

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



**SÍNTESIS DE UNA FAMILIA DE DERIVADOS HALOGENADOS
DE N-BENCILTRIPTAMINAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD
SEROTONINÉRGICA.**

Tesis presentada a la Universidad de Chile para optar al grado de
Doctor en Química por:

MIGUEL ANGEL TORO SAZO

Director de Tesis: Dr. Bruce Cassels Niven
Co-director de Tesis: Dr. Gerald Zapata Torres

Santiago-CHILE

Octubre 2019

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS DE DOCTORADO

Se informa a la Dirección de la Escuela de Graduados de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Doctorado presentada por el candidato

MIGUEL ANGEL TORO SAZO

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de Doctor en Química, en el examen público rendido el día

Director de Tesis:

Dr. Bruce Cassels Niven

Co-director de Tesis:

Dr. Gerald Zapata Torres

Comisión Evaluadora de Tesis:

Dr. Hernán Pessoa Mahana

Dra. Inmaculada Vaca Cerezo

Dr. Miguel Reyes Parada

Dr. David Pessoa Mahana

Dedicada a mi madre, el ser humano más importante en mi vida, por darme fuerza cuando lo necesité y acompañarme incondicionalmente. Por nunca reprimirme, aceptarme y entregarme mucho amor. Te amo infinitamente y nuestro lazo será eterno. Soy un afortunado de tenerte Esmeralda Sazo.

Agradecimientos.

A Dios por ser un compañero incondicional en mi vida, por ser mi protector y una fuente importante de energía.

A mis padres Esmeralda y Raúl por todo el amor y cariño que me han entregado durante toda mi vida. Gracias por el apoyo incondicional brindado durante esta etapa. Son mi luz, lo más importante que tengo.

A mis hermanos Marcelo y Matías por la compañía, preocupación, cariño y las risas permanentes. Los amo mucho y parte de esta tesis también va dedicada a ustedes.

Al Dr. Bruce Cassels por ser un gran guía durante esta etapa de mi vida. Aprendí mucho de usted como investigador, pero por sobre todo como persona. Agradecido de sus consejos, preocupación, orientación, disposición y correcciones. Me siento muy afortunado de haber estado bajo su dirección. Mi admiración y agradecimiento será eterna.

Al Dr. Gerald Zapata por ser un co-director muy preocupado, empático y generoso. Logré ampliar mi mente y me sentí muy feliz en la Unidad Gráfica Molecular.

A la comisión evaluadora por su preocupación, disposición, sugerencias y correcciones. Cada palabra me sirvió para tratar de mejorar durante la tesis y enriquecer el trabajo. Muchas gracias por haber formado parte de este proceso.

Al Dr. José Brea y la Dra. María Isabel Loza por haberme permitido realizar parte de la tesis en el grupo de investigación BioFarma del Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), muchas gracias por la ayuda y voluntad, aprendí mucho durante la estadía.

A Marta Cimadevila por ser un gran apoyo durante mi estadía en CiMUS, aprendí mucho de ti en todo sentido, forma de ser, actitud ante la vida y científicamente por supuesto. Tú y el resto de los chicos siempre estarán en mi corazón.

A Douglas por ser un gran compañero en la etapa de los estudios computacionales, muchas gracias por tu generosidad y buenas vibras. Te espera un gran futuro.

A mis amigos Carla, Carlitos, Camila y Susana. Los amo mucho, espero mantenerme siempre unido a ustedes, muy agradecido de su compañía durante este proceso.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, en especial al comité de doctorado en Química por darme la oportunidad de cursar mis estudios de doctorado y a la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT) por el financiamiento entregado, beca de Doctorado Nacional 2014.

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
Dedicatoria.....	i
Agradecimientos.....	ii
Tabla de contenidos.....	iv
Índice de tablas.....	vii
Índice de figuras.....	xx
Resumen.....	xlvi
Abstract.....	xlviii
Abreviaturas.....	1
1.- Introducción.....	1
1.1.- Puentes de Halógeno.....	1
1.2.- Evidencias de la existencia de puentes de halógeno.....	3
1.3.- Serotonina y sus receptores.....	7
1.4.- Ligandos para receptores 5-HT ₂	13
1.5.- Respecto al modo de activación de los receptores 5-HT ₂	17
1.6.- Evidencias de ligandos afines con receptores 5-HT _{2A} y 5-HT _{2C} y estudios de modelos de receptores 5-HT _{2A}	22
1.7.- Hipótesis.....	30
1.8.- Objetivos.....	31
1.8.1.- Objetivo general.....	31

1.8.2.- Objetivos específicos.....	30
2.- Metodología.....	32
2.1.- Reactivos utilizados.....	32
2.2.- Obtención de precursores bromados.....	33
2.3.- Método de aminación reductiva.....	33
2.4.- Ensayos biológicos de competencia de radioligandos y pruebas funcionales de movilización de calcio.....	34
2.5.- Modelación de los receptores 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} y 5-HT _{2C} y estudios de acoplamiento molecular (Docking).....	39
3.- Resultados y discusiones.....	41
3.1.- Síntesis.....	41
3.2.- Resultados biológicos.....	44
3.2.1.- Afinidad por los receptores h5-HT _{2A} , h5-HT _{2B} y h5-HT _{2C}	44
3.2.2.- Estudios de actividad funcional.....	52
3.3.- Estudios de “binding”.....	59
3.3.1.- Análisis del receptor 5-HT _{2A}	60
3.3.2.- Análisis del receptor 5-HT _{2B}	87
3.3.3.- Análisis del receptor 5-HT _{2C}	112
3.3.4.- Resumen de las subfamilias clasificadas de acuerdo a la pose adoptada en los receptores 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} y 5-HT _{2C}	137
3.4.- Análisis del puente de halógeno.....	143

3.5.- Intento de relacionar la potencia con los resultados de “binding”	146
3.5.1.- Receptor 5-HT _{2A}	148
3.5.2.- Receptor 5-HT _{2C}	151
4.- Conclusiones.....	152
5.- Procedimiento Experimental.....	154
5.1.- Método general para la preparación de los derivados de <i>N</i> -benciltriptamina y <i>N</i> -bencil-5-metoxitriptamina.....	158
5.2.- Obtención general de sales de las bases obtenidas.....	159
5.3.- Succinatos y fumaratos.....	159
5.4.- Descripción Simplificada: Traducción del protocolo de la Plataforma de Screening de Fármacos de la USEF, CIMUS.....	172
5.4.1.- “Binding” al receptor de serotonina 5-HT _{2A}	172
5.4.2.- “Binding” al receptor de serotonina 5-HT _{2B}	173
5.4.3.- “Binding” al receptor de serotonina 5-HT _{2C}	173
5.5.- Ensayo de Movilización de Calcio.....	174
5.6.- Modelos de los receptores 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} y 5-HT _{2C}	174
5.7.- Generación de la estructura de los ligandos y “docking”.....	175
6.- Referencias.....	177
7.- Anexo.....	195

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1: Subtipos de receptores de serotonina en mamíferos, proteínas G acopladas a estos receptores y vía efectora activada.....	20
Tabla 2: Valores de pK_i y selectividades 5-HT _{2A/2C} y 5-HT _{2C/2A} por los receptores 5-HT _{2A} , 5HT _{2B} y 5-HT _{2C} de los compuestos sintetizados. Los datos representan las medias \pm SD para tres experimentos independientes.....	44
Tabla 3: Comparación de los valores de pK_i frente a los receptores 5-HT _{2A} y 5-HT _{2C} de compuestos patrones sintetizados, con los valores reportados en literatura por Nichols <i>et al.</i> y por Glennon <i>et al.</i> Los datos representan las medias \pm SD para tres experimentos independientes.....	51
Tabla 4: Valores de pEC_{50} (entre paréntesis EC_{50} en nanomoles por litro) y $E_{max} \pm SEM$ para movilización de calcio en células que expresan los receptores h5-HT _{2A} y h5-HT _{2C}	52
Tabla 5: Interacciones entre el ligando 1 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	249

Tabla 6: Interacciones entre el ligando 2 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	250
Tabla 7: Interacciones entre el ligando 3 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	251
Tabla 8: Interacciones entre el ligando 4 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	252
Tabla 9: Interacciones entre el ligando 5 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	253
Tabla 10: Interacciones entre el ligando 6 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	254
Tabla 11: Interacciones entre el ligando 7 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	255
Tabla 12: Interacciones entre el ligando 8 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	256
Tabla 13: Interacciones entre el ligando 9 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	257
Tabla 14: Interacciones entre el ligando 10 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	258
Tabla 15: Interacciones entre el ligando 11 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	259
Tabla 16: Interacciones entre el ligando 12 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	

receptor 5-HT _{2A}	260
Tabla 17: Interacciones entre el ligando 13 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	261
Tabla 18: Interacciones entre el ligando 14 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	262
Tabla 19: Interacciones entre el ligando 15 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	263
Tabla 20: Interacciones entre el ligando 16 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	264
Tabla 21: Interacciones entre el ligando 17 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	265
Tabla 22: Interacciones entre el ligando 18 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	266
Tabla 23: Interacciones entre el ligando 19 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	267
Tabla 24: Interacciones entre el ligando 20 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	268
Tabla 25: Interacciones entre el ligando 21 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	269
Tabla 26: Interacciones entre el ligando 22 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	270

Tabla 27: Interacciones entre el ligando 23 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	271
Tabla 28: Interacciones entre el ligando 24 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	272
Tabla 29: Interacciones entre el ligando 25 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	273
Tabla 30: Interacciones entre el ligando 26 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	274
Tabla 31: Interacciones entre el ligando 27 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	275
Tabla 32: Interacciones entre el ligando 28 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	276
Tabla 33: Interacciones entre el ligando 29 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	277
Tabla 34: Interacciones entre el ligando 30 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	278
Tabla 35: Interacciones entre el ligando 31 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	279
Tabla 36: Interacciones entre el ligando 32 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	280
Tabla 37: Interacciones entre el ligando 33 y sitio ortostérico del	

receptor 5-HT _{2A}	281
Tabla 38: Interacciones entre el ligando 34 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	282
Tabla 39: Interacciones entre el ligando 36 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	283
Tabla 40: Interacciones entre el ligando 37 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	284
Tabla 41: Interacciones entre el ligando 38 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	285
Tabla 42: Interacciones entre el ligando 39 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	286
Tabla 43: Interacciones entre el ligando 40 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	287
Tabla 44: Interacciones entre el ligando 41 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	288
Tabla 45: Interacciones entre el ligando 42 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	289
Tabla 46: Interacciones entre el ligando 43 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	290
Tabla 47: Interacciones entre el ligando 1 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	291

Tabla 48: Interacciones entre el ligando 2 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	292
Tabla 49: Interacciones entre el ligando 3 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	293
Tabla 50: Interacciones entre el ligando 4 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	294
Tabla 51: Interacciones entre el ligando 5 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	295
Tabla 52: Interacciones entre el ligando 6 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	296
Tabla 53: Interacciones entre el ligando 7 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	297
Tabla 54: Interacciones entre el ligando 8 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	298
Tabla 55: Interacciones entre el ligando 9 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	299
Tabla 56: Interacciones entre el ligando 10 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	300
Tabla 57: Interacciones entre el ligando 11 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	301
Tabla 58: Interacciones entre el ligando 12 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	

receptor 5-HT _{2B}	302
Tabla 59: Interacciones entre el ligando 13 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	303
Tabla 60: Interacciones entre el ligando 14 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	304
Tabla 61: Interacciones entre el ligando 15 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	305
Tabla 62: Interacciones entre el ligando 16 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	306
Tabla 63: Interacciones entre el ligando 17 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	307
Tabla 64: Interacciones entre el ligando 18 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	308
Tabla 65: Interacciones entre el ligando 19 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	309
Tabla 66: Interacciones entre el ligando 20 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	310
Tabla 67: Interacciones entre el ligando 21 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	311
Tabla 68: Interacciones entre el ligando 22 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	312

Tabla 69: Interacciones entre el ligando 23 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	313
Tabla 70: Interacciones entre el ligando 24 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	314
Tabla 71: Interacciones entre el ligando 25 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	315
Tabla 72: Interacciones entre el ligando 26 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	316
Tabla 73: Interacciones entre el ligando 27 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	317
Tabla 74: Interacciones entre el ligando 28 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	318
Tabla 75: Interacciones entre el ligando 29 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	319
Tabla 76: Interacciones entre el ligando 30 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	320
Tabla 77: Interacciones entre el ligando 31 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	321
Tabla 78: Interacciones entre el ligando 32 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	322
Tabla 79: Interacciones entre el ligando 33 y sitio ortostérico del	

receptor 5-HT _{2B}	323
Tabla 80: Interacciones entre el ligando 34 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	324
Tabla 81: Interacciones entre el ligando 36 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	325
Tabla 82: Interacciones entre el ligando 37 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	326
Tabla 83: Interacciones entre el ligando 38 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	327
Tabla 84: Interacciones entre el ligando 39 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	328
Tabla 85: Interacciones entre el ligando 40 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	329
Tabla 86: Interacciones entre el ligando 41 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	330
Tabla 87: Interacciones entre el ligando 42 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	331
Tabla 88: Interacciones entre el ligando 43 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	332
Tabla 89: Interacciones entre el ligando 1 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	333

Tabla 90: Interacciones entre el ligando 2 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	334
Tabla 91: Interacciones entre el ligando 3 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	335
Tabla 92: Interacciones entre el ligando 4 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	336
Tabla 93: Interacciones entre el ligando 5 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	337
Tabla 94: Interacciones entre el ligando 6 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	338
Tabla 95: Interacciones entre el ligando 7 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	339
Tabla 96: Interacciones entre el ligando 8 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	340
Tabla 97: Interacciones entre el ligando 9 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	341
Tabla 98: Interacciones entre el ligando 10 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	342
Tabla 99: Interacciones entre el ligando 11 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	343
Tabla 100: Interacciones entre el ligando 12 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	

receptor 5-HT _{2C}	344
Tabla 101: Interacciones entre el ligando 13 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	345
Tabla 102: Interacciones entre el ligando 14 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	346
Tabla 103: Interacciones entre el ligando 15 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	347
Tabla 104: Interacciones entre el ligando 16 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	348
Tabla 105: Interacciones entre el ligando 17 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	349
Tabla 106: Interacciones entre el ligando 18 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	350
Tabla 107: Interacciones entre el ligando 19 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	351
Tabla 108: Interacciones entre el ligando 20 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	352
Tabla 109: Interacciones entre el ligando 21 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	353
Tabla 110: Interacciones entre el ligando 22 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	354

Tabla 111: Interacciones entre el ligando 23 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	355
Tabla 112: Interacciones entre el ligando 24 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	356
Tabla 113: Interacciones entre el ligando 25 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	357
Tabla 114: Interacciones entre el ligando 26 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	358
Tabla 115: Interacciones entre el ligando 27 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	359
Tabla 116: Interacciones entre el ligando 28 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	360
Tabla 117: Interacciones entre el ligando 29 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	361
Tabla 118: Interacciones entre el ligando 30 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	362
Tabla 119: Interacciones entre el ligando 31 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	363
Tabla 120: Interacciones entre el ligando 32 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	364
Tabla 121: Interacciones entre el ligando 33 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	

receptor 5-HT _{2C}	365
Tabla 122: Interacciones entre el ligando 34 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	366
Tabla 123: Interacciones entre el ligando 36 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	367
Tabla 124: Interacciones entre el ligando 37 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	368
Tabla 125: Interacciones entre el ligando 38 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	369
Tabla 126: Interacciones entre el ligando 39 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	370
Tabla 127: Interacciones entre el ligando 40 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	371
Tabla 128: Interacciones entre el ligando 41 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	372
Tabla 129: Interacciones entre el ligando 42 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	373
Tabla 130: Interacciones entre el ligando 43 y sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	374

INDICE DE FIGURAS

Página

Figura 1: Superficie de potencial electrostático de la molécula 1,2-diyodoperfluoroetano. El ‘ σ -hole’ está indicado en rojo en el átomo de yodo (Figura de Politzer <i>et al.</i>).....	3
Figura 2: Estructura base de ligandos evaluados y valores de K_i obtenidos por método de desplazamiento de radioligando (Figura de Rohde <i>et al.</i>).....	5
Figura 3: Estructura base de ligandos evaluados (Figura de Xu <i>et al.</i>).....	6
Figura 4: Estructura base de la familia de fenilisopropilaminas estudiadas por Nelson <i>et al.</i>	6
Figura 5: Interacción de puente de halógeno entre el ligando y el residuo de Phe 5.38 del receptor 5-HT _{2B} y valores de K_i obtenidos por método de desplazamiento de radioligando (Figuras de Zhou <i>et al.</i>).....	7
Figura 6: Estructura de la serotonina (5-HT).....	8
Figura 7: Representación de un GPCR y su dominio extracelular, transmembrana e intracelular.....	9

Figura 8: Comparación de los dominios transmembrana de los receptores humanos 5-HT _{2C} , 5-HT _{2A} and 5-HT _{2B}	12
Figura 9: Estructura de los tres principales ligandos agonistas de receptores 5-HT _{2A}	13
Figura 10: Estructura de algunos ligandos agonistas de receptores 5-HT _{2C}	17
Figura 11: Representación molecular de un GPCR acoplado a un Gαβγ basado en la estructura cristalina de rodopsina.....	18
Figura 12: Complejo proteína G heterotrimérica, constituido de las subunidades α, β y γ que en conjunto se asocian al GPCR.....	19
Figura 13: El receptor 5-HT ₂ se acopla a Gq. Tras la activación, Gq induce a la fosfolipasa C a hidrolizar a PIP ₂ a IP ₃ y DAG.....	21
Figura 14: Derivado <i>N</i> -bencilado de 5-metoxitriptamina sustituido en C4' que presentó la mayor afinidad en 5-HT _{2A} (Glennon <i>et al.</i>).....	22
Figura 15: Estructura de diversos ligandos derivados de 2,5-dimetoxifeniletaminas sintetizadas por Hansen y datos de su p <i>K</i> _i y selectividad por receptores 5-HT _{2A} y 5-HT _{2C} (Figura de Hansen, 2010 y Hansen <i>et al.</i> , 2015).....	23
Figura 16: <i>N</i> -bencil 2,5-dimetoxifeniletaminas sintetizadas por Hansen (Figura de Hansen <i>et al.</i> 2014 y Hansen 2010).....	24
Figura 17: Gráfica resultante de los estudios realizados por Hansen <i>et al.</i> que indica las selectividades 5-HT _{2A} /5-HT _{2C} , basadas en	

afinidades de unión (Figura de Hansen <i>et al.</i> 2014 y 2010).....	25
Figura 18: Estructura de diversos ligandos derivados de 4-yodo-2,5- dimetoxifeniletamina y 5-metoxitriptamina, ambas <i>N</i> -benciladas sintetizadas por Nichols <i>et al.</i>	26
Figura 19: Experimentos virtuales de ‘docking’ con 25I-NBOH en el receptor h5-HT _{2A} muestran las interacciones π - π entre la mitad <i>N</i> -bencilo y F339 y la porción arilo de la feniletamina y F340 (Figura de Braden <i>et al.</i> , 2006).....	27
Figura 20: Análogo rígido derivado de la <i>N</i> -bencil-4-Br-2,5-dimetoxifeniletamina que presentó la mayor afinidad en 5-HT _{2A} (Figura de Juncosa <i>et al.</i> , 2013).....	29
Figura 21: Curva de Binding típica resultante de un ensayo de competencia.....	36
Figura 22: Estructura del colorante Fluorescente Fura-2 y modo de quelación con el ión Ca ⁺²	38
Figura 23: Curva típica dosis-respuesta. El valor de EC ₅₀ es utilizado como medición de potencia en ensayos funcionales.....	39
Figura 24: Esquema del método de aminación reductiva.....	42
Figura 25: Acoplamiento de los ligandos 1, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 21, 22, 25, 27, 28, 29, 32, 36, 37, 38 y 43 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	61
Figura 26: Acoplamiento de los ligandos 11 y 36 , en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	62

Figura 27: Acoplamiento de los ligandos 1 , 3 y 38 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	63
Figura 28: Acoplamiento de los ligandos 1 y 7 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	63
Figura 29: Acoplamiento de los ligandos 1 y 8 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	64
Figura 30: Acoplamiento de los ligandos 9 , 10 y 11 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	65
Figura 31: Acoplamiento de los ligandos 21 y 22 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	66
Figura 32: Acoplamiento del ligando 25 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	67
Figura 33: Acoplamiento del ligando 27 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	68
Figura 34: Acoplamiento del ligando 28 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	68
Figura 35: Acoplamiento del ligando 29 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	69
Figura 36: Acoplamiento de los ligandos 25 , 27 y 28 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	69
Figura 37: Acoplamiento del ligando 37 en el sitio ortostérico	

del receptor 5-HT _{2A}	70
Figura 38: Acoplamiento del ligando 38 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	71
Figura 39: Acoplamiento del ligando 43 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	71
Figura 40: Acoplamiento de los ligandos 1 y 37 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	72
Figura 41: Acoplamiento de los ligandos 3 y 38 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	72
Figura 42: Acoplamiento del ligando 39 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	73
Figura 43: Acoplamiento del ligando 40 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	73
Figura 44: Acoplamiento del ligando 41 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	74
Figura 45: Acoplamiento del ligando 42 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	74
Figura 46: Acoplamiento de los ligandos 1 , 3 , 37 y 38 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	75
Figura 47: Acoplamiento del ligando 13 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	77

Figura 48: Acoplamiento del ligando 14 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	77
Figura 49: Acoplamiento del ligando 15 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	78
Figura 50: Acoplamiento del ligando 16 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	78
Figura 51: Acoplamiento del ligando 17 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	79
Figura 52: Acoplamiento del ligando 12 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	80
Figura 53: Acoplamiento del ligando 18 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	80
Figura 54: Acoplamiento de los ligandos 2, 23, 24, 26 y 30 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	81
Figura 55: Acoplamiento de los ligandos 4, 5 y 6 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	82
Figura 56: Acoplamiento del ligando 19 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	84
Figura 57: Acoplamiento del ligando 20 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	84
Figura 58: Acoplamiento del ligando 31 en el sitio ortostérico	

del receptor 5-HT _{2A}	85
Figura 59: Acoplamiento del ligando 33 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	86
Figura 60: Acoplamiento del ligando 34 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2A}	86
Figura 61: Acoplamiento de los ligandos 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,	
13, 14, 15, 16, 17, 18, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 37,	
38, 39, 40, 41, 42 y 43 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	88
Figura 62: Acoplamiento de los ligandos 1, 4, 5 y 6 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	89
Figura 63: Acoplamiento del ligando 3 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	90
Figura 64: Acoplamiento del ligando 7 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	91
Figura 65: Acoplamiento de los ligandos 7, 8, 9, 10 y 11 en el sitio	
ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	91
Figura 66: Acoplamiento de los ligandos 13, 14, 15, 16, 17 y 18 en el sitio	
ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	92
Figura 67: Acoplamiento de los ligandos 25, 27 y 28 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	93
Figura 68: Acoplamiento del ligando 29 en el sitio ortostérico	

del receptor 5-HT _{2B}	94
Figura 69: Acoplamiento del ligando 31 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	95
Figura 70: Acoplamiento del ligando 32 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	95
Figura 71: Acoplamiento del ligando 36 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	96
Figura 72: Acoplamiento de los ligandos 33 y 34 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	97
Figura 73: Acoplamiento del ligando 33 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	97
Figura 74: Acoplamiento del ligando 34 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	98
Figura 75: Acoplamiento de los ligandos 37 , 38 , 39 , 40 , 41 , 42 y 43 en el sitio	
ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	99
Figura 76: Acoplamiento del ligando 37 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	100
Figura 77: Acoplamiento del ligando 38 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	100
Figura 78: Acoplamiento del ligando 39 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	101

Figura 79: Acoplamiento del ligando 40 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	101
Figura 80: Acoplamiento del ligando 41 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	102
Figura 81: Comparación de las poses entre los ligandos 5-metoxilados	
en el anillo indólico y sus equivalentes no metoxilados, pero	
con grupos <i>N</i> -bencilo idénticos	103
Figura 82: Acoplamiento del ligando 42 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	104
Figura 83: Acoplamiento del ligando 43 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	105
Figura 84: Acoplamiento de los ligandos 2, 12, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 30	
en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	106
Figura 85: Acoplamiento del ligando 2 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	107
Figura 86: Acoplamiento del ligando 12 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	107
Figura 87: Acoplamiento del ligando 19 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	108
Figura 88: Acoplamiento del ligando 20 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2B}	108

Figura 89: Acoplamiento de los ligandos 21 y 22 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	109
Figura 90: Acoplamiento de los ligandos 23 , 24 , 26 y 30 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	110
Figura 91: Acoplamiento del ligando 23 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	110
Figura 92: Acoplamiento del ligando 24 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	111
Figura 93: Acoplamiento del ligando 26 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	111
Figura 94: Acoplamiento del ligando 30 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	112
Figura 95: Acoplamiento de los ligandos 2 , 12 , 23 , 24 , 26 , 30 , 31 , 37 , 38 , 39 , 40 , 42 y 43 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	113
Figura 96: Acoplamiento de los ligandos 23 , 24 , 26 , 30 y 31 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	114
Figura 97: Acoplamiento de los ligandos 24 y 26 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	115
Figura 98: Acoplamiento del ligando 2 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	116
Figura 99: Acoplamiento del ligando 12 en el sitio ortostérico	

del receptor 5-HT _{2C}	117
Figura 100: Acoplamiento de los ligandos 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	118
Figura 101: Acoplamiento de los ligandos 38 y 42 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	118
Figura 102: Acoplamiento de los ligandos 37, 39 y 40 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	119
Figura 103: Comparación de las poses entre ligandos 5-metoxilados en el anillo indólico y sus equivalentes no metoxilados, pero con grupos <i>N</i> -bencilo idénticos.....	121
Figura 104: Acoplamiento de los ligandos 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 27, 28, 29, 32, 33, 34 y 36 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	122
Figura 105: Acoplamiento de los ligandos 8, 9, 10 y 11 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	123
Figura 106: Acoplamiento de los ligandos 1, 3, 4, 5 y 6 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	124
Figura 107: Acoplamiento de los ligandos 13, 14, 16 y 17 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	126
Figura 108: Acoplamiento del ligando 15 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	126

Figura 109: Acoplamiento del ligando 13 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	127
Figura 110: Acoplamiento del ligando 18 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	127
Figura 111: Acoplamiento del ligando 20 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	128
Figura 112: Acoplamiento del ligando 19 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	129
Figura 113: Acoplamiento de los ligandos 21 y 22 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	130
Figura 114: Acoplamiento de los ligandos 25 y 32 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	131
Figura 115: Acoplamiento del ligando 32 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	131
Figura 116: Acoplamiento de los ligandos 3 , 13 , 20 , 29 , 32 y 36 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	132
Figura 117: Acoplamiento del ligando 36 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	132
Figura 118: Acoplamiento de los ligandos 33 y 34 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	133
Figura 119: Acoplamiento del ligando 25 en el sitio ortostérico	

del receptor 5-HT _{2C}	134
Figura 120: Acoplamiento del ligando 27 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	135
Figura 121: Acoplamiento del ligando 29 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	135
Figura 122: Acoplamiento del ligando 28 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	136
Figura 123: Acoplamiento de los ligandos 27, 28 y 29 en el sitio ortostérico	
del receptor 5-HT _{2C}	136
Figura 124: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A} para los ligandos	
1, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 21, 22, 25, 27, 28, 29, 32, 36, 37, 38 y 43.	
b) Acoplamiento del ligando 37 en el sitio ortostérico del	
receptor 5-HT _{2A}	137
Figura 125: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A} para los ligandos	
13, 14, 15, 16 y 17. b) Acoplamiento de los ligandos 14 en el	
sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	138
Figura 126: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A} para los ligandos	
2, 4, 5, 6, 23, 24, 26 y 30. b) Acoplamiento del ligando 2	
en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	139
Figura 127: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A} para los ligandos	
12, 18, 19, 20, 31, 33 y 34. b) Acoplamiento del ligando 19	

en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	139
Figura 128: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B} para los ligandos 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43. b) Acoplamiento del ligando 37 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	140
Figura 129: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B} para los ligandos 2, 12, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26 y 30. b) Acoplamiento del ligando 21 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2B}	141
Figura 130: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C} para los ligandos 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 27, 28, 29, 32, 33, 34 y 36. b) Acoplamiento del ligando 5 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	142
Figura 131: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C} para los ligandos 2, 12, 23, 24, 26, 30, 31, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43. b) Acoplamiento del ligando 37 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2C}	143
Figura 132: Acoplamiento del ligando 5, 11 y 21 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT _{2A}	144
Figura 133: Dinámica molecular para el ligando 21. Estudio del ángulo C-Br-O y de la distancia de enlace Br-O en el receptor 5-HT _{2A}	145

Figura 134: Dinámica molecular para el ligando 21 y datos de radios de van der Waals de átomos de halógeno.....	145
Figura 135: Esquema de la preparación de 2-metoxibenzaldehído a partir de 2-hidroxibenzaldehído.....	154
Figura 136: Esquema de la síntesis de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído a partir de 2-hidroxibenzaldehído.....	155
Figura 137: Esquema de la síntesis de 3,5-dibromo-2-hidroxibenzaldehído a partir de 2-hidroxibenzaldehído.....	156
Figura 138: Esquema de la síntesis de 5-Fluoro-2-metoxibenzaldehído a partir de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído.....	157
Figura 139: Esquema de la reacción de aminación reductiva entre una amina y un aldehído aromático sustituido.....	159
Figura 140: Esquema de la reacción de formación de clorhidrato.....	159
Figura 141: Esquema general de la reacción de formación de sales fumarato o hemifumarato.....	160
Figura 142: Clorhidrato de <i>N</i> -bencil-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	195
Figura 143: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -bencil-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	195
Figura 144: Clorhidrato de <i>N</i> -(2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	196
Figura 145: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de	

<i>N</i> -(2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz),	
B) Ampliación señales de interés.....	196
Figura 146: Clorhidrato de <i>N</i> -(2-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	197
Figura 147: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de	
<i>N</i> -(2-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz),	
B) Ampliación señales de interés.....	197
Figura 148: Clorhidrato de <i>N</i> -(2-metilbencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	198
Figura 149: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de	
<i>N</i> -(2-metilbencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz),	
B) Ampliación señales de interés.....	198
Figura 150: Clorhidrato de <i>N</i> -(2-clorobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	199
Figura 151: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de	
<i>N</i> -(2-clorobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz),	
B) Ampliación señales de interés.....	199
Figura 152: Clorhidrato de <i>N</i> -(2-bromobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	200
Figura 153: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de	
<i>N</i> -(2-bromobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz),	
B) Ampliación señales de interés.....	200
Figura 154: Fumarato de <i>N</i> -(3-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	201
Figura 155: A) Espectro de RMN ¹ H de fumarato de	
<i>N</i> -(3-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz),	

B) Ampliación señales de interés.....	201
Figura 156: Clorhidrato de <i>N</i> -(3-metilbencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	202
Figura 157: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(3-metilbencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	202
Figura 158: Clorhidrato de <i>N</i> -(3-fluorobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	203
Figura 159: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(3-fluorobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	203
Figura 160: Clorhidrato de <i>N</i> -(3-clorobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	204
Figura 161: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(3-clorobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	204
Figura 162: Clorhidrato de <i>N</i> -(3-bromobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	205
Figura 163: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(3-bromobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	205
Figura 164: <i>N</i> -(4-Hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	206
Figura 165: A) Espectro de RMN ¹ H de <i>N</i> -(4-Hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	206

Figura 166: Clorhidrato de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	207
Figura 167: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(4-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	207
Figura 168: Clorhidrato de <i>N</i> -(4-metilbencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	208
Figura 169: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(4-metilbencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	208
Figura 170: Clorhidrato de <i>N</i> -(4-etoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	209
Figura 171: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(4-etoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	209
Figura 172: Clorhidrato de <i>N</i> -(4-clorobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	210
Figura 173: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(4-clorobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	210
Figura 174: Clorhidrato de <i>N</i> -(4-bromobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	211
Figura 175: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(4-bromobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	211
Figura 176: Clorhidrato de <i>N</i> -(4-nitrobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	212

Figura 177: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(4-nitrobencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	212
Figura 178: Succinato de <i>N</i> -(2-hidroxi-3-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	213
Figura 179: A) Espectro de RMN ¹ H de succinato de <i>N</i> -(2-hidroxi-3-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	213
Figura 180: Clorhidrato de <i>N</i> -(2,3-dimetoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	214
Figura 181: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(2,3-dimetoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	214
Figura 182: Succinato de <i>N</i> -(3-bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	215
Figura 183: A) Espectro de RMN ¹ H de succinato de <i>N</i> -(3-bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	215
Figura 184: Succinato de <i>N</i> -(3-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	216
Figura 185: A) Espectro de RMN ¹ H de succinato de	

<i>N</i> -(3-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	216
Figura 186: Hemifumarato de <i>N</i> -(2-hidroxi-5-metilbencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	217
Figura 187: A) Espectro de RMN ¹ H de hemifumarato de <i>N</i> -(2-hidroxi-5-metilbencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	217
Figura 188: Clorhidrato de <i>N</i> -(5-Fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	218
Figura 189: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(5-Fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	218
Figura 190: Clorhidrato de <i>N</i> -(5-Fluoro-2-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	219
Figura 191: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(5-Fluoro-2-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	219
Figura 192: Clorhidrato de <i>N</i> -(5-Bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	220
Figura 193: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(5-Bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina	

	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	220
Figura 194: Clorhidrato de		
	<i>N</i> -(5-Bromo-2-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	221
Figura 195: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de		
	<i>N</i> -(5-Bromo-2-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina	
	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	221
Figura 196: Clorhidrato de		
	<i>N</i> -(5-Cloro-2-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	222
Figura 197: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de		
	<i>N</i> -(5-Cloro-2-metoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina	
	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	222
Figura 198: Clorhidrato de		
	<i>N</i> -(2,5-dimetoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	223
Figura 199: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de		
	<i>N</i> -(2,5-dimetoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina	
	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	223
Figura 200: Clorhidrato de		
	<i>N</i> -(5-nitro-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	224
Figura 201: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de		
	<i>N</i> -(5-nitro-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina	
	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	224

Figura 202: Clorhidrato de	
	<i>N</i> -(4-bromo-2-hidroxi-bencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....225
Figura 203: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de	
	<i>N</i> -(4-bromo-2-hidroxi-bencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina
	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....225
Figura 204: Clorhidrato de	
	<i>N</i> -(2,4-dimetoxi-bencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....226
Figura 205: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de	
	<i>N</i> -(2,4-dimetoxi-bencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina
	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....226
Figura 206: Clorhidrato de	
	<i>N</i> -(6-bromo-2-hidroxi-bencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....227
Figura 207: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de	
	<i>N</i> -(6-bromo-2-hidroxi-bencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina
	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....227
Figura 208: Succinato de	
	<i>N</i> -(6-fluoro-2-hidroxi-bencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....228
Figura 209: A) Espectro de RMN ¹ H de succinato de	
	<i>N</i> -(6-fluoro-2-hidroxi-bencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina
	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....228
Figura 210: Clorhidrato de	

<i>N</i> -(3,5-dibromo-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	229
Figura 211: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(3,5-dibromo-2-hidroxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	229
Figura 212: Clorhidrato de <i>N</i> -(3,4-dimetoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	230
Figura 213: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(3,4-dimetoxibencil)-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	230
Figura 214: Clorhidrato de <i>N</i> -bencil-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	231
Figura 215: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -bencil-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	231
Figura 216: Clorhidrato de <i>N</i> -(2-metoxibencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	232
Figura 217: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(2-metoxibencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	232
Figura 218: Clorhidrato de <i>N</i> -(2-bromobencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	233

Figura 219: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(2-bromobencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	233
Figura 220: Clorhidrato de <i>N</i> -(2-clorobencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	234
Figura 221: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(2-clorobencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	234
Figura 222: Clorhidrato de <i>N</i> -(4-bromobencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	235
Figura 223: A) Espectro de RMN ¹ H de clorhidrato de <i>N</i> -(4-bromobencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	235
Figura 224: Hemifumarato de <i>N</i> -(2-hidroxi-5-metoxibencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	236
Figura 225: A) Espectro de RMN ¹ H de hemifumarato de <i>N</i> -(2-hidroxi-5-metoxibencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	236
Figura 226: Fumarato de <i>N</i> -(5-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina.....	237
Figura 227: A) Espectro de RMN ¹ H de fumarato de	

<i>N</i> -(5-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amina (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	237
Figura 228: A) Espectro de RMN ¹ H del 5-bromo-2-hidroxibenzaldehido (CDCl ₃ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	238
Figura 229: A) Espectro de RMN ¹ H del 5-bromo-2-metoxibenzaldehido (CDCl ₃ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	239
Figura 230: A) Espectro de RMN ¹ H del 3,5-dibromo-2-hidroxibenzaldehido (CDCl ₃ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	240
Figura 231: A) Espectro de RMN ¹ H del 2-metoxibenzaldehido (CDCl ₃ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	241
Figura 232: A) Espectro de RMN ¹ H del 5-Fluór-2-metoxibenzaldehido (CDCl ₃ , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.....	242
Figura 233: Superposición de los modelos de los receptores 5-HT ₂ construidos a partir de la estructura cristalina del receptor β ₂ adrenérgico.....	246
Figura 234: Superposición de los modelos de los receptores 5-HT ₂ construidos a partir de la estructura cristalina en conformación activa del receptor 5-HT _{2C}	246
Figura 235: Superposición de los modelos de los receptores 5-HT _{2A} construidos a partir de la estructura cristalina del receptor β ₂ adrenérgico (en amarillo) y a partir de la estructura cristalina del	

receptor 5-HT_{2C} (en rosado).....247

Figura 236: Superposición entre el modelo del receptor 5-HT_{2C} construido

a partir de la estructura cristalina del receptor β_2

adrenérgico (en rosado) y la estructura cristalina en

conformación activa del receptor 5-HT_{2C} (en gris).....247

Figura 237: a) Superposición de los ligandos **12**, **14**, **17** y **18**

en el sitio de unión del receptor 5-HT_{2A} inactivo.

b) Superposición del ligando **14** y el antagonista risperidona

en el sitio de unión del receptor 5-HT_{2A} inactivo.

c) estructura del antagonista risperidona.....248

Resumen.

Se sintetizó una familia de derivados de triptamina y unos pocos análogos de 5-metoxitriptamina con sustituciones diferentes en el bencilo y se realizaron ensayos *in vitro* de afinidad y actividad funcional para los subtipos de receptores 5-HT₂ humano. No hubo una correlación general entre afinidad y actividad. En los estudios de binding (desplazamiento de radioligando) algunos de estos compuestos solamente mostraron una selectividad moderada por los receptores 5-HT_{2A} o 5-HT_{2C}, lo que sugiere que aquellos compuestos que presentaron afinidades por los receptores 5-HT_{2A} en el rango de 10-100 nanomolar podrían presumiblemente ser psicodélicos. La sustitución en posición *para* del grupo bencilo resultó en una disminución de la afinidad, mientras la sustitución en las posiciones *meta* o *para* mejoró la afinidad. Inesperadamente, los ensayos de actividad funcional (movilización de calcio) reflejaron tendencias muy diferentes. Todos estos compuestos resultaron ser agonistas totales por el receptor 5-HT_{2C}, mientras que la mayoría mostró baja eficacia o ninguna en el subtipo 5-HT_{2A}. Además, varios mostraron una preferencia moderada a fuerte por la activación del subtipo 5-HT_{2C} a concentraciones nanomolares.

Para racionalizar los datos experimentales de afinidad, se desarrollaron los modelos computacionales de los receptores. Los modelos tridimensionales de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} humano se construyeron por homología utilizando la estructura cristalina del receptor 5-HT_{2C}. Se realizó el “docking” de los derivados en estos modelos y se observaron varias interacciones comunes. Algunas de estas interacciones responsables para el reconocimiento de los derivados de triptamina son una interacción electrostática formada entre la amina protonada de los ligandos y Asp 3.32, una interacción polar entre el NH indólico y un residuo polar (Ser 5.42, Ser 3.36, Ser 2.61, Leu 228 (LE2), Tyr 7.43 o Thr 3.37), el cual varía de acuerdo al subtipo del receptor y a la pose adoptada por cada ligando en el sitio de unión. En algunos casos la mitad *N*-bencil interactúa con Phe 6.51 y el anillo indólico interactúa con Phe 6.52, similar a la

pose común adoptada por las *N*-bencilfenietilaminas. Una interacción importante con el receptor 5-HT_{2A} observada en tres casos (**5**, p*K*_i 7.92; **11**, p*K*_i 8.09; and **21**, p*K*_i 7.85) es el puente de halógeno, el cual es una interacción estable entre un átomo de halógeno y un átomo electronegativo cercano. Esta interacción es producida por la presencia de un “ σ hole” que se origina debido a la distribución anisotrópica de densidad de carga en el átomo de halógeno (Cl, Br, I). Se realizó una simulación de dinámica molecular (MD) para el ligando **21**, observándose una interacción estable entre el átomo de halógeno y el oxígeno del carbonilo de Leu 362 (LE3) del receptor, que concordó con el valor alto de p*K*_i. La distancia halógeno-oxígeno encontrada es menor a la suma de los radios de van der Waals (3.30 Å), y el ángulo C-XO es aproximadamente 172°, ambos parámetros adecuados en cuanto a la formación del puente de halógeno.

Este trabajo ha ampliado el acotado conocimiento de la farmacología de las *N*-benciltriptaminas a una serie mucho más grande que la registrada previamente, surgiendo de éste nuevos conocimientos sobre la afinidad y la selectividad por los subtipos del receptor 5-HT₂. Así, aunque algunas *N*-benciltriptaminas pueden ser utilizadas como complemento en psicoterapia o potencialmente como droga de abuso, otras podrían representar nuevas pistas para el desarrollo de tratamientos para la pérdida de peso, disfunción eréctil, abuso de droga o esquizofrenia.

Abstract.

A family of tryptamine derivatives and a few 5-methoxytryptamine analogs were synthesized with many different substitution patterns on the benzyl moiety, and all were assayed for *in vitro* affinity and functional activity vs. the human 5-HT₂ receptor subtypes. There was no general correlation between affinity and function. In the binding (radioligand displacement) studies some of these compounds exhibited only modest selectivity for either 5-HT_{2A} or 5-HT_{2C} receptors suggesting that a few of them, with affinities in the 10-100 nanomolar range for 5-HT_{2A} receptors, might presumably be psychedelic. Substitution at the *para* position of the benzyl group resulted in reduced affinity, whereas substitution in either the *ortho* or the *meta* position enhanced affinity. Unexpectedly, their functional (calcium mobilization) assays reflected very different trends. All of these compounds proved to be 5-HT_{2C} receptor full agonists while most of them showed low efficacy or none at all at the 5-HT_{2A} subtype. Furthermore, several showed moderate-to-strong preferences for activation of the 5-HT_{2C} subtype at nanomolar concentrations.

In order to rationalize the experimental affinity data, computational models of the receptors were developed. Three-dimensional homology models of the human 5-HT_{2A} and 5-HT_{2B} receptors were built from the crystal structure of the closely related 5-HT_{2C} receptor. The derivatives were docked into these models, leading to the suggestion of several common interactions. Some of these, responsible for the recognition of tryptamine derivatives, are an ionic bond formed between the protonated amine of the ligands and Asp 3.32, a polar interaction between the indole NH and a polar residue (Ser 5.42, Ser 3.36, Ser 2.61, Leu 228 (EL2), Tyr 7.43 or Thr 3.37), varying according to the receptor subtype and the pose adopted by each ligand at the binding site. In some cases the *N*-benzyl moiety interacts with Phe 6.51, and the indole ring portion interacts with Phe 6.52, similar to the common pose adopted by *N*-benzylphenethylamines. An important interaction with the 5-HT_{2A} receptor, detected in three cases (**5**, pK_i 7.92; **11**,

p*K*_i 8.09; and **21**, p*K*_i 7.85) is the halogen bond, which is a stable interaction between a halogen atom and a nearby electronegative atom. This interaction is produced by the presence of a “σ hole” due to the anisotropic distribution of charge density on the halogen atom (Cl, Br, I). A molecular dynamics (MD) simulation was performed for **21** which agreed with the high p*K*_i value, showing stable interactions between the halogen atom and the Leu 362 (EL3) carbonyl oxygen of the receptor. The halogen-oxygen distance found is less than the sum of the van der Waals radii (3.30 Å), and the C–XO angle is about 172°, as expected for halogen bond formation.

This work has extended the scanty knowledge of *N*-benzyltryptamine pharmacology to a much larger series than recorded previously, leading to new insights regarding their affinity and selectivity for the 5-HT₂ receptor subtypes. Thus, although some *N*-benzyltryptamines might be useful adjuncts for psychotherapy or potentially abuse-labile, others might represent new leads for the development of therapeutics for weight loss, erectile dysfunction, drug abuse, or schizophrenia.

ABREVIATURAS

5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
Rs5-HT	receptores de serotonina
R5-HT	receptor de serotonina
h5-HT ₂	receptor de serotonina humano
r5-HT ₂	receptor de serotonina de rata
GPCR	receptor acoplado a proteína G
R5-HT _{2A}	receptor de serotonina 2A
R5-HT _{2B}	receptor de serotonina 2B
R5-HT _{2C}	receptor de serotonina 2C
TM	transmembrana
HTM	hélice transmembranal
LE2, LE3	lazo extracelular 2 y 3
C2'	posición 2 u <i>orto</i> en el bencilo
SNC	sistema nervioso central
PI-PLC	hidrólisis específica de fosfoinositidos por fosfolipasa C
PLC	fosfolipasa C
IP ₃	1,4,5-inositol trifosfato
DAG	diacilglicerol
PIP ₂	fosfatidilinositol 4,5-bifosfato
G α	subunidad α de proteínas G
G $\beta\gamma$	heterodímero formado por las subunidades β y γ de proteínas G
GDP	guanosina difosfato
GTP	guanosina trifosfato
AC	adenilato ciclasa
cAMP	adenosin monofosfato cíclico
P-L	proteína-ligando
K_d	constante de disociación

K	constante de equilibrio
K_i	constante de inhibición de la unión de radioligando
IC_{50}	concentración a la que se produce la mitad de la inhibición máxima
EC_{50}	concentración de agonista que produce el 50% del efecto máximo
$E_{máx}$	eficacia máxima
CHO	ovario de hámster chino
HeLa	Henrietta Lacks, donante de células de cáncer cervicouterino
[3H]	tritio presente en un radioligando
mM	milimolar
nM	nanomolar
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution
3D	tridimensional
vdW	van der Waals
PDB	Protein Data Bank
p.f	punto de fusión
δ	desplazamiento químico
MHz	mega hertz
GABA	ácido gama-aminobutírico
β_1 AR	receptor adrenérgico β_1
DOI	1-(2,5-dimetoxi-4-yodofenil)-2-aminopropano
DMT	<i>N,N</i> -dimetiltriptamina
LSD	<i>N,N</i> -dietilamida del ácido lisérgico
2C-I	2-(4-yodo-2,5-dimetoxifenil)etilamina
MDMA	3,4-metilendioximetanfetamina
KO	knockout (ratón modificado por ingeniería genética)
DIO	dieta de obesidad inducida
ADCY8	adenilato ciclasa 8
ECM	matriz extracelular

PKC	proteína quinasa C
R-DOB	<i>R</i> -(-)-2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina
2-C-T-7	2,5-dimetoxi-4-propiltiofeniletilamina
5-MeO-DIPT	5-MeO- <i>N,N</i> -diisopropiltriptamina
hcatL	catepsina L humana
HIV-1	virus de la inmunodeficiencia humana-1
nAChR	receptor nicotínico de acetilcolina
PDE5	fosfodiesterasa tipo 5
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear protónica
TLC	cromatografía en capa fina
CiMUS Crónicas	Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas
N.D	no determinado
B _{máx}	número máximo de receptores

1.- Introducción.

Durante los últimos decenios se ha desarrollado una búsqueda constante por identificar nuevas moléculas de fuentes naturales o sintéticas que generen actividad terapéutica, cumpliendo un papel agonista o antagonista frente a procesos mediados por receptores, como inhibidores enzimáticos o interactuando con otras proteínas o ácidos nucleicos. El ligando que luego de los procesos de absorción y distribución llega al espacio intersticial o al interior de una célula cuya función se quiere modificar, tiene afinidad por las macromoléculas receptoras y por ello se une a través de diversas interacciones formando un complejo ligando-receptor (1,2). Entre estas interacciones se han considerado tradicionalmente las iónicas, catión- π , hidrofóbicas, de apilamiento de sistemas π y por formación de puentes de hidrógeno altamente direccionales. Solo muy recientemente se está considerando en este contexto la formación de puentes de halógeno, tan direccionales como los anteriores.

1.1.- Puentes de Halógeno.

Entre las diversas interacciones no covalentes que se reconocían como importantes en sistemas biológicos los puentes de halógeno no despertaban la atención general (3). A medida que se fueron conociendo importantes propiedades y aspectos electrónicos de los puentes de halógenos, también fueron siendo reveladas aplicaciones muy significativas. Imakubo *et al.* y Amico *et al.* demostraron que los puentes de halógeno pueden ser efectivos participantes en el autoensamblaje de moléculas en patrones predecibles para producir nuevos materiales con propiedades deseables. Un ejemplo de esto es la aplicación en ingeniería de cristales. Este primer trabajo se ha convertido en un campo de crecimiento rápido, con relevancias para el diseño de materiales con determinadas propiedades magnéticas, ópticas y electrónicas (4,5,6,7).

Recientemente ha ido en aumento el interés por el estudio de las interacciones de puentes de halógeno en sistemas biológicos. Esto se ve demostrado por el estudio de estructuras cristalinas depositadas en el "*Protein Data Bank*" que realizaron Auffinger *et al.* donde se encontraron frecuentemente estas interacciones. El rol del puente de halógeno en una variedad de áreas biológicas y medicinales ahora está siendo investigado con mucho interés, destacándose las interacciones proteína-ligando (P-L) relevantes farmacéuticamente, la estabilización conformacional, el diseño de drogas, estudios de "docking", etc (8,9).

El puente de halógeno se define como la estabilización del contacto entre un átomo de halógeno enlazado covalentemente (generalmente bromo o yodo, pero también, con menor frecuencia, cloro) y un átomo vecino cargado negativamente (generalmente oxígeno, nitrógeno o azufre en moléculas orgánicas o también aniones libres, tal como halogenuro) (10,11). La estructura general de un puente de halógeno es $A-X \cdots Y$ ($Y =$ es el átomo electronegativo y $X = Cl, Br$ o I , pero casi nunca F). Estas interacciones no covalentes surgen debido a la distribución anisotrópica de densidad de carga en el átomo de halógeno, resultando en una región cargada positivamente (el 'σ-hole') en el extremo de este átomo opuesto al enlace $A-X$. Estas interacciones específicas entre los átomos de halógenos de ligandos halogenados y los pares de electrones del oxígeno, nitrógeno o azufre han sido identificadas en muchas estructuras cristalinas de unidades supramoleculares como también en complejos entre biomoléculas y ligandos halogenados. Ambos casos se basan en parte en la observación de que la distancia entre un átomo de halógeno y el átomo dador de electrones es significativamente menor que la suma de los radios de van der Waals. El flúor es generalmente incapaz de formar puentes de halógeno, debido a que carece del llamado 'σ-hole', la región positiva en el eje del enlace $A-X$, probablemente como consecuencia de su elevada electronegatividad (12,13). Los puentes de halógeno, así como los puentes de hidrógeno, son fuertemente direccionales con un ángulo óptimo $A-X \cdots Y$ de 180° . Por otro lado el ángulo $X \cdots Y-W$ debería ser similar al ángulo

correspondiente a la hibridación del átomo Y, el cual en la mayoría de los casos es el oxígeno del carbonilo peptídico de 120° (14,15).

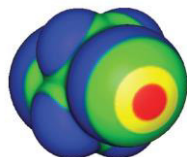


Figura 1: Superficie de potencial electrostático de la molécula 1,2-diyodoperfluoroetano. El ‘ σ -hole’ está indicado en rojo en el átomo de yodo (Figura de Politzer *et al.* (15)).

1.2.- Evidencias de la existencia de puentes de halógenos.

Lu *et al.* (16), a través de ensayos *in silico*, estudiaron complejos proteínas - ligandos halogenados, encontrando en todos los casos evaluados que la suma de los radios de van der Waals es menor a la distancia internuclear halógeno – oxígeno. A partir de las energías de “single point” calculadas concluyeron que las interacciones analizadas son similares en magnitud a los puentes de hidrógeno. De acuerdo a los estudios realizados se dedujo que la intensidad de la interacción de puente de halógeno disminuye en el orden (I > Br > Cl). Por otra parte un análisis detallado reveló que las interacciones de puentes de halógeno son las responsables de las diversas conformaciones que adquiere la molécula en el sitio activo.

Otro estudio realizado por Lu *et al.* (17) enfocado principalmente en la contribución que realiza la interacción C-X \cdots H (perpendicular a la anterior) en la afinidad de ligandos por proteínas en sistemas biológicos, reveló que este tipo de interacción secundaria es un importante contribuyente para el aumento en la afinidad en complejos proteína – ligando halogenado, ya que refuerza el efecto de los puentes de halógenos.

Hardegger *et al.* (18) realizaron estudios experimentales e *in silico* sobre las uniones de puentes de halógeno que pueden establecerse entre un grupo de ligandos y la catepsina L humana (hcatL) y MEK1 quinasa. A partir de estos estudios dedujeron que al adicionar átomos de halógeno (Cl, Br y I) en uno de los grupos arilo de los inhibidores aumentaba la afinidad biológica de los ligandos por las biomoléculas, pero lo contrario fue observado cuando se sustituyó con Flúor o metilo. Además se encontró que la distancia halógeno – oxígeno del carbonilo de Gly 61 fue menor a la suma de los radios de van der Waals. Por otra parte el menor valor de IC₅₀ para los ligandos de hcatL correspondió al ligando sustituido en el arilo por un átomo de yodo (IC₅₀ = 0.0065 μM) en comparación al ligando sustituido por un grupo metilo (IC₅₀ = 0.13 μM) y en el caso de los inhibidores de MEK1 quinasa también correspondió al ligando sustituido por yodo (IC₅₀ = 0.0020 μM) en comparación al ligando sustituido por un átomo de flúor (IC₅₀ = 0.12 μM).

En un estudio de Celis *et al.* (19), se utilizó un novedoso protocolo para simular las interacciones dinámicas de la catepsina L con una serie de inhibidores halogenados y no halogenados. Los resultados obtenidos indicaron que los inhibidores sustituidos con Cl, Br y I presentaron las más altas afinidades en el orden I > Br > Cl de acuerdo con los valores de IC₅₀ experimentales (IC₅₀ = 0.0065 (I), 0.012 (Br) y 0.022 (Cl) μM) en comparación al inhibidor sustituido por grupo metilo (IC₅₀ = 0.13 μM). Por otra parte la distancia halógeno – oxígeno de Gly 61 resultó ser menor a la suma de los radios de van der Waals. El ángulo C-X·····O es aproximadamente 170° y el ángulo X·····O=C alrededor de 120°, cumpliendo con todas las condiciones para confirmar la presencia de un puente de halógeno en el sistema estudiado.

Himmel *et al.* (20), en el desarrollo de 4-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(furan-2-ilmetilsulfanilmetil)-3-yodo-6-metilpiridin-2(1H)-ona (R221239), un potente inhibidor de la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (HIV-1) observaron por ensayos *in silico* que un átomo de yodo en esta molécula

logró formar un puente de halógeno con un oxígeno carbonílico del residuo Tyr 188 de la enzima (3.4 Å) y realizando estudios de mutaciones (Tyr188Leu), confirmaron que esta interacción es importante para la afinidad total de la unión proteína-ligando.

Rohde *et al.* (21) observaron mediante ensayos *in silico* una interacción de puente de halógeno fuerte entre el oxígeno del grupo carbonilo del residuo aminoácido Leu 112 en el subtipo $\alpha 4\beta 2$ del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) y el antagonista halogenado **5**, que se muestra en la figura 2. Esta interacción de puente de halógeno específica jugó un rol esencial en la fuerte estabilidad del complejo, lo que mejoró la afinidad y la eficacia de la droga.

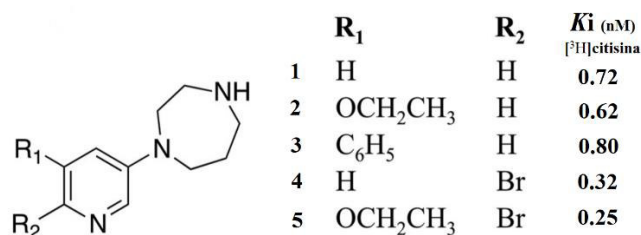


Figura 2: Estructura base de ligandos evaluados y valores de K_i obtenidos por método de desplazamiento de radioligando (Figura de Rohde *et al.*, 2012).

Xu *et al.* (22) diseñaron y sintetizaron la serie de inhibidores halogenados de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) que se observa en la figura 3. Los ensayos *in silico* permitieron observar puentes de halógeno entre el átomo de oxígeno del fenolato de Tyr 612 de la enzima PDE5 y los átomos de Cl/Br/I en los inhibidores halogenados. Además se observó que la distancia halógeno – oxígeno del fenol del residuo Tyr 612 en el complejo inhibidor – enzima fue menor a la suma de los radios de van der Waals. Los valores de IC₅₀ para los inhibidores sustituidos por Cl, Br y I resultaron ser concordantes con lo esperado (35.9 nM, 13.3 nM, 7.2 nM respectivamente).

