lugar de dietilamina.

Producción: 100 mg

Punto de fusión: 288 °C

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 7.15 (t, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 10.37 (s, 1H).

EJEMPLO 12: Ácido 3-[(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-benzoico

Ácido 3-[(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-benzoico

El compuesto del título se prepara a partir del producto del Ejemplo 4 mediante repetir el método del Ejemplo 9, excepto que se utilizó ácido 3-amino-benzoico en lugar de dietilamina.

Producción: 53 mg

Punto de fusión: 293-294 °C

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 7.50 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.95(d, 1H), 8.36(s, 1H), 10.58 (s, 1H).

EJEMPLO 13: Ácido 4-[(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)- amino]-benzoico

Ácido 4-[(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-benzoico

El compuesto del título se prepara a partir del producto del Ejemplo 4 mediante repetir el método del Ejemplo 9, excepto que se utilizó ácido 4-amino-benzoico en lugar de dietilamina.

Producción: 110 mg

Punto de fusión: 298-300 °C ^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.55(s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 10.70 (s, 1H).

EJEMPLO 14: (4-metoxi-fenil) amida de Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

(4-metoxi-fenil)amida de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir del producto del Ejemplo 4 mediante repetir el método del Ejemplo 9, excepto que se utilizó 4-metoxi-anilina en lugar de dietilamina.

Producción: 94 mg

Punto de fusión: >350°C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.74(s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.46 (br, 2H), 9.82 (br, 1H).

EJEMPLO 15: 2-Metil-7-nitro-benzotiazol-5,6-diol

1-Bromo-4,5-dimetoxi-2-nitro-benceno

A la solución de 4-bromoveratrol (20 g) en ácido acético (50ml) se agrega 2M de ácido nítrico (48ml). Este se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y

luego la solución de reacción se vierte en agua. El sólido resultante se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3.85$ (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.38(s, 1H), 7.67 (s, 1H).

5,6-Dimetoxi-2-metil-benzotiazol

1-Bromo-4,5-dimetoxi-2-nitro-benceno (10 g) se suspende en etanol (50ml). A la mezcla de reacción se agrega la suspensión de sulfuro de sodio (5g) y azufre (0.65g) en etanol (12ml). La mezcla de reacción se ponen en reflujo 1.5 horas y luego el sólido resultante se filtra y se lava con agua caliente y etanol. El sólido seco se suspende con ácido acético (60ml) y acetanhidrida (35ml). A la suspensión se agrega gradualmente zinc (16.6g) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos antes del filtrado. El residuo se evapora hasta secado. El producto se purifica por cromatografía de columna utilizando tolueno-acetato de etilo-ácido acético 8:1:1 como el eluyente.

^1H RMN ($\text{DMSO}d_6$): $\delta = 2.72$ (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.44(s, 1H), 7.56 (s, 1H).

2-Metil-benzotiazol-5,6-diol

5,6-Dimetoxi-2-metil-benzotiazol (3.9g) se ponen en reflujo con 47% ácido bromhídrico (40ml) durante cuatro horas. El sólido se filtra y se seca bajo vacío.

^1H RMN ($\text{DMSO}d_6$): $\delta = 2.66$ (s, 3H), 7.21(s, 1H), 7.33(s, 1H), 9.23(s, 2H)

2-Metil-7-nitro-benzotiazol-5,6-diol

2-Metil-benzotiazol-5,6-diol se disuelve en acetato de etilo y una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 0.38ml) se agrega gradualmente a 20 °C. La solución se agita 10 min a temperatura ambiente y luego se vierte en agua hielo y se extrae con acetato de etilo y se evapora. El producto se purifica por cromatografía de columna utilizando tolueno-acetato de etilo-ácido acético 8:1:1 como el eluyente.

Producción: 75 mg

Punto de fusión: 219 °C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 2.73 (s, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.1-10.9 (br, 2H).

EJEMPLO 16: (5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

5-[1-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-ilideno]-2-tioxo tiazolidin-4-ona-

4-Benciloxi-3-metoxi-benzaldehído (29g) se disuelve en ácido acético (16g) y luego se agregó rodanina (16g) y acetato de sodio (36g). La solución se pone en reflujo durante una hora. La solución de reacción se vierte en agua. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.83 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.15-7.22 (q, 3H), 7.33-7.46 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 13.0-14.0 (br, 1H).

Ácido (Z)-3-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-2-mercapto-acrílico

5-[1-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-ilideno]-2-tioxo tiazolidin-4-ona- (38g) y 2.5M de NaOH se calientan a 80 °C durante una hora. Luego la solución se enfría a 10 °C y se vierte lentamente en una solución de HCl al 6M (200ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.80 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.14-7.16 (d, 1H), 7.26-7.46 (m, 6H), 7.70 (s, 1H).

Ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ácido (Z)-3-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-2-mercapto-acrílico (21 g) y yodo (21 g) en tetrahidrofurano (300ml) se agita en 60 °C durante 15 horas. Luego se vierte en agua (1 l) y se agrega 120 g de bisulfito de sodio. El producto se extrae con etilacetato y luego se extrae con bicarbonato de sodio. La fase acuosa se acidifica mediante ácido clorhídrico concentrado y se agita en temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.83 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.70 (br, 1H), 12.8-13.3 (br, 1H).

Ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo [b] tiofeno-2-carboxílico

Ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3.2g) se disuelve en acetato de etilo (200ml) y una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 7.7ml) se agrega gradualmente a 0 °C. La solución se agita 30 min a temperatura ambiente y luego se vierte en agua fría con hielo y se filtra. El sólido se lava con acetato de etilo y se seca bajo vacío.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.96 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 11.5-12.0 (br, 1H), 12.8- 13.6 (br, 1H).

(6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2.7g) se disuelve en tolueno (45ml). Se agrega Cloruro de tionilo (1.2ml) y N,N-dimetilformamida (4 gotas). La solución se agita a 80 °C durante dos horas y luego esta se evapora. El residuo se disuelve en diclorometano (45ml) y morfolina (1.4ml) y se agrega trietilamina (1.2ml). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución de agua y 2M de HCl se agrega a la solución. El sólido se lava con agua y se seca bajo vacío.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.67 (b, 4H), 3.69 (b, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 11.0-11.8 (br, 1H).

(5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-mofolin-4-il-metanona (1,0 g) se disuelve en acetato de etilo (1 lml) y se agrega piridina (14ml). Luego se agrega gradualmente tricloruro de aluminio (0.47g) a la solución. La mezcla de reacción se pone en reflujo durante 2 horas a 110 °C. A la solución de reacción caliente (60 °C) se agrega la mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado (1:1) y luego se agita a temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtra, se lava con agua y se trata con dietil éter.

Producción: 114 mg

Punto de fusión: 266 °C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.65 (b, 4H), 3.68 (b, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 10-11 (br, 2H).

EJEMPLO 17: Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

4-Benciloxi-3-etoxi-benzaldehído

A la solución de 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (83g) en N,N-dimetilformamida (400ml) se agrega gradualmente 10 M de hidróxido de sodio (55 ml) y luego se agrega cloruro de bencilo (60ml) a una temperatura por debajo de 40°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante media hora y durante 2 horas a 60° C. La solución se vierte en agua fría con hielo (2 l) y se extrae con dietil éter. La fase orgánica se lava con agua y hidróxido de sodio al 5M y luego se seca y se evapora. El producto se recristaliza a partir tolueno-heptano.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.34 (t, 3H), 4.12 (q, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.34-7.53 (m, 7H), 9.83 (s, 1H).

4-Benciloxi-5-etoxi-2-nitro-benzaldehído

4-Benciloxi-3-etoxi-benzaldehído (20g) se disuelve en diclorometano (100ml) y una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 200ml) se agrega gradualmente a una temperatura por debajo de 30° C. La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se vierte en agua fría con hielo. La fase orgánica se lava con Hidróxido de sodio al 1M y agua y luego se seca y se evapora.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.37 (t, 3H), 4.25 (q, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.36-7.49 (m, 5H), 7.82 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)

5-Etoxi-4-hidroxi-2-nitro-benzaldehído

4-Benciloxi-5-etoxi-2-nitro-benzaldehído (23g) se disuelve en ácido acético (93ml) y ácido clorhídrico concentrado (10ml). La solución de reacción se pone en reflujo durante 24 horas. Luego la solución se evapora hasta secado y el residuo se disuelve en dietil éter. El producto se extrae con Hidróxido de sodio al 1M y se acidifica con 6M de ácido clorhídrico. El sólido resultante se filtra y se seca bajo vacío.

^1R RMN (DMSO-d_6): δ - 1.37 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.6-11.2 (br, 1H).

5-Etoxi-4-hidroxi-2,3-dinitro-benzaldehído

5-Etoxi-4-hidroxi-2-nitro-benzaldehído (1.6g) se disuelve en diclorometano (30ml) y agrega gradualmente una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 13ml) se a una temperatura por debajo de 30° C. La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se vierte en agua fría con hielo. La fase orgánica se lava con agua y luego esta se seca y se evapora.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.41 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.56 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

4,5-Dietoxi-2,3-dinitro-benzaldehído

5-Etoxi-4-hidroxi-2,3-dinitro-benzaldehído (3.77g), N,N-dimetilformamida (35ml), K_2CO_3 (3.877g) y bromuro de etilo (50ml) se ponen en reflujo 24 horas. A la solución de reacción se agrega dietil éter (100ml) y luego se lava con agua e Hidróxido de sodio al 1M. La solución se seca y se evapora.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.26 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 4.36 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).

