



UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Química Orgánica y Físicoquímica

ESTUDIO DE FUNCIONALIZACIÓN DE LA (4-NITRO-FENIL)-1-PIPERAZINA ORIENTADA A LA SINTESIS DE (4,7-DIMETOXI-BENZO[*b*]TIOFEN-2-CARBONIL) PIPERAZINIL ARILBENZAMIDAS COMO POTENCIALES LIGANDOS SEROTONINÉRGICOS.

**MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO
CHRISTIAN GUILLERMO GONZÁLEZ LIRA**

DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Hernán Pessoa Mahana

PROFESOR PATROCINANTE:
Dr. Hernán Pessoa Mahana

Santiago, Chile

2007

*Dedicada a mis padres por su apoyo y cariño, y a
Johanna por haber estado siempre a mi lado.*

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres Florentino y Georgina por que su cariño y educación que me brindaron, pues sin su esfuerzo y apoyo esto no habría sido posible.

A mis hermanos Juan Luís y Víctor, por ayudarme y guiarme durante tantos años.

A Johanna, por todo su amor, cariño y confianza demostrada durante todos estos años a ser una mejor persona.

A todos mis amigos y compañeros que estuvieron compartiendo gratos momentos e interminables estudios.

A toda la gente que me acompañó en el Laboratorio, pues si su ayuda desinteresada y consejos acertados esta tesis no estaría completa.

Al Dr. Hernan Pessoa M. por sus años de apoyo y confianza en mi carrera, tanto de pregrado como de postgrado.

Se agradece también a PROYECTO FONDECYT 1050289 y al Proyecto MECESUP UCH 0116 de la Red Nacional de Doctorado en Química.

TABLA DE CONTENIDOS.

AGRADECIMIENTOS.	III
TABLA DE CONTENIDOS.	IV
RESUMEN.	VI
SUMMARY.	VII
1. INTRODUCCIÓN.	1
1.1. Bases neuroquímicas de la Depresión.	2
1.2. Hipótesis serotoninérgica.	5
1.3. Inhibidores de la Recaptación de Serotonina.	6
2. HIPÓTESIS.	11
2.1. Objetivos Generales.	11
2.2. Objetivos Específicos.	11
3. MATERIALES Y EQUIPOS.	12
3.1. Materiales.	12
3.2. Equipos.	13
4. RESULTADOS Y DISCUSIONES.	14
4.1. Síntesis del cloruro de 4,7-dimetoxi-benzo [b]tiofencarbonilo 6.	15
4.2. Obtención del 3,6-dimetoxi-2-nitrobenzaldehído (2).	16
4.3. Obtención del 4,7-dimetoxi-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (4).	16
4.4. Obtención del ácido 4,7-dimetoxi-benzotiofen-2-carboxílico (5).	17
4.5. Obtención del cloruro de 4,7-dimetoxi-benzotiofen-2-carbonilo (6).	17
4.6. Obtención del 1-(4-Nitrofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il) carbonil] piperazina (8).	18
4.7. Obtención de 1-(4-Aminofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il) carbonil] piperazina (9).	19
4.8. Síntesis de (4,7-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-carbonil)piperazinil arilbenzamidás.	20
4.8.1. Compuesto 10-a.	21
4.8.2. Compuesto 10-b.	22

4.8.3. Compuesto 10-c.	23
4.8.4. Compuesto 10-d.	23
4.8.5. Compuesto 10-e.	24
4.8.6. Compuesto 10-f.	25
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	27
5.1. 3,6-Dimetoxi-2-nitro-benzaldehído (2).	27
5.2. 4,7-Dimetoxi-2-metoxicarbonil-benzo [b] tiofeno (4).	28
5.3. Ácido-4,7-dimetoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5).	29
5.4. Cloruro de 4,7-Dimetoxi-2-benzo[b]tiofen carbonilo (6).	29
5.5. 1-(4-Nitrofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonil] piperazina (8).	30
5.6. 1-(4-Aminofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonil] piperazina (9).	31
5.7. <i>N</i> -{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]- fenil}-3-metoxibenzamida (10-a).	32
5.8. <i>N</i> -{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]- fenil}-benzamida (10-b).	33
5.9. <i>N</i> -{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]- fenil}-4-fluorobenzamida (10-c).	34
5.10. <i>N</i> -{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]- fenil}-4-clorobenzamida (10-d).	35
5.11. <i>N</i> -{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1-piperazinil]- fenil}-2,5-dimetoxi.-4-nitrobenzamida (10-e).	36
5.12. 4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1-piperazinil]- fenil}-4,7-dimetoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (10-f).	37
6. CONCLUSIONES.	38
7. BIBLIOGRAFIA.	39
A. ANEXO.	46

RESUMEN.

Las arilpiperazinas constituyen una familia de compuestos de interés en el ámbito neurofarmacológico principalmente por sus acciones ansiolíticas y antidepresivas, a través de interacciones con el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}.

El presente trabajo de tesis informa de la síntesis de una serie de compuestos benzotiofenarilpiperazínicos **10 (a-f)** adecuadamente funcionalizados. El acceso sintético a esta serie tiene lugar a través de una secuencia de 6 pasos a partir de 3,6-dimetoxi-2-nitrobenzaldehído con tioglicolato de metilo en medio básico.

Como primer producto se obtuvo el 4,7-dimetoxi-benzotiofen ester **4** en buen rendimiento, el cual fue hidrolizado a su correspondiente ácido 4,7-dimetoxi-benzotiofen-2-carboxílico **5** con un 90% de rendimiento. La posterior derivatización de **5** en su haluro de acilo **6** ocurrió con un 90%, este fue reaccionado con 4-nitrofenilpiperazina **7** generando la benzotiofen amida **8** con un 85% de rendimiento. La nitroamida fue reducida a su correspondiente aminofenipiperazino derivado **9** con un 90% de rendimiento intermediario clave en la obtención de nuestra familia **10(a-f)**.

Este intermediario fue finalmente reaccionado con una serie de haluros de acilo comerciales (3) y preparados en laboratorio (3) en medio anhidro, generándose las 6 benzotiofen diamidas **10(a-f)** en un rendimiento de 87-30%.

SUMMARY.

Funcionalization study of (4-nitrophenyl)-1-piperazine oriented to the synthesis of (4,7-dimethoxy-benzo[b]thiophen-2-carbonyl) piperazinyl arylbenzamides like potentials serotoninerpic ligands

The arylpiperazines constitute a family of compounds of interest in the neuropharmacologist area principally for the anxiolytic and antidepressing action, across interactions with the serotoninerpic receptors 5-HT_{1A}.

The present thesis describes the synthesis of a series of benzothiophene arylpiperazines **10(a-f)** properly functionalized. The synthetic strategy took place through a six steps sequence starting by the condensation between 3,6-dimethoxy-2-nitro-benzaldehyde and methylthioglycolate in basic medium to provide benzothiophene ester **4** in good yield,.

The 4,7-dimethoxy-benzothiophen ester **4** was hydrolyzed to the corresponding 4,7-dimethoxy-benzothiophen carboxylic acid **5** in 90% yield. The acid **5** was subsequently treated with thionyl chloride to afford the acyl halide **6** (90% yield), which reacted with the 4-nitroaryl piperazine **7** providing the benzothiophenamide **8** in a 85% yield. This nitroamide was reduced to the corresponding aminophenyl piperazine derivative **9** in a 90% yield, representing a key intermediate in the synthetic route to the **10 (a-f)** preparation.

The amine **9** was finally reacted with a series of acyl halides either commercially available or prepared in our laboratory to afford the **6** benzothiophene amides **10(a-f)** in a 87-30% yield.

1. INTRODUCCION.

Las enfermedades del sistema nervioso central están relacionadas con un mal funcionamiento de los sistemas dopaminérgicos (esquizofrenia, mal de Parkinson) y serotoninérgicos (ansiedad, depresión). De estas enfermedades, la depresión es una de las más frecuentes. Según antecedentes de la Organización Mundial de la Salud, alrededor del 5% de la población mundial (120 millones) la padece en la actualidad, y los pronósticos a futuro no son nada de alentadores¹⁻³. La depresión lidera la lista de Incapacidad en el ranking YLD^a y el cuarto lugar en el índice DALY^b en 2000. Para el año 2020, se proyecta que la depresión alcance el 2º lugar del ranking de DALYs calculado para todas las edades y ambos sexos. Hoy en día, la depresión representa la 2º causa de DALYs entre los 15-44 años para ambos sexos. La depresión ocurre en personas de todos los géneros y edades.

La depresión se caracteriza por un grupo de síntomas persistentes en el tiempo como mal humor, pérdida de interés en actividades placenteras, sentimiento de culpa, baja autoestima, desordenes alimenticios o del sueño, baja energía, desconcentración y recurrentes pensamientos de muerte y suicidio^{4,5}. Estos problemas pueden volverse crónicos o recurrentes y conducir a una disminución substancial de la capacidad de cuidar de si mismo. En el peor de los casos, la depresión puede llevar a suicidio, el cual esta asociado con la pérdida de 850 mil vidas cada año.

La depresión puede ser diagnosticada tempranamente de manera confiable. La prescripción y medicación con antidepresivos acompañado de un tratamiento estructurado de psicoterapia son efectivos para un 60-80% de los afectados. Sin embargo, menos del 25 % de los afectados (en algunos países es menor al 10 %)

^a YLDs = Years Lived with Disability (Años Vividos con la Discapacidad)

^b DALYs = Disability Adjusted Life Years (Años de Vida Ajustados por Discapacidad)
La suma de años de vida perdidos por muerte prematura y los años de productividad perdidos debido a la incapacidad.

reciben tales tratamientos. Las barreras para un tratamiento efectivo incluyen la falta de recursos, carencia de personal capacitado para un diagnóstico oportuno y el estigma social asociado a las enfermedades mentales incluyendo la depresión.

1.1.- Bases neurobioquímicas de la depresión.

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) (Figura 1) es un neurotransmisor involucrado en una amplia variedad de respuestas fisiológicas tanto a nivel del Sistema Nervioso Central como periférico.⁶⁻¹⁰ Las alteraciones en la neurotransmisión de ésta indoletilamina han sido motivo para intentar explicar desórdenes tales como: migraña (jaquecas), trastornos del sueño, memoria, apetito y libido, pero más profundamente los estudios se han centrado en dos patologías claves: depresión y ansiedad.¹¹⁻¹⁴

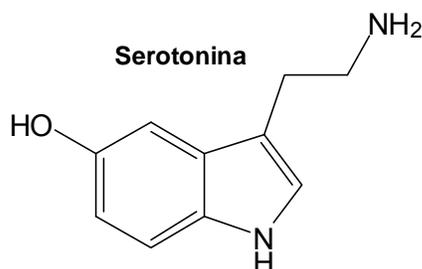


Figura 1

La serotonina es biosintetizada en el cerebro “in situ” a partir de la incorporación del aminoácido triptofano (presente en la dieta) en el Sistema Nervioso Central (Figura 2) siendo incorporado por un mecanismo de transporte activo, ya que la serotonina presente en los alimentos no atraviesa la barrera hematoencefálica.

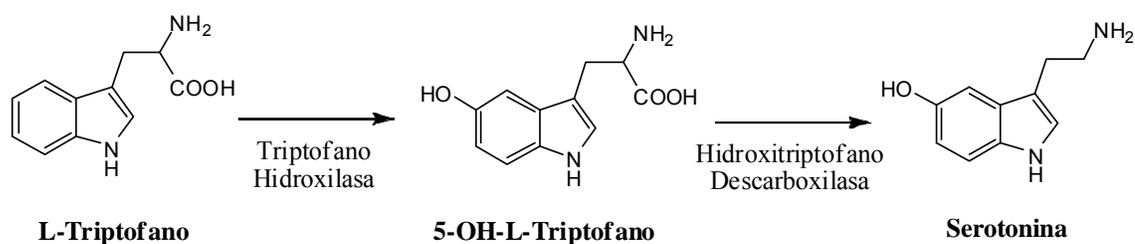


Figura 2: Síntesis de serotonina.

Esta serotonina al igual que los otros neurotransmisores (dopamina, noradrenalina) es sintetizada en el terminal nervioso presináptico, almacenada en vesículas y liberadas por exocitosis dependiente de calcio.

La serotonina posee una variedad de funciones, dependiendo del receptor que active. Los receptores activados por 5-HT han sido divididos en al menos 7 clases (5-HT₁₋₇) y cada clase ha sido subdividida en diferentes subtipos. Los receptores 5-HT consisten de 3 distintos tipos de estructura molecular: receptores acoplados a proteína G, canales iónicos, y transportadores.¹⁵⁻¹⁶

Los estudios de unión al receptor han mostrado que la mayoría de los compuestos con afinidad por receptores 5-HT muestran una alta a moderada afinidad por más de un subtipo de receptor 5-HT y son a menudo no selectivo sobre otros receptores acoplados a la proteína G (adrenérgicos, dopaminérgicos, etc.), sin embargo, se requiere ligandos más selectivos con una alta afinidad para discriminar estructural o farmacológicamente entre estos receptores para futuras aplicaciones clínicas. Los estudios recientes han conducido a la síntesis de estructuras nuevas o modificadas que mejoran las propiedades de los ligandos ya conocidos.

De todos los receptores 5-HT, el subtipo 5-HT_{1A} es el más estudiado pues esta asociado a desordenes psiquiátricos como la ansiedad y depresión.¹⁷⁻²⁰ Se halla compuesto por 422 aminoácidos y posee una estructura terciaria con 7 dominios transmembrana típica de los receptores acoplados a proteína-G (Figura 3 y 4). El receptor 5-HT_{1A} de rata posee una homología del 89% con la proteína humana y se asemeja tanto en su ubicación anatómica como en su actividad farmacológica.

El receptor 5-HT_{1A} se encuentra distribuido a nivel de dendritas presinápticas como autoreceptores inhibitorios del SNC en el núcleo rafe medial y núcleo rafe dorsal los que inervan estructuras cerebrales como el hipocampo, septum, núcleo estriado y corteza cerebral cuya función es modular la síntesis, liberación de 5-HT, y actividad eléctrica vía control de retroalimentación negativo.^{21,22}

En el hipocampo y la neocorteza, los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} regula la actividad inhibitoria del neurotransmisor 5-HT. Tradicionalmente, la estimulación de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} a sido asociada a trastornos fisiológicos y del comportamiento.

1.2.- Hipótesis Serotoninérgica.

Esta es la más aceptada de las teorías acerca de la depresión y se centra fundamentalmente que la depresión se asocia con una neurotransmisión disminuida en los receptores post sinápticos serotoninérgicos 5-HT_{1A}, y se fundamenta en los siguientes hallazgos^{13,14}:

- a) Niveles Plasmáticos disminuidos del aminoácido precursor triptofano,
- b) niveles del metabolito 5-hidroxi-indol acético en fluido cerebro espinal disminuido.
- c) Disminución de la captura de 5-HT por parte de las plaquetas.
- d) Respuestas neuroendocrinas tardías en diferentes receptores de 5-HT sugiriendo una sensibilidad cerebral disminuida en sujetos deprimidos respecto de los controles.

El enfoque químico-farmacológico para abordar esta deficiente neurotransmisión se ha centrado en los últimos años principalmente en dos alternativas farmacológicas.

- i) Aumentar la concentración del ligando natural en el espacio sináptico inhibiendo su recaptura e impedir así su posterior metabolismo.

- ii) Emular sus acciones farmacológicas a través de la obtención de compuestos agonistas totales o parciales que actúen selectivamente a nivel del receptor 5-HT_{1A}.

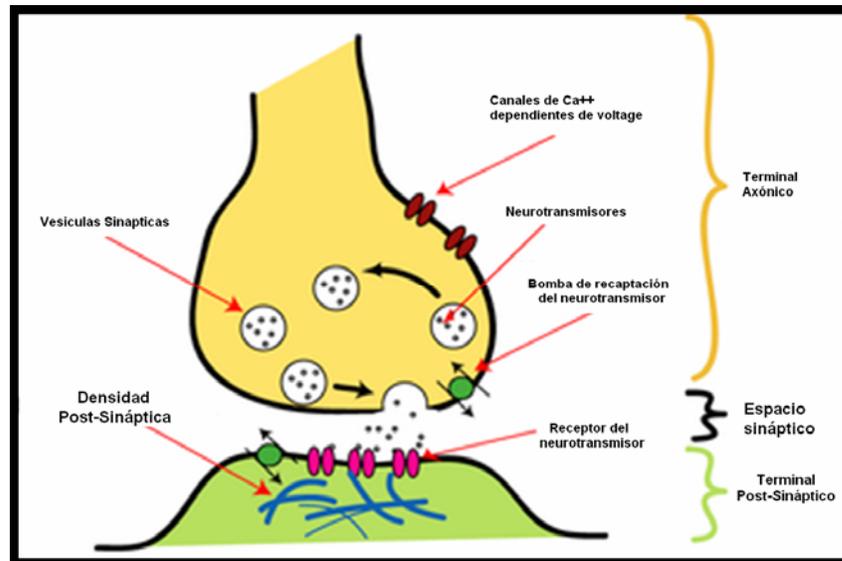


Figura 5: Representación de una Sinapsis Neuronal.

1.3.- Inhibidores de la Recaptación de Serotonina.

Seguido de la liberación del neurotransmisor en la sinapsis, un transportador específico facilita la recaptación por parte de la neurona presináptica. Estos se distinguen entre sí primeramente, por su selectividad hacia el transportador por sobre el receptor de serotonina y por su afinidad relativa para el bloqueo de la recaptación de ésta. Entre las primeras drogas utilizadas como inhibidores de la recaptación se encuentran los Antidepresivos tricíclicos (primera generación):

Antidepresivos Tricíclicos (ATCs): Este heterogéneo grupo (Figura 6) posee un amplio rango de acción farmacológica por lo que además de inhibir la recaptación de serotonina, también interactúan con receptores noradrenérgicos y antagonizan de manera postsináptica con los receptores α_1 , histamina (H1), y 5-HT₂. Esta acción es la responsable de los efectos tóxicos y secundarios en comparación con drogas más

selectivas y modernas como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs).

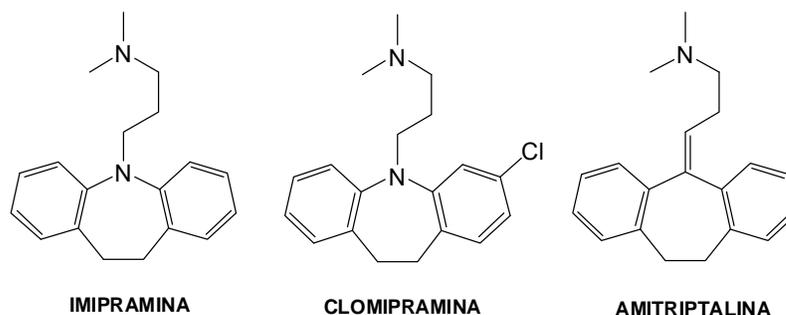


Figura 6: Ejemplos de ATCs.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs): Los bloqueadores selectivos de la recaptación serotoninérgica (Figura 7) han demostrado su efectividad en el tratamiento antidepresivo sustentando aún más la hipótesis planteada, llegando a ser en el ámbito clínico las drogas de elección para el tratamiento de los desórdenes depresivos, dada su favorable respuesta²³⁻²⁶.

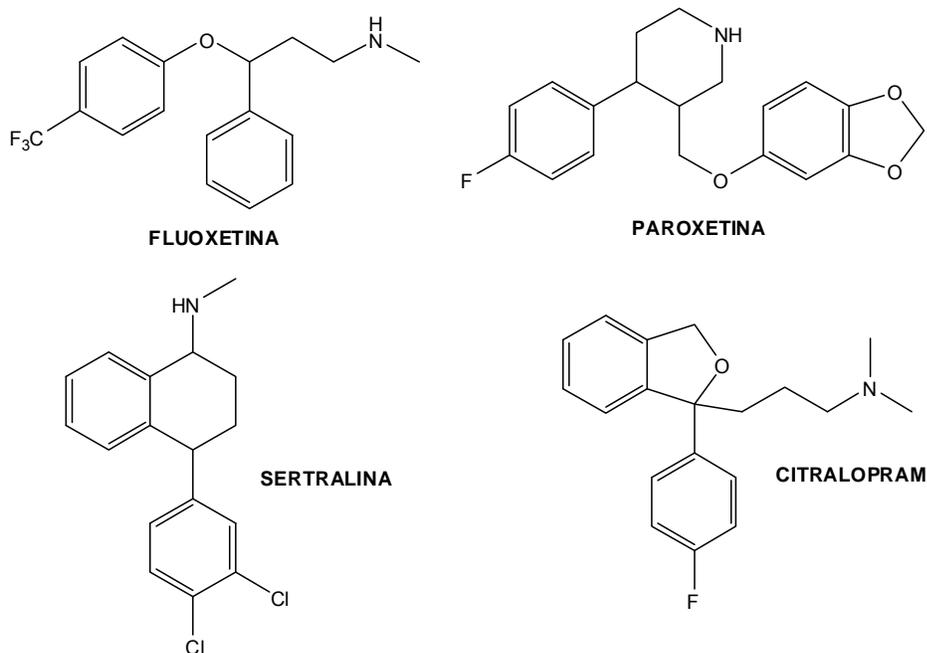


Figura 7: Ejemplos de ISRSs comerciales.

Sin embargo, estos no están libres de efectos secundarios. En general estos representantes adolecen de los siguientes problemas: demora en comenzar su efecto, náuseas (15-35% de los pacientes), anorexia y pérdida de peso, efectos neurológicos (ansiedad, cefaleas, disfunción sexual).

Debido a estos inconvenientes en las últimas dos décadas se ha llevado a cabo un intenso esfuerzo dirigido a la síntesis y pruebas farmacológicas de un gran número de compuestos, acción que ha llevado a describir y clasificar familias con propiedades agonistas y/o antagonistas para este receptor como son las familias de las: aminotetralinas, indolalquilaminas, ergolinas, aporfinas y las arilpiperazinas de cadena larga que están entre las más estudiadas.

Arilpiperazinas de Cadena Larga: La mayoría de estos compuestos posee una cadena alifática flexible de diferente longitud (3 a 4 átomos de C), la cual conecta el fragmento arilpiperazínico con un segundo grupo farmacóforo ²⁷⁻³⁰.

No obstante los esfuerzos desplegados solo dos compuestos pertenecientes a la familia de las arilpiperazinas de cadena larga, la buspirona y la tandospirona (Figura 8) han logrado alcanzar al mercado farmacéutico mundial desde la década de los 80.

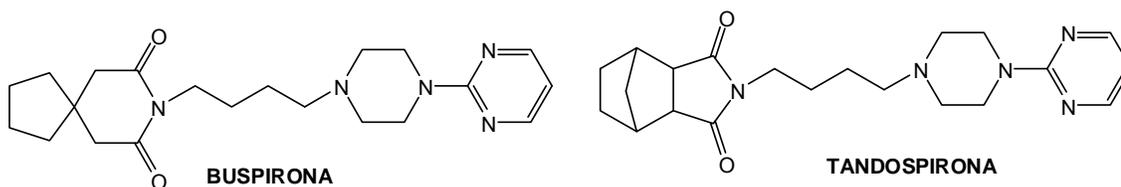


Figura 8

Buspirona exhibe propiedades de agonista parcial con una baja selectividad, y utilizándose como ansiolítico preferentemente y con efectos laterales como: mareos, náuseas, cefaleas y fatiga debida principalmente a la estimulación en otros receptores tal como α_2 y D_2 .

Dentro de los estudios de la familia de las alquil piperazinas de cadena larga, están los resultados obtenidos por Monge y col. y López-Rodríguez. Monge^{31,32} trabajó con anillos benzotiofénicos a los cuales les conectó vía cadena polimetilénica unidades de arilpiperazinas funcionalizadas, en la búsqueda de moléculas que presentaran afinidad serotoninérgica 5-HT_{1A} y además inhibitoras de la recaptación. (Figura 9).