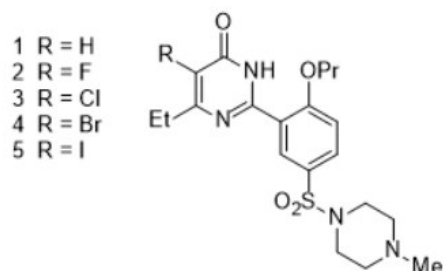


Figura 3: Estructura base de ligandos evaluados (Figura de Xu *et al.*, 2011).

Nelson *et al.* (23) sintetizaron la serie de derivados alucinógenos de fenilisopropilaminas que se observa en la figura 4 y midieron sus afinidades en los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. Se estudió la sustitución en posición 4 en el anillo fenilo (H, F, Cl, Br, I) y se observó un comportamiento en la afinidad que llamó considerablemente la atención, pero que asignaron a interacciones netamente hidrofóbicas en ese momento, probablemente en la actualidad se asignaría este comportamiento a una posible participación de un puente de halógeno, ya que se observó un aumento de afinidad en el siguiente orden H (K_i 211 nM) < F (K_i 41.7 nM) < Cl (K_i 1.4 nM) < Br (K_i 0.6 nM), I (K_i 0.7 nM).

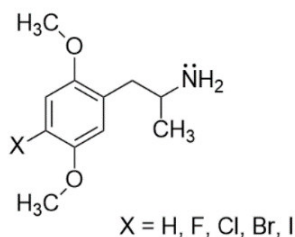


Figura 4: Estructura base de la familia de fenilisopropilaminas estudiadas por Nelson *et al.*, 1999.

Recientemente Zhou *et al.* (24) realizaron un estudio de la interacción de puente de halógeno en el receptor 5-HT_{2B}. Por medio de ensayos *in silico* se observó un puente de halógeno entre el ligando y el residuo de Phe 5.38 del receptor 5-HT_{2B} (figura 5).

Se determinó una distancia Br...O de $\sim 3.08 \text{ \AA}$ y un ángulo de $\angle \text{C-Br}\cdots\text{O}$ de $\sim 174^\circ$. En la tabla se observa como aumenta la afinidad a medida que aumenta el tamaño del halógeno.

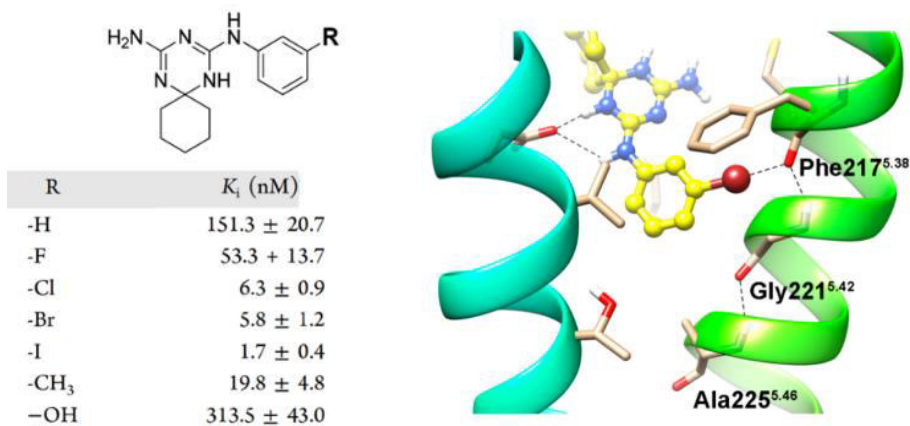


Figura 5: Interacción de puente de halógeno entre el ligando y el residuo de Phe 5.38 del receptor 5-HT_{2B} y valores de K_i obtenidos por método de desplazamiento de radioligando (Figuras de Zhou *et al.*, 2018).

1.3.- Serotonina y sus receptores.

En el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico, así como en numerosos tejidos no neuronales del intestino, sistema cardiovascular y en células sanguíneas se encuentra tanto la serotonina como sus receptores. Fue en el siglo pasado que un grupo dedicado al estudio específico de la sangre y sus constituyentes en mamíferos encontró un material vasoconstrictor en el suero sanguíneo, el cual era una molestia frecuente en los experimentos de perfusión donde se usaba sangre desfibrinada. Años más tarde este material purificado, fue denominado serotonina y fue identificado como 5-hidroxitriptamina (5-HT) (25,26). La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor perteneciente al grupo de las monoaminas biógenas que está involucrado en la regulación de diversas funciones biológicas en mamíferos, incluyendo estado de ánimo, emociones, la ingesta de alimentos, conductas sexuales, sueño y ritmo cardíaco entre otros. Diversos ligandos

de receptores de serotonina son usados para el tratamiento de esquizofrenia, depresión, obesidad entre otros (27,28). Los receptores de serotonina (Rs5-HT) están localizados en la membrana celular de neuronas y otros tipos de células, incluyendo células del músculo liso. En el cerebro la función de muchos Rs5-HT está asociada con respuestas fisiológicas específicas, que incluyen la modulación de la actividad neuronal y la liberación del transmisor frente a cambios del comportamiento. Otros subtipos de Rs5-HT afectan la liberación de otros neurotransmisores tales como glutamato, dopamina y ácido gama-aminobutírico (GABA) (29).

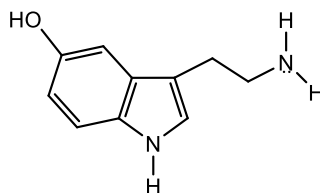


Figura 6: Estructura de la serotonina (5-HT).

Al igual que otras monoaminas neurotransmisoras, la serotonina ejerce sus efectos a través de múltiples receptores lo que explica en parte su multifuncionalidad. Las disfunciones de los sistemas serotoninérgicos están involucradas en la etiología de una amplia variedad de estados patológicos, siendo de particular importancia en enfermedades mentales. En efecto, muchos de los tratamientos administrados en la actualidad para estos trastornos actúan modulando la neurotransmisión serotoninérgica, a través de su interacción específica con diferentes macromoléculas biológicas (30).

En las últimas décadas se ha acentuado el interés por el estudio de la actividad serotoninérgica, a la que su codescubridor (1948) Irvine Page se refirió como “la hormona enigmática”. En un inicio Gaddum y Picarelli lograron reconocer dos tipos de receptores “de triptamina” en el íleon de cobayo: los receptores M que pueden ser

bloqueados con la morfina y los receptores D que pueden ser bloqueados con dibencilina (31). Debido al esfuerzo multidisciplinario de áreas como la química, la bioquímica y la farmacología, en la actualidad se reconocen aproximadamente quince subtipos de receptores 5-HT. Basándose en su acoplamiento con segundos mensajeros, en la afinidad y actividad funcional de diversos ligandos y más recientemente, en su secuencia aminoacídica, dichos receptores se han clasificado en siete familias (5-HT₁₋₇). Todos los receptores 5-HT pertenecen a la superfamilia de receptores (metabotrópicos) asociados a proteínas G, excepto los 5-HT₃, que son ionotrópicos, vale decir canales iónicos estimulados directamente por la serotonina (32,33). Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) constituyen la familia más grande de proteínas integrales de membrana. Todos los GPCR comparten una estructura común α -helicoidal de 7 dominios de transmembrana (TM) y vías de transducción de señales asociadas a proteínas G heterotriméricas acopladas a la superficie citoplasmática de la membrana celular. Los 7 segmentos transmembranales hidrofóbicos están conectados por lazos, 3 intracelulares y 3 extracelulares, los que varían en longitud (5-36 residuos aminoacídicos) (34). Una representación gráfica de los GPCRs se muestra en la figura 7 (35).

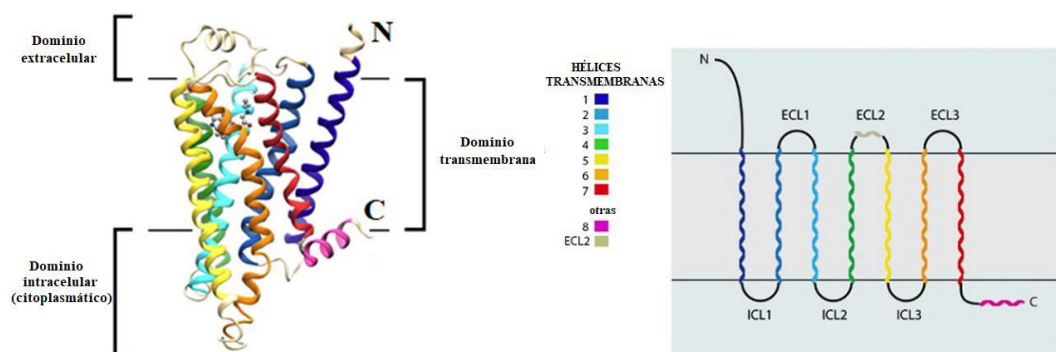


Figura 7: Representación de un GPCR y su dominio extracelular, transmembrana e intracelular. Se presenta acoplamiento entre el receptor adrenérgico β_1 (β_1 AR) y el ligando antagonista carazolol. Figura de Sojka *et al.* 2017 (35).

La gran diversidad de receptores serotoninérgicos caracterizados actualmente ha puesto de manifiesto la importancia del desarrollo de nuevos ligandos más selectivos, los cuales permitirán tratamientos más eficaces y con un menor número de efectos secundarios, así como el descubrimiento de nuevas aplicaciones terapéuticas. Dentro de la superfamilia de los receptores de serotonina, destaca el subtipo 5-HT_{2A}, ya que está involucrado en numerosos procesos fisiológicos y fisiopatológicos de los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico (36). Los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} son los subtipos más analizados de la clase 5-HT₂. Alucinógenos clásicos tales como ergolinas, indolilalquilaminas y fenilisopropilaminas tales como 1-(2,5-dimetoxi-4-yodofenil)-2-aminopropano (DOI) ejercen actividad agonista sobre los receptores 5-HT₂. Antagonistas como la ketanserina ejercen acciones antipsicóticas además de antihipertensivas (37). Los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC. Los receptores 5-HT_{2A} se encuentran expresados en varias regiones corticales, músculo liso vascular y otros tejidos (38,39,40). En la mayoría de los tejidos los receptores 5-HT_{2A} pueden regular el co-transporte de Na⁺/K⁺/Cl⁻. Los receptores 5-HT_{2C} se encuentran abundantemente en el plexo coroideo donde están asociados a la hidrólisis de fosfatidilinositol. Autoradiografías de alta resolución han mostrado que estos receptores están enriquecidos en células epiteliales del plexo coroideo, así como puede encontrarse también en menores concentraciones en otras regiones del cerebro como la corteza, hipocampo e hipotálamo (41,42,43,44). Su estimulación tiene un efecto depresor del apetito que tiene utilidad clínica. Se ha propuesto que la activación de los receptores 5-HT_{2C} inducida por serotonina podría regular la composición y el volumen del fluido cerebroespinal (45). El receptor humano 5-HT_{2A} contiene 471 aminoácidos y el receptor 5-HT_{2C} 460 aminoácidos y muestran 91% y 90% de identidad de aminoácidos con los análogos de rata respectivamente (46). Por otra parte la identidad entre las secuencias aminoacídicas de los receptores 5-HT₂ es baja llegando a un 50%, pero en los dominios transmembranales las secuencias aminoacídicas poseen un 80% de identidad (47).

Por otra parte el receptor 5-HT_{2B} es menos común en el cerebro y por lo tanto juega un rol menor en los efectos de agentes psicoactivos a diferencia de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. Se encuentra presente en el tejido humano, particularmente en el sistema cardiovascular, tracto gastrointestinal, esquelético y sistema nervioso central. La actividad agonística en los receptores 5-HT_{2B} es una característica común de ligandos asociados con valvulopatía cardiaca. La acción cardiovascular de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} puede ser similar. Ambos receptores han mostrado respuestas mitogénicas y secretoras en los fibroblastos de las válvulas ventriculares, lo que indica un posible rol en el desarrollo y enfermedades del corazón (48,49). Un obstáculo general para establecer diferencias funcionales entre estos receptores ha sido la falta de especificidad en los ligandos utilizados para unirse a los receptores. De hecho, muchos de los ligandos utilizados clínicamente, antipsicóticos y anorexígenos han mostrado actividad por los tres subtipos de receptores 5-HT₂. Como se mencionó anteriormente, la razón de la baja selectividad entre los compuestos activos por los receptores 5-HT₂ es el alto grado de homología que presentan en la secuencia aminoacídica los tres subtipos, con una similaridad estructural de un 45-50% entre los receptores. La consecuencia de esta alta homología es la promiscuidad que se da en ciertos ligandos al unirse a los distintos receptores (50). La comparación de las secuencias aminoácidas de las transmembranas de los tres subtipos 5-HT₂ se muestra en la figura 8 (51).

Los receptores 5-HT_{2A} median los efectos de la serotonina en un gran número de procesos fisiológicos claves incluyendo contracción de la musculatura lisa vascular y no vascular, agregación de plaquetas, percepción y comportamientos afectivos (52). Desde hace poco más de una década se sabe que la introducción de grupos aromáticos, especialmente sustituyentes bencilo en el nitrógeno de las fenietilaminas, puede conducir a la formación de agonistas parciales que son desde 400 hasta 1400 veces más potentes que la 5-HT, debido a una mayor afinidad. Este principio de

afinidad conferida puede ser aplicada a otras clases de estructuras como las triptaminas y las quinazolinadionas (53,54).

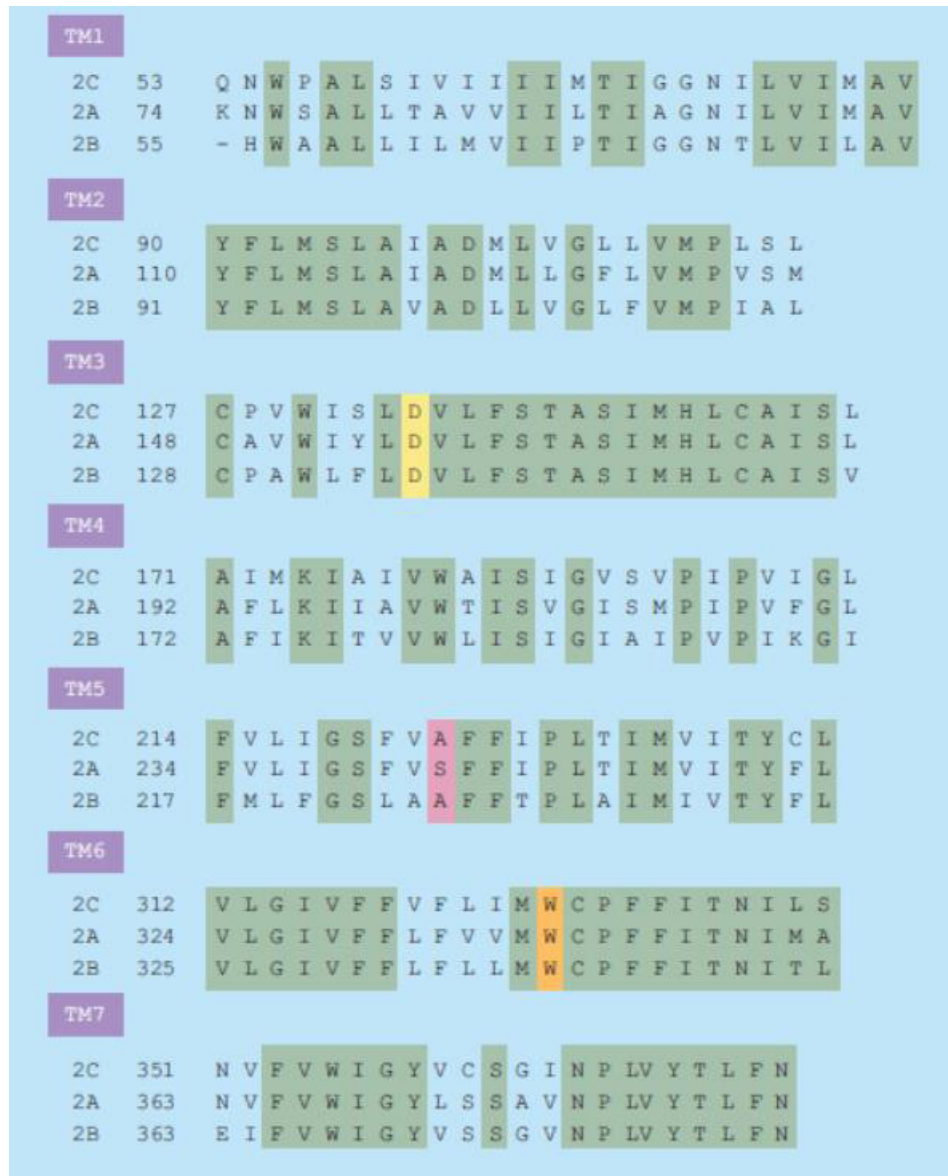


Figura 8: Comparación de los dominios transmembrana de los receptores humanos 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}. Los aminoácidos homólogos se destacan en verde, D 3.32 (necesario para la interacción puente salino) en amarillo, W 6.48 (necesario para el cambio conformacional inducido por el agonista) en naranja y S 5.46 (conocido por contribuir a la selectividad) en rosado. Figura de Miller *et al.* 2010 (51).

1.4.- Ligandos para receptores 5-HT₂.

Los agonistas clásicos de Rs5-HT_{2A} pertenecen a tres grupos estructurales: ergolinas, triptaminas y feniletilaminas, cuyas estructuras se observan en la figura 9 (55). Estos tipos de ligandos contienen en su estructura al menos un anillo aromático y a poca distancia un átomo de nitrógeno básico, el que a pH fisiológico se encuentra protonado, ambas condiciones necesarias para que ocurra el reconocimiento en el sitio activo de los receptores de todas las aminas biógenas.

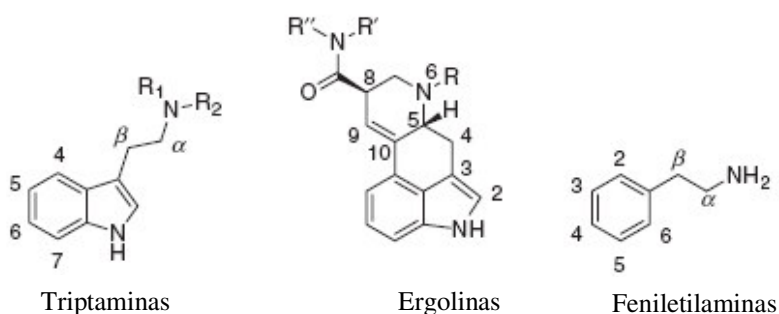


Figura 9: Estructura de los tres principales ligandos agonistas de receptores 5-HT_{2A}.

Las triptaminas sustituidas forman una clase de ligandos serotoninérgicos, pero son ligandos relativamente no selectivos que se unen a los múltiples subtipos de receptores de 5-HT. El neurotransmisor endógeno 5-HT es un derivado de triptamina, en el cual los grupos funcionales 5-OH y NH indólico son fundamentales para la afinidad presentada por este ligando. No obstante, el grupo hidroxilo puede ser reemplazado por un grupo metoxilo sin pérdida de su actividad o afinidad. La serotonina por sí misma es un agonista de todos los receptores de 5-HT, mientras que los alucinógenos clásicos indólicos psilocibina y *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) activan de manera predominante los Rs5-HT_{1A} como también los tres subtipos de Rs5-HT₂ (56).

El nombre de ergolina deriva del nombre francés ('ergot') de los cornezuelos, hongos del género *Claviceps*. Estos hongos son la fuente principal de alcaloides con esta estructura básica, aunque las ergolinas son también conocidas como metabolitos de varios otros tipos de plantas y hongos (57). Las ergolinas son compuestos que presentan una estructura parcial de triptamina rigidizada por la incorporación de una porción de 2-aminotetralina, donde la función amina se encuentra incorporada en un heterociclo constituyendo el sistema tetracíclico del ácido lisérgico. Las ergolinas comprenden un grupo variado de compuestos con una rica farmacología y con afinidad por muchos tipos de receptores de monoaminas, tanto serotoninérgicos como no serotoninérgicos. No todas las ergolinas son agonistas de 5-HT_{2A} y varias son usadas clínicamente en el tratamiento de migraña, en la enfermedad de Parkinson y en tratamientos obstétricos (58). Ejemplo de un derivado semisintético de ergolina es la *N,N*-dietilamida del ácido lisérgico (LSD) que actúa como agonista del receptor 5-HT_{2A} y de muchos más, siendo por lo tanto un compuesto "promiscuo".

Las 2,5-dimetoxifeniletilaminas con sustituyentes variados en el C4 son generalmente selectivas para los 5-HT_2 pero tienen poca o ninguna selectividad entre los subtipos individuales 5-HT_{2A} , 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} . (59,60). Inicialmente, se creía que las feniletilaminas *N*-sustituidas presentaban baja afinidad en comparación con las feniletilaminas no *N*-sustituidas, ya que los primeros estudios que involucraron *N*-sustitución de feniletilaminas con sustituyentes alquilo simples como metilo, etilo, propilo produjeron compuestos con una significativa disminución de la actividad. Más tarde e inesperadamente se descubrió que la sustitución con *N*-bencilo y específicamente *N*-(2-hidroxi o metoxi)bencilo mejoró en uno o dos órdenes de magnitud la afinidad de unión, la actividad funcional y la activación *in vivo* de los 5-HT_{2A} por feniletilaminas tales como 2C-I (2-(4-yodo-2,5-dimetoxifenil)etilamina) (53,61). Por otra parte extensos estudios de la relación estructura-actividad han sido realizados variando la sustitución en el C4 del anillo aromático de feniletilaminas y fenilpropilaminas psicodélicas. Estos estudios

revelaron que la introducción de sustituyentes en esta posición que contienen dadores de enlaces de hidrógeno tales como, -COOH, -OH y -NH₂ disminuye la afinidad en varios órdenes de magnitud, mientras que sustituyentes no polares tales como, halógenos y grupos alquilo pequeños aumentan la afinidad (62).

Las definiciones del término “alucinógeno” son variadas pero existe consenso en aceptar la definición de Nichols (2004) como compuestos que tienen psicofarmacología similar al LSD y la mescalina y los cuales ejercen sus efectos en el sistema nervioso central por un efecto agonista (o agonista parcial) sobre los Rs5-HT_{2A} (54), lo que excluye los principios activos del cannabis, que actúan sobre otros receptores. Hoy en día hay muchas evidencias que confirman que los efectos alucinógenos de ciertas drogas como el LSD, psilocibina y DOI son mediadas por acción agonística sobre los Rs5-HT_{2A}. Estas conclusiones están basadas principalmente en estudios con animales, donde su conducta fue perturbada por drogas alucinógenas. Los cambios en la actividad conductual se correlacionaron bien con la afinidad y la actividad de estas drogas sobre los Rs5-HT_{2A}. Además, estos rasgos de comportamiento podían ser bloqueados con antagonistas selectivos de Rs5-HT_{2A} (63).

En 1997, el primer estudio clínico con alucinógenos en humanos en casi tres décadas fue realizado por Vollenweider *et al.* Este estudio fue seguido por una serie larga de experimentos con psilocibina en humanos. Uno de estos experimentos mostró que los efectos psicotrópicos característicos de la psilocibina fueron bloqueados por el pretratamiento con la ketanserina, un antagonista selectivo de Rs5-HT_{2A}. Estas observaciones adicionales proporcionan evidencias de que los alucinógenos actúan sobre el R5-HT_{2A} también en humanos (64,65).

Aunque la mayoría de los compuestos alucinógenos son agonistas de Rs5-HT_{2A}, hay excepciones. La 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, ‘ecstasy’) es a menudo

descrita como alucinógeno a pesar de sus efectos subjetivamente muy diferentes, pero MDMA es solamente un agonista débil en 5-HT_{2A} y sus efectos son generalmente atribuidos a la liberación de dopamina, norepinefrina y serotonina en la hendidura sináptica. Otra excepción es la salvinorina A, un diterpeno aislado de la hierba *Salvia divinorum*. La salvinorina A es un agonista selectivo del receptor κ -opioide y está desprovisto de actividad en 5-HT_{2A} y otros receptores y transportadores de monoaminas (66,67).

Por el lado del receptor 5-HT_{2C} , Martin *et al.* estudiaron el fenotipo de un ratón “knockout” (KO) obeso, lo que les permitió evidenciar la importancia del receptor 5-HT_{2C} en el comportamiento alimentario y la atenuación de los efectos anoréxicos de la dexfenfluramina en estas mismas ratas por el uso de antagonistas selectivos del receptor 5-HT_{2C} . El compuesto de prueba RO 60-0175 (figura 10) fue identificado por Martin *et al.* como el primer agonista selectivo por el receptor 5-HT_{2C} . RO 60-0175 logró reducir el consumo de una dieta en ratas entregando evidencia que un agonista ortostérico en el receptor 5-HT_{2C} presenta propiedades anoréxicas (68). Estudios actuales incluyen la lorcaserina como agonista con propiedades anoréxicas. Estos estudios han sido usados en modelos de obesidad, tales como el modelo de dieta de obesidad inducida (DIO) y el modelo de Levin en ratas. En ambos, la lorcaserina logró reducir el consumo de alimentos, masa corporal y contenido graso, luego de un tratamiento de 28 días. La lorcaserina ([1*R*]-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-1*H*-3-benzacepina) es un agonista selectivo por los receptores 5-HT_{2C} que ha producido pérdida de peso dependiendo de la dosis en estudios preclínicos y clínicos. Su estructura se presenta en la figura 10. El valor de EC_{50} de lorcaserina en el receptor 5-HT_{2C} humano es 9 nM, siendo ~19 veces y ~105 veces menor que los valores de EC_{50} en los receptores 5-HT_{2A} (168 nM) y 5-HT_{2B} (943 nM) respectivamente. La lorcaserina a concentraciones menores a 1 μM no tiene actividad funcional en los otros receptores de serotonina. Una mayor selectividad minimiza efectos adversos que se presentan con agonistas

serotoninérgicos no selectivos. La fenfluramina y dexfenfluramina son agonistas de receptores 5-HT_{2C} y actúan como agonistas no específicos de serotonina debido a su efecto dual para liberar serotonina y prevenir su recaptación. Sus metabolitos primarios nordex y norfenfluramina, son potentes agonistas 5-HT_{2B}. Estos agentes, al igual que la pergolida que ejercen actividad agonista en los receptores de serotonina, se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardíaca valvular (69,70).

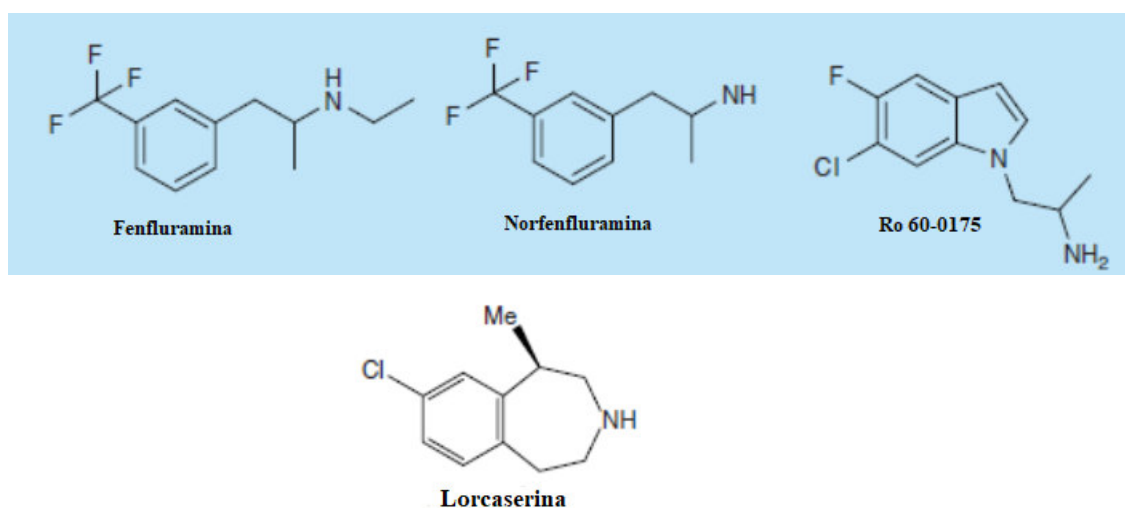


Figura 10: Estructura de algunos ligandos agonistas de receptores 5-HT_{2C}. Ro 60-0175 ligando propuesto por Martin *et al.* 2010 (51,68).

1.5.- Respecto al modo de activación de los receptores 5-HT₂.

La familia de receptores 5-HT₂ estimula la hidrólisis específica de fosfoinosítidos por fosfolipasa C (PI-PLC) como uno de los principales mecanismos de activación de este tipo de receptor. La estimulación de la hidrólisis de fosfoinosítido mediada por los receptores 5-HT_{2A} ha sido bien caracterizada en la corteza cerebral, mientras que la estimulación de la hidrólisis de inositol lipídico mediada por los receptores 5-HT_{2C} ha sido caracterizada en el plexo coroideo (71).

Como se mencionó anteriormente, los receptores 5-HT₂ pertenecen a la superfamilia de receptores (metabotrópicos) asociados a proteínas G. Las proteínas G son heterotrómeros que consisten de tres subunidades: G_α, G_β y G_γ; que están ubicadas al interior de la membrana plasmática, desde donde responden a la activación del GPCR. Las subunidades G_β y G_γ forman un complejo inseparable, conocido como complejo βγ (figura 11). En ausencia de estimulación del receptor la subunidad G_α se une a guanosina difosfato (GDP) y al complejo βγ y permanece disociado del receptor. La unión del ligando al dominio extracelular del GPCR induce un cambio conformacional del dominio intracelular del GPCR, originando el acoplamiento entre el GPCR y el heterotrómero G. Posteriormente la proteína G_α intercambia GDP por guanosina trifosfato (GTP), provocando la disociación del GTP unido y de la subunidad α del complejo βγ y su separación del receptor activado. G_α y βγ activan una cascada de eventos de señalización que finalmente resultan en un cambio de la función celular (figura 12). El proceso finaliza con la hidrólisis de GTP a GDP por G_α (72,73).

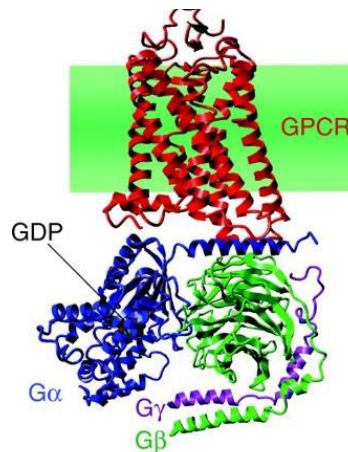


Figura 11: Representación molecular de un GPCR acoplado a un G_{αβγ} basado en la estructura cristalina de rodopsina. Figura de Vilardaga *et al.* 2010 (74).

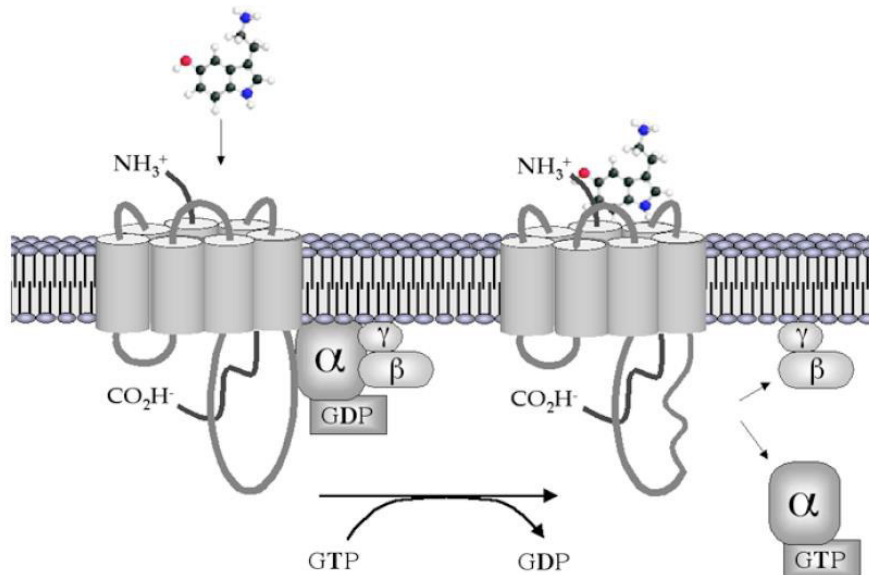


Figura 12: Complejo proteína G heterotrimérica, constituido de las subunidades α , β y γ que en conjunto se asocian al GPCR. En el estado inactivo, la subunidad α se une a GDP. Cuando el ligando se une al receptor, un cambio conformacional es inducido, ocurre el acoplamiento y las subunidades α y β/γ son liberadas. GTP reemplaza a GDP y la subunidad α cambia a la conformación activa. Figura de Nichols *et al.* 2001 (75).

Existen varias familias de G_α que pueden activar diferentes vías o ejercer efectos opuestos en la misma vía (ver tabla 1). Por ejemplo la familia de receptores 5-HT₁ (1A, 1B, 1D, 1E, 1F) y los receptores 5-HT₅ se unen con la familia de proteína $G_{\alpha i/o}$ que inhiben la actividad de adenilato ciclasa (AC), reduciendo los niveles intracelulares de adenosin monofosfato cíclico (cAMP), mientras que la familia $G_{\alpha s}$ se une a los receptores 5-HT₄, 5-HT₆ y 5-HT₇ desencadenando una vía que conduce a la activación de AC y producción de cAMP. Por otra parte la familia de receptores 5-HT₂ (2A, 2B, 2C) se une con las proteínas $G_{\alpha q/11}$ y estimulan la actividad de la fosfolipasa C (PLC) aumentando los niveles de inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) intracelular, diacil glicerol (DAG) y niveles de Ca²⁺ (71,76). Sin embargo $G_{\alpha q}$ puede también indirectamente alterar la producción de cAMP, por disminución de la proteína $G_{\alpha s}$ o por activación de adenilato ciclasa 8 (ADCY8) por la vía PLC/Ca²⁺/calmodulina (77).

Tabla 1: Subtipos de receptores de serotonina en mamíferos, proteínas G acopladas a estos receptores y vía efectora activada. G_i inhibe la adenilato ciclasa, G_s activa la adenilato ciclasa, G_q activa la fosfolipasa C. El receptor 5-HT₃ es ionotrópico. Nichols *et al.* 2001 (75).

Receptor	PROTEÍNA G	EFECTOR
5-HT _{1A}	G_i/G_o	Inhibición de adenilato ciclasa
5-HT _{1B}	G_i	"
5-HT _{1D}	G_i	"
5-HT _{1E}	G_i	"
5-HT _{2A}	G_q	Activación de fosfolipasa C
5-HT _{2B}	G_q	"
5-HT _{2C}	G_q	"
5-HT ₃	-	Ionotrópico, canal iónico cerrado por ligando
5-HT ₄	G_s	Activación de adenilato ciclasa
5-HT _{5A}	G_i	Inhibición de adenilato ciclasa
5-HT _{5B}	?	?
5-HT ₆	G_s	Activación de adenilato ciclasa
5-HT ₇	G_s	Activación de adenilato ciclasa

El mecanismo de activación de la familia de proteínas $G_{\alpha q/11}$ se basa en la activación de la fosfolipasa C, la cual realiza la hidrólisis de fosfoinosítidos (fosfatidilinositol 4,5-bifosfato), resultando dos compuestos: el diacilglicerol (DAG) y el inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃). El DAG se mantiene unido a la membrana plasmática, mientras que el IP₃ es liberado al citoplasma. El IP₃ difunde y se une a receptores específicos de inositol trifosfato, que corresponden a canales de calcio ubicados en el retículo endoplasmático, los que permiten el paso del calcio desde el interior del retículo hasta el citosol. Como consecuencia se obtiene un aumento en la concentración intracelular de calcio que da inicio a una cascada de cambios y actividades intracelulares (figura 13). Por otra parte la subunidad dimérica $G_{\beta\gamma}$ puede interactuar con una variedad de efectores enzimáticos dentro de la célula, como su

acción en el cierre de canales iónicos, regulación de isoformas particulares de adenil ciclasa, fosfolipasa C e isoformas de fosfoinositido-3-quinasa (78,79).

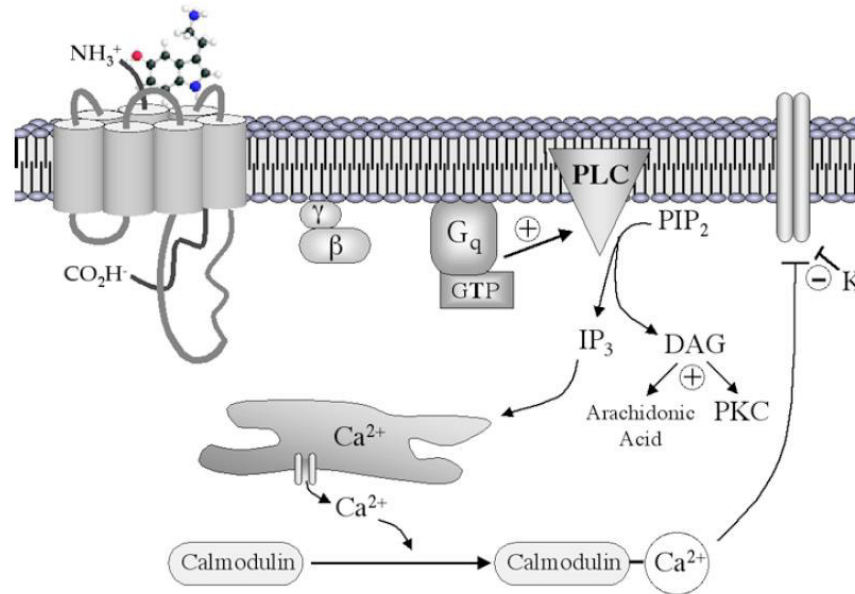


Figura 13: El receptor 5-HT₂ se acopla a G_q. Tras la activación, G_q induce a la fosfolipasa C a hidrolizar a PIP₂ a IP₃ y DAG. IP₃ conduce a la liberación de calcio intracelular mientras que DAG conduce a la activación de PKC (proteína quinasa C) y a la formación de ácido araquidónico. Un aumento en el calcio intracelular activa la calmodulina, que cierra los canales de potasio. Figura de Nichols *et al.* 2001 (75).

Por otra parte, la activación de los receptores 5-HT_{2B} estimula la fosfolipasa C y fosfolipasa A₂, lo que incrementa los niveles de calcio intracelular. En los fibroblastos y células del músculo liso, el resultado de la activación de estos receptores es la mitosis y secreción de citocinas inflamatorias y componentes de la matriz extracelular (ECM). Los receptores 5-HT_{2B} juegan un rol clave al permitir que estas células mantengan la homeostasis estructural de los tejidos que las componen (ejemplo, miocardio, válvulas cardíacas y vasos sanguíneos). La sobreexpresión de los receptores 5-HT_{2B} en corazones de ratones transgénicos da como resultado hipertrofia cardíaca y disminución de la función ventricular. Del mismo modo, se ha demostrado que la delección genética de los receptores 5-HT_{2B} conduce a la dilatación ventricular y al desarrollo cardíaco incompleto (80,81,82).

1.6.- Evidencias de ligandos afines con receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y estudios de modelos de receptores 5-HT_{2A}.

Uno de los precursores en los estudios de derivados *N*-bencilados de feniletilaminas y 5-metoxitriptaminas es el grupo de Glennon *et al.* (83) los cuales realizaron un estudio comparativo de estas dos familias y midieron su afinidad tanto en los receptores 5-HT_{2A} como en 5-HT_{2C}. Como conclusiones de este estudio, determinaron que los derivados en general presentaron más afinidad por el receptor 5-HT_{2A} y que la sustitución más favorable resultó ser 4'-Br (“*para*” en el bencilo) con un K_i en el derivado de triptamina < 1 nM y con una selectividad (por afinidad) de más de 100 veces por 5-HT_{2A}. La estructura del ligando que presentó mayor afinidad se presenta en la figura 14. Actualmente esta conclusión ha perdido su validez, ya que en esta tesis se comprueba que la sustitución “*para*” no es favorable en términos de afinidad en comparación a la sustitución “*orto*” y “*meta*”.

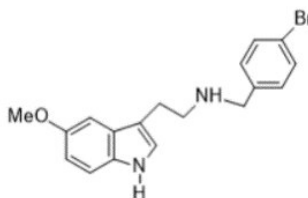


Figura 14: Derivado *N*-bencilado de 5-metoxitriptamina sustituido en C4' que presentó la mayor afinidad en 5-HT_{2A} (Glennon *et al.*, 1994).

Heim *et al.* (53) sintetizaron una serie acotada de derivados *N*-bencilados de triptamina sustituidos en posición C2' por grupos aceptores de puentes de hidrógeno (OH, OMe). Se midió su actividad en los receptores 5-HT_{2A} en arteria caudal de rata. Los derivados sintetizados resultaron ser agonistas parciales en relación al agonista endógeno serotonina y se observó que los derivados que poseen sustitución 5-OMe en el anillo indólico presentaron actividad similar a la serotonina (pEC₅₀ 7.00) en el receptor 5-HT_{2A}.

Hansen (84,85) sintetizó una extensa serie de derivados de 4-bromo-2,5-dimetoxifeniletilaminas *N*-sustituidas con el fin de medir sus afinidades por los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y de este modo tener claridad acerca de cuales son los patrones estructurales responsables de las variaciones de afinidad y selectividad por estos receptores. Se concluyó que al cambiar el grupo *N*-bencilo por un grupo derivado de piridina la afinidad disminuye considerablemente, ya que la participación de un grupo rico en electrones como es el caso del anillo bencílico es siempre primordial para la unión con el receptor. Además se estudió la sustitución por grupos benzofurano y benzotiofeno, observándose un mantenimiento de la afinidad por ambos subtipos de receptor respecto al derivado patrón evaluado y se analizó las variaciones de sustituyentes en la posición 2 de los grupos bencílicos, primordial para el aumento de afinidad por unión de puente de hidrógeno. A pesar de este estudio aún no se cuenta con la información justa para establecer una relación estructura-afinidad concreta a partir de los ensayos de “binding”.

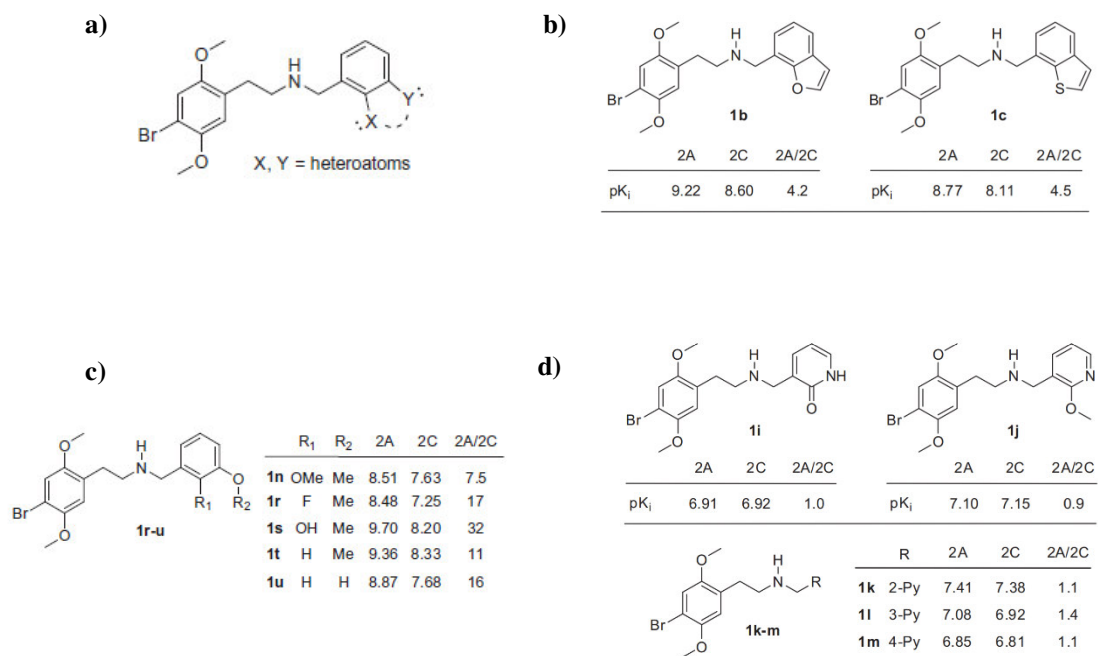


Figura 15: Estructura de diversos ligandos derivados de 2,5-dimetoxifeniletilaminas sintetizadas por Hansen y datos de su p*K*_i y selectividad por receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}.

a) ligando objetivo b) ligandos derivados de benzofurano y benzotiofeno c) ligandos 2,3-*N*-bencil sustituidos d) ligandos derivados de piridina (Figura de Hansen, 2010 y Hansen *et al.*, 2015).

En otro estudio realizado por Hansen *et al.* (84,86) en el cual se analizó la afinidad, actividad y selectividad de una serie de derivados de *N*-bencil-2,5-dimetoxifeniletamina (ver figura 16) por Rs5-HT_{2A} y Rs5-HT_{2C} destacó por sobre otras la sustitución 2,3-metilendioxi en la parte *N*-bencilo, debido a que generó un aumento general de la selectividad en la unión a los Rs5-HT_{2A} con la mayoría de los sustituyentes introducidos en la posición 4 de la porción de feniletamina, como se observa en la figura 17. La mayoría de los compuestos presentaron afinidades en el rango nanomolar con algunos compuestos presentando afinidades subnanomolares (pK_i mayores a 9) por el receptor 5-HT_{2A}.

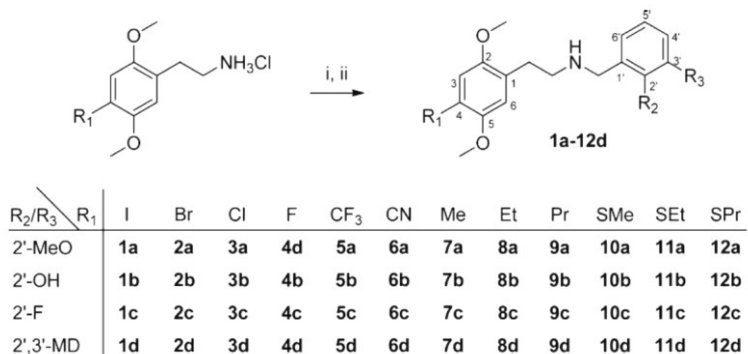


Figura 16: *N*-bencil 2,5-dimetoxifeniletaminas sintetizadas por Hansen (condiciones de reacción: i) aldehído, etanol, temperatura ambiente ii) NaBH₄, etanol, temperatura ambiente) (Figura de Hansen *et al.* 2014 y Hansen 2010).

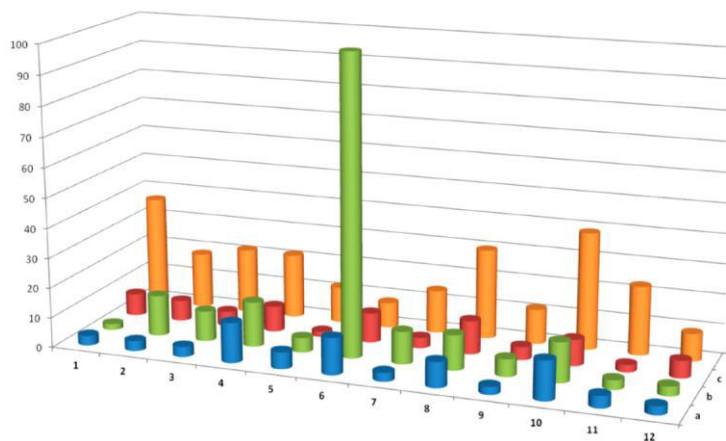


Figura 17: Gráfica resultante de los estudios realizados por Hansen *et al.* que indica las selectividades 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}, basadas en afinidades de unión. Los productos sintetizados son clasificados por colores de acuerdo a la sustitución que presentan en la parte *N*-bencilo. Celeste: 2-OMe, verde: 2-OH, rojo: 2-F, naranja: 2,3-metilendioxi. Se observa que las selectividades mayores corresponden casi siempre a las *N*-bencil-2,5-dimetoxifeniletaminas sustituidas en la parte *N*-bencilo por el grupo 2,3-metilendioxi (Figura de Hansen *et al.* 2014 y 2010).

Nichols *et al.* (87) realizaron un estudio comparativo entre derivados de 5-metoxitriptamina y derivados de 4-yodo-2,5-dimetoxifeniletamina (ver figura 18), dando una mayor importancia al comportamiento de la sustitución “meta” en el grupo bencilo. En general los derivados mostraron alta afinidad por los subtipos de receptores 5-HT₂. La sustitución en posición “para” conllevó a una disminución de la afinidad, mientras la sustitución en “orto” y “meta” a un aumento en la afinidad. Respecto a la selectividad en función de los receptores h5-HT_{2A} v/s h5-HT_{2C}, el derivado de triptamina más selectivo fue el **5j** con una selectividad de 44 veces. En este estudio no se observó una correlación general entre afinidad y actividad funcional de los compuestos testeados. Varios de los derivados de triptamina fueron potentes funcionalmente en las pruebas de liberación de calcio, presentando valores de EC₅₀ de 7.6 a 63 nM. Por otra parte los derivados de 5-metoxitriptamina resultaron ser poco potentes en las pruebas *in vivo* de comportamiento con ratas, siendo sus dosis efectivas de 3-30 mg/kg en comparación a otras drogas alucinógenas que presentan alta afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, como los son *R*-(-)-2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina (*R*-DOB), 2,5-dimetoxi-4-propiltiofeniletamina (2-C-T-7),

psilocina y 5-MeO-*N,N*-diisopropiltriptamina (5-MeO-DIPT), las cuales estimulan sacudidas de cabeza en las ratas a dosis de ≤ 1 mg/kg, un comportamiento ampliamente considerado como indicativo de actividad psicodélica en humanos.

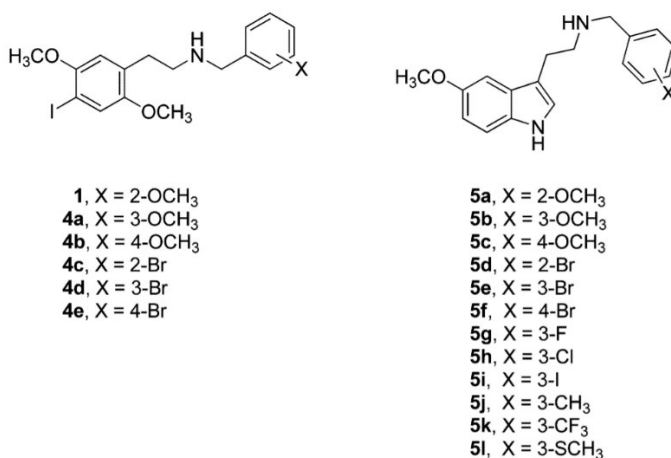


Figura 18: Estructura de diversos ligandos derivados de 4-yodo-2,5-dimetoxifeniletilamina y 5-metoxitriptamina, ambas *N*-benciladas sintetizadas por Nichols *et al.* (Figura de Nichols *et al.* 2015).

Un estudio realizado por Braden *et al.* (88) fue el primero que permitió examinar las bases moleculares de la alta afinidad y potencia de las *N*-bencil feniletilaminas como agonistas de los receptores 5-HT_{2A}. Este estudiante de Nichols logró comprobar la importancia de la parte bencílica en el aumento de la afinidad, observando aumentos de hasta más de 300 veces en comparación a homólogos *N*-alquilados simples. También apreciaron el aumento de la selectividad para los receptores 5-HT_{2A} versus 5-HT_{2C} y 5-HT_{1A}. A partir de estudios virtuales de ‘docking’ de estos compuestos en un modelo por homología del receptor 5-HT_{2A} humano se pudo establecer que la parte *N*-bencilo debería estar interactuando con Phe339^(6.51), mientras que la porción feniletilamina estaría interactuando con el residuo Phe340^(6.52), como se observa en la figura 19. Para comprobar la real participación de estos residuos aminoacídicos, decidieron realizar experimentos de mutaciones, determinando las propiedades de los receptores h5-HT_{2A} con las mutaciones F339^(6.51)L y F340^(6.52)L. Producto de las mutaciones realizadas se observó efectos

perjudiciales sobre la afinidad, potencia y actividad intrínseca para todos los derivados *N*-bencilados, mientras que las de la mayoría de las feniletilaminas sin sustituir fueron afectadas débilmente. En concordancia con otros estudios publicados con compuestos carentes del grupo bencilo, la mutación F340^(6.52)L afectó perjudicialmente la afinidad, potencia y actividad intrínseca de casi todos los compuestos probados. La importancia de este estudio es que es uno de los primeros en identificar un desconocido rol para el residuo 6.51 en la activación de un receptor de serotonina acoplado a proteína G.

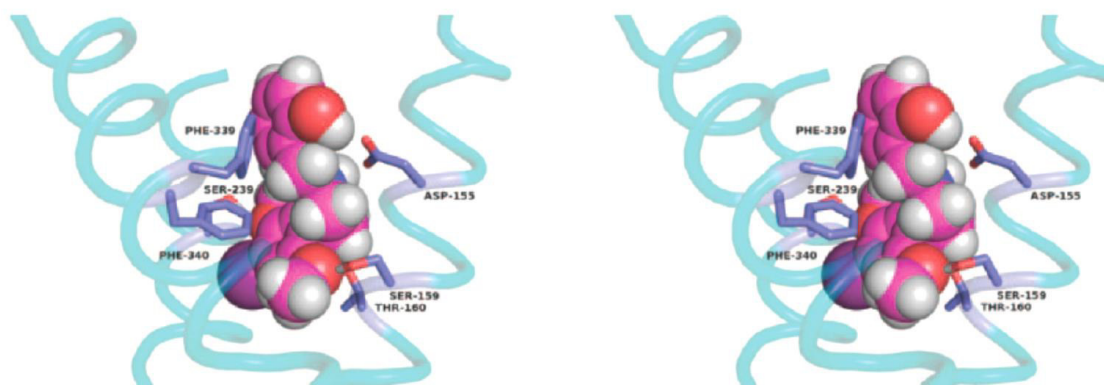


Figura 19: Experimentos virtuales de ‘docking’ con 25I-NBOH en el receptor h5-HT_{2A} muestran las interacciones π - π entre la mitad *N*-bencilo y F339 y la porción arilo de la feniletilamina y F340 (Figura de Braden *et al.*, 2006).

En su tesis doctoral R. Heim (53), obtuvo una serie de más de 60 compuestos agonistas de receptores 5-HT_{2A} y probó su potencia agonística (pEC_{50}) y actividad intrínseca (E_{max}) en arteria caudal de ratas. Los diferentes ligandos analizados mostraron una alta variabilidad de pEC_{50} desde 4 a 10 (6 órdenes de magnitud) y de E_{max} desde 15 a 71%. También comprobó que la sustitución en estos fragmentos por grupos metoxilo es un importante contribuyente al aumento de la potencia producto de alguna interacción polar ente el oxígeno del metoxilo con el receptor. Por otra parte la sustitución con átomos de halógenos aumentó considerablemente tanto la potencia como la actividad de las 2,5-dimetoxifeniletilaminas. El análisis de la parte

bencílica indicó que aumenta la potencia y actividad, aumentando en más de una unidad de pEC_{50} en $5-HT_{2A}$ con respecto a su análogo NH_2 . A través de ensayos *in silico*, M. E. Silva (89) logró establecer que las estructuras fenilo en las feniletilaminas e indolilo en los derivados de triptamina son vitales aportes al aumento de la potencia.

Los ensayos virtuales de ‘docking’ realizados por Silva indicaron que la mitad ariletilamina interactúa con tres sitios: (1) Asp155^{3.32} formando un puente salino con la amina protonada, (2) interacciones hidrofóbicas con Phe243^{5.47}, Phe244^{5.48} y Phe340^{6.52} y (3) formación de puentes de hidrógeno con residuos de serina y treonina (Ser159^{3.36}, Thr160^{3.37}, Ser239^{5.43}) como posibles aceptores o dadores. Lo más importante de este estudio es haber propuesto el papel del grupo oxigenado en 2’ del bencilo (OH o OMe), que puede establecer un puente de hidrógeno con el residuo polar Tyr370^{7.43}.

Basándose en el estudio realizado por Braden *et al.* con agonistas superpotentes de receptores $5-HT_{2A}$ de serotonina, Juncosa *et al.* (28), a partir de la flexibilidad que presentaron los ligandos estudiados, decidieron embarcarse en un programa de diseño de análogos rígidos en un intento por identificar su conformación de unión activa, con la hipótesis que estas deberían ser convenientes para refinar un modelo por homología del receptor $5-HT_{2A}$. Los ensayos farmacológicos indicaron que ninguno de los compuestos rígidos propuestos presentó una potencia notable. Es más, comparados con la *N*-bencil 4-Br-2,5-dimetoxifeniletilamina (K_i 0.19 nM) ninguno mostró una alta afinidad por los receptores $5-HT_{2A}$. Sin embargo, lograron identificar un análogo rígido derivado de la *N*-bencil-4-Br-2,5-dimetoxifeniletilamina que presentó un K_i de 2.5 nM y resultó ser 24 veces más selectivo por $5-HT_{2A}$ que $5-HT_{2C}$. Este derivado se presenta en la figura 20.

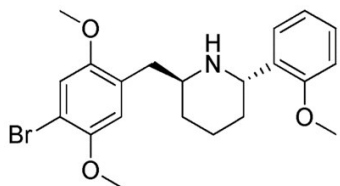


Figura 20: Análogo rígido derivado de la *N*-bencil-4-Br-2,5-dimetoxifeniletamina que presentó la mayor afinidad en 5-HT_{2A} (Figura de Juncosa *et al.*, 2013).