Metil éster de ácido 5,6-Dietoxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

4,5-Dietoxi-2,3-dinitro-benzaldehído (1.53g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (6ml) y luego se agrega metiltioglicolato (1.36ml). Se agrega Trietilamina (2.6ml) en frío a la solución de reacción. La mezcla se agita durante la noche. El sólido se filtra y se lava con N,N-dimetilformamida.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.39 (t, 3H), 1.44 (t, 3H), 4.24 (t, 3H), 4.28 (q, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Metil éster de ácido 5,6-Dietoxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (160mg), ácido bromhídrico (8ml) y ácido acético (8ml) se ponen en reflujo durante seis horas y se agita a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtra y se lava con una solución de ácido acético y ácido bromhídrico (1:1) y agua. El producto se recrystaliza a partir acetonitrilo.

Producción: 90 mg

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.71 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 10-11 (br, 2H), 13-13.5 (br, 1H).

EJEMPLO 18: Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzofuran-2-carboxílico

2,4-Dihidroxi-5-metoxibenzaldehído

2,4,5-Trimetoxibenzaldehído (20 g) se disuelve en diclorometano (20 ml) y cloruro de aluminio (34.1 g) se agrega en porciones pequeñas. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se vierte en ácido agua con hielo acídica. La capa de diclorometano se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se extraen con 1 N de NaOH. La fase acuosa se acidifica con HCl y el precipitado se filtra. El producto se recrystaliza a partir tolueno.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ - 3.74 (s, 3H), 6.41 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 10.4 (br, 1H), 10.52 (br, 1H).

4-Benciloxi-2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído

2,4-Dihidroxi-5-metoxibenzaldehído (6.0 g), bromuro de bencilo (9.7 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (8.6 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se calientan a 100 °C bajo nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega 1 N de NaOH y la mezcla se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con HCl y el precipitado se filtra.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.74 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.36-7.47 (m, 5H), 10.02 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).

Etil éster de ácido (5-Benciloxi-2-formil-4-metoxifenoxi) acético

4-Benciloxi-2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (2.9 g), bromoacetato de etilo (2.3 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2.1 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se calientan a 100° C bajo nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo.

Acetato de etilo se lava con 1 N de NaOH y 1N de HCl, se seca con Na₂SO₄ y se evapora hasta secado.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20 (t, 3H, J 7.2 Hz), 3.76 (s, 3H), 4.15 (q, 2H, J 7.2 Hz), 4.98 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36-7.47 (m, 5H), 10.29 (s, 1H).

Etil éster de ácido 6-Benciloxi-5-metoxibenzofuran-2-carboxílico

Etil éster de ácido (5-Benciloxi-2-formil-4-metoxifenoxi) acético (1.5 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.33 g) y ácido acético (0.026 g) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitan a 100 °C bajo nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se vierte en agua hielo y el precipitado se filtra.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32 (t, 3H, J 7.1 Hz), 3.82 (s, 3H), 4.37 (q, 2H, J 7.1 Hz), 5.18 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.33-7.50 (m, 6H), 7.62 (d, 1H, J 0.8 Hz).

Etil éster de ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico

Etil éster de ácido 6-Benciloxi-5-metoxibenzofuran-2--carboxílico (7.3 g), ácido acético (45 ml) y HCl concentrado (24 ml) se agitan a 50° C durante 0.5 horas. Se agrega Agua y el pH se ajusta a 3 con NaOH. La mezcla se extrae con acetato de etilo. El Acetato de etilo se seca con Na₂SO₄ y se evapora hasta secado. El producto se recrystaliza a partir tolueno.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32 (t, 3H, J 7.1 Hz), 3.82 (s, 3H), 4.31 (q, 2H, J 7.1 Hz), 7.07 (d, 1H, J 0.9 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J 0.9 Hz).

Etil éster de ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzofuran-2-carboxílico

Etil éster de ácido 6-Hidroxi-5-metoxibenzofuran-2-carboxílico (1.5 g) se disuelve en diclorometano (30 ml) y la solución se enfría a -20°C . Se agrega 1M de HNO_3 en diclorometano (6.4 ml) y después de 10 minutos la mezcla se vierte en agua hielo. La capa de diclorometano se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 y se evaporan hasta secado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.33 (t, 3H, J 7.1 Hz), 3.94 (s, 3H, 4.35 (q, 2H, J 7.1 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 11.3 (br, 1H).

Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzofuran-2-carboxílico

Etil éster de ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzofuran-2-carboxílico (0.25 g) se disuelve en diclorometano y se enfría a -5°C . Una solución de 1M de tribromuro de boro en diclorometano (4.5 ml) se agrega y la mezcla se agita a 0°C durante 24 horas. La mezcla se vierte en agua hielo y la capa de diclorometano se separa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 y se evaporan hasta secado. El producto se purifica por cromatografía de columna de fase inversa utilizando metanol (1%) en diclorometano como un eluyente.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.37 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

EJEMPLO 19: 5,6-Dihidroxi-2-metil-7-nitro-benzo[b]isotiazol-3-ona

Ácido 2-Mercapto-4,5-dimetoxibenzoico

A una solución de ácido 2-amino-4,5-dimetoxibenzoico (10.2 g) en HCl (9 ml de HCl constante y 30 ml de agua) se agrega una solución de NaNO_2 (3.6 g en 20 ml

de agua) a 5 °C y se agita durante 2 horas. La solución de diazonio se filtra y el filtrado se agrega a una solución fría de Na_2S_2 preparada a partir de nonahidrato de sulfuro de sodio (11.6 g en 20 ml de agua) y azufre (1.5 g) en solución de NaOH (1.8 g en 20 ml de agua). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, se filtra y se acidifica con HCl concentrado. El precipitado se filtra. El producto es una mezcla de ácido de 2-mercapto-4,5-dimetoxi-benzoico y el producto dimerizado 4,4',5,5'-tetrametoxi-2,2'-ditiobis(ácido benzoico) y se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = monómero 3.65 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), producto dimerizado 3.59 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 7.24 (s, 2H), 7.48 (s, 2H).

Cloruro de 2-Clorosulfenil-4,5-dimetoxibenzoilo

Ácido 2-Mercapto-4,5-dimetoxibenzoico (12.8 g), tolueno (50 ml) y cloruro de tionilo (100 ml) se calientan a 80 °C durante tres horas. El disolvente y el exceso de SOCl_2 se evaporan. Tolueno se agrega al residuo y la mezcla se evapora de nuevo hasta secado. El residuo se suspende en tolueno (50 ml), se agrega cloruro de sulfurilo (14.3 ml), y la mezcla se calienta a 65 °C durante 2 horas. La mezcla se evapora hasta secado y el residuo se utiliza para la siguiente etapa sin purificación.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

5,6-Dimetoxi-2-metilbenzo[d]isotiazol-3-ona

Cloruro de 2-Clorosulfenil-4,5-dimetoxibenzoil (5.0 g) se disuelve en piridina (30 ml) y hidrocloreto de metilamina (6.0 g) se agrega. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se agrega Acetato de etilo y la mezcla se lava con 1 N de HCl y agua. El Acetato de etilo se seca con Na_2SO_4 y se evapora hasta secado. El producto crudo se purifica por cromatografía flash eluyendo con heptano-acetato de etilo (1:9).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.30 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3 H), 7.26 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

5,6-Dihidroxi-2-metilbenzo[d]isotiazol-3-ona

A una suspensión de 5,6-dimetoxi-2-metilbenzo[d]isotiazol-3-ona-(0.35 g) en diclorometano (30 ml) tribromuro de boro (3.1 ml, 1 M de solución en diclorometano) se agrega a -40°C . La mezcla se le permite calentar a -10°C . Al siguiente día se agrega metanol (30 ml) y la mezcla se evapora hasta secado. Al residuo se agrega solución de sulfito de sodio (9 ml, 5% en agua) y solución salina (9 ml). Después de agitar a 0°C el precipitado se filtra.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.24 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.20 (s, 3H), 9.53 (br, 1H), 10.0 (br, 1H).

6-acetoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster, de Ácido acético

5,6-Dihidroxi-2-metilbenzo[d]isotiazol-3-ona-(0.23 g) se suspende en N,N-dimetilformamida y trietilamina (0.47 g) y ácido acético anhídrido (0.24 g) se agregaron a 0°C . Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora la mezcla se vierte en agua hielo y el precipitado se filtra.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

6-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster de Ácido acético

A una solución de 6-acetoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster de ácido acético (0.21 g) en dimetilformamida morfolina (0.070 g) se agrega a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante una hora y luego se vierte en agua hielo. El producto precipitado se filtra.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.27 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).

6-hidroxi-2-metil-7-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster de Ácido acético

A una solución de 6-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster de ácido acético (0.055 g) en ácido acético a 10 °C se agrega ácido nítrico (100% 0.015 g) y se agita en continuo a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se vierte en agua hielo y se extrae con acetato de etilo. El Acetato de etilo se seca y se evapora hasta secado.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.29 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 7.73 (s, 1H).

5,6-Dihidroxi-2-metil-7-nitro-benzo[d]isotiazol-3-ona

6-hidroxi-2-metil-7-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster de Ácido acético (0.046 g) en metanol-HCl (14:1, 7 ml) se calienta a 60° C durante tres

horas. La mezcla se evapora hasta secado. El producto crudo se purifica por cromatografía flash utilizando acetato de etilo como un eluyente y seguido por cristalización a partir de isopropanol-metanol.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ - 3.30 (s, 3H), 7.49 (s, 1H).

EJEMPLO 20: (5,6-Dihidroxi-3-metil-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona

(5,6-Dimetoxi-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona (3.0 g) del Ejemplo 8, trimetilaluminio (3.2 g) y [1,3- bis(difenilfosfino)propano]dicloroníquel (2) (1.2 g) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se ponen en reflujo bajo argón durante 10 horas. A la mezcla fría se agrega etanol (50 ml), agua y HCl respectivamente y la mezcla se extrae con acetato de etilo. El Acetato de etilo se seca y se evapora hasta secado. El producto crudo se purifica por cromatografía flash eluyendo con heptano-acetato de etilo (5:5).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.34 (s, 3H), 3.52 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.54 (s, 1H).