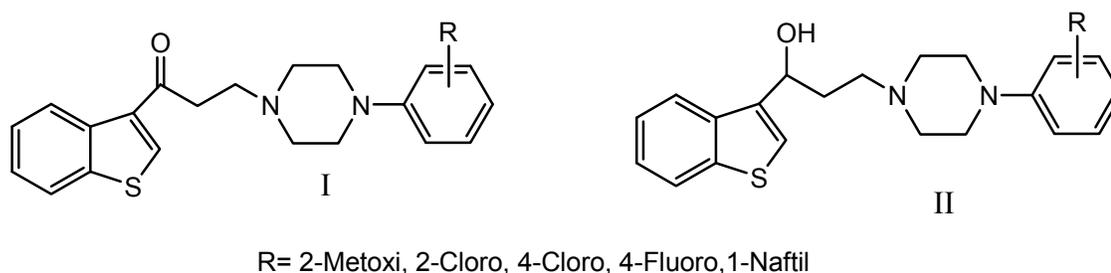


Figura 9

El compuesto que demostró poseer mejor afinidad fue el 2-metoxi-benzotiofen alcohol de la serie II con valores de $K_i = 20$ nM para ambos ensayos farmacológicos (afinidad 5-HT_{1A} e Inhibición de la recaptación).

Por su parte López-Rodríguez³³⁻³⁵ informó de la obtención de un sistema naftilpiperazina conectado a una bis-amida de características no farmacofóricas, con excelentes valores de evaluación farmacológica (Figura 10), logrando una buena potencia y selectividad sobre el gran competidor del receptor 5-HT_{1A}, el α_1 .

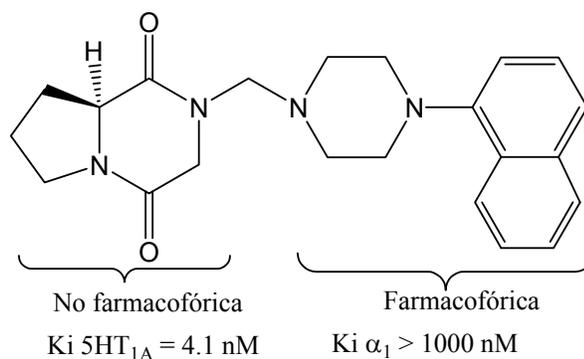


Figura 10

Recientemente (2004) T. Hienrich^{36,37} sintetizó un derivado indol butilamino arilpiperazínico (Vilazodona, Figura 11), con un mecanismo de acción farmacológico dual: inhibidor de la recaptación y agonista parcial post-sináptico de receptores 5-HT_{1A} que se encuentra en fase 3 de estudio (administración en pacientes) con resultados prometedores³⁸.

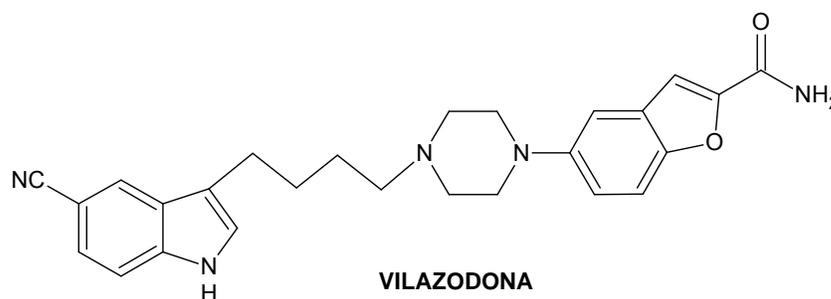


Figura 11

Considerando que hasta ahora los compuestos sintetizados no han sido óptimos en términos de selectividad, propiedades farmacocinéticas (rápido metabolismo) y comienzo de su acción y debido a nuestro interés en la síntesis de compuestos heterocíclicos de interés neurofarmacológico, nos hemos propuesto sintetizar una nueva serie de arilpiperazinas con un patrón estructural más rigidizado y polifuncionalizado.^{39,40}

Es reconocida la buena afinidad que los derivados arilpiperazínicos presentan por el receptor 5-HT_{1A} serotoninérgico vinculado a enfermedades neuropsiquiátricas observándose por estudios de “docking” (o modelación molecular), que los determinantes moleculares de afinidad, para algunas arilpiperazinas bioactivas involucran interacciones ligando-receptor del tipo puente de hidrógeno entre el residuo Asp 83 y la piperazina protonada a pH fisiológico como también interaccionen con cluster o residuos de Phe 79, Tyr 239 y Trp 236.

2. HIPÓTESIS.

En base a lo anterior, la obtención de nuevos derivados arilpiperazínicos rigidizados exhibirán una alta afinidad al receptor 5-HT_{1A}, por reforzamiento de zonas donoras de hidrógeno, aportando así energía de estabilización al complejo ligando-receptor.

2.1.- Objetivos generales.

- i) La presente tesis tiene como objetivo central la obtención de una nueva familia de derivados arilpiperazínicos de interés en el área de la neurofarmacología.

2.2.- Objetivos específicos.

- i) Obtención de cloruro de 4,7-dimetoxi-2-benzo[*b*]tiofen carbonilo **6** a partir de 2,5-dimetoxi-benzaldehído.
- ii) Reacción de **6** con 4-nitrofenilpiperazina. Formación de la correspondiente 1-(4-Nitrofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonil] piperazina **8**
- iii) Reducción selectiva de **8**. Obtención de 1-(4-Aminofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonil] piperazina **9**.
- iv) Estudio de Reacción de **9** con una serie de haluros de aroílo. Obtención de la familia **10 (a-f)** (4,7-dimetoxi-benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)piperazinil arilbenzamidas.

3. MATERIALES Y EQUIPOS.

3.1.- MATERIALES.

Solventes: Los solventes utilizados fueron proporcionados por Sigma-Aldrich, Merck (p.a.) y grado técnico que fueron purificados por destilación y secado (diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofuran); metanol y etanol fueron usados en sus grados tecnico y p.a.; ácido acético y N,N-dimetilformamida fueron utilizados en grado p.a.

Reactivos:

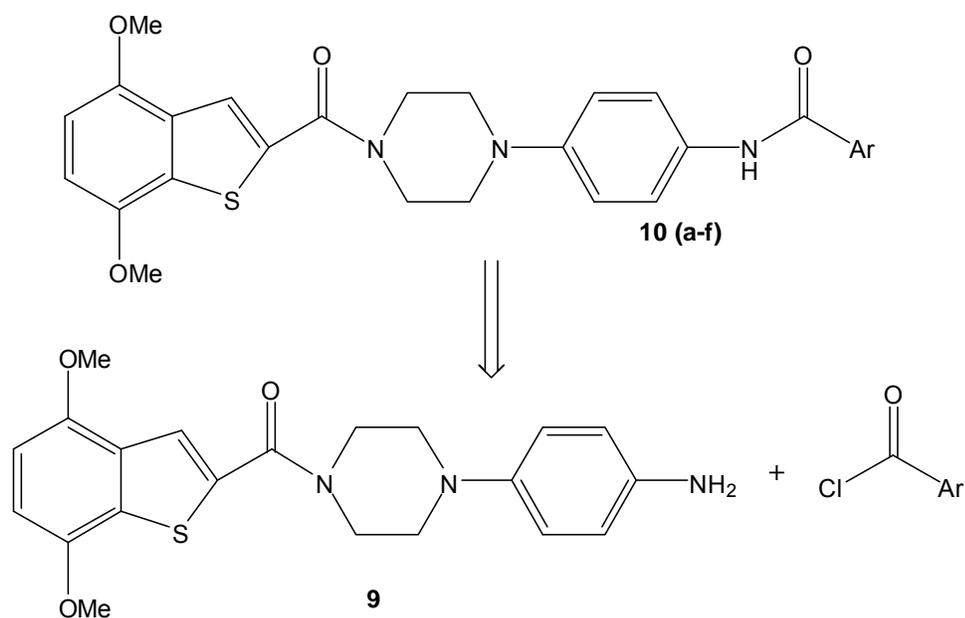
- 2,5-dimetoxi-benzaldehído (99% Aldrich).
- Tioglicolato de metilo (95% Aldrich).
- Hidróxido de potasio (95% Synth.).
- Carbonato de potasio (99.99% Acs).
- Cloruro de tionilo (100% Merck).
- Ácido acético glacial (100% Merck).
- Ácido nítrico (69% Merck).
- Hierro en polvo (100%Merck)
- Cloruro de benzoílo (> de 99% Merck).
- Cloruro de 4-cloro-benzoílo (> de 98% Merck).
- 2,5-dimetoxi-4-nitro-benzaldehído (obtenido por nitración del 2,5-dimetoxi-benzaldehído).
- Ácido-3-metoxi-benzoico (> de 98% Merck).
- Cloruro de 4-fluoro-benzoílo (> de 98% Merck).
- Sodio metálico (Merck), bicarbonato de sodio (grado técnico).

3.2.- EQUIPOS.

Los puntos de fusión fueron medidos en un microscopio con placa calefactora. Los espectros Infrarrojos fueron medidos en un espectrofotómetro FT-IR Bruker IFS 55, en discos de KBr y los números de onda se informan en cm^{-1} . Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron realizados en un espectrómetro Bruker DRX-300 (300 / 75 MHz) en deuterocloroformo (CDCl_3), o dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-d_6). Los desplazamientos químicos fueron medidos en ppm (δ) relativos al tetrametilsilano (TMS) utilizado como referencia interna. Los valores de J se expresan en Hz. Los microanálisis fueron llevados a cabo en un analizador Fisons EA 1108. Los espectros de Masa de Alta Resolución fueron registrados en un Modelo MAT 95XP, Thermo Finnigan. Analizador de doble enfoque, sector magnético y eléctrico. Para la etapa de purificación se utilizaron placas cromatográficas de Silica gel Merck 60 (70-230mesh) y DC-alufolien 60 F₂₅₄ para columnas y cromatografía de capa fina respectivamente.

4. RESULTADOS Y DISCUSIONES.

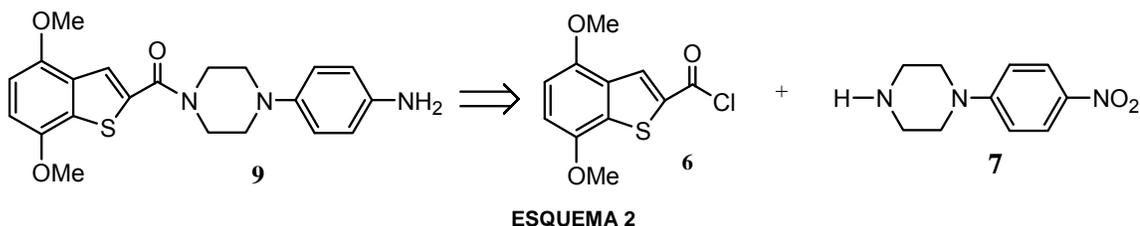
En este capítulo se expondrán las estrategias y rutas sintéticas que se abordaron para la obtención de los objetivos propuestos. En relación a los antecedentes expuestos anteriormente decidimos estudiar la obtención de nuevos derivados funcionalizados bis-amidas arilpiperazínicos, esta familia posee la característica de funcionalizar la agrupación arilpiperazínica con dos arilamidas generando derivados rigidizados probablemente bioactivos. Básicamente y tal como lo muestra el esquema retrosintético 1, esta familia se puede desconectar en la amina **9** y su correspondiente haluro de acilo.



Ar = 10-a: 3-metoxifenil; **10-b:** C₆H₅ (Fenil); **10-c:** 4-Fluorofenil; **10-d:** 4-Clorofenil; **10-e:** 2,5-dimetoxi-4-nitrofenil; **10-f:** 4,7-dimetoxi-benzo[*b*]tiofeno

ESQUEMA 1

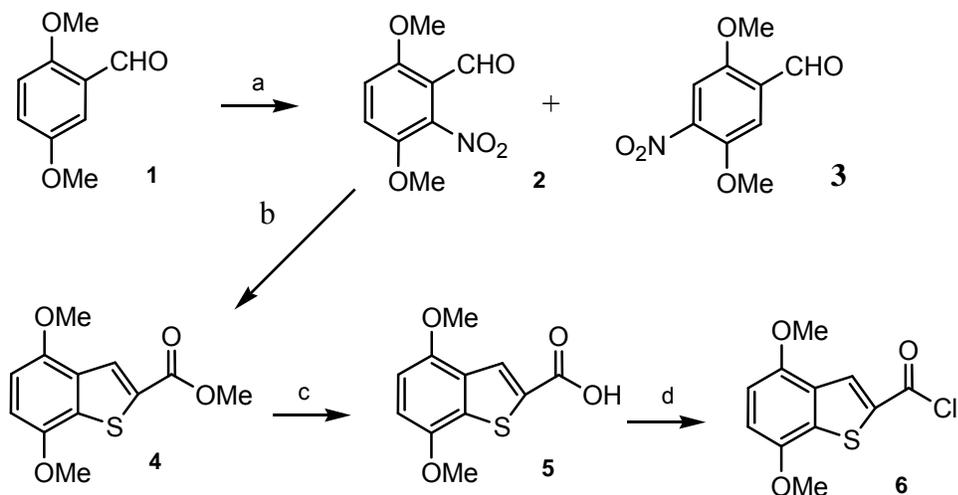
A su vez la benzotiofen amina **9**, puede provenir del patrón de desconexión siguiente.



A continuación se expondrá la ruta sintética para la obtención inicial del haluro de acilo **6**.

4.1.- Síntesis del cloruro de 4,7-dimetoxi-benzo [b]tiofencarbonilo **6**.

El esquema 3 muestra la secuencia de reacciones que conducen a la obtención del intermediario cloruro de 4,7-dimetoxi-benzo [b]tiofencarbonilo (**6**)



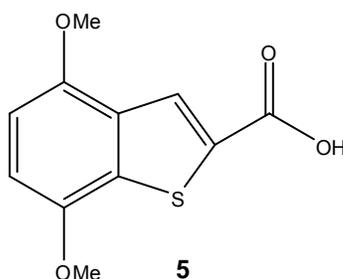
Reactivos : a) HNO_3 / HOAc b) $\text{HSCH}_2\text{COOMe}$ / K_2CO_3 / N,N-DMF / 70°C c) KOH / MeOH , H_3O^+ , d) SOCl_2 reflujo.

ESQUEMA 3

En el espectro de IR se aprecia una señal a 1702 cm^{-1} perteneciente al grupo carbonilo. En el espectro $^1\text{H-RMN}$ se aprecia un doblete característico a δ : 6.67 y 6.75 ppm para el sistema AB de los protones en H-5 y H-6, y un singulete a δ : 8.19 ppm correspondiente al protón en H-3, además de una señal singulete a δ : 3.91 ppm para el grupo metilo del ester. En el espectro $^{13}\text{C-NMR}$ se aprecia una señal a 163.2 ppm correspondiente al carbono carbonílico del ester.

4.4.- Obtención del ácido 4,7-dimetoxi-benzotiofen-2-carboxílico (5).

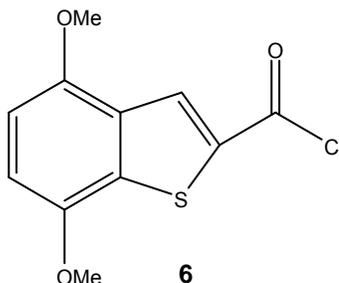
El ácido se obtiene mediante hidrólisis en medio básico con KOH 0,5 N: EtOH (1:1 v/v), (60 ml) del éster **4**. La solución fue posteriormente acidificada con HCl (c) mientras se enfría en un baño de agua-hielo, formándose un precipitado color crema, que es luego filtrado al vacío. El rendimiento del crudo es prácticamente cuantitativo. Su purificación se realizó por columna cromatográfica y eluída con acetato de etilo. El rendimiento es de un 90%.



En el espectro IR se aprecian señales características a $3650\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ de la tensión O-H del ácido y 1670 cm^{-1} perteneciente al grupo carbonilo del ácido. En el espectro $^1\text{H-RMN}$ se observa la presencia de un singulete a δ : 8,24 ppm perteneciente al protón H-3 y la ausencia de los protones metilénicos del ester. En el espectro $^{13}\text{C-RMN}$ aparece la señal carbonílica del ácido a 171.6 ppm.

4.5.- Obtención del cloruro de 4,7-dimetoxi-benzotiofen-2-carbonilo (6).

El ácido carboxílico **5** se trató con cloruro de tionilo (15 ml), a 60°C por 4 horas. Al cabo de este tiempo, se comprobó por medio de cromatografía en capa fina que la reacción se había completado en su totalidad. El exceso de cloruro de tionilo es retirado por concentración al vacío, formándose un sólido amarillo que fue purificado por cromatografía en columna usando CH₂Cl₂ como eluyente. Rendimiento Producto puro. 90%. Su espectro de IR exhibe ausencia de una señal ancha para la absorción del grupo O-H asociado y la aparición de una nueva banda a ν_{\max} : 1730 (ArCOCl), comprobándose en primera instancia su formación.

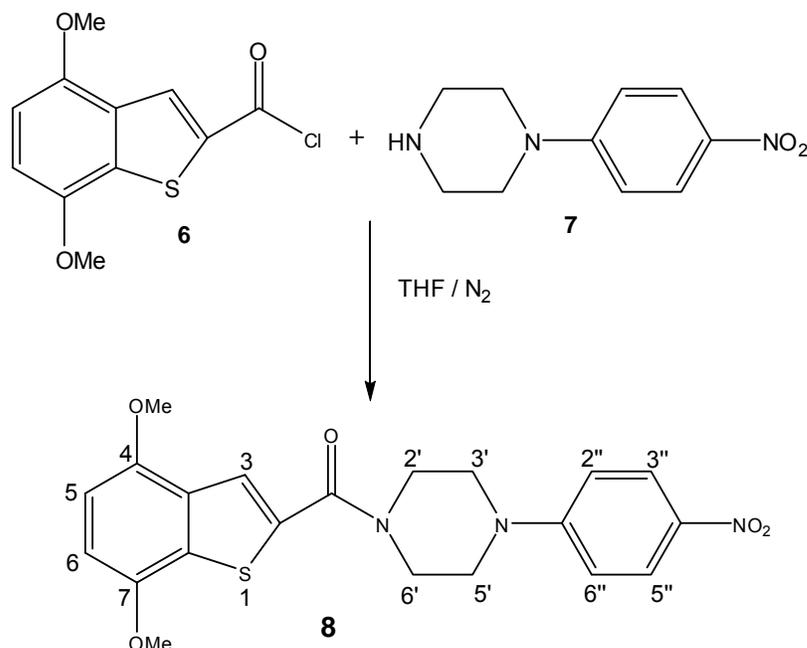


En ¹H-RMN se evidenció la ausencia de la señal a δ : 12.7 (COOH), y en ¹³C-RMN se detecta una señal a δ : 161.1 ppm, característica de esa función.

4.6.- Obtención del 1-(4-Nitrofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonil] piperazina (8).

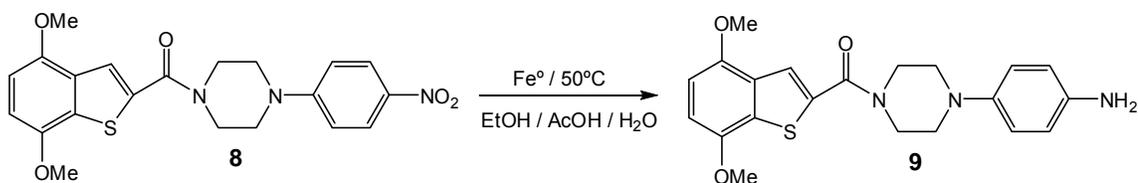
Como antecedente previo diremos que para la descripción espectral de los productos asignamos una numeración no IUPAC, pero que facilita la interpretación de los mismos.

El haluro de acilo obtenido **6** se trató con 1-(4-nitro-fenil)-piperazina **7** para dar la benzotiofenamida **8** en un 85 % como un sólido de intenso color amarillo. El producto formado exhibió en IR una banda carbonílica a 1625 cm⁻¹ para el grupo carbonilo y dos bandas para el grupo nitro a 1598 y 1335 cm⁻¹.

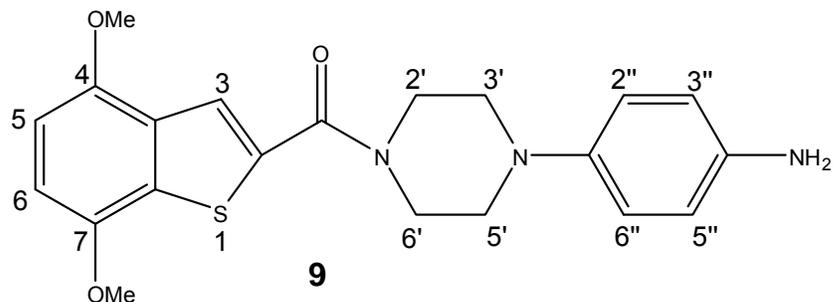


En $^1\text{H-RMN}$ se aprecia un sistema AB de dos dobletes muy distanciados a δ : 6.83 ppm para los H aromáticos de H-2'' y H-6'', y un doblete a δ : 8.15 ppm para los protones de H-3'' y H-5''. En $^{13}\text{C-RMN}$ aparece una señal a δ : 164.6 ppm perteneciente al carbono carbonílico de la amida.

4.7.- Obtención de 1-(4-Aminofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonyl] piperazina (9).



Esta amida fue reducida quimiosselectivamente por tratamiento con Fe^0 en una mezcla de $\text{HOAc} - \text{EtOH} - \text{H}_2\text{O}$ (1:1:1) a temperatura de 50-55°C, para dar su amino derivado **9** en un 90% de rendimiento. El compuesto obtenido (sólido blanco) exhibió en IR dos absorciones a 3424 y 3339 cm^{-1} asignables a la vibración de tensión N-H de una amina primaria aromática.

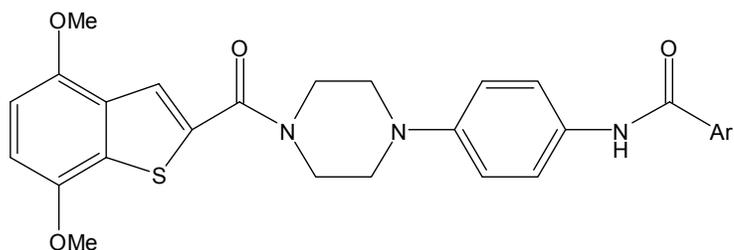


En $^1\text{H-RMN}$ se apreció un singlete ancho a δ : 3.48 para los protones amino, y un sistema de dos dobletes a δ : 6.66 y 6.82 ppm para los protones H-3'' y H-5'' y H-2'' y H-6'', el desplazamiento químico de los hidrógenos de H-3'' y H-5'' experimenta un cambio apreciable, debido al efecto eléctrico que ejerce el grupo amino.

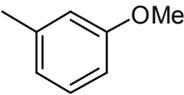
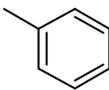
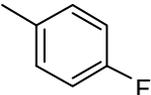
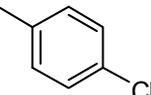
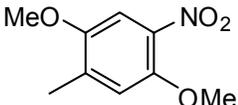
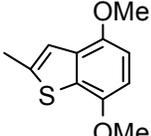
La amina **9** representa nuestro sustrato común para la obtención de la familia de benzotiofenarilpiperazinas funcionalizadas, que describimos a continuación.

4.8.- Síntesis de (4,7-dimetoxi-benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)piperazinil arilbenzamidás.

Se sintetizaron seis compuestos arilpiperazínicos, **10 (a-f)**, de estructura general **I**, que se exponen en la tabla I, con sus respectivos rendimientos.



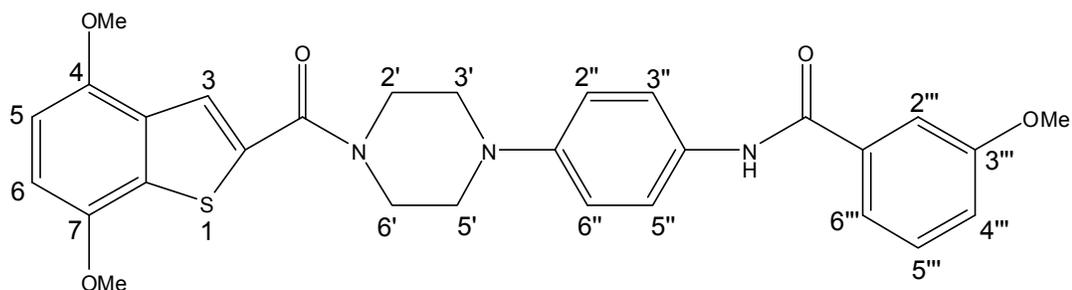
I

Compuesto	Residuo (Ar)	Rendimiento (puro)
10-a		71 %
10-b		82 %
10-c		87 %
10-d		78 %
10-e		66 %
10-f		30 %

10-a: 3-metoxifenil; **10-b:** C₆H₅ (Fenil); **10-c:** 4-Fluorofenil; **10-d:** 4-clorofenil; **10-e:** 2,5-dimetoxi-4-nitrofenil; **10-f:** 4,7-dimetoxi-benzo[b]tiofenil.