En base a los antecedentes expuestos se propone la siguiente hipótesis:

1.7.- Hipótesis:

La introducción de átomos de halógeno en la contraparte bencílica de los derivados de *N*-benciltriptaminas y el estudio de la afinidad de estos compuestos por receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} permitirá explorar la eventual participación de puentes de halógeno en las interacciones droga-receptor de esta región de las moléculas.

1.8- Objetivos:

1.8.1.- Objetivo General:

- Establecer cuáles son las principales interacciones que puedan establecerse entre los derivados de *N*-benciltriptamina, *N*-bencil-5-metoxitriptamina y los modelos de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}.

1.8.2.- Objetivos Específicos:

- Obtener derivados halogenados en el grupo bencilo de *N*-benciltriptaminas y *N*-bencil-5-metoxitriptaminas (por analogía con los derivados “superpotentes” de feniletilaminas).
- Obtener información sobre las afinidades y actividades de estos ligandos por los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}.
- Determinar las estructuras electrónicas y conformacionales de las familias de los compuestos sintetizados.
- Analizar los distintos tipos de interacciones que pueden establecerse entre el receptor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} y los ligandos halogenados y no halogenados mediante ensayos *in silico*, usando modelamiento molecular.
- Interpretar los resultados experimentales y computacionales con especial atención a la posible formación de puentes de halógeno.

2.- Metodología

2.1.- Reactivos utilizados.

Triptaminas.

Parte de la triptamina utilizada fue una gentil donación del Prof. Michel Leboeuf, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de París XI, Châtenay-Malabry, Francia, purificada antes de su uso mediante destilación por presión reducida utilizando un equipo de destilación de bola a bola (Kugelrohr). También se utilizó triptamina para síntesis comprada en Merck. La 5-metoxitriptamina fue adquirida de *AK Scientific, Inc.*

Benzaldehidos sustituidos.

Inicialmente se trabajó con un set comercial de benzaldehídos sustituidos con halógenos o grupos hidroxilo, metilo y/o metoxilo, que fueron utilizados sin purificación ulterior, obtenidos comercialmente en su mayoría de Sigma Aldrich y *AK Scientific, Inc.* Por otra parte se prepararon algunos benzaldehídos sustituidos de obtención relativamente sencilla.

Solventes utilizados.

Los solventes (metanol, isopropanol, etanol, dietil éter, acetona, dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, hexano y acetato de etilo) utilizados en cada una de las síntesis, fueron comprados a Merck Chile, calidad p.a. (Emparta®) y Sigma Aldrich.

Cada uno de los derivados sintetizados fue caracterizado. Los espectros de RMN ^1H , de cada uno de los productos obtenidos se registraron en CDCl_3 y $\text{DMSO}-d_6$ en un

equipo Bruker Avance 400, de la Facultad de Química de la Pontificia Universidad Católica de Chile, utilizando tetrametilsilano o la señal residual del solvente como estándar interno. Se registraron los puntos de fusión, los que fueron medidos con un equipo Stuart SMP 10. Todas las síntesis fueron controladas por cromatografía en capa fina (TLC) en gel de sílice GF₂₅₄ de Merck Chile. Para la purificación de las bases libres se utilizó destilación por presión reducida en un equipo de destilación de bola a bola (Kugelrohr).

2.2.- Obtención de precursores bromados.

La preparación de los aldehídos bromados derivados del 2-hidroxibenzaldehído se efectuó mediante halogenación directa. Se realizaron modificaciones al método reportado en literatura (90), variando las condiciones de reacción como temperatura, tiempo de reacción y las proporciones de los reaccionantes, con el fin de encontrar las condiciones experimentales más eficientes para la obtención de estos compuestos. Los procedimientos empleados se describen a continuación. Los datos de los espectros de RMN de ¹H y puntos de fusión experimentales se encuentran en la sección anexo.

2.3- Método de aminación reductiva.

El método general utilizado para la síntesis de los derivados *N*-bencilados de triptaminas fue la aminación reductiva con formación de imina *in situ* en metanol, utilizando como agente reductor borohidruro de sodio. Al ser este un reductor moderado no es necesario realizar el previo aislamiento de la imina (91). Una vez completada la formación de la imina, lo que ocurre a lo más en pocas horas, se lleva a cabo la reducción adicionando un exceso de borohidruro a la solución de imina. No se realiza todo en un paso por el riesgo que hay de reducción del aldehído a alcohol primario. También el uso de un reductor moderado lo hace más selectivo, evitando el

peligro de deshalogenación o reducción de grupos nitro de la parte bencílica, como si ocurriría con el uso de sistemas reductores más enérgicos. Este método en general, resultó muy conveniente respecto a la formación de la imina según lo observado al realizar el monitoreo a través de cromatografía en capa fina, que muestra una reacción cuantitativa.

2.4.- Ensayos biológicos de competencia de radioligandos y pruebas funcionales de movilización de calcio.

Una vez sintetizados los diversos derivados *N*-bencilados de triptamina como de 5-metoxitriptamina (sales) se ensayó su afinidad por los receptores 5-HT₂ humanos, a través del método de competencia de radioligandos y su potencia y eficacia a través del método de movilización de calcio. Estos análisis fueron realizados en el centro de investigación CiMUS, de la Universidad de Santiago de Compostela. Los procedimientos utilizados se muestran detallados en la sección experimental. Durante los primeros meses del año 2017 se realizó una estadía en el centro de investigación CiMUS, con la finalidad de realizar las pruebas funcionales de movilización de calcio y aprender detalladamente la metodología de medición de afinidad y de los ensayos funcionales. A continuación se hace una descripción general de los métodos utilizados.

Conocer la concentración a la que un compuesto ejerce un efecto determinado sobre un sistema biológico es muy necesario, ya que es la “potencia” un parámetro vital para poder caracterizar y clasificar un ligando frente a un receptor específico. La potencia a su vez está relacionada con la fuerza o afinidad con la que un ligando se une a un receptor, aunque no necesariamente debe ser una relación directa. Matemáticamente la “afinidad” de un ligando por un receptor ha sido definida como una constante de disociación (K_d), valor que equivale a la constante de equilibrio (K) del sistema receptor/ligando cuando se aplica la ley de acción de masas. A partir de

esto se infiere que K_d es por lo tanto equivalente a la relación de las concentraciones de ligando libre (disociación) $k_{disociación}$ y ligando unido (asociación) $k_{asociación}$.

$$K_d = \frac{[receptor] \times [ligando]}{[complejo receptor - ligando]} = \frac{k_{disociación}}{k_{asociación}}$$

Mientras más bajos sean los valores de K_d , más alta es la afinidad. Los neurotransmisores generalmente presentan afinidades por los receptores acoplados a proteína G del orden nanomolar. Los valores de K_d son determinados experimentalmente mediante experimentos de saturación (experimentos de Scatchard), en los cuales se incuban cantidades variables del ligando radiomarcado con el receptor y se mide la radioactividad de lo que queda unido al receptor. Este método es muy costoso, debido al uso excesivo de ligando radiomarcado. Por lo tanto lo que se usa generalmente es un método indirecto para determinar la afinidad, conocido como “ensayo de competencia”. En estos una cantidad de receptor es incubado con una cantidad constante pequeña de radioligando de afinidad perfectamente conocida y con concentraciones variables del ligando de prueba. Lo que ocurrirá es que tanto el radioligando como el ligando de prueba compiten por unirse al receptor (“binding”), dependiendo de las afinidades y su concentración. Una vez finalizado el periodo de incubación, los receptores son separados de la solución por filtración y se mide la radioactividad de lo que queda unido al receptor. Posteriormente la radioactividad medida (cpm, cuentas por minuto) es graficada versus la concentración logarítmica de los ligandos evaluados, resultando una curva sigmoideal como se observa en la figura 21. De esta curva la concentración a la cual se produce la mitad de la inhibición máxima (IC_{50}) es determinada y la afinidad de unión K_i de los ligandos analizados es calculada utilizando la ecuación de Cheng y Prusoff. Bajo condiciones ideales la K_i determinada en ensayos de competición es igual a la K_d determinada en ensayos de saturación y ambos valores pueden ser usados como una medida de la afinidad (92,93).

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[\text{radioligando}]}{K_d(\text{radioligando})}}$$

ecuación de Cheng y Prusoff

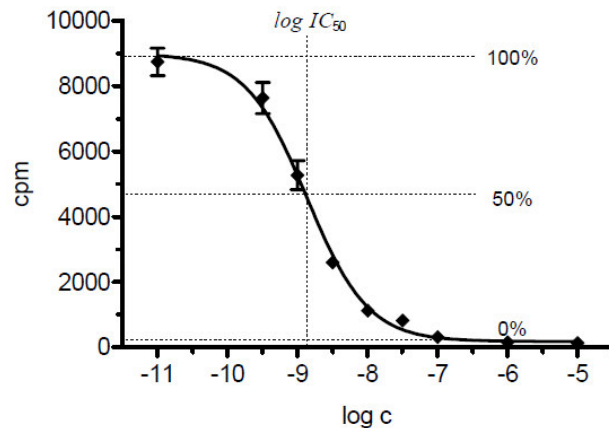


Figura 21: Curva de “binding” típica resultante de un ensayo de competencia.

Luego de los ensayos de afinidad es necesario realizar ensayos de actividad que permitirán determinar si un ligando es capaz de activar el receptor. Para determinar si un ligando actúa como un agonista, agonista parcial o un antagonista, se debe medir la respuesta de las células vivas a la unión del ligando. La capacidad para producir la respuesta fisio-farmacológica después de la fijación o unión del ligando se expresa como eficacia o actividad intrínseca. Los ligandos que se unen al receptor pueden clasificarse de acuerdo a su eficacia en (94):

Ligando agonista: es aquél que posee afinidad y eficacia.

Ligando antagonista: dotado de afinidad pero no de eficacia.

Agonista parcial: Posee afinidad y cierta eficacia, menor que la de un agonista de referencia.

Agonista inverso: Tiene afinidad y eficacia, pero el efecto que produce es inverso al del agonista.

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) constituyen la familia más grande de proteínas integrales de membrana. Los GPCRs como se mencionó anteriormente, son activados por dos vías principalmente, a través de $G_{s/i}$ proteína-G/cAMP (adenosin monofosfato cíclico) y G_q proteína-G/calcio que regulan una variedad de funciones celulares. La activación de los receptores acoplados a proteína G_q puede ser monitoreada a través de la medición del incremento de calcio intracelular con colorantes fluorescentes. Se mide la concentración de calcio intracelular, debido a que el aumento citosólico de calcio es uno de los productos detectables de la cadena de activación de los receptores de serotonina 5-HT₂ (95,96,97).

Para los GPCRs activados por la vía G_q la unión de un agonista resulta en un incremento en el calcio intracelular. En células en reposo la concentración citosólica de calcio es mucho más baja (~100-200 nM aproximadamente) que en el medio extracelular, donde es de ~2 mM aproximadamente. Cuando las células son excitadas por la activación de los GPCRs, la concentración de calcio intracelular puede rápidamente incrementar a ~100 μ M. Los bajos niveles de calcio intracelular basal y el rápido incremento de calcio citosólico por activación del receptor requieren el uso de ligandos de calcio fluorescentes para medir el cambio transitorio de la concentración de calcio citosólico. Debido a que la respuesta del calcio es rápida y transitoria, son necesarios equipos que realicen mediciones cinéticas (98).

El colorante utilizado en estos ensayos es Fura-2 (ver figura 22), el cual tiene alta afinidad por calcio y experimenta excitación a diferentes longitudes de onda dependiendo de si se encuentra unido a calcio o no. Tiene una emisión característica a una longitud de onda de 510 nm. En presencia de calcio el peak de excitación de Fura-2 es 340 nm, mientras que en ausencia de calcio es a 380 nm. La relación de las emisiones de fluorescencia excitada a 340 nm y 380 nm es utilizada para cuantificar el incremento de la concentración de calcio citosólica. El colorante se

presenta en la forma acetoximetil éster, ya que de este modo le es más fácil atravesar la membrana celular y es hidrolizada una vez ingresado al citoplasma (99,100).

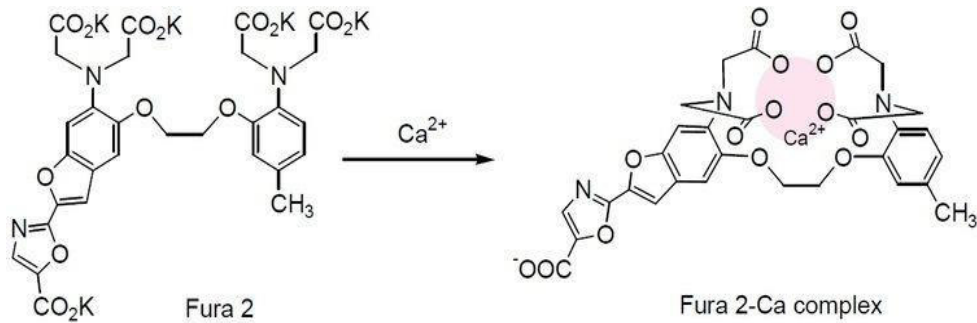


Figura 22: Estructura del colorante Fluorescente Fura-2 y modo de quelación con el ión Ca⁺².

Una vez realizado el ensayo funcional, lo que se grafica es la relación de fluorescencia a 340 nm/380 nm versus el logaritmo de la concentración del ligando. Obtenida la curva dosis respuesta, se extrae de ésta el valor de EC₅₀ (concentración a la cual se ejerce el 50% del efecto máximo). Posteriormente los datos de fluorescencia son normalizados en escala porcentual usando como referencia la relación de fluorescencia del agonista endógeno serotonina, obteniendo de este modo una escala común que permitirá comparar cada uno de los ligandos respecto a la respuesta de la serotonina como se muestra en la figura 23 y poder clasificarlos de acuerdo a su función como agonista parcial (% de eficacia menores a 90), agonista completo (% de eficacia superiores a 90) o antagonista (no presenta eficacia).

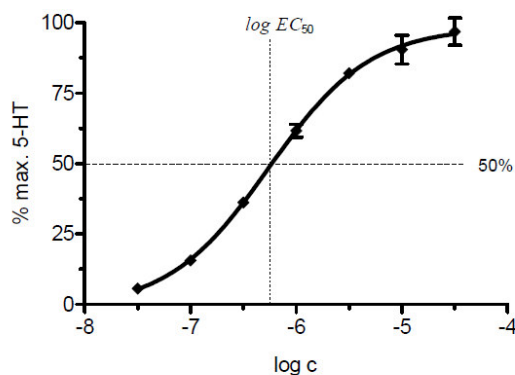


Figura 23: Curva típica dosis-respuesta. El valor de EC_{50} es utilizado como medición de potencia en ensayos funcionales.

2.5.-Modelación de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} y estudios de acoplamiento molecular (Docking).

Para generar los modelos de los receptores, se eligió una plantilla molde, la cual debía cumplir como requisitos tener una resolución alta, en lo posible menor a 2.7 Å y alta homología en el sitio de unión. Luego se alinearon las secuencias aminoacídicas del receptor objetivo y el receptor molde, para finalmente obtener el modelo del receptor deseado. Los modelos tridimensionales de los receptores de serotonina de los subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, fueron generados por homología, utilizando en primera instancia como plantilla la estructura cristalina tridimensional del receptor β_2 adrenérgico en su forma activa cuya resolución es de 3.20 Å. Se eligió esta estructura cristalina, debido a que es la estructura más adecuada para compuestos agonistas serotoninérgicos, cuya actividad es medida experimentalmente por vía de liberación de calcio (FLIPR). También se encontraba en la base de datos la estructura cristalizada del receptor 5-HT_{2B} (101), pero no se utilizó debido a que la vía de activación era mediante vía β arrestina y experimentalmente no se midió esta vía. La estructura cristalina del receptor β_2 adrenérgico había sido publicada en *Protein Data Bank* (www.rcsb.org/pdb) por Rasmussen *et al.* (código PDB: 3SN6) (102). Posteriormente Peng *et al.* lograron

cristalizar el receptor 5-HT_{2C} tanto en conformación activa (el agonista ergotamina unido a 5-HT_{2C}), como en conformación inactiva (el agonista inverso ritanserina unido a 5-HT_{2C}). Se realizaron modelos actualizados de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, utilizando como plantilla la estructura cristalina tridimensional del receptor 5-HT_{2C} en su forma activa cuya resolución es de 3.0 Å. La estructura cristalina del receptor 5-HT_{2C} fue publicada en *Protein Data Bank* (www.rcsb.org/pdb) por Peng *et al.* (código PDB: 6BQG) (103). Se realizó la actualización de los modelos, ya que la estructura cristalina del receptor 5-HT_{2C} como plantilla estructural es más adecuada que la estructura cristalina del receptor β₂ adrenérgico en términos de identidad (62%), mayor que la identidad de la estructura cristalina del receptor β₂ adrenérgico (30%). De todos modos la identidad en el sitio de unión es superior a un 80%, entonces las variaciones observadas en el sitio de unión entre ambos modelos son mínimas (47). Las figuras de los receptores y sus diferencias se presentan detalladamente en la sección anexo.

Una vez obtenidos los modelos de los receptores se construyeron los de los ligandos. A cada una de las moléculas se les realizó una optimización geométrica para obtener su conformación de más baja energía, considerando que todas las estructuras se encontrarían *N*-protonadas bajo condiciones fisiológicas. Finalmente se realizaron los estudios de acoplamiento. Los procedimientos utilizados se muestran detallados en la sección experimental.

3.- Resultados y Discusión.

3.1.- Síntesis.

Se obtuvieron 36 *N*-benciltriptaminas con diversos sustituyentes en el grupo bencilo, no descritas anteriormente en la literatura. Además, para fines de comparación, se prepararon dos *N*-bencil-5-metoxitriptaminas nuevas, más tres *N*-bencil-5-metoxitriptaminas que fueron descritas por Nichols *et al.* (87) cuando este trabajo de tesis ya estaba iniciado y dos *N*-bencil-5-metoxitriptaminas descritas en estudios anteriores por Glennon *et al.* (104). Estos derivados se presentan en la tabla 2, con sus respectivos valores de afinidad por los receptores evaluados.

Respecto a las síntesis de los derivados *N*-bencilados de triptamina y 5-metoxitriptamina, cabe mencionar que los rendimientos de formación de imina y su reducción a la base libre son muy altos, mayores que 90%. La elección de un agente reductor adecuado es un aspecto preponderante a la hora de llevar a cabo las aminaciones, ya que agentes muy suaves como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio no reducen la imina en forma estequiométrica, siendo necesario un gran exceso del agente reductor. Por el contrario, reductores fuertes como hidrógeno molecular catalizado por metales, o hidruro de aluminio y litio, provocan deshalogenaciones o la reducción de otros sustituyentes que puedan estar presentes (91,105). En la formación de la sal correspondiente la pérdida previa de masa de base libre es inevitable, ya sea por control del pH de la solución (específicamente cuando hay presentes grupos fenólicos), por temas de solubilidad de la misma y de la sal y modo de purificación. Se debe tener precaución al momento de elegir un solvente adecuado que sea capaz de disolver la base, usando el mínimo volumen posible y en el cual la solubilidad de la sal sea mínima. Con este fin, generalmente se agregó dietil éter una vez agregado el ácido para bajar la polaridad de la solución. Para la transformación a clorhidratos el 2-propanol resultó adecuado,

pero para compuestos que poseen hidroxilos libres en el anillo aromático se obtuvieron mejores resultados con solventes menos polares como acetona o mezclas de acetona – cloroformo. Un punto importante mencionado anteriormente relativo a los compuestos con grupos hidroxilos libres es el pH, ya que los compuestos fenólicos fácilmente pasan a su forma fenoxi por aumentos leves de la basicidad del medio, lo que conlleva también a disminuciones del rendimiento general, al aumentar la solubilidad de los productos en medios polares.

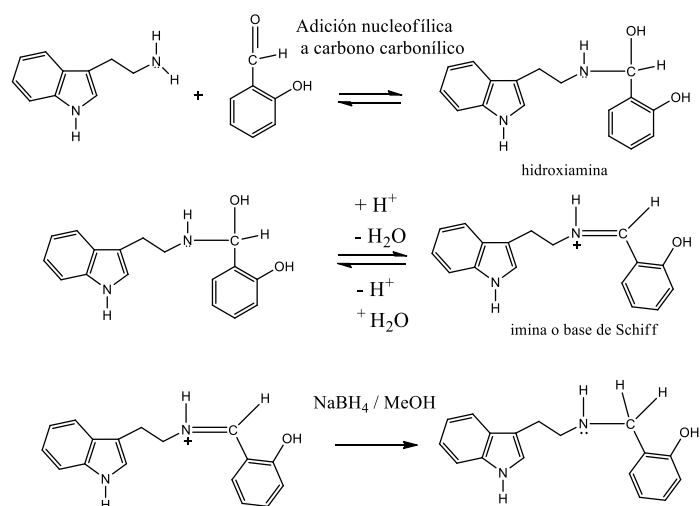


Figura 24: Esquema del método de aminación reductiva.

Respecto a la pureza de las sales de los compuestos *N*-bencilados obtenidos, se midió el punto de fusión por triplicado y el rango de temperaturas obtenido fue mínimo para cada compuesto, reflejando la ausencia o baja cantidad de impurezas. Esto se corroboró de forma más cuantitativa comparando la integración de las señales tanto del compuesto deseado como residuales en espectros de RMN ^1H con altas relaciones señal/ruido. En algunos de estos se observaron señales mínimas, correspondientes en su mayoría a solventes utilizados, pero en general se pudo asegurar la ausencia de cantidades mayores que 2 moles por ciento de precursores u otros compuestos relacionados.

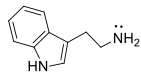
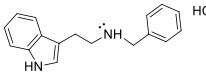
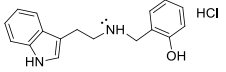
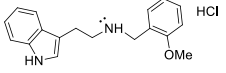
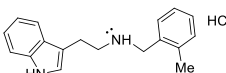
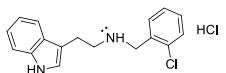
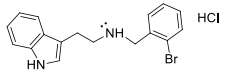
Respecto a las caracterizaciones de los derivados por RMN, se pueden distinguir por una parte las señales prácticamente invariantes de la parte correspondiente a la triptamina o la 5-metoxitriptamina (anillo indólico), las cuales fueron asignadas comparándolas con los patrones correspondientes y por otra las señales de la parte bencílica de los productos. Las señales del anillo indólico y las del bencílico se observan en zonas muy cercanas de los espectros pese a lo cual fueron en general distinguibles. Tanto los valores de integración de las señales como los desplazamientos químicos resultaron ser concordantes con lo que se esperaba observar de acuerdo al entorno químico entregado por los sustituyentes del anillo bencílico. Los valores de las constantes de acoplamiento (J), no se pudieron determinar en algunos casos por temas de resolución, provocados por dos factores principalmente: el insuficiente tiempo de irradiación de la muestra por el pulso electromagnético y el número de “scans” o barridos al que fue sometido la muestra, ya que entre mayor sea el número de barridos de frecuencia sucesivos, mayor será la resolución del espectro obtenido (106).

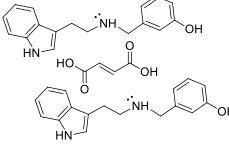
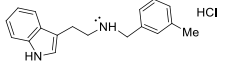
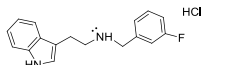
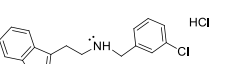


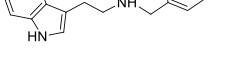
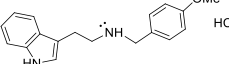
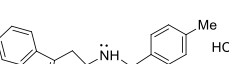

3.2.- Resultados biológicos.

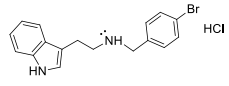
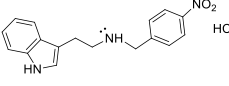
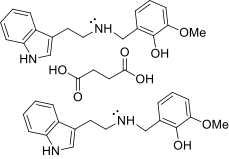
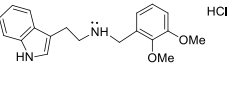
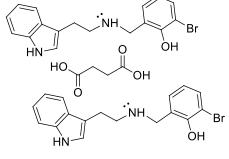
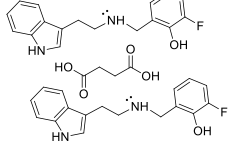
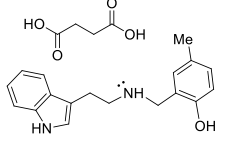
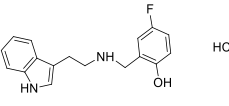
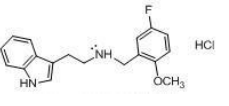
3.2.1.- Afinidad por los receptores h5-HT_{2A}, h5-HT_{2B} y h5-HT_{2C}

En cuanto a los ensayos biológicos de afinidad (“binding”) determinados por desplazamiento de radioligando, los resultados se encuentran en la tabla 2.

Tabla 2: Valores de pK_i (entre paréntesis las K_i en nanomoles por litro) y selectividades 5-HT_{2A/2C} y 5-HT_{2C/2A} por los receptores 5-HT_{2A}, 5HT_{2B} y 5-HT_{2C} de los compuestos sintetizados. Los datos representan las medias ± SD para tres experimentos independientes.

Nº	Estructura	5-HT _{2A} pK _i Ketanserina	5-HT _{2B} pK _i LSD	5-HT _{2C} pK _i Mesulergina	Selectividad 5-HT _{2A/2C} 5-HT _{2C/2A}	Observación
T		5.39 ± 0.25 (4073.80)	6.96 ± 0.06 (109.65)	7.02 ± 0.08 (95.50)	46.66 0.021	
1		6.61 ± 0.11 (245.47)	7.00 ± 0.06 (100)	6.73 ± 0.06 (186.21)	1.33 0.75	Ver 37
2		6.94 ± 0.20 (114.82)	7.17 ± 0.05 (67.61)	7.07 ± 0.10 (85.11)	1.37 0.73	La hidroxilación del anillo bencílico no provoca un aumento en la afinidad ni selectividad en 2A ni 2C.
3		7.05 ± 0.14 (89.13)	7.33 ± 0.11 (46.77)	6.65 ± 0.11 (223.87)	0.39 2.56	Ver 38
4		48 ± 1*	6.47 ± 0.07 (338.84)	6.18 ± 0.05 (660.69)	no selectivo	La metilación resulta ser perjudicial en términos de afinidad para los tres receptores.
5		7.92 ± 0.12 (12.02)	7.63 ± 0.04 (23.44)	7.61 ± 0.03 (24.55)	0.49 2.04	Ver 40
6		6.71 ± 0.08 (194.98)	7.13 ± 0.07 (74.13)	6.47 ± 0.12 (338.84)	0.57 1.74	Ver 39 Ambas afinidades (2A y 2C) disminuyen de Cl a Br en 17 y 14 veces.

7		7.12 ± 0.07 (75.86)	7.43 ± 0.07 (37.15)	7.59 ± 0.06 (25.70)	2.80 0.36	La hidroxilación en C'3 mejoró la afinidad 3 veces para 2C respecto al ligando 1 y respecto al ligando 2 la variación es aún menor.
8		7.84 ± 0.06 (14.45)	7.77 ± 0.03 (16.98)	7.13 ± 0.03 (74.13)	0.20 5.10	La afinidad en 2A aumenta 5 veces con respecto al ligando 7. En 2C se mantiene casi constante.
9		6.59 ± 0.08 (257.04)	6.90 ± 0.05 (125.89)	6.67 ± 0.06 (213.80)	1.19 0.84	La halogenación en C'3 con F no mostró cambio respecto a la afinidad y la selectividad en 2A y 2C respecto al ligando 1.
10		7.35 ± 0.07 (44.67)	7.46 ± 0.06 (34.67)	7.01 ± 0.08 (97.72)	0.46 2.17	La afinidad no varió respecto al ligando 8, pero si varía la afinidad 6 veces en 2A al pasar de F a Cl.
11		8.09 ± 0.14 (8.13)	7.66 ± 0.07 (21.88)	7.12 ± 0.07 (75.86)	0.13 8.00	Ambas afinidades (2A y 2C) son iguales con respecto a Me, pero las afinidades 2A son mejores que con Cl.
12		6.04 ± 0.12 (912.01)	6.31 ± 0.08 (489.78)	6.00 ± 0.08 (1000)	0.92 1.09	La hidroxilación en C'4 empeora la afinidad en 2A 4 veces y 5 veces en 2C respecto al ligando 1 y respecto a la sustitución 3-OH la afinidad disminuyó 12 veces en 2A y 39 veces en 2C.
13		6.34 ± 0.10 (457.09)	7.16 ± 0.10 (69.18)	6.45 ± 0.08 (354.81)	1.28 0.78	No varía la afinidad en 2A y 2C respecto al ligando 1 y respecto a la sustitución 2-OMe la afinidad disminuyó 5 veces en 2A.
14		6.38 ± 0.08 (416.87)	7.13 ± 0.04 (74.13)	6.48 ± 0.04 (331.13)	1.23 0.81	No hubo cambio en las afinidades al pasar de un sustituyente polar (OH, OMe) a Me, ni tampoco respecto al ligando 1.
15		6.56 ± 0.09 (275.42)	6.57 ± 0.06 (269.15)	6.13 ± 0.11 (741.31)	0.36 2.66	No hubo cambio en las afinidades al pasar de Me a OEt y respecto al ligando 1 la afinidad en 2C empeora 4 veces.
16		6.15 ± 0.10 (707.95)	6.65 ± 0.14 (223.87)	6.02 ± 0.08 (954.99)	0.73 1.37	Presentó igual afinidad que la sustitución 4-Me e igual afinidad que 4-OH, 4-OMe y 4-OEt.

17		6.00 ± 0.06 (1000)	6.58 ± 0.09 (263.03)	5.97 ± 0.08 (1071.52)	0.92 1.09	Ver 41 Las afinidades empeoran 4-5 veces con la bromación en 4'
18		5.58 ± 0.07 (2630.27)	6.70 ± 0.11 (199.53)	5.85 ± 0.11 (1412.54)	1.85 0.54	Empeora la afinidad 10 veces en 2A y 8 veces en 2C respecto al ligando 1 .
19		7.58 ± 0.06 (26.30)	7.88 ± 0.06 (13.18)	7.78 ± 0.06 (16.60)	1.58 0.63	Ambas afinidades mejoran 4-5 veces con respecto a 2'-OH.
20		5.82 ± 0.16 (1513.56)	6.71 ± 0.03 (194.98)	5.95 ± 0.07 (1122.02)	1.37 0.73	Ambas afinidades disminuyen 17 veces en 2A y 5 veces en 2C con respecto a 2'-OMe y 58 veces en 2A y 68 veces en 2C respecto al ligando 19 .
21		7.85 ± 0.05 (14.13)	7.81 ± 0.07 (15.49)	6.86 ± 0.08 (138.04)	0.07 14	La afinidad 2A mejora 8 veces con respecto a 2'-OH, pero la 2C no cambia o empeora un poco.
22		6.68 ± 0.05 (208.93)	6.89 ± 0.04 (128.82)	6.75 ± 0.07 (177.83)	1.22 0.82	La afinidad 2A y 2C no cambia o empeora un poco respecto a 2'-OH y empeora 15 veces la afinidad en 2A respecto al ligando 21 .
23		6.13 ± 0.06 (741.31)	6.81 ± 0.04 (154.88)	6.57 ± 0.08 (269.15)	2.77 0.36	La afinidad 2A disminuye 6 veces con respecto a 2'-OH, pero la 2C no cambia o empeora un poco y respecto al ligando 24 no se observan cambios de afinidad.
24		6.12 ± 0.04 (758.58)	7.11 ± 0.07 (77.62)	6.98 ± 0.07 (104.71)	7.15 0.14	Ver 43
25		6.44 ± 0.08 (363.08)	7.02 ± 0.07 (95.50)	6.82 ± 0.14 (151.36)	2.40 0.42	La afinidad disminuye 4 veces en 2A pero la 2C no cambia o mejora un poco. con respecto a 2'-OMe.

36		5.89 ± 0.10 (1288.25)	6.54 ± 0.07 (288.40)	5.92 ± 0.11 (1202.26)	1.09 0.92	Respecto al ligando 29 , 2,5-diMeO, la afinidad 2A disminuye 4 veces y la 2C disminuye 14 veces.
37		7.48 ± 0.07 (33.11)	7.78 ± 0.11 (16.60)	7.02 ± 0.05 (95.50)	0.34 2.93	Ver 1 La metoxilación en 5 aumenta la afinidad 2A 7 veces y la 2C 2 veces.
38		7.35 ± 0.05 (44.67)	7.80 ± 0.06 (15.85)	7.16 ± 0.07 (69.18)	0.65 1.55	Ver 3 La metoxilación en 5 aumenta ambas afinidades 2 a 3 veces.
39		7.91 ± 0.09 (12.30)	7.54 ± 0.05 (28.84)	7.15 ± 0.07 (70.79)	0.18 5.66	Ver 6 En 2A Br es 3 veces mejor que MeO. En 2C es igual. La metoxilación en 5 aumenta la afinidad 2A 16 veces y la 2C menos de 5 veces.
40		7.87 ± 0.06 (13.49)	7.43 ± 0.09 (37.15)	7.13 ± 0.08 (74.13)	0.18 5.51	Ver 5 El cambio de Cl por Br no afecta. La metoxilación en 5 no afecta la afinidad 2A pero aumenta la 2C 3 veces.
41		6.41 ± 0.04 (389.05)	6.81 ± 0.07 (154.88)	6.42 ± 0.04 (380.19)	1.02 0.98	Ver 17 La metoxilación en 5 aumenta ambas afinidades 3 veces.
42		6.87 ± 0.04 (134.90)	7.69 ± 0.05 (20.42)	7.39 ± 0.07 (40.74)	3.31 0.30	Respecto al ligando 43 en 2A F es 34 veces mejor que OMe. En 2C son iguales.
43		8.40 ± 0.16 (3.98)	8.05 ± 0.07 (8.91)	7.40 ± 0.09 (39.81)	0.10 9.66	Ver 24 En 2A F es 34 veces mejor que OMe. En 2C son iguales La metoxilación en 5 aumenta la afinidad 2A 200 veces y la 2C 2-3 veces.

*Inhibición a 10 μ M N.D: no determinada.

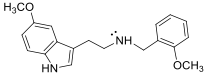
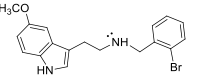
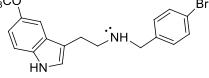
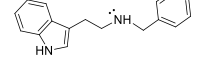
Como se observa en la tabla los valores de pK_i van desde menos de 5 (compuestos **30** (2'-OH-5'-NO₂) y **35** (2'-OH-3',5'-diBr) hasta poco más de 8, o sea varían dentro de a lo menos tres órdenes de magnitud. Respecto a la selectividad 2A/2C en la gran mayoría de los casos es prácticamente nula (valores cercanos a la unidad), destacándose una discreta preferencia por el R5-HT_{2A} en los compuestos **8** (3'-Me),

11 (3'-Br), **21** (2'-OH-3'-Br), **39** (2'-Br), **40** (2'-Cl) y **43** (2'-OH-5'-F). En los compuestos **24** (2'-OH-5'-F), **27** (2'-OMe-5'-Br) y **33** (2'-OH-6'-Br), la preferencia es por el R5-HT_{2C}. Por otra parte, Los compuestos en general presentaron afinidades relativamente altas por los Rs5-HT_{2B} pero estos valores, fueron determinados frente a LSD y por lo tanto con el receptor en una conformación activa no se pueden comparar estrictamente con los valores determinados frente a los agonistas inversos ketanserina y mesulergina. La baja selectividad entre los subtipos es esperable, ya que de acuerdo a Nichols (2016) (107) las triptaminas en sí, se comportan promiscuamente presentando afinidad alta por los Rs5-HT₂ en general, pero baja selectividad por un subtipo en particular. Por otra parte a pesar de que la identidad entre las secuencias aminoacídicas de los Rs5-HT₂ apenas llega a un 50% en los dominios transmembranales, en el sitio activo estas secuencias poseen un 80% de identidad, lo que se refleja en valores de afinidad similares. Un análisis general de la afinidad por los tres subtipos muestra que es mayor para los ligandos (**37** a **43**) que poseen la sustitución 5-OMe en el anillo indólico. Se observa también que la afinidad es mayor para compuestos que presentan monosustitución *orto* o *meta* (ligandos **5** (2'-Cl), **8** (3'-Me), **11** (3'-Br)) en el bencilo en comparación a los ligandos con sustitución *para* en el bencilo (ligandos **12-18**) cuyos valores de afinidad son más bajos que la del ligando bencilado sin otros sustituyentes (**1**), destacándose una preferencia de estos ligandos por el subtipo 5-HT_{2B} en su conformación activa. También valores mayores de afinidad se observan en aquellos ligandos que poseen disustitución en el bencilo con un hidroxilo en 2' y un sustituyente oxigenado o halógeno en 3' (ligandos **19** (2'-OH-3'-OMe) y **21** (2'-OH-3'-Br)). Respecto a los ligandos monosustituídos en el bencilo en posición *orto* por un halógeno se observó en los tres subtipos de receptores que la afinidad aumentó al pasar de un átomo de flúor a cloro o bromo. Los ligandos que presentaron las disustituciones en el bencilo 2'-OH-5'-X o 2'-OMe-5'-X resultaron ser no favorecidos en términos de afinidad, en comparación a los ligandos **2** (2'-OH) y **3** (2'-OMe) respectivamente. Ya que se supone que las responsables de las variaciones de afinidad son las interacciones que se establecen entre el receptor y

el ligando en el sitio de unión, cada uno de estos comportamientos será explicado en detalle en la sección de los ensayos “*in silico*”.

Como se dijo al principio de esta sección, tres derivados de 5-metoxitriptamina, fueron sintetizados para poder comparar sus valores de afinidad con los datos publicados por Nichols *et al.* (2015) (87) y por Glennon *et al.* (104) y de este modo validar los experimentos realizados. Esta comparación se puede observar en la tabla 3. Los valores resultaron ser muy similares, concordando en orden de magnitud a pesar de que en estricto rigor la comparación se debería realizar en condiciones experimentales iguales, ya que los tiempos de incubación, los buffers, la concentración de radioligando, la densidad de receptores en las membranas, etc. influyen en los valores medidos. Es por esto que entre un laboratorio y otro las diferencias suelen ser altas, variando en hasta tres veces (0.5 unidades logarítmicas en pK_i) aproximadamente (108).

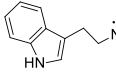
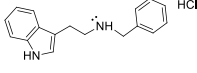
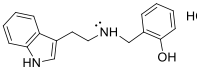
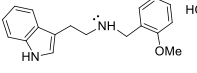
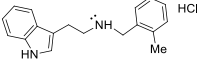
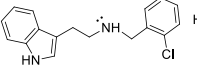
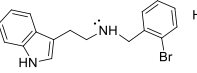
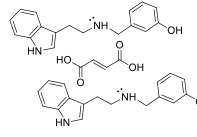
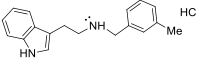
Tabla 3: Comparación de los valores de pK_i frente a los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} de compuestos patrones sintetizados, con los valores reportados en literatura por Nichols *et al.* (2015) (87) y por Glennon *et al.* (104). Los datos representan las medias \pm SD para tres experimentos independientes.

Derivado	5-HT _{2A} pK_i Ketanserina	5-HT _{2A} pK_i Ketanserina Nichols <i>et al.</i>	5-HT _{2A} pK_i Ketanserina Glennon <i>et al.</i>	5-HT _{2C} pK_i Mesulergina	5-HT _{2C} pK_i Mesulergina Nichols <i>et al.</i>	5-HT _{2C} pK_i Mesulergina Glennon <i>et al.</i>
 HCl	7.35	7.78	---	7.16	7.49	---
 HCl	7.91	7.60	---	7.15	7.00	---
 HCl	6.41	6.37	8.28	6.42	6.60	7.00
 HCl	7.48	---	6.52	7.02	---	6.30

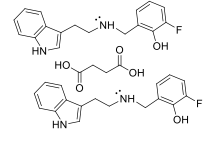
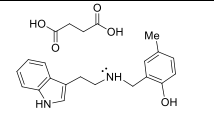
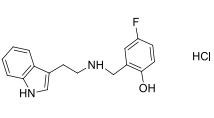
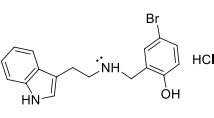
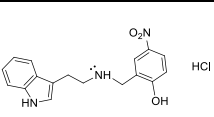
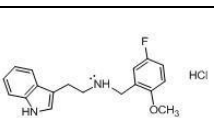
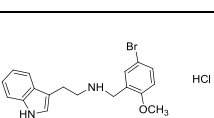
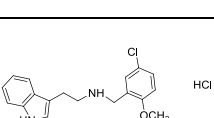
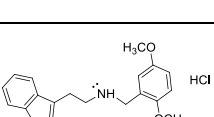
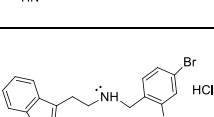
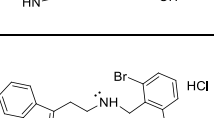
En cuanto a los ensayos biológicos de actividad (movilización de calcio), los resultados de estos se encuentran en la tabla 4.

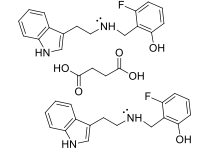
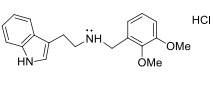
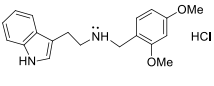
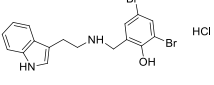
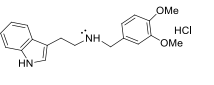
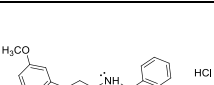
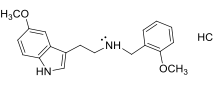
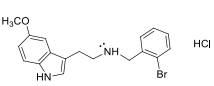
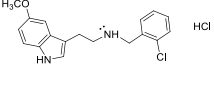
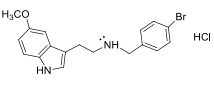
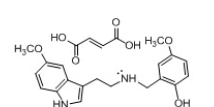
3.2.2.- Estudios de actividad funcional

Tabla 4: Valores de pEC₅₀ (entre paréntesis EC₅₀ en nanomoles por litro) y E_{max} ± SEM para movilización de calcio en células que expresan los receptores h5-HT_{2A} y h5-HT_{2C}.

Nº	Estructura	pEC ₅₀ CHO 5-HT _{2A}	% E _{max} (% 5-HT=1µM)	pEC ₅₀ HeLa 5-HT _{2C}	% E _{max} (% 5-HT=1µM)	Relación 5-HT _{2A/2C} 5-HT _{2C/2A}	Observación
5-HT	OH -	8.09 ± 0.06 (8.13)	99.72 ± 1.93	9.87 ± 0.07 (0.13)	98.29 ± 2.03	62.54 0.016	Potencia 63x en 2C
T		7.76 ± 0.07 (17.38)	97.60 ± 2.34	8.93 ± 0.13 (1.17)	107.8 ± 3.43	14.85 0.067	Potencia 15x en 2C
1		6.79 ± 0.24 (162.18)	61.65 ± 5.17	7.30 ± 0.15 (50.12)	121.4 ± 6.58	3.24 0.31	Ver 37
2		6.70 ± 0.11 (199.53)	94.13 ± 4.59	7.47 ± 0.12 (33.88)	85.85 ± 2.83	5.89 0.17	2'-OH no mostró cambios de potencia en ninguno de los receptores respecto al ligando 1.
3		5.81 ± 0.07 (1548.82)	62.98 ± 1.95	7.45 ± 0.10 (35.48)	94.24 ± 3.75	43.65 0.023	Ver 38
4		5.70 ± 0.15 (1995.26)	44.44 ± 2.79	6.86 ± 0.09 (138.04)	106.9 ± 2.90	14.45 0.069	En 2A 2'-Me es igual a 2'-OMe y 2'-Br, 10x menor que 2'- OH y que el ligando 1. En 2C 2'-Me es igual a 2'-Cl y 2'-Br, 3-4x menor que 2'- OMe, 2'-OH y que el ligando 1.
5		6.33 ± 0.10 (467.74)	25.52 ± 1.16	6.71 ± 0.14 (194.98)	87.07 ± 4.96	2.40 0.42	Ver 40
6		5.65 ± 0.27 (2238.72)	29.33 ± 5.93	6.63 ± 0.13 (234.42)	108.6 ± 5.20	9.55 0.10	Ver 39 OMe y Br casi iguales en 2A, 3-5x peores que Cl. En 2C OMe es 6x mejor que Cl o Br.
7		7.25 ± 0.23 (56.23)	52.75 ± 4.63	8.17 ± 0.20 (6.76)	96.34 ± 4.02	8.32 0.12	En 2A 3'-OH es igual a 3'-Me y 3'-Br, 2x mejor que Cl y 6-7x mejor que F. En 2C 3'-OH es 4x mejor que Me, 17x mejor que F, 40x mejor que Cl y 8x mejor que Br,
8		7.21 ± 0.18 (61.66)	32.98 ± 2.11	7.53 ± 0.06 (29.51)	82.61 ± 2.11	2.09 0.48	

9		6.41 ± 0.26 (389.05)	33.82 ± 4.01	6.95 ± 0.10 (112.20)	112.1 ± 4.84	3.47 0.29	En 2A 3'-OH es 3x mejor que H y en 2C es 7x mejor.
10		6.92 ± 0.2 (120.23)	57.91 ± 4.15	6.55 ± 0.11 (281.84)	117.3 ± 4.82	0.43 2.34	
11		7.23 ± 0.14 (58.88)	32.59 ± 1.64	7.26 ± 0.07 (54.95)	106.7 ± 2.78	1.071 0.93	
12		N.D.	N.D.	6.84 ± 0.10 (144.54)	99.65 ± 2.81	N.D.	4'-OH disminuye potencia respecto de H 3x en 2C. 12-17x menor en 2C que 4'-OMe y 4-OEt.
13		7.34 ± 0.06 (45.71)	108.2 ± 2.78	8.08 ± 0.06 (8.32)	91.44 ± 2.03	5.49 0.18	4'-OMe mejora respecto de H 3-4x en 2A y 6x en 2C.
15		6.44 ± 0.34 (363.08)	36.73 ± 6.13	7.93 ± 0.17 (11.75)	93.15 ± 3.26	30.90 0.032	En 2A 4'-OMe es igual a Cl pero 8x mejor que OEt.
16		7.23 ± 0.15 (58.88)	79.96 ± 4.54	7.30 ± 0.11 (50.12)	98.34 ± 4.18	1.17 0.85	En 2C 4'-OMe es igual a OEt pero 5x mejor que Cl y 800x mejor que Br
17		N.D.	N.D.	5.17 ± 0.08 (6760.83)	110.2 ± 4.30	N.D.	Ver 41
14		N.D.	N.D.	5.92 ± 0.14 (1202.26)	100.5 ± 5.36	N.D.	4'-Me disminuye potencia respecto de H 24x en 2C. 144-102x menor en 2C que 4'-OMe y 4-OEt. Sin datos 2A.
18		N.D.	N.D.	6.28 ± 0.19 (524.81)	92.05 ± 8.69	N.D.	4'-NO ₂ disminuye potencia respecto de H 10x en 2C. 4x menor en 2C que 4'-OH y 2x mayor que 4'-Me. Sin datos 2A.
19		7.31 ± 0.34 (48.98)	26.16 ± 2.34	7.03 ± 0.15 (93.33)	107.4 ± 6.91	0.52 1.91	Comparando con 2, la combinación 2'-OH y 3'-X
21		4.80 ± 0.24 (15848.93)	40.38 ± 6.23	7.56 ± 0.10 (27.54)	98.83 ± 2.83	575.49 0.0017	En 2C 3'-OMe 3x peor 3'-Br no cambia 3'-F 2x mejor

22		6.79 ± 0.18 (162.18)	53.62 ± 4.49	7.77 ± 0.15 (16.98)	103.5 ± 4.96	9.55 0.105	
23		6.96 ± 0.06 (109.65)	43.57 ± 0.90	7.00 ± 0.08 (100)	89.38 ± 3.86	1.097 0.91	Comparando con 2, la combinación 2'-OH y 5'-X En 2A 5'-Me 2x mejor 5'-F 3x mejor Para 5'-Br y 5'-NO ₂ no hay datos 2A.
24		7.12 ± 0.09 (75.86)	71.64 ± 1.95	7.58 ± 0.12 (26.30)	105.2 ± 2.19	2.88 0.35	En 2C 5'-Me 3x peor 5'-F no cambia 5'-Br 21x peor Para 5'-NO ₂ no hay datos 2A.
26		N.D.	N.D.	6.15 ± 0.08 (707.95)	107.8 ± 2.88	N.D.	En 2C 5'-Me 3x peor 5'-F no cambia 5'-Br 21x peor Para 5'-NO ₂ no hay datos 2A.
30		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
25		7.22 ± 0.09 (60.26)	57.98 ± 1.95	7.28 ± 0.12 (52.48)	109.7 ± 2.19	1.15 0.87	Comparando con 3, la combinación 2'-OMe y 5'-X En 2A 5'-F 26x mejor 5'-Br 11x peor 5'-Cl 6x peor 5'-OMe 2x peor
27		4.75 ± 0.08 (17782.79)	69.04 ± 3.51	6.58 ± 0.14 (263.03)	110.8 ± 4.63	67.60 0.015	En 2C 5'-F no cambia 5'-Br 7x peor 5'-Cl 7x peor 5'-OMe 4x peor
28		5.05 ± 0.07 (8912.51)	69.21 ± 2.67	6.62 ± 0.10 (239.88)	109.7 ± 3.35	37.15 0.027	
29		5.46 ± 0.04 (3467.37)	38.97 ± 0.67	6.88 ± 0.09 (131.83)	118.4 ± 4.45	26.30 0.038	
31		4.61 ± 0.21 (24547.09)	62.53 ± 10.79	6.09 ± 0.09 (812.83)	74.75 ± 2.60	30.20 0.033	Comparando con 2, las combinaciones 2'-OH 4'-X y 2'-OH 6'-X En 2A 4'-Br 123x peor 6'-Br 30x peor 6'-F 5x mejor
33		5.23 ± 0.67 (5888.44)	34.40 ± 1.37	6.10 ± 0.08 (794.33)	103.5 ± 2.91	7.41 0.13	En 2C 4'-Br 24x peor 6'-Br 24x peor

34		7.40 ± 0.16 (39.81)	49.28 ± 3.23	7.73 ± 0.19 (18.62)	91.67 ± 6.60	2.13 0.47	6'-F 2x mejor
20		N.D.	N.D.	5.44 ± 0.26 (3630.78)	117.3 ± 9.18	N.D.	Comparando con 3 , la combinación 2'-OMe 3'-X y 2'-OMe 4'-X Para 3'-OMe y 4'-OMe no hay datos 2A.
32		N.D.	N.D.	6.62 ± 0.13 (239.88)	117.2 ± 4.59	N.D.	En 2C 3'-OMe 102x peor 4'-OMe 7x peor
35		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	No hay datos 2A, ni 2C.
36		5.65 ± 0.35 (2238.7)	50.52 ± 8.27	7.24 ± 0.11 (57.54)	100.5 ± 2.85	38.91 0.026	Comparando con 13 , la combinación 3'-OMe 4'-OMe En 2A 3'-OMe 49x peor En 2C 3'-OMe 7x peor
37		7.69 ± 0.10 (20.42)	63.19 ± 1.44	7.84 ± 0.13 (14.45)	112.7 ± 3.47	1.41 0.71	Metoxi en 5 aumenta potencia 2A 8x, 3-4x en 2C.
38		8.70 ± 0.20 (1.99)	83.66 ± 3.42	8.42 ± 0.16 (3.80)	88.69 ± 4.22	0.52 1.91	Metoxi en 5 aumenta potencia 2A 750x , 10x en 2C.
39		7.53 ± 0.06 (29.51)	44.79 ± 0.99	7.56 ± 0.14 (27.54)	105.1 ± 4.32	1.07 0.933	Metoxi en 5 aumenta potencia 2A 76x , 8-9x en 2C.
40		7.92 ± 0.11 (12.02)	47.74 ± 1.57	7.09 ± 0.09 (81.28)	106.2 ± 4.32	0.15 6.76	Metoxi en 5 aumenta potencia 2A 40x , <3x en 2C.
41		5.73 ± 0.10 (1862.09)	60.53 ± 2.41	6.88 ± 0.15 (131.83)	93.52 ± 3.05	14.12 0.071	Sin datos 2A. Metoxi en 5 aumenta potencia 2C 50x .
42		6.96 ± 0.06 (109.65)	43.57 ± 0.90	7.00 ± 0.08 (100)	89.38 ± 3.86	1.1 0.91	Respecto al ligando 37 la potencia es inferior, 5x peor en 2A y 7x peor en 2C y comparando con 43 es 79x peor en 2A y 28x peor en 2C

43		8.86 ± 0.10 (1.38)	83.26 ± 2.26	8.44 ± 0.12 (3.63)	106.1 ± 3.05	0.38	Metoxi en 5 aumenta potencia 2A 55x, 7x en 2C.
						2.63	

N.D: no determinada.

Respecto a los resultados obtenidos de actividad funcional se observó para el R5-HT_{2A} que los ligandos que mostraron mayor actividad son los que presentan la sustitución en el anillo indólico 5-OMe (destacando los ligandos **38** (2'-OMe), **40** (2'-Cl) y **43** (2'-OH-5'-F)). Por lo tanto esta sustitución sería clave en los aumentos de actividad en los Rs5-HT_{2A} en esta familia de ligandos tal como había indicado Heim para las *N*-bencil-3-(2-aminoetil)-2,4-(1*H*,3*H*)quinazolinodionas (53). En cuanto a la actividad de los ligandos en los Rs5-HT_{2C}, resultaron ser más potentes los ligandos sustituidos en el bencilo en posición *meta* (ligando **7** (3'-OH)) y *para* (ligandos **13** (4'-OMe) y **15** (4'-OEt)) por grupos aceptores de puentes de hidrógeno (-OH, -OMe, -OEt) como había sido sugerido por Nichols en 2015 (87). También se observó mayor actividad por el R5-HT_{2C} en los ligandos disustituidos en el bencilo que mantienen en posición *orto* la sustitución 2'-OH y en otra posición ya sea 3', 5' o 6' presentan un átomo de flúor (ligandos **22** (2'-OH-3'-F), **24** (2'-OH-5'-F) y **34** (2'-OH-6'-F) respectivamente). Además, se observa alta actividad en los ligandos que presentan la sustitución por 5-OMe en el anillo indólico. Respecto a la eficacia se observa en general que, salvo pocas excepciones, los compuestos de esta serie son agonistas totales en el R5-HT_{2C} y agonistas parciales en el R5-HT_{2A}.

Más detalladamente se observó que los ligandos **3** (2'-OMe), **4** (2'-Me), **5** (2'-Cl) y **6** (2'-Br) presentaron valores de pEC₅₀ menores que el ligando **1** (pEC₅₀ 6.79) en el R5-HT_{2A} y respecto a la eficacia sobre estos mismos receptores esta subfamilia se clasifica como agonistas parciales y respecto al R5-HT_{2C} como agonistas totales. Por otra parte los ligandos **7** (3'-OH), **8** (3'-Me), **9** (3'-F), **10** (3'-Cl) y **11** (3'-Br) presentaron valores de pEC₅₀ mayores al ligando **1** (pEC₅₀ 6.79) y de acuerdo a su eficacia sobre los Rs5-HT_{2A} esta subfamilia se clasifica como agonistas parciales y

respecto al R5-HT_{2C} como agonistas totales (excepto ligando **8**), o sea siguen la misma tendencia de la subfamilia anterior. Otra subfamilia característica son los ligandos **37** (bencilo sin sustituir), **38** (2'-OMe), **39** (2'-Br), **40** (2'-Cl) y **43** (2'-OH-5'-F), que mostraron valores de pEC₅₀ similares a la triptamina (7.76) y la serotonina (8.09) en los Rs5-HT_{2A}, este grupo de ligandos tienen en común el grupo 5-OMe en el anillo indólico y resultaron ser la subfamilia más potente en este receptor. Frente al R5-HT_{2A}, en términos de eficacia (%E_{max}), esta subfamilia se clasifica como de agonistas parciales, ya que no se observa un efecto completo respecto al agonista endógeno, serotonina, mientras que frente al R5-HT_{2C} todos estos ligandos tienen eficacias (%E_{max}) de aproximadamente 100 %, considerándose como agonistas totales. Del total de ligandos ensayados nueve (**12**, **14**, **17**, **18**, **20**, **26**, **30**, **32**, **35**) no mostraron actividad funcional sobre los Rs5-HT_{2A}. Los ligandos **12** (4'-OH), **14** (4'-Me), **17** (4'-Br), **18** (4'-NO₂), en términos de afinidad, resultaron ser poco afines por el R5-HT_{2A} y debido a que no presentaron actividad funcional en estos receptores, probablemente correspondan a ligandos antagonistas, es decir que se unan al receptor, pero que no realicen respuesta farmacológica. En el R5-HT_{2C} se observaron valores bajos de potencia (5.17-6.84) en estos 4 ligandos y de acuerdo a su eficacia (%E_{max}) corresponden a agonistas totales. Los ligandos **20** (2',3'-diOMe), **26** (2'-OH-5'-Br) y **32** (2',4'-diOMe) también de acuerdo a su eficacia (%E_{max}) se clasifican como agonistas totales sobre los Rs5-HT_{2C}, pero muy poco potentes (5.44-6.62) sobre estos receptores. Por su parte los ligandos **30** (2'-OH-5'-NO₂) y **35** (2'-OH-3',5'-diBr) no mostraron actividad funcional para ninguno de los receptores evaluados y en términos de afinidad, resultaron ser los dos ligandos menos afines por los tres subtipos de receptores. Para los ligandos **21** (2'-OH-3'-Br), **27** (2'-OMe-5'-Br), **28** (2'-OMe-5'-Cl) y **31** (2'-OH-4'-Br) se observaron valores de pEC₅₀ muy bajos (4.61-5.05) comparado a la potencia del agonista endógeno (pEC₅₀ 8.09) en 5-HT_{2A} y valores mayores en 5-HT_{2C} (6.09-7.56). En cuanto a los valores de (%E_{max}) estos ligandos se clasifican como agonistas parciales sobre los Rs5-HT_{2A} y agonistas totales en los Rs5-HT_{2C}. Del conjunto total de ligandos evaluados y de acuerdo con los valores

obtenidos de (%E_{max}) sólo dos serían agonistas totales en los Rs5-HT_{2A} y agonistas parciales (casi total) en los Rs5-HT_{2C}. Estos son los ligandos **2** (2'-OH) y **13** (4'-OMe). Para los ligandos **15** (4'-OEt) y **16** (4'-Cl) se observó la misma tendencia respecto a los valores de eficacia sobre los Rs5-HT_{2A}, por lo cual esta subfamilia se clasifica como agonistas parciales, mientras que en los Rs5-HT_{2C} son agonistas totales. De igual forma los ligandos **23** (2'-OH-5'-Me), **24** (2'-OH-5'-F), **25** (2'-OMe-5'-F) son agonistas parciales sobre los Rs5-HT_{2A} y agonistas totales sobre los Rs5-HT_{2C}.