(5,6-Dihidroxi-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona

A una solución de (5,6-dimetoxi-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona (0.80 g) en diclorometano (8 ml) tribromuro de boro (5.2 ml, 2 M de solución en diclorometano) se agrega a 0 °C. La mezcla se le permite calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente metanol (16 ml) se agrega y los disolventes se evaporan. Al residuo se agrega una solución de sulfito de

sodio (16 ml, 5% en agua) y después de agitar durante 0.5 horas el precipitado se filtra.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.24 (s, 3H), 3.51 (br, 4H), 3.59 (br, 4H), 7.07 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

(5,6-Dihidroxi-3-metil-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona

(5,6-Dihidroxi-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)mofolin-4-il-metanona (0.10 g) se disuelve en acetato de etilo (60 ml). Se agrega Ácido nítrico (2 ac, 2 M de solución en diclorometano) en porciones pequeñas a 55 °C. 15 minutos después de la última adición la mezcla se enfría, se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 y se concentra en un volumen pequeño. El producto precipitado se filtra.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.31 (s, 3H), 3.53 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 7.54 (s, 1H), 10.5 (br, 2H).

EJEMPLO 21: etil éster de ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Etil éster de ácid5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (50 mg, 0.20 mmol) del Ejemplo 17 y cloruro de tionilo (130 μl) en etanol (2 ml) se ponen en reflujo durante 1.5 horas, se evapora hasta secado y se recristaliza a partir etanol.

Producción: 46 mg

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 8.13 (1H, s), 7.72 (1H, s), 4.34 (2H, q), 1.34 (3H, t).

EJEMPLO 22: 5,6-Dihidroxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona**5,6-Dimetoxi-3H-isobenzofuran-1 -ona**

Una mezcla de ácido 3,4-dimetoxi-benzoico (10 g) en 37% de HCl (150 ml) y formaldehído (25 ml, 37 % en peso de solución en agua) se calienta a 90 °C durante 4y tres cuartos de hora, y luego el material insoluble se remueve mediante filtración. El filtrado se apaga con agua (200 ml) y se extrae tres veces con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaOH acuoso (40 ml, 2.5 M) y agua (100 ml). El disolvente orgánico se seca bajo Na₂SO₄, anhidro, se filtra y se evapora hasta secado

Producción: 8.9 g

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 7.27 (1H, s), 7.24 (1H, s), 5.28 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s).

Ácido 4,5-Dimetoxi-eftálico

A una mezcla de 5,6-dimetoxi-3H-isobenzofuran-1-ona-(4.5 g) y 7% de NaOH acuoso (47 ml) se agrega KMnO₄ (4.0 g) diluido en agua (125 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 días. El material insoluble se remueve mediante filtración. El filtrado se enfría con un baño de agua con hielo y se acidifica con HCl concentrado. La solución ácida se extrae tres veces con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan bajo Na₂SO₄ anhidro y se evaporan.

Producción: 4.8 g ¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 7.19 (2H, s), 3.83 (6H, s).

5,6-Dimetoxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona

Ácido 4,5-Dimetoxi-eftálico (1.0 g) se enfria en un baño de agua con hielo. Una mezcla enfriada de ácido sulfúrico (3.0 ml) y ácido nítrico fumante (3.0 ml) se agrega en gotas. La mezcla se agita durante 10 minutos y se deja descansar durante 10 minutos. Se agrega una mezcla de solución salina y hielo (1:1). El sólido se filtra, se lava con agua y se recrystaliza a partir etanol.

Producción: 0.46 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 8.19 (1H, s), 4.11 (3H, s), 4.05 (3H, s).

5-Hidroxi-6-metoxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona

5,6-Dimetoxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona (346 mg), 48% de bromuro de hidrógeno (1.5 ml), Ácido acético (15 ml) y trietilamonio bromuro de bencilo (37 mg) se calientan a 140 °C durante tres horas. El ácido acético y agua se remueven en vacío. El resto se filtra a través de gel de sílice utilizando una mezcla de tolueno, acetato de etilo y metanol (8:1:1) como el eluyente. Las fracciones apropiadas se recolectan y se evaporan.

Producción: 275 mg

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.44 (1H, s), 3.85 (3H, s).

5,6-Dihidroxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona

5-Hidroxi-6-metoxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona (115 mg), cloruro de aluminio (80 mg) se mezclan con acetato de etilo (3 ml). Se agrega en gotas Piridina (155 μl) en acetato de etilo (2 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas, se calienta a reflujo durante tres horas, y luego se

apaga con agua (0.5 ml) y HCl conc.(0.5 ml) a 60 °C. El Acetato de etilo y el agua se remueven en vacío. El resto se mezcla con solución salina (2 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, anhidro, se filtran, se evaporan y se trituran con dietil éter.

Producción: 55 mg

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 7.42 (1H, s).

EJEMPLO 23: 5,6-Dihidroxi-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona

5,6-Dihidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona

5,6-Dimetoxi-3H-isobenzofuran-1-ona-(2.91 g) se disuelve en diclorometano (150 ml) seguido al enfriar a -50 °C. Se agrega en gotas Tribromuro de boro (34.9 ml, 1.0M de solución en diclorometano) agrega en gotas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se le permite lentamente calentarse durante la noche a temperatura ambiente y agitación continua durante tres horas. La reacción se apaga con metanol seguido por evaporación hasta secado. El resto se mezcla con 5% de Na₂SO₃ acuoso (20 ml) y solución salina (20 ml) y se filtra.

Producción: 2.31 g

¹H RMN (DMSOd₆): δ = 10.22 (1H, bs), 9.70 (1H, bs), 7.09 (1H, s), 6.93 (1H, s), 5.17 (2H, s).

6-acetoxi-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético (8).

5,6-Dihidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona-(2.26 g), anhídrido acético (25 ml) y piridina (2.31 ml) se agitan durante 5 horas a temperatura ambiente. El Anhídrido acético

se remueve en vacío y el resto se mezcla con agua (20 ml), se filtra y se lava con agua.

Producción: 3.35 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.81 (1H, s), 7.64 (1H, s), 5.42 (2H, s), 2.34 (3H, s), 2.32 (3H, s).

6-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético

6-acetoxi-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético (5.0 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (100 ml) seguido por la adición de morfolina (1.78 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante la noche seguido por concentración en presión reducida. Se agrega Acetato de etilo (200 ml) al resto. La fase orgánica se lava dos veces con una mezcla de HCl acuosa (50 ml, 2M) y solución salina (50 ml). El disolvente orgánico se seca sobre Na_2SO_4 , anhidro, se filtra y se evapora hasta secado.

Producción: 3.96 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 11.01 (1H, bs), 7.51 (1H, s), 7.12 (1H, s), 5.29 (2H, s), 2.28 (3H, s)-

6-hidroxi-7-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético

6-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético (3.8 g) se mezcla con ácido acético (150 ml) seguido por la adición de 65% de ácido nítrico (2.5 ml). Luego de la disolución la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas seguida por la remoción del ácido acético y agua en vacío. El resto se filtra a través de gel de sílice utilizando una mezcla de tolueno, acetato de etilo y

metanol (8:1:1) como el eluyente. Las fracciones apropiadas se recolectan y se evapora hasta secado.

Producción: 4.1 g

$^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 7.91 (1H, s), 5.59 (2H, s), 2.33 (3H, s).

5,6-Dihidroxi-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona

6-hidroxi-7-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético (4.1 g) se suspende en metanol (150 ml) y 37% de HCl (20 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente durante tres días. El precipitado se filtra y se lava con metanol.

Producción: 2.25 g

$^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 7.32 (1H, s), 5.50 (2H, s).

EJEMPLO 24: 5,6-Dihidroxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona

5,6-Dimetoxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona

5,6-Dimetoxi-3H-isobenzofuran-1-ona-(582 mg) se enfría en un baño de agua con hielo. Una mezcla enfriada de ácido sulfúrico (2 ml) y ácido nítrico fumante (2 ml) se agrega en gotas. La mezcla se agita durante 15 minutos y se deja descansar durante 45 minutos. La reacción se apaga con hielo. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo (30 ml) y se lava con solución salina (15 ml). El disolvente orgánico se seca sobre Na_2SO_4 , anhidro, se filtra y se evapora hasta secado.

Producción: 586 mg

$^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 5.67 (2H, s), 4.12 (3H, s), 4.00 (3H, s).

5-Hidroxi-6-metoxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofurani-1-ona

5,6-Dimetoxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona (450 mg), ácido acético (15 ml) y 37% de HCl acuoso (3 ml) se ponen en reflujo durante 7.25 horas. El ácido acético y el agua se evaporan en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de columna (tolueno-acetato de etilo-metanol 8:1:1).

Producción: 215 mg

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 5.48 (2H, s), 3.86 (3H, s).

5,6-Dihidroxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona

5-Hidroxi-6-metoxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona (210 mg) se disuelve en acetato de etilo (2.5 ml) seguido por la adición de cloruro de aluminio (132 mg) en atmósfera de nitrógeno. Se agrega en gotas Piridina (265 μl , 3.28 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas, y luego se apaga con agua (0.5 ml) y HCl conc. (0.5 ml) a 75 °C. Se agrega Acetato de etilo (15 ml) y las fases se separan. La capa acuosa se extrae once con acetato de etilo (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan Na_2SO_4 anhidro. El producto se filtra, se evapora hasta secado y se recristaliza a partir heptano-tolueno-acetato de etilo.