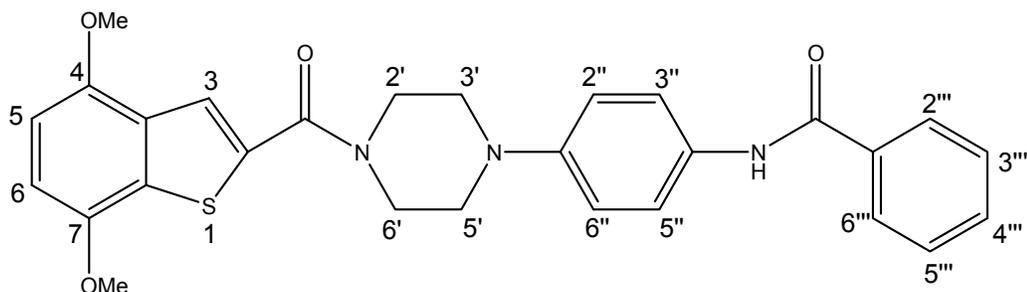
4.8.1.- Compuesto 10-a: Por reacción de la amino arilpiperazina **9** con cloruro de 3-metoxi-benzoilo en THF seco y presencia de piridina, se obtuvo un el producto **10-a**, el cual tras purificarlo (71%) exhibe un color blanco. En el espectro IR se aprecia una señal en 3410 cm⁻¹ correspondiente a la tensión N-H de la amina formada y la aparición de una señal en 1668 cm⁻¹ del carbonilo amidico formado. En ¹H-RMN claramente se observa la aparición de nuevas señales pertenecientes al sistema aromático de 3-metoxifenilo a δ: 7.08 como multiplete asignable al protón H-4''', a δ: 7.38 ppm se aprecia un multiplete asignable a los protones H-5''' y H-6''', y un doblete a δ: 7.44

ppm, asignable al protón de H-2''', manteniéndose el resto de las señales en los desplazamientos y multiplicidades esperadas.



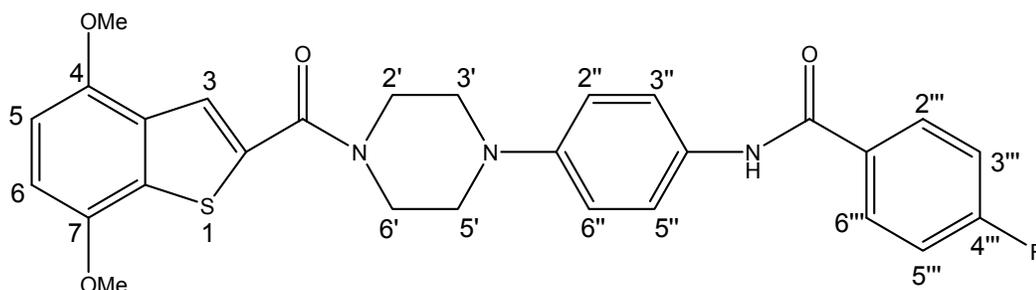
En espectroscopia de ^{13}C -RMN se detectaron las dos absorciones carbonílicas tipo amida a δ : 164.2 y 165.6 ppm, confirmando la incorporación de la nueva función cetoarílica. El espectro de masas de alta resolución confirmó la estructura propuesta según: ion molecular calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ M^+ : 531.18280, encontrado: 531.181242.

4.8.2.- Compuesto 10-b: Se hace reaccionar la amino arilpiperazina **9** con cloruro de benzoilo en THF seco y piridina para obtener el producto 10-b. Una vez purificado (82%), este exhibe un color blanco. El compuesto obtenido muestra en el IR una señal en 3424 cm^{-1} correspondiente a la tensión N-H de la nueva amida formada y 1641 cm^{-1} que corresponde al grupo carbonilo amidico. La aparición en el espectro ^1H -RMN de un nuevo sistema aromático con señales a δ : 7.43-7.52 ppm como un multiplete para los hidrógenos de H-3''', H-4''' y H-5'''; a 7.87 ppm, se aprecia un doblete asignable a los hidrógenos H-2''' y H-6'''.



En el espectro de ^{13}C -RMN se aprecian las dos señales carbonílicas a δ : 163.9 y 165.6 ppm para las funciones amídicas. El espectro de masas de alta resolución confirmó la estructura propuesta según: ion molecular calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S M}^+$: 501.17221, Encontrado: 501.17295.

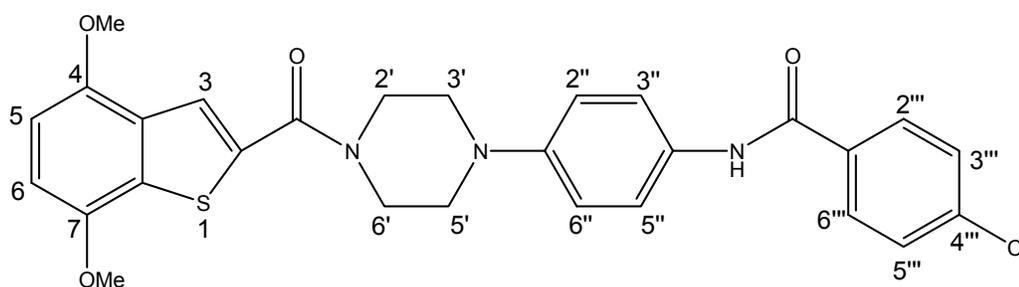
4.8.3.- Compuesto 10-c: Preparado de la amino arilpiperazina **9** con cloruro de 4-fluorobenzoilo en THF anhidro y piridina seca se obtiene el compuesto **10-c**. Tras purificarlo (87%) se obtiene un sólido blanco que presenta en el IR una señal en 3441 cm^{-1} que corresponde a la señal de tensión N-H y otra señal en 1636 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo, ambos pertenecientes a la nueva amida integrada a la estructura. En el espectro ^1H -RMN se aprecian nuevas señales a δ : 7.13 ppm y un multiplete a δ : 7.85-7.90 ppm donde se encuentran 3H, los protones de H-2''', H-6''' y NHCO correspondientes al nuevo anillo aromático y al protón amídico N-H.



En espectroscopia de ^{13}C -RMN se observan los característicos acoplamientos de un compuesto organofluorado con elevadas constantes de acoplamiento C-F para los acoplamientos a uno y dos enlaces, es así que para este compuesto se observaron las señales siguientes: 115.7 ppm (d, 2C, $^2\text{J}=22.0\text{ Hz}$), 129.4 ppm (d, 2C, $^3\text{J}=8.9\text{ Hz}$), 131.2 ppm (d, $^4\text{J}=3.3\text{ Hz}$), 164.8 ppm (d. $^1\text{J}=253\text{ Hz}$). Nuevamente el espectro de masas de alta resolución nos confirma la estructura propuesta: ion molecular calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF M}^+$: 519.16278, encontrado: 519.16114.

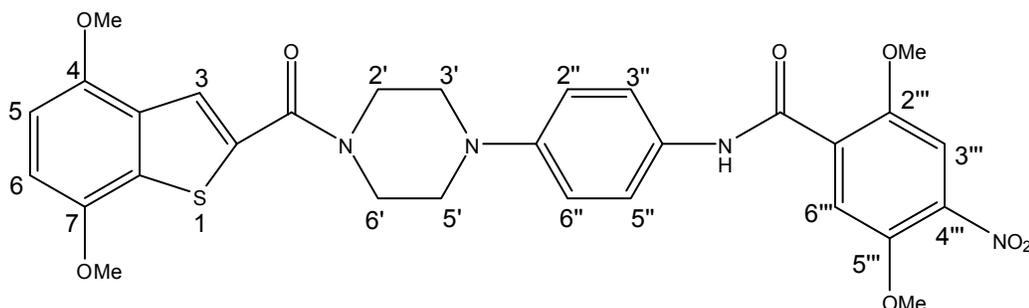
4.8.4.- Compuesto 10-d: A partir de la amino arilpiperazina **9**, la cual se hace reaccionar con cloruro de 4-clorobenzoilo en THF anhidro y presencia de piridina seca se obtiene el compuesto 10-d, el cual es posteriormente purificado (78%) para obtener

un sólido blanco que mostró en el espectro IR una señal en 3431 cm^{-1} correspondiente a la tensión N-H y una banda fuerte en 1651 cm^{-1} perteneciente a la tensión carbonílica, ambas bandas pertenecientes al grupo amídico formado. En el espectro $^1\text{H-RMN}$ muestra claramente la incorporación de un nuevo sistema aromático con señales para esta nueva agrupación como un doblete a δ : 7.44 ppm (H-3''' y H-5'''), y un multiplete entre δ : 7.80-7.84 correspondiente a los hidrógenos H-2'', H-6'' y NHCO.



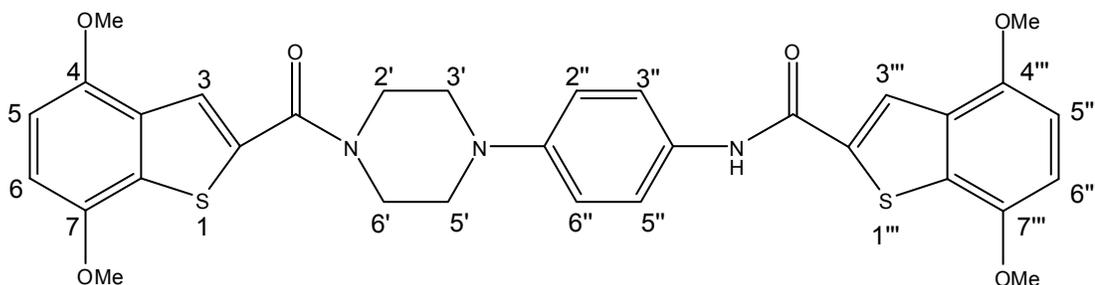
En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ se aprecian las dos señales carbonílicas a δ : 163.9 y 164.5 ppm para las funciones amídicas. El espectro de masas de alta resolución nos confirma la estructura propuesta: ion molecular calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$ M^+ : 535.13324, encontrado: 535.132301.

4.8.5.- Compuesto 10-e: Por reacción de la amino arilpiperazina **9** con cloruro de 2,5-dimetoxi 4-nitrobenzoílo en THF anhidro y piridina seca se obtiene el compuesto **10-e**, el cual tras purificarlo (66%) se obtiene un sólido de color naranja, que presenta en el espectro IR señales en 3437 cm^{-1} , 1613 y 1668 cm^{-1} pertenecientes a la tensión N-H y carbonilos amídicos respectivamente y que en el espectro $^1\text{H-NMR}$ exhibe señales en δ : 4.02 y 4.09 ppm pertenecientes a los grupos metoxilo del nuevo anillo aromático, y dos señales a δ : 7.56 y 7.67 ppm correspondientes a los dos protones del nuevo sistema nitroaromático.



En ^{13}C -RMN se aprecian las dos absorciones de carbonos amídicos a δ : 160.9y 164.2 ppm, en adición a las demás absorciones para este producto. El espectro de masas de alta resolución nos entrega como ion molecular un valor calculado de $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ M^+ : 590.18347, y un encontrado de: 590.181693.

4.8.6.- Compuesto 10-f: A partir de la aminoarilpiperazina **9** y cloruro de 4,7-benzotiofencarbonilo en THF seco y piridina anhidra se obtiene el compuesto **10-f**, el cual, tras purificarlo (30%) se obtiene un sólido amarillo que presento en el espectro IR señales en 3421 cm^{-1} correspondiente a la tensión N-H, 1615 y 1655 cm^{-1} perteneciente a los grupos carbonilos amídicos. En tanto, en el espectro ^1H -RMN se observa la aparición de un conjunto de singuletes sobrepuestos a δ : 3.92-3.96 ppm pertenecientes a la absorción de los 4 grupos metoxilos de los anillos benzotiofénicos, y otra señal perteneciente a los sistemas AB de los protones 5 y 6 de ambos anillos benzotiofeno a δ : 6.67 – 6.77 ppm.



Las señales de los carbonos amídicos se detectaron a δ : 160.5 y 164.2 ppm y la de los grupos metoxilos a δ : 56.0 (2C) y 56.3 (2C) ppm. La estructura final fue

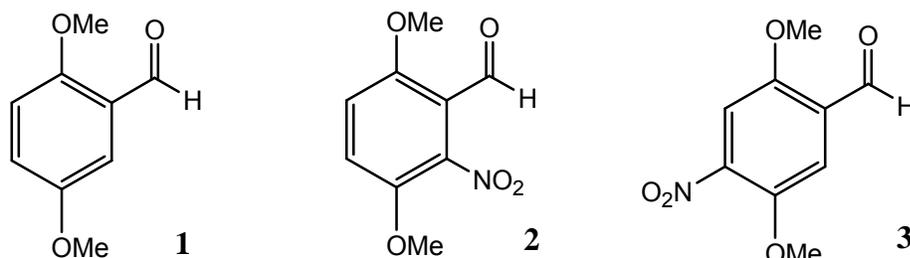
comprobada con una espectroscopia de masa de alta resolución, como en todos los casos. Valor teórico calculado para $C_{32}H_{31}N_3O_6S_2$ M^+ : 617.16547, encontrado: 617.161358.

En la determinación estructural de esta serie, se detectó un hecho singular: no se lograba visualizar los dos carbonos piperazínicos vecinos al enlace amida (C-2' y C-6') para toda la familia, la solución a este hecho vino con el desarrollo del análisis RMN bidimensional de HMQC.

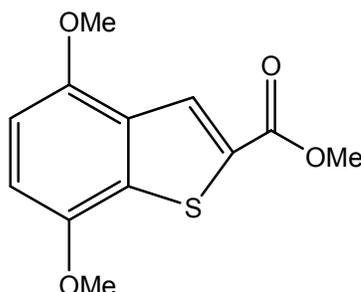
Finalmente por los resultados expuestos diremos que se ha accedido a una nueva serie de aminofenilpiperazinas funcionalizadas como sus diamidas conectadas a agrupaciones arílicas con sustituyentes lipidizante (metoxilos), medida que favorecerían la difusión o pasaje a través de membranas, condición necesaria dado el tamaño molecular y polaridad de los enlaces presentes. En virtud de lo expuesto esperamos que a nivel biológico se obtenga una afinidad interesante al receptor 5-HT_{1A}, dado la conocida interacción de este esqueleto (arilpiperazínico) con algunos residuos específicos aminoacídicos de las transmembranas de dicho receptor.

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

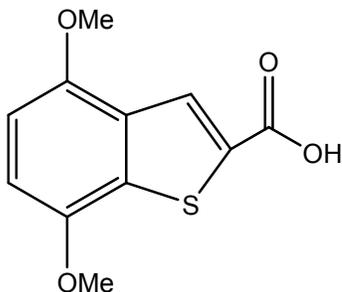
5.1.- 3,6-Dimetoxi-2-nitro-benzaldehído (2).



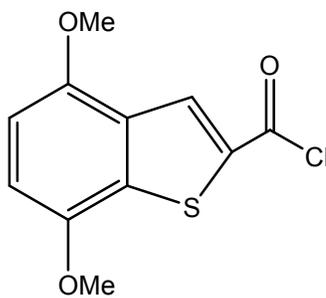
Una solución de 2,5-dimetoxibenzaldehído **1** (1.2 g, 7.2 mmol) en ácido acético glacial (50 mL) y ácido nítrico (10 mL, 0.15 moles), se deja a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente se adiciona agua (50 mL), y se neutraliza con NaHCO₃ sólido hasta pH neutro. El producto es extraído con CH₂Cl₂ (3 x 50mL) y las fases orgánicas son reunidas y secadas con Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se filtra y se concentra a presión reducida obteniéndose una mezcla de los nitrobenzaldehídos isoméricos **2** y **3** (1.42 grs., 95%), El isómero 3,6-dimetoxi-2-nitro-benzaldehído **2** es aislado por cristalización fraccionada en etanol, obteniéndose (610 mg, 41 %) de producto puro. pf: 164-165°C. IR (KBr) (cm⁻¹): 2980 (C-H Alifático), 2860 y 2840 (C-H Aldehído), 1680 (C=O), 1520 (NO₂) Asimétrica, 1360 (NO₂) Simétrica. ¹H-RMN_(ppm) (300 MHz, CDCl₃): 3.85 (s, 3H, C-6 OMe), 3.94 (s, 3H, C-3 OMe), 7.10 (d, 1H, C-5H, J = 8.3 Hz), 7.28 (d, 1H, C-4H, J = 8.3 Hz), 10.35 (s, 1H, CHO). ¹³C-RMN_(ppm) (75 MHz, CDCl₃): 56.8 (C-6 OMe), 57.2 (C-4 OMe), 114.2 (C-5 o C-6), 116.2 (C-2), 121.0 (C-3), 144.5 (C-4), 155.3 (C-1), 186.1 (CHO).

5.2.- 4,7-Dimetoxi-2-metoxicarbonil-benzo [b] tiofeno (4).

A una mezcla del nitrobenzaldehído **2** (1000 mg, 4.74 mmol), K_2CO_3 anhidro (654 mg, 4.74 mmol) y N,N-DMF como solvente (15mL), fue agregado tioglicolato de metilo (503 mg, 4.74 mmol) a temperatura ambiente. Una vez terminada la adición, la mezcla se calienta a $75^\circ - 80^\circ C$, con agitación por 4 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla fue vertida sobre un vaso de agua-hielo con agitación, hasta aparición de un precipitado color pardo-amarillento. El sólido es filtrado al vacío, lavado con agua (3 X 25 mL) y posteriormente secado obteniéndose 1.100 mg (92 %) de producto crudo. El producto es purificado por cromatografía en columna de silica gel, usando CH_2Cl_2 como eluyente, generando 4,7-dimetoxi-2-metoxicarbonil-benzo [b] tiofeno (**4**), 1000 mg (85 %) de producto puro. pf: $124-125^\circ C$. IR (KBr) (cm^{-1}): 3010 (C-H, Aromáticos), 1702 (C=O), 1260 (C-O). Análisis Elemental ($C_{12}H_{14}O_4S$): Teórico = C (57.43%), H (4.79%), S (12.71%). Experimental = C (56.78%), H (4.90%), S (12.42%). 1H -RMN_(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,91 (s, 3H, OCH_3), 3,93 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3,94 (s, 3H, Ar- OCH_3), 6,66 (d, 1H, 5-H, $J = 8.5$ Hz), 6,76 (d, 1H, 6-H, $J = 8.5$ Hz), 8,2 (s, 1H, 3-H). ^{13}C -RMN_(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 52,4 ($COOCH_3$), 55,8 (OCH_3 -Ar), 56,0 (OCH_3 -Ar), 104,6 (C-5), 106,8 (C-6), 128,0 (C-3), 131,1 (C-7a), 132,4 (C-2), 132,9 (C-3a), 148,4 (C-7 o C-4), 150,5 (C-4 o C-7), 163,2 ($COOCH_3$).

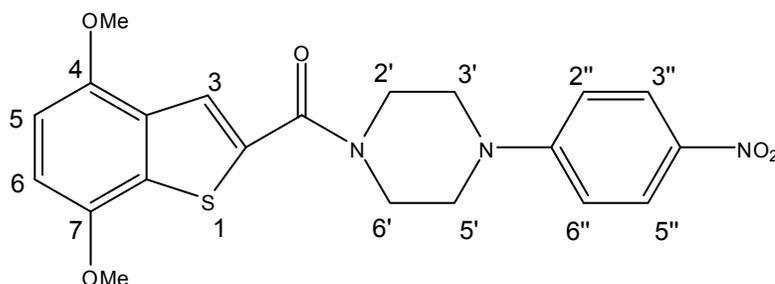
5.3.- Ácido-4,7-dimetoxi-benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (5).

Se pesan (1000 mg, 3.96 mmoles) de benzotiofenester (**4**) y se disuelven en 50 ml de solución metanólica de KOH al 10% (v/v), transcurridas 4 horas, la hidrólisis fue completa y la solución se concentra hasta un volumen de 30 mL y se acidifica gota a gota con HCl (c) en un baño de hielo hasta aparición de un precipitado amarillo pálido. La suspensión es filtrada al vacío y luego el sólido secado al vacío para obtener el ácido-2-benzotiofen carboxílico (**5**), 850 mg, (90%). pf: 129-130 °C. IR (KBr) (cm⁻¹): 3650-2800 (O-H quelado), 1670 (C=O), 1529 (C=C Ar). Análisis Elemental (C₁₁H₁₀O₄S): Teórico = C (55.45%), H (4.23%), S (13.46%). Experimental = C (55.45%), H (4.50%), S (13.10 %). ¹H-RMN (ppm) (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,91 (s, 3H, OCH₃); 3,94 (s, 3H, Ar-OCH₃); 6,86 (d, 1H, 5-H, *J* = 8.5 Hz); 6,95 (d, 1H, 6-H, *J* = 8.5 Hz); 8,24 (s, 1H, 3-H); 12.7 (s, 1H, COOH). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 56.2 (OCH₃-Ar), 56.4 (OCH₃-Ar), 105.9 (C-5), 107.3 (C-6), 122.6 (C-7a), 130.7 (C-3), 131,4 (C-2), 135.4 (C-3a), 148.3 (C-4 O C-7), 150.0 (C-7 O C-4), 171.6 (COOH).

5.4.- Cloruro de 4,7-Dimetoxi-2-benzo[*b*]tiofen carbonilo (6).

Se pesan (850 mg, 3.6 mmoles) de ácido 2-benzotiofencarboxílico (**5**) y se disuelven en cloruro de tionilo (50 mL), la solución se calienta a reflujo por 4 horas, posteriormente se concentra al vacío y el residuo crudo (rendimiento cuantitativo) es purificado por columna cromatográfica eludida en CH_2Cl_2 , obteniéndose 825 mg, (90%) de un sólido amarillo puro (**6**). pf: 84-85 °C; IR (KBr) (cm^{-1}): 1730 (COCl), 1600 (C=C Ar). Análisis Elemental ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{ClS}$). 256.71 g/mol: Teórico: C (51.47%), H (3.53%), S (12.49%). Experimental: C (50.54%), H (3.64%), S (12.95 %). $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 3,93 (s, 3H, OCH_3); 3,95 (s, 3H, Ar- OCH_3); 6,68 (d, 1H, 5-H, $J = 8.5$ Hz); 6,84 (d, 1H, 6-H, $J = 8.5$ Hz); 8,38 (s, 1H, 3-H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 55.8 (Ar- OCH_3), 56.1 (Ar- OCH_3), 104.9 (C-5), 108.6 (C-6), 130.6 (C-7a), 133.5 (C-3), 134.8 (C-3a), 135.5 (C-2), 148.1 (C-4), 151.1 (C-7), 161.1 (COCl).

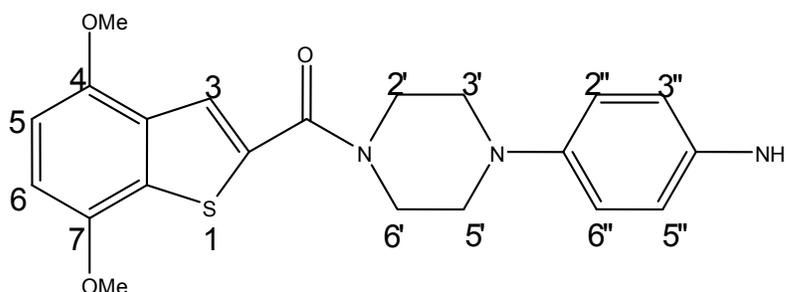
5.5.- 1-(4-Nitrofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonil] piperazina (**8**).