Respecto a las selectividades por actividad, se observa una preferencia marcada en cuanto a potencia por el R5-HT_{2C} sobre el 5-HT_{2A} en los ligandos **3** (43 veces), **15** (31 veces), **21** (575 veces), **27** (68 veces), **28** (37 veces), **29** (26 veces), **31** (30 veces) y **36** (38 veces). Esta preferencia es esperable considerando que el agonista endógeno también es 63 veces más potente en los Rs5-HT_{2C} y la triptamina lo es, aunque solo 15 veces. Los altos valores de selectividad por 5-HT_{2C} son muy interesantes, ya que el descubrimiento de nuevas moléculas con propiedades inhibitorias del apetito que presenten pocos efectos adversos está siendo muy investigado en la actualidad (109).

De particular interés es el descubrimiento de agonistas totales de Rs5-HT_{2C} que son antagonistas de Rs5-HT_{2A}. En los últimos años se ha reportado que la administración conjunta en animales de un agonista total 5-HT_{2C} con un antagonista 5-HT_{2A} sería particularmente eficaz para inhibir las recaídas en el consumo de cocaína y opioides, así como el trastorno psicológico de “binge eating” (el hábito de darse frecuentes atracones de comida), además de la posibilidad de potenciar el efecto antipsicótico de los antagonistas 5-HT₂ solos (110,111,112).

Relacionar la potencia con los resultados de “binding” es complejo e incierto. Una herramienta muy utilizada para racionalizar los resultados biológicos son los estudios “*in silico*”, pero los realizados en esta tesis (“docking”) solo permiten determinar

cuales son las interacciones que están involucradas en las diferencias de afinidad y relacionar éstas con los valores de pK_i experimentales, considerando fija la conformación del receptor. En cambio, la potencia está involucrada directamente con la activación del receptor y por lo tanto serían necesarios estudios complementarios de dinámica molecular, donde los residuos aminoacídicos y también las hélices transmembranales están en movimiento. Más aun, los efectos farmacológicos *in vivo* dependen crucialmente de las vías de transducción activas en cada caso, que pueden depender tanto de la estructura del ligando como el entorno del receptor (homo- y heterodi- y oligomerización, características de las proteínas G asociadas, disponibilidad de β -arrestinas, etc.) (113).

3.3.- Estudios de “binding”.

Las responsables de las variaciones de afinidad son las interacciones que se establecen entre el receptor y el ligando en el sitio de unión. En esta sección se racionalizarán las distintas interacciones con el fin de explicar las diferencias de afinidad observadas. Las interacciones de importancia son similares en los tres subtipos de receptores (47). Las principales interacciones responsables de los valores de afinidad son:

- a) un puente salino o interacción electrostática entre un residuo de ácido aspártico (Asp 3.32) con la amina protonada,
- b) las interacciones hidrofóbicas tanto de la parte bencílica como del anillo indólico con residuos de fenilalanina (Phe 6.51 y Phe 6.52) y
- c) formaciones de puentes de hidrógeno con residuos de serina y treonina como posibles aceptores o dadores con el nitrógeno indólico y los sustituyentes polares del anillo bencílico.

Respecto a los derivados de 5-metoxitriptamina se aprecia un aumento leve de la afinidad y selectividad con respecto a los derivados análogos de triptamina. Esto es atribuido a una interacción polar entre el oxígeno del metoxilo del anillo indólico con el receptor (Asn 6.55) (89). Por otra parte la presencia en posición *orto* del grupo bencilo de un hidroxilo o metoxilo también provocó un aumento en la afinidad comparado al derivado que posee el grupo bencilo sin sustituir, por la posible participación de interacciones de puentes de hidrógeno con residuos de serina (89). Con la sustitución en *meta* en el anillo bencílico también se observan valores altos de afinidad, siendo los sustituyentes hidrofóbicos los que se asocian con afinidades más altas. En el caso de los sustituyentes en posición *para* del bencilo, los valores de afinidad disminuyen considerablemente. Con sustituciones en el grupo bencilo adicionales a la presencia del oxígeno en *orto*, disminuyó moderadamente la afinidad por los tres subtipos. Todas estas interacciones serán explicadas detalladamente a continuación para los tres subtipos de Rs5-HT₂.

3.3.1.- Análisis del receptor 5-HT_{2A}.

Al analizar las poses adoptadas por los ligandos, se pudieron reconocer 4 subfamilias, definidas en términos de las poses que adoptan en el sitio activo del receptor. La más importante y mayoritaria está conformada por los ligandos **1, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 21, 22, 25, 27, 28, 29, 32, 36, 37, 38 y 43** la cual se caracterizó por tener una interacción de puente de hidrógeno entre el NH indólico y el oxígeno de Ser 5.46, exclusivo del receptor 5-HT_{2A} humano (figura 25), siendo en los receptores h5-HT_{2B} y h5-HT_{2C} reemplazado por un residuo de alanina, al igual que en el receptor 5-HT_{2A} de rata (29,51). Entre los residuos que aportan hidrofobicidad al sitio de unión destacan por la parte del anillo indólico Phe 6.52, Phe 5.38 y Val 3.33 y por la contraparte bencílica Phe 6.51, Val 7.39, Leu 362 (ubicada en el tercer lazo extracelular - LE3 -, entre las hélices 6 y 7). Sólo algunos de estos ligandos alcanzarían a formar débilmente un puente de hidrógeno o tan sólo una interacción dipolo-dipolo con Tyr

7.43 que actúa reforzando el puente salino. Los valores de pK_i de esta familia por el R5-HT_{2A}, son variados. Van de 5.89 para el ligando **36** disustituido en el anillo bencílico por 3',4'-diOMe hasta 8.09 para la sustitución “*meta*” en el anillo bencílico por un átomo de bromo (**11**). Las diferencias de afinidad de todos estos ligandos dependen exclusivamente de la orientación que adopte el anillo bencílico y por consiguiente hacia donde queden orientados los distintos sustituyentes, ya que la parte indólica de todos ellos adopta casi exactamente la misma pose en el sitio de unión.

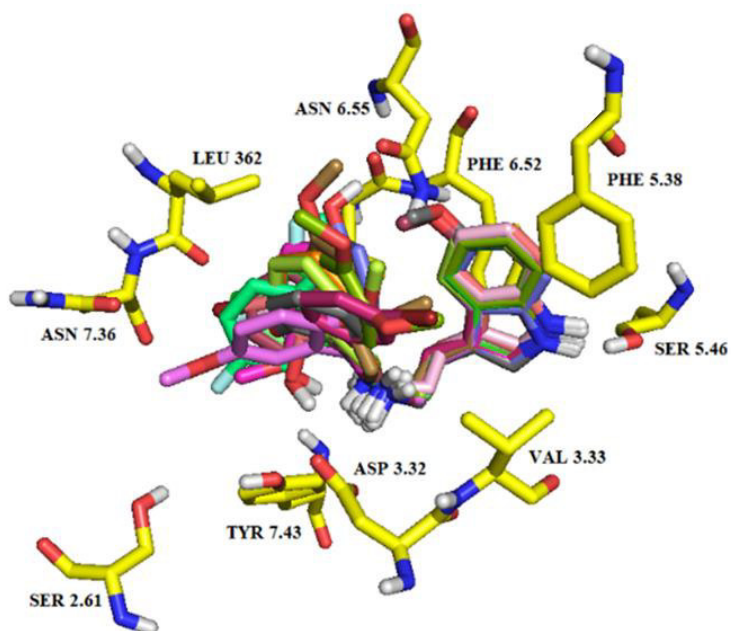


Figura 25: Acoplamiento de los ligandos **1** (pK_i 6.61), **3** (pK_i 7.05), **7** (pK_i 7.12), **8** (pK_i 7.84), **9** (pK_i 6.59), **10** (pK_i 7.35), **11** (pK_i 8.09), **21** (pK_i 7.85), **22** (pK_i 6.68), **25** (pK_i 6.44), **27** (pK_i 5.95), **28** (pK_i 6.01), **29** (pK_i 6.48), **32** (pK_i 6.18), **36** (pK_i 5.89), **37** (pK_i 7.48) y **38** (pK_i 7.35) y **43** (pK_i 8.40) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Los dos casos extremos de alta y baja afinidad están ilustrados en la figura 26.

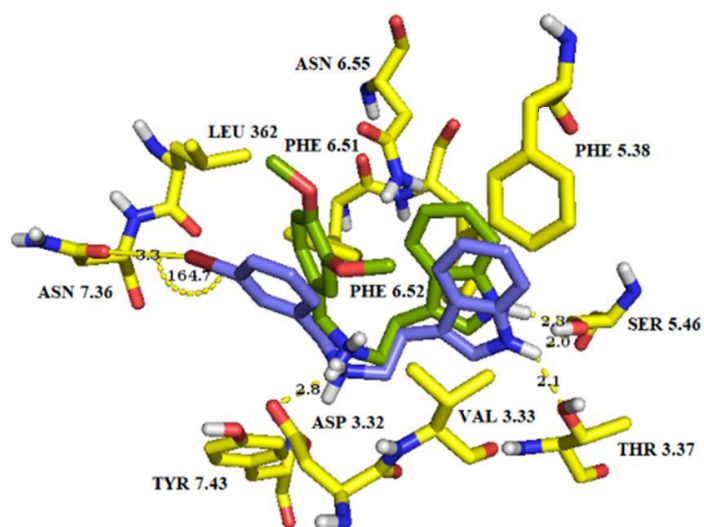


Figura 26: Acoplamiento de los ligandos **11** (pK_i 8.09, color violeta) y **36** (pK_i 5.89, color verde “pera”), en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

A continuación, sigue una discusión pormenorizada de los miembros de esta familia.

Ligandos **1** y **3**:

El ligando **3** posee un metoxilo adicional en la posición 2', el cual forma un puente de hidrógeno intramolecular con la amina protonada. Esto estabiliza una conformación plegada que podría estar relacionada con un aumento de afinidad de casi tres veces respecto al ligando bencilado sin metoxilo. Además el ligando **3** presenta una interacción polar reforzante extra con Tyr 7.43 a 3.8 Å (muy débil). Por otra parte, el ligando **38** solo difiere del **3** por la presencia del grupo metoxilo adicional en la posición 5 del anillo indólico y adopta una pose muy similar (figura 27). Sin embargo, su afinidad es tres veces mayor, lo que es esperable ya que el metoxilo del C5 indólico interacciona con Asn 6.55. A pesar de adoptar casi la misma conformación, el ligando **38** no formaría el puente intramolecular entre el sustituyente metoxilo y la amina protonada, lo que hace dudar de su importancia para determinar la afinidad.

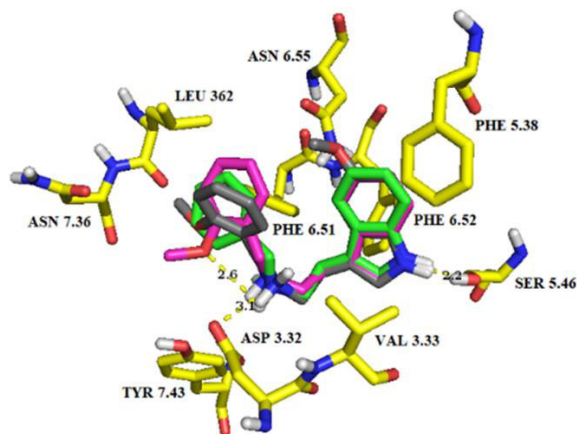


Figura 27: Acoplamiento de los ligandos **1** (pK_i 6.61, color verde claro), **3** (pK_i 7.05, color fucsia) y **38** (pK_i 7.35, color gris) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Ligando 7:

Sustituido en el anillo bencílico en “*meta*” por un grupo hidroxilo, presentó levemente mayor afinidad (pK_i 7.12) que el ligando sin sustituir en el grupo bencilo (pK_i 6.61). Esto se atribuye a que el sustituyente polar adicional forma dos puentes de hidrógeno, uno con el carbonilo de la carboxamida de Asn 6.55 y el otro con el grupo NH del mismo grupo funcional, que acercan el bencilo a Phe 6.51 como se observa en la figura 28.

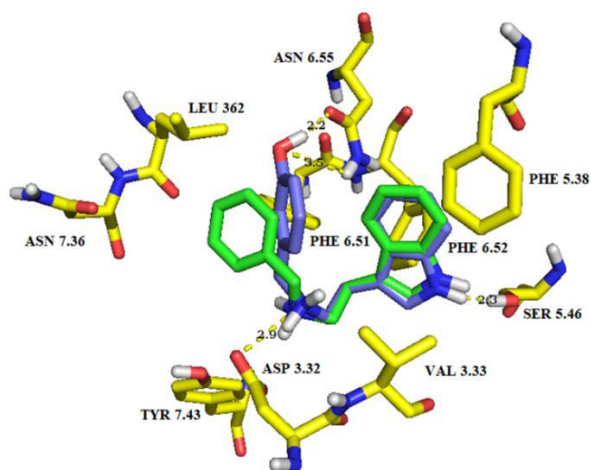


Figura 28: Acoplamiento de los ligandos **1** (pK_i 6.61, color verde claro) y **7** (pK_i 7.12, color violeta claro) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Ligando 8:

En este caso el ligando se encuentra sustituido en la posición 3' por un grupo metilo el cual se orienta hacia una zona netamente hidrofóbica conformada principalmente por Phe 6.51, Leu 362 y Val 7.39. Esta alta hidrofobicidad explicaría por qué este ligando presentó una afinidad 16 veces mayor que el ligando bencilado sin sustituir (**1**) a pesar de que los anillos bencílicos ocupan posiciones muy similares. Las poses respectivas se muestran en la figura 29.

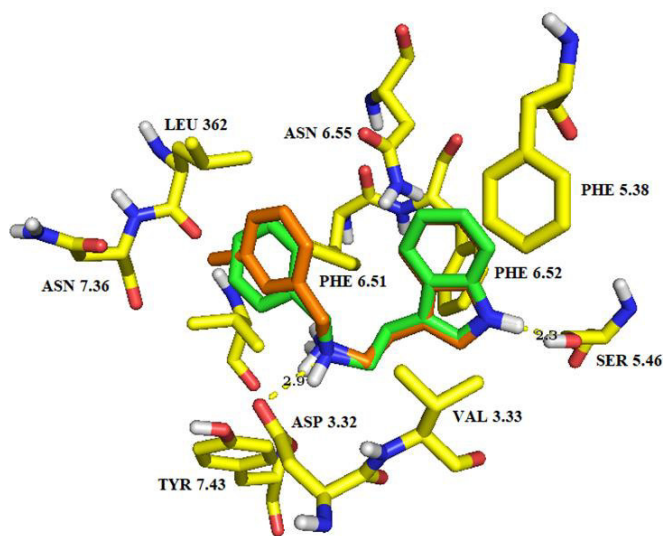


Figura 29: Acoplamiento de los ligandos **1** (pK_i 6.61, color verde claro) y **8** (pK_i 7.84, color naranja) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Ligandos 9, 10 y 11:

El bencilo del ligando **11** se orienta de tal forma que queda interactuando directamente su átomo de bromo en la posición 3' con el oxígeno del carbonilo de la cadena lateral de Asn 7.36, cumpliéndose las condiciones para la formación de un puente de halógeno: una distancia internuclear oxígeno-bromo menor que 3.35 Å (la suma de los radios de van der Waals de estos átomos) y un ángulo C-O-Br $\geq 140^\circ$ (19,114), siendo sus valores observados 3.3 Å y 164.7°. En el caso del ligando **10** (3'-Cl) el bencilo se orienta de tal forma que aumenta notablemente su distancia fenilo-fenilo con Phe 6.51 y el átomo de cloro no se orienta directamente hacia el

carbonilo de Asn 7.36, quedando en un ángulo de tan sólo 120° , lo que se refleja en el valor menor de pK_i (7.35). Finalmente el ligando **9**, con un átomo de flúor en el C3', presenta un pK_i muy similar al del ligando bencilado sin sustituir (6.51), ya que el sustituyente se orienta de tal forma que queda en una zona libre de residuos cercanos con los que pueda interaccionar y provocar una variación en la afinidad, aun cuando el bencilo fluorado parece alejarse de Phe 6.51. La comparación de las poses de estos ligandos se muestra en la figura 30.

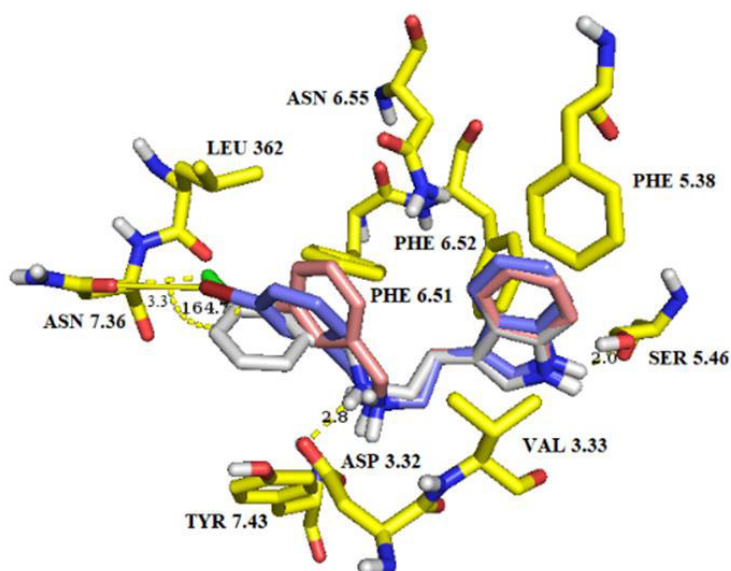


Figura 30: Acoplamiento de los ligandos **9** (pK_i 6.59, color rosa “melocotón”), **10** (pK_i 7.35, color gris claro) y **11** (pK_i 8.09, color violeta) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Ligandos **21** y **22**:

Difieren de los anteriores en que están disustituidos en el anillo bencílico, en la posición 2' por un hidroxilo y en la 3' por un halógeno (Br y F respectivamente). El hidroxilo en C2' forma un puente intramolecular con uno de los hidrógenos de la amina protonada en ambos ligandos, lo que provoca una fijación del anillo bencílico como sucede en el caso del ligando **3**. En el caso del ligando **21** (sustituido en C3' por bromo) esta fijación contribuiría mucho a la afinidad, ya que el átomo de bromo queda muy cerca (a 3.5 Å) del oxígeno de la función amida de Asn 7.36 y

direccionado hacia él, siendo el ángulo carbono-halógeno-oxígeno de 162.4° . Como trabajo extra con este ligando se realizó un análisis por dinámica molecular simulando el “ σ -hole” del bromo y se confirmó la existencia de este puente de halógeno altamente direccional. La mayor afinidad del ligando **21** (pK_i 7.85), 15 veces mayor que la de **22** sustituido en C3' por un flúor (pK_i 6.68), se puede asignar a la formación del “ σ -hole” en el bromo y no el flúor (19,114). La comparación de las poses de estos ligandos se muestra en la figura 31.

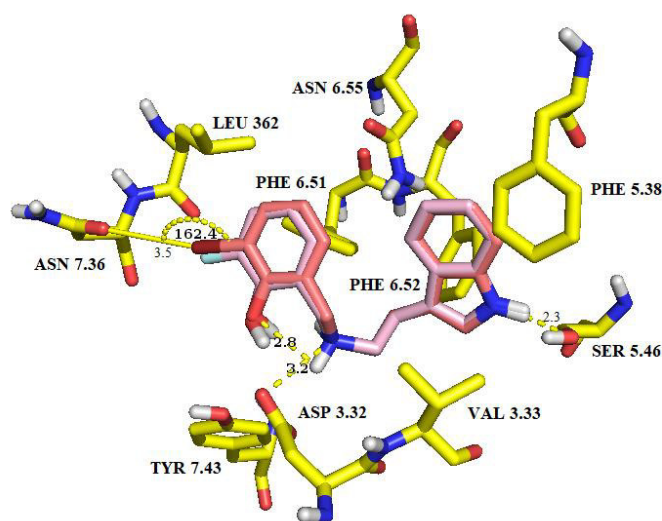


Figura 31: Acoplamiento de los ligandos **21** (pK_i 7.85, color rosado “coral”) y **22** (pK_i 6.68, color rosado “limonada”) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Ligandos **25**, **27**, **28** y **29**:

Los ligandos **25** (2'-OMe-5'-F), **27** (2'-OMe-5'-Br) y **28** (2'-OMe-5'-Cl), a pesar de que sólo difieren en el halógeno sustituido en C5', presentan un acomodamiento distinto de la parte bencílica. El ligando **25** adoptó una pose más libre en relación a los residuos cercanos, es decir no formó interacción polar por el metoxilo en posición 2', ni alguna interacción donde participara el flúor (figura 32). Por el contrario, los ligandos **27** y **28** orientan el átomo de halógeno (Br y Cl respectivamente) a zonas más hidrofóbicas (figuras 33 y 34). Sin embargo, la afinidad de **25** (pK_i 6.44) es

levemente mejor que las de **27** y **28** (5.95 y 6.01, prácticamente idénticas), ya que estos, al orientar el halógeno a una zona más hidrofóbica, pierden las interacciones entre el bencilo y el fenilo de Phe 6.51 (a distancias superiores a 5.0 Å). Se consideran como distancias adecuadas para las interacciones $\pi\pi$ aquellas inferiores a 4.9 Å (115). A pesar de esto el ligando **25** no tiene mejor afinidad que el ligando bencilado sin sustituir (**1**) o el 2'-metoxilado (**3**). Por medio de estos análisis *in silico* se ha observado que la sustitución adicional en C5' no favorece la afinidad. Cuando ambos sustituyentes en las posiciones C2' y C5' son polares se observa una situación distinta a cuando el sustituyente en 5' es hidrofóbico como en el caso del ligando **29**, 2',5'- dimetoxilado, donde se observó una interacción polar intramolecular entre el oxígeno del metoxilo en C2' y uno de los hidrógenos de la amina protonada (figura 35). Se concluye que la sustitución 2',5' en general independiente de la polaridad del sustituyente, no contribuye a aumentos de afinidad aunque el compuesto **43** es excepcional en este sentido. La figura 36 muestra las poses de los ligandos **25**, **27** y **28**.

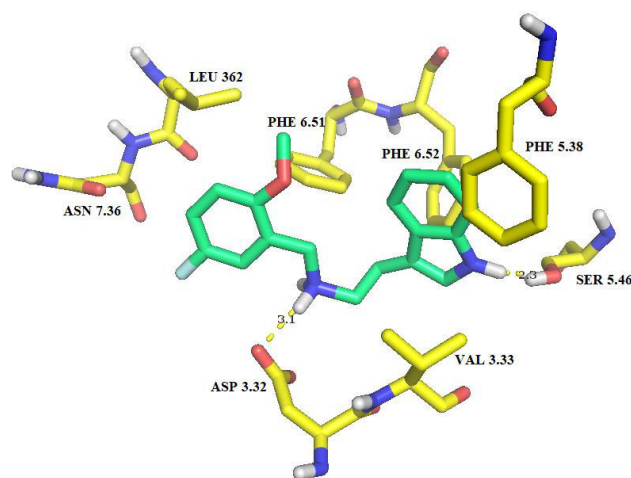


Figura 32: Acoplamiento del ligando **25** (pK_i 6.44) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

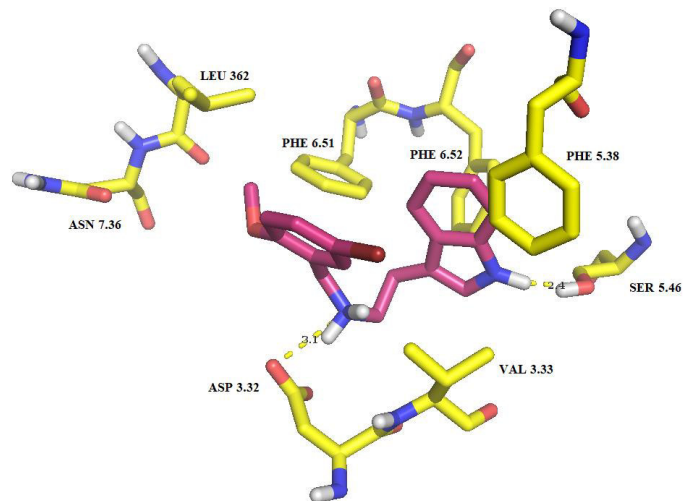


Figura 33: Acoplamiento del ligando **27** (pK_i 5.95) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

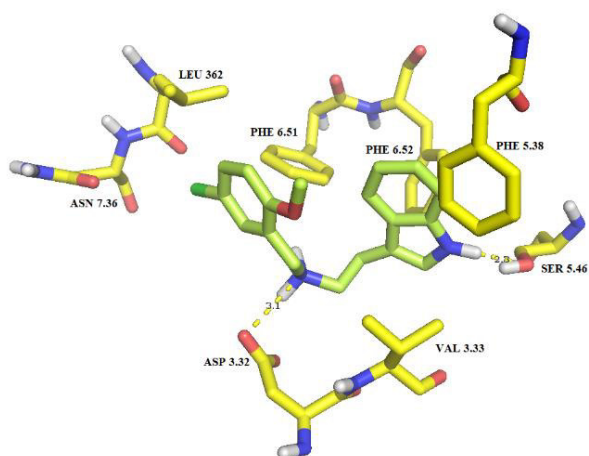


Figura 34: Acoplamiento del ligando **28** (pK_i 6.01) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

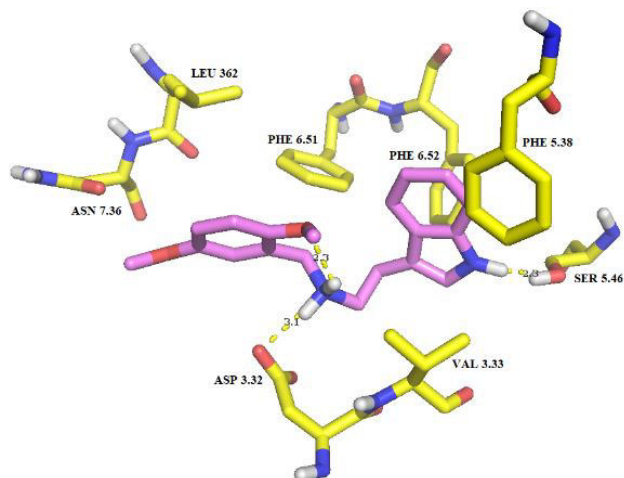


Figura 35: Acoplamiento del ligando **29** (pK_i 6.48) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

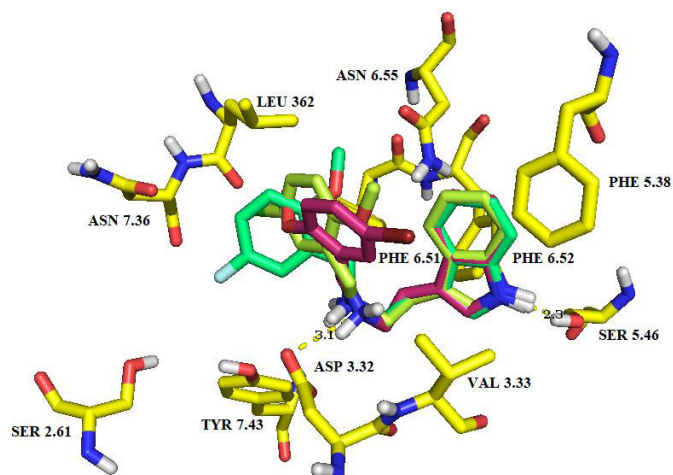


Figura 36: Acoplamiento de los ligandos **25** (pK_i 6.44, color verde “espuma de mar”), **27** (pK_i 5.95, color burdeos) y **28** (pK_i 6.01, color verde limón), en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Ligandos **37**, **38** y **43**:

Al poseer un grupo metoxilo en el C5 del anillo indólico la afinidad prácticamente idéntica de **37** (bencilo sin sustituir) y **38** (2'-OMe) es mayor que la de los ligandos análogos sin sustituir en esta posición (**1** y **3**). Este aumento es de más de 7 veces para el caso de los ligandos sin sustitución en el bencilo que se acomodan de manera casi

exactamente igual en el receptor (ver figura 40), pero es poco significativo para **38**, en el cual se observa un alejamiento del anillo fenilo respecto a Phe 6.51 (a una distancia superior a 5.0 Å), orientando de manera diferente su grupo 2'-metoxibencilo (figura 41). La interacción extra es un puente de hidrógeno entre la función amida de Asn 6.55 y el oxígeno del metoxilo en 5. Estos dos ligandos, a los que se suma el **43** (2'-OH-5'-F), no mostraron diferencia respecto a la unión por el hidrógeno del nitrógeno indólico, manteniendo la interacción con la Ser 5.46 y de este modo no se modifica la orientación de la mitad triptamínica con respecto a los anteriores. Por lo tanto, las variaciones solo dependen de las sustituciones en el anillo bencílico. En el caso particular del ligando **43** se observa una interacción intramolecular excepcional que provoca un aumento considerable de la afinidad, entre el hidrógeno del hidroxilo en C2' y el oxígeno del metoxilo en C5 del anillo indólico. En este contexto es notable que no suceda lo mismo con el ligando **42** (pK_i 6.87 vs. 8.40), que solo difiere del **43** por el reemplazo del flúor en C5' por un metoxilo. Esto se discute más adelante. Las poses de estos tres ligandos en el receptor se muestran en las figuras 37, 38 y 39.

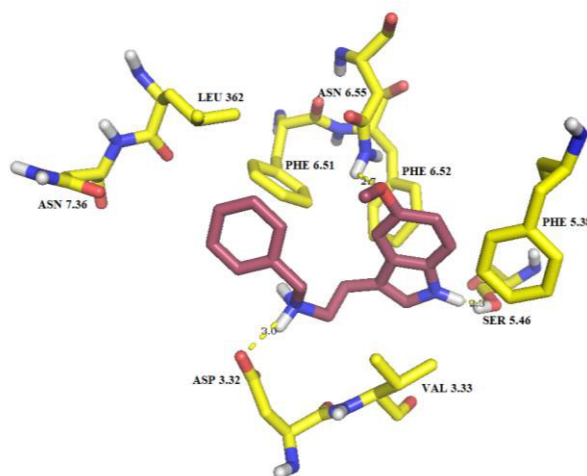


Figura 37: Acoplamiento del ligando **37** (pK_i 7.48) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

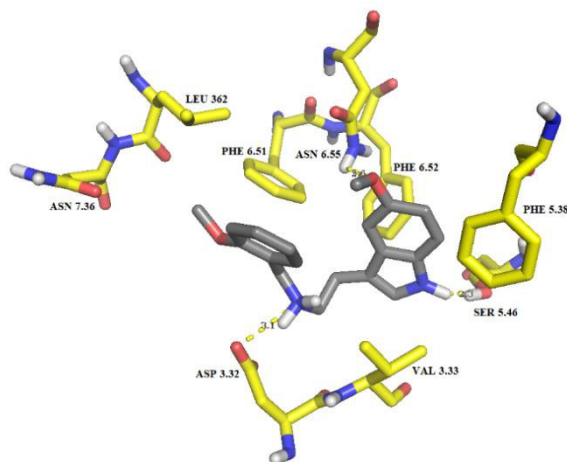


Figura 38: Acoplamiento del ligando **38** (pK_i 7.35) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

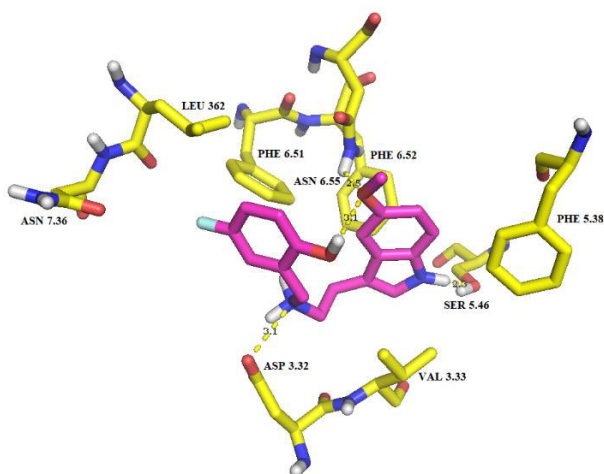


Figura 39: Acoplamiento del ligando **43** (pK_i 8.40) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

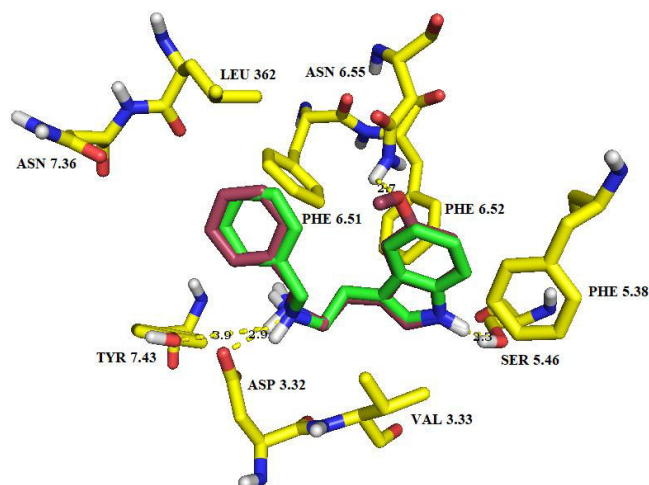


Figura 40: Acoplamiento de los ligandos **1** (pK_i 6.61, color verde claro) y **37** (pK_i 7.48, color rosa oscuro) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

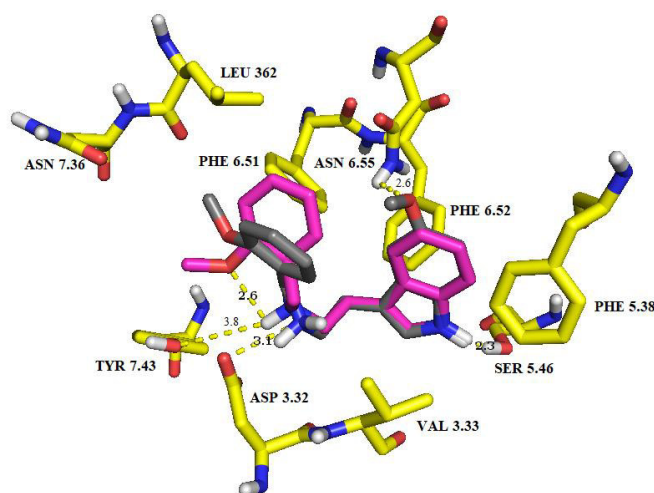


Figura 41: Acoplamiento de los ligandos **3** (pK_i 7.05, color fucsia) y **38** (pK_i 7.35, color gris) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Ligandos **39**, **40**, **41**, **42**:

A pesar de poseer la sustitución en C5 con metoxilo en el anillo indólico y mantener la unión por puente de hidrógeno entre el oxígeno del metoxilo y el residuo de Asn 6.55, en estos ligandos hay un desplazamiento respecto al residuo con el que interactúa el NH indólico, de la Ser 5.46 a la Ser 3.36. Los ligandos **41** (4'-Br) y **42** (2'-OH-5'-OMe) presentaron menor afinidad que el ligando bencilado sin sustituir, ya

que el bencilo se orientó de tal forma que se alejó de Phe 6.51 (distancia superior a 5.0 Å), además de perder la importante interacción polar entre el NH del indol y Ser 5.46. Los ligandos **39** (2'-Br) y **40** (2'-Cl) presentaron un valor de pK_i mayor que el ligando **41** confirmando que la sustitución *orto* o *meta* en el bencilo para derivados de triptamina en general es mucho más beneficiosa para la afinidad que en la posición *para*. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en las figuras 42, 43, 44 y 45.

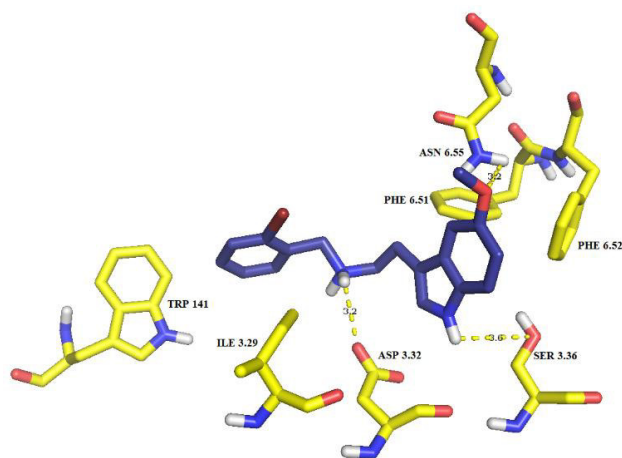


Figura 42: Acoplamiento del ligando **39** (pK_i 7.91) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

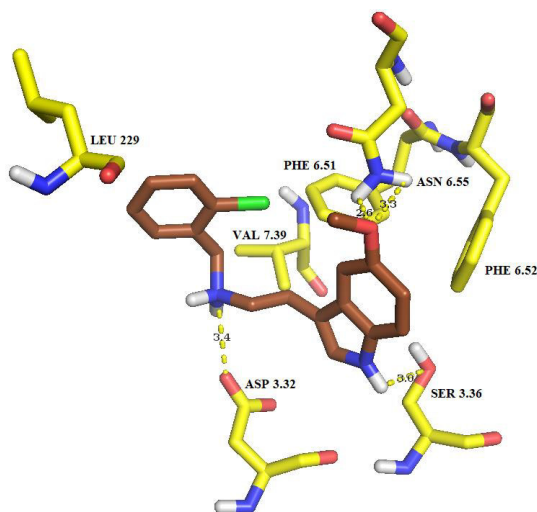


Figura 43: Acoplamiento del ligando **40** (pK_i 7.87) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

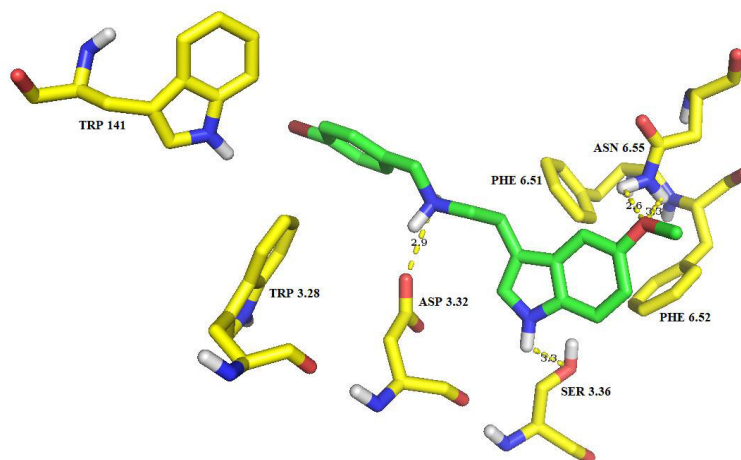


Figura 44: Acoplamiento del ligando **41** (pK_i 6.41) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

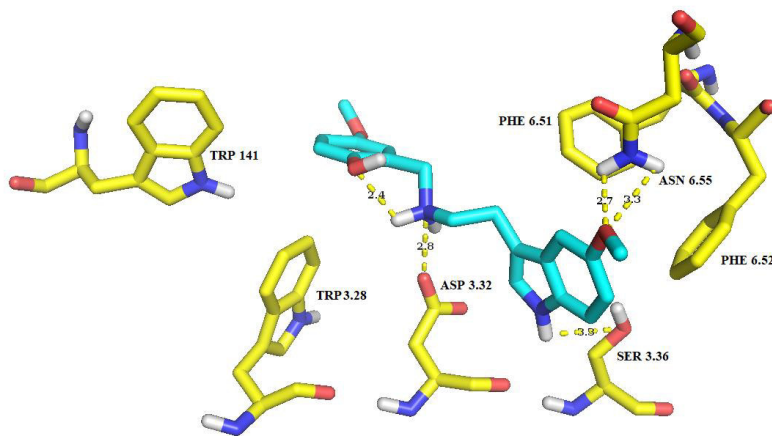


Figura 45: Acoplamiento del ligando **42** (pK_i 6.87) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Comparación entre los ligandos 5-metoxilados en el anillo indólico y sus equivalentes no metoxilados.

Los ligandos **37** (bencilo sin sustituir), **38** (2'-OMe) y **43** (2'-OH-5'-F) interaccionaron con el residuo de Ser 5.46 por el hidrógeno del nitrógeno del anillo indólico y se fijaron por el oxígeno del metoxilo en C5 con un hidrógeno de la función carboxamida de Asn 6.55, situándose en cada uno de estos casos el bencilo a 3.8 Å de Phe 6.51. En cambio, los ligandos **39** (2'-Br) y **40** (2'-Cl), **41** (4'-Br) y **42**

(2'-OH-5'-OMe) adoptan una conformación más extendida, alejándose el grupo bencilo del ligando de Phe 6.51 y por lo tanto perdiendo afinidad. Esto también podría ser asignado a la no participación del residuo clave de Ser 5.46. En el caso de estos ligandos la interacción que se observa por el NH indólico es con Ser 3.36 y, a pesar de unirse a otro residuo a través de esta funcionalidad, mantienen la interacción polar del metoxilo del C5 con el residuo Asn 6.55.

Al analizar el “docking” de los ligandos **37** y **38** y sus respectivos equivalentes no metoxilados en el anillo indólico (ligandos **1** y **3**), comparación que se muestra en la figura 46, se observó que se disponen de igual forma en el sitio de unión, interaccionando con el residuo crucial Ser 5.46. Los ligandos **1** y **37** solo difieren en la presencia del grupo 5-metoxi en el anillo indólico del segundo. Por lo tanto la diferencia de afinidad se debería exclusivamente al grupo metoxilo adicional que permite la formación de un puente de hidrógeno con Asn 6.55.

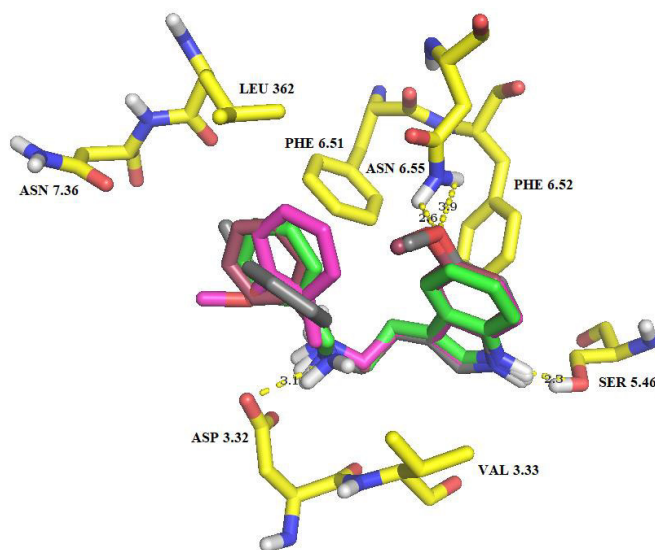


Figura 46: Comparación de los acoplamientos entre los ligandos **1** (pK_i 6.64, color verde claro), **3** (pK_i 6.64, color fucsia) y **37** (pK_i 6.64, color rosado oscuro), **38** (pK_i 6.64, color gris) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

La segunda subfamilia de acuerdo a la pose adoptada en el sitio de unión la conforman los ligandos **13**, **14**, **15**, **16** y **17**. Integran esta subfamilia también los ligandos **39**, **40**, **41** y **42**, anteriormente descritos.

Ligandos 13, 14, 15, 16 y 17:

Estos ligandos están sustituidos en la posición 4': **13** (4'-OMe), **14** (4'-Me), **15** (4'-OEt), **16** (4'-Cl) y **17** (4'-Br). Esta sustitución, independientemente de la polaridad del sustituyente, no es favorable para experimentar aumentos de afinidad. Estos ligandos tienden a disponerse espacialmente de forma extendida en el sitio de unión (hacia la zona extracelular), pero se mantiene la interacción correspondiente al puente salino, que se ve reforzada con la presencia de Tyr 7.43. En el caso del NH indólico este interactúa por puente de hidrógeno con Ser 3.36. La forma extendida que adquiere la molécula hace que, de este modo, el grupo bencilo quede más cerca de los residuos hidrofóbicos Trp 141 (LE1) y Trp 3.28, predominando interacciones π - π entre ambos anillos aromáticos (115). El sustituyente en posición 4' se orienta de tal forma que queda hacia una zona libre de residuos que puedan provocar aumentos de afinidad. Como anteriormente se mencionó, independientemente de si el sustituyente en posición 4' es de naturaleza polar o hidrofóbico, la pose que adquiere el ligando no es favorable para un aumento de afinidad, siendo los valores de pK_i menores al ligando bencilado sin sustituir. Por otra parte es concordante con la disminución de afinidad, ya que el bencilo se aleja marcadamente del residuo Phe 6.51 (a una distancia superior a 7.0 Å). En las poses de estos ligandos no hubo participación del residuo de Ser 5.46 y tampoco se observó la interacción entre el anillo bencílico del ligando y el fenilo del residuo de Phe 6.51. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en las figuras 47, 48, 49, 50 y 51.

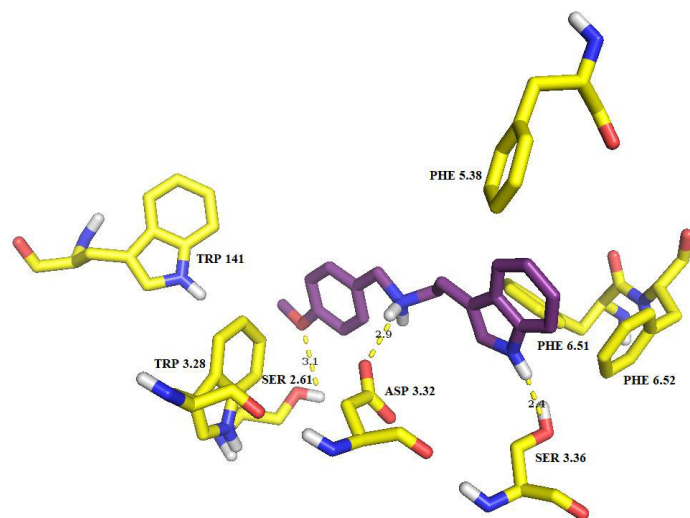


Figura 47: Acoplamiento del ligando **13** (pK_i 6.34) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

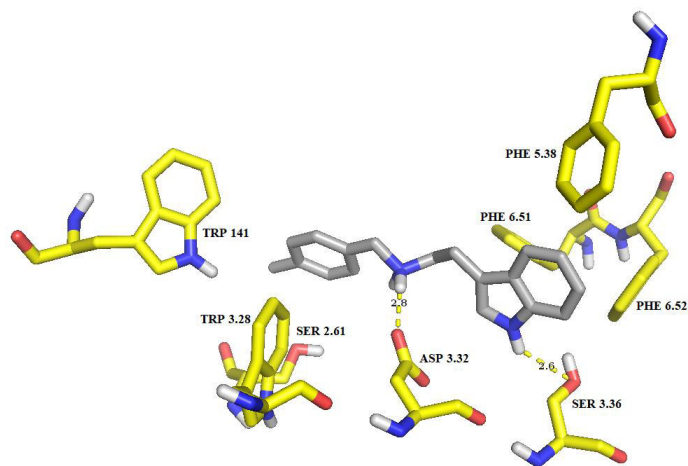


Figura 48: Acoplamiento del ligando **14** (pK_i 6.38) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

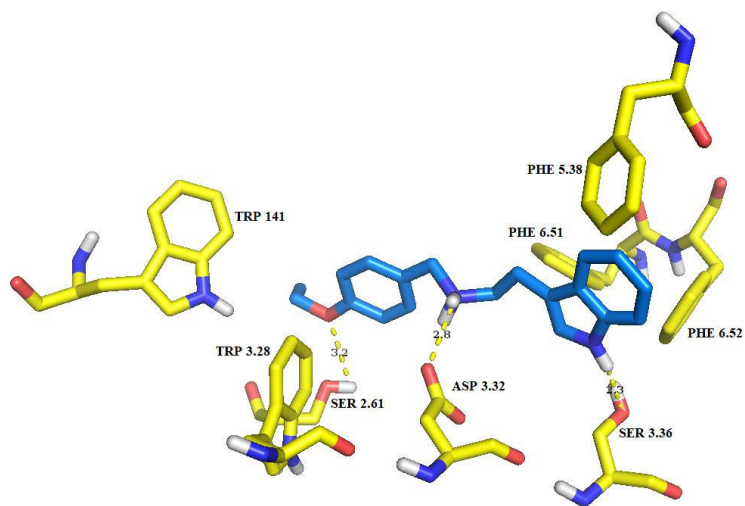


Figura 49: Acoplamiento del ligando **15** (pK_i 6.56) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

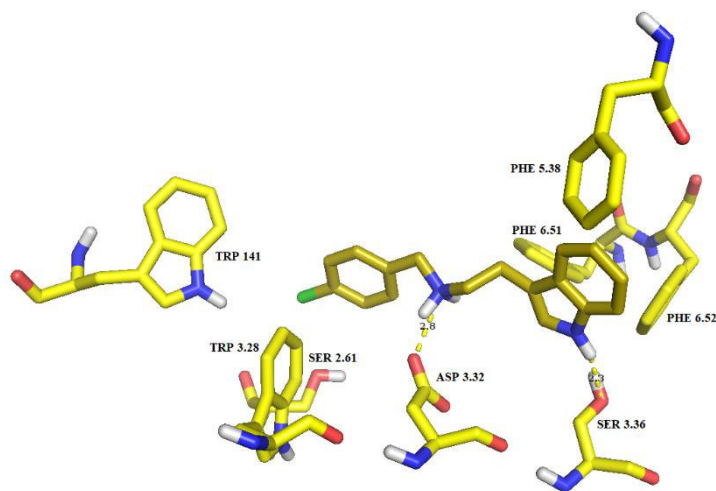


Figura 50: Acoplamiento del ligando **16** (pK_i 6.15) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

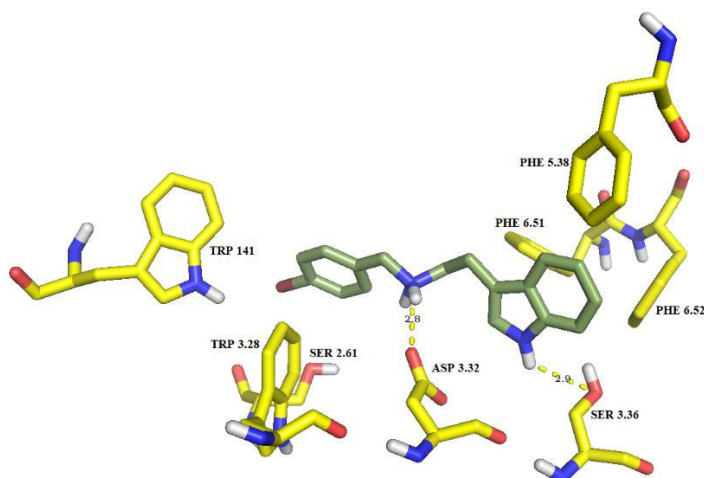


Figura 51: Acoplamiento del ligando **17** (pK_i 6.00) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Ligandos **12** y **18**:

También se encuentran sustituidos en C4'. Ambos poseen bajos valores de pK_i , inferior a 6 en el caso del ligando **18**. Los sustituyentes en este caso son 4'-OH y 4'-NO₂ respectivamente. Adquieren una pose extendida, pero a diferencia del resto de los ligandos sustituidos en posición C4', presentaron una orientación opuesta a la vista anteriormente. En este caso la interacción del NH indólico es con el residuo de Ser 2.61, mientras que los sustituyentes hidroxilo y nitro quedan orientados hacia una zona polar conformada por los residuos Ser 5.46 y Ser 3.36 (figuras 52 y 53). Los bajos valores de pK_i , a pesar de que los sustituyentes del grupo bencilo se encuentran en una zona confortable, se atribuyen a la importancia que tiene el residuo de Ser 5.46 en las interacciones de la triptamina con el receptor 5-HT_{2A} y a la pérdida de las interacciones π - π con el fenilo del residuo de Phe 6.52.

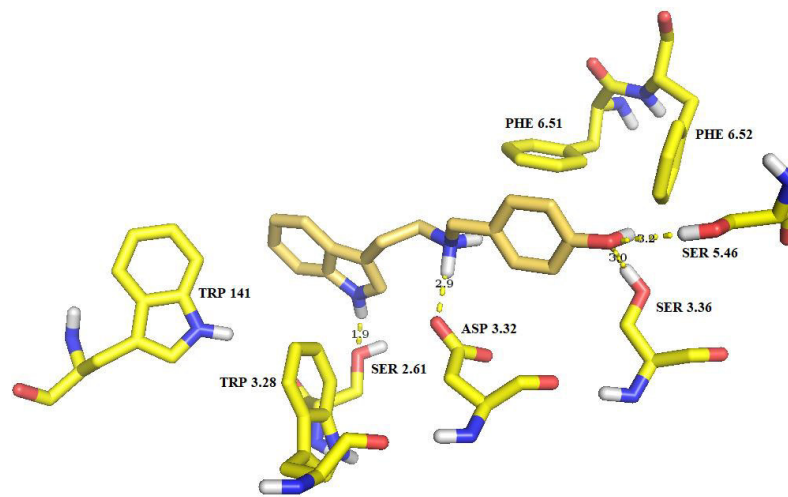


Figura 52: Acoplamiento del ligando **12** (pK_i 6.04) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

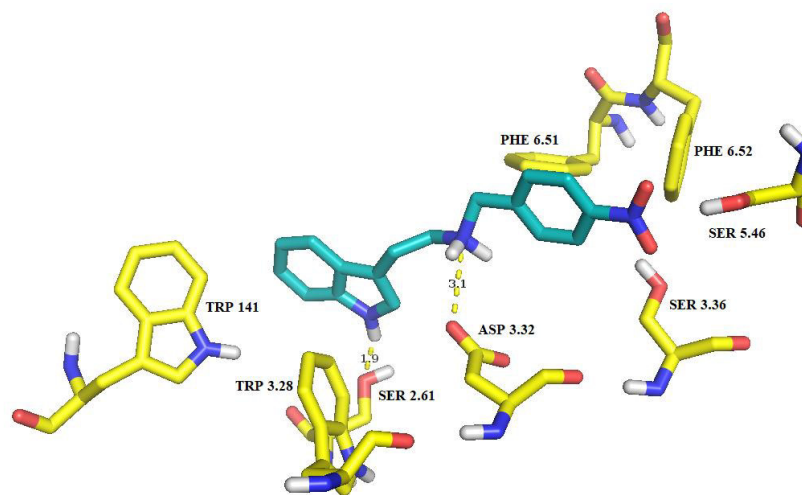


Figura 53: Acoplamiento del ligando **18** (pK_i 5.58) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

La tercera subfamilia de acuerdo a la pose adoptada en el sitio de unión la conforman los ligandos **2**, **23**, **24**, **26** y **30**. Integran esta subfamilia también los ligandos **4**, **5** y **6**.

Ligandos **2**, **23**, **24**, **26** y **30**:

Esta es otra de las subfamilias más características. La conforman ligandos que en la posición C2' contienen un grupo hidroxilo: **2** (2'-OH), **23** (2'-OH-5'-Me), **24** (2'-OH-5'-F), **26** (2'-OH-5'-Br) y **30** (2'-OH-5'-NO₂), el cual forma un puente intramolecular con uno de los hidrógenos de la amina protonada. Esto fuerza al sustituyente adicional en posición C5' a disponerse en una zona determinada. Por otra parte el NH indólico no interactúa con el residuo clave de Ser 5.46, sino que con un residuo de Leu 228 ubicado en el lazo extracelular 2 (figura 54). Debido a esto la afinidad de estos ligandos es baja, inferior a la del ligando bencilado sin sustituir. Además se pierde la interacción del anillo indólico con alguno de los residuos de Phe (Phe 6.51 o Phe 6.52), orientándose hacia una zona desprovista de anillos aromáticos que puedan contribuir a un aumento de afinidad. Por otra parte el sustituyente hidrofóbico en posición C5' se ubica muy cerca de un grupo polar NH de la carboxamida del residuo de Asn 6.55 (a 3.5 Å), en un ángulo no adecuado para interactuar. En conclusión, independientemente de si el ligando en C5' es polar o hidrofóbico, la afinidad será baja, ya que la responsable de los cambios de afinidad es la parte indólica (ausencia de la interacción con el residuo de Ser 5.46 y con residuos de Phe 6.51 y Phe 6.52).