Producción: 76 mg

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 5.41 (2H, s).

EJEMPLO 25: 7-Nitro-2-fenil-benzotiazol-5,6-diol

Catecol ciclohexilideno cetal

Catecol (55 g), ciclohexanona (65 ml), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.50 ml) y tolueno (500 ml) se ponen en reflujo en un aparato Dean-Stark durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se lava con solución de NaOH y agua, se seca y se evapora hasta secado.

Producción: 90 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.46 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.85 (t, 4H, J 6.2), 6.75-6.85 (m, 4H)

4-Nitrocatecol ciclohexilideno cetal

A una solución de catecol ciclohexilideno cetal (87.3 g) en cloruro de metileno (900 ml) se agrega una solución de ácido nítrico en cloruro de metileno (2 M, 250 ml) a una rata para mantener la temperatura a aproximadamente 25° C con el uso de un baño de agua. La mezcla del producto se lava con hidróxido de sodio (1 M, 500 ml). La fase orgánica se separa, se seca y se evapora.

Producción: 106 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.49 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.95 (t, 4H, J 6.2), 7.08 (d, 1H, J 8.8 Hz), 7.70 (d, 1H, J 2.4 Hz), 7.86 (dd, 1H, J 2.4 y 8.8).

4-Aminocatecol ciclohexilideno cetal

4-Nitrocatecol ciclohexilideno cetal (2 g) se hidrogena en acetato de etilo (12 ml) con Pd-C (0.2 g) como un catalizador.

Producción: 1.77 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.45 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 4.62 (br, 2H), 5.94 (dd, 1H, J 3.1 y 12.2 Hz), 6.14 (d, 1H, J 3.1), 6.48 (d, 1H, J 12.2 Hz).

2-Fenil-benzotiazol-5,6-diol ciclohexilideno cetal

4-Aniinocatecol ciclohexilideno cetal (1.77 g), benzaldehído (0.82 ml) y azufre (0.55 g) se ponen en reflujo en dimetil acetamida (8.6 ml) durante dos horas. La mezcla de reacción se vierte en agua (100 ml) y se extrae con éter (100 ml), se seca se evapora y se recrystaliza a partir acetonitrilo.

Producción: 0.93 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.49 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.94 (m, 4H), 7.50-7.57 (m, 5H), 7.99-8.01 (m, 2H).

7-Nitro-2-fenil-benzotiazol-5,6-diol ciclohexilideno cetal

A una solución de the 2-fenil-benzotiazol-5,6-diol ciclohexilideno cetal (0.93 g) en ácido acético (25 ml) se agrega ácido nítrico concentrado (1.5 ml). La mezcla de reacción se filtra. Se agrega agua al filtrado y el precipitado se filtra. El último producto se recrystaliza a partir acetonitrilo.

Producción: 0.40 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.57 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 7.58-7.60 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.09-8.11 (m, 2H).

7-Nitro-2-fenil-benzotiazol-5,6-diol

7-Nitro-2-fenil-benzotiazol-5,6-diol ciclohexilideno cetal (0.35 g), ácido acético (8.8 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3.5 ml) se ponen en reflujo durante dos horas. El producto se filtra y se lava con ácido acético.

Producción: 0.27 g

Punto de fusión: 221 -224° C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.55-7.58 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.07-8.09 (m, 2H), 10.6 (br, 2H).

EJEMPLO 26: metil éster de ácido 6,7-Dihidroxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

4-Hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzaldehído

A una solución de ácido nítrico concentrado (900 ml) y agua (900 ml) se agrega 4-hidroxi- 3-metoxibenzaldehído (300 g) a una temperatura por debajo de 10° C. Después de agitar 1 hora a 0 °C el precipitado se filtra y se lava con agua.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.90 (s, 3H), 7.64 (d, 1H, J 1.8 Hz), 8.09 (d, 1H, J 1.8 Hz), 9.88 (s, 1H).

2-Bromo-3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído

El producto de la etapa de reacción previa, ácido bromhídrico concentrado (2 l) y ácido acético (2 l) se ponen en reflujo durante 2 días. Agua (1 l) y solución de Na_2SO_4 (1 l) se agregaron y la mezcla se extrae con éter. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se evapora hasta un volumen pequeño. El producto precipitado se filtra.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.92 (s, 1H), 10.3 (s, 1H).

2-Bromo-3,4-dietoxi-5-nitrobenzaldehído

2-Bromo-3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído (5.2 g), bromuro de etilo (4.5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (10.5 ml) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitan a 70 °C

durante 2 días. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con solución de NaOH, se seca con Na₂SO₄ y se evapora hasta secado. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 1.33 (t, 3H, J 8.0 Hz), 1.40 (t, 3H, J 8.0 Hz), 4.15 (q, 2H, 8.0 Hz), 4.30 (q, 2H, J 8.0 Hz), 8.09 (s, 1H), 10.2 (s, 1H).

Metil éster de ácido 6,7-Dietoxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 2-bromo-3,4-dietoxi-5-nitrobenzaldehído (1.5 g) en N,N-dietilformamida (5 ml) se agregó metil tioglicolato (1.5 g) y trietilamina (2.2 ml) a 0° C. Se agita en continuo a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega 1 M de HCl y el producto se extrae con éter. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se evapora. El producto crudo se tritura con metanol.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 1.34 (t, 3H, J 7.8 Hz), 1.39 (t, 3H, J 7.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 4.22 (q, 2H, J 7.8 Hz), 4.31 (q, 2H, J 7.8 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

Metil éster de ácido 6,7-Dihidroxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Metil éster de ácido 6,7-Dietoxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.77 g) cloruro de zinc (5.0 g) y HCl concentrado (1.3 ml) se mezclan y se calientan a 100° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría. Se agrega agua (20 ml) y el precipitado se filtra. El producto crudo se recrystaliza dos veces a partir de metanol.

Punto de fusión: 216-218⁰C

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.84 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.2 (br, 2H).

EJEMPLO 27: 1-(5,6-Dimetoxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-nonan-1-ona**1-(5,6-Dimetoxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-nonan-1-ona**

Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.1 g) del Ejemplo 17, 1-octanol (2ml) y ácido sulfúrico concentrado (una gota) se ponen en reflujo a 120° C durante tres horas. El producto se purifica por cromatografía de columna utilizando tolueno-acetato de etilo- ácido acético 8:1:1 como el eluyente.

Punto de fusión: 115-117 °C.

Producción: 62.4 mg

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 0.83-0.87 (m, 3H), 1.26-1.39 (m, 10H), 1.68-1.73 (m, 2H), 4.26- 4.30 (q, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

EJEMPLO 28: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-4,7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)- morfolin-4-il-metanona**(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona**

Cloruro de aluminio (6.62g) se agrega gradualmente en acetonitrilo frío (14.7ml) a 10° C y luego se agrega yoduro de sodio (5.57g). La solución se agita a temperatura ambiente 30 min. Se agrega (3-Cloro-5, 6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-mofolin-4-il-metanona (2.g) del Ejemplo 8. La solución se agita a 50° C cinco horas y a temperatura ambiente durante la noche. 2N de HCl (8.4ml) se agrega en la solución de reacción fresca y luego sulfito de sodio (1.58g) y agua (35ml). La mezcla se agita a 40° C 30 min. El producto se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.52 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 7.11 (1H), 7.32 (1H), 9.63 (1H), 9.70 (1H).

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-4,7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il- metanona

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (1.0g) se suspende en ácido metanosulfónico (20ml) y luego se agrega gradualmente nitrato de potasio (0.73g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y después de 15 min se vierte en agua hielo (100ml). El producto se filtra, se lava con agua y metanol y se seca bajo vacío.

Punto de fusión: 233-235° C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.52 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 9.6-10.4 (br, 2H).

EJEMPLO 29: (3,4-Cloro-5,6-dihidroxi-7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)- morfolin-4-il-metanona

(3,4-Cloro-5,6-dihidroxi-7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il- metanona

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (0.5g) del Ejemplo 8, cloruro de cobre (II) (0.9g) y cloruro de litio (0.3g) en ácido acético (5ml) se ponen en reflujo durante cinco horas. Se agrega agua a la mezcla de reacción. El sólido resultante se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

Punto de fusión: 273-279° C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.64 (m, 8H), 8.8-10.8 (br, 2H).

EJEMPLO 30: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (2.0g) del Ejemplo 28 se suspende en ácido metanosulfónico (40ml) y luego nitrato de potasio (0.64g) se agrega gradualmente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y después de 15 minutos se vierte en agua hielo (100ml). El sólido se filtra, se lava con agua (50ml) y se seca bajo vacío. El sólido resultante se disuelve en DMF (6.2ml) y luego etanol (18.4ml) se agrega. El producto se filtra y se lava con metanol (15ml).

Punto de fusión: 216° C

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.43 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 10.55 (b, 1H), 11.21 (br, 1H).

EJEMPLO 31: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona

(3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)- metanona

Cloruro de 3-Cloro-5,6-dimemoxi-benzo[b]tiofeno-2-carbonil (2.0 g) y 2,6-dimetilmorfolina (1.82 g) se suspende en tetrahidrofurano (15 ml) y trietilamina (0.96 ml) se agrega y agita continuamente a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se agrega agua, el pH se ajusta a 3 mediante HCl, y el precipitado se filtra.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.10 (s, 6H), 2.6-4.5 (br, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)- metanona

Yoduro de sodio (1.62 g) se agrega a una solución de cloruro de aluminio (2.16 g) en acetonitrilo (5 ml). Después de 30 minutos agitando se agrega (3-cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6- dimetil-morfolin-4-il)-metanona y la mezcla se calienta a 50 °C durante 12 horas. A la mezcla se agrega 2 N de HCl (4 ml), Na_2SO_3 (0.68 g) y agua y la mezcla se calienta a 60° C durante 30 minutos y luego se enfría a temperatura ambiente. El precipitado se filtra.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.09 (s, 6H), 2.6-4.4 (br, 6H), 7.11 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.70 (s, 1H).