A una solución de 4-nitrofenilpiperazina **7** (386 mg, 1.86 mmoles) en THF anhidro (50 mL) en atmósfera de nitrógeno se agrega cloruro de 2-benzotiofencarbonilo **6** (478 mg, 1.86 mmoles), disueltos en 10 ml THF anhidro y finalmente piridina anhidra (147 mg, 1.86 mmoles). La solución es agitada a temperatura ambiente por 3 horas, tiempo necesario para que la reacción se complete. Transcurrido este tiempo, se adiciona agua (30 mL) y se extrae con AcOEt (3x 50mL), se secan los extractos con sulfato de sodio anhidro y se concentran al vacío, para obtener (779 mg, 98%) de producto crudo, los cuales fueron purificados por cromatografía en columna de sílica gel eluida en una mezcla de AcOEt / CH_2Cl_2 (1:2) para dar **8** (675 mg, 85%) de un producto amarillo. pf: 192-193 °C; (EtOH). IR (KBr) (cm^{-1}): 1625 (C=O), 1598 (NO_2 Asimétrica), 1485 (C=C Aromática), 1335 (NO_2 Simétrica). Análisis Elemental: ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$) 427.48 g/mol. Teórico: C (58.95%), H (4.91%), N (9.83%), S (7.50%). Experimental: C (58.66%), H

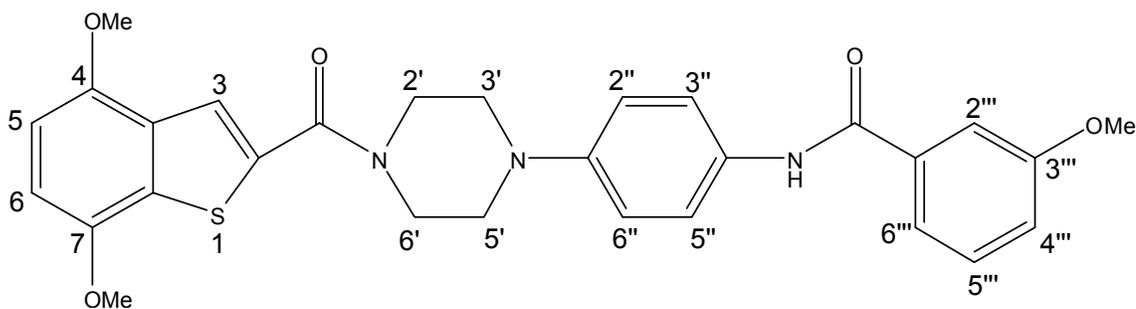
(5.00 %), N (9.48%), S (7.96%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.53 (t, 4H, 2'-H y 6'-H, $J = 5.1$ Hz.), 3.92 (s, 3H, OMe, C-7), 3.96 (s, 3H, OMe, C-4), 3.98 (t, 4H, 3'-H y 5'-H, $J = 5.1$ Hz.), 6.69 (d, 1H, 5-H, $J = 8.5$ Hz.), 6.76 (d, 1H, 6-H, $J = 8.5$ Hz.), 6.83 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, $J = 9.4$ Hz), 7.69 (s, 1H, 3-H), 8.15 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, $J = 9.4$ Hz.). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 44.6 (2C), 47.6 (2), 56.3, 56.6, 105.4, 106.6, 113.5 (2C), 123.8, 126.5 (2C), 131.4, 131.5, 135.8, 139.7, 149.0, 150.5, 154.9, 164.6.

5.6.- 1-(4-Aminofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonil] piperazina (9).



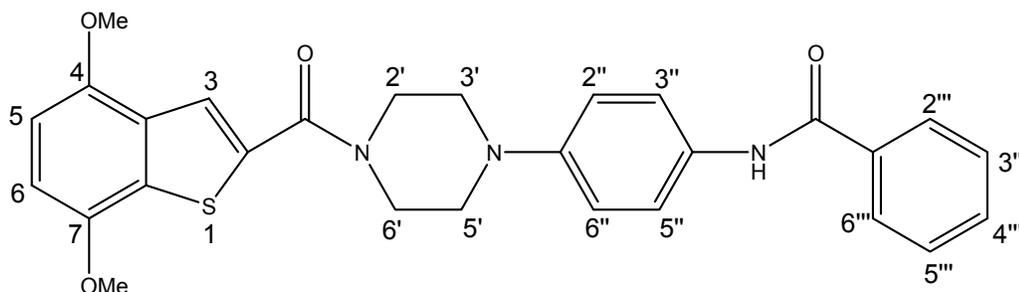
A 50 ml de una mezcla formada por (EtOH / H_2O / HOAc) (1:1:1), se agrega 4-nitrofenilpiperazino benzotiofeno **8** (500 mg, 1.17 mmoles) y (327 mg, 5.84 mmoles) de Fe° en polvo. La mezcla se calienta a 45-50 $^\circ\text{C}$ por 45 min., se agrega posteriormente agua (50 mL) y se neutraliza con bicarbonato de sodio sólido. La mezcla neutralizada es extraída con AcOEt (3x 50 ml), secada con sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío para dar 420 mg, (90%) de producto crudo. Posterior purificación por cromatografía en columna de silica gel (AcOEt), generó 357 mg (77%) de la aminofenilpiperazina **9** de color blanco opaco. p.f. 193-194.5 $^\circ\text{C}$. $\text{IR}_{(\text{KBr})}$ (cm^{-1}): 3424 y 3339 (Ar- NH_2), 3007 (C-H Ar), 1597 (C=O), 1517 (C=C). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.07 (t, 4H, 2'-H y 6'-H, $J = 5.0$ Hz), 3.48 (s. ancho, 2H, Ar- NH_2), 3.91-3.95 (m, 6H, 2x Ar-OCH₃ y 4H-Pip; 3'-H y 5'-H), 6.66 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, $J = 8.6$ Hz), 6.68 (d, 1H, 5-H, $J = 8.3$ Hz), 6.73 (d, 1H, 6-H, $J = 8.3$ Hz), 6.82 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, $J = 8.6$ Hz). 7.65 (s, 1H, 3-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 44.4 (2C), 52.0 (2C), 55.7, 56.0, 104.8, 105.7, 116.1 (2C), 119.3 (2C), 122.6, 130.8, 130.9, 135.8, 140.9, 143.9, 148.4, 149.9, 163.8. EMAR (IE) Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 397.14601, Encontrado: 397.14532.

5.7.- *N*-{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-3-metoxibenzamida (**10-a**).



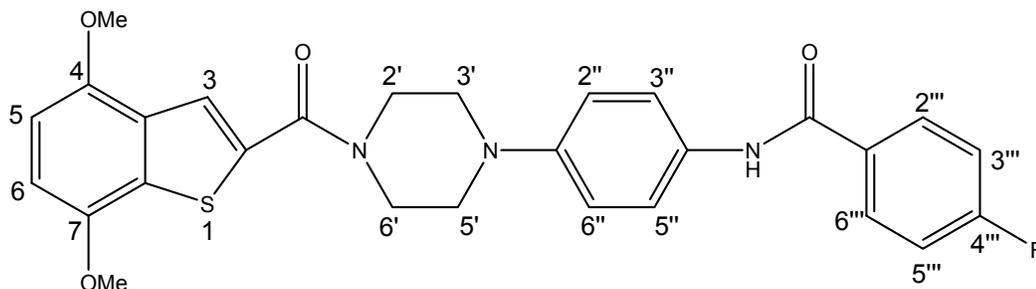
Preparado de 4-aminofenilpiperazinil benzotiofeno **9** (200 mg; 0.5 mmol) y cloruro de 3-metoxi benzoílo (85.3 mg; 0.5 mmol) en THF anhidro (20 ml), en presencia de piridina anhidra (0.04 ml, 0.5 mmol) con agitación durante 2 horas. Rendimiento crudo: cuantitativo, posterior purificación por cromatografía en columna de silica gel eluída en AcOEt, generó **10-a** (188 mg, 71%). pf: 183-184.5 °C; IR (KBr) (cm⁻¹): 3410 (ArCONH), 1668 (-NHC=O), 1637 (Pip-NC=O). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.22 (t, 4H, 2x-CH₂-Pip, 2'-H y 6'-H, *J* = 5.0 Hz), 3.87 (s, 3H, 4-H, Ar-OMe), 3.92 (s, 3H, 7-H, Ar-OMe), 3.93 (m, 4H, 2x-CH₂-Pip, 3'-H y 5'-H), 3.96 (s, 3H, 4-H, Ar-OMe), 6.69 (d, 1H, 5-H, *J* = 8.5 Hz), 6.75 (d, 1H, 6-H, *J* = 8.5 Hz), 6.96 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, *J* = 9.0 Hz), 7.08 (m, 1H, 4'''-H), 7.38 (d, 2H, 5'''-H y 6'''-H, *J* = 5.2 Hz.), 7.44 (d, 1H, 2'''-H, *J* = 1.5 Hz.), 7.56 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, *J* = 9.0 Hz.), 7.67 (s, 1H, 3-H), 7.77 (s, 1H, NHCO). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 46.7 (2C), 55.0 (2C), 55.7, 56.1, 56.3, 105.1, 106.1, 112.7, 117.6 (2C), 118.1, 118.9, 121.9 (2C), 123.1, 130.0, 131.1, 131.2, 131.4, 135.9, 136.8, 148.3, 148.7, 150.2, 160.2, 164.2, 165.6. EMAR (IE) Calculado para C₂₉H₂₉N₃O₅S: 531.18280, Encontrado: 531.181242.

5.8.- N-{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-benzamida (10-b).



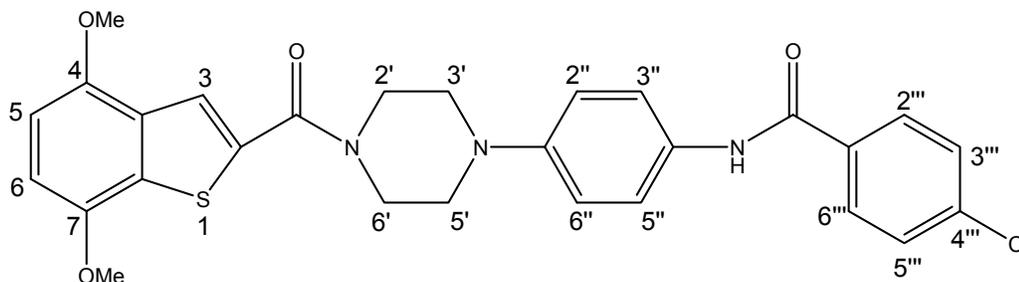
Preparado de 4-aminofenilpiperazinil benzotiofeno **9** (220 mg; 0.54 mmol) y cloruro de benzoilo (80 mg; 0.54 mmol) en THF anhidro (20 ml), piridina anhidra (0.05 ml, 0.5 mmol) durante 2 horas. Rendimiento del crudo: cuantitativo. Posterior purificación por cromatografía en columna de silica gel eluída en AcOEt, generó **10-b** (222 mg, 82%). pf: 180-182 °C; IR (KBr) (cm^{-1}): 3424(ArCONH), 1641 (-NHC=O), 1619 (Pip-NC=O). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3.22 (t, 4H, 2x- CH_2 -Pip, 2'-H y 6'-H, $J = 4.8$ Hz.), 3.92 (s, 3H, 3'''-H, Ar-OMe), 3.93 (m, 4H, 2x- CH_2 -Pip, 3'-H y 5'-H), 3.96 (s, 3H, 4-H, Ar-OMe), 6.69 (d, 1H, 5-H, $J = 8.5$ Hz.), 6.75 (d, 1H, 6-H, $J = 8.5$ Hz.), 6.95 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, $J = 9.0$ Hz.), 7.43-7.52 (m, 3H, 3'''-H, 4'''-H, y 5'''-H), 7.56 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, $J = 9.0$ Hz), 7.67 (s, 1H, 3-H), 7.80 (s, 1H, NHCO), 7.87 (d, 2H, 2'''-H y 6'''-H, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 45.6 (2C), 50.1 (2C), 55.8, 56.0, 104.8, 105.7, 117.4 (2C), 121.6 (2C), 122.8, 127.0 (2C), 128.8 (2C), 130.7, 130.8, 131.2, 131.7, 135.0, 135.6, 148.0, 148.4, 149.9, 163.9, 165.6. EMAR (IE) Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 501.17221. Encontrado: 501.17295.

5.9.- N-{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-4-fluorobenzamida (10-c).



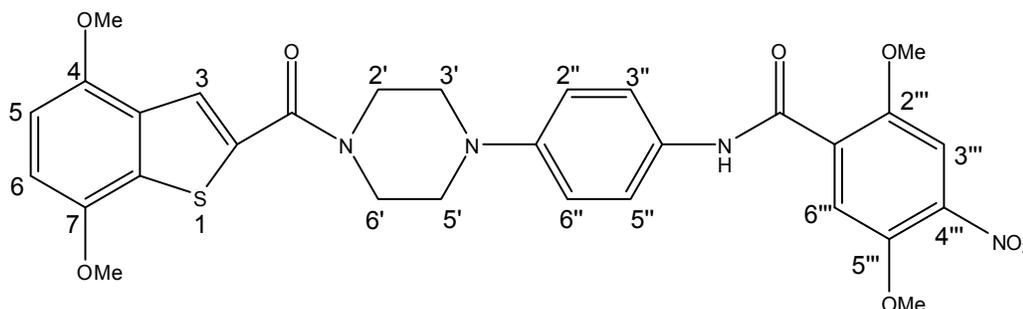
Preparado de 4-aminofenilpiperazinil benzotiofeno **9** (100 mg; 0.25 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (40.0 mg; 0.25 mmol) en THF anhidro (20 ml), piridina seca (0.05 ml, 0.5 mmol) y agitado a temperatura ambiente por 2 horas. El rendimiento crudo resultó ser cuantitativo, posterior purificación por cromatografía en columna de silica gel eluída en AcOEt, generó (113.0,mg,87%) de **10-c** como un sólido blanco. pf: 168-170 °C; IR (KBr) (cm⁻¹): 3441(ArCONH), 1636 (-NHC=O), 1615 (Pip-NC=O). ¹H-RMN (300 MHz,CDCl₃) δ: 3.20 (m, 4H, 2x-CH₂-Pip, 2'-H y 6'-H), 3.92-3.97 (m, 10 H, 2xOMe y 2x-CH₂-Pip, 3'-H y 5'-H), 6.67 (d, 1H, 5-H, *J* = 8.4 Hz.), 6.74 (d, 1H, 6-H, *J* = 8.4 Hz.), 6.93 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, *J* = 8.9 Hz.), 7.13 (t, 2H, 3'''-H y 5'''-H, *J* = 8.6 Hz.), 7.53 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, *J* = 8.9 Hz.), 7.66 (s, 1H, 3-H), 7.85-7.90 (m, 3H, 2'''-H, 6'''-H y NHCO). ¹³C-RMN (75 MHz,CDCl₃) δ: 45.5(2c), 50.1 (2c), 55.8, 56.0, 104.8, 105.8, 115.7 (d, 2C, ²*J* = 22.0 Hz.), 117.3, (2c), 117.4, 121.9 (2C), 122.8, 129.4 (d, 2C, ³*J* = 8.9 Hz.), 130.9, 131.1, 131.2 (d, ⁴*J* = 3.3 Hz.), 135.6, 148.1, 148.5, 149.9, 163.9, 164.6, 164.8 (d. ¹*J* = 253 Hz.). EMAR (IE) Calculado para C₂₈H₂₆N₃O₄SF: 519.16278. Encontrado: 519.16114.

5.10.- N-{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-4-clorobenzamida (10-d).



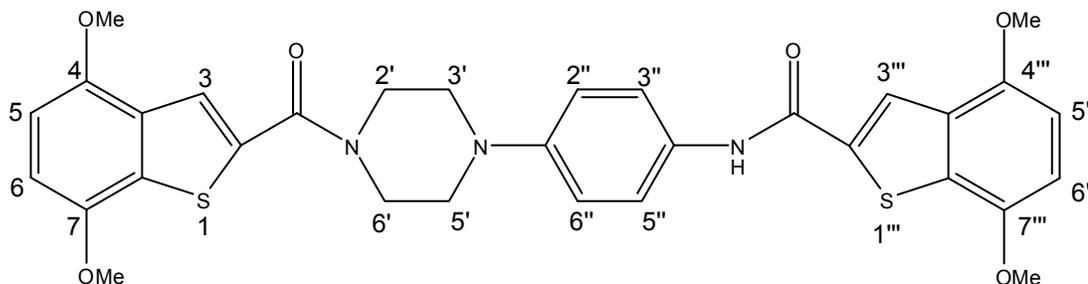
Preparado de 4-aminofenilpiperazinil benzotiofeno **9** (100 mg; 0.25 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoilo (44.0mg; 0.25 mmol) en THF anhidro (25 ml), piridina seca (0.1ml, 1.27 mmol) y agitado durante 2 horas. El rendimiento del crudo es cuantitativo, posterior purificación por cromatografía en columna de silica gel eluída en AcOEt, generó (104 mg, 78%) de **10-d**. pf: 202.5-204.5 °C; IR (KBr) (cm⁻¹): 3431(ArCONH), 1651 (-NHCO), 1614 (Pip-NC=O). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.22 (m, 4H, 2x-CH₂-Pip, 2'-H y 6'-H), 3.93-3.96 (m, 10 H, 2xOMe y 2x-CH₂-Pip, 3'-H y 5'-H), 6.70 (d, 1H, 5-H, *J* = 8.5 Hz.), 6.75 (d, 1H, 6-H, *J* = 8.5 Hz.), 6.95 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, *J* = 9.0 Hz.), 7.44 (d, 2H, 3'''-H y 5'''-H, *J* = 8.9 Hz.), 7.54 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, *J* = 8.9 Hz.), 7.66 (s, 1H, 3-H), 7.80-7.84 (m, 3H, 2'''-H, 6'''-H y NHCO). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 46.5 (2C), 50.0 (2C), 55.8, 56.1, 104.8, 105.8, 117.3 (2C), 121.8 (2C), 122.8, 128.5 (3C), 129.0 (2C), 130.9(2C) 133.4, 135.8, 137.9, 148.1, 148.5, 150.0, 163.9, 164.5. HRMS (EI) Calculado para C₂₈H₂₆N₃O₄Cl: 535.13324. Encontrado: 535.132301.

5.11.- *N*-{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[*b*]tiofeno-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-2,5-dimetoxi-4-nitrobenzamida (**10-e**).



Preparado de amino arilpiperazina **9** (484 mg; 1.22 mmol) y cloruro de 2,5-dimetoxi 4-nitrobenzoílo (300 mg; 1.22 mmol) en THF anhidro (40 ml), conteniendo piridina anhidra (0.1 ml 1.22 mmol) con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Rendimiento crudo 86%, fué purificado por cromatografía en columna de silica gel eludía en CH₂Cl₂ / AcOEt 3:1 y recristalizado de etanol obteniéndose **10-e** (475mg, 66%) de rendimiento. pf: 214.5-216 °C. IR (KBr) (cm⁻¹): 3437 (ArCONH), 1668 (-NHCO), 1613 (Pip-NC=O). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.25 (m, 4H, 2x-CH₂-Pip, 2'-H y 6'-H), 3.92-3.96 (m, 10 H, 2xOMe y 2x-CH₂-Pip, 3'-H y 5'-H), 4.02 (s, 3H, OMe 2'''-H o 5'''-H), 4.09 (s, 3H, OMe 5'''-H o 2'''-H), 6.69 (d, 1H, 5-H, J = 8.5 Hz.), 6.75 (d, 1H, 6-H, J = 8.5 Hz.), 6.97 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, J = 9.0 Hz.), 7.56 (s, 1H, 6'''-H), 7.59 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, J = 9.0 Hz.), 7.67 (s, 1H, 3'''-H), 8.09 (s, 1H, 3-H), 9.72 (s, 1H, NHCO). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 46.6 (2C), 50.2 (2C), 56.1, 56.3, 57.3, 57.5, 105.1, 106.1, 109.6, 117.5 (2C), 118.1, 122.1 (2C), 122.2, 123.1, 127.2, 131.1, 135.9, 140.8, 142.6, 147.7, 148.4, 148.7, 150.2 (2C), 160.9, 164.2. EMAR(IE) Calculado para C₃₀H₃₀N₄O₇S: 590.18347. Encontrado: 590.181693.

5.12.- 4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[*b*]tiofeno-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil]-4,7-dimetoxi-benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (10-f).



Preparado de la aminoarilpiperazina **9** (400 mg; 1.0 mmol) y cloruro de 4,7-benzotiofencarbonilo (256 mg; 1.0 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 ml), y piridina anhidra (0.08 ml 1.0 mmol) durante 2 horas. Rendimiento Crudo (407 mgr, 66%). El crudo fue purificado en columna cromatográfica de silica gel eluída en CH₂Cl₂/AcOEt 3:1 y recristalizado de etanol (30%). pf: 212-214 °C; IR (KBr) (cm⁻¹): 3421(ArCONH), 1655 (-NHC=O), 1615 (Pip-NC=O). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.22 (m, 4H, 2x-CH₂-Pip, 2'-H y 6'-H), 3.92-3.96 (m, 16 H, 4xOMe y 2x-CH₂-Pip, 3'-H y 5'-H), 6.67 - 6.77 (m, 4H, 5-H, 6-H, 5'''-H y 6'''-H), 6.92 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, *J* = 8.9 Hz), 7.55 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, *J* = 8.9 Hz), 7.66 (s, 1H, 3-H), 7.91 (s, 1H, NHCO), 7.98 (s, 1H, 3'''-H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 46.0 (2C), 50.2 (2C), 56.0 (2C), 56.3 (2C), 105.1 (2C), 106.1, 106.6, 117.5 (2C), 121.8 (2C), 122.4, 123.1, 131.1, 131.2, 131.6, 135.9 (2C), 138.7(2C), 148.3, 148.7, 148.8, 150.2, 150.4, 160.5, 164.2. EMAR (IE) Calculado para C₃₂H₃₁N₃O₆S₂: 617.16547. Encontrado: 617.161358.

6. CONCLUSIONES.

La obtención del ligando arílico 4,7-dimetoxi-2-metoxi-carbonil-benzotiofeno **4**. Se obtuvo en buen rendimiento (92%) por reacción del 3,6-dimetoxi-2-nitrobenzaldehído con tioglicolato de metilo **2**.

El ester **4** fue derivatizado a sus derivados carboxílico **5** (90%) y haluro de acilo **6** (90%) en buen rendimiento.

La reacción del haluro de acilo **6** con 4-nitro-fenilpiperazina **7** generó la [(4,7-dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonil] piperazina **8** en un 85 % de rendimiento.

El producto de reducción selectiva de **8** originó el intermediario común amino 4-Aminofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonil] piperazina **9**.

La reacción de **9** con una serie de haluros de aroílo comerciales o sintetizados en nuestro laboratorio, generó la familia de derivados arilpiperazínicos **10 (a-f)** con rendimientos (87%- 30%), que serán objeto de próximos ensayos farmacológicos.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1.- Atlas Global resources for persons with intellectual disabilities. WHO Library Cataloguing in Publication Data http://www.who.int/mental_health/evidence/atlas_id_2007.pdf.

2.- Anderson, I. M.; Parry-Billings, M.; Newsholme, E. A.; Poortmans, J. R.; Cowen, P. Decreased plasma tryptophan concentration in major depression: Relation to melancholia and weight loss. J. Affect. Disord. 20:185-191, 1990.

3.- Southwick, S. M.; Vythilingam, M.; Charney, D. S. The Psychobiology of depression and resilience to stress: Implications for preventions and treatment. Annu. Rev. Clin. Psychol. 1: 255-291, 2005.

4.- Gross, C.; Zhuang, X.; Stark, K.; Ramboz, S.; Osting, R. Serotonin 5-HT_{1A} acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. Nature 416: 396-400, 2002.

5.- Leonardo, E. D.; Hen, R. Genetics of affective and anxiety disorders. Annu. Rev. Psychol. : 117-137, 2006.

6.- Raymond, R. J.; Mukhin, Y. V.; Gelasco, A.; Turner, J.; Collinsworth, G.; Gettys, Th. W.; Grewal, J. S.; Garnovskaya, M. N. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacol. Therapeut. 92: 179-212, 2001.

7.- Jongsma, Minke E.; van der Hart, M. C. G.; Udo de Haes, Joanna I.; Cremers, Thomas I. F. H.; Westerink, Ben H. C.; den Boer, Johan A.; Bosker, Fokko J. Augmentation strategies to improve treatment of major depression. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry. 6(2): 135-152, 2006.