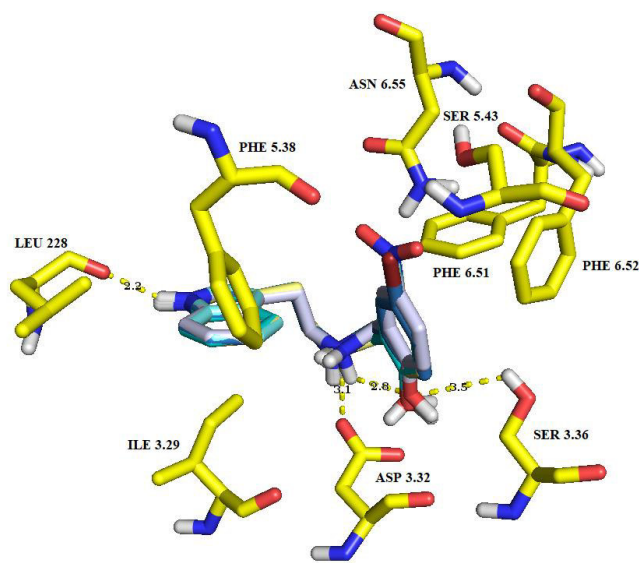


Figura 54: Acoplamiento de los ligandos **2** (pK_i 6.94, color calipso), **23** (pK_i 6.13, color

celeste), **24** (pK_i 6.12, color amarillo pálido), **26** (pK_i 6.51, color azul celeste) y **30** ($8 \pm 4\%^*$, color gris claro) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

*Inhibición de “binding” a 10 μ M

Ligandos **4**, **5** y **6**:

Los ligandos **4** (2'-metilo), **5** (2'-cloro) y **6** (2'-bromo) adoptan poses tales que el NH indólico queda interaccionando con el residuo de Leu 228 (LE2). Por lo tanto en estos casos no hay participación del residuo crucial Ser 5.46 por la parte indólica, lo que les permite orientar al bencilo de tal forma que el halógeno en C2' queda en una posición favorable para una probable interacción de puente de halógeno con un oxígeno del carboxilato del residuo Asp 3.32 (figura 55). En el caso del ligando **5**, esta distancia es de 3.4 Å con un ángulo de 151° (19,114). En el caso del ligando **6**, no se observa la formación de un probable puente de halógeno, ya que el átomo de bromo quedaría a una distancia mayor del carbonilo del carboxilato (3.8 Å) y un ángulo desfavorable de 117°.

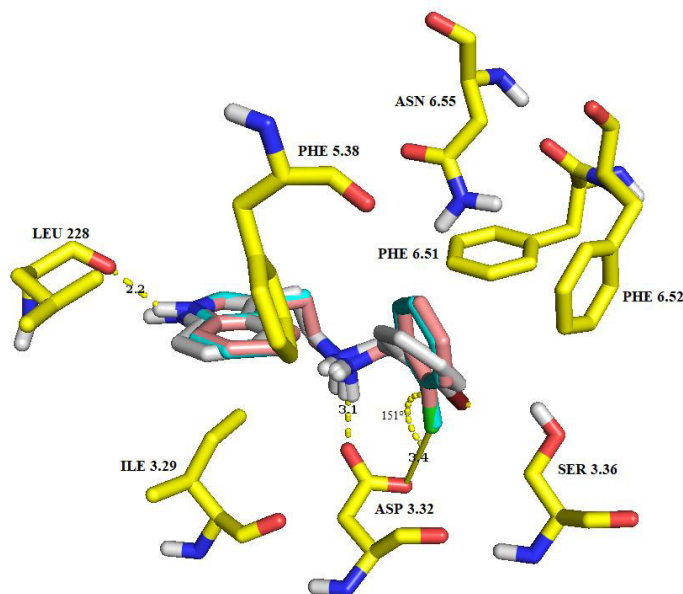


Figura 55: Acoplamiento de los ligandos **4** ($48 \pm 1\%^*$, color celeste), **5** (pK_i 7.92, color rosado) y **6** (pK_i 6.71, color gris) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

*Inhibición de “binding” a 10 μ M

Por otra parte, al comparar los ligandos **5** (2'-cloro) y **6** (2'-bromo) con los 5-metoxilados **39** (2'-Br) y **40** (2'-Cl) se observó que adoptaron distintas poses en el sitio de unión. En el caso de los ligandos **39** y **40** hubo predominio de la interacción del residuo Ser 5.46 con el NH indólico (figuras 42 y 43 presentadas anteriormente), mientras que los ligandos **5** y **6** se dispusieron en el sitio de unión de tal forma que quedó el átomo de halógeno (cloro) muy cercano al oxígeno del carboxilato del residuo de Asp 3.32, formando el ligando **5** un posible puente de halógeno como se observa en la figura 55 (19,114).

La cuarta subfamilia de acuerdo a la pose adoptada en el sitio de unión la conforman los ligandos **19**, **20**, **31**, **33**, **34**. Integran esta subfamilia también los ligandos **12** y **18** descritos anteriormente.

Ligandos **19** y **20**:

Los ligandos disustituidos oxigenados no se encuentran unidos por el NH indólico con el residuo clave de Ser 5.46, sino interactúan con el residuo de Ser 2.61. El ligando **19** se encuentra sustituido en el bencilo por 2'-hidroxilo-3'-metoxilo y el ligando **20** por 2',3'-dimetoxilo. Existe una diferencia de afinidad entre ambos ligandos de 58 veces, siendo mayor en el ligando **19**. Esto podría deberse a la posibilidad que tiene el compuesto **19** de formar un puente intramolecular con uno de los hidrógenos de la amina protonada, además de la interacción adicional del oxígeno del metoxilo en 3' con el hidroxilo del residuo de Ser 3.36. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en las figuras 56 y 57.

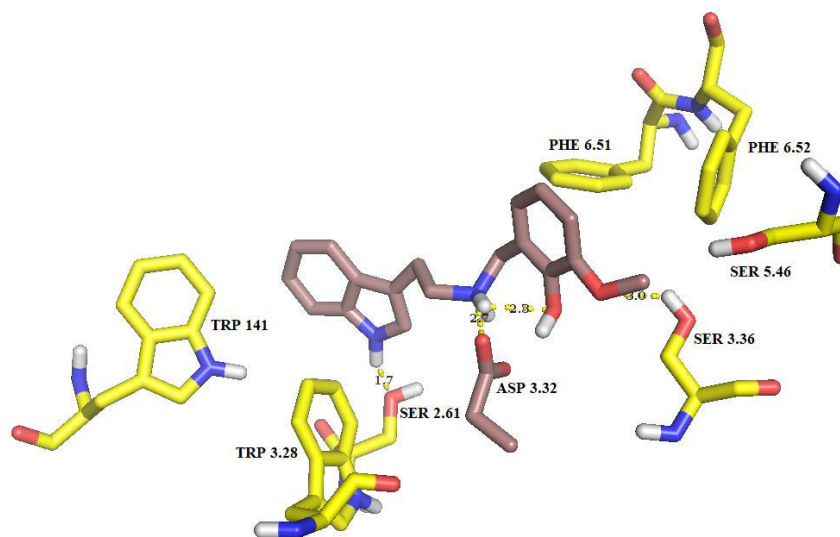


Figura 56: Acoplamiento del ligando **19** (pK_i 7.58) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

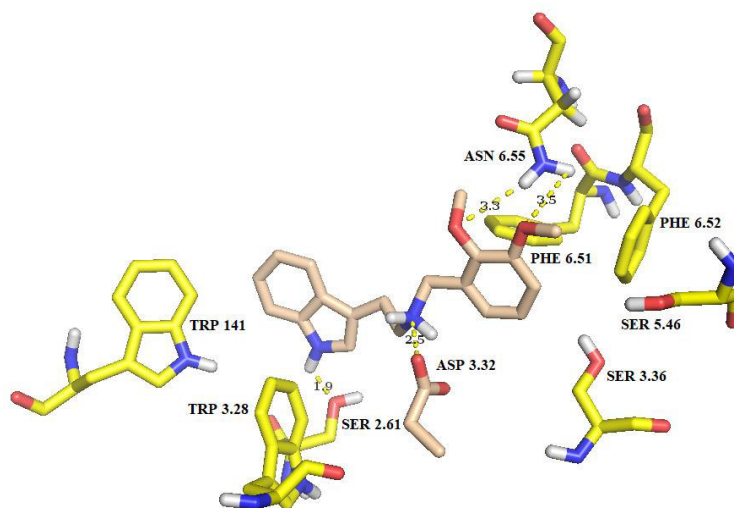


Figura 57: Acoplamiento del ligando **20** (pK_i 5.82) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Ligando **31**:

Se encuentra 2',4'-disustituido. El sustituyente en C2' es un hidroxilo, que forma un puente intramolecular con uno de los hidrógenos de la amina protonada. El sustituyente en C4' (bromo) se orienta hacia una zona mayormente polar, cercana a los residuos de Ser 3.36 y Ser 5.46, lo que se refleja en una baja afinidad (pK_i 5.81)

respecto al ligando bencilado no sustituido (**1**). La pose de este ligando en el receptor se muestra en la figura 58.

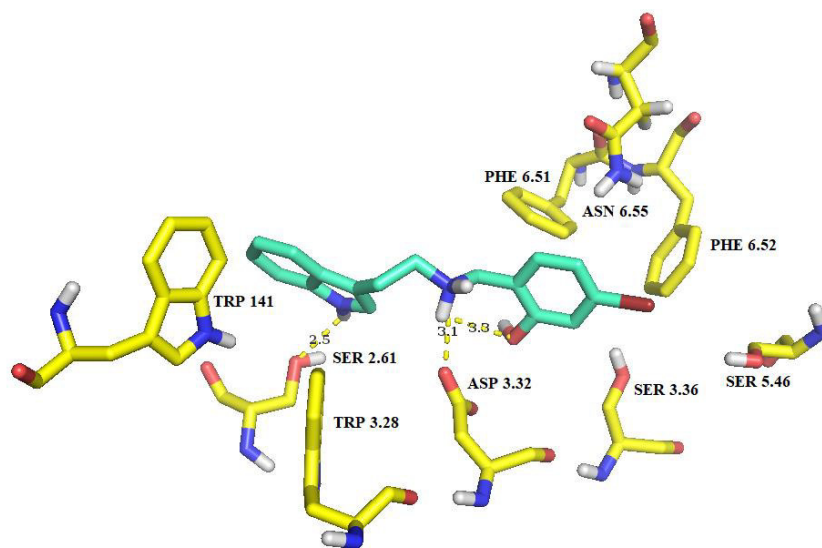


Figura 58: Acoplamiento del ligando **31** (pK_i 5.81) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Ligando **33** y **34**:

Ambos ligandos presentan poses muy similares. Por la parte indólica se unen al residuo de Ser 2.61. El hidroxilo de la posición 2' forma puente intramolecular con uno de los hidrógenos de la amina protonada, que aconstruye a los halógenos en posición 6' (Br y Cl respectivamente) a orientarse hacia una zona poco hidrofóbica, libre de residuos cercanos que puedan contribuir a variaciones positivas en la afinidad. Esto se refleja en una disminución de la afinidad respecto al ligando bencilado no sustituido (pK_i 5.78 y 6.64 v/s 6.61). Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en las figuras 59 y 60.

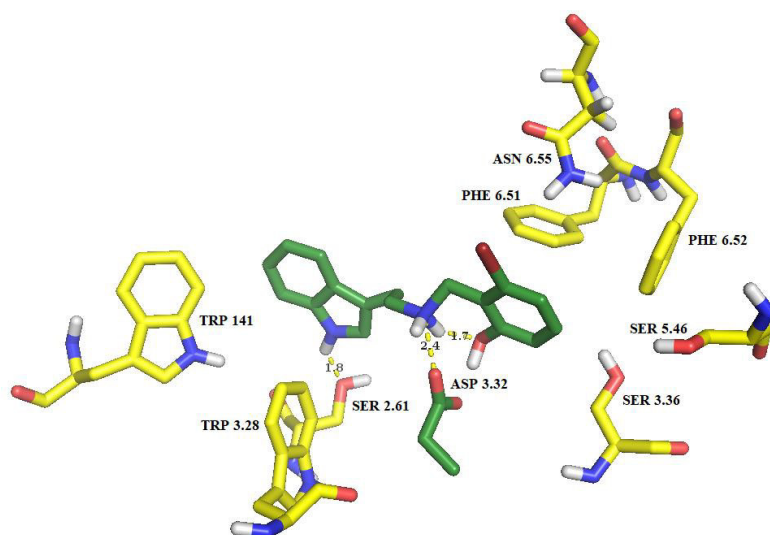


Figura 59: Acoplamiento del ligando **33** (pK_i 5.78) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

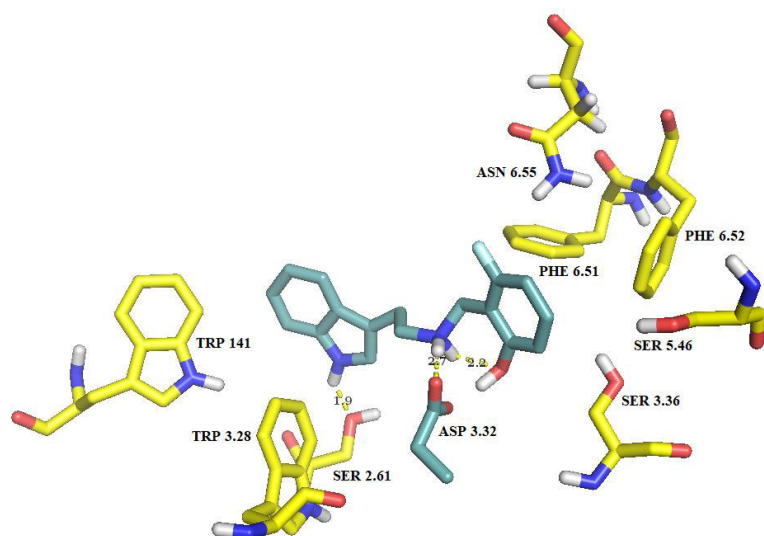


Figura 60: Acoplamiento del ligando **34** (pK_i 6.64) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

3.3.2.- Análisis del receptor 5-HT_{2B}.

Los derivados bencilados de triptamina, a partir de las poses adoptadas en el sitio de unión se clasificaron en 2 subfamilias. Una de estas la conforman derivados que en su gran mayoría presentan sustituyentes distintos a hidroxilo en C2' del bencilo (figura 61). La otra la conforman los derivados bencilados monosustituídos por grupos hidroxilos en C2' o disustituídos que presenten este hidroxilo en C2', y por ende tienen la capacidad de formar un puente intramolecular con uno de los hidrógenos de la amina protonada, tal como se explicó anteriormente. En general todos estos últimos ligandos presentan afinidades menores a las de los derivados bencilados que no tienen un hidroxilo en C2', debido a que la disposición espacial que adquieren se ve forzada o impuesta por el puente intramolecular. De todos modos los valores de pK_i de los ligandos que tienen la capacidad de formar este puente intramolecular en el receptor 5-HT_{2B} son mayores que los observados en el 5-HT_{2A} para los ligandos que lo forman. Esta diferencia está directamente relacionada con el residuo que interactúa con el NH indólico. En el caso del receptor 5-HT_{2B} el residuo que participa es la Ser 3.36, mientras que en el 5-HT_{2A} este es la Leu 228, ubicada en el lazo extracelular 2, entre las hélices 4 y 5. Parece posible que en una simulación de dinámica molecular el lazo se aleje y, por lo tanto, esta interacción se debilite en comparación con el caso de que el residuo estuviera relativamente fijo como en una transmembrana. Una diferencia importante radica en la orientación global de estos ligandos en el sitio de unión. Mientras que en la primera familia se unen por la parte del anillo indólico con Tyr 7.43 (figura 61), en la otra familia este NH indólico se une a Ser 3.36 (figura 84) más una interacción adicional de refuerzo de la unión del puente salino, que se da entre uno de los hidrógenos de la amina protonada y el oxígeno del hidroxilo de Tyr 7.43. Finalmente, en todos estos ligandos la contribución hidrofóbica es importante. En la primera familia los contribuyentes hidrofóbicos a la afinidad son Trp 121 (ubicado en el lazo extracelular 1), Trp 3.28 (interacción π - π del tipo borde-cara) (115) y Val 7.39 por la zona indólica y Phe 6.51, Phe 6.52, Val 3.33

y en algunos casos Trp 6.48 o Phe 5.38 por la contraparte bencílica. En la familia de los derivados bencilados hidroxilados se da la situación contraria, con Trp 121, Trp 3.28 y Val 7.39 interaccionando con la parte bencílica mientras que Phe 6.51, Phe 6.52 y Val 3.33 lo hacen con la parte indólica. A continuación se explicarán comportamientos más específicos de ligandos interactuando con el receptor 5-HT_{2B}.

En la figura 61 se observa claramente que toda la primera subfamilia posiciona el anillo indólico de la misma manera.

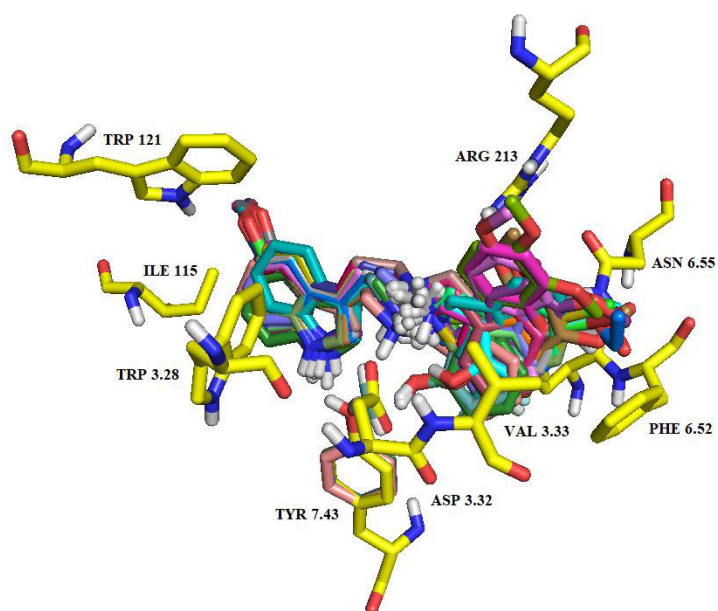


Figura 61: Acoplamiento de los ligandos **1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

Ligandos **1, 3, 4, 5** y **6**:

Presentan la unión entre NH indólico y el oxígeno del hidroxilo de Tyr 7.43 y la unión reforzante entre este mismo residuo y uno de los hidrógenos de la amina protonada. En la contraparte bencílica el ligando **3** (2'-metoxilo), a diferencia de los ligandos **1** (sin sustitución en el bencilo), **4** (2'-metilo), **5** (2'-cloro) y **6** (2'-bromo) (figuras 62 y 63), orienta el metoxilo hacia Asn 6.55, con el que forma un puente de

hidrógeno (figura 63). Por otra parte, el ligando **5** presenta un mayor valor de pK_i (7.63), debido a que el cloro se orienta hacia Arg 213 (ubicado en el lazo extracelular 2) estableciendo posiblemente una interacción catión-dipolo (115) a una distancia de 3.4 Å. El bromo no experimenta la unión con Arg 213 (LE2), adoptando **6** la misma pose que los ligandos sustituidos en el bencilo por 2'-Me (**4**) y el bencilo sin sustituir (**1**), orientando el sustituyente hacia una zona hidrofóbica cercana a Phe 6.51 y Phe 6.52 (a 3.7 Å) y alejada de la posibilidad de formación de puente de halógeno con algún oxígeno carbonílico. El ligando **4** presenta un pK_i de 6.47, valor inferior al del análogo sin sustitución en el bencilo, debido a que en la zona donde se orienta el sustituyente hay dos grupos NH de residuos polares (Arg 213 y Asn 6.55) cercanos al sustituyente metilo (3.5 Å), que podrían generar repulsión.

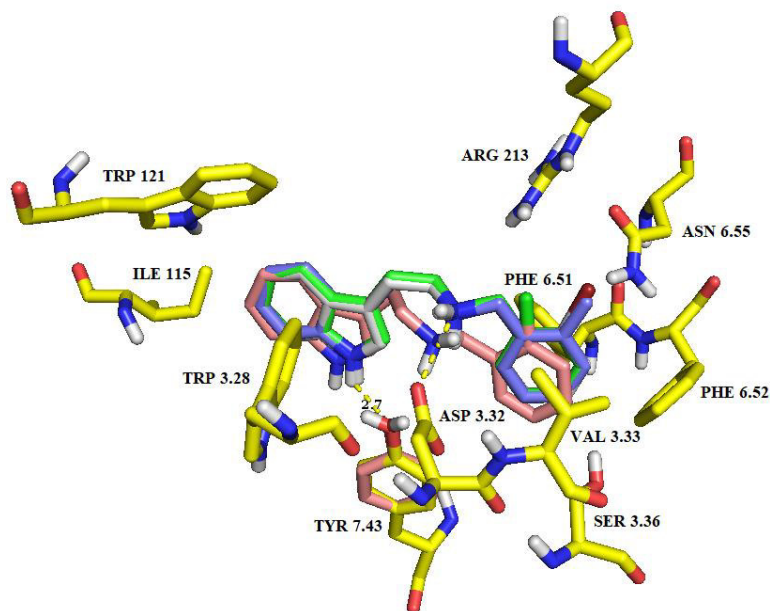


Figura 62: Acoplamiento de los ligandos **1** (pK_i 7.00, color verde claro), **4** (pK_i 6.47, color violeta), **5** (pK_i 7.63, color rosado) y **6** (pK_i 7.13, color gris) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

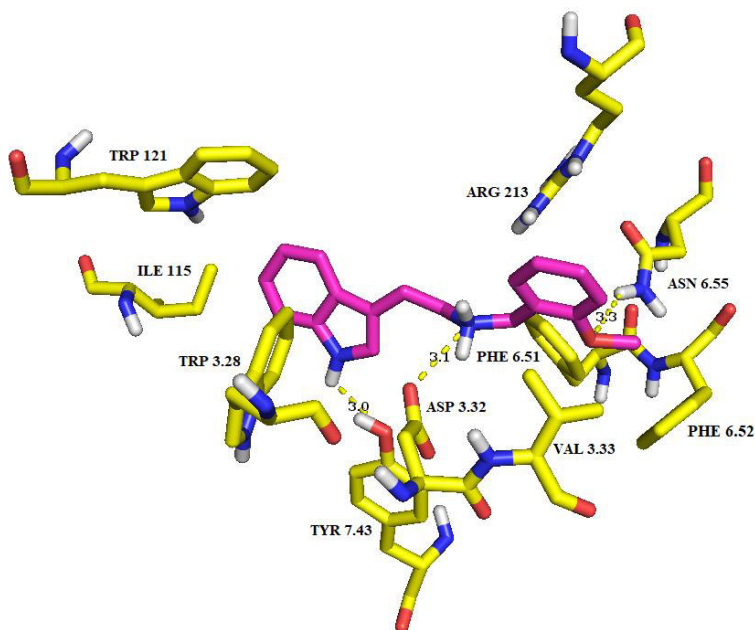


Figura 63: Acoplamiento del ligando **3** (pK_i 7.33) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

Ligandos **7**, **8**, **9**, **10** y **11**:

Estos ligandos son los derivados de triptamina con el grupo bencilo monosustituido en la posición C3'. El ligando **7** (3'-hidroxilo) es el único de este grupo con un sustituyente polar y por lo mismo orienta este sustituyente hacia Asn 6.55 con el cual establece un posible puente de hidrógeno (figura 64). Los ligandos **8**, **9**, **10** y **11** (3'-Me, 3'-F, 3'-Cl, 3'-Br respectivamente) orientan el bencilo hacia una zona hidrofóbica donde hay directa interacción a 3.6 Å con los anillos de Phe 6.51 y Phe 6.52 y el residuo hidrofóbico Val 3.33 (figura 65). A pesar de quedar cerca los sustituyentes a un oxígeno del carboxilato (3.4 Å), no hay posibilidad de puente de halógeno debido al ángulo desfavorable (19,114). Los valores de pK_i fueron similares para todos estos derivados menos el **9**, el cual se encuentra sustituido con un átomo de flúor. Esto se debería a que, a pesar de encontrarse en una zona hidrofóbica, el sustituyente en particular se orienta hacia una zona electronegativa cercana a uno de los oxígenos de Asp 3.32, generándose repulsión, acción que se refleja en el menor valor de pK_i . Por otra parte, el ligando con un grupo metilo (**8**) presentó pK_i muy

similar a los derivados que contienen bromo y cloro en la misma posición, corroborando que en este caso las afinidades obtenidas se deben a una interacción netamente del tipo hidrofóbica.

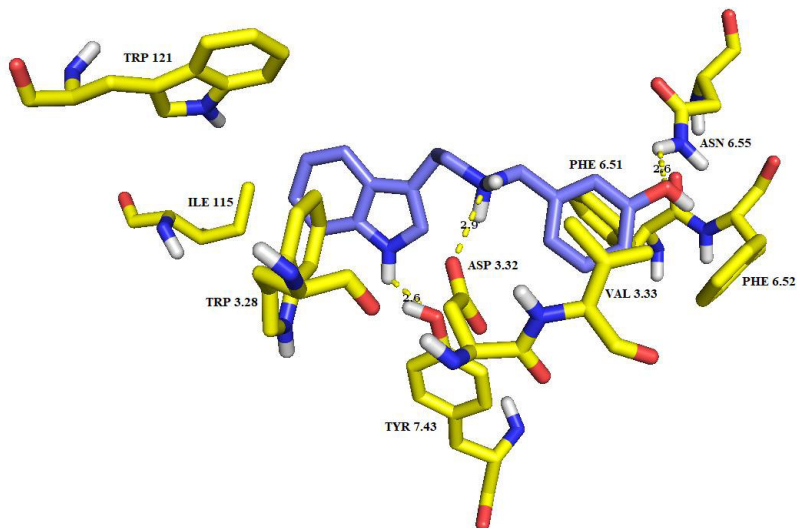


Figura 64: Acoplamiento del ligando **7** (pK_i 7.43) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

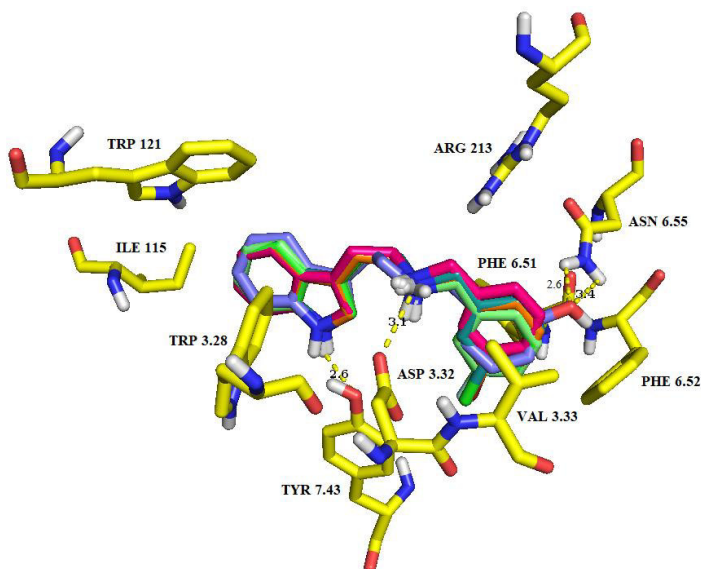


Figura 65: Acoplamiento de los ligandos **7** (pK_i 7.43, color violeta), **8** (pK_i 7.77, color naranja), **9** (pK_i 6.90, color verde claro), **10** (pK_i 7.46, color verde petróleo) y **11** (pK_i 7.66, color fucsia) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

Ligandos **13**, **14**, **15**, **16**, **17**, **18**:

Para el caso de los ligandos **14** (4'-Me), **15** (4'-OEt), **16** (4'-Cl), **17** (4'-Br) y **18** (4'-NO₂), independientemente de la naturaleza polar del sustituyente estos adoptan una conformación extendida tal que los sustituyentes en posición C4' quedan orientados hacia una zona alejada de residuos que pudieran ocasionar aumentos de afinidad por interacciones específicas (figura 66). Esto se refleja en valores de p*K*_i similares al del ligando no sustituido en el grupo bencilo (**1**). Una excepción resultó ser el ligando **13**, sustituido en la posición C4' por un grupo metoxilo, el cual establece un puente de hidrógeno con Asn 6.55. De todos modos esta interacción no genera un aumento adicional de afinidad respecto al ligando **1**. En relación con esto se concluye que la sustitución en la posición C4', no contribuye a aumentos de afinidad por el receptor 5-HT_{2B} independientemente de la polaridad del sustituyente.

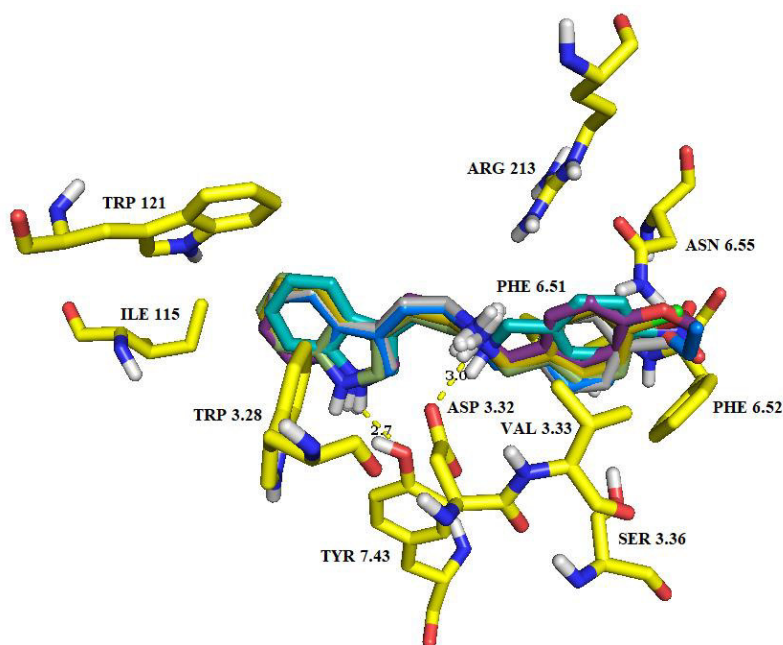


Figura 66: Acoplamiento de los ligandos **13** (p*K*_i 7.16, color morado), **14** (p*K*_i 7.13, color gris), **15** (p*K*_i 6.57, color azul celeste), **16** (p*K*_i 6.65, color café claro), **17** (p*K*_i 6.58, color verde musgo) y **18** (p*K*_i 6.70, color verde agua) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

Ligandos **25**, **27**, **28** y **29**:

Los ligandos **25** (2'-OMe-5'-F), **27** (2'-OMe-5'-Br) y **28** (2'-OMe-5'-Cl) adoptaron poses similares por la parte bencílica (figura 67). En estos tres ligandos el sustituyente metoxilo en C2' establece un posible puente de hidrógeno con Arg 213, mientras que los halógenos en C5' de los ligandos **27** y **28** quedan direccionados hacia una zona cercana a uno de los oxígenos del aspartato (3.4 Å) en un ángulo no favorable para interactuar y también a un oxígeno del hidroxilo de Ser 3.36 (3.6 Å) lo que se ve reflejado en una disminución del valor del pK_i (6.10) en el caso del ligando **28**, debido a la repulsión existente entre el oxígeno del aspartato y el átomo de cloro. Por otra parte el ligando más favorecido en términos de la naturaleza polar de esta zona del sitio de unión, resultó ser el sustituido en C2' y C5' por dos grupos metoxilo (**29**) (figura 68), debido a la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno por ambos sustituyentes, el primero entre el oxígeno del metoxilo en C2' y un hidrógeno de la carboxamida de Asn 6.55 y el segundo entre el oxígeno del metoxilo en C5' y una de las aminas primarias de Arg 213.

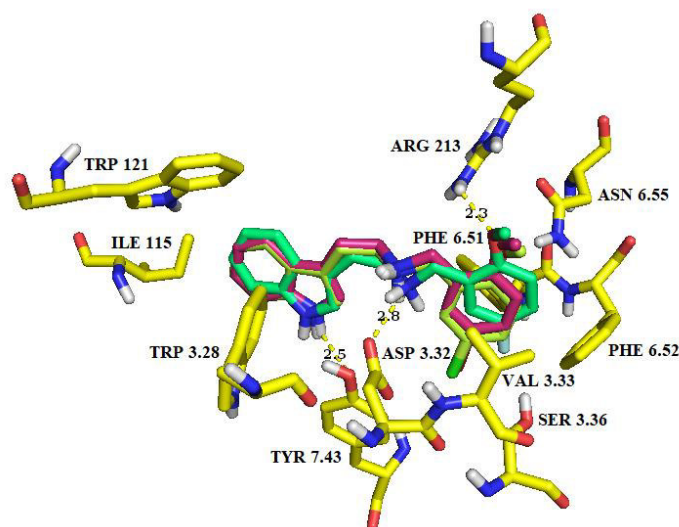


Figura 67: Acoplamiento de los ligandos **25** (pK_i 7.02, color verde claro), **27** (pK_i 7.04, color rosado oscuro), **28** (pK_i 6.10, color verde limón) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

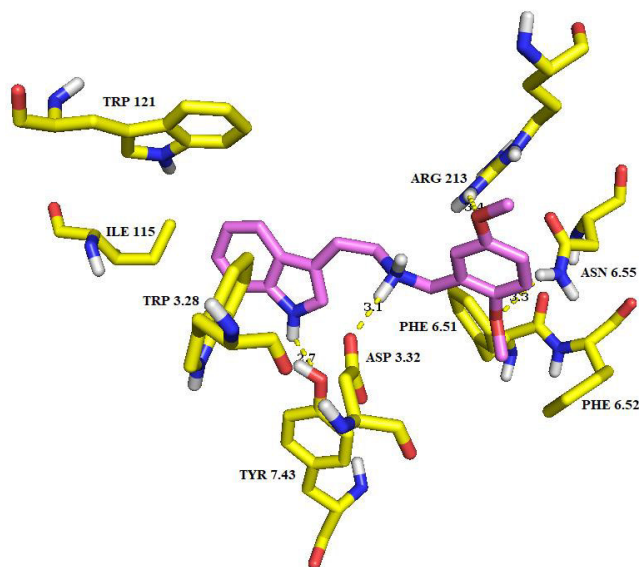


Figura 68: Acoplamiento del ligando **29** (pK_i 7.24) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

Ligandos **31**, **32** y **36**:

En el ligando **31**, disustituido en el anillo bencílico (2'-OH-4'-Br) se observó una interacción de puente de hidrógeno entre Ser 3.36 y el sustituyente hidroxilo en posición C2' (figura 69). A pesar de esta interacción la afinidad no varió respecto al ligando bencilado sin sustituir, ya que el bencilo se orienta a una distancia mayor de los residuos de Phe 6.51 y Phe 6.52. El bromo en la posición C4', queda orientado hacia una zona libre de residuos cercanos que interactúen y modifiquen la afinidad. Por otra parte, el ligando **32** (2'-OMe-4'-OMe) presentó una pose similar al ligando **31** con la diferencia de que el bencilo se orienta en sentido contrario (figura 70), ya que de esta forma el sustituyente 2'-OMe tiene la posibilidad de formar una interacción de puente de hidrógeno con uno de los grupos amina de Arg 213 (LE2). De un mismo modo el anillo bencílico se aleja de Phe 6.51 y Phe 6.52, lo que conlleva a una disminución del valor de pK_i respecto al ligando bencilado sin sustituir. En el caso del ligando **36** disustituido en las posiciones C3' y C4' por grupos metoxilos (figura 71), la sustitución resultó ser totalmente desfavorable, debido a que el bencilo se orienta de tal forma que se aleja de los residuos apolares de

Phe 6.51 y 6.52 y los sustituyentes polares quedan a una distancia sobre 4.0 Å, excesiva para poder interactuar a través de puentes de hidrógeno con los grupos polares de Arg 213 y Asn 6.55.

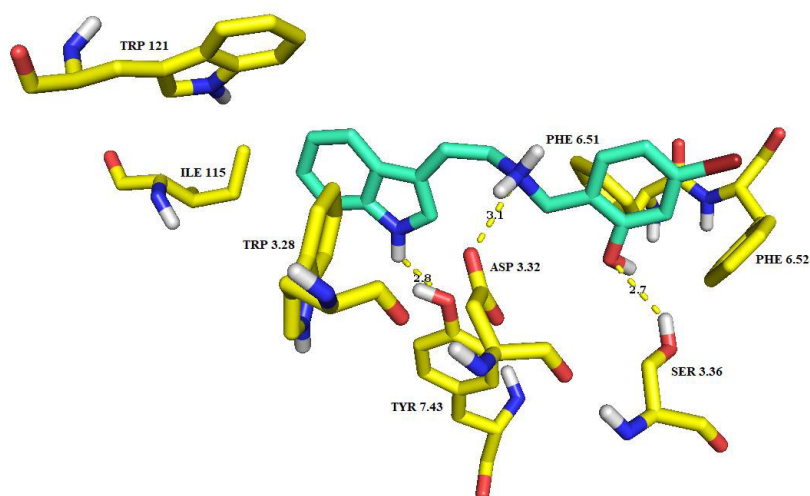


Figura 69: Acoplamiento del ligando **31** (pK_i 6.96) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

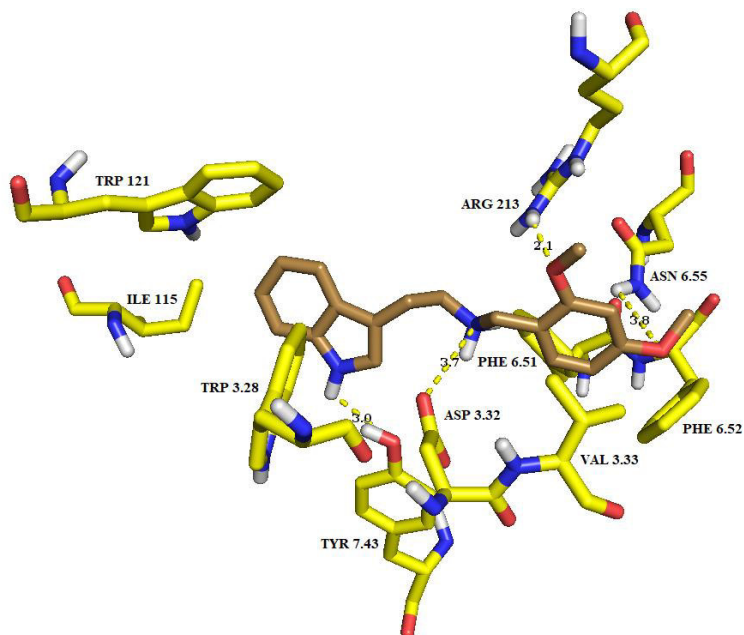


Figura 70: Acoplamiento del ligando **32** (pK_i 6.63) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

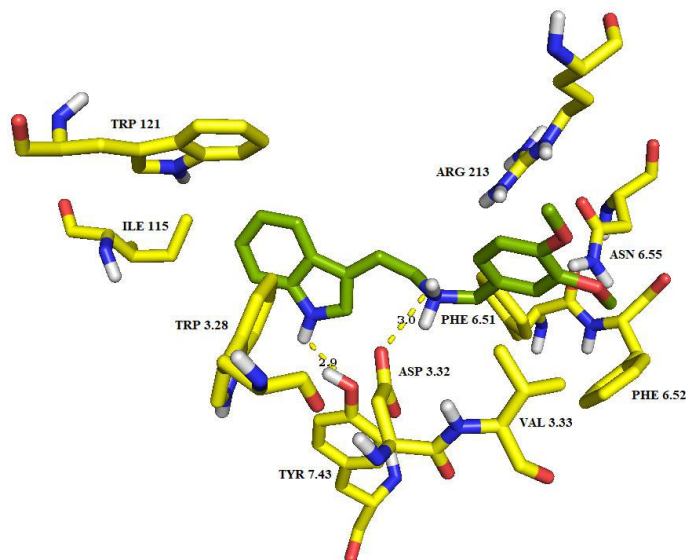


Figura 71: Acoplamiento del ligando **36** (pK_i 6.54) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

Ligandos **33** y **34**:

Los ligandos **33** (2'-OH-6'-Br) y **34** (2'-OH-6'-F) presentaron poses idénticas, formándose en ambos ligandos el puente intramolecular entre el oxígeno del hidroxilo en C2' y uno de los hidrógenos de la amina protonada (figura 72), además de una interacción reforzante entre el hidrógeno del hidroxilo en C2' y el oxígeno del hidroxilo de Tyr 7.43. A pesar de estas interacciones el valor de pK_i se mantuvo constante respecto al ligando bencilado sin sustituir, ya que la interacción intramolecular obliga al halógeno en la posición C6' (Br y F) a orientarse entre un grupo amina de Arg 213 (LE2) y el nitrógeno de la carboxamida de Asn 6.55 en un ángulo no propicio para interactuar. A partir de esto se infiere que las interacciones intramoleculares por puente de hidrógeno no siempre son favorables, dependiendo su efecto exclusivamente del entorno donde se alojará el otro sustituyente. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en las figuras 73 y 74.

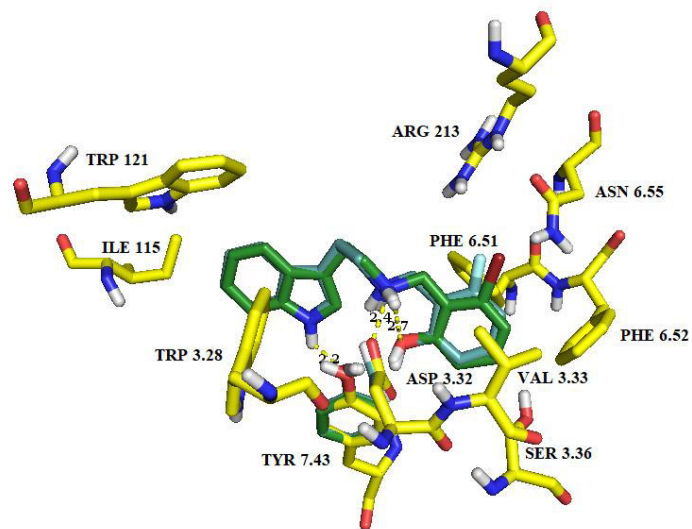


Figura 72: Acoplamiento de los ligandos **33** (pK_i 7.16, color verde oscuro) y **34** (pK_i 6.94, color azul “piedra”) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

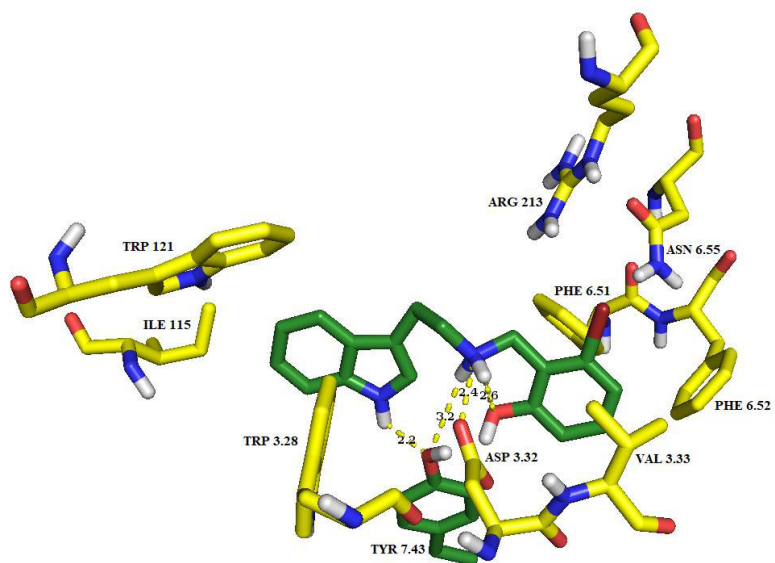


Figura 73: Acoplamiento del ligando **33** (pK_i 7.16) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

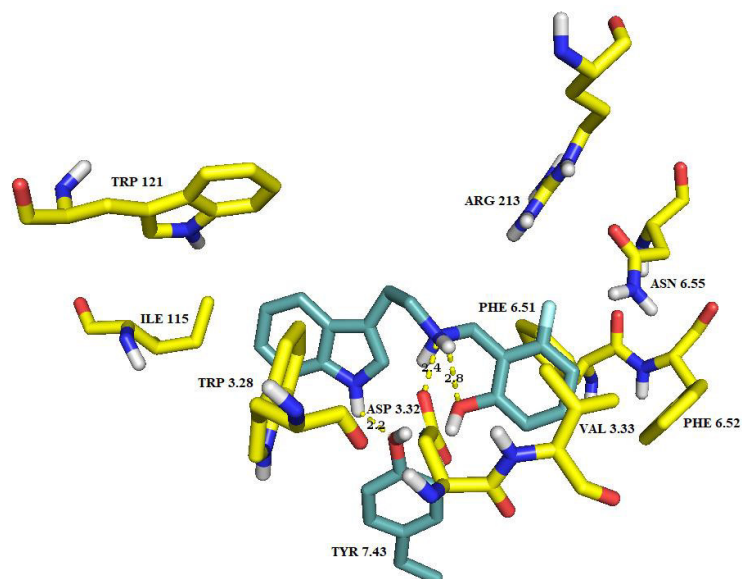


Figura 74: Acoplamiento del ligando **34** (pK_i 6.94) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

Ligandos 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43:

Todos estos ligandos, con un grupo 5-OMe en la porción indólica, presentaron mayor valor de pK_i en comparación a los ligandos que no presentan esta sustitución, ya que tienen una interacción adicional de puente de hidrógeno entre el oxígeno del metoxilo en C5 y el NH indólico de Trp 121 ubicado en el lazo extracelular 1 (figura 75). El ligando **37** que posee el bencilo sin sustituir presentó un pK_i de 7.78, orientándose este anillo hacia una zona favorable a 3.7 Å de los anillos de Phe 6.51 y Phe 6.52 (figura 76). El ligando **38**, que presenta un metoxilo adicional en posición C2', adoptó una pose tal que el sustituyente interaccionó (posiblemente dipolo-dipolo) con el grupo NH de la carboxamida de Asn 6.55. A pesar de esta interacción polar el valor de pK_i no aumentó marcadamente, debido a que el anillo bencílico se alejó de los residuos de Phe 6.51 y 6.52 (sobre 4.0 Å) (figura 77). Los ligandos **39** (2'-Br) y **40** (2'-Cl) mantuvieron las interacciones del ligando no halogenado **37**, con la diferencia de que presentan átomos de halógenos que se orientan hacia una zona favorable en densidad electrónica cercana al grupo amina de Arg 213 (LE2) y al grupo NH de la carboxamida de Asn 6.55, pero en un ángulo no favorable para

interactuar (figuras 78 y 79). Los valores de afinidad que presentan son menores, debido a la repulsión existente entre los sustituyentes y la zona favorable en densidad electrónica. El ligando **41**, sustituido en la posición C4' por un bromo adoptó una pose extendida donde se perdieron las interacciones entre el anillo bencílico y los residuos Phe 6.51 y Phe 6.52 por encontrarse a una distancia de 4.5 Å (figura 80). El sustituyente en posición C4' se orienta hacia una zona libre de residuos tanto polares como apolares. Esta misma situación se observó en los ligandos bencilados sustituidos en posición C4' pero que no presentan la sustitución 5-OMe en el anillo indólico. En todos estos casos la sustitución en posición C4' no favorece la afinidad por el receptor 5-HT_{2B}.

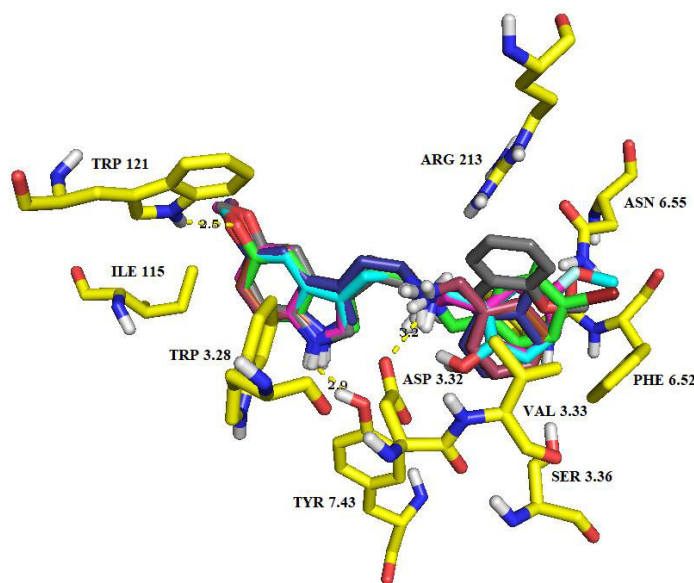


Figura 75: Acoplamiento de los ligandos **37** (pK_i 7.78, color burdeos), **38** (pK_i 7.80, color gris), **39** (pK_i 7.54, color violeta intenso), **40** (pK_i 7.43, color café), **41** (pK_i 6.81, color verde claro), **42** (pK_i 7.69, color calipso) y **43** (pK_i 8.05, color fucsia) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

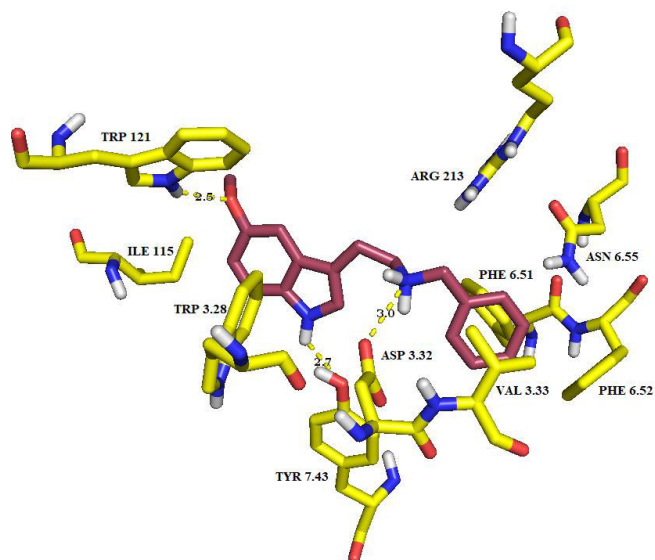


Figura 76: Acoplamiento del ligando **37** (pK_i 7.78) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

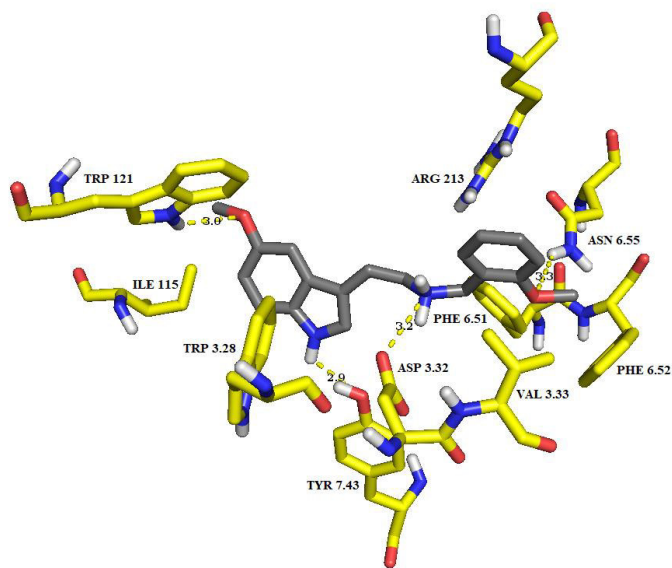


Figura 77: Acoplamiento del ligando **38** (pK_i 7.80) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

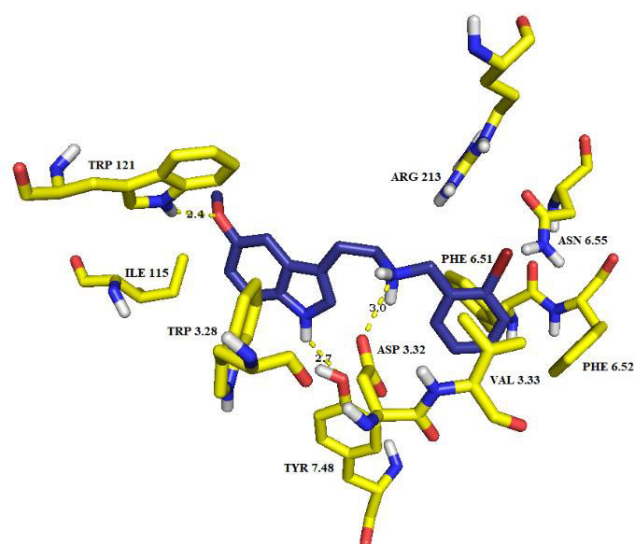


Figura 78: Acoplamiento del ligando **39** (pK_i 7.54) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

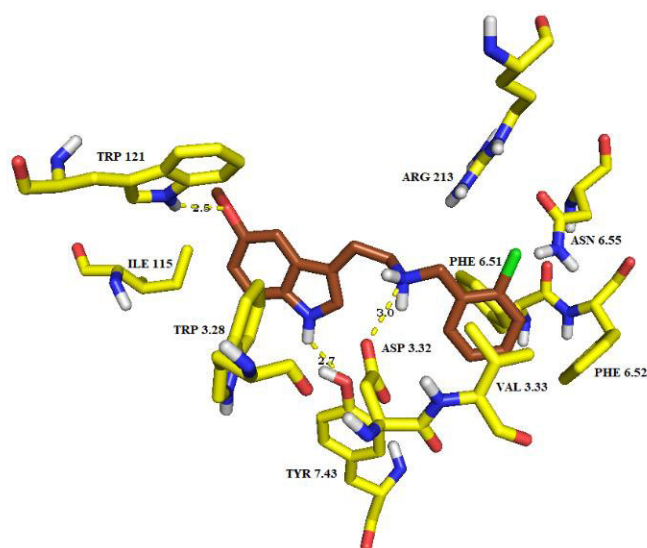


Figura 79: Acoplamiento del ligando **40** (pK_i 7.43) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

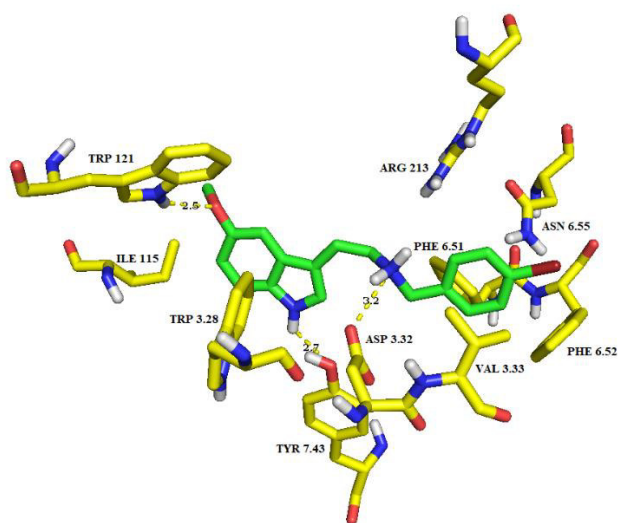


Figura 80: Acoplamiento del ligando **41** (pK_i 6.81) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

Comparación entre los ligandos 5-metoxilados en el anillo indólico y sus equivalentes no metoxilados.

En este tipo de ligandos se esperaba, así como ocurrió con el receptor 5-HT_{2A}, que interaccionaran por el grupo 5-metoxi con un hidrógeno de la función carboxamida de Asn 6.55, cambiando la orientación del ligando en comparación a los ligandos que no presentan sustitución en el anillo indólico, pero en este caso ocurrió que el residuo crucial resultó ser la Tyr 7.43. Ésta se une al NH indólico del ligando a través del oxígeno del hidroxilo y es este residuo el que fija la posición de estos ligandos en el sitio de unión. Al comparar los ligandos C5-metoxilados y los no metoxilados en esta posición, se observó que todos adoptaron la misma pose con la diferencia de que los metoxilados presentaron afinidad mayor atribuible a la interacción polar adicional entre el oxígeno del metoxilo y el NH indólico del Trp 121 (LE1). Por otra parte, el anillo indólico quedó interaccionando directamente con los residuos de triptófano Trp 121 y Trp 3.28 mediante interacciones π - π del tipo borde-cara a 3.8 Å (115). Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en la figura 81.