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)- metanona

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (0.20 g) se disuelve en acetato de etilo y se agrega una solución¹ de N HNO_3 en diclorometano (0.64 ml). Se agita en continuo durante 4 horas. La mezcla se concentra hasta un volumen pequeño y el precipitado se filtra y se lava con agua. El producto crudo se recrystaliza a partir N,N-dimetilformamida/etanol (25:75).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.09 (s, 6H), 2.6-4.5 (br, 6H), 7.49 (s, 1H).

EJEMPLO 32: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona

(3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona

Cloruro de 3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofeno-2-carbonilo (2.0 g) y 4-hidroxi-piperidina (1.60 g) se suspenden en tetrahidrofurano (15 ml) y se agrega trietilamina (0.96 ml) y se agita continuamente a temperatura ambiente durante dos horas. Se agrega agua, el pH se ajusta a 3 mediante HCl y el precipitado se filtra.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.38-1.42 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.4-4.2 (br, 2H) 3.7-3.8 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.81 (d, 1H, J = 4.1), 7.21 (s, 1H), 7.67 (s, 1H).

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)- metanona

Yoduro de sodio (1.62 g) se agrega a una solución de cloruro de aluminio (2.52 g) en acetonitrilo (7 ml). Después de 30 minutos agitando se agrega (3-cloro-5,6-dimemoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(4- hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (0.96 g) y la mezcla se calienta a 50 °C durante 12 horas. A la mezcla se agrega 2 N de HCl (4 ml), Na_2SO_3 (0.68 g) y agua y la mezcla se calienta a 60 °C durante 30 minutos y luego se enfría a temperatura ambiente. El precipitado se filtra.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35-1.45 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.4-4.2 (br, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.80 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.68 (s, 1H).

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona

Una solución de 1 M de HNO₃ en diclorometano (0.67 ml) se agrega a una solución de (3-cloro- 5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (0.17 g) en acetato de etilo (10 ml). Se agita en continuo a 60 °C durante tres horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra hasta un volumen pequeño y el precipitado se filtra y se lava con agua. El producto crudo se recristaliza a partir N,N- dimetilformamida/etanol (25:75).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.35-1.45 (m, 2H), 1.70-1.85 (br, 2H)₅ 3.1-4.0 (br, 6H), 7.49 (s, 1H).

EJEMPLO 33: (3-Bromometil-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Bromometil-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(5,6-Dimetoxi-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona (2.0 g) del Ejemplo 20, N-bromosuccinimida (1.18 g) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (40 mg) en tetracloruro de carbono (6 ml) se ponen en reflujo bajo argón durante 4 horas. La mezcla se enfría y se filtra y el filtrado se evapora hasta secado. El producto es una mezcla de (4-bromo- 5,6-dimetoxi-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona y (3-bromometil-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona. Los compuestos se separan por cromatografía flash utilizando acetato de etilo/heptano (1:4) como un eluyente.

(3-Bromometil-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona: ^1H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.53 (br, 4H), 3.64 (br, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

(4-Bromo-5,6-dimetoxi-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona: ^1H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.56 (s, 3H), 3.51 (br, 4H), 3.57 (br, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.73 (s, 1H).

(3-Bromometil-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Una solución de 1 N de tribromuro de boro en diclorometano (3.4 ml) se agrega a una solución de (3-bromometil-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona) (0.46 g) en diclorometano (10 ml) a -20°C . Se agita en continuo a 0°C durante una hora. El metanol se agrega y la mezcla se evapora hasta secado. Al residuo se agrega 5 % de solución de Na_2SO_3 (5 ml), la mezcla se acidifica y el precipitado se filtra.

^1H RMN (400 MHz, DMSO d_6): δ = 3.52 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 4.78 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

(3-Bromometil-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Una solución de 1 M de HNO_3 en diclorometano (1.02 ml) se agrega a una solución de (3- bromometil-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (0.35 g) en acetato de etilo (50 ml) y se agita continuamente a 60°C durante 2 horas. La mezcla enfriada se lava con agua, se seca y se evapora hasta secado. El producto se recristaliza a partir acetona.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.68 (br, 4H), 3.78 (br, 4H), 4.70 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 11.6 (s, 1H).

EJEMPLO 34: 5,6-Dihidroxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)- benzo [b] tiofeno-4-carbonitrilo

5,6-Dimetoxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)-benzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo

(4-Bromo-5,6-dimetoxi-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (0.42 g) del Ejemplo 33 y cianuro de cobre (I) (2.0 g) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se irradian en un horno microondas a 150° C durante 1.5 horas. A la mezcla se agrega agua y el producto se extrae con acetato de etilo. El Acetato de etilo se seca y se evapora hasta secado.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.66 (s, 3H), 3.5-3.8 (br, 8H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.46 (s, 1H). NOESY RMN indica que el grupo ciano está en la posición 4.

5,6-Dihidroxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)-benzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo

Una solución de 1 N de tribromuro de boro en diclorometano (3.4 ml) se agrega a una solución de 5,6-dimetoxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)-benzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo (0.19 g) en diclorometano (40 ml) a 0° C. La mezcla se le permite permanecer a 6 °C durante dos días. Se agrega Metanol y la mezcla se evapora hasta secado. Al residuo 0.1 N de HCl se agrega y el producto se extrae con acetato de etilo. El Acetato de etilo se seca y se evapora hasta secado. El compuesto se recrystaliza a partir isopropanol.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.49 (s, 3H), 3.51 (br, 4H), 3.60 (br, 4H), 7.54 (s, 1H).

EJEMPLO 35: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-ciano-benzo[b]tiofen-2-il-morfolin- 4-il-metanona

(3-Cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (11.8g) del Ejemplo 8 se suspende en diclorometano (250ml) y cloruro de aluminio (33g) se agrega gradualmente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego 6M de ácido clorhídrico (96ml) se agrega gradualmente. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se evapora y se seca bajo vacío. El producto es una mezcla de dos compuestos y fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

(7-Bromo-3-cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (6.9g) se suspende en ácido acético. Una solución de bromo (3.51g) en ácido acético (31ml) se agrega gradualmente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y después de se agrega 15 minutos agua (125 ml). La mezcla de reacción se agita en frío durante 1.5 horas. El sólido se filtra y se seca bajo vacío. El producto es una mezcla de dos compuestos y fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

(7-Bromo-3-cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(7-Bromo-3-cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (7.0g) se disuelve en 1-metil-2-pirrolidinona (35ml) y se agrega gradualmente diisopropiletilamina. La solución de reacción se calienta a 80 °C durante tres horas. Luego se agrega agua (350 ml). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 1M de ácido clorhídrico y una solución de sulfato de sodio, se evapora y se seca bajo vacío. El producto se purifica por cromatografía flash utilizando heptano-acetato de etilo como un eluyente.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.46 (br, 4H), 3.64 (br, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.39 (s, 1H).

(3-Cloro-7-ciano-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(7-Bromo-3-cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (0.7g) y cianuro de cobre (I) (2.3g) en N,N-dimetilformamida se irradian en un horno microondas a 180 °C durante 1.5 horas. A la mezcla se agrega agua (40ml) y acetato de etilo (40ml). El sólido se filtra y la fase orgánica se evapora y se seca bajo vacío. El producto se purifica por cromatografía flash utilizando heptano-acetato de etilo como un eluyente.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.65 (br, 8H), 4.00 (m, 3H), 4.05 (m, 3H), 7.39 (s, 1H).

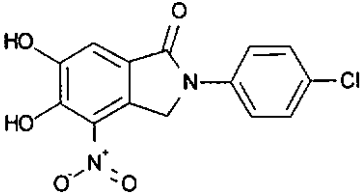
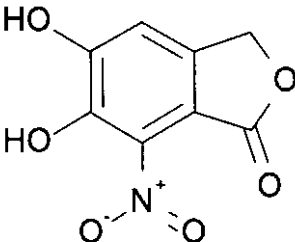
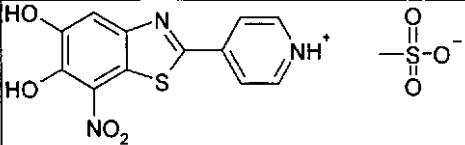
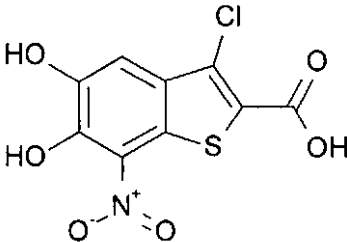
(3-Cloro-7-ciano-5,6-dihidroxi -benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