8.- Schiller, Lydia; Donix, Markus; Jaehkel, Monika; Oehler, Jochen. Serotonin 1A and 2A receptor densities, neurochemical and behavioural characteristics in two closely

related mice strains after long-term isolation. Prog. Neuro-Psychoph. 30(3): 492-503, 2006.

9.- Caliendo, G.; Santagada, V.; Perisutti, E.; Fiorino, F. Derivatives as 5-T_{1A} Receptor: Ligands-Past and Present. Curr. Med. Chem. 12: 1721-1753, 2005.

10.- Pessoa-Mahana, H.; Araya-Maturana, R.; Saitz, C.; Pessoa-Mahana, C. D. A Synthetic Overview of Antidepressants with 5-HT_{1A} Binding Affinities. Minirev. in Med. Chem. 3: 77-93, 2003.

11.- Celada, P., Puig, V., Amargos-Bosch, M., Adell, A., & Artigas, F. The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. J. Psychiatr. Neurosci. 29: 252–265, 2004.

12.- López-Rodríguez, M. L.; Ayala, D.; Benhamú, B.; Morcillo, and Viso, A. M. J.; Arylpiperazine Derivatives Acting at 5-HT_{1A} Receptors. Curr. Med. Chem. 4: 443-469. 2002.

13.- Pucadyil, T. J.; Kalipatnapu, S.; and Chattopadhyay, A. Central monoamines and their role in major depression. Cell.Mol.Neurobiol. 25 (3/4): 553-580. 2005.

14.- Elhawuegi, A.S.. Central Monoamines and their role in major depression. Prog. Neuro-Psychoph. 28: 435-451, 2004.

15.- Alex, K. D.; Pehek, E. A. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. Pharmacol. Therapeut. 113: 296-320, 2007.

16.- Blier, P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. Eur. Neuropsychopharmacol. 13: 57-66, 2003.

17.- Müller C. P.; Carey R. J.; Huston J. P.; De Souza Silva M. A. Serotonin and psychostimulant addiction: Focus on 5-HT_{1A}-receptors. Prog. Neurobiol. 81, 133-178, 2007.

18.- Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; B. A. Fox.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M.; and M. Miyano. Crystal Structure of Rhodopsin: A G protein-Coupled Receptor. Science. 289: 739-745, 2000,

19.- Joshi, J. U.; Shah, F. H.; Tikhele, S. H. Homology Model of the Human 5-HT_{1A} Receptor Using the Crystal Structure of Bovine Rhodopsin. Internet Electronic J. Mol. Design. 5: 403-415, 2006.

20.- Dabrowska, J.; Brylinski M. Stereoselectivity of 8-OH-DPAT toward the serotonin 5-HT_{1A} receptor. Biochemical and molecular modeling study. Biochem.Pharmacol. 72: 498-511, 2006.

21.- Hensler, J. G., Regulations of 5-HT_{1A} receptor function in brain following agonist or antidepressant administration. Life Sci. 72: 1665-1682, 2003.

22.- Zajdel, P.; Subra, G.; Bojarski, A. J.; Duszyńska, B.; Tatarczyńska, E.; Nikiforuk, A.; Chojnacka-Wojcik, E.; Pawłowski M. and Martinez J. Novel class of arylpiperazines containing N-acylated amino acids: Their synthesis, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} receptor affinity, and in vivo pharmacological evaluation. Bioorg. & Med. Chem. 15: 2907–2919, 2007.

23.- Millan, M. J. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. Pharmacol.Therapeut. 110: 135-370. 2006

24. Vaswani, R., Farzana, K. L; Subramanyam, R. Role of Selective Serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: A comprehensive Review. Prog. Neuro-Psychoph. 27: 85-102, 2003.

25.- Mewshaw, R.; Meagher, K.; Zhou, P.; Zhou, D.; Shi, X.; Scerni, R.; Smith, D.; Schechter, L.; Andree, T. Studies Toward the Discovery of the Next Generation of Antidepressants. Part 2: Incorporating a 5-HT_{1A} Antagonist Component into a class of Serotonin Reuptake Inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett. 12: 307-310, 2002.

26.- Appelberg, B. G., Sivalahti, E. K., Koskinen, T. E., Mehtonen, O. P., Muhonen, T. T., & Naukkarinen, H. H. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomised, doubleblind, placebo wash-in study. J Clin Psychiat. 62: 448-452, 2001.

27.- Feenstra, Roleof Willem; van den Hoogenband, Adri; Stroomer, Cornelis Nicolaas Jozef; van Stuivenberg, Herman Heinrich; Tulp, Martin Theodorus Maria; Long, Stephen Kenneth; van der Heyden, Johannes Antonius Maria; Kruse, Cornelis Gerrit. SAR study of 1-aryl-4-(phenylarylmethyl)piperazines as ligands for both dopamine D2 and serotonin 5-HT_{1A} receptors showing varying degrees of (ant)agonism. Selection of a potential atypical antipsychotic. Chem. & Pharm. Bull. 54 (9): 1326-1330, 2006.

28.- Zlatovic', M. V.; Sukalovic', V. V.; Schneider, Ch. and Roglic, G. M. Interaction of arylpiperazine ligands with the hydrophobic part of the 5-HT_{1A} receptor binding site. Bioorg. & Med. Chem. 14: 2994-3001, 2006.

29.- Bojarski, A. J.; Paluchowska, M. H.; Duszynska, B.; Bugno, R.; Kłodzinska, A.; Tatarczynska E. and Chojnacka-Wojcik, E. Structure–intrinsic activity relationship studies in the group of 1-imido/amido substituted 4-(4-arylpiperazin-1-yl) cyclohexane derivatives: new potent 5-HT_{1A} receptor agents with anxiolytic-like activity. Bioorg. & Med. Chem. 14: 1391-1402, 2006.

30.- Childers, W. E. Jr; Abou-Gharbia, M. A.; Kelly, M. G.; Andree, T. H.; Harrison, B. L.; Ho, L; Hornoby, G.; Huryn, D. M.; Potestio, L.; Rosenzweig-Lipson, S.; Schmid, J.; Smith, D.; Zhang, G.; Schechter, L. E. Synthesis and Biological Evaluation of

Benzodioxanyl piperazine Derivatives as Potential Serotonin 5-HT_{1A} Antagonist: The Discovery of Lecozotan. J. Med. Chem. 48 (10): 3467-3470, 2005.

31.- Martínez-Esparza, J; Oficialdegui, A; Pérez-Silanes, S; Heras, B; Orús, L; Palop, J; Lasheras, B; Roca, J; Mourelle, M; Bosch, A; Del Castillo, J; Tordera, R; Del Río, J; Monge, M. New 1-Aryl-3-(4-arylpiperazin-1-yl)propane Derivatives, with Dual Action at 5-HT_{1A} Serotonin Receptors and Serotonin Transporter as a New Class of Antidepressants. J. Med. Chem., 44: 418-428, 2001.

32.- Perez-Silanes, S.; Martinez-Esparza, J.; Oficialdegui, A. M.; Villanueva, H.; Orus, L.; Monge, A. Synthesis of new 5-substituted-benzo[b]thiophene derivatives. Journal of Heterocyclic Chemistry. 38 (5): 1025-1030, 2001.

33.- López-Rodríguez, M; Morcillo, M; Fernández, E; Benhamu, B; Tejada, I; Ayala, D; Viso, A; Campillo, M; Pardo, L; Delgado, M; Manzanares, J; Fuentes, J. A.; Synthesis and Structure-Activity Relationships of a New Model of Arylpiperazines. 8.1 Computational Simulation of Ligand-Receptor Interaction of 5-HT_{1AR} Agonists with Selectivity over α_1 -Adrenoceptors. J. Med. Chem. 48: 2548-2558, 2005.

34.- López-Rodríguez, M. L.; Morcillo, M. J.; Fernández, E.; Benhamú, B.; Tejada, I.; Ayala, D.; Viso, A.; Olivella, L.; Pardo, L.; Delgado, M.; Manzanares, J.; Fuentes, J. A. Design and Synthesis of S-(-)-2[(4-(Naph-1-yl)piperazin-1-yl) methyl]-1,4-dioxoperhydro-pyrrolo[1,2- α]pyrazine (CSP-2503) using Computational Simulation. A 5-HT_{1A} Receptor Agonist. Bioorg. Med. Chem. Lett. 13: 1429-1432, 2003.

35.- López-Rodríguez, M. L.; Ayala D.; Viso A.; Benhamú B.; De la Pradilla, R. F. Synthesis and structure-activity relationships of a new model of arylpiperazines. Part 7: Study of the influence of lipophilic factors at the terminal amide fragment on 5-HT_{1A} affinity/selectivity. Bioorg. & Med. Chem. 12 (6):1151-1157, 2004.

36.- Heinrich, T.; Böllcher, H.; Gericke, R.; Bartoszyk, G. B.; Anzali, S.; Seyfried, Ch. A.; Greiner, H. L.; van Amsterdam, Ch. Synthesis and Structure-Activity Relationship in a

class of Indolebutylpiperazines as Dual 5-HT_{1A} Receptor Agonist and Serotonin Reuptake Inhibitors. J.Med.Chem. 47 (19): 4684-4692, 2004.

37.- Heinrich, T.; Böllcher, H.; Bartoszyk, G. B.; Greiner, H. L.; Seyfried, Ch. A. and van Amsterdam, Ch. Indolebutylamines as Selective 5-HT_{1A} Agonists. J.Med.Chem. 47 (19): 4677-4683, 2004.

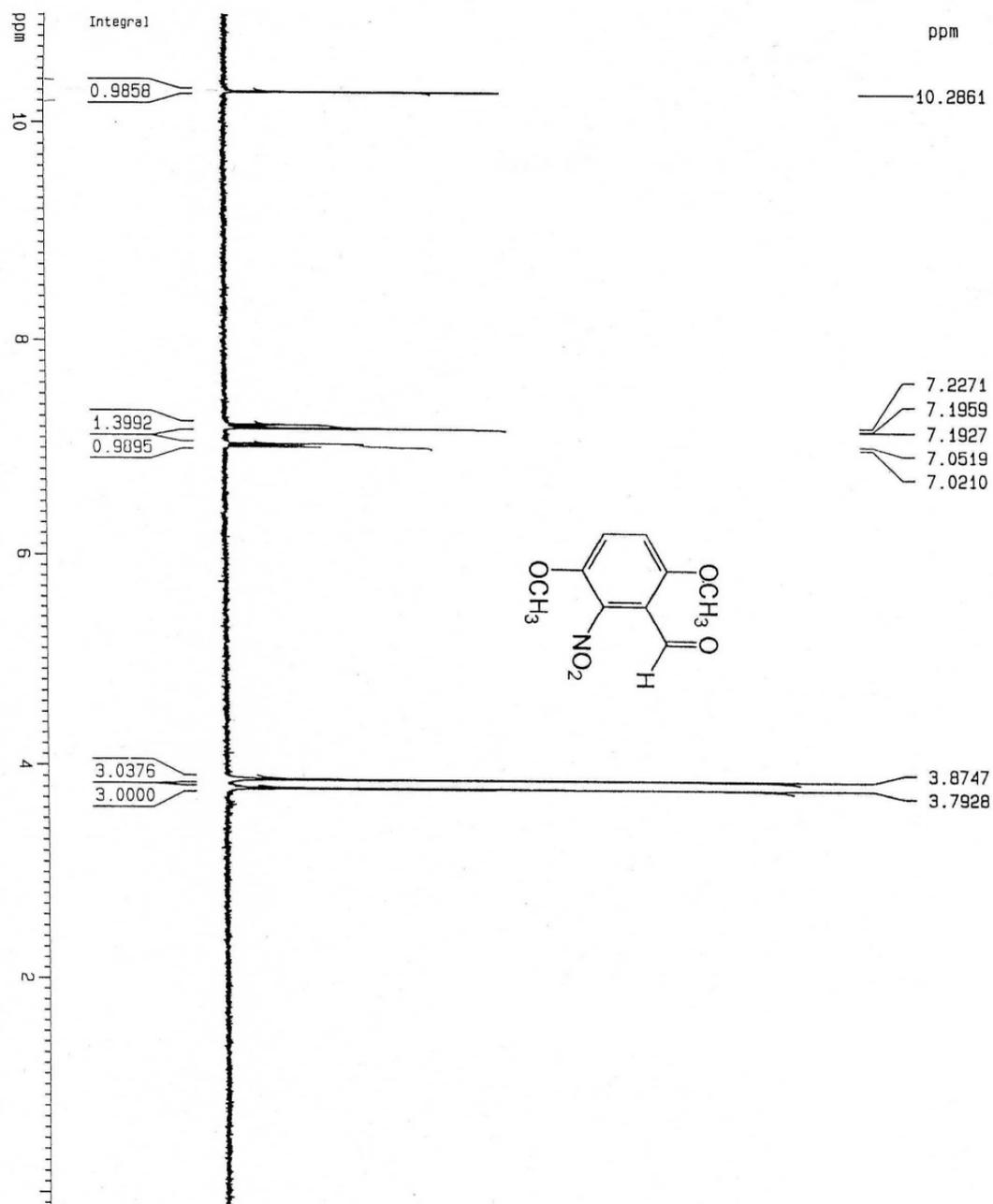
38.- Clinical Data's Therapeutic Diagnostics TM division, From Targeted Sciences to Better Healthcare. News for immediate release. Clinical Datas Initiates Patient Enrollment for Vilazodone Phase 3 Clinical Trial. Internet Website www.clda.com/03-2006.

39.- Paluchowska, M; Bugno, R; Charakchieva-Minol, M; Bojarski, A; Tatarczynska, E; Chojnacka-Wjcion, E. Conformational Restriction in Novel NAN-190 and MP3022 Analogs and Their 5-HT_{1A} Receptor Activity Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 339: 498-506, 2006.

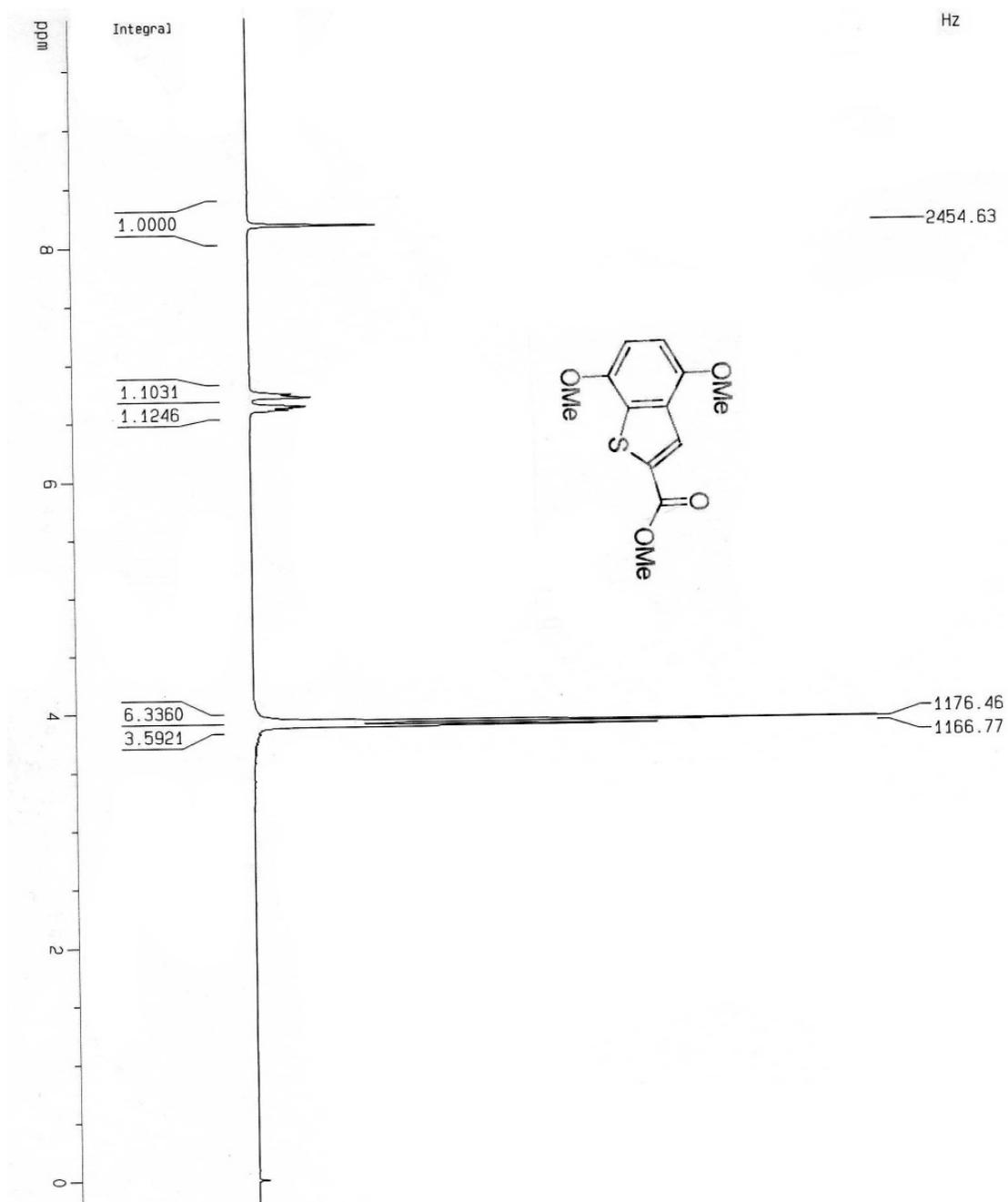
40.- Kossakowski, Jerzy; Krawiecka, Mariola; Kuran, Bozena. Synthesis of conformationally constrained aryl- or heteroaryl-piperazinyl derivatives of selected imides as 5-HT_{1A} receptor ligands. Molecules. 11 (8): 615-626, 2006.

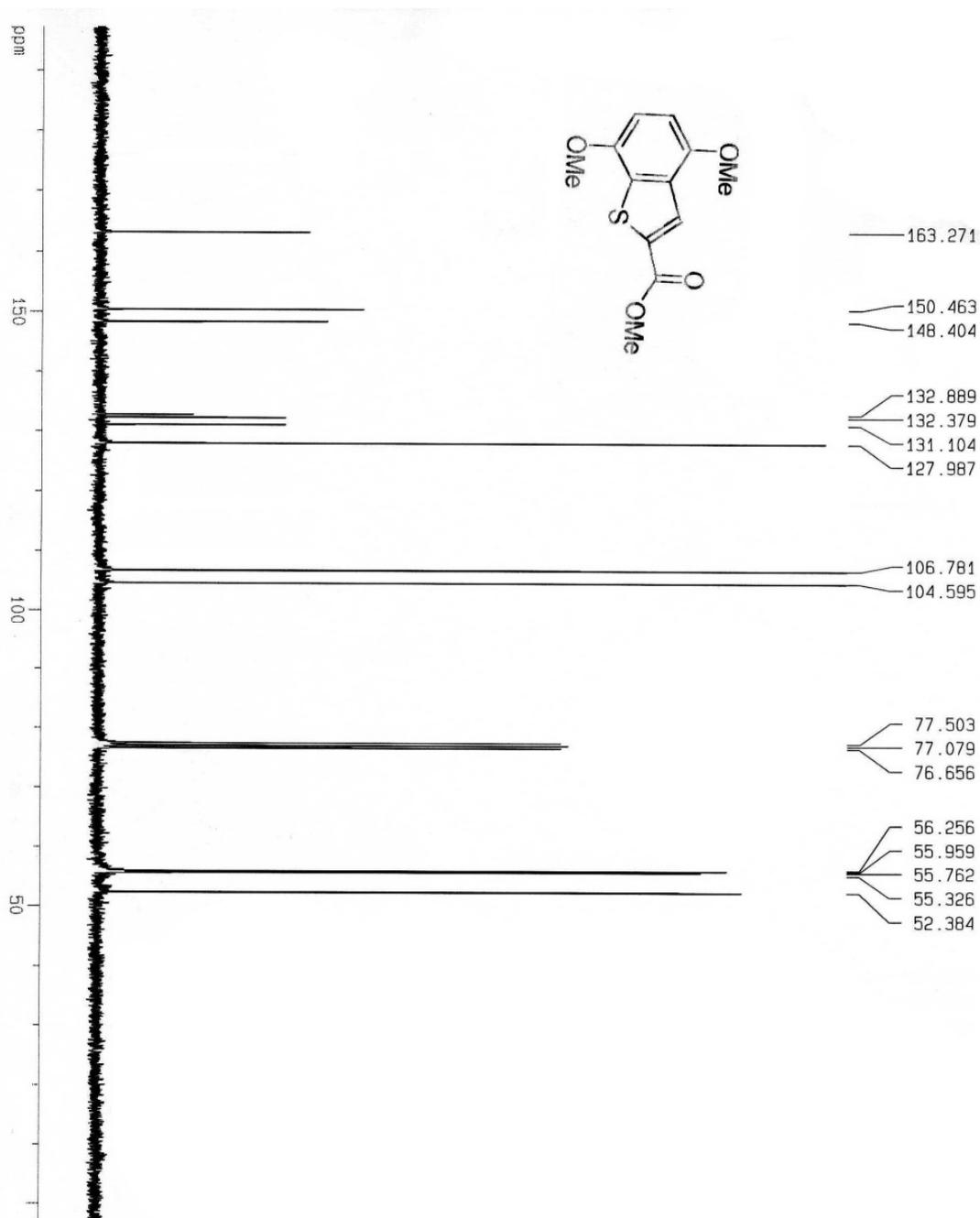
A. ANEXO.

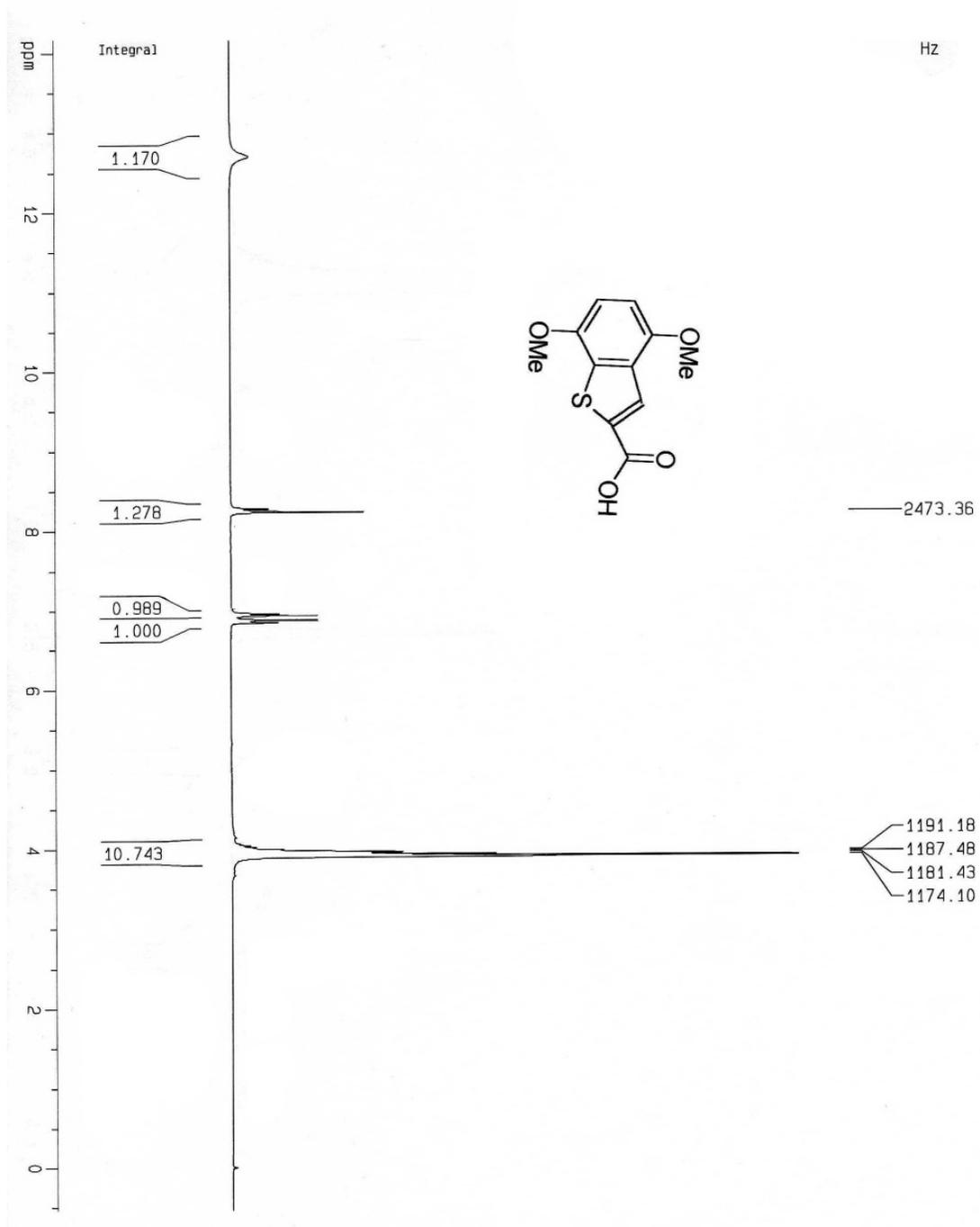
3,6-Dimetoxi-2-nitro-benzaldehído.