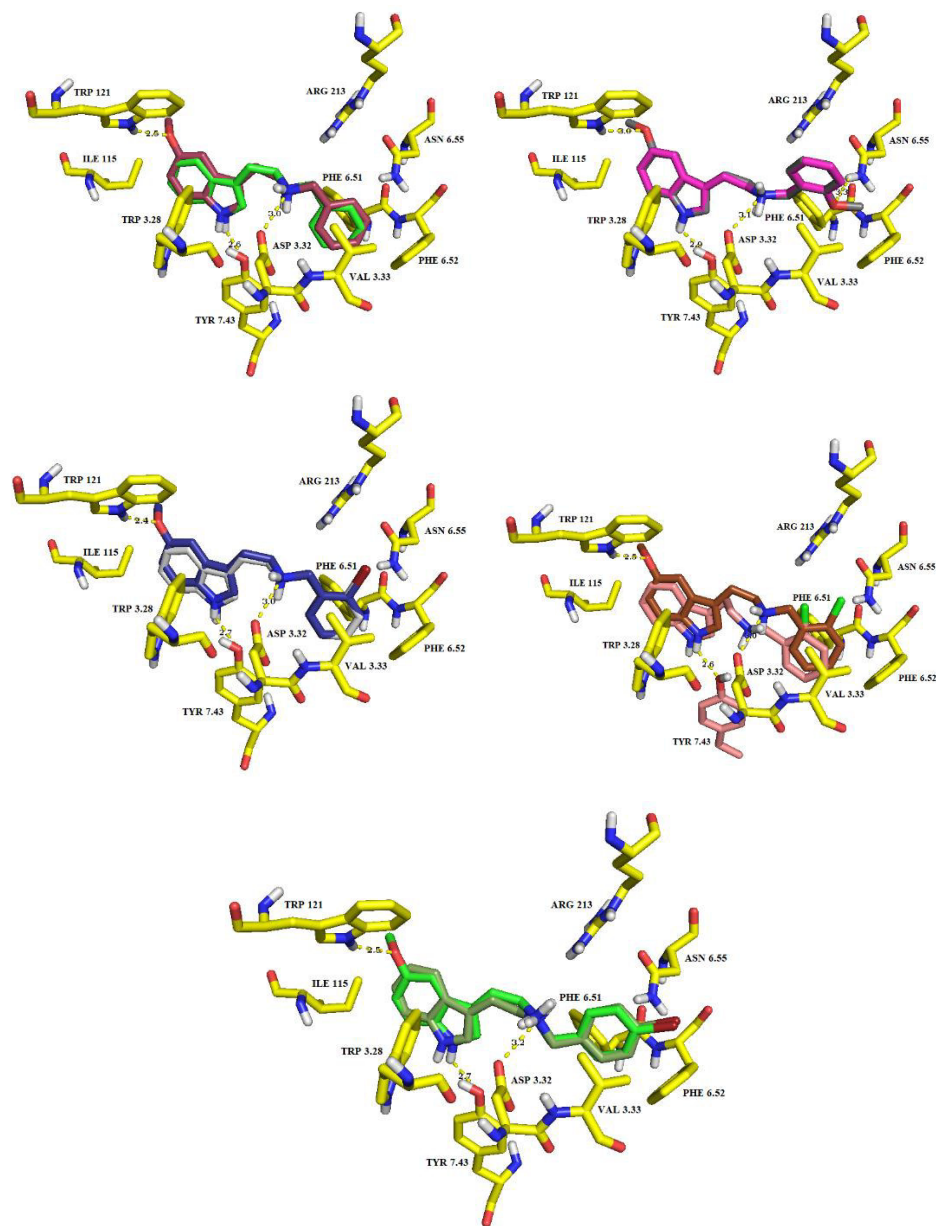


Figura 81: Comparación de las poses entre los ligandos 5-metoxilados en el anillo indólico y sus equivalentes no metoxilados. Primer cuadrante: ligando **1** en color verde claro y ligando **37** en color burdeos. Segundo cuadrante: ligando **3** en color rosado y ligando **38** en color gris. Tercer cuadrante: ligando **6** en color gris claro y ligando **39** en color violeta. Cuarto cuadrante: ligando **5** en color damasco y ligando **40** en color café. Imagen inferior: ligando **17** en color verde musgo y ligando **41** en color verde claro.

Para los ligandos **42** (2'-OH-5'-OMe) y **43** (2'-OH-5'-F) se observa que, a pesar de adoptar una pose similar al resto de los ligandos sustituidos por 5-OMe en el anillo indólico, presentan una interacción intramolecular entre el hidroxilo en C2' y uno de los hidrógenos de la amina protonada, que fija la orientación del otro sustituyente hacia una zona favorable para experimentar aumentos de afinidad (figuras 82 y 83). En el caso del compuesto **42** el sustituyente en posición C5' es un metoxilo, el cual establece una posible interacción dipolo-dipolo con un hidrógeno de la función carboxamida de Asn 6.55.

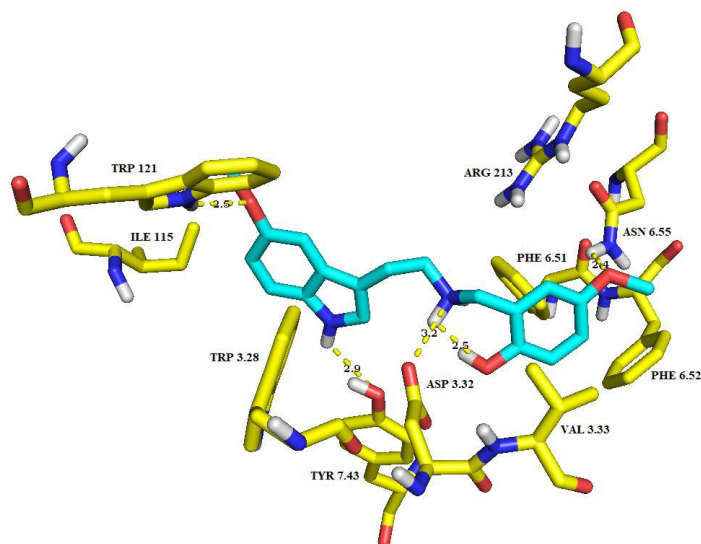


Figura 82: Acoplamiento del ligando **42** (pK_i 7.69) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

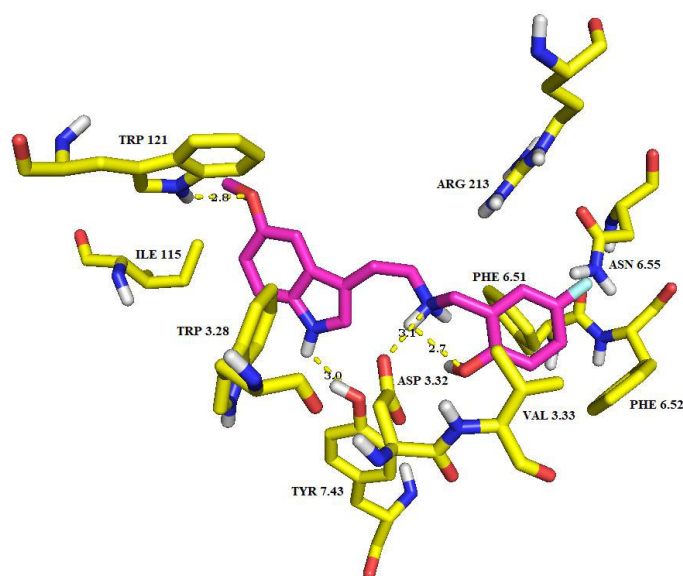


Figura 83: Acoplamiento del ligando **43** (pK_i 8.05) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

La segunda subfamilia la conforman exclusivamente ligandos sustituidos en el anillo bencílico por un grupo hidroxilo. A diferencia de la primera subfamilia, la pose que adoptan en el sitio de unión es contraria (figura 84), quedando el grupo bencilo cercano a los residuos de Trp 121 (ubicada en el lazo extracelular 1) y Trp 3.28 mediante interacción π - π del tipo borde-cara (115), mientras que Phe 6.51, Phe 6.52 y Val 3.33 quedan cerca de la parte indólica del ligando. La mayoría de estos ligandos, por el motivo anterior, presentaron valores de pK_i menores en comparación al ligando bencilado sin sustitución, a pesar de que se orientan en el sitio de unión de modo más similar al de la unión de las triptaminas y ergolinas. Ambas subfamilias presentan distinta forma de unión, pero sorprendentemente los valores de pK_i son similares entre ellos.

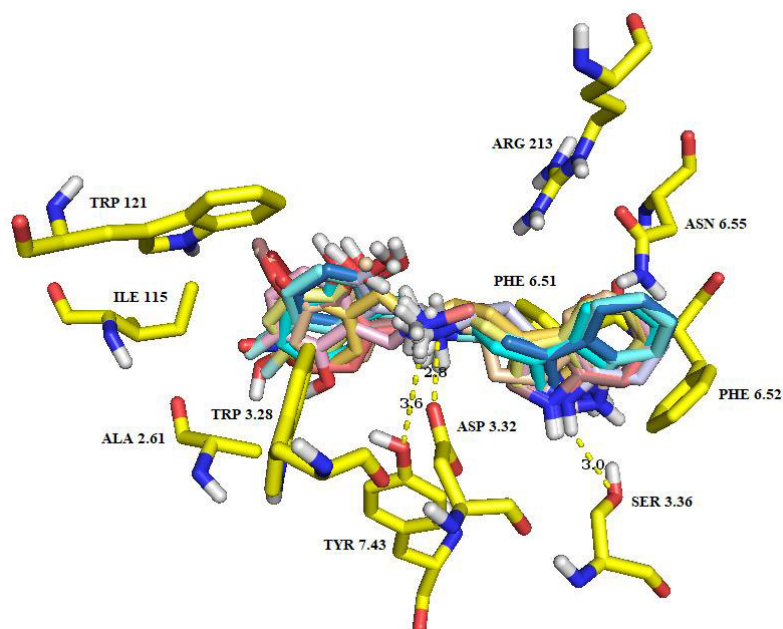


Figura 84: Acoplamiento de los ligandos **2**, **12**, **19**, **20**, **21**, **22**, **23**, **24**, **26**, **30** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

El ligando **2** (2'-OH) presentó un pK_i de 7.17 y se unió por el NH indólico con el oxígeno del hidroxilo de Ser 3.36, clave en la unión de este tipo de derivados (figura 85). El hidroxilo no participó ya que se orientó hacia una zona libre de otros residuos cercanos que pudieran influir en la afinidad. El ligando **12**, hidroxilado en C4', a pesar de interactuar a través de un puente de hidrógeno con Ala 2.61 (figura 86) y presentar también una interacción de refuerzo entre uno de los hidrógenos de la amina protonada y el oxígeno del hidroxilo de Tyr 7.43, tiene un valor de pK_i de tan sólo 6.31. Esto se explica como producto de que la interacción de puente de hidrógeno que presenta por la parte del anillo indólico es muy débil, predominado las interacciones por la parte bencílica. Esto confirma que la interacción polar de la parte indólica es importante en términos de afinidad y en este caso se ve muy debilitada (a una distancia de 3.7 Å). Por otra parte, los ligandos **19** (2'-OH-3'-OMe) y **20** (2'-OMe-3'-OMe) presentan poses similares, diferenciándose en la forma de unión por la parte del anillo indólico, ya que el ligando **19** interacciona directamente π - π del tipo borde-cara y a menor distancia (3.4 Å) con Phe 6.51 y Phe 6.52, mientras que en **20** la distancia

es superior a 4.5 Å con los residuos Phe 6.51 y Phe 6.52 (figuras 87 y 88) (115). Además, por la parte bencílica el ligando **19** tiene la posibilidad de formar un puente intramolecular entre los sustituyentes polares que presenta tanto en posición C2' y C3' que también refuerza la unión del ligando.

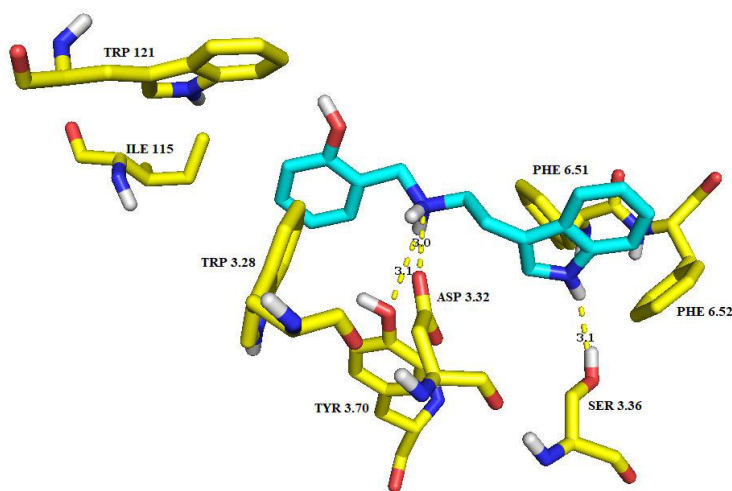


Figura 85: Acoplamiento del ligando **2** (pK_i 7.17) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

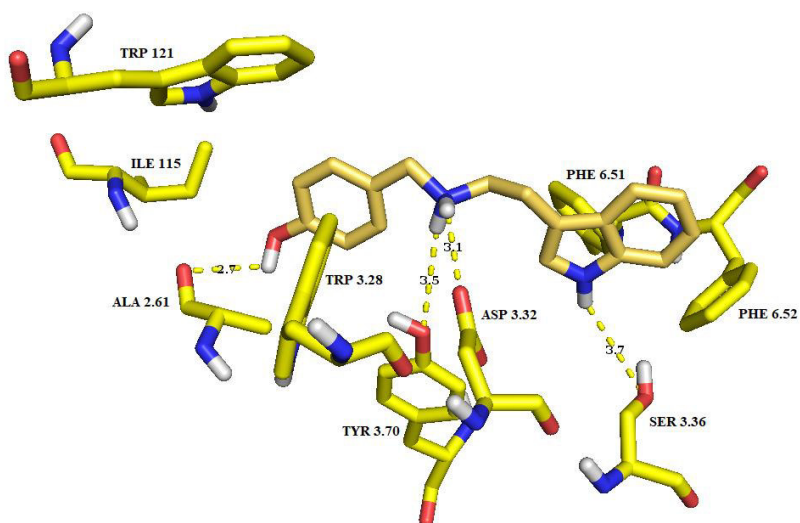


Figura 86: Acoplamiento del ligando **12** (pK_i 6.31) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

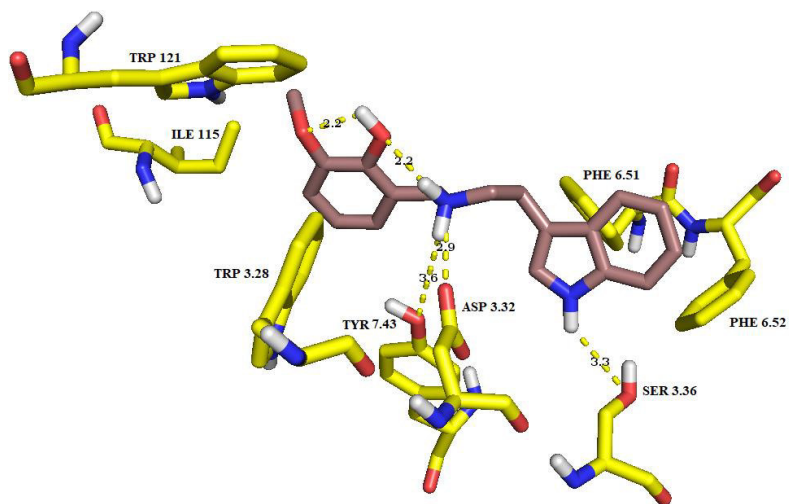


Figura 87: Acoplamiento del ligando **19** (pK_i 7.88) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

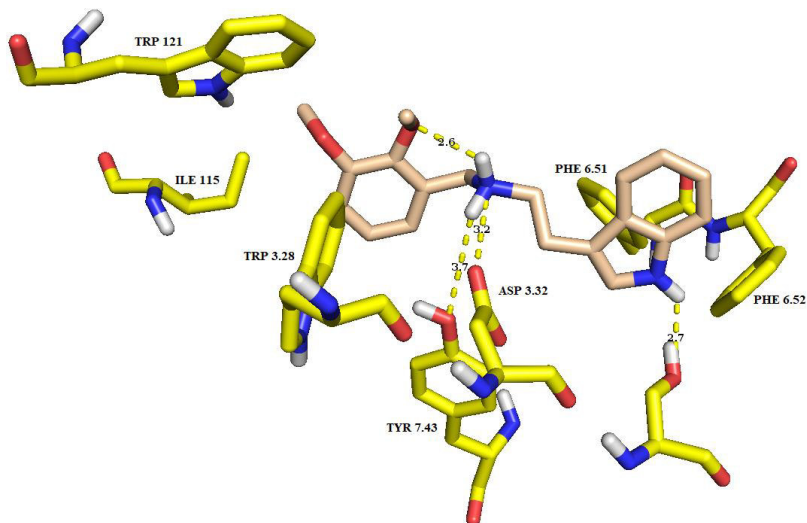


Figura 88: Acoplamiento del ligando **20** (pK_i 6.71) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

Los ligandos **21** (2'-OH-3'-Br) y **22** (2'-OH-3'-F) difieren en su afinidad en hasta 10 veces. Sus poses por la parte indólica fueron idénticas y las diferencias están solamente en la orientación del anillo benzílico y por consiguiente los sustituyentes (figura 89). En el caso de **21** existe un puente intramolecular, ubicándose el átomo de

bromo a 3.6 Å de Trp 121, generando una interacción π -Br. Por el contrario, **22** no puede establecer una interacción de este tipo, pero sí un puente de hidrógeno entre el hidroxilo en posición C2' y el de Tyr 7.43. Al formarse esta interacción el átomo de flúor queda direccionado hacia el átomo de oxígeno de Ala 2.61, quedando cerca ambos átomos electronegativos, lo que se refleja en una afinidad 10 veces menor por el receptor 5-HT_{2B}.

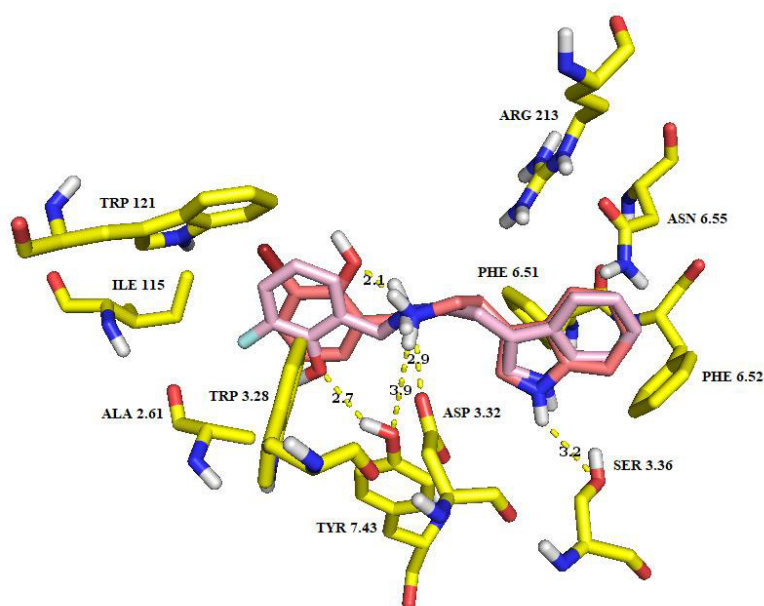


Figura 89: Acoplamiento de los ligandos **21** (pK_i 7.81, color rosado oscuro) y **22** (pK_i 6.89, color rosado pálido) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

En los ligandos **23** (2'-OH-5'-Me), **24** (2'-OH-5'-F), **26** (2'-OH-5'-Br) y **30** (2'-OH-5'-NO₂) se observó la interacción intramolecular entre el hidroxilo en C2' y uno de los hidrógenos de la amina protonada. Ésta fija el anillo bencílico y lo orienta hacia una zona libre de residuos aminoacídicos con los que pueda interaccionar el sustituyente en C5' provocando variaciones de afinidad (figura 90). Los ligandos **23** y **24** presentaron afinidades similares aunque **30** (5'-NO₂) es significativamente menos afín. Todos los ligandos por la parte indólica se unen a Ser 3.36. Lo que se infiere con esta sustitución es que para experimentar cambios de afinidad por el receptor 5-HT_{2B}

no es favorable una sustitución adicional en C5', independientemente de la polaridad del sustituyente. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en las figuras 91, 92, 93 y 94.

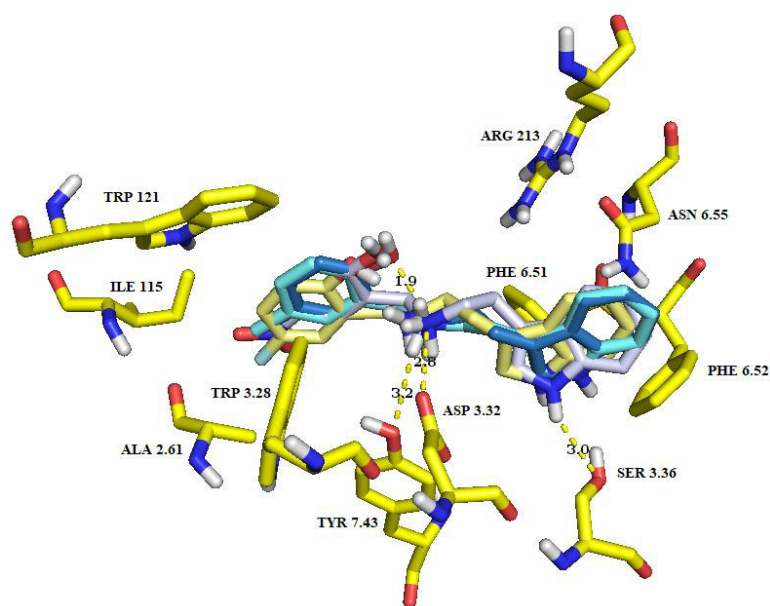


Figura 90: Acoplamiento de los ligandos **23** (pK_i 6.81, color celeste), **24** (pK_i 7.11, color amarillo), **26** (pK_i N.D., color azul) y **30** (pK_i 6.05, color gris) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

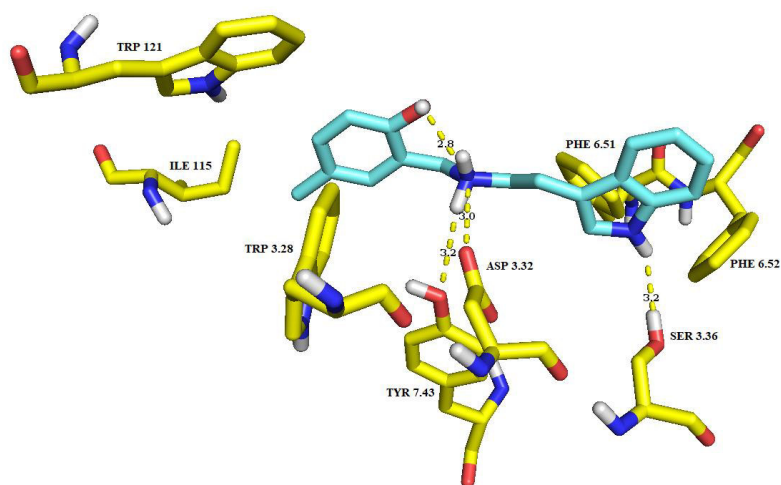


Figura 91: Acoplamiento del ligando **23** (pK_i 6.81) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

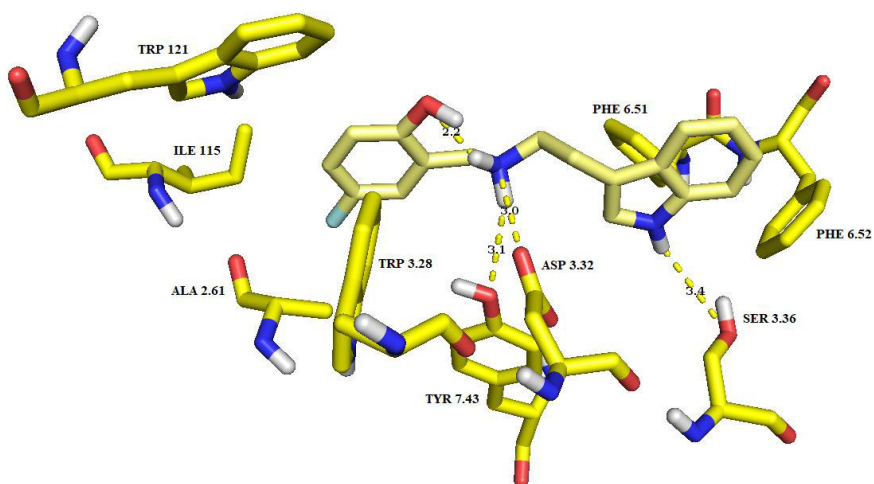


Figura 92: Acoplamiento del ligando **24** (pK_i 7.11) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

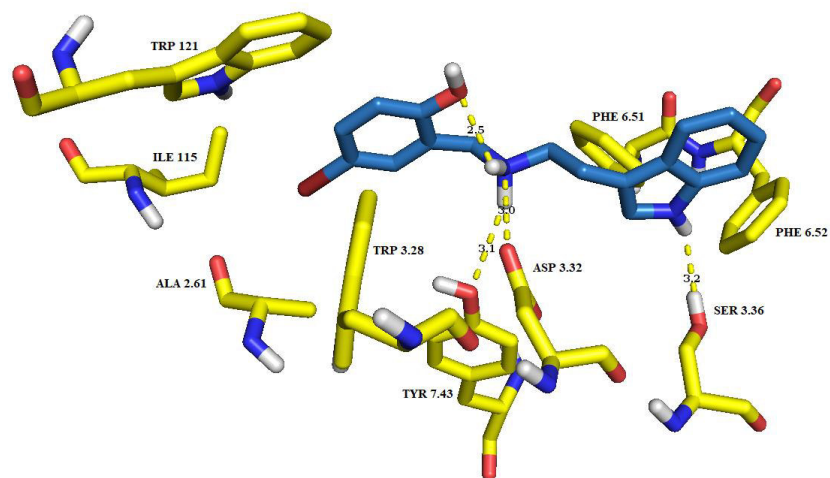


Figura 93: Acoplamiento del ligando **26** (pK_i N.D.) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

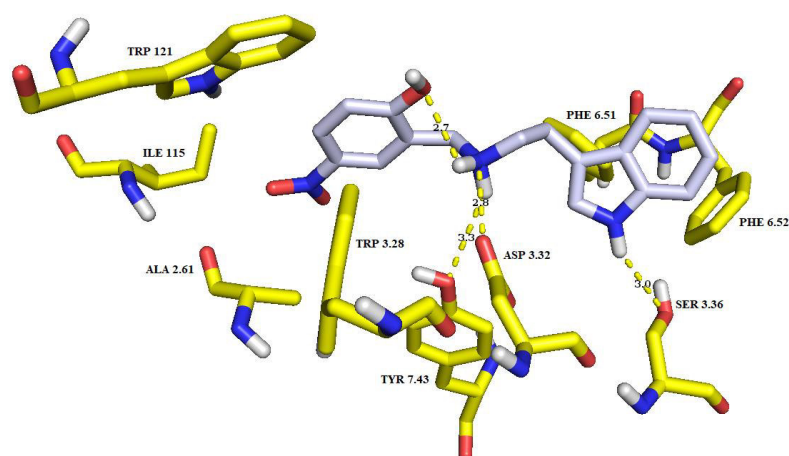


Figura 94: Acoplamiento del ligando **30** (pK_i 6.05) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

3.3.3.- Análisis del Receptor 5-HT_{2C}.

En los estudios de “docking” en este receptor se lograron identificar dos subfamilias principales de ligandos de acuerdo con la pose adoptada por ellos. En ambas se observa la importante interacción por puente salino de la amina protonada con el residuo de Asp 3.32.

La primera de estas subfamilias la conforman algunos de los ligandos que presentan sustitución *orto*-hidroxilada en el bencilo y que son capaces de formar una interacción intramolecular entre el oxígeno de este hidroxilo y uno de los hidrógenos de la amina protonada (**2**, **23**, **24**, **26**, **30** y **31**). Incluye además el ligando **12** sustituido en C4' por hidroxilo y también los derivados 5-metoxilados en el anillo indólico (**37**, **38**, **39**, **40**, **41**, **42**, **43**). Esta subfamilia se caracteriza por presentar posibles interacciones dipolo-dipolo entre el NH indólico y los residuos de Gly 5.42 y Thr 3.37, quedando el átomo de hidrógeno del grupo NH en una zona intermedia entre el grupo hidroxilo de Thr 3.37 y el oxígeno del carbonilo de Gly 5.42. Algunos ligandos interaccionan con Gly 5.42 y otros con Thr 3.37, con diferencias mínimas en las distancias. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en la figura 95.

Se observó un patrón común en los ligandos que establecen la interacción intramolecular entre el oxígeno del hidroxilo en C2' y uno de los hidrógenos de la amina protonada, ya que se apreciaron disminuciones o aumentos muy leves de afinidad (hasta dos veces), debido a que al estar fija la molécula en el sitio de unión, en una pose específica, obliga al resto de los sustituyentes del bencilo a quedar orientados en zonas donde no siempre se verán favorecidas las interacciones con los grupos funcionales de los residuos aminoacídicos.

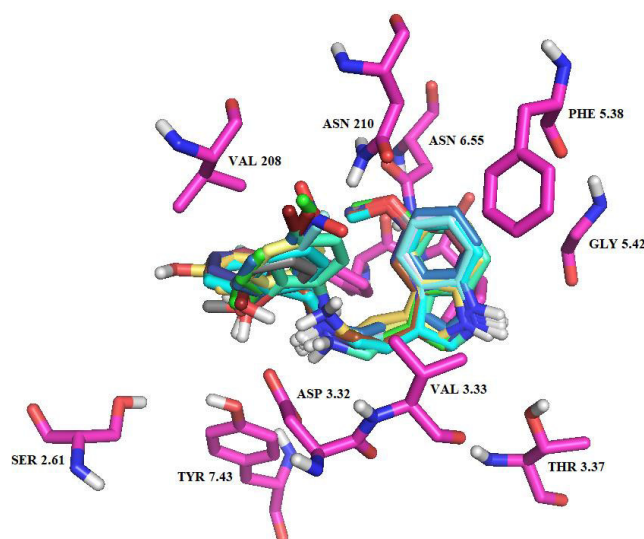


Figura 95: Acoplamiento de los ligandos **2** (pK_i 7.07), **12** (pK_i 6.00), **23** (pK_i 6.57), **24** (pK_i 6.98), **26** (pK_i 6.14), **30** (pK_i N.D.), **31** (pK_i 6.22), **37** (pK_i 7.02), **38** (pK_i 7.16), **39** (pK_i 7.15), **40** (pK_i 7.13), **42** (pK_i 7.39) y **43** (pK_i 7.40) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

Los ligandos **23** (2'-OH-5'-Me), **24** (2'-OH-5'-F), **26** (2'-OH-5'-Br), **30** (2'-OH-5'-NO₂) y **31** (2'-hidroxi-4'-Br) presentaron bajas afinidades, con valores de pK_i que van de 6.14 hasta 6.98, similares a la del ligando bencilado sin sustituir (pK_i 6.73). Por el lado del anillo indólico estos ligandos interactúan débilmente con Phe 6.51 y Phe 6.52 a distancias sobre 4.0 Å (figura 96), mientras que el anillo bencílico se encuentra alejado de estos residuos de importancia (a distancias sobre 5.0 Å), lo que explicaría su baja afinidad. El anillo bencílico sólo tiene posibilidad de interactuar con los residuos polares de Ile 3.29 y Val 208 (LE2), careciendo de interacciones π - π

(115). Otro factor a considerar en este tipo de ligandos es la interacción intramolecular entre el hidroxilo en *orto* y uno de los hidrógenos de la amina protonada, que fija al sustituyente en C5' a disponerse en una zona cercana (3.5 Å) a Val 208 y Asn 210 del lazo extracelular 2. Un aumento de afinidad dependerá de la naturaleza del sustituyente en C5'. El ligando **31** fue una excepción, ya que alcanzó a interactuar con el hidroxilo del residuo de Tyr 7.43 y formar un puente de hidrógeno adicional con uno de los hidrógenos de la amina protonada, pese a lo cual su afinidad es igualmente baja. Se observó también en toda la subfamilia, una interacción polar cooperativa entre el hidroxilo en C2' y un oxígeno del carboxilato de Asp 3.32 que compensa las disminuciones de los valores de pK_i .

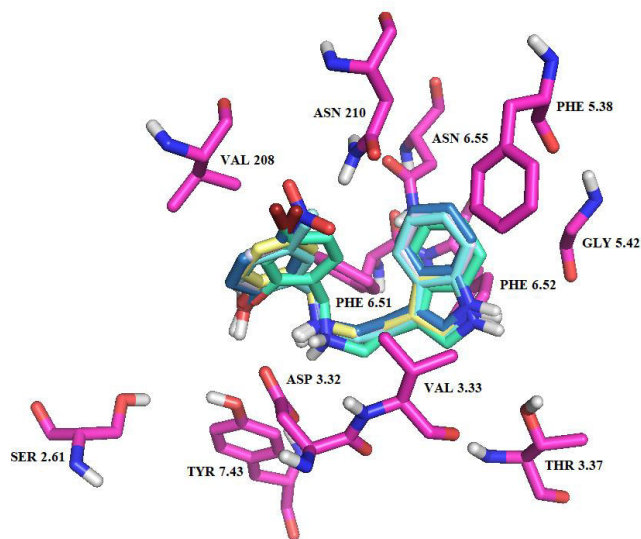


Figura 96: Acoplamiento de los ligandos **23** (pK_i 6.57, color celeste), **24** (pK_i 6.98, color amarillo pálido), **26** (pK_i 6.14, color azul), **30** (pK_i N.D., color gris), **31** (pK_i 6.22, color verde) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

A pesar de que en los ligandos **24** (2'-OH-5'-F) y **26** (2'-OH-5'-Br) el halógeno se dispone a 3.5 Å del grupo carbonilo de Asn 210, ubicado en el lazo extracelular 2, entre las hélices 4 y 5, no se observa interacción de puente de halógeno (no esperable en el caso del flúor), ya que el ángulo C—X...O es desfavorable, mucho menor al requerido que es sobre 140° (19,114). Se podría pensar que la electronegatividad de

los halógenos sustituyentes cercanos al oxígeno carbonílico es responsable de la disminución del pK_i , pero se esperaría que fuera mayor el efecto dañino del flúor que el del bromo, lo que no se observa. También se debe considerar el movimiento que pueden efectuar los lazos en un receptor real. Por lo tanto, la distancia y el ángulo estarían variando. Debido a esto, los valores de pK_i son bajos, 6.98 y 6.14 respectivamente, similares al ligando **2** que sólo posee sustitución 2'-hidroxi en el anillo bencílico (pK_i 7.07). Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en la figura 97.

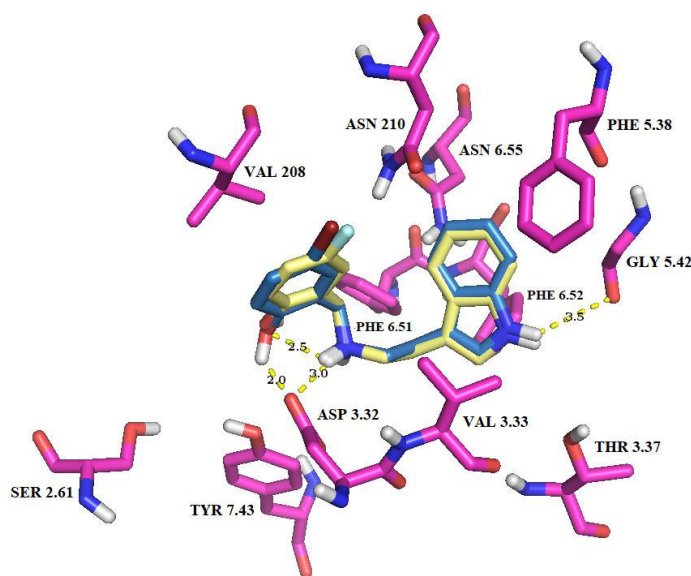


Figura 97: Acoplamiento de los ligandos **24** (pK_i 6.98, color amarillo) y **26** (pK_i 6.14, color azul) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

El ligando **2**, sustituido en el grupo bencilo en posición C2' por un hidroxilo, es el miembro más simple de esta familia y no presenta interacciones importantes con el lazo extracelular 2 debido a la ausencia de un sustituyente adicional en el anillo bencílico. Se observó una interacción intramolecular entre este hidroxilo y la amina protonada, la cual fija la parte bencílica de la molécula y provoca un aumento de más de dos veces de la afinidad respecto al bencilo sin sustituir. Conjuntamente a la interacción intramolecular, se observa también la interacción reforzante de uno de

estos hidrógenos con el hidroxilo de Tyr 7.43, que se ve reflejado en un valor de pK_i de 7.07. La pose de este ligando en el receptor se muestra en la figura 98.

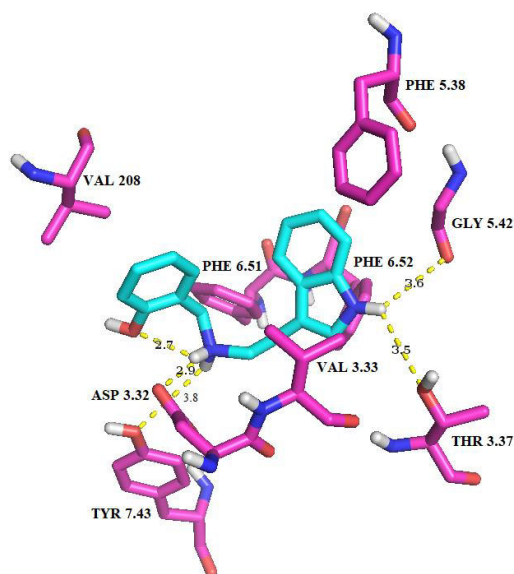


Figura 98: Acoplamiento del ligando **2** (pK_i 7.07) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

El ligando **12** (4'-hidroxi) presenta el valor más bajo de afinidad de esta subfamilia en el receptor 5-HT_{2C} (pK_i 6.00), más de cinco veces menor respecto al ligando bencilado sin sustituir, lo que se atribuye a su pose extendida direccionada hacia la zona extracelular quedando el grupo 4'-hidroxilo sin interactuar con ningún residuo (figura 99). Esto se relaciona con la ausencia de un oxígeno en C2' que, además de inducir una pose plegada en los ligandos que lo poseen, puede interactuar con un oxígeno del carboxilato de Asp 3.32 y el del grupo fenólico de Tyr 7.43. A partir de este análisis y la comparación del ligando **12** con el resto de la subfamilia se establece que la contribución de la interacción intramolecular es importante en términos de afinidad, dependiendo de la polaridad del sustituyente adicional. Un sustituyente hidroxilo en “*orto*” es mucho más favorable que la sustitución por hidroxilo en “*para*”, pudiendo ser la diferencia de afinidad de hasta 10 veces en este receptor en particular.

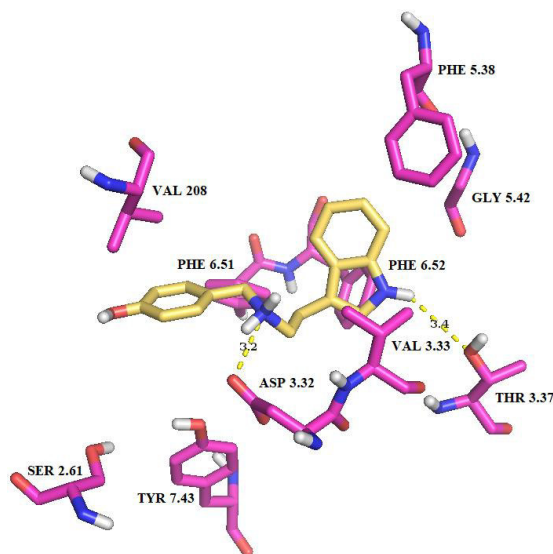


Figura 99: Acoplamiento del ligando **12** (pK_i 6.00) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

Conforman esta subfamilia también, los ligandos sustituidos en el anillo indólico con 5-OMe: **37** (bencilo sin sustituir), **38** (2'-OMe), **39** (2'-Br), **40** (2'-Cl), **41** (2'-Br), **42** (2'-OH-5'-OMe) y **43** (2'-OH-5'-F). Todos se unen a través de un posible puente de hidrógeno entre el NH indólico y los residuos aminoácidos Thr 3.37 o Gly 5.42. El 5-OMe queda anclado doblemente a Asn 6.55 y Asn 210, este último ubicado en el lazo extracelular 2, mediante interacciones polares dipolo-dipolo o puentes de hidrógeno débiles. Son estas interacciones adicionales junto a la interacción reforzante de puente de hidrógeno con el residuo de Tyr 7.43 los responsables de que los valores de pK_i sean mayores. Estos valores van de 7.02 a 7.40. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en la figura 100.

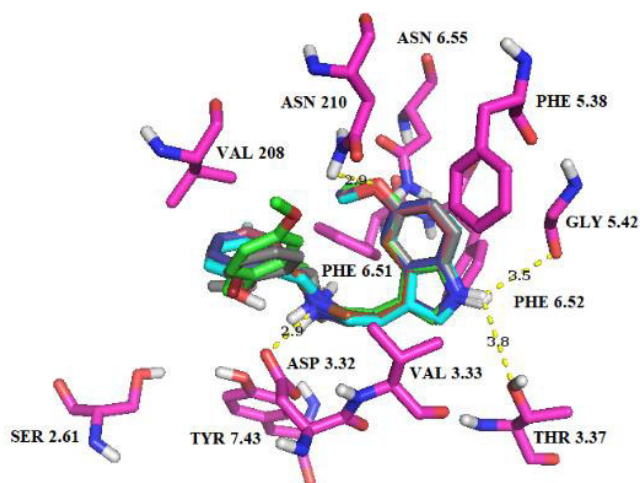


Figura 100: Acoplamiento de los ligandos **37** (pK_i 7.02, color rosado), **38** (pK_i 7.16, color gris), **39** (pK_i 7.15, color violeta), **40** (pK_i 7.13, color café claro), **41** (pK_i 6.42, color gris oscuro), **42** (pK_i 7.39, color verde) y **43** (pK_i 7.40, color calipso) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

Los ligandos **38** (2'-OMe) y **42** (2'-OH-5'-OMe) mantuvieron una interacción intramolecular entre su sustituyente polar en C2' y uno de los hidrógenos de la amina protonada. Además se observó la interacción polar reforzante de puente de hidrógeno con Tyr 7.43. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en la figura 101.

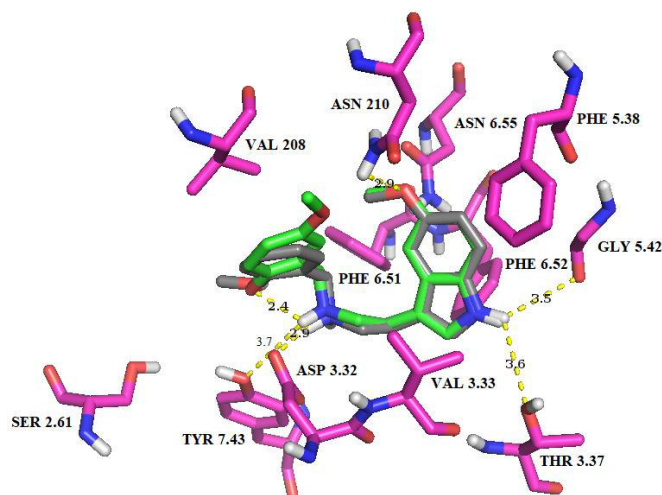


Figura 101: Acoplamiento de los ligandos **38** (pK_i 7.16, color gris) y **42** (pK_i 7.39, color verde) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

Los ligandos **37** (bencilo sin sustituir), **39** (2'-Br) y **40** (2'-Cl) adoptaron igual pose. Al no poseer un sustituyente polar en *orto* como hidroxilo o metoxilo, no tienen posibilidad de formar la interacción intramolecular, pero esta ausencia la compensan por interacciones π - π , ya que el anillo bencílico se encuentra a 3.5 Å de Phe 6.51, aumentando las interacciones aromáticas (115). Por otra parte, los halógenos no contribuyen mayormente a la afinidad, ya que no se encuentran dispuestos en una zona cercana a un carbonilo de algún residuo aminoacídico. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en la figura 102.

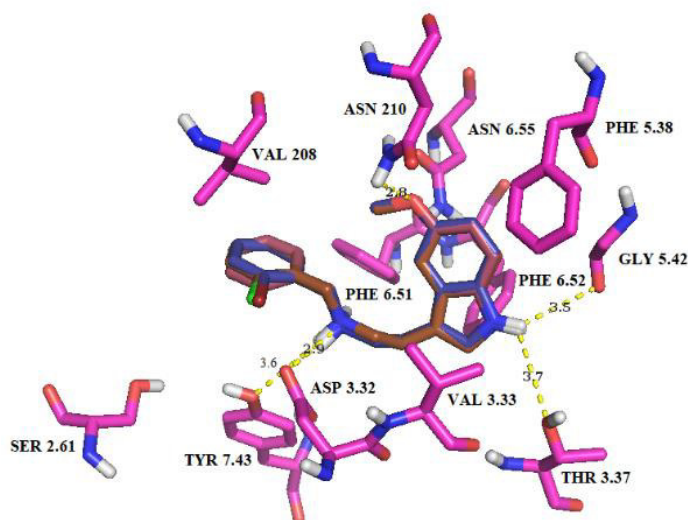


Figura 102: Acoplamiento de los ligandos **37** (pK_i 7.02, color rosado oscuro), **39** (pK_i 7.15, color violeta) y **40** (pK_i 7.13, color café) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

Comparación entre los ligandos 5-metoxilados en el anillo indólico y sus equivalentes no metoxilados.

Los ligandos que presentan sustitución 5-metoxi en el anillo indólico adoptaron poses distintas a los ligandos equivalentes que no presentan esta sustitución, debido a que en este receptor falta un residuo crucial que interaccione con el NH indólico fijando fuertemente al ligando. La Ser 5.46 del receptor 5-HT_{2A} está reemplazada por

Ala 5.46 en los receptores 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. Los ligandos no metoxilados adquieren una pose extendida, en la cual el anillo indólico se aleja del sitio de unión y, en particular, de Phe 6.51, interaccionando por el NH indólico con el hidroxilo de Ser 2.61 y por el anillo indólico con un residuo de Trp 120. Los ligandos metoxilados en C5 quedan orientados de tal forma que el anillo indólico interacciona con Phe 6.52 y el bencilo con Phe 6.51, tal como se ha propuesto para los NBOMes (Braden, Silva). Además, el oxígeno del metoxilo en C5 interactuaría con los grupos NH de las carboxamidas de Asn 210 y Asn 6.55. Por otra parte, todos los ligandos metoxilados en el anillo indólico adoptaron poses similares, presentando diferencias netamente en la orientación del bencilo de acuerdo con los sustituyentes que presente este grupo. Todos estos ligandos se fijan por el NH indólico en una zona polar ubicada entre dos residuos cercanos de Thr 3.37 y Gly 5.42. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en la figura 103.

La segunda subfamilia la constituyen el resto de los ligandos estudiados, los cuales adoptan igual pose en la parte indólica, siendo la interacción más importante que se observa un puente de hidrógeno entre el NH indólico y el oxígeno del hidroxilo de Ser 2.61 (figura 104). Todos estos ligandos interaccionan con Tyr 7.43, observándose en los estudios de acoplamiento una interacción reforzante entre este residuo y uno de los hidrógenos de la amina protonada. En todos estos casos la porción indólica carece de interacciones π - π por encontrarse alejada de los residuos claves de Phe 6.51 y 6.52. Otras contribuciones en la zona indólica son interacciones hidrofóbicas con Trp 3.28 y Tyr 118 (ubicada en el lazo extracelular 1). También se observan interacciones hidrofóbicas entre los metilenos de la cadena CH₂-CH₂ de la triptamina y los metilos de Val 208 (ubicada en el lazo extracelular 2). Por otra parte, se observaron diferencias apreciables dentro de esta familia en las interacciones de la contraparte bencílica, ya que dependiendo de la diversidad de sustituyentes, el bencilo adoptaba una orientación u otra en este sector del ligando. El anillo bencílico en la mayoría de los casos se orientó cerca de los residuos claves de fenilalanina Phe 6.51 y Phe 6.52.

En conclusión, las variaciones en el valor de pK_i dependen netamente de la polaridad de los sustituyentes y de la polaridad de la zona del sitio de unión hacia donde quedan orientados.

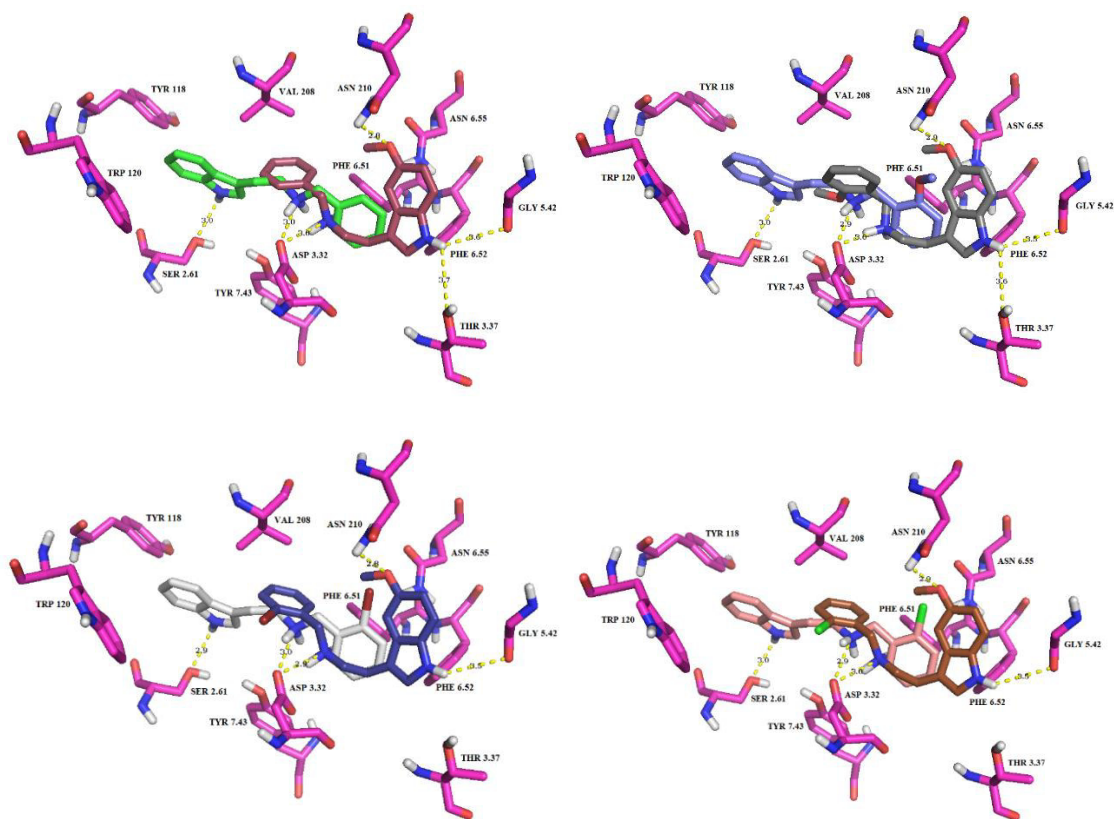


Figura 103: Comparación de las poses entre ligandos 5-metoxilados en el anillo indólico y sus equivalentes no metoxilados, pero con grupos *N*-bencilo idénticos. Primer cuadrante: ligando **1** en color verde claro y ligando **37** en color rosado oscuro. Segundo cuadrante: ligando **3** en color violeta y ligando **38** en color gris. Tercer cuadrante: ligando **6** en color gris claro y ligando **39** en color violeta intenso. Cuarto cuadrante: ligando **5** en color rosado y ligando **40** en color café.

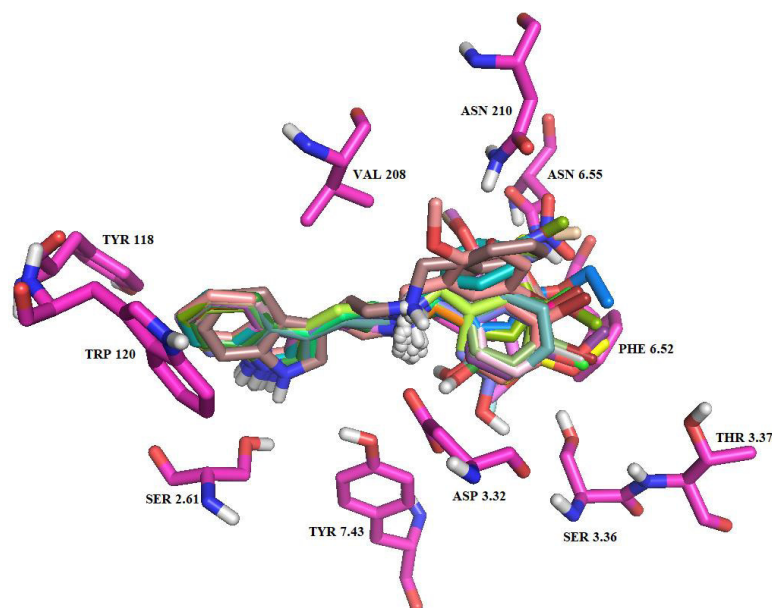


Figura 104: Acoplamiento de los ligandos **1** (pK_i 6.73), **3** (pK_i 6.65), **4** (pK_i 6.18), **5** (pK_i 7.61), **6** (pK_i 6.47), **7** (pK_i 7.59), **8** (pK_i 7.13), **9** (pK_i 6.67), **10** (pK_i 7.01), **11** (pK_i 7.12), **13** (pK_i 6.45), **14** (pK_i 6.48), **15** (pK_i 6.13), **16** (pK_i 6.02), **17** (pK_i 5.97), **18** (pK_i 5.85), **19** (pK_i 7.78), **20** (pK_i 5.95), **21** (pK_i 6.86), **22** (pK_i 6.75), **25** (pK_i 6.82), **27** (pK_i 6.87), **28** (pK_i 5.88), **29** (pK_i 7.06), **32** (pK_i 6.57), **33** (pK_i 6.95), **34** (pK_i 6.81) y **36** (pK_i 5.92) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

Un grupo de ligandos que conforman esta subfamilia son los ligandos **8** (3'-Me), **9** (3'-F), **10** (3'-Cl) y **11** (3'-Br). Sus valores de pK_i van de 6.67 hasta 7.13. Todos estos ligandos adquieren la misma pose destacando la interacción de Ser 2.61 con el grupo NH indólico de los ligandos y las interacciones π - π a 3.7 Å entre el anillo bencílico y Phe 6.51 y 6.52 (figura 105) (115). El sustituyente hidrofóbico en posición *meta* se orienta hacia una zona cercana a un grupo NH de Asn 6.55, lo que provoca que a pesar de que el resto de las interacciones sean favorables en términos de afinidad, no se observe un aumento marcado de pK_i respecto al ligando bencilado sin sustituir. Las diferencias de afinidad entre ellos son de no más de 3 veces y se podrían asignar principalmente al tamaño del sustituyente. La diferencia del tamaño entre los sustituyentes metilo, bromo y cloro es muy pequeña. Sí sería clave para el caso del flúor, cuyo radio de van de Waals es tan sólo de 1.35 Å (114), lo que se reflejó en el

valor más bajo de estos cuatro pK_i , prácticamente idéntico al del ligando no sustituido en el bencilo (**1**).

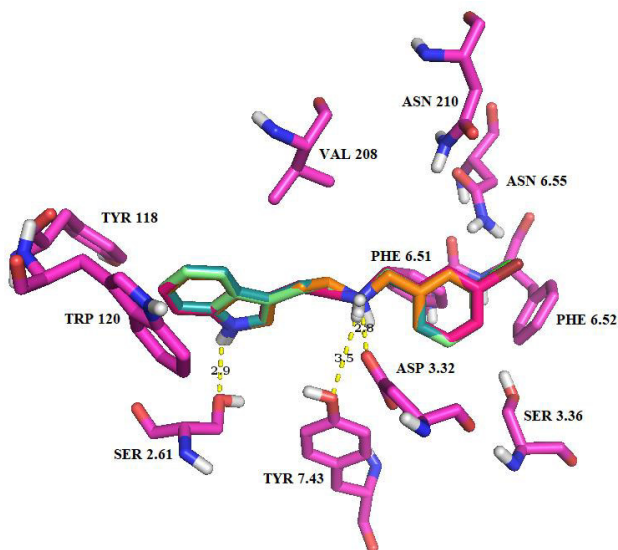


Figura 105: Acoplamiento de los ligandos **8** (pK_i 7.13, color naranja), **9** (pK_i 6.67, color verde claro), **10** (pK_i 7.01, color verde petróleo) y **11** (pK_i 7.12, color fucsia) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

Otro grupo de ligandos que conforman esta subfamilia son los ligandos **1** (bencilo sin sustituir), **3** (2'-OMe), **4** (2'-Me), **5** (2'-Cl) y **6** (2'-Br). Estos ligandos presentaron valores de pK_i muy cercanos al del ligando bencilado sin sustituir. La diferencia entre ellos radica en el sustituyente en posición *orto* el cual se orienta hacia una zona polar entre Asn 210 (LE2) y Asn 6.55, desfavorable en relación con la naturaleza hidrofóbica de los sustituyentes (figura 106). Esta situación es conveniente sólo para el ligando **3**, en el cual se observó doble anclaje a través de dos puentes de hidrógeno entre Asn 210 (LE2) y Asn 6.55 y el sustituyente metoxilo. El ligando **1**, pK_i 6.73, sin sustitución en el bencilo, presenta una directa contribución de Phe 6.51 y 6.52 (interacción π - π del tipo borde-cara) a su afinidad (115), a diferencia del análogo **3** recién descrito, en el cual a pesar de establecer el doble anclaje a través de puentes de hidrógeno, su anillo bencílico se orienta más alejado de los residuos de Phe 6.51 y 6.52. Estos dos efectos contrapuestos no provocan una diferencia significativa en el

valor de pK_i (6.65). El ligando **4** (2'-Me) adopta una pose idéntica al ligando **1**, pero se aprecia una disminución de la afinidad a pK_i 6.16, atribuible a que el metilo queda orientado hacia una zona polar, donde se encuentran los grupos NH de las carboxamidas de Asn 210 y Asn 6.55. Para el ligando **6**, cuyo sustituyente en el grupo bencilo es un 2'-bromo, se observó una situación menos marcada, una posible disminución de la afinidad (pK_i 6.47) respecto al ligando sin sustituir en el grupo bencilo, debido a que el bromo se dispone muy cerca de las dos funciones carboxamida de los residuos de Asn 210 y 6.55 en un ángulo no favorable para interactuar. Extrañamente esta situación no ocurre con el ligando **5**, el que se encuentra sustituido por un 2'-cloro y que aumenta en casi 8 veces la afinidad respecto al ligando sin sustitución en el grupo bencilo.