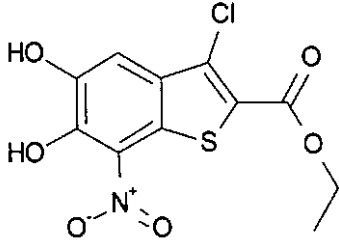
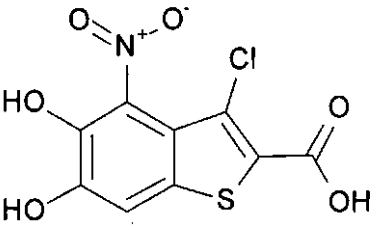
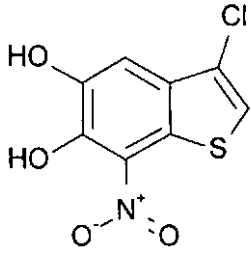
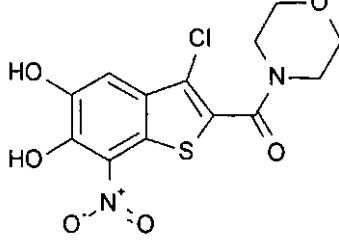
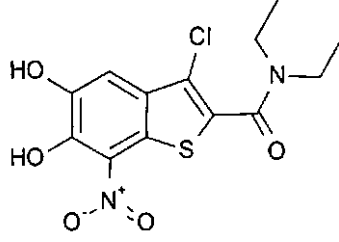
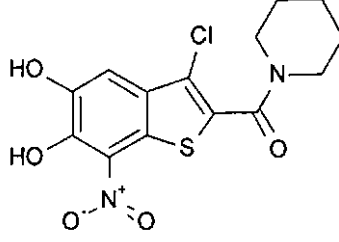
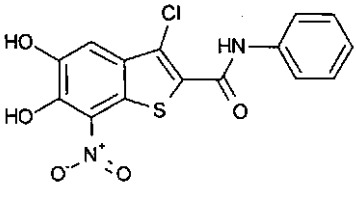
(3-Cloro-7-ciano-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (0.05g) se suspende en diclorometano bajo nitrógeno, se enfría a -20 °C y se trata en gotas con una solución de 1M de tribromuro de boro en diclorometano. La suspensión se agita a -20 °C durante 30 minutos y en reposo durante la noche. La mezcla se

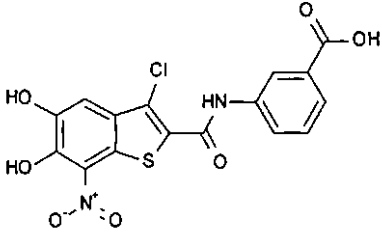
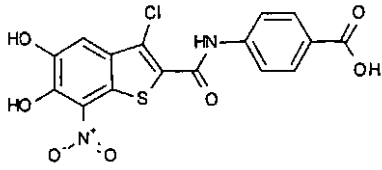
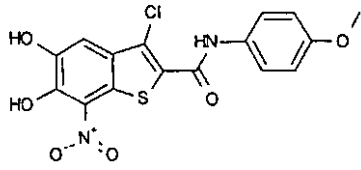
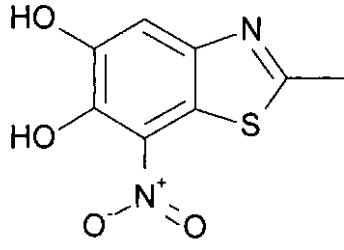
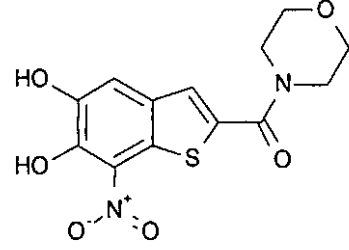
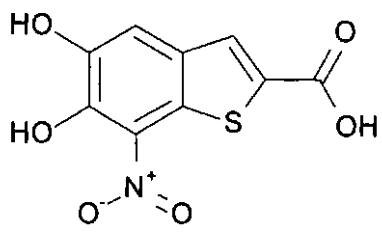
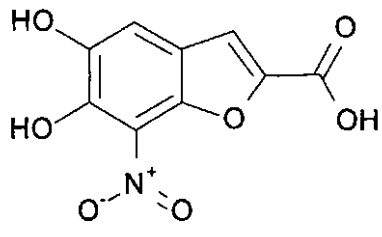
vierte en agua fría con hielo y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto se filtra y se purifica mediante una placa preparativa (fase inversa) utilizando una mezcla de tolueno, acetato de etilo y ácido acético (8:1:1) como un eluyente.

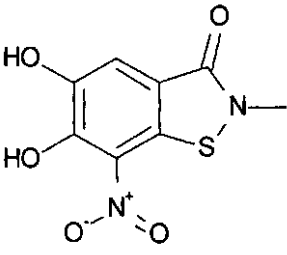
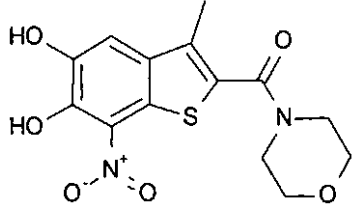
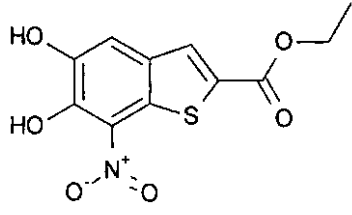
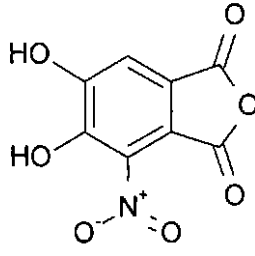
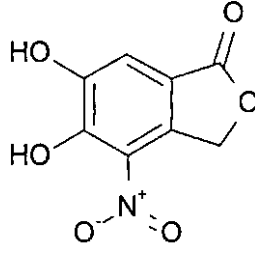
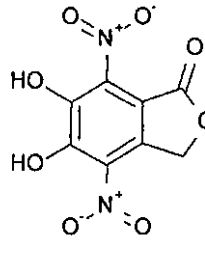
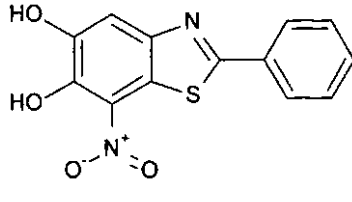
¹H RMN (DMSOd₆): δ = 3.52 (m, 4H), 3.63 (br, 4H), 7.02 (s, 1H).

Para mejor referencia del lector, se incluye a continuación una tabla que muestra la fórmula estructural de los ejemplos y de los compuestos sintetizados en la presente invención:

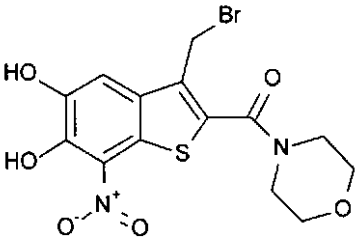
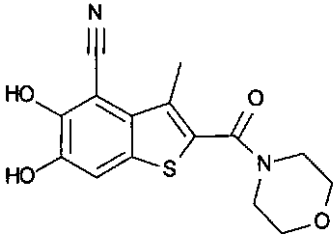
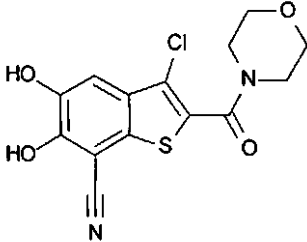
Ejemplo	Nombre químico	Fórmula estructural
1	2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dihidroxi-4-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	
2	5,6-Dihidroxi-7-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona	
3	Methano sulfonato de 7-Nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol-5,6-diol	
4	Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	

Ejemplo	Nombre químico	Fórmula estructural
5	Etil éster de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxílico	
6	Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxílico	
7	3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofeno	
8	(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona	
9	Dietilamida de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxílico	
10	(3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-il)-piperidin-1-il-methanone	
11	Fenilamina de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxílico	

Ejemplo	Nombre químico	Fórmula estructural
12	Ácido 3-[(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carbonil)-amino]-benzóico	
13	Ácido 4-[(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carbonil)-amino]-benzóico	
14	(4-metoxi-fenil) amida de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxílico	
15	2-Metil-7-nitro-benzotiazol-5,6-diol	
16	(5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona	
17	Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxílico	
18	Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzofuran-2-carboxílico	

Ejemplo	Nombre químico	Fórmula estructural
19	5,6-Dihidroxi-2-metil-7-nitro-benzo[d]isotiazol-3-ona	
20	(5,6-Dihidroxi-3-metil-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona	
21	Etil éster de ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	
22	5,6-Dihidroxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona	
23	5,6-Dihidroxi-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona	
24	5,6-Dihidroxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona	
25	7-Nitro-2-fenil-benzotiazo-5,6-diol	

Ejemplo	Nombre químico	Fórmula estructural
26	Metil éster de ácido 6,7-Dihidroxi-5-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxílico	
27	1-(5,6-Dimetoxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-il)-nonan-1-ona	
28	(3-Cloro-5,6-dihidroxi-4,7-dinitro-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona	
29	(3,4-Dicloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona	
30	(3-Cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona	
31	(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofeno-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona	
32	(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona	

Ejemplo	Nombre químico	Fórmula estructural
33	(3-Bromometil-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona	
34	5,6-Dihidroxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)-benzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo	
35	(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-ciano-benzo[b]tiophen-2-il)-morfolin-4-il-metanona	

Como ya mencionó anteriormente aquí, los compuestos de Fórmula I muestran propiedades farmacológicas interesantes, particularmente ellos exhiben una actividad inhibitoria mejorada de la enzima caracol-O- metiltransferasa (COMT) y tienen una biodisponibilidad mejorada y/o una duración prolongada de acción debido a la lenta eliminación vía la glucorinación. Más aún, ellos no desacoplan la fosforilación oxidativa. Dichas propiedades quedan demostradas con los ensayos farmacológicos presentados adelante.