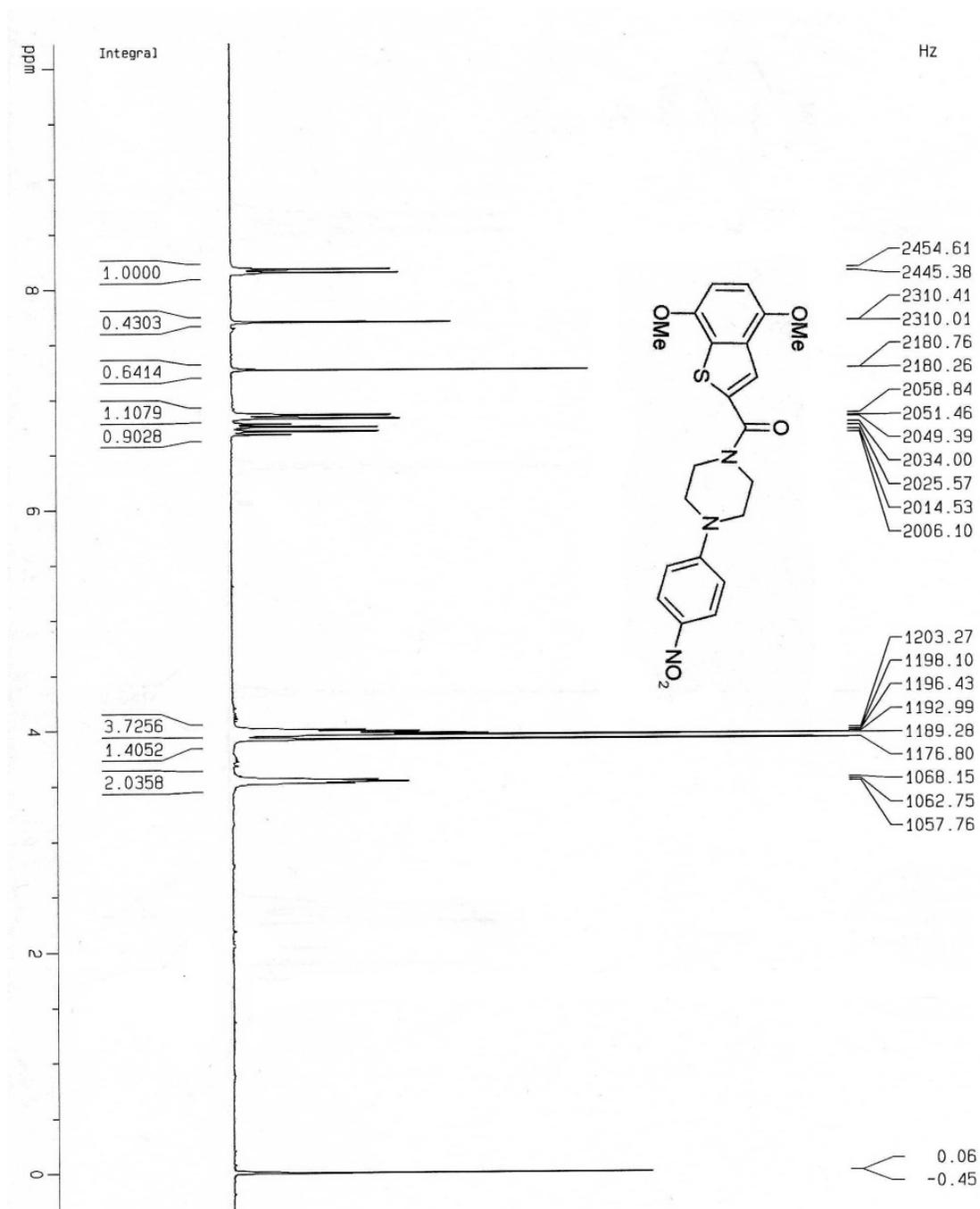


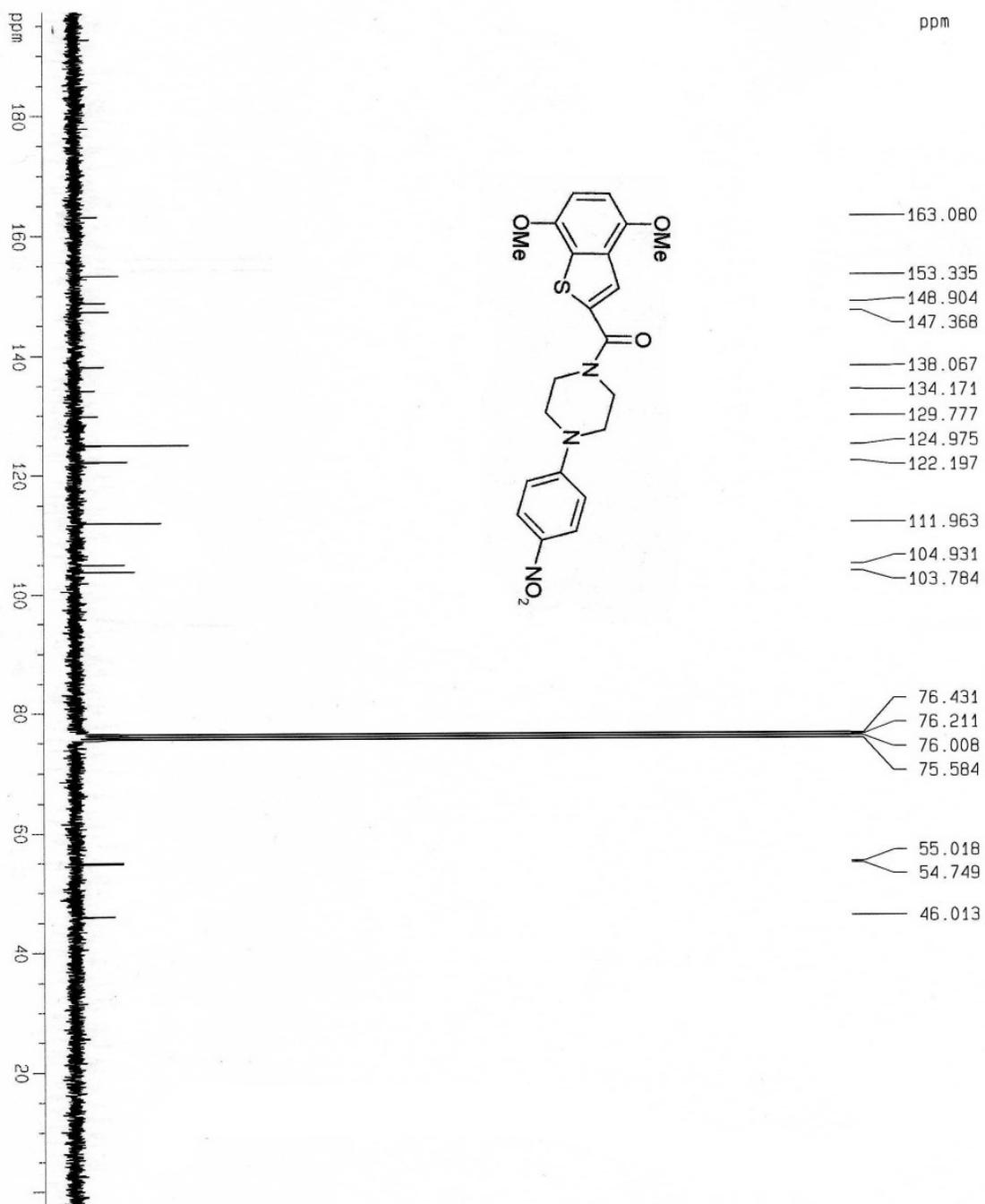
4,7-Dimetoxi-2-metoxycarbonil-benzo [b] tioenfo.

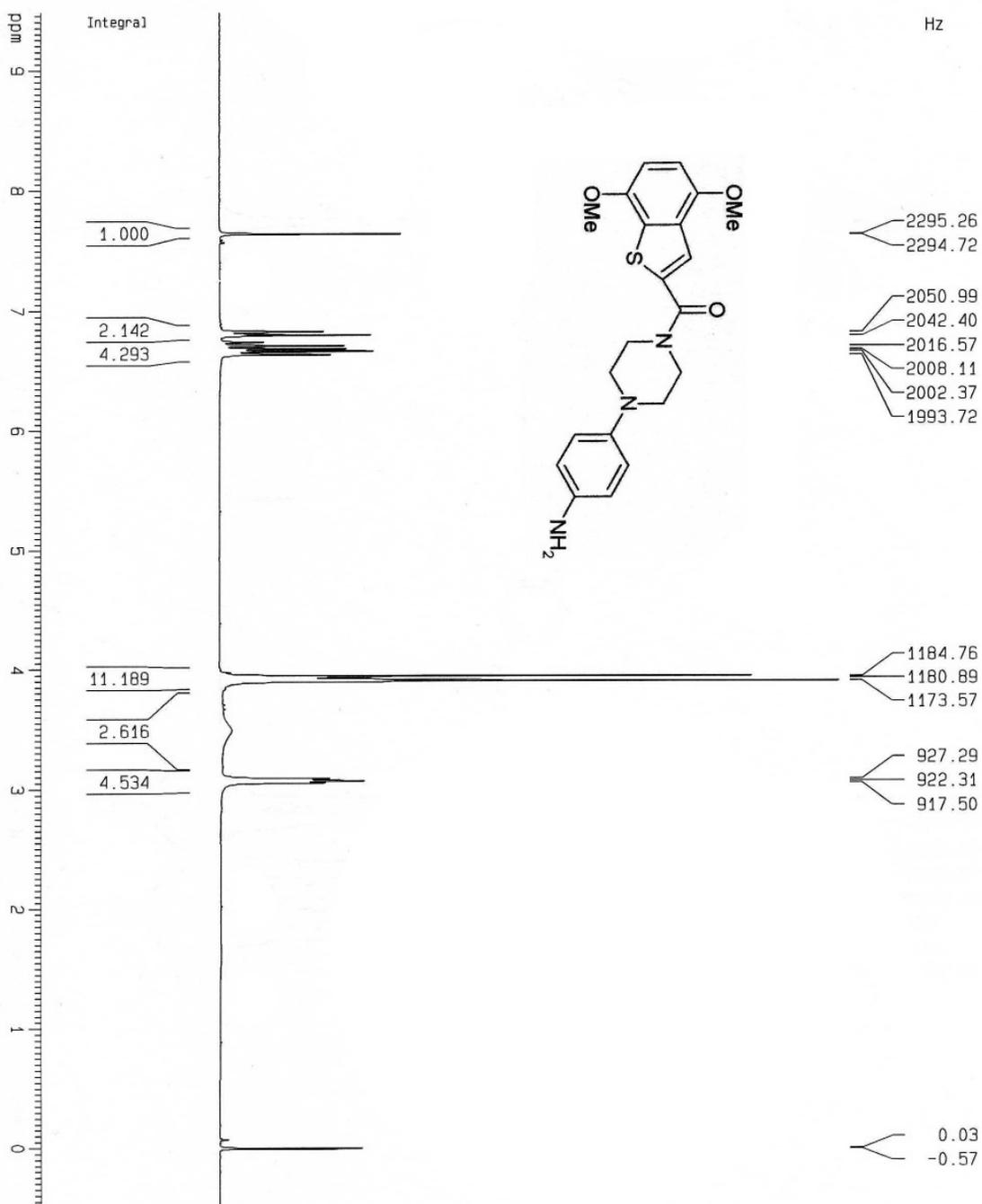


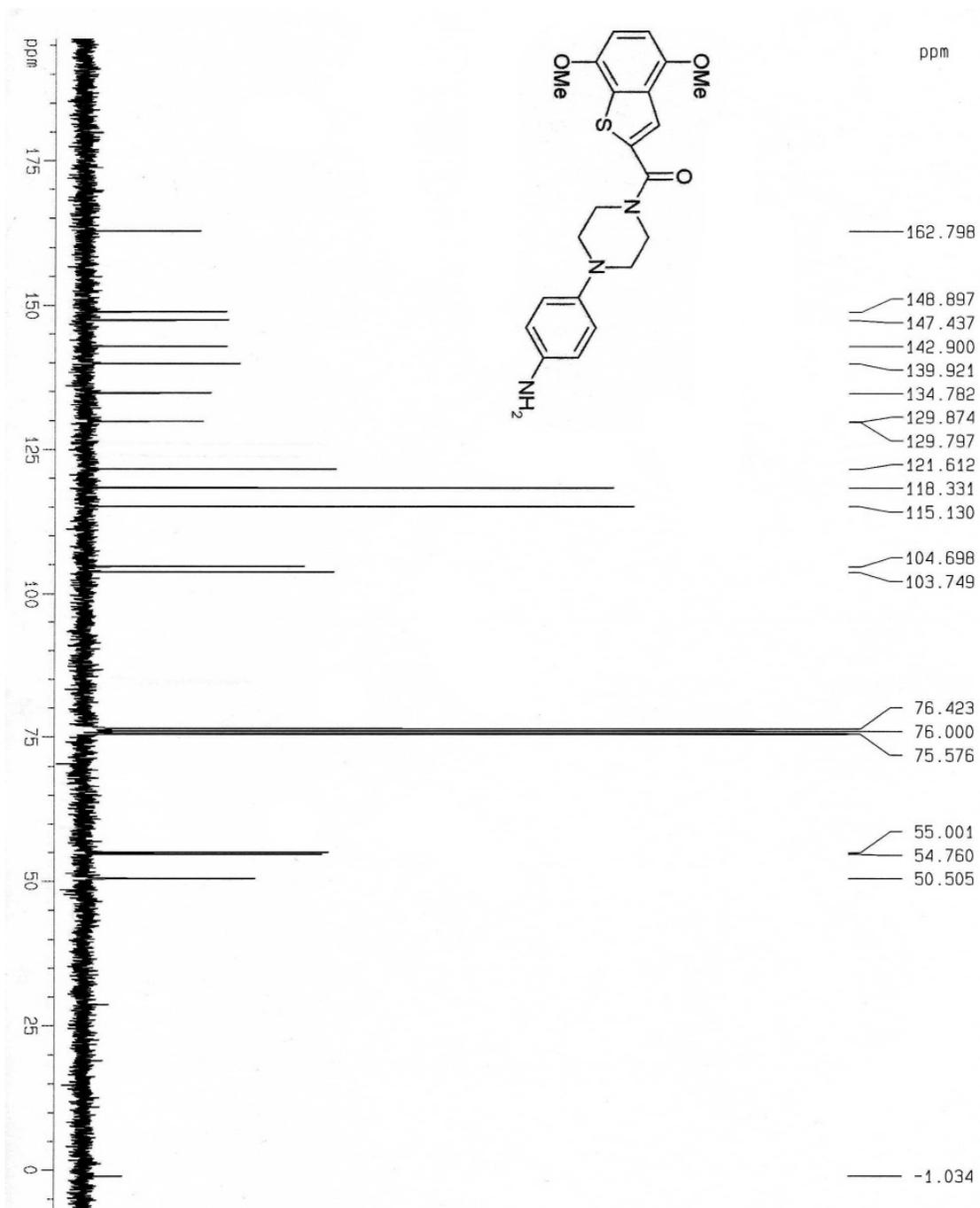


Ácido-4,7-dimetoxi-benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico.

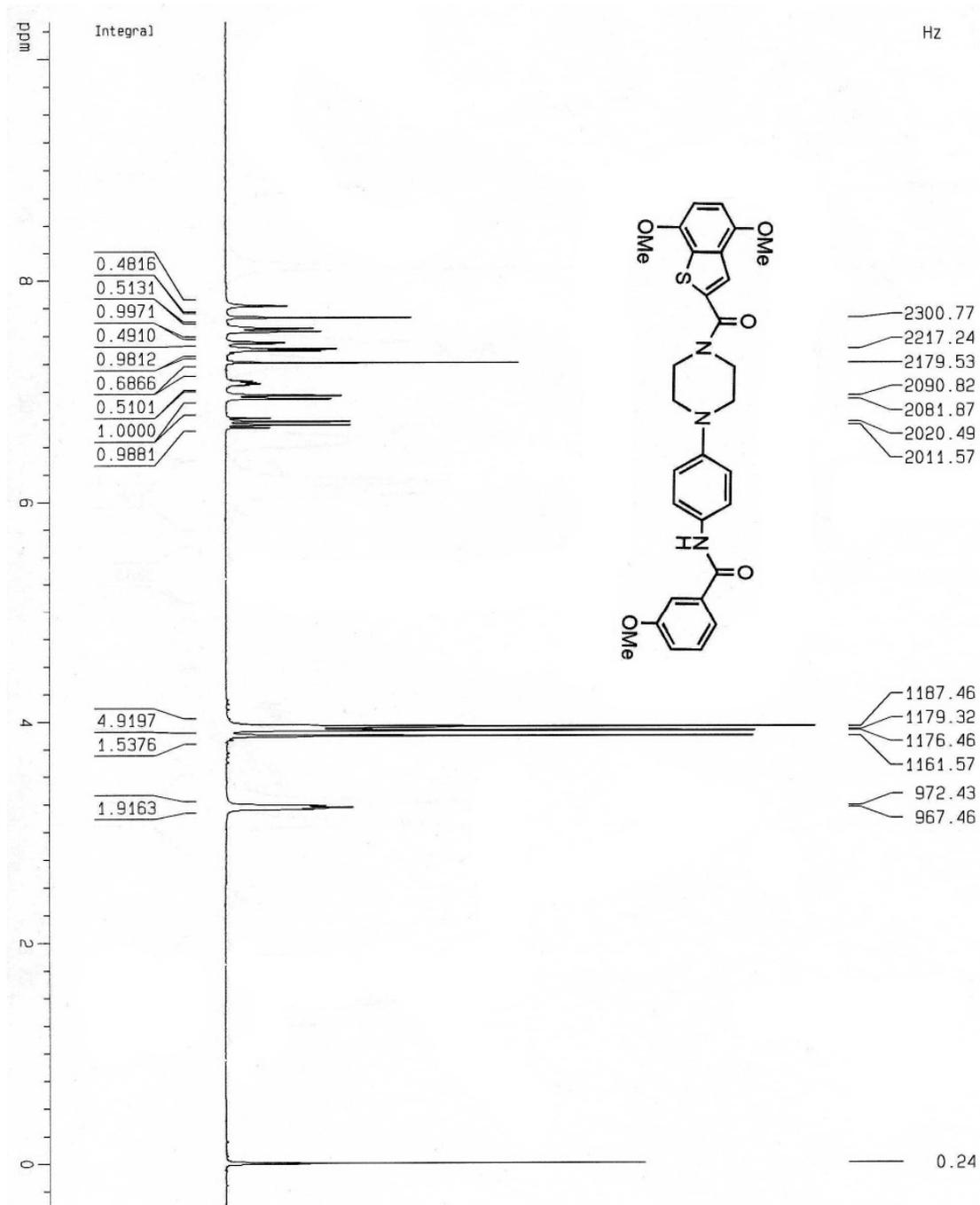
1-(4-Nitrofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonil]piperazina.

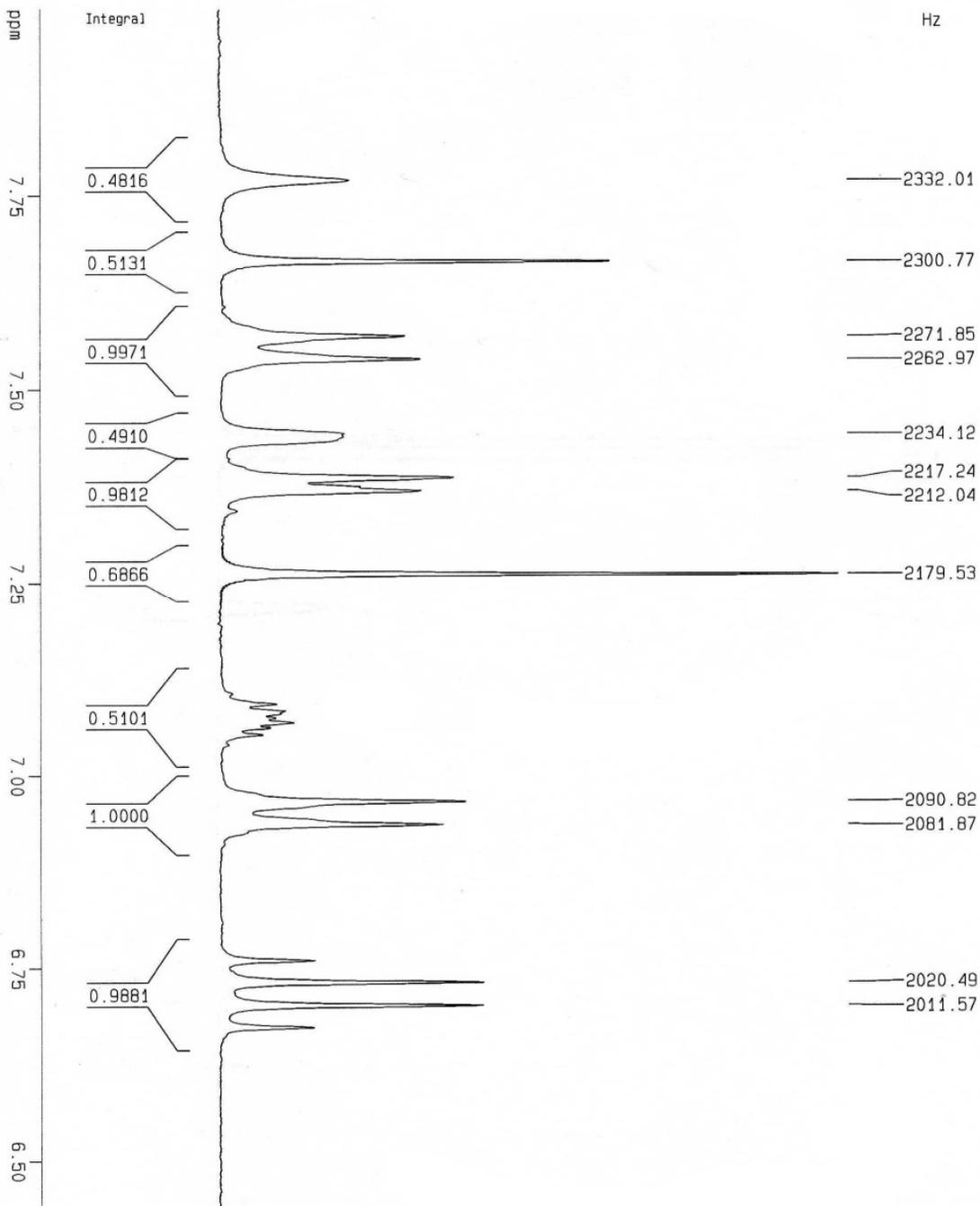


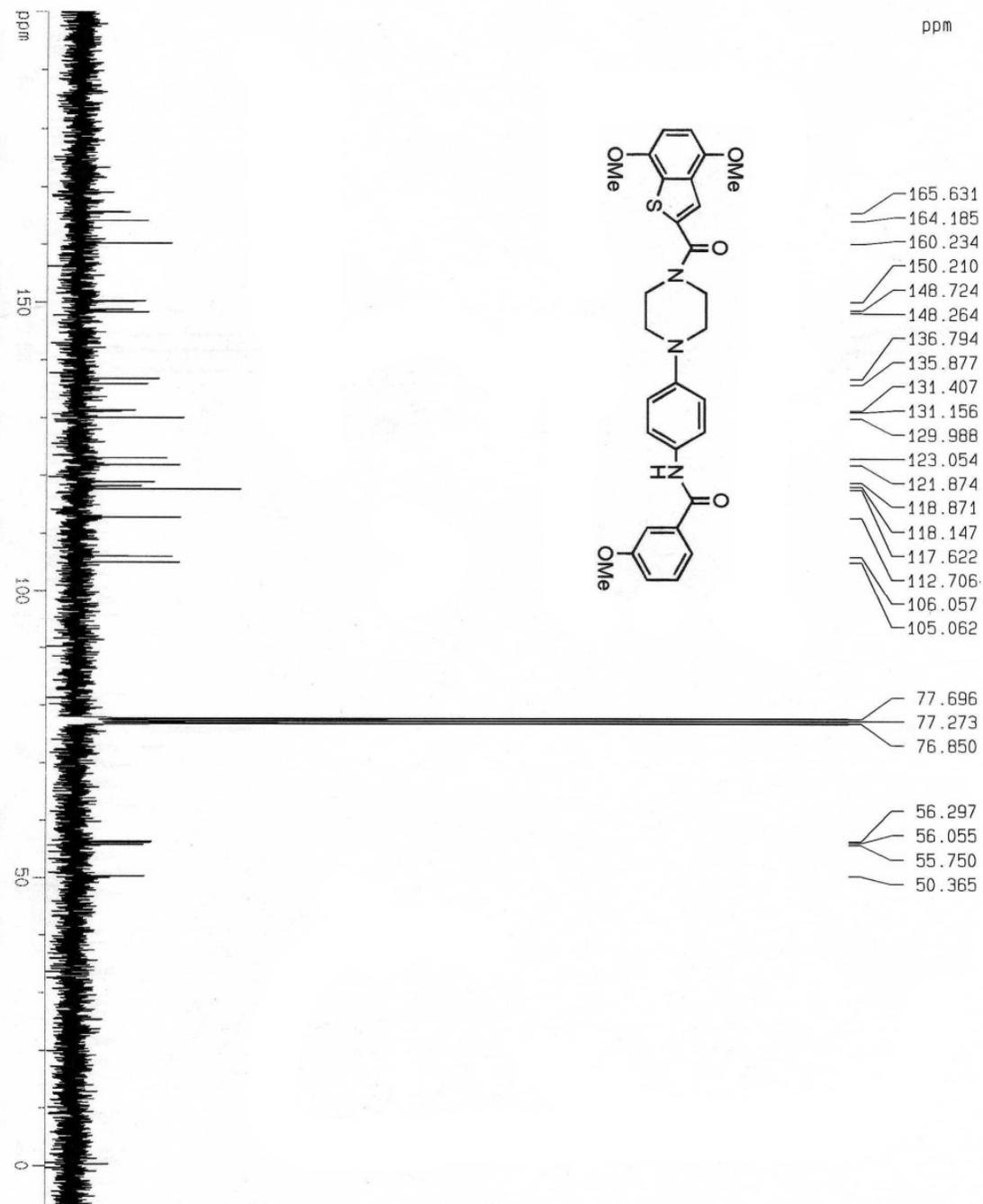
1-(4-Aminofenil)-4-[(4,7-Dimetoxi-1-benzotien-2-il)carbonil]piperazina.