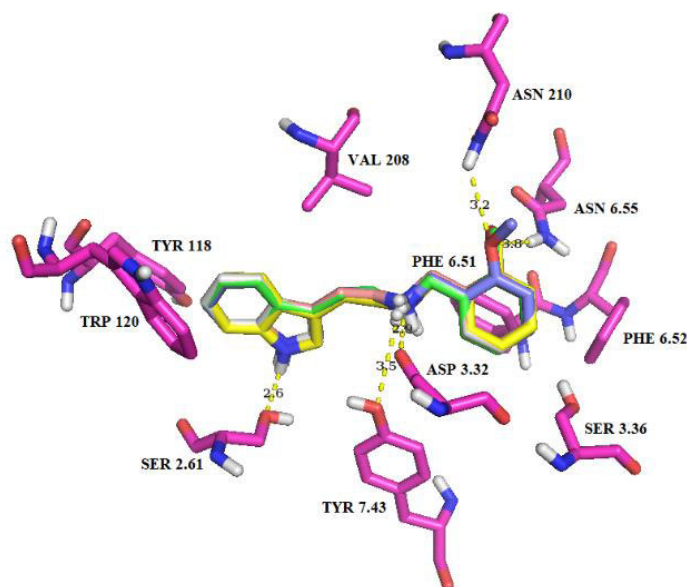


Figura 106: Acoplamiento de los ligandos **1** (pK_i 6.73, color verde claro), **3** (pK_i 6.65, color violeta), **4** (pK_i 6.18, color amarillo), **5** (pK_i 7.61, color damasco) y **6** (pK_i 6.47, color gris claro) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

Los ligandos **13** (4'-OMe), **14** (4'-Me), **16** (4'-Cl) y **17** (4'-Br) presentaron diferencias de afinidad mínimas entre sí. En general los ligandos con sustitución en *para* presentaron valores de pK_i bajos en los tres receptores en comparación al resto

de los ligandos, mostrando una marcada tendencia a disminuir la afinidad respecto al ligando sin sustituir, ya que adoptan una pose extendida a lo largo del sitio de unión con la porción indólica dirigida hacia la zona extracelular. El anillo indólico pierde las principales contribuciones hidrofóbicas que podrían reforzar la unión. El sustituyente en *para* en los ligandos **14**, **16** y **17** es hidrofóbico y queda orientado hacia una zona polar cercana a Ser 3.36 (figura 107). Debido a esta situación son esperables los valores bajos en sus pK_i . En conclusión, la sustitución exclusiva en *para* no favorece la afinidad en este tipo de ligandos (pK_i de 5.97 a 6.48). Estos valores son menores al del ligando sin sustitución en el bencilo (6.73).

En el ligando **15**, sustituido en posición C4' por un grupo polar etoxilo, se mantiene la pose extendida, pero en relación al ligando bencilado sin sustituir el bencilo de **15** se acomoda por polaridad y espacio cerca de Asn 6.55, donde el oxígeno del etoxilo interacciona con los hidrógenos del grupo NH de la carboxamida (figura 108). A pesar de esta interacción no se observa un aumento de afinidad, ya que la zona hacia donde se orienta el sustituyente es fuertemente hidrofóbica (cercana a Phe 6.51 y Phe 6.52). Por lo tanto el efecto de un sustituyente polar en este caso no es muy marcado, reflejándose en la disminución del valor de pK_i . El ligando **13** (4'-metoxi) experimenta un comportamiento similar. El bencilo se orienta levemente hacia Ser 3.36, donde el oxígeno del metoxilo 4'-sustituido interacciona con el hidroxilo de Ser 3.36 (figura 109). La disminución del pK_i fue menor en el ligando **13**, pero esto confirma que independientemente de si el sustituyente es polar o apolar, la sustitución en C4' del bencilo es perjudicial para la afinidad. La diferencia de pose entre el ligando sustituido con etoxilo o metoxilo, se debe netamente a un tema espacial en el sitio extendido. Otro caso similar al del ligando **15** y que también repite el patrón anterior es el ligando **18**, el cual se encuentra 4'-nitro sustituido. En este ligando se orienta el bencilo hacia una zona favorable en densidad electrónica, entre dos grupos NH de las carboxamidas de los residuos de Asn (210, 6.55) (figura 110).

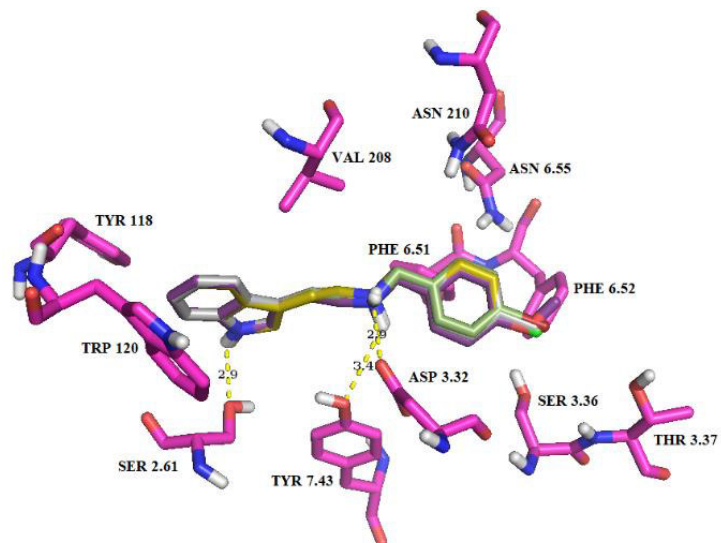


Figura 107: Acoplamiento de los ligandos **13** (pK_i 6.45, color violeta), **14** (pK_i 6.48, color gris), **16** (pK_i 6.02, color amarillo mostaza) y **17** (pK_i 5.97, color verde) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

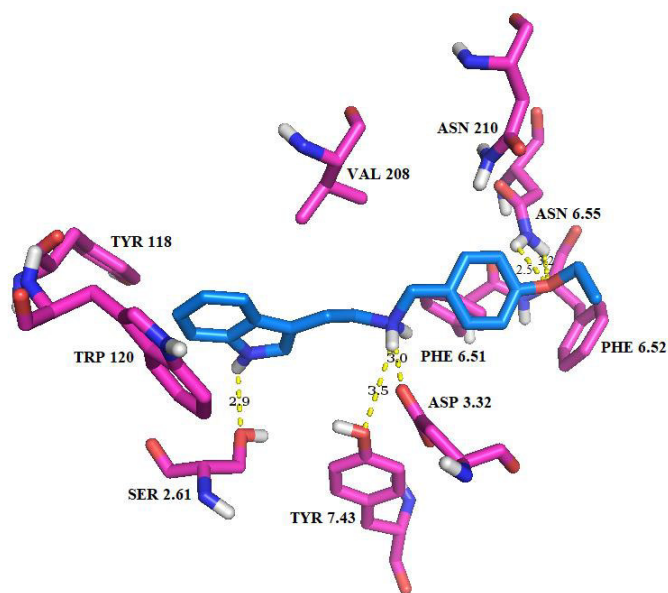


Figura 108: Acoplamiento del ligando **15** (pK_i 6.13) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

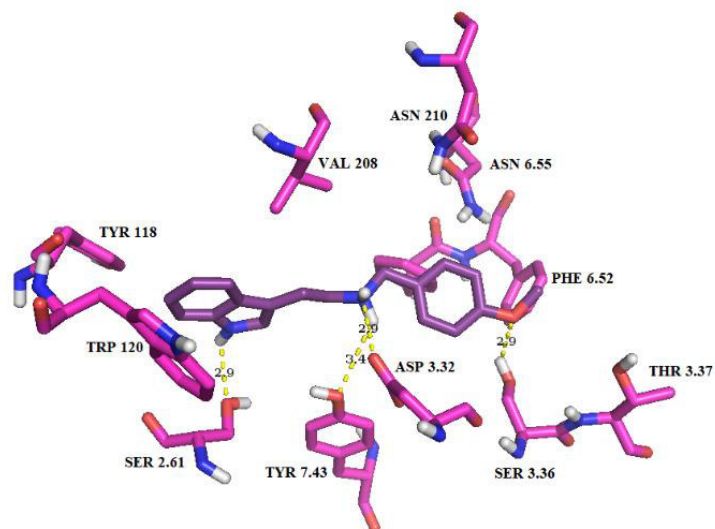


Figura 109: Acoplamiento del ligando **13** (pK_i 6.45) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

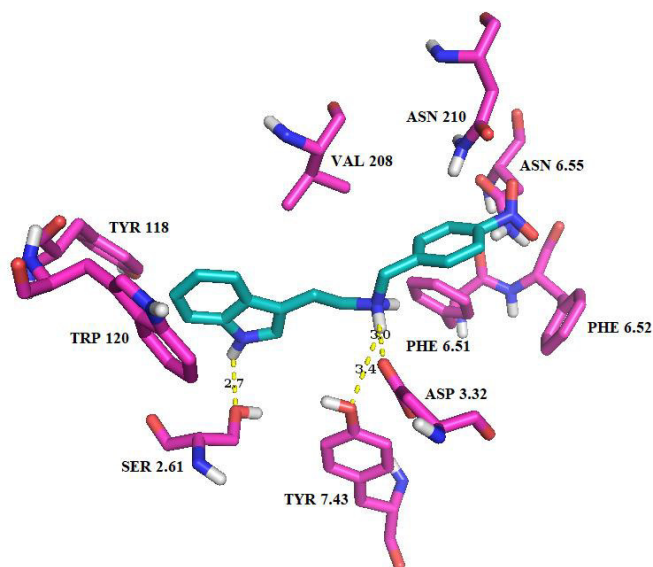


Figura 110: Acoplamiento del ligando **18** (pK_i 5.85) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

El ligando **20** (2',3'-diOMe) orienta el bencilo hacia una zona cercana a los residuos de Asn 210 (LE2) y Asn 6.55. De este modo cada uno de los metoxilos interacciona con los grupos NH de las carboxamidas de los residuos de Asn a través

de posibles puentes de hidrógeno (figura 111). En el ligando **19** similarmente disustituido (2'-OH-3'-OMe) se observa una interacción intramolecular entre la amina protonada y el oxígeno del hidroxilo del bencilo, pero el metoxilo se une, al igual que en el caso anterior, a través de un puente de hidrógeno con Asn 6.55 (figura 112). Entre estos dos ligandos la principal diferencia sería la interacción intramolecular y la distancia de la interacción de puente de hidrógeno entre el NH y el hidroxilo de Ser 2.61 (ligando 19, 2.2 Å y ligando 20, 2.9 Å), la que en este caso sería predominante para determinar la diferencia de afinidad entre ambos ligandos.

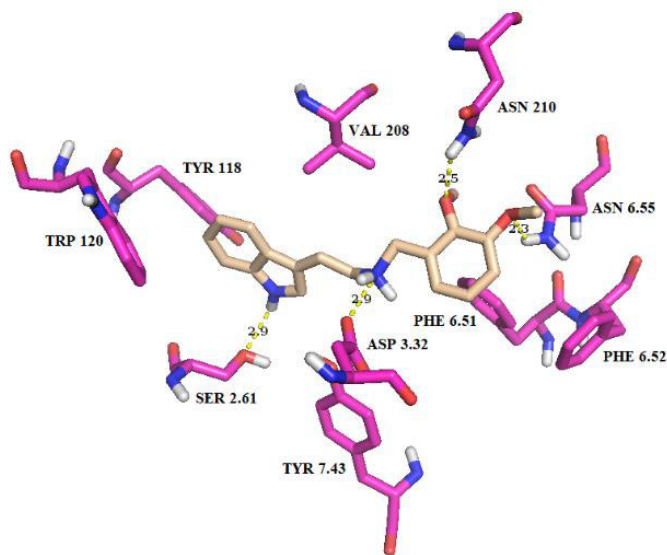


Figura 111: Acoplamiento del ligando **20** (pK_i 5.95) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

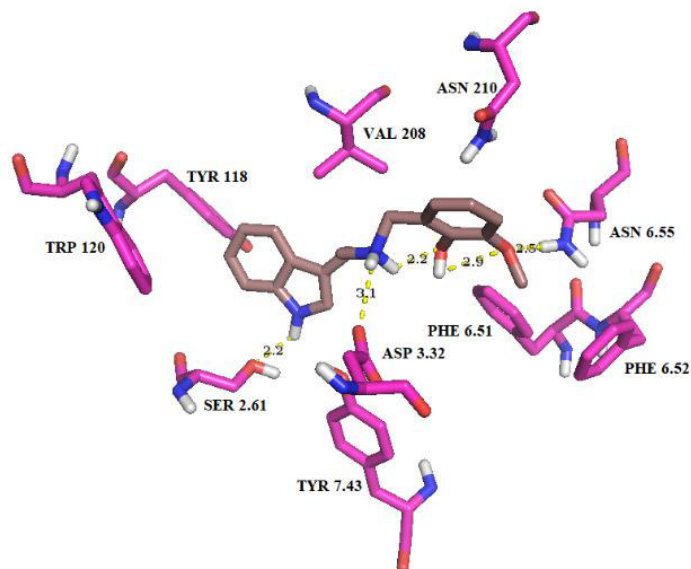


Figura 112: Acoplamiento del ligando **19** (pK_i 7.78) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

Los ligandos **21** (2'-OH-3'-F) y **22** (2'-OH-3'-Br) presentaron poses equivalentes y son una excepción con respecto a la primera subfamilia analizada. A pesar de poseer en posición *orto* un hidroxilo que podría formar el puente intramolecular con el grupo amino protonado, en estos casos no ocurre porque el sustituyente 2'-hidroxilo prefiere interactuar con Asn 210 (LE2) y Asn 6.55, orientándose entre ambos residuos a través de posibles interacciones dipolo – dipolo (figura 113). A partir de este comportamiento particular se infiere otro patrón respecto a las interacciones de estos ligandos con el receptor 5-HT_{2C}: cuando el segundo sustituyente se encuentra en C4', C5' o C6', se forma el puente intramolecular, mientras que si este sustituyente se encuentra en C3', se prefiere el anclaje entre los dos residuos de Asn.

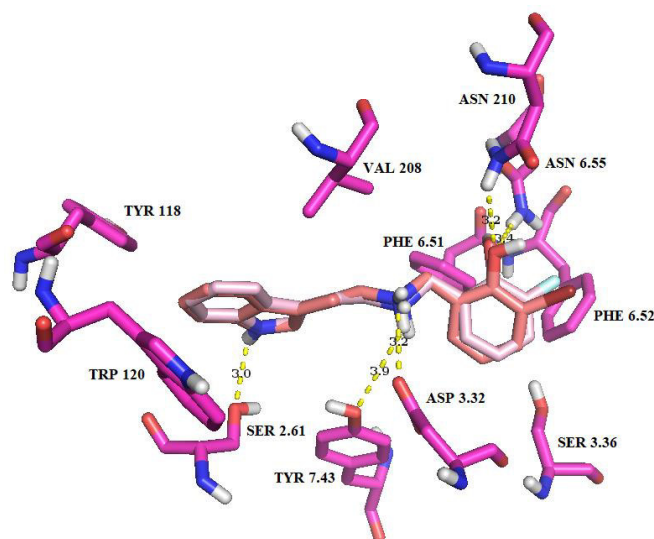


Figura 113: Acoplamiento de los ligandos **21** (pK_i 6.86, color damasco) y **22** (pK_i 6.75, color rosado pálido) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

En los ligandos **25** (2'-OMe-5'-F) y **32** (2',4'-diOMe), el metoxilo en la posición *orto* se une por medio de los dos residuos de Asn descritos anteriormente. En el caso del ligando **25** un aumento de afinidad no es posible, ya que el 5'-flúor queda orientado hacia una zona polar donde hay un residuo de Ser 3.36, contrario a la naturaleza hidrofóbica del sustituyente. Esto inhibiría algún aumento en el valor de pK_i . Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en la figura 114. En **32** tampoco se observó un aumento de afinidad respecto al ligando bencilado sin sustituir, a pesar de la interacción doble del metoxilo en C2' con los grupos NH de las carboxamidas de Asn 6.55 y de Asn 210 (LE2) y de una interacción de puente de hidrógeno entre el oxígeno del 4'-metoxilo y el hidroxilo de Ser 3.36 (figura 115). Este ligando se ancla bien al sitio de unión por medio de los residuos de Asn, pero es esta interacción la que impide que el bencilo se oriente a una distancia más cercana de Phe 6.51 y 6.52 que favorezca un aumento del valor de pK_i .

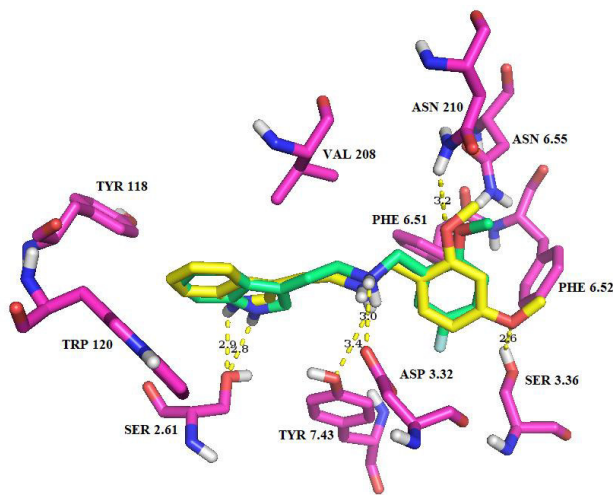


Figura 114: Acoplamiento de los ligandos **25** (pK_i 6.82, color verde) y **32** (pK_i 6.57, color amarillo) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

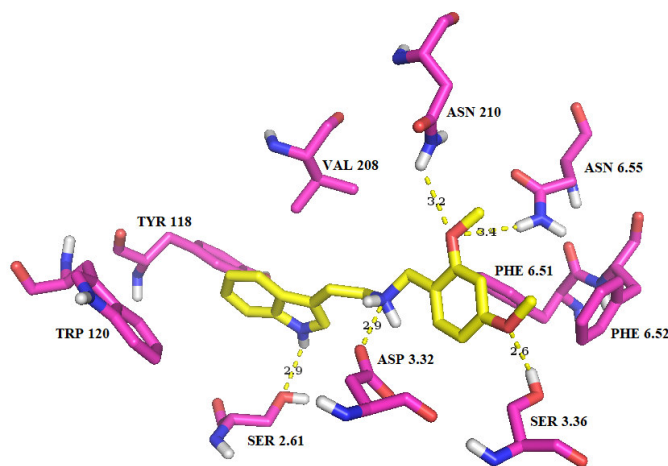


Figura 115: Acoplamiento del ligando **32** (pK_i 6.57) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

En el ligando **36** (3',4'-diOMe) se observó una disminución de afinidad de más de 6 veces respecto al ligando no sustituido en la contraparte bencílica. La pose que adquiere es la misma que la del resto de los ligandos dimetoxilados (ver figura 116). Lo que se infiere en general con los ligandos dimetoxilados en este tipo de receptor es que, a pesar de que puedan establecer puentes de hidrógenos con los residuos de Asn, no existe una contribución positiva en términos de afinidad, lo que se refleja en la

disminución del valor de pK_i . La pose individual de este ligando en el receptor se muestra en la figura 117.

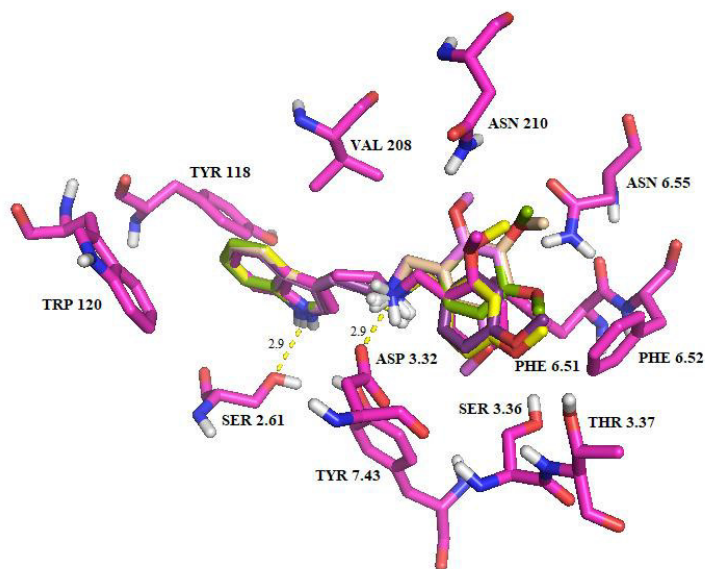


Figura 116: Acoplamiento de los ligandos metoxilados **3** (pK_i 6.22), **13** (pK_i 6.22), **20** (pK_i 6.22), **29** (pK_i 6.22), **32** (pK_i 6.22) y **36** (pK_i 5.92) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

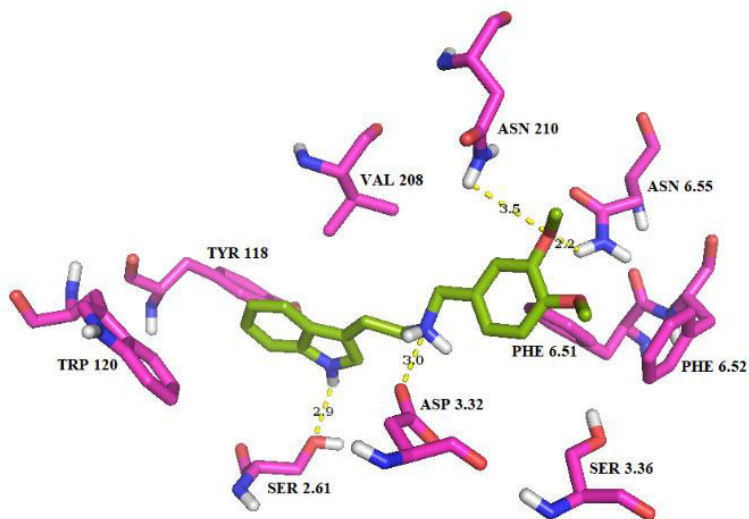


Figura 117: Acoplamiento del ligando **36** (pK_i 5.92) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

Por otra parte, los ligandos **33** (2'-OH-6'-Br) y **34** (2'-OH-6'-F) mostraron afinidad similar a la del ligando bencilado sin sustituir, ya que a pesar de tener la interacción intramolecular entre el hidroxilo en *orto* y la amina protonada, el sustituyente en C6' queda orientado hacia una zona polar desfavorable entre Asn 210 y Asn 6.55, contrario a la naturaleza hidrofóbica de los sustituyentes evaluados. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en la figura 118.

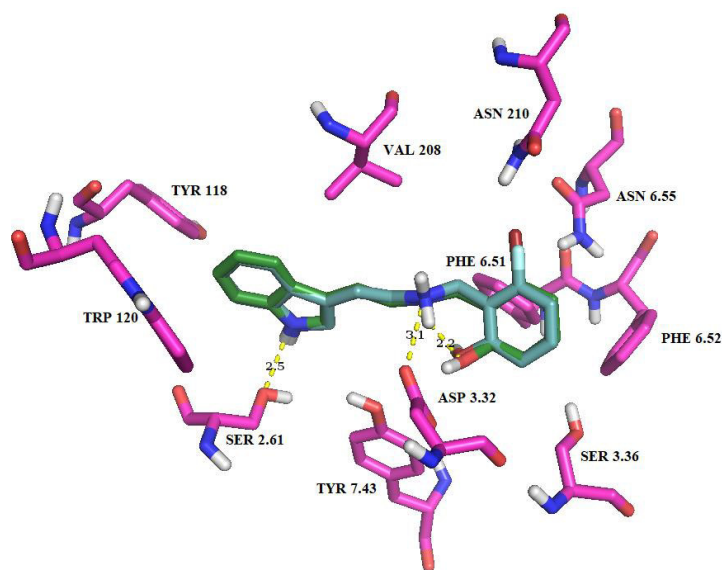


Figura 118: Acoplamiento de los ligandos **33** (pK_i 6.95, color verde) y **34** (pK_i 6.81, color azul zafiro) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

Los ligandos **25** (2'-OMe-5'-F) y **27** (2'-OMe-5'-Br), a pesar de presentar diferencias en la orientación del bencilo, muestran casi la misma afinidad. Ambos ligandos se unen por el sustituyente 2'-metoxilo al grupo NH de las carboxamidas de los residuos de Asn (210 y 6.55), el ligando **25** a ambos residuos (figura 119), mientras que **27** sólo a la Asn 210 (figura 120). Los halógenos en este caso no influyen, ya que quedan alejados de cualquier contribución hidrofóbica o de alguna interacción de puente de halógeno. Es la unión con el residuo de Asn 210 (LE2), la que obliga al ligando a disponerse de una forma específica. En relación a los ligandos **27** (2'-OMe-5'-Br), **28** (2'-OMe-5'-Cl) y **29** (2',5'-diOMe), se observó que el que

presentó mayor afinidad fue el **29** (pK_i 7.06). En este se observaron dos posibles puentes de hidrógeno, el primero entre 2'-OMe y el grupo NH de la carboxamida de Asn 210 ubicado en el lazo extracelular 2 y el otro entre 5'-OMe y el hidroxilo de Ser 3.36, que se refleja en un pequeño aumento del valor de pK_i de 5 veces en comparación a cuando el sustituyente en C5' es un sustituyente hidrofóbico. La pose de este ligando en el receptor se muestra en la figura 121. El ligando **27** (pK_i 6.87) presenta una afinidad apenas menor, observándose sólo la interacción con el metoxilo mencionada anteriormente. En el ligando **28** (pK_i 5.88) la sustitución en C5' sería perjudicial en términos de afinidad a pesar de que adoptó la misma pose que **25**, siendo su única diferencia el cambio de halógeno de flúor por cloro (figura 122). La razón se debe a que el cloro, al poseer un radio de van der Waals mayor, queda muy cerca del carbonilo peptídico del aspartato en un ángulo que no favorece una interacción de puente de halógeno. Además se observa que en la interacción dipolo – dipolo con Asn 6.55, el 5'-cloro queda cerca de Ser 3.36, contrario a la naturaleza hidrofóbica del sustituyente. Las poses de estos ligandos en el receptor se muestran en la figura 123.

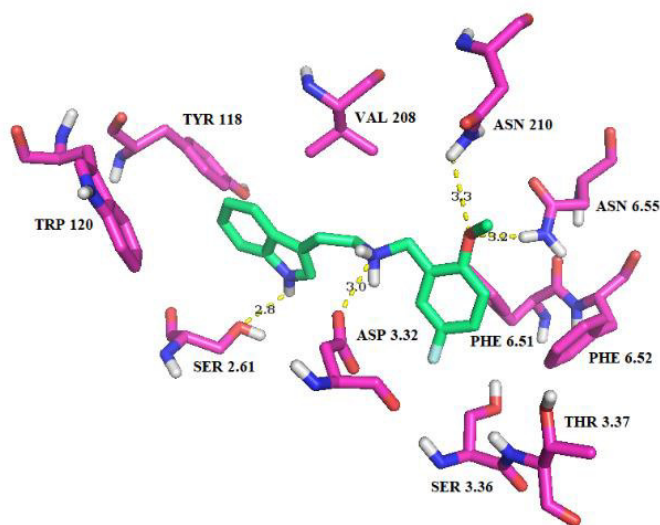


Figura 119: Acoplamiento del ligando **25** (pK_i 6.82) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

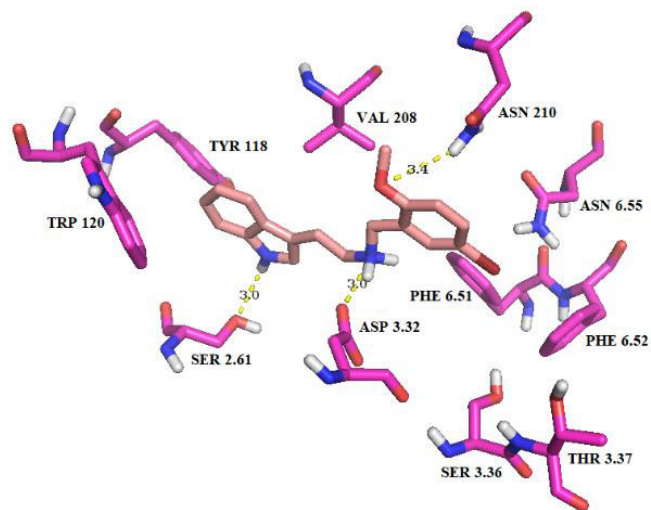


Figura 120: Acoplamiento del ligando **27** (pK_i 6.87) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

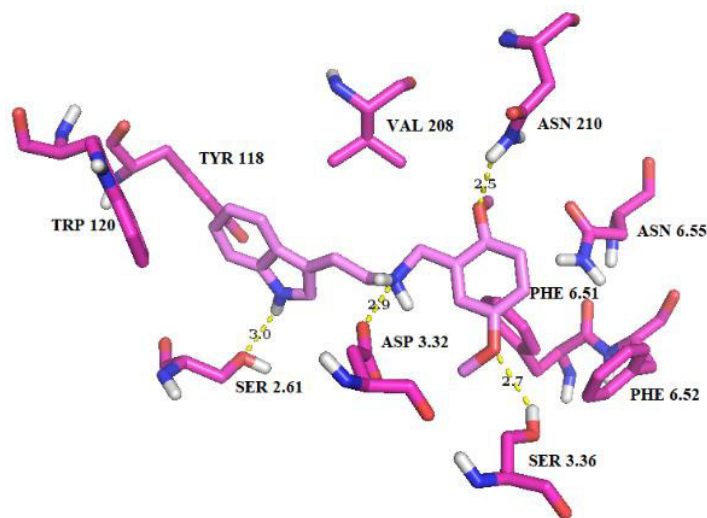


Figura 121: Acoplamiento del ligando **29** (pK_i 7.06) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

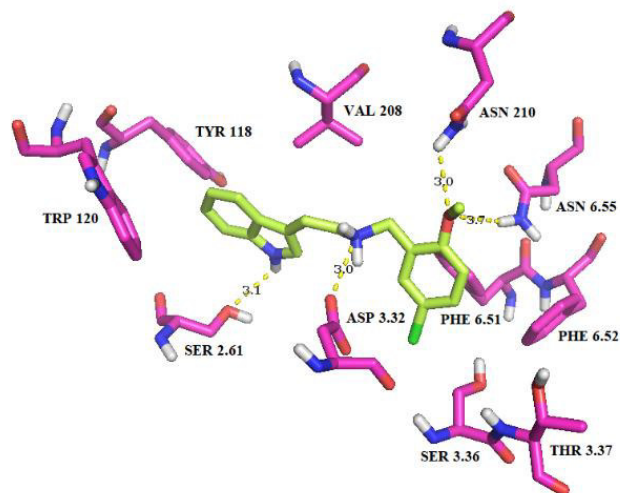


Figura 122: Acoplamiento del ligando **28** (pK_i 5.88) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2c}.

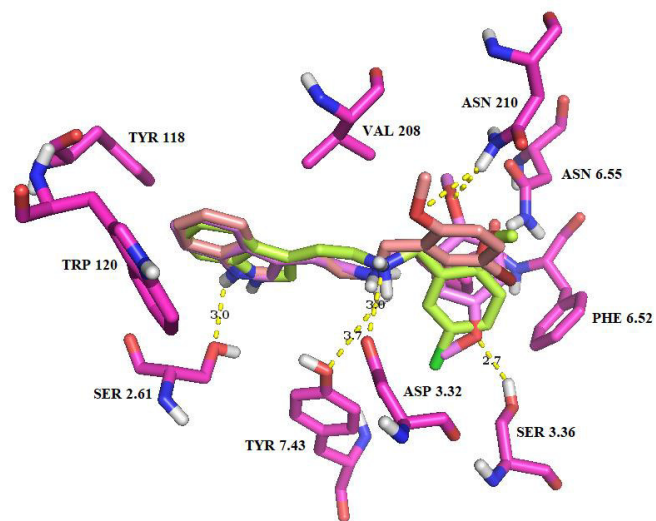


Figura 123: Acoplamiento de los ligandos **27** (pK_i 6.87, color damasco), **28** (pK_i 5.88, color verde limón) y **29** (pK_i 7.06, color rosado) en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2c}.

3.3.4.- Resumen de las subfamilias clasificadas de acuerdo a la pose adoptada en los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}.

A modo de resumen, se observaron 4 poses (subfamilias) por docking en el receptor 5-HT_{2A}. En común todas las poses conservan la interacción electrostática entre la amina protonada del ligando y Asp 3.32.

1ª Pose (**1, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 21, 22, 25, 27, 28, 29, 32, 36, 37, 38 y 43**): Los ligandos se unieron por el grupo NH del anillo indólico a través de una interacción polar con Ser 5.46, relacionado con aumentos de afinidad. El anillo indólico interacciona directamente con Phe 6.52 y el bencilo con Phe 6.51 (figura 124). Hay participación también de Asn 6.55, el cual interacciona con el oxígeno del metoxilo en posición 5 del anillo indólico, fijando el ligando. En general los ligandos que se unieron al receptor de este modo, presentaron las afinidades más altas, debido a las cortas distancias a los residuos de Phe 6.51 y Phe 6.52 y a la participación de Ser 5.46 y en algunos casos de Asn 6.55.

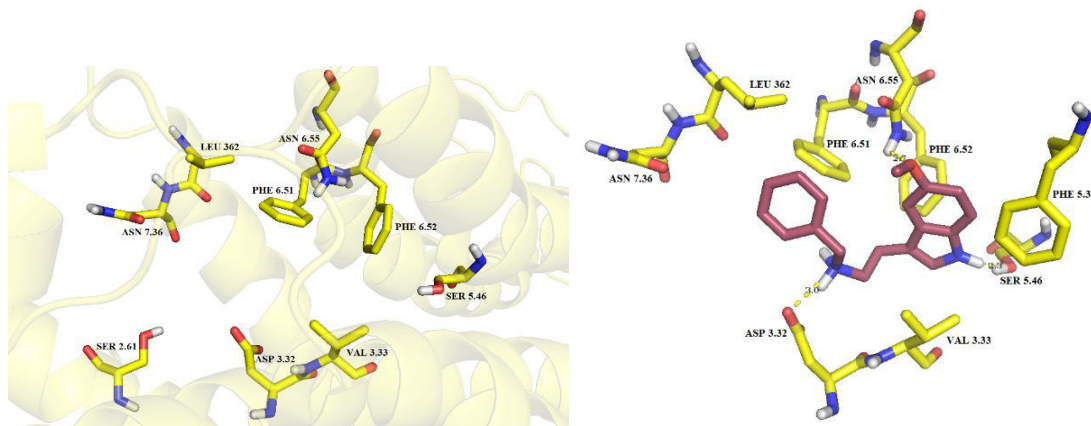


Figura 124: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A} para los ligandos **1, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 21, 22, 25, 27, 28, 29, 32, 36, 37, 38 y 43**. b) Acoplamiento del ligando **37** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

2ª Pose (**13, 14, 15, 16 y 17**): Los ligandos se unieron por el grupo NH del anillo indólico a través de una interacción polar con Ser 3.36. Esta pose se observó en aquellos

ligandos que presentan sustitución “*para*” en el bencilo. Es una pose “extendida” a lo largo del sitio de unión y sólo interacciona el anillo indólico con Phe 6.51 y Phe 6.52, mientras que el bencilo interacciona con Trp 3.28 y Trp 141 (LE1) (figura 125). Los ligandos que se unieron al receptor de este modo presentaron menor afinidad que los que presentaron la 1ª pose, debido a la lejanía del bencilo respecto a Phe 6.51. Por otra parte, el sustituyente en “*para*” se orienta hacia una zona libre de residuos aminoacídicos que puedan influir variando la afinidad.

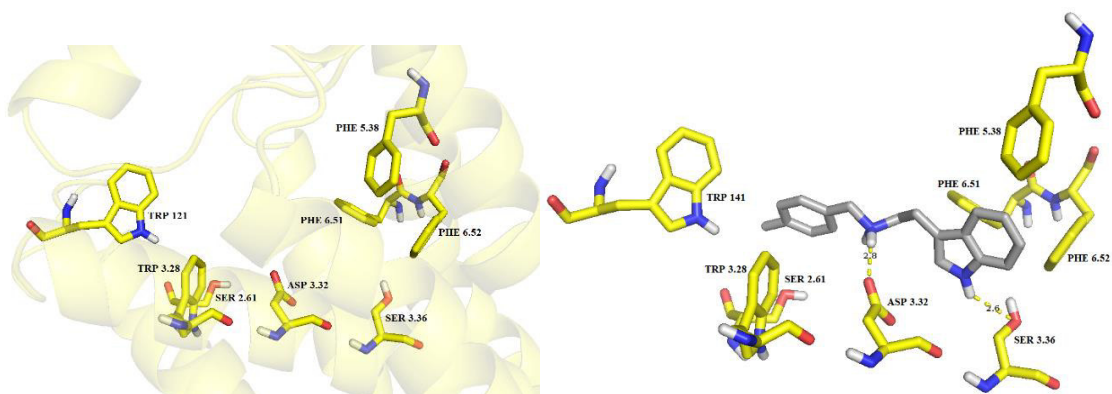


Figura 125: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A} para los ligandos **13**, **14**, **15**, **16** y **17**. b) Acoplamiento de los ligandos **14** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

3ª Pose (**2**, **4**, **5**, **6**, **23**, **24**, **26** y **30**): Los ligandos se unieron por el grupo NH del anillo indólico a través de una interacción polar con Leu 228, ubicado en el lazo extracelular 2 (figura 126). Tanto el anillo indólico como el bencilo quedan lejanos a Phe 6.51 y Phe 6.52 (distancias superiores a 5.0 Å). Debido a lo recién descrito los ligandos que se unieron al receptor de este modo presentaron bajas afinidades a pesar de observarse interacciones intramoleculares entre uno de los hidrógenos de la amina del ligando y el grupo 2-hidroxilo del bencilo.

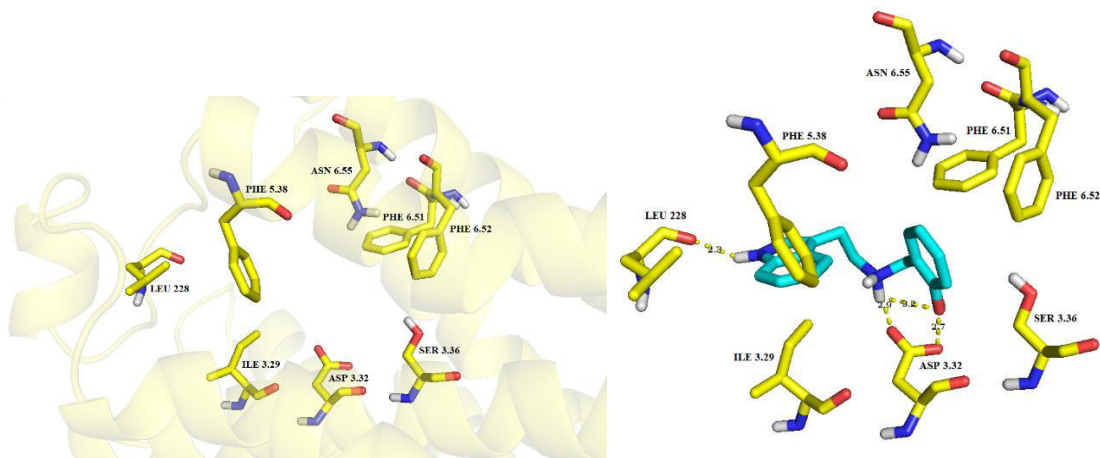


Figura 126: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A} para los ligandos 2, 4, 5, 6, 23, 24, 26 y 30. b) Acoplamiento del ligando 2 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

4^a Pose (12, 18, 19, 20, 31, 33 y 34): Los ligandos se unieron por el grupo NH del anillo indólico a través de una interacción polar con Ser 2.61, este residuo sólo está presente en los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, encontrándose reemplazado por Ala en el 5-HT_{2B}. Esta pose es favorable ya que el anillo indólico del ligando interacciona directamente con los anillos indólicos de Trp 141 (LE1) y Trp 3.28 (figura 127). Además hay una zona polar entre Ser 3.36 y Ser 5.46 donde se orientan los sustituyentes aceptores de puentes de hidrógeno y forman posibles interacciones de este tipo.

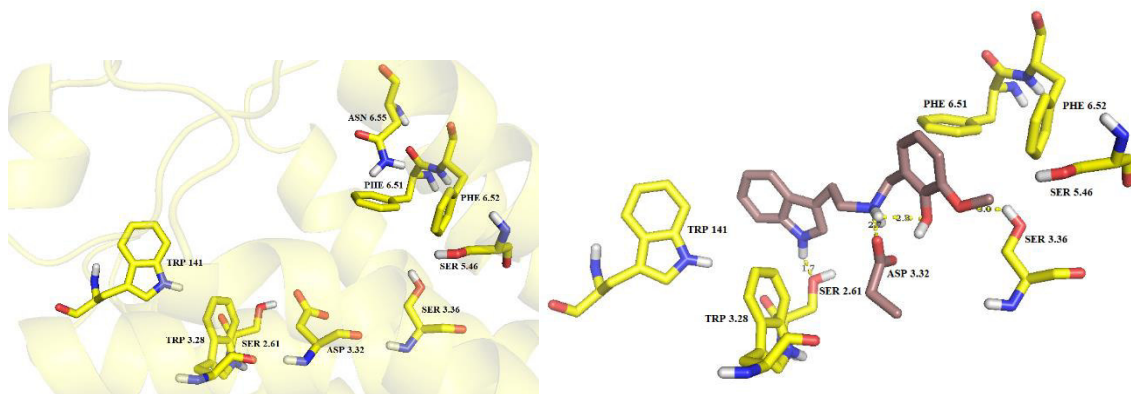


Figura 127: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A} para los ligandos 12, 18, 19, 20, 31, 33 y 34. b) Acoplamiento del ligando 19 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

Se observaron 2 poses (subfamilias) por docking en el sitio de unión del receptor 5-HT_{2B}. En común todas las poses conservan la interacción electrostática entre la amina protonada del ligando y Asp 3.32.

1^a Pose (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43): Los ligandos se unieron por el grupo NH del anillo indólico a través de una interacción polar con Tyr 7.43, en ausencia de Ser 2.61, presente sólo en los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. El bencilo interacciona con los anillos aromáticos de Phe 6.51 y Phe 6.52, mientras que el anillo indólico interacciona con Trp 121 (LE1) y Trp 3.28 (figura 128). Los ligandos que presentan sustitución 5-OMe en el anillo indólico muestran en el sitio de unión una interacción polar entre el metoxilo y el hidrógeno del nitrógeno indólico del residuo de Trp 121, lo que se refleja en un aumento de afinidad en comparación a sus ligandos análogos que no presentan esta sustitución.

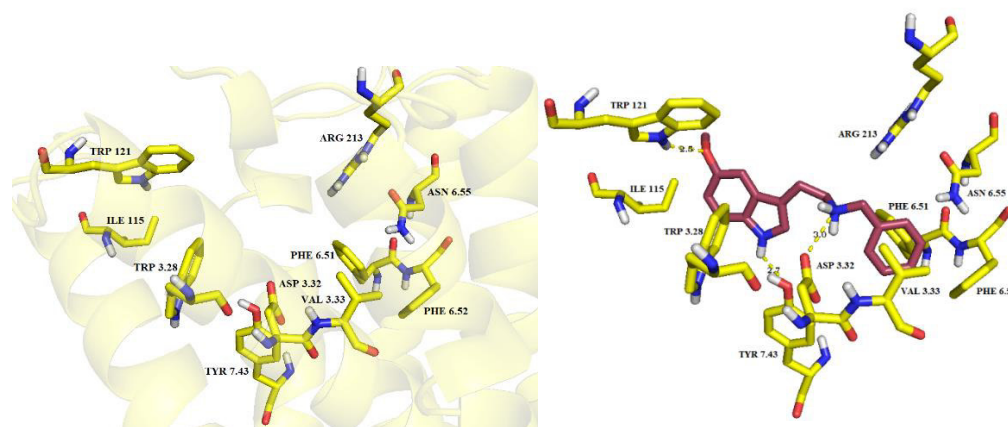


Figura 128: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B} para los ligandos 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43. b) Acoplamiento del ligando 37 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

2^a Pose (2, 12, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26 y 30): Los ligandos se unieron por el grupo del NH del anillo indólico a través de una interacción polar con Ser 3.36. El bencilo interacciona con los anillos indólicos de Trp 121 (LE1) y Trp 3.28, mientras que el anillo indólico del ligando interacciona con Phe 6.51 y Phe 6.52 (figura 129). La

interacción electrostática es reforzada por una interacción polar débil entre el oxígeno del hidroxilo de Tyr 7.43 y uno de los hidrógenos de la amina. Los ligandos que presentan un hidroxilo en “*orto*” establecen una interacción intramolecular con uno de los hidrógenos de la amina.

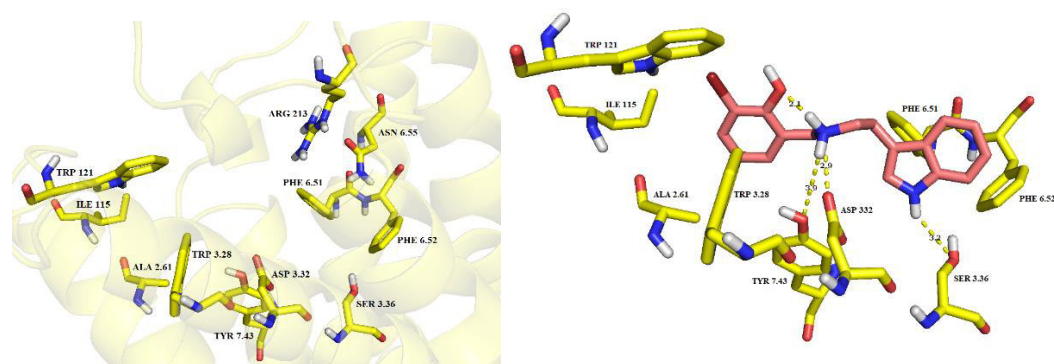


Figura 129: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B} para los ligandos **2**, **12**, **19**, **20**, **21**, **22**, **23**, **24**, **26** y **30**. b) Acoplamiento del ligando **21** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

Se observaron 2 poses (subfamilias) por docking en el receptor 5-HT_{2C}. En común todas las poses conservan la interacción electrostática entre la amina protonada del ligando y el residuo de Asp 3.32.

1^a Pose (**1**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11**, **13**, **14**, **15**, **16**, **17**, **18**, **19**, **20**, **21**, **22**, **25**, **27**, **28**, **29**, **32**, **33**, **34** y **36**): Los ligandos se unieron por el grupo del NH del anillo indólico a través de una interacción polar con Ser 2.61. El bencilo interacciona con los anillos aromáticos de Phe 6.51 y Phe 6.52, mientras que el anillo indólico interacciona con Trp 120 y Tyr 118 (LE1) (figura 130). La interacción electrostática es reforzada por una interacción polar débil entre el oxígeno del hidroxilo de Tyr 7.43 y uno de los hidrógenos de la amina.

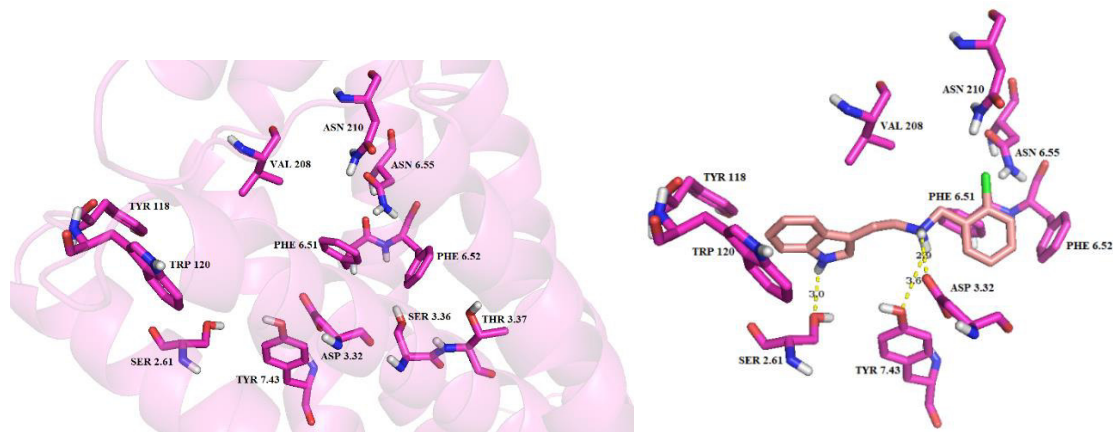


Figura 130: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C} para los ligandos 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 27, 28, 29, 32, 33, 34 y 36. b) Acoplamiento del ligando 5 en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

2^a Pose (2, 12, 23, 24, 26, 30, 31, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43): Los ligandos se unieron por el grupo del NH del anillo indólico a través de una interacción polar con Gly 5.42 o Thr 3.37. El bencilo interacciona con el anillo aromático de Phe 6.52 y el anillo indólico con el anillo aromático de Phe 6.52 (figura 131). La interacción electrostática es reforzada por una interacción polar débil entre el oxígeno del hidroxilo de Tyr 7.43 y uno de los hidrógenos de la amina. Los ligandos que presentan sustitución 5-OMe en el anillo indólico son fijados en el sitio de unión por interacción polar entre el metoxilo, Asn 210 (LE2) y Asn 6.55.

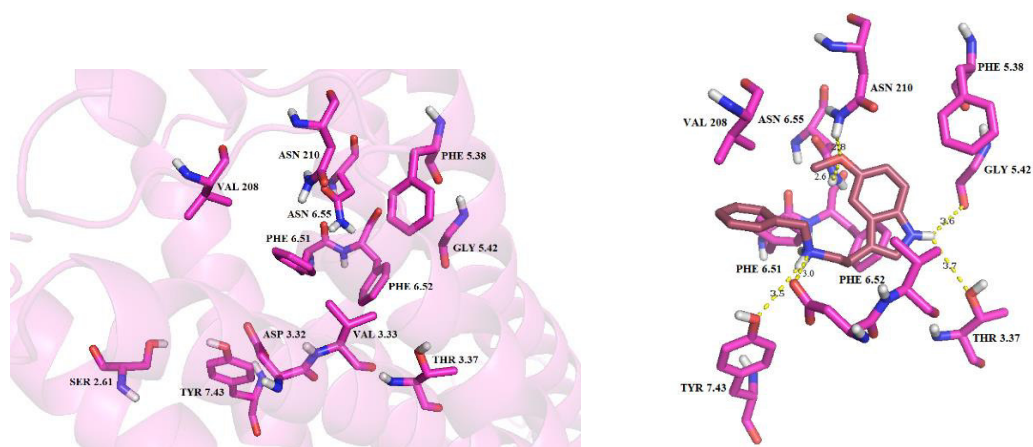


Figura 131: a) Sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C} para los ligandos **2**, **12**, **23**, **24**, **26**, **30**, **31**, **37**, **38**, **39**, **40**, **41**, **42** y **43**. b) Acoplamiento del ligando **37** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

3.4.- Análisis del Puente de Halógeno.

Las condiciones para que exista un puente de halógeno se observaron en la pose de 3 ligandos **5** (2'-Cl), **11** (3'-Br) y **21** (2'-OH-3'-Br), exclusivamente en el R5-HT_{2A}. En el “docking” de los tres ligandos se observa un ángulo <C-X-O cercano a 180° (153.5°, 164.7°, 162.4° respectivamente) y una distancia halógeno-oxígeno cercana a la suma de los radios de van der Waals (debe ser menor a ella) (19,114). En los ligandos **11** y **21** fue crucial la participación de la hélice 7, específicamente de Asn 7.36 y Leu 362 (LE3). En el ligando **5** el puente de halógeno se establecería entre el átomo de cloro y el oxígeno del carboxilato de Asp 3.32. La presencia del puente de halógeno en estos 3 casos influiría aumentando la afinidad de los ligandos en comparación a los ligandos análogos que presentan átomos de cloro o flúor o un grupo metilo.

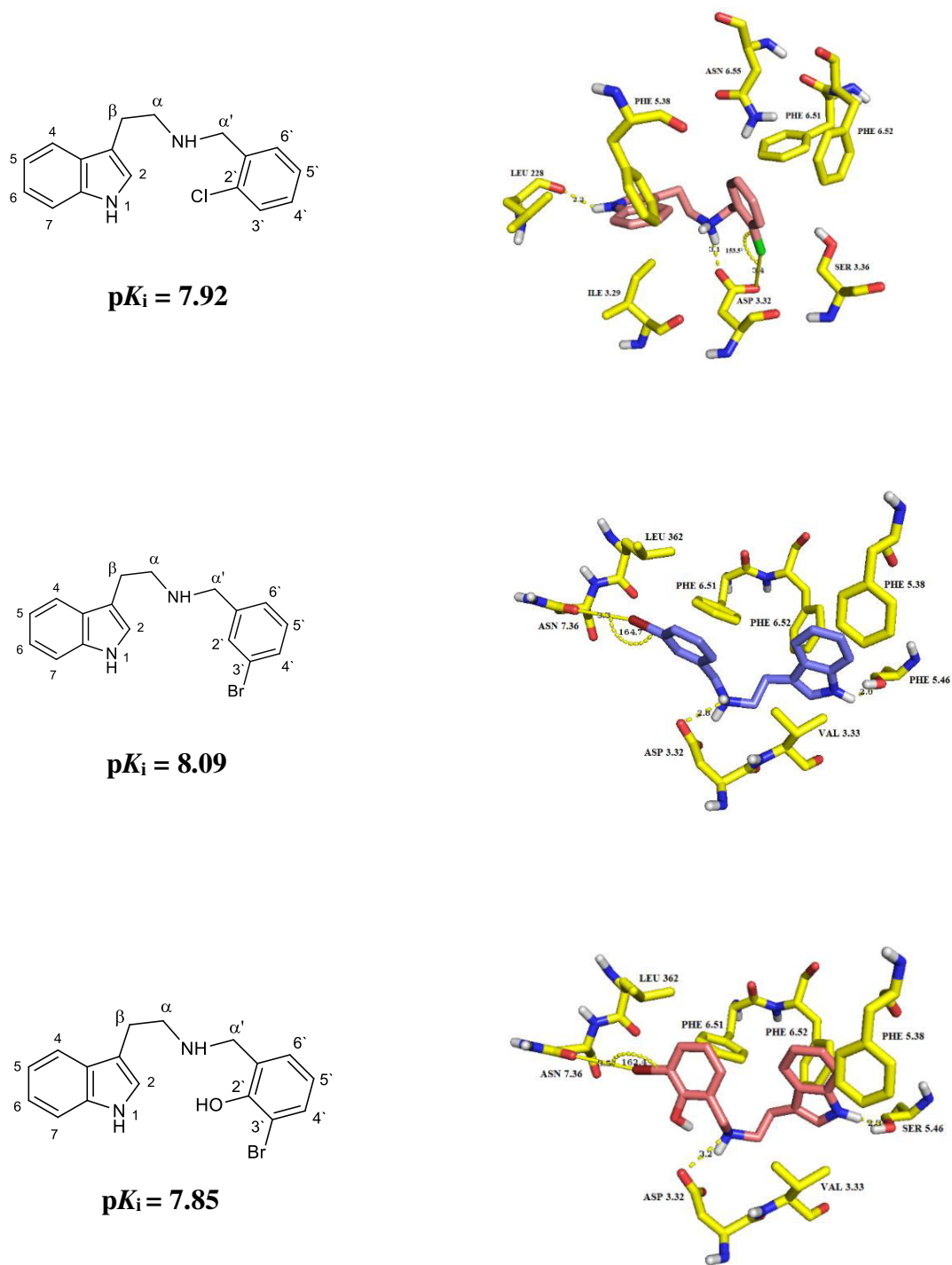


Figura 132: Acoplamiento del ligando **5**, **11** y **21** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

El análisis detallado del “docking” de estos ligandos y las comparaciones con sus análogos fueron explicados en detalle en la sección de Estudios de “binding”. Análisis del receptor 5-HT_{2A}.

Posteriormente se analizó mediante una simulación de dinámica molecular la interacción del puente de halógeno supuesto en el caso del ligando **21**. Se confirmó la interacción mediante el estudio de la evolución del ángulo C-Br-O y de la distancia de enlace Br-O en el receptor 5-HT_{2A} en el tiempo. Se observó que la distancia Br-O (3.30 Å) se estabilizó alrededor de valores menores que la suma de los radios de van der Waals para el bromo y el oxígeno (3.35 Å) y el ángulo <C-Br-O permaneció en torno de 172°, muy cercano a los 180°.

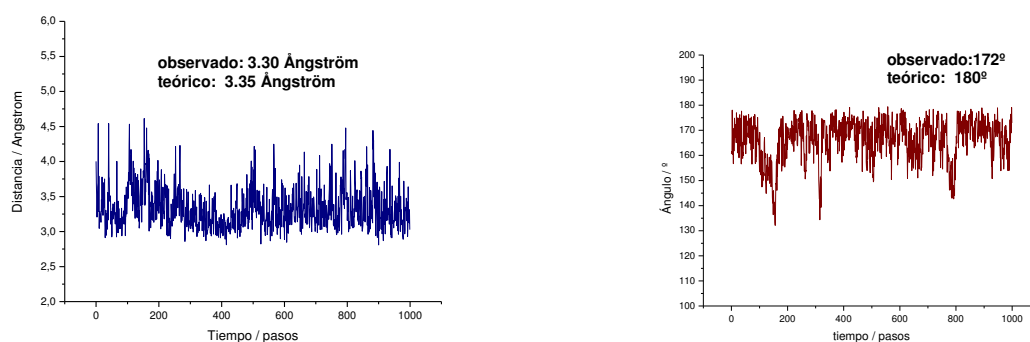
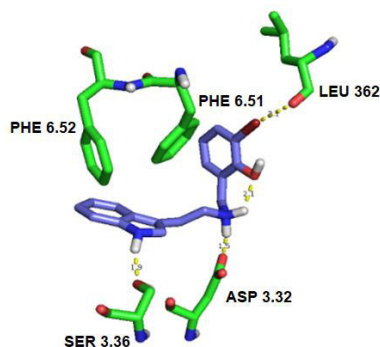


Figura 133: Dinámica molecular para el ligando **21**. Estudio del ángulo C-Br-O y de la distancia de enlace Br-O en el receptor 5-HT_{2A}.