EXPERIMENTO 1: Determinación de la actividad inhibitoria del COMT in Vitro

Los valores K_i se determinaron mediante la medición de la actividad COMT con varias concentraciones del fármaco usando la forma soluble recombinante humana del COMT (hS-COMT). El hS-COMT se pre-incuba con 25 μ M de S-adenosil-1-metionina (SAM) y el inhibidor de COMT en 100 μ M de Na_2HPO_4 como

amortiguador (pH 7.4) que contiene 5 μM de MgCl_2 durante 5 min a 37°C . La reacción se inicia mediante agregar el sustrato de esculetina (10 μM). La producción de esculetina O-metilada fue medida como la fluorescencia resulta en el tiempo (excitación en 355 nm, emisión en 460 nm) utilizando un fluorómetro FlexStation (Molecular Probes, USA). El ensayo se llevó a cabo sobre placas de 96 pozos. La constante de inhibición de ligado fuerte K_i , fue resuelta a partir de la reacción de los cinéticos observados al variar las concentraciones de inhibidor usando el software PlateKi (BioKin, USA).

Los resultados se muestran en la tabla 1. Los resultados muestran que los compuestos de la Fórmula I son capaces de inhibir la actividad COMT in Vitro con una eficacia mejor que o igual al entacapone.

Compuesto	K/nM
Compuesto del Ejemplo 4	0.5
Compuesto del Ejemplo 5	1.5
Compuesto del Ejemplo 7	1.5
Compuesto del Ejemplo 8	0.6
Compuesto del Ejemplo 12	0.6
Compuesto del Ejemplo 13	0.2
Compuesto del Ejemplo 16	0.9
Compuesto del Ejemplo 23	2.0
Entacapone	1.9

Tabla 1. Actividad inhibitoria del COMT in Vitro

EXPERIMENTO 2: Determinación de la estabilidad metabólica in Vitro

La estabilidad metabólica fue estudiada mediante incubar los compuestos junto con microsomas de hígado humano (Human Biologies Inc.) utilizando ácido uridina-5'-difosfoglucurónico (UDPGA, Sigma) como un cofactor. La incubación se llevó a cabo en 100 mM de amortiguador de fosfato (pH 7.4) que contiene 5 mM de MgCl_2 . La concentración de la sustancia del tallo final fue de 100 μM y la cantidad de proteína microsomal fue de 0.4 mg/ml. Después de 5 minutos de pre-incubación la reacción fue hincada con UDPGA precalentado, concentración final 5 mM. La mezcla se incuba en cubos Eppendorf durante 60 min a 37° C, y la reacción determina sea mediante agregar metanol o ácido perclórico/metanol (1:9). Después de la precipitación de la proteína la glucuronida formada fue separada mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). El área de la glucuronida con el cromatograma HPLC se compara con aquella formada del entacapone en las mismas condiciones experimentales para obtener un valor de glucorunidación relativa para cadun compuesto.

Los resultados se muestran en la tabla 2. Los resultados muestran que los compuestos de Fórmula I poseen estabilidad metabólica incrementada en comparación con el entacapone con respecto a la glucurunidación. La glucurunidación ha mostrado ser la vía de eliminación principal del entacapone y por lo tanto los compuestos de Fórmula I tienen una biodisponibilidad mejorada y/o una duración prolongada de acción

Compuesto	Glucuronidación relativa
Compuesto del Ejemplo 4	<0.01
Compuesto del Ejemplo 12	0.03
Compuesto del Ejemplo 16	<0.01
Compuesto del Ejemplo 23	0.26
Entacapone	1.00

Tabla 2. Estabilidad metabólica in Vitro (glucuronidación relativa; entacapone = 1.00).

● EXPERIMENTO 3: Determinación del desacople de la fosforilación oxidativa in Vitro

El desacople de la fosforilación oxidativa fue estudiado en mitocondria de hígado de rata aislado midiendo el consumo de oxígeno mediante una técnica fluorescente.

Las preparaciones mitocondriales fueron hechas como se describió en Nissinen et al. European Journal de Pharmacology, 340 (1997) 287. De manera muy rápida, una rata fue decapitada, el hígado fue cortado, lavado en hielo frío con 0.9 % de NaCl y cortado en pedazos. El tejido se coloca en amortiguador de homogenización de 40 ml que contiene 2 mM de Tris-HCl, 0.25 M de sacarosa, 0,1 mM de EDTA pH 6.8 (1:4 p/vol) y homogenizado con 5-20 golpes (800 rpm) en un homogenizador de ajuste de medio de teflón en vidrio Braun. El homogenato fue centrifugado a 1000 g durante 10 minutos a 4° C. El sobrenadante fue recolectado y centrifugado a 8200 g durante 10 minutos a 4° C. El sobrenadante fue descartado y el gránulo fue lavado dos veces con 10 ml de amortiguador de homogenización. La suspensión se centrifuga a 8200 g durante 10 minutos a 4° C. El sobrenadante se descarta y los gránulos se suspenden en 2 ml de amortiguador de

homogenización y mantenidos en hielo hasta su uso (de 2 a 6 horas). La concentración de proteína fue medida.

Placas de 96 micro pozos BD™ oxigen Biosensor fueron usadas para medir el consumo de oxígeno de la mitocondria. Las placas de micropozos tienen un compuesto fluorescente sensible al oxígeno (rutenio (2) cloruro de Tris 1,7-difenil-1,10-fenantrolina) embebido en el gas permeable al fondo del pozo. El oxígeno inhibe la fluorescencia de la tintura de modo que el consumo de oxígeno de la mitocondria es detectado como un incremento en la fluorescencia

Los compuestos de ensayo fueron agregados dentro de la placa de ensayo a diversas concentraciones finales (1, 2.5, 5, 10, 25, 50 μ M). Un desacoplador conocido de la fosforilación oxidativa mitocondrial, dinitrofenol (DNP; 10 μ M), se utilizó como compuesto de referencia (cf. Hemker *Biochimica et Biophysica Acta*, 81 (1964) 1, Nissinen et al. *European Journal de Pharmacology*, 340 (1997) 287). El control contiene solamente 2% de DMSO. Una solución de partida de mitocondria (0.72 ml = 4 mg/proteína/ml) se agrega en 2.28 ml de amortiguador respiratorio (37° C) que contiene 250 mM de sacarosa, 5 mM de Na_2HPO_4 , 2 mM de MgCl_2 , 1 mM de EGTA, 5 mM de succinato de sodio y 10 mM de MOPS pH 7.0. Las medidas se iniciaron con la adición de la suspensión mitocondrial (50 μ l/pozo) a los pozos. La placa fue agita durante 20 S y la fluorescencia en los pozos fue medida durante 10 min usando intervalos de 9 S, excitación en 485 nm, emisión en 630 nm y emisión de corte en 610 nm. El tubo fotomultiplicador de la opción de estabilidad fue establecido en "bajo".

El factor dependiente de cada medida de consumo de oxígeno fue determinado. Las medias de dos replicados fueron divididas por las medias de 6 valores de

control, y los valores umbrales del desacople fueron determinados para los compuestos. Las proporciones DNP/Control describe la actividad de la mitocondria.

Si una proporción dependiente muestra/control excede 2, esta es interpretada como desacople de la fosforilación oxidativa. Como un control para la calidad del ensayo, las proporciones DNP/Control fueron calculadas, las cuales dan la actividad de la mitocondria. Solamente ensayos en donde la proporción DNP/Control era mayor a 4 fueron considerados aceptables y usados en los ensayos.

Los resultados se muestran en la tabla 3. Los resultados muestran que los compuestos de la Fórmula I no desacoplan la fosforilación oxidativa. Los compuestos de Fórmula I poseen por lo tanto un perfil de seguridad deseable.

Compuesto	Desacople/ μ M
Compuesto del Ejemplo 4	>50
Compuesto del Ejemplo 12	>50
Compuesto del Ejemplo 13	>50
Compuesto del Ejemplo 23	>50
DNP	10
Tolcapone	2.6

Tabla 3. Desacoplamiento de la fosforilación oxidativa in Vitro.

Los compuestos de la Fórmula I exhiben una actividad inhibitoria del COMT. La presente invención por lo tanto suministrun compuestos, o sales o ésteres de los mismos, para uso como medicamentos. Adicionalmente, un método para el

tratamiento de enfermedades o condiciones en donde los agentes que inhiben el COMT son indicados como útiles se suministran. Por ejemplo, un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tal como la potenciación de la terapia de levodopa o terapia con otro precursor de dopamina se suministra. En dicho método una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I es administrada a un sujeto que necesita tal tratamiento. El uso de los compuestos de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde los agentes que inhiben el COMT son indicados como útiles, por ejemplo la enfermedad de Parkinson también se suministra.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados, por ejemplo, entérica, tópica, o parenteralmente por medio de cualquier formulación farmacéutica útil para dicha administración y que contiene por lo menos un compuesto activo de Fórmula I en cantidades aceptables y efectivas farmacéuticamente junto diluyentes, portadores, y/o excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica.

La dosis terapéutica para ser dada a un paciente que necesita del tratamiento variará dependiendo del compuesto a ser administrado, la edad y sexo del sujeto a ser tratado, la condición particular a ser tratada, los mismo que la ruta y método de administración, y es determinado fácilmente por una persona versada en la técnica. De acuerdo a lo anterior, la dosificación típica para la administración oral es de 5 $\mu\text{g/kg}$ a 100 mg/kg por día y para la administración parenteral desde 0.5 $\mu\text{g/kg}$ a 10 mg/kg para un mamífero adulto.

Los compuestos de acuerdo con la invención se da un paciente como tal o en combinación con uno o más ingredientes activos y/o excipientes farmacéuticos adecuados. El último grupo comprende convencionalmente excipientes usados y auxiliares de formulación, tal como rellenos, aglomerantes, agentes reintegrantes, lubricantes, disolventes, agentes formadores de gel, emulsificantes, estabilizantes, colorantes y/o preservativos.