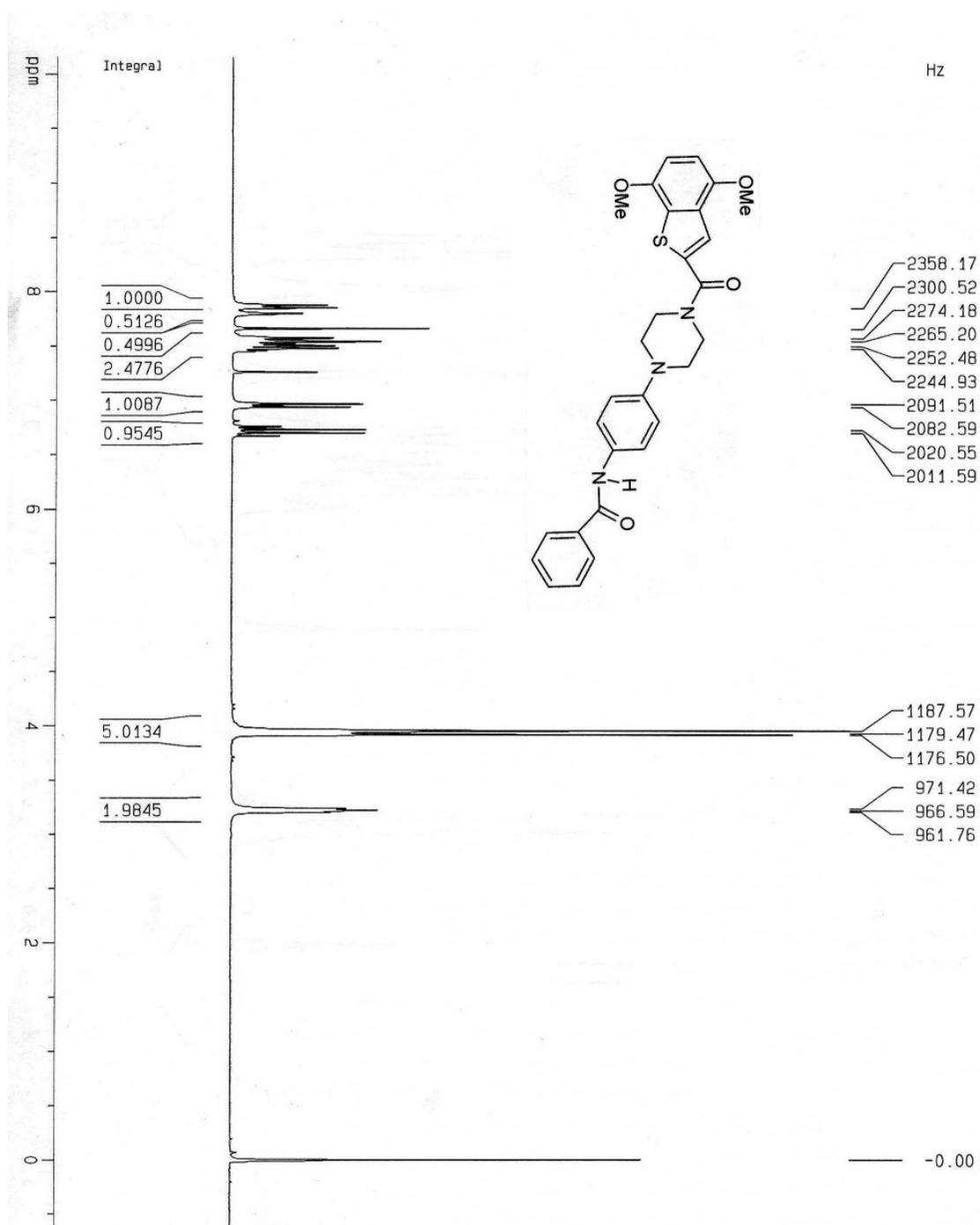


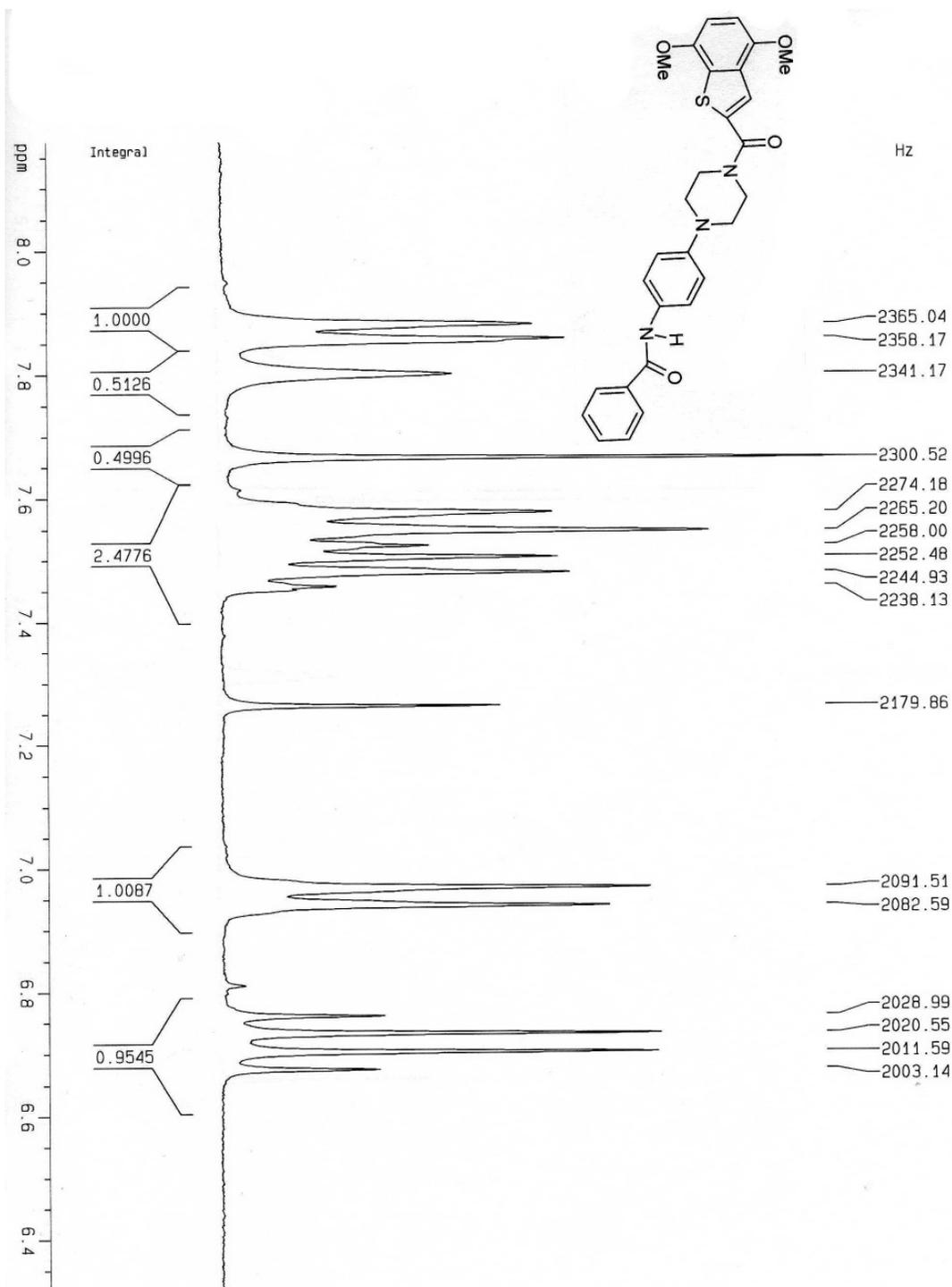
N-(4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil)-3-etoxibenzamida.

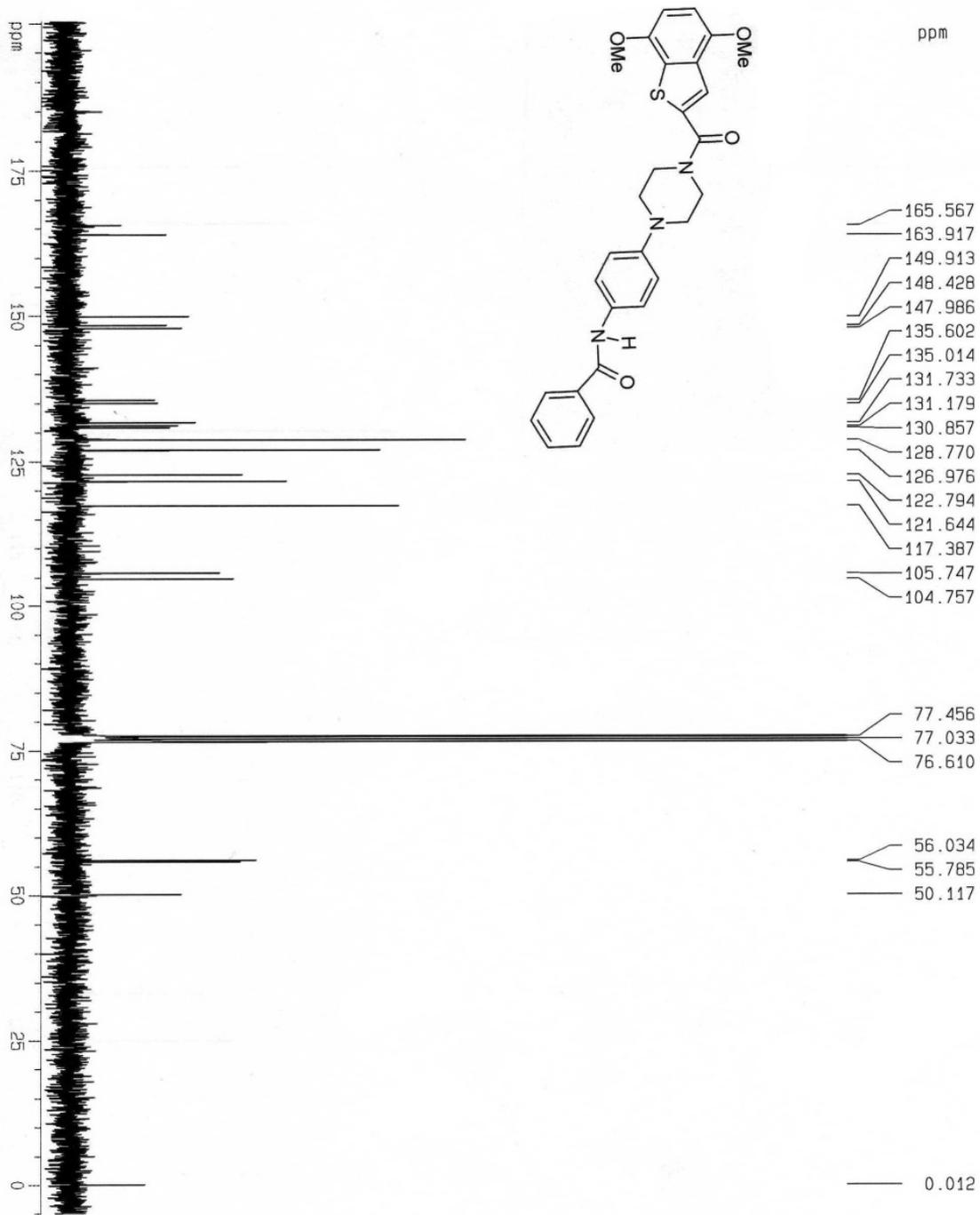




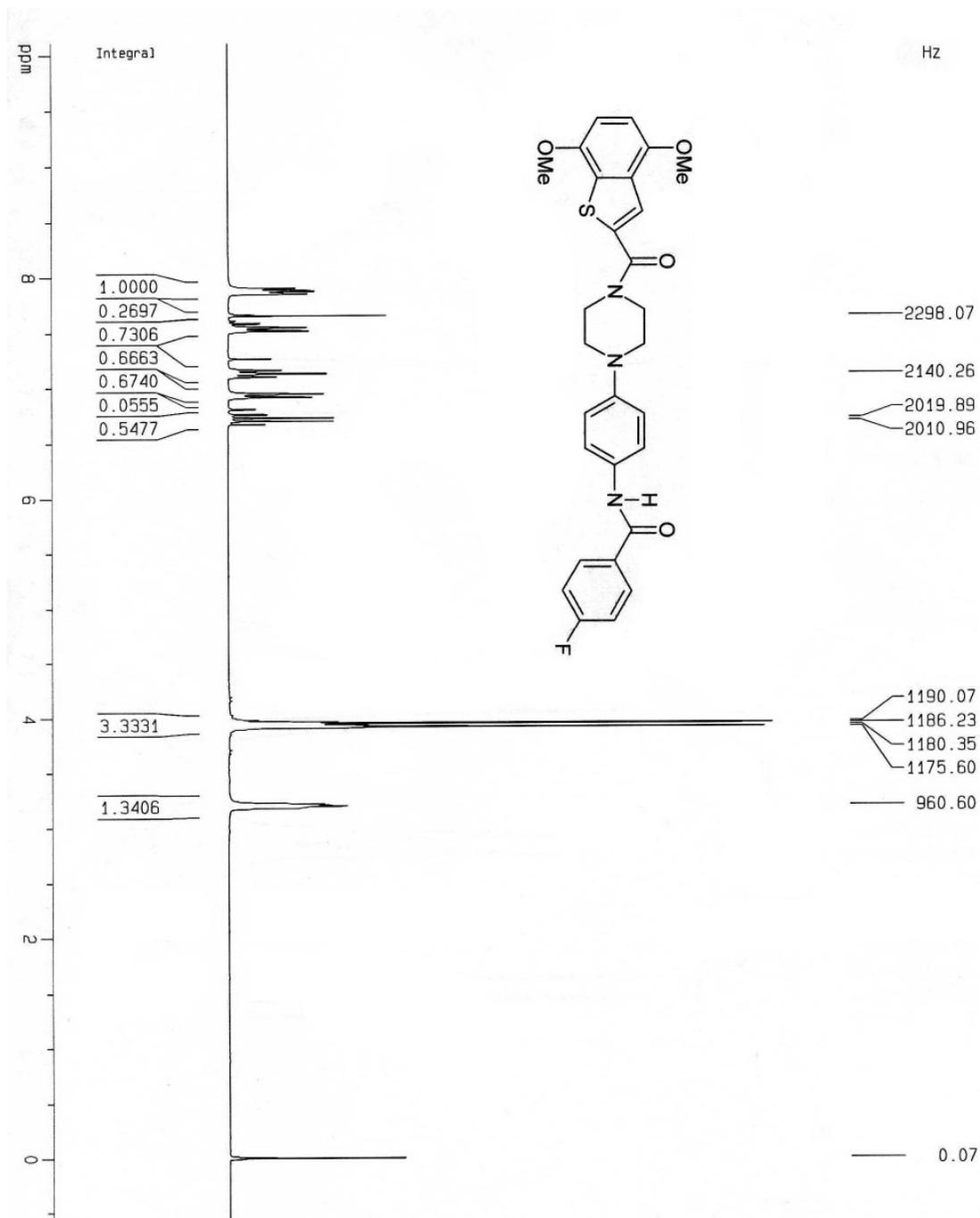


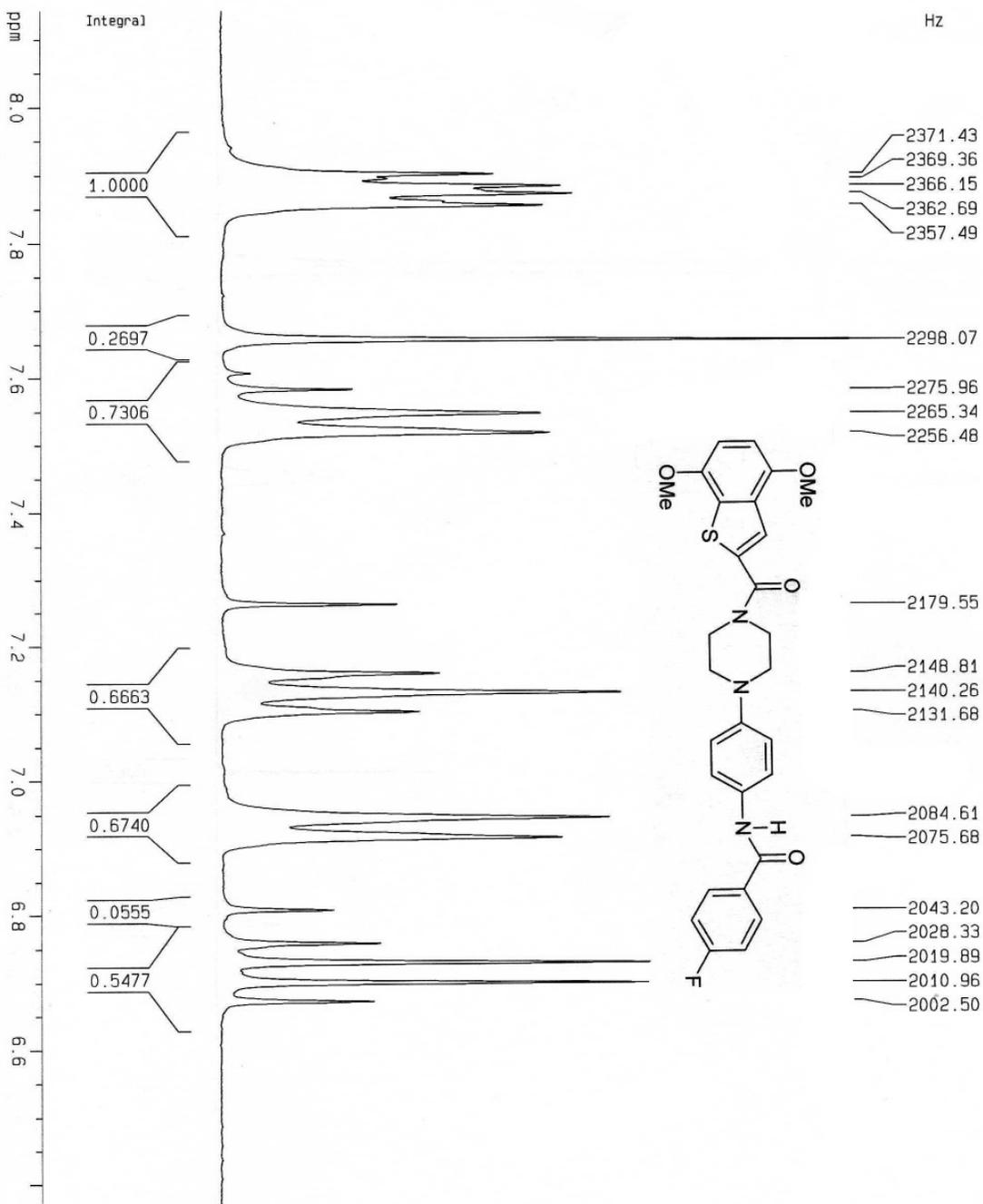
***N*-{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-benzamida.**

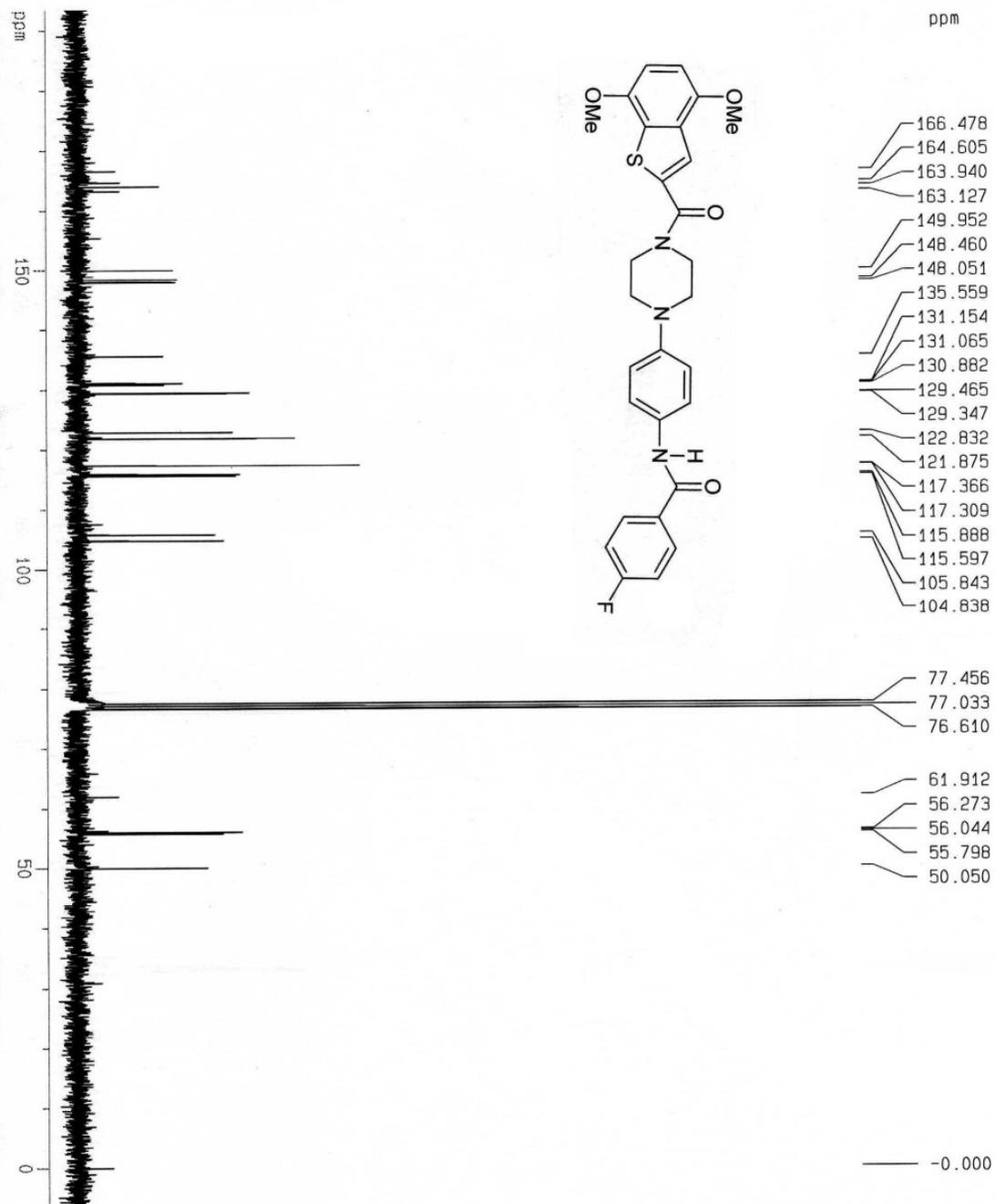




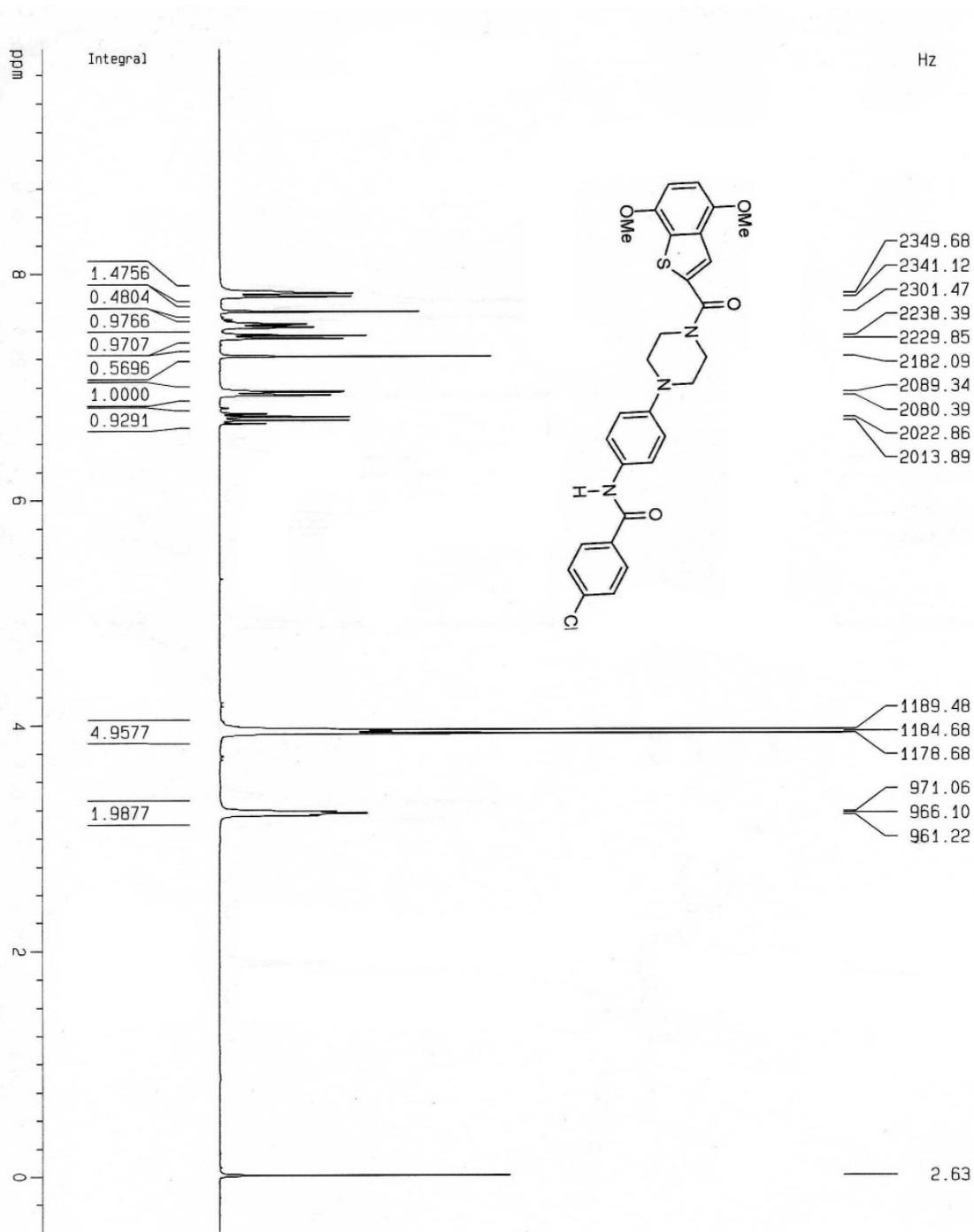
***N*-{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-4-fluorobenzamida.**

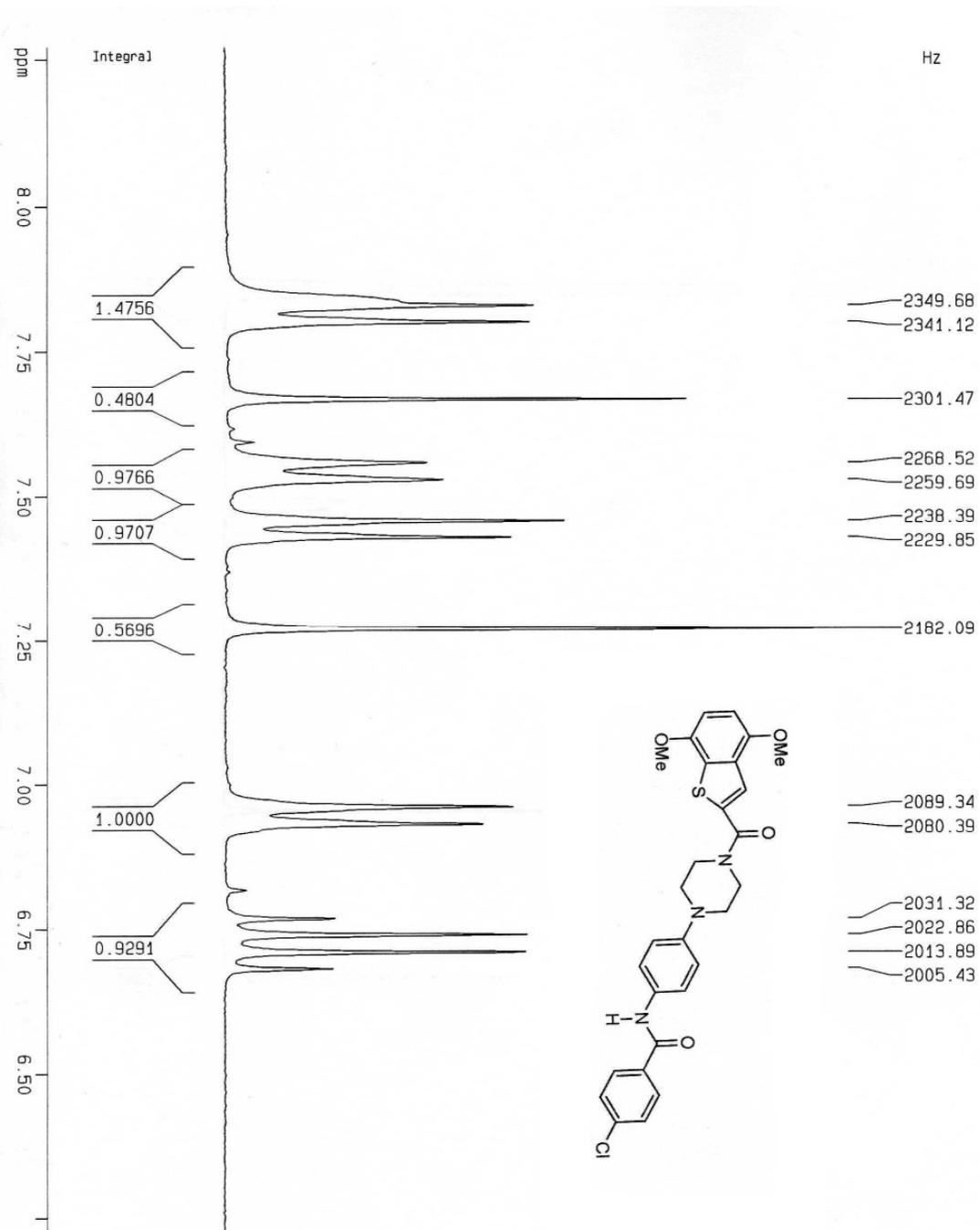


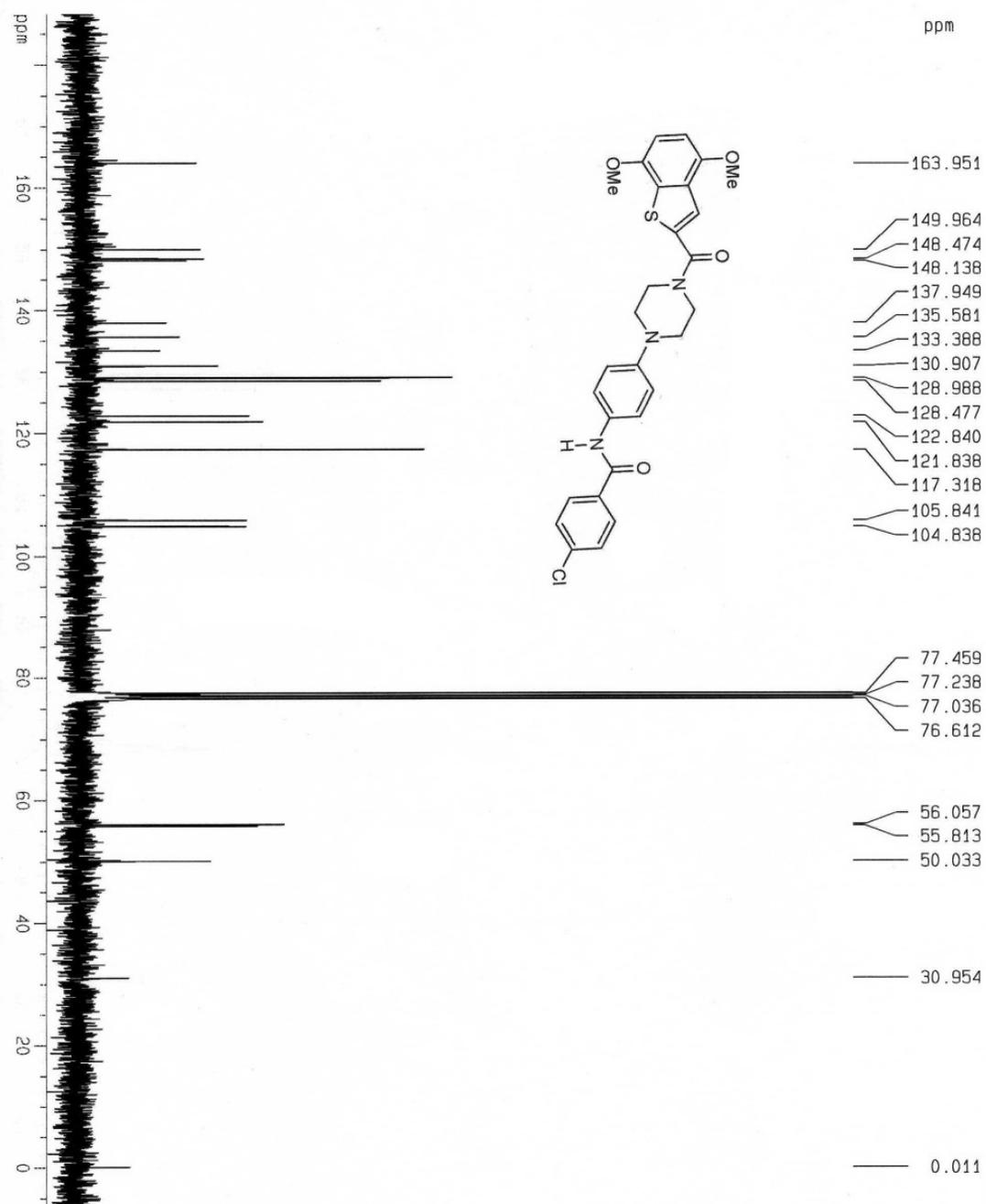




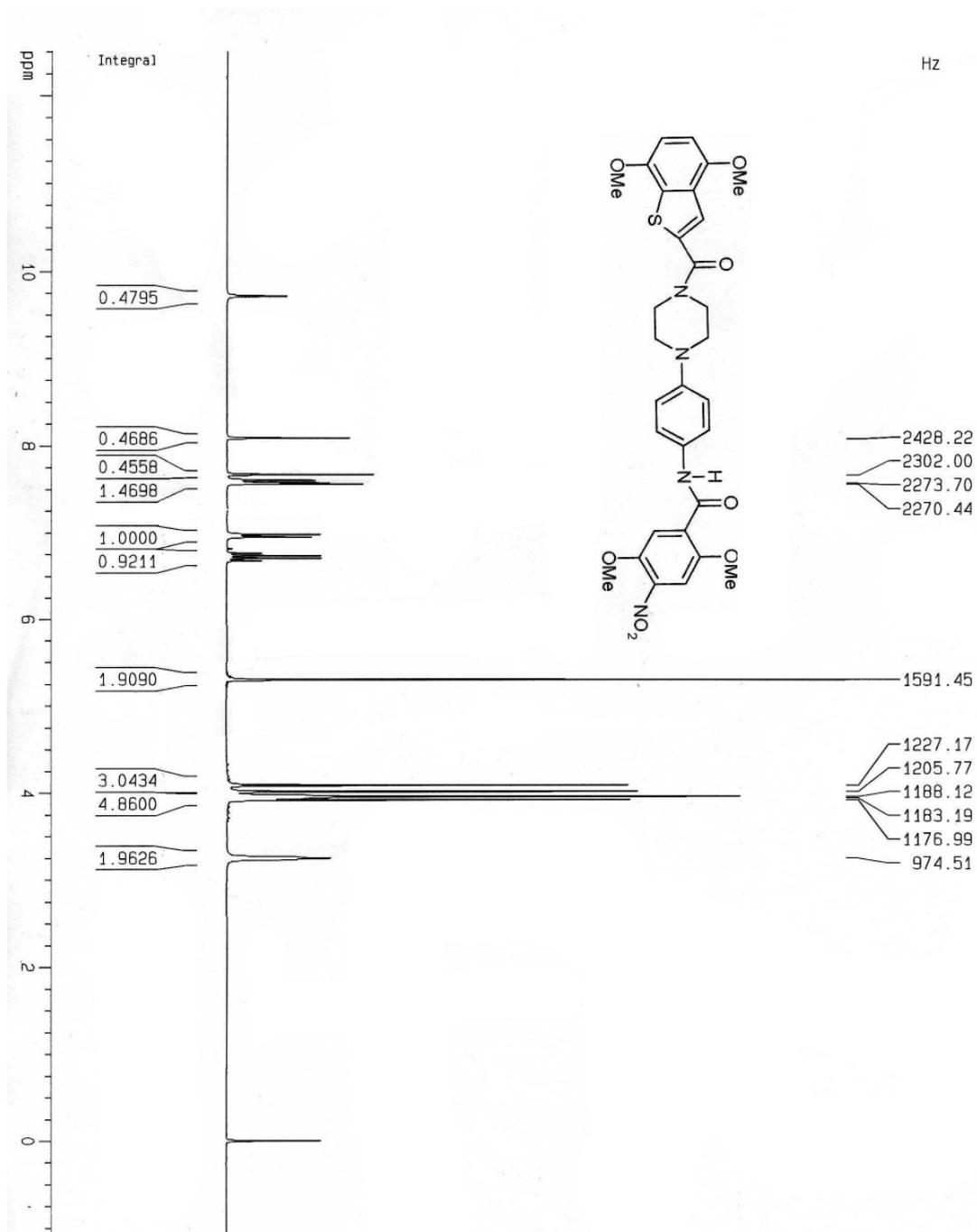
***N*-{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-4-clorobenzamida.**

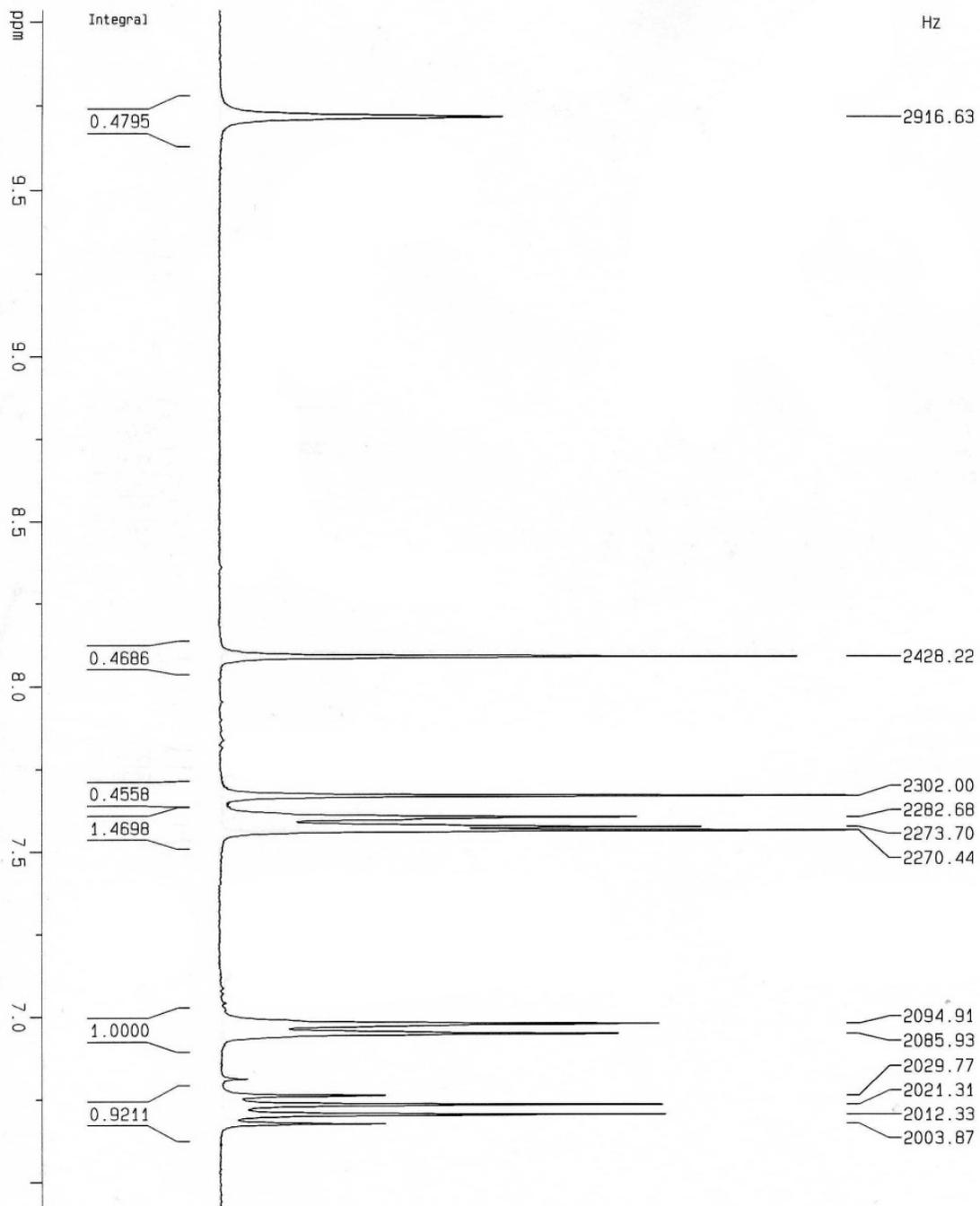


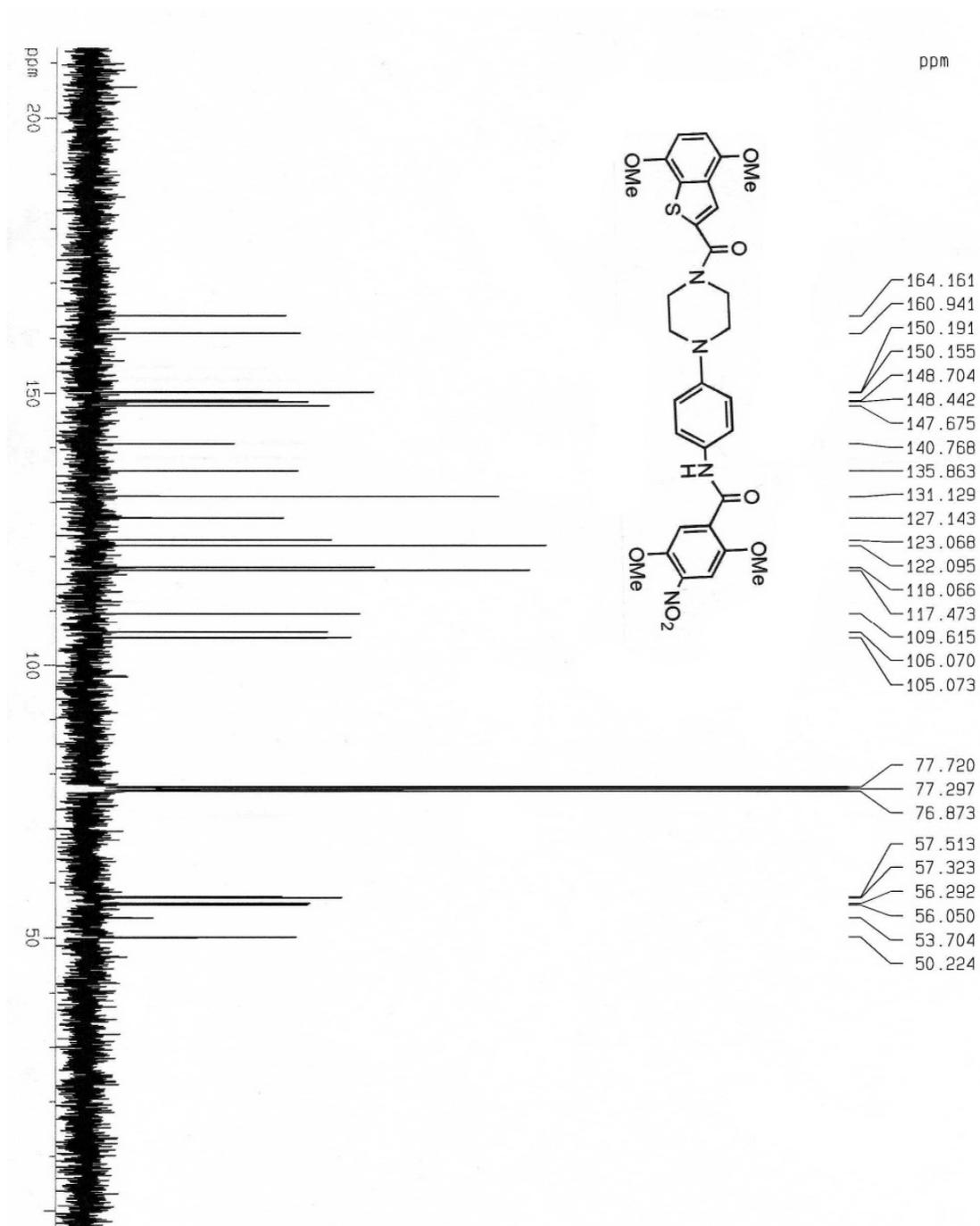




***N*-{4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[*b*]tiofeno-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-2,5-dimetoxi-4-nitrobenzamida.**







4-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-4,7-dimetoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.