Los compuestos de Fórmula I son formulados en formas de dosificación que usan los métodos de fabricación farmacéutica comúnmente conocidos. Las formas de dosificación pueden ser por ejemplo tabletas, cápsulas, gránulos, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones. Dependiendo de la ruta de administración y de la forma galénica, la cantidad de ingrediente activo en una formulación puede típicamente variar entre 0.01% y 100% (p/p).

Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson los compuestos de Fórmula I pueden darse junto con levodopa u otro precursor de dopamina, cada uno en su propia composición o combinado en una composición única. También un inhibidor de dopa decarboxilasa (DDC), tal como dencerasida o carbidopa y/o un inhibidor tipo B de mono amina oxidasa (MAO-B), tal como lazabemida, rasagilina, safmamida o selegilina, pueden estar presentes. La cantidad de levodopa puede estar entre 50 mg a 400 mg, por ejemplo de 50 mg a 300 mg, tal como de 50 mg a 200 mg. La cantidad de carbidopa puede estar de 5 mg a 200 mg, por ejemplo de 5 mg a 100 mg, tal como de 5 mg a 50 mg.

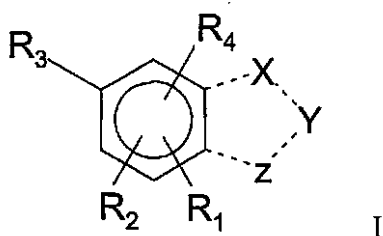
El inhibidor DDC y el precursor de dopamina, tal como levodopa, son administrados típicamente en una proporción desde 1:1 a 1:40, por ejemplo de 1:4 a 1:10.

La dosis diaria de lazabemida es típicamente entre 100 mg a 800 mg, por ejemplo, entre 100 mg a 200 mg, dividido en 1 a 10 dosis individuales, por ejemplo, 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de rasagiline está típicamente entre 0.1 mg a 5 mg, por ejemplo, entre 0.5 mg a 2 mg, dividido en 1 a 10 dosis individuales, por ejemplo, 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de safmamida está típicamente entre 10 mg a 600 mg, por ejemplo, entre 50 mg a 150 mg, dividido en 1 a 10 dosis individuales, por ejemplo, 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de selegiline está típicamente entre 1 mg a 20 mg, por ejemplo, entre 2 mg a 10 mg, dividido en 1 a 10 dosis individuales, por ejemplo, 1 a 2 dosis individuales.

Una persona versada en la técnica podrá apreciar que las modalidades descritas en esta solicitud pueden ser modificadas sin salirse del concepto inventivo. Una persona versada en la técnica también entiende que la invención no está limitada a las modalidades particulares descritas sino que tiene el propósito también de cubrir modificaciones de las modalidades que están dentro del espíritu y alcance de la invención

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I,



En donde

R_2 está en la posición orto con respecto a R_3 y R_1 está en la posición orto con respecto a R_2

o R_1 está en una posición orto con respecto a R_3 y R_4 está en la posición orto con respecto a R_1 ;

R_1 es ciano o nitro;

R_2 es hidroxí;

R_3 es hidroxí;

R_4 es H, halógeno o nitro;

la línea punteada representa un enlace simple o un doble;

Dos de X, Y o Z son independientemente $CR_5(R_6)_n$ y uno entre X, Y o Z es $N(R_7)_n$, O o S;

o uno de X, Y o Z es $CR_5(R_6)_n$, uno de X, Y o Z es $N(R_7)_n$ y uno de X, Y o Z es S y uno de X, Y o Z es S;

m es, independientemente en cada ocurrencia 0 o 1;

n es, independientemente en cada ocurrencia, 0, 1 o 2;

R_5 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, haloalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_8), $-(C=O)-$, carboxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo-

(C=O)-, o $(R_8)_2N-(C=O)-$, en donde dicho heterociclilo, arilo o heteroarilo como tal o como parte de otro grupo se sustituye o no se sustituye con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6), o hidroxil;

R_6 es, independientemente en cada ocurrencia, H;

o R_5 y R_6 ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual están ligados, un grupo $-(C=O)-$;

R_7 es, independientemente en cada ocurrencia alquilo (C_1-C_6) o arilo, en donde dicho arilo es sustituido con 1 sustituyente que es halógeno;

R_8 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo o arilalquilo (C_1-C_6), en donde dicho arilo como tal o como parte de otro grupo es sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6), halógeno, hidroxil, carboxil, o alcoxi (C_1-C_6);

O una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo;

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R_2 está en una posición orto con respecto a R_3 y R_1 está en una posición orto con respecto a R_2 .

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R_1 está en una posición orto con respecto a R_3 y R_4 está en una posición orto con respecto a R_1 .

4. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_4 es H.

5. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R_1 es ciano.
6. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R_1 es nitro.
7. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde una de las líneas punteadas representan un enlace doble.
8. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dos de X, Y o Z son $CR_5(R_6)_m$ y uno de X, Y o Z es $N(R_7)_n$.
9. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde uno de X, Y o Z es $CR_5(R_6)_m$, uno de X, Y o Z es $N(R_7)_n$, y uno de X, Y o Z es S.
10. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dos de X, Y o Z son $CR_5(R_6)_m$ y uno de X, Y o Z es O.
11. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dos de X, Y o Z son $CR_5(R_6)_m$ y uno de X, Y o Z es S.
12. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R_5 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, haloalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_8)-(C=O)-, carboxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo-(C=O)- o $(R_8)_2N-(C=O)-$, en donde dicho heterociclilo, arilo o

heteroarilo como tal o como parte de otro grupo es sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6) o hidroxilo;

R_6 es, independientemente en cada ocurrencia, H;

o R_5 y R_6 ligados juntos al mismo átomo del anillo de carbono forman, junto con el átomo de anillo de carbono al cual están ligados, un grupo $-(C=O)-$, y

R_8 es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C_1-C_6) o arilo, en donde dicho arilo es sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es carboxi o alcoxi (C_1-C_6).

13. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 12, en donde

m es, independientemente en cada ocurrencia, 0;

R_5 es, independientemente en cada ocurrencia, H, halógeno, alcoxi (C_1-C_8) - $-(C=O)-$, carboxi, heterociclilo- $-(C=O)-$ o $(R_8)_2N-(C=O)-$, en donde dicho heterociclilo como parte de otro grupo está sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6) o hidroxilo;

R_8 es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C_1-C_6) o arilo, en donde dicho arilo está sustituido o no sustituido con 1 sustituyente que es carboxi o alcoxi (C_1-C_6).

14. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-(4-cloro-fenilo)-5,6-dihidroxi-4-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,

5,6-dihidroxi-7-nitro-3H- isobenzofuran-1-ona, 7-nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol-5,6-diol, metano sulfonato, 3- cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 3-cloro-5,6-dihidroxi- 7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico etil éster, 3-cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro- benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno, (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-yl)-morfolin-4-il-metanona, 3- cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico dietilamida, (3-cloro- 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-yl)-piperidin-1-il-metanona, 3-cloro-5,6- dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico feniloamida, 3-[(3-cloro-5,6- dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-ácido benzóico, 4-[(3-cloro-5,6- dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-ácido benzóico, 3-cloro-5,6- dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico (4-metoxi-fenilo)amida, 2- metil-7-nitro-benzotiazol-5,6-diol, (5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)- morfolin-4-il-metanona, 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[δ]tiofeno-2-ácido carboxílico, 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzofuran-2-ácido carboxílico, 5,6-dihidroxi-2-metil-7-nitro- benzo[b]isotiazol-3-ona, (5,6-dihidroxi-3-metil-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona, 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico etil éster, 5,6-dihidroxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona, 5,6-dihidroxi-4-nitro-3H- isobenzofuran-1-ona, 5,6-dihidroxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona, 7-nitro-2-fenilo- benzotiazol-5,6-diol, 6,7-dihidroxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico metil éster, 1-(5,6-dimetoxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-nona-1-ona, (3-cloro-5,6- dihidroxi-4,7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3,4-cloro-5,6- dihidroxi-7-dinitro-benzo[ó]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3-cloro-5,6- dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3-cloro-5,6- dihidroxi-7-nitro-benzo[ó]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona, (3- cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-il)-metanona, (3-bromometil-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il- metanona, 5,6-dihidroxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)-

benzo[b]tiofeno-4- carbonitrilo o (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-ciano-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il- metanona.

15. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona.

16. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es dietilamida de ácido 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

17. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-piperidin-1-il-metanona.

18. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es fenilamina de ácido 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

19. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido 3-[(3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-benzóico.

20. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido 4-[(3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-benzóico.

21. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es (4-metoxi-fenil) amida de ácido 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

- 22.** Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona.
- 23.** Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hydroxy-piperidin-1-il)-metanona.
- 24.** Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 23, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 25.** Una composición farmacéutica según la reivindicación 24, en donde la composición comprende adicionalmente al menos otro ingrediente activo.
- 26.** Una composición farmacéutica según la reivindicación 24 o 25, en donde la composición comprende levodopa y carbidopa.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 007261

Bogotá D.C., Enero 25 de 2012 - 16:31:36

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157712262	25/01/2012	38.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1611 TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE DE	310.000.00	310.000.00
				\$310.000.00

=====

SON: **TRESCIENTOS DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012299- -00007-0000

Fecha: 2012-01-27 11:01:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 523 RESPUESTA Folios: 98

Celo: 08962-841-003-0

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 25 de 2012 - 16:31:43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 000254

Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 17:19:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

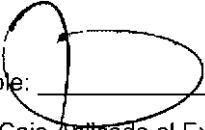
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470831	02/01/2012	63.604.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	170.000.00	170.000.00
				\$170.000.00

SON: **CIENTO SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012299- -00007-0000

Fecha: 2012-01-27 11:01:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 98

Cc/o: 08962-841-003-0

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

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870234 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 2 de 2012 - 17:20:05