Radios de Van der Waals

Átomo 1	Átomo 2	Σ v _d W / Å
F	O	2.99
Cl	O	3.27
Br	O	3.35
I	O	3.50

Figura 134: Dinámica molecular para el ligando **21** y datos de radios de van der Waals de átomos de halógeno.

3.5.- Intento de relacionar la potencia con los resultados de “binding”

Relacionar la potencia con los resultados de “binding” es complejo e incierto, ya que los estudios “*in silico*” realizados solo permiten determinar cuales son las interacciones que están involucradas en las diferencias de afinidad y relacionar éstas con los valores de pK_i experimentales, considerando fija la conformación del receptor. En cambio, la potencia está involucrada directamente con la activación del receptor, lo que implica un cambio de su conformación. Por lo tanto serían necesarios estudios complementarios de dinámica molecular, donde los residuos aminoacídicos y también las hélices transmembranales estarían en movimiento. Además es necesario estudiar los “motivos” involucrados en el proceso de activación de los receptores 5-HT₂. Por ejemplo en la transmembrana 6 se encuentra el motivo “PFF” (Pro 6.50, Phe 6.51, Phe 6.52) el cual, según estudios de mutación sitio-dirigida, está involucrado fuertemente en la transducción de la señal además del enlace con ligandos. Roth *et al.*, mediante estudios de mutación sitio-dirigida en el receptor 5-HT_{2A} donde Phe 6.52 fue mutado por un residuo de Leu, observaron que la capacidad de los agonistas para promover estados de alta afinidad del receptor no está relacionada con el aumento de la producción de segundos mensajeros (estudio experimental realizado vía hidrólisis de fosfoinositido), lo que dificulta aún más el relacionar ambos parámetros (116). Otros residuos altamente conservados que de acuerdo a Roth *et al.* están involucrados en la potencia y afinidad de los agonistas en este tipo de receptores son Trp 4.50, Trp 6.48 y Trp 7.40 en 5-HT_{2A} y sus equivalentes en 5-HT_{2C}. Al ser mutados cada uno de estos por Ala, se observó una disminución marcada tanto de afinidad como de potencia. Por otra parte los residuos Phe 6.52 y Tyr 7.43 al ser mutados por Leu y Ala respectivamente, de igual forma presentaron disminución de la potencia y afinidad. A partir de esta serie de estudios se propuso que las transmembranas 3, 5, 6 y 7 interaccionan entre ellas formando una unidad que deja las cadenas laterales de estos residuos aromáticos orientados hacia la hendidura central del receptor, otorgándole hidrofobicidad al bolsillo (117).

También es importante el residuo altamente conservado de Pro 7.50 en el motivo “NP”, ubicado hacia el final citoplasmático en la transmembrana 7, por permitir e inducir cambios conformacionales de la proteína de membrana. Las prolinas son conocidas por producir torceduras en las α -hélices de proteínas de membrana que varían su longitud dependiendo de la interconversión de las conformaciones *cis* y *trans* de la prolina. Por lo tanto estas prolinas altamente conservadas en los GPCRs son necesarias para una estructura de receptor apropiada. El Asn 7.49 de este motivo interactúa directamente con el Asp 2.50 altamente conservado de la hélice 2, lo que indica que las hélices 2 y 7 están ubicadas próximas una a la otra (118). Respecto al motivo “D(E)RY” ubicado hacia el extremo intracelular de la hélice 3 (Asp 3.49 – Arg 3.50 – Tyr 3.51), se sabe que en estado inactivo Arg 3.50 forma una interacción de puente salino con Asp 3.49, siendo el motivo “D(E)RY” un estabilizador del estado inactivo del receptor. En algunos receptores Asp 3.49 se encuentra reemplazado por Glu, debido a esto el paréntesis, en este caso Arg 3.50 (TM3) y Glu 6.30 (TM6), forman una interacción electrostática (cerrojo iónico) la que mantiene unida ambas TMs y que es reforzada por puentes de hidrógeno entre Arg 3.50 y Glu 3.49. Cuando el receptor es activado el puente salino se rompe (119).

Otros tres residuos cruciales en términos de activación del receptor son Phe 6.44, Trp 6.48 y Phe 6.52. La activación de los receptores 5-HT₂ se iniciaría con un cambio conformacional simultáneo de Phe 6.52 y Trp 6.48 en el que las cadenas laterales de ambos rotan, manteniendo aproximadamente paralelos los planos de sus anillos aromáticos y acercándolos al extremo extracelular de la TM6. Esto traería acoplado un “enderezamiento” de la torcedura de la hélice generada por Pro 6.50, alejando los extremos intracelulares de TM6 y TM3 y rompiendo el cerrojo iónico E(Glu) 6.30 / DRY (120). Finalmente el motivo PIF (Pro 5.50 – Ile 3.40 – Phe 6.44) es uno de los *microswitches* conservados centrales que están presentes en la mayoría de los receptores aminérgicos, incluyendo los 5-HT_{2B}. La activación de este *microswitch* involucra un

desplazamiento hacia el interior de Pro 5.50, un cambio rotamérico en Ile 3.40 y la rotación de la cadena lateral de Phe 6.44.

A pesar de esto, a partir de los análisis de “binding” se observaron algunos comportamientos generales que fueron reiterativos en algunos ligandos y que podrían estar relacionados de cierta forma con la potencia. Algunas observaciones generales son:

3.5.1.- Receptor 5-HT_{2A}

En el valor de pEC₅₀ para el ligando **3** (2'-OMe) (pEC₅₀ 5.81) se observó un comportamiento contrario al de la afinidad (pK_i 7.05), ya que hubo una disminución de unas 10 veces su potencia respecto al ligando **1** (bencilado sin sustitución) (pEC₅₀ 6.79, pK_i 6.61). Esto llamó la atención poderosamente por lo que se compara el valor de pEC₅₀ con el del ligando **38** (2'-OMe) (pEC₅₀ 8.70, pK_i 7.35), sustituido en posición 5 del anillo indólico por un metoxilo. La baja potencia del ligando **3** podría estar afectada por el alejamiento del bencilo del ligando al residuo Phe 6.51 causado por la ausencia del sustituyente metoxilo en el anillo indólico, es decir de la interacción polar adicional con el residuo de Asn 6.55.

El ligando **7** (3'-OH) resultó ser 8 veces menos potente para el R5-HT_{2A} (pEC₅₀ 7.25, pK_i 7.12) que para el R5-HT_{2C} (pEC₅₀ 8.17, pK_i 7.59). Esto podría deberse a que en el R5-HT_{2C} el ligando interactuó por el sustituyente hidroxilo con Ser 3.36, lo que permitió que el anillo bencílico se orientara de tal forma que quedó interaccionando a una menor distancia (3.7 Å) con los anillos fenilos de Phe 6.51 y Phe 6.52 (mediante interacción π - π) (115).

En términos de potencia el ligando **8** (3'-Me) (pK_i 7.84), presentó un valor de pEC₅₀ (7.21) similar al del ligando **7** (3'-OH) (pEC₅₀ 7.25, pK_i 7.12) siendo este valor

independiente de la naturaleza polar del sustituyente. De los ligandos **9** (3'-F) (pK_i 6.59), **10** (3'-Cl) (pK_i 7.35) y **11** (3'-Br) (pK_i 8.09) lo que se infiere es que, a medida que aumentó el tamaño del átomo sustituyente en el orden **9** < **10** < **11**, la potencia experimentó un aumento moderado, siendo los valores respectivos de pEC_{50} 6.41, 6.92 y 7.23. Se observa también que la potencia de **11** resultó ser muy similar a la de **8**, corroborando que la potencia en este caso estaría probablemente influenciada por el tamaño del sustituyente hidrofóbico y sería independiente de la polaridad como se vio anteriormente con el ligando **7**.

En el ligando **11** (3'-Br) (pEC_{50} 7.23, pK_i 8.09) la formación del posible puente de halógeno no influyó marcadamente en la potencia, mientras que en el ligando **21** (2'-OH-3'-Br) (pK_i 7.85), la posible presencia del puente de halógeno y del puente intramolecular estuvo acompañada de una marcada disminución de la potencia, siendo el valor de pEC_{50} para el ligando **21** de tan sólo 4.80 en 5-HT_{2A}. Las poses fueron similares, diferenciándose en la presencia del puente intramolecular. Por otra parte, el ligando **21** fue 575 veces más potente en el receptor 5-HT_{2C}, en el cual no se observó posible formación de puente de halógeno (pEC_{50} 7.56, pK_i 6.86).

Los ligandos **27** (2'-OMe-5'-Br) (pEC_{50} 4.75, pK_i 5.95), **28** (2'-OMe-5'-Cl) (pEC_{50} 5.05, pK_i 6.01) y **29** (2'-OMe-5'-OMe) (pEC_{50} 5.46, pK_i 6.48), presentaron valores bajos de pEC_{50} del orden de 5, concordando con los bajos valores de pK_i , de lo cual se infiere que independientemente de la polaridad del sustituyente en C5', esta sustitución no será beneficiosa en términos de afinidad ni potencia.

Por otra parte, se observó que el ligando **38** (2'-OMe) (pEC_{50} 8.70, pK_i 7.35) es 10 veces más potente en comparación al ligando **37** (sin sustitución en el bencilo) (pEC_{50} 7.69, pK_i 7.48). El mismo comportamiento se observó en términos de potencia, siendo mayor para los ligandos **39** (2'-Br) (pEC_{50} 7.53, pK_i 7.91) y **40** (2'-Cl) (pEC_{50} 7.92, pK_i 7.87) que para **41** (4'-Br) (pEC_{50} 5.73, pK_i 6.41) y **42** (2'-OH-5'-OMe)

(pEC₅₀ 6.96, pK_i 6.87). Esto podría asignarse a la distancia entre el anillo bencilo del ligando y los fenilos de los residuos Phe 6.51 y 6.52, la cual es menor que 3.5 Å en los ligandos **38**, **39** y **40**. A partir de esto se podría proponer que las interacciones con los anillos de Phe 6.51 y 6.52, están involucradas no solo en la afinidad sino también directamente en la actividad de los ligandos, asociada con la activación del motivo “PFF” de la transmembrana 6.

Respecto a las potencias de la subfamilia **12** (4'-OH) (pEC₅₀ N.D., pK_i 6.04), **14** (4'-Me) (pEC₅₀ N.D., pK_i 6.38), **17** (4'-Br) (pEC₅₀ N.D., pK_i 6.00) y **18** (4'-NO₂) (pEC₅₀ N.D., pK_i 5.58), no se observaron variaciones favorables con la sustitución en C4', existiendo una concordancia entre los valores de pK_i y pEC₅₀, siendo ambos menores que los del ligando bencilado sin sustituir (pEC₅₀ 6.79, pK_i 6.61). En estos ligandos se experimentó tanto la no participación de Ser 5.46 como el alejamiento entre el anillo bencilo del ligando y el anillo fenilo de Phe 6.51 (mayor que 5.0 Å), confirmando la baja actividad que presentan los ligandos cuando el bencilo se encuentra sustituido en posición *para*, independientemente de la polaridad del sustituyente.

En términos de potencia los ligandos **4** (2'-Me) (pEC₅₀ 5.70, 48 ± 1%*), **5** (2'-Cl) (pEC₅₀ 6.33, pK_i 7.92) y **6** (2'-Br) (pEC₅₀ 5.65, pK_i 6.71) presentaron valores de pEC₅₀ bajos, debido a que pierden importantes interacciones con los fenilos de Phe 6.51 y Phe 6.52, contribuyentes importantes en los aumentos de afinidad y posiblemente de potencia, al interactuar por el NH indólico con el residuo de Leu 228 ubicado en el lazo extracelular 2.

3.5.2.- Receptor 5-HT_{2C}.

Algunos comportamientos que llamaron la atención respecto a la potencia de los ligandos por el receptor 5-HT_{2C} son:

La potencia en general de la subfamilia **1** (bencilo sin sustituir) (pEC₅₀ 7.30, pK_i 6.73), **3** (2'-OMe) (pEC₅₀ 7.45, pK_i 6.65), **4** (2'-Me) (pEC₅₀ 6.86, pK_i 6.18), **5** (2'-Cl) (pEC₅₀ 6.71, pK_i 7.61) y **6** (2'-Br) (pEC₅₀ 6.63, pK_i 6.47) es baja, excepto cuando el sustituyente en *orto* es polar, como en el caso de **3**, donde pEC₅₀ = 7.45.

La potencia en general de la subfamilia **13** (4'-OMe) (pEC₅₀ 8.08, pK_i 6.45), **14** (4'-Me) (pEC₅₀ 5.92, pK_i 6.48), **16** (4'-Cl) (pEC₅₀ 7.30, pK_i 6.02) y **17** (4'-Br) (pEC₅₀ 7.45, pK_i 5.17) es baja, excepto cuando el sustituyente en *para* es polar, como 4'-OMe, donde pEC₅₀ = 8.08. Luego de analizar estas subfamilias en el R5-HT_{2C} se deduce que un patrón a considerar cuando lo que se desea es aumentar la potencia en el ligando, es la polaridad del sustituyente. Se observó que en el caso del metoxilo, ya sea en posición *orto*, *meta* o *para*, el valor de pEC₅₀ es mayor en comparación a los valores cuando el bencilo se encuentra sustituido por sustituyentes apolares.

4.- Conclusiones.

- La afinidad en los derivados *N*-bencilados de triptamina y 5-metoxitriptamina, aumenta con sustituyentes hidrofóbicos en *meta* y *orto* en el anillo bencílico y disminuye con sustituyentes en posición *para*.
- La presencia del sustituyente 5-OMe en el anillo indólico favorece tanto la afinidad como la potencia en los tres receptores 5-HT₂, lo que parece guardar relación con una interacción de este sustituyente con Asn 6.55 y/o Asn 210 (LE2).
- La mayoría de los ligandos ensayados mostraron mayor actividad en el receptor 5-HT_{2C} que en el 5-HT_{2A}, comportamiento que difiere del que se observa en las *N*-bencilfeniletilaminas conocidas.
- Un subgrupo de los nuevos ligandos (**12, 14, 17, 18, 20, 26, 32**), sobre la base de los resultados de movilización de calcio intracelular, fueron clasificados como ligandos con comportamiento dual, antagonistas 5-HT_{2A} y agonistas totales 5-HT_{2C}.
- Los resultados de “docking” mostraron que cuando está presente un hidroxilo en *orto* del grupo bencilo, la sustitución adicional en C5', independientemente de su polaridad, disminuye la afinidad por los tres subtipos de receptores 5-HT₂, lo que se relaciona con la formación de un puente de hidrógeno intramolecular que obliga al anillo bencilo a orientarse hacia zonas que no favorecen la afinidad.
- Los resultados biológicos disponibles indican que la sustitución en el grupo bencilo, adicional a la presencia de un oxígeno en *orto*, disminuye

moderadamente la afinidad por los tres subtipos de receptores 5-HT₂ sin aumentar la selectividad entre ellos.

- Respecto al valor del % E_{max}, los ligandos en su gran mayoría resultaron ser agonistas totales en Rs5-HT_{2C} mientras que en 5-HT_{2A} fueron agonistas parciales o antagonistas y en cuanto a los valores de pEC₅₀ resultaron ser más potentes en el R5-HT_{2C}, lo que provoca un interés para investigaciones futuras de estos ligandos como posibles inhibidores de apetito.
- Los ligandos **11** (3'-Br) y **21** (2'-OH-3'-Br) presentaron marcada selectividad en su afinidad por el receptor 5-HT_{2A} atribuible a la formación de un puente de halógeno, pero en el caso de **21** se observó un comportamiento contrario en cuanto a la potencia funcional, siendo 575 veces más potente en el R5-HT_{2C}, en el que no se observó puente de halógeno.
- Se confirma la observación realizada en feniletilaminas *N*-benciladas que los residuos de Phe 6.51 y Phe 6.52 son claves en los tres subtipos de receptores 5-HT₂ en términos de afinidad y potencia.

5.- Procedimiento Experimental

En algunos casos, como se mencionó anteriormente en la sección metodología, el 2-hidroxibenzaldehído fue halogenado (bromado) y/u *O*-metilado, con el fin de realizar un estudio preliminar de la participación del puente de halógeno en la afinidad de los ligandos preparados. Las síntesis de cada uno de los derivados se describe a continuación.

2-Metoxibenzaldehído:

En un balón de 100 mL se adicionó 1.04 mL de 2-hidroxibenzaldehído (10 mmol), luego se adicionó con agitación 1.382 g de carbonato de potasio (10 mmol). Posteriormente se adicionaron 0.630 g de dimetilsulfato (10 mmol) en 25 mL de dimetilformamida y la solución resultante se agitó a 50 °C por 6 h. El compuesto metilado se extrajo utilizando diclorometano (3 x 25 mL), la fase orgánica se lavó con agua y posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro. Finalmente el solvente fue removido con el evaporador rotatorio obteniéndose una solución amarillenta (121).

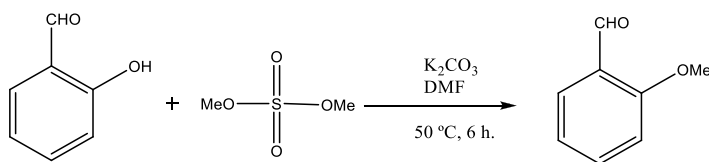
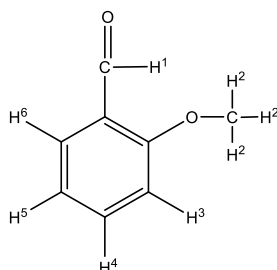


Figura 135: Esquema de la preparación de 2-metoxibenzaldehído a partir de 2-hidroxibenzaldehído.

2-Metoxibenzaldehído. Rendimiento 77%. p.f: 34-35 °C (p.f.*lit.* 34 - 37 °C), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.46 (1H, s, H1, CHO), 7.81 (1H, dd, *J* = 7.70 Hz, 1.80 Hz, H6), 7.54 (1H, ddd, *J* = 7.67 Hz, 2.85 Hz, 2.07 Hz, H5), 7.00 (2H, m, H3, H4), 3.91 (3H, s, H2, OCH₃).



5-Bromo-2-hidroxibenzaldehido y 5-bromo-2-metoxibenzaldehido.

Se preparó una solución 4 M de 2-hidroxibenzaldehido en ácido acético y una solución 4 M de bromo en ácido acético. En un balón de 50 mL se agregó 2.5 mL de solución de 2-hidroxibenzaldehido (10 mmol) y lentamente se adicionó gota a gota y con agitación, 5.0 mL de solución de bromo (20 mmol). Se agitó la solución resultante por 12 h a temperatura ambiente. Luego de las 12 h se observó la formación de un sólido amarillo pálido, el cual se filtró y se lavó con agua. Posteriormente se secó, se recrystalizó en 2-propanol y se determinó punto de fusión. De la misma forma se prepara el derivado 5-bromo-2-metoxibenzaldehido.

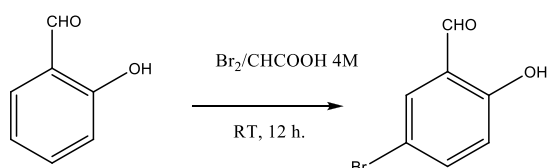
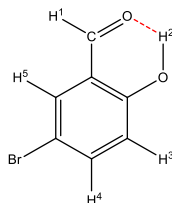
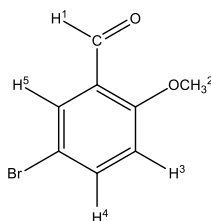


Figura 136: Esquema de la síntesis de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehido a partir de 2-hidroxibenzaldehido.

5-Bromo-2-hidroxibenzaldehido. Rendimiento 81%. p.f: 104 °C (p.f.*lit.* 101 - 104 °C), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.93 (1H, s, H1, CHO), 9.84 (1H, s, H2, OH), 7.68 (1H, d, *J* = 2.65 Hz, H5), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.90 Hz, 2.50 Hz, H4), 6.91 (1H, d, *J* = 8.90 Hz, H3).



5-Bromo-2-metoxibenzaldehido. Rendimiento 79%. p.f: 119 °C (p.f.*lit.* 116-119 °C), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 10.30 (1H, s, H1, CHO), 7.92 (1H, s, H5), 7.63 (1H, dd, J = 8.70 Hz, 2.40 Hz, H4), 6.90 (1H, d, J = 8.70, H3), 3.93 (3H, s, H2, OCH_3).



3,5-Dibromo-2-hidroxibenzaldehido.

En un balón de 50 mL se agregó 2.5 mL de solución de 2-hidroxibenzaldehido en ácido acético (10 mmol) y lentamente se adicionó gota a gota y con agitación, 9.0 mL de solución de bromo 4 M en ácido acético (36 mmol). Se agitó la solución resultante por 8 h a 60 °C. Luego de las 8 h se observó la formación de un sólido amarillo, el cual se filtró y se lavó con agua. Posteriormente se secó, se recrystalizó en 2-propanol y se determinó punto de fusión.

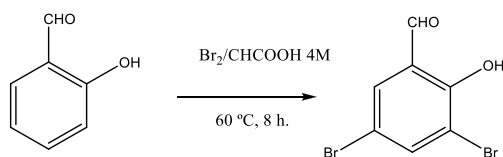
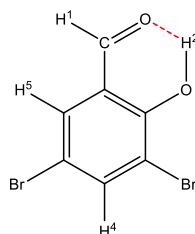


Figura 137: Esquema de la síntesis de 3,5-dibromo-2-hidroxibenzaldehido a partir de 2-hidroxibenzaldehido.

3,5-Dibromo-2-hidroxibenzaldehído. Rendimiento 72%. p.f: 82 °C (p.f.*lit.* 82-83 °C), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.93 (1H, s, H1, CHO), 9.84 (1H, s, H2, OH), 7.68 (1H, d, *J* = 2.40 Hz, H5), 7.60 (1H, d, *J* = 2.30 Hz, H4)



5-Fluoro-2-metoxibenzaldehído.

En un balón de 100 mL se adicionó 1.46 mL de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (10 mmol), luego se adicionó con agitación 1.382 g de carbonato de potasio (10 mmol). Posteriormente se adicionaron 0.630 g de dimetilsulfato (10 mmol) en 25 mL de dimetilformamida y la solución resultante se agitó a 50 °C por 8 h. El compuesto metilado se extrajo utilizando diclorometano (3 x 25 mL), la fase orgánica se lavó con agua y posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro. Finalmente el solvente fue removido con el evaporador rotatorio obteniéndose una solución amarillenta (121). Posteriormente se secó, se recristalizó en 2-propanol y se determinó punto de fusión.

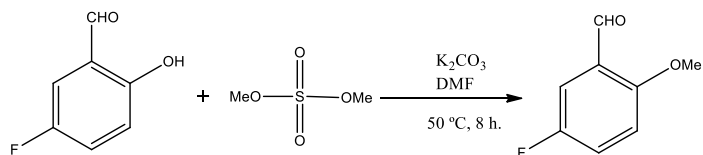
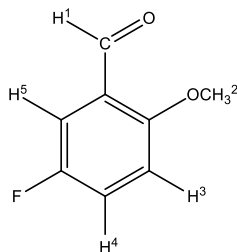


Figura 138: Esquema de la síntesis de 5-fluoro-2-metoxibenzaldehído a partir de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído.

5-Fluoro-2-metoxibenzaldehído. Rendimiento 80%. p.f: 84-86 °C, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.30$ (1H, s, H1, CHO), 7.75 (1H, d, $J = 2.70$ Hz H5), 7.51 (1H, dd, $J = 8.80$ Hz, 2.50 Hz, H4), 7.20 (1H, d, $J = 8.70$ Hz, H3), 4.18 (3H, s, H2, OCH_3).



El método general utilizado para la síntesis de los derivados *N*-bencilados de triptaminas fue la aminación reductiva directa, utilizando como agente reductor borohidruro de sodio.

5.1.- Método general para la preparación de los derivados de *N*-benciltriptamina y *N*-bencil-5-metoxitriptamina.

En un balón de 100 mL se adicionó alrededor de 5 mmol del aldehído aromático en 5 mL de metanol, luego se adicionó una cantidad equivalente de triptamina o 5-metoxitriptamina en 5 mL de metanol y se dejó reaccionar por a lo menos 120 min. Posteriormente se adicionó en pequeñas porciones y con agitación un exceso moderado de NaBH_4 . La solución resultante fue agitada por 12 h a temperatura ambiente. El compuesto aminado fue extraído con una solución de HCl diluido la que fue posteriormente alcalinizada y extraída con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro. Finalmente el solvente fue removido en un evaporador rotatorio obteniéndose el producto deseado que es purificado mediante destilación por presión reducida, utilizando un equipo de destilación de bola a bola (Kugelrohr) o por cromatografía en caso necesario (91).

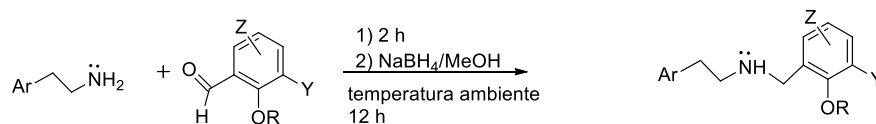


Figura 139: Esquema de la reacción de aminación reductiva entre una amina y un aldehído aromático sustituido.

5.2.- Obtención general de sales de las bases obtenidas:

Las bases libres obtenidas fueron disueltas en el mínimo volumen de 2-propanol, acetona o metanol, según la solubilidad que presentaban las bases libres. Luego se agregó gota a gota y con agitación una cantidad equivalente más un leve exceso de ácido clorhídrico al 37 % p/v en 2-propanol. Posteriormente la solución resultante se adicionó lentamente a éter etílico (a lo menos 3 veces el volumen). El sólido blanco obtenido es separado por filtración al vacío, se lavó con éter y se secó al vacío.

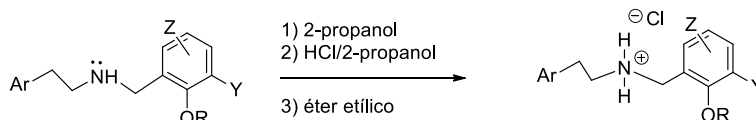


Figura 140: Esquema de la reacción de formación de clorhidrato.

5.3.- Succinatos y fumarato:

Las bases libres con hidroxilos en el anillo bencílico fueron disueltas en el mínimo volumen de acetona o metanol según la solubilidad que presentaban las bases libres. Luego se agregó gota a gota y con agitación una cantidad equivalente de ácido succínico o fumárico en metanol para preparar las sales ácidas (hemisuccinato y hemifumarato) o neutra (fumarato). Posteriormente la solución resultante fue concentrada en evaporador rotatorio hasta sequedad para finalmente recrystalizar el residuo en acetona, cloroformo o diclorometano. El sólido blanco obtenido fue separado por filtración al vacío y se secó al vacío (122).

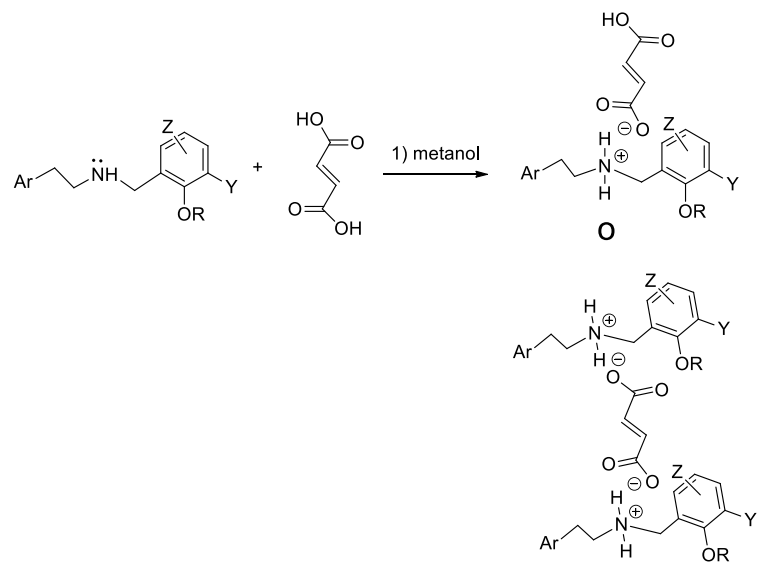
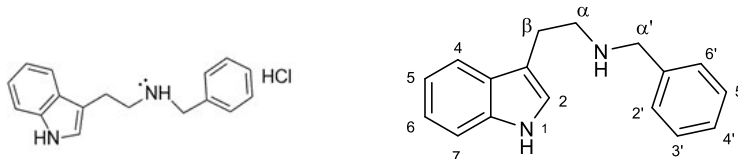


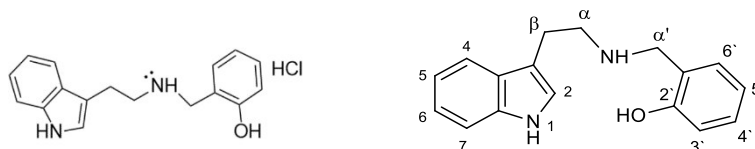
Figura 141: Esquema general de la reacción de formación de sales fumarato o hemifumarato.

A continuación se presenta las caracterizaciones realizadas a cada una de las sales.

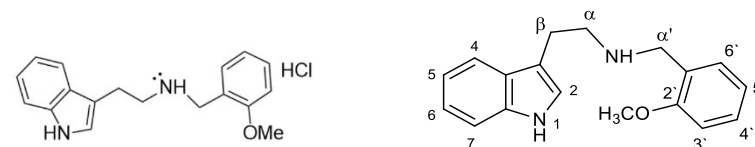
Clorhidrato de *N*-bencil-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (1). 75% rendimiento, p.f. 188-189 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.96 (1H, s, NH-1), 9.33 (2H, brs, NH₂⁺), 7.57 (3H, m, H3', H5', H7), 7.44 (3H, m, H2', H4', H6') 7.36 (1H, dd, *J* ≈ 8 Hz, H4), 7.22 (1H, s, H2), 6.94-7.18 (2H, m, H5, H6), 4.19 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.13 (4H, brs, 2CH₂).



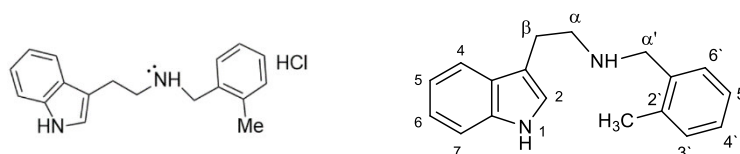
Clorhidrato de *N*-(2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (2). 68% rendimiento, p.f. 222-223 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.94 (1H, s, NH-1), 10.20 (1H, s, OH), 8.85 (2H, brs, NH₂⁺), 7.53 (1H, dd, H7), 7.37 (2H, m, H4, H3') 7.25 (1H, dd, H6'), 7.22 (1H, s, H2), 7.10 (1H, dd, H4'), 6.96 (2H, m, H6, H5'), 6.85 (1H, ddd, H5), 4.15 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.12 (4H, brs, 2CH₂).



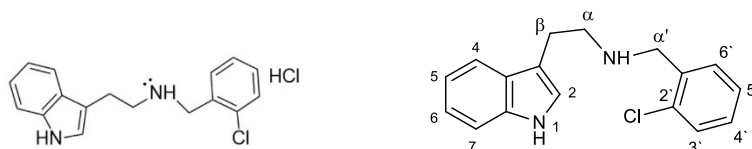
Clorhidrato de *N*-(2-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (3). 72% rendimiento. p.f. 229-230 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.98 (1H, s, NH-1), 9.04 (2H, brs, NH₂⁺), 7.55 (1H, dd, H7), 7.46 (2H, m, H3', H4'), 7.39 (1H, dd, H4), 7.22 (1H, s, H2), 7.11 (2H, m, H6, H5'), 7.00 (2H, m, H5, H6'), 4.17 (2H, t, α'-CH₂), 3.82 (3H, s, OCH₃), 3.14 (4H, brs, 2CH₂).



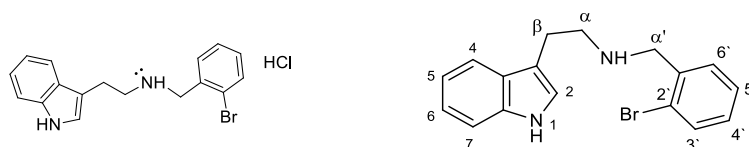
Clorhidrato de *N*-(2-metilbencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (4). 78% rendimiento. p.f. 209-210 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.99 (1H, s, NH-1), 9.41 (2H, brs, NH₂⁺), 7.61 (1H, dd, H7), 7.57 (1H, dd, H6'), 7.37 (1H, dd, H4), 7.30 (1H, ddd, H3'), 7.27 (2H, m, H4', H5'), 7.24 (1H, d, H2), 7.09 (1H, ddd, H6), 7.01 (1H, ddd, H5), 4.18 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.21 (4H, m, 2CH₂), 2.40 (3H, s, CH₃).



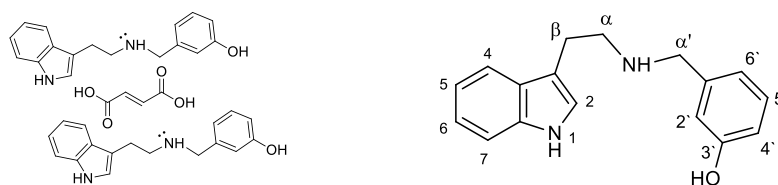
Clorhidrato de *N*-(2-clorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (5). 85% rendimiento. p.f. 225-226 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.00 (1H, s, NH-1), 9.70 (2H, brs, NH₂⁺), 7.84 (1H, dd, H3'), 7.59 (1H, dd, H7), 7.55 (1H, ddd, H4'), 7.45 (2H, m, H5', H6'), 7.37 (1H, dd, H4), 7.24 (1H, s, H2), 7.09 (1H, ddd, H6), 7.00 (1H, ddd, H5), 4.32 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.20 (4H, m, 2CH₂).



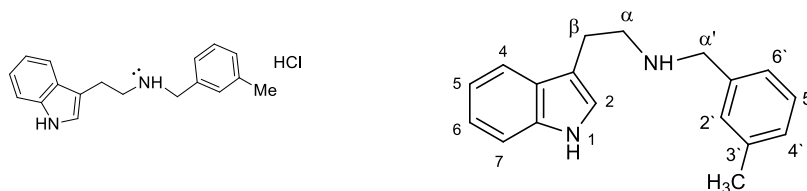
Clorhidrato de *N*-(2-bromobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (6). 87% rendimiento. p.f. 228-229 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.98 (1H, s, NH-1), 9.51 (2H, brs, NH₂⁺), 7.79 (1H, dd, H7), 7.73 (1H, dd, H3'), 7.59 (1H, dd, H4), 7.50 (1H, td, H6'), 7.38 (2H, m, H4', H5'), 7.25 (1H, s, H2), 7.10 (1H, ddd, H6), 7.01 (1H, ddd, H5), 4.32 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.21 (4H, brs, 2CH₂).



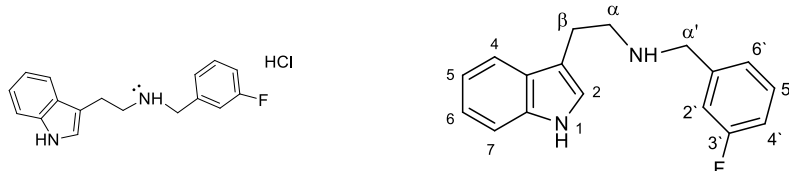
Fumarato de *N*-(3-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (7). 68% rendimiento. p.f. 206-207 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.84 (1H, s, NH-1), 7.50 (1H, dd, H7), 7.33 (1H, dd, H4), 7.10 (1H, dd no resuelto, H6'), 6.82 (1H, d no resuelto, H2'), 6.80 (1H, dd, H5'), 6.68 (1H, dd, H4'), 7.15 (1H, s, H2), 7.06 (1H, ddd, H6), 6.96 (1H, ddd, H5), 3.83 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 2.93 (4H, brs, 2CH₂), 6.47 (1H, s, fumarato).



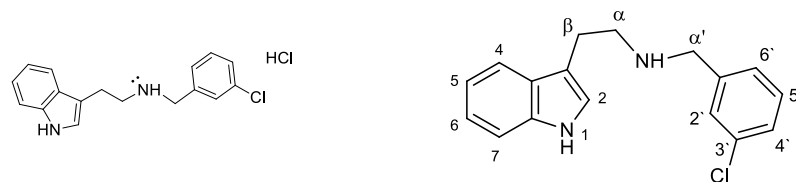
Clorhidrato de *N*-(3-metilbencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (8). 85% rendimiento. p.f. 189-190 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.98 (1H, s, NH-1), 9.43 (2H, brs, NH₂⁺) 7.56 (1H, dd, H7), 7.37 (3H, m, H4', H5', H6'), 7.34 (1H, dd, H4), 7.26 (1H, d, H2'), 7.22 (1H, s, H2), 7.09 (1H, ddd, H6), 6.99 (1H, ddd, H5), 4.14 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.13 (4H, brs, 2CH₂), 2.32 (3H, s, CH₃).



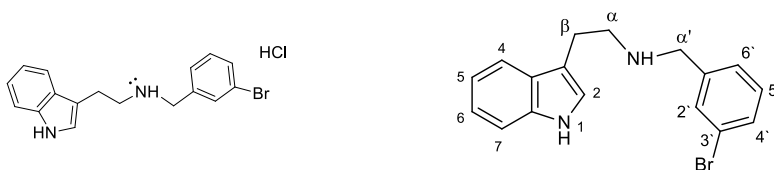
Clorhidrato de *N*-(3-fluorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (9). 86% rendimiento. p.f. 223-225 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.97 (1H, s, NH-1), 9.58 (2H, brs, NH₂⁺) 7.57 (1H, dd, H7), 7.55 (1H, ddd, H4'), 7.49 (1H, dd no resuelto, H5'), 7.44 (1H, d no resuelto, H2'), 7.36 (1H, dd, H4), 7.27 (1H, dd no resuelto, H6'), 7.23 (1H, s, H2), 7.09 (1H, ddd, H6), 7.00 (1H, ddd, H5), 4.21 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.14 (4H, brs, 2CH₂).



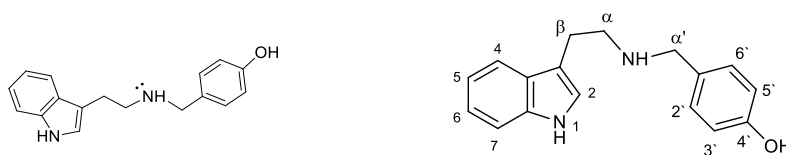
Clorhidrato de *N*-(3-clorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (10). 83% rendimiento. p.f. 209-211 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.98 (1H, s, NH-1), 9.62 (2H, brs, NH₂⁺) 7.74 (1H, s, H2'), 7.58 (2H, m, H7, H4'), 7.47 (2H, señal no resuelta, H5', H6'), 7.36 (1H, dd, H4), 7.22 (1H, s, H2), 7.09 (1H, ddd, H6), 7.00 (1H, ddd, H5), 4.20 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.14 (4H, brs, 2CH₂).



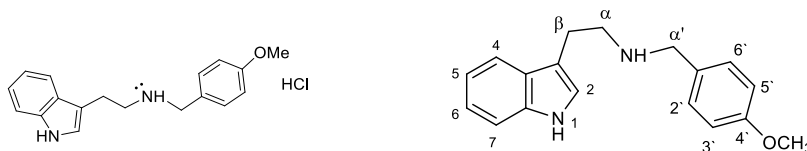
Clorhidrato de *N*-(3-bromobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (11). 88% rendimiento. p.f. 216-218°C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.98 (1H, s, NH-1), 9.54 (2H, brs, NH₂⁺) 7.86 (1H, s, H2'), 7.59 (3H, m, H7, H4', H5'), 7.40 (2H, señal no resuelta, H4, H6'), 7.22 (1H, s, H2), 7.10 (1H, ddd, H6), 6.97 (1H, ddd, H5), 4.20 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.14 (4H, brs, 2CH₂).



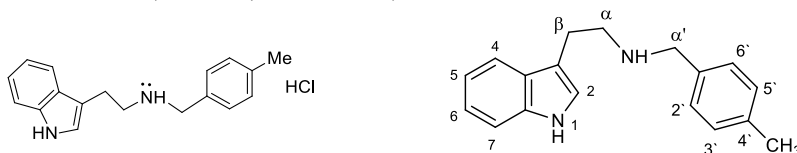
Base libre de *N*-(4-Hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (12). 95% rendimiento. p.f. n.d. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.76 (1H, s, NH-1), 7.48 (1H, dd, H7), 7.32 (1H, dd, H4), 7.09 (1H, s, H2), 7.08 (2H, d, H2', H6'), 7.05 (1H, ddd, H6), 6.95 (1H, ddd, H5), 6.68 (2H, d, H3', H5'), 3.61 (2H, s, α'-CH₂), 2.84 (2H, t, CH₂), 2.76 (2H, t, CH₂).



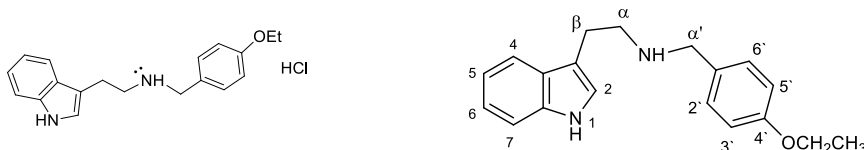
Clorhidrato de *N*-(4-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (13). 78% rendimiento. p.f. 199-200 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.96 (1H, s, NH-1), 9.26 (2H, brs, NH₂⁺), 7.55 (1H, dd, H7), 7.49 (2H, d, H2', H6'), 7.36 (1H, dd, H4), 7.22 (1H, s, H2), 7.09 (1H, ddd, H6), 6.99 (3H, m, H5, H3', H5'), 4.11 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.77 (3H, s, OCH₃), 3.10 (4H, brs, 2CH₂).



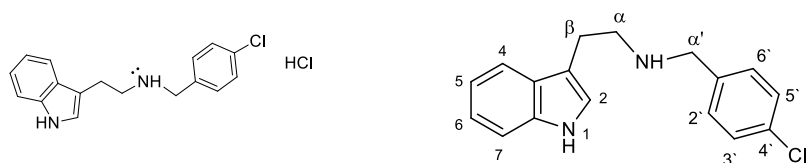
Clorhidrato de *N*-(4-metilbencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (14). 73% rendimiento. p.f. 213-214 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.97 (1H, s, NH-1), 9.41 (2H, brs, NH₂⁺), 7.56 (1H, dd, H7), 7.46 (2H, d, H2', H6'), 7.36 (1H, dd, H4), 7.23 (2H, d, H3', H5'), 7.21 (1H, s, H2), 7.09 (1H, ddd, H6), 6.98 (1H, ddd, H5), 4.13 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.12 (4H, brs, 2CH₂), 2.32 (3H, s, CH₃).



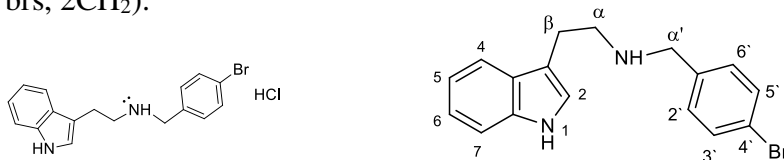
Clorhidrato de *N*-(4-etoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (15). 82% rendimiento. p.f. 206-208 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.98 (1H, s, NH-1), 9.38 (2H, brs, NH₂⁺), 7.56 (1H, dd, H7), 7.49 (2H, d, H2', H6'), 7.36 (1H, dd, H4), 7.21 (1H, s, H2), 7.09 (1H, ddd, H6), 6.98 (3H, m, H5, H3', H5'), 4.07 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 4.00 (2H, cuadruplete no resuelto, CH₂ de etoxilo) 3.11 (4H, brs, 2CH₂), 1.32 (3H, t, CH₃ de etoxilo).



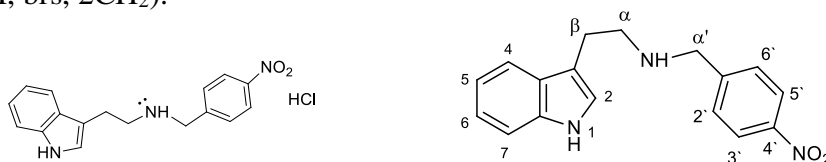
Clorhidrato de *N*-(4-clorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (16). 85% rendimiento. p.f. 229-230 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.97 (1H, s, NH-1), 9.52 (2H, brs, NH₂⁺), 7.62 (2H, d solapado, H3', H5'), 7.58 (1H, dd solapado, H7), 7.50 (2H, d solapado, H2', H6'), 7.36 (1H, dd, H4), 7.22 (1H, s, H2), 7.09 (1H, ddd, H6), 6.99 (1H, ddd, H5), 4.19 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.13 (4H, brs, 2CH₂).



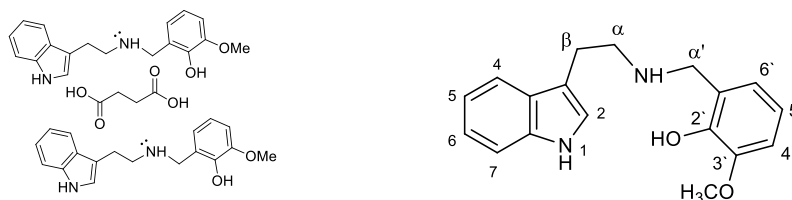
Clorhidrato de *N*-(4-bromobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (17). 86% rendimiento. p.f. 238-240 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.96 (1H, s, NH-1), 9.43 (2H, brs, NH₂⁺), 7.65 (2H, d, H3', H5'), 7.55 (3H, m, H2', H6', H7), 7.36 (1H, dd, H4), 7.22 (1H, s, H2), 7.09 (1H, ddd, H6), 7.00 (1H, ddd, H5), 4.17 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.13 (4H, brs, 2CH₂).



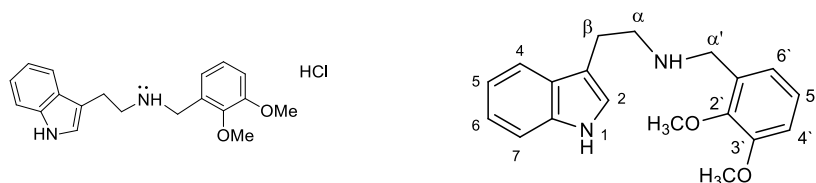
Clorhidrato de *N*-(4-nitrobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (18). 90% rendimiento. p.f. 212-214 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.99 (1H, s, NH-1), 9.80 (2H, brs, NH₂⁺), 8.28 (2H, d, H3', H5'), 7.89 (2H, d, H2', H6'), 7.59 (1H, dd, H7), 7.36 (1H, dd, H4), 7.23 (1H, s, H2), 7.09 (1H, ddd, H6), 7.00 (1H, ddd, H5), 4.35 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.17 (4H, brs, 2CH₂).



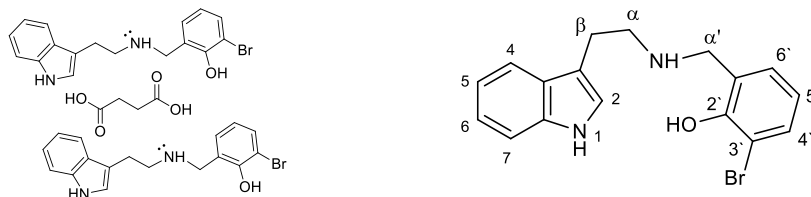
Succinato de *N*-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (19). 58% rendimiento. p.f. 109-111 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.83 (1H, s, NH-1), 7.49 (1H, dd, H7), 7.33 (1H, dd, H4), 7.15 (1H, s, H2), 7.06 (1H, ddd, H6), 6.97 (1H, ddd, H5), 6.86 (1H, dd, H5'), 6.71 (2H, dd solapados, H4', H6'), 3.94 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.75 (3H, s, OCH₃), 2.91 (4H, brs, 2CH₂), 2.32 (2H, s, succinato).



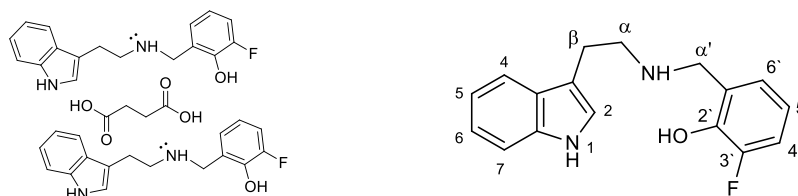
Clorhidrato de *N*-(2,3-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (20). 70% rendimiento. p.f. 210-212 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.99 (1H, s, NH-1), 9.35 (2H, brs, NH₂⁺), 7.56 (1H, dd, H7), 7.36 (1H, dd, H4), 7.22 (1H, s, H2), 7.20 (1H, dd solapado, H5'), 7.12 (2H, dd solapados, H4', H6'), 7.09 (1H, ddd solapado, H6), 6.99 (1H, ddd, H5), 4.17 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃-3'), 3.79 (3H, s, OCH₃-2'), 3.14 (4H, brs, 2CH₂).



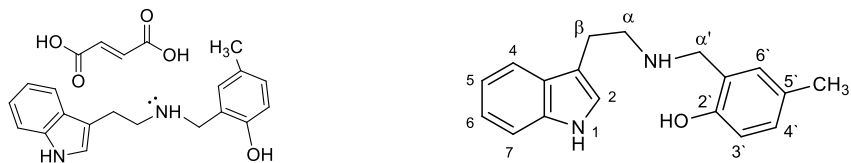
Succinato de *N*-(3-bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (21). 75% rendimiento. p.f. 141-142 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.83 (1H, s, NH-1), 7.50 (1H, dd, H7), 7.37 (1H, dd, H4'), 7.33 (1H, dd, H4), 7.17 (1H, s, H2), 7.05 (2H, ddd solapados, H6, H6'), 6.96 (1H, ddd, H5), 6.64 (1H, t, H5'), 3.99 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 2.89 (4H, brs, 2CH₂), 2.39 (2H, s, succinato).



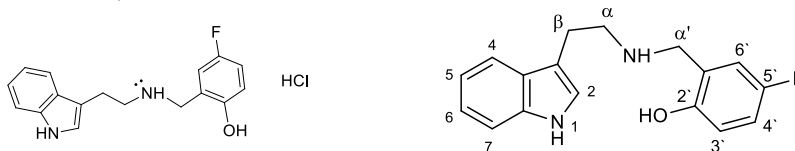
Succinato de *N*-(3-flúor-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (22). 72% rendimiento. p.f. 151-152 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.82 (1H, s, NH-1), 7.50 (1H, dd, H7), 7.33 (1H, dd, H4), 7.16 (1H, s, H2), 7.06 (2H, ddd solapados, H6, H4'), 6.97 (1H, ddd, H5), 6.91 (1H, dd, H5'), 6.70 (1H, cuadruplete, H6'), 3.99 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 2.90 (4H, brs, 2CH₂), 2.35 (2H, s, succinato).



Hemifumarato de *N*-(2-hidroxí-5-metilbencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (23). 48% rendimiento. p.f. 183-185 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (1H, s, NH-1), 7.51 (1H, dd, H7), 7.35 (1H, dd, H4), 7.17 (1H, s, H2), 7.07 (1H, ddd, H6), 7.01 (1H, d, H6'), 6.97 (1H, ddd solapado, H5), 6.93 (1H, dd solapado, H4'), 6.70 (1H, d, H3'), 3.95 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 2.96 (4H, brs, 2CH₂), 2.17 (3H, s, CH₃-5'), 6.49 (2H, s, hemifumarato).



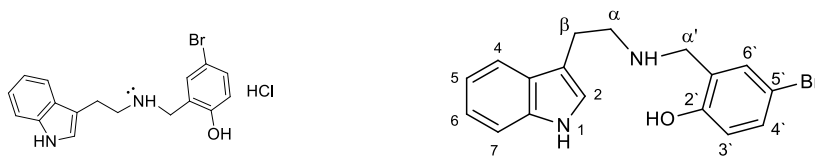
Clorhidrato de *N*-(5-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (24). 62% rendimiento. p.f. 185-186 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.82 (1H, s, NH-1), 7.50 (1H, dd, H7), 7.33 (1H, dd, H4), 7.16 (1H, s, H2), 7.07 (1H, ddd, H6), 7.01 (1H, dd, H3'), 6.98 (1H, ddd, H5), 6.91 (1H, ddd, H4'), 6.72 (1H, dd, H6'), 3.90 (2H, s, α'-CH₂), 2.90 (4H, brs, 2CH₂).



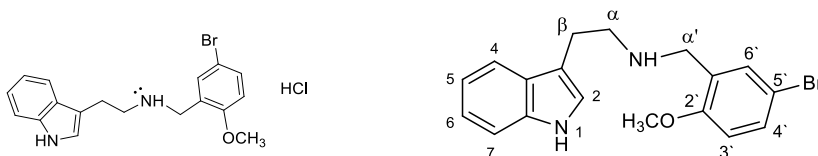
Clorhidrato de *N*-(5-fluoro-2-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (25). 70% rendimiento. p.f. 179-180 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.99 (1H, s, NH-1), 9.32 (2H, brs, NH₂⁺), 7.55 (1H, dd, H7), 7.47 (1H, dd, H4'), 7.36 (1H, dd, H4), 7.23 (2H, m, H2, H6'), 7.09 (2H, m, H6, H3'), 6.99 (1H, ddd, H5), 4.15 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.14 (4H, brs, 2CH₂).



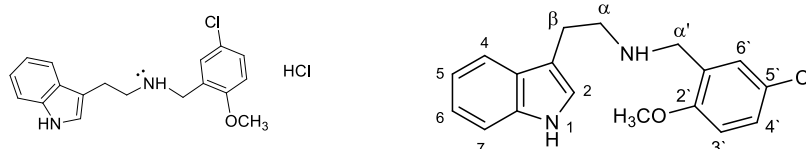
Clorhidrato de *N*-(5-bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (26). 45% rendimiento. p.f. 188-189 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.95 (1H, s, NH-1), 7.53 (1H, dd, H7), 7.47 (1H, d, H3'), 7.32 (1H, dd, H4), 7.13 (2H, m, H6, H4'), 7.05 (1H, ddd, H5), 6.96 (1H, s, H2), 5.98 (1H, s, H6'), 3.43 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.07 (4H, m, 2CH₂).



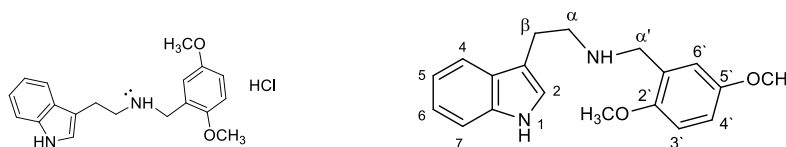
Clorhidrato de *N*-(5-bromo-2-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (27). 50% rendimiento. p.f. 192-193 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.00 (1H, s, NH-1), 9.29 (2H, brs, NH₂⁺), 7.76 (1H, d, H6'), 7.57 (2H, dd solapados, H7, H4'), 7.37 (1H, dd, H4), 7.23 (1H, s, H2), 7.09 (2H, m, H6, H3'), 7.00 (1H, ddd, H5), 4.15 (2H, t, α'-CH₂), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.14 (4H, brs, 2CH₂).



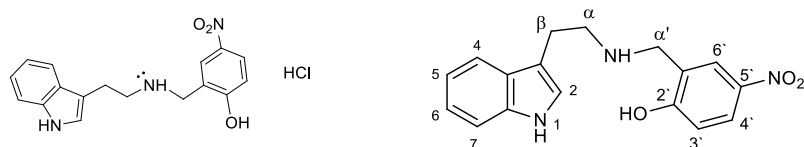
Clorhidrato de *N*-(5-cloro-2-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (28). 72% rendimiento. p.f. 184-185 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.00 (1H, s, NH-1), 9.29 (2H, brs, NH₂⁺), 7.65 (1H, d, H6'), 7.57 (1H, dd, H7), 7.46 (1H, dd, H4'), 7.37 (1H, dd, H4), 7.23 (1H, s, H2), 7.09 (2H, m, H6, H3'), 7.00 (1H, ddd, H5), 4.15 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.82 (3H, s, OCH₃), 3.15 (4H, brs, 2CH₂).



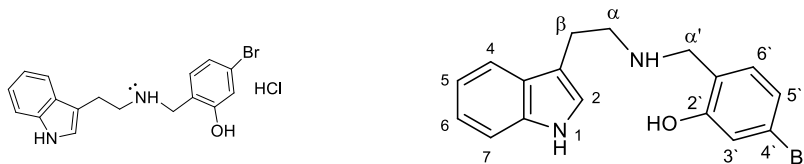
Clorhidrato de *N*-(2,5-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (29). 86% rendimiento. p.f. 175-176 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.99 (1H, s, NH-1), 9.22 (2H, brs, NH₂⁺), 7.55 (1H, dd, H7), 7.36 (1H, dd, H4), 7.22 (1H, s, H2), 7.21 (1H, d solapado, H6'), 7.09 (1H, ddd, H6), 6.99 (2H, dd solapado, H3', H4'), 6.95 (1H, ddd, H5), 4.13 (2H, s, α'-CH₂), 3.76 (3H, s, OCH₃-2'), 3.73 (3H, s, OCH₃-5'), 3.13 (4H, brs, 2CH₂).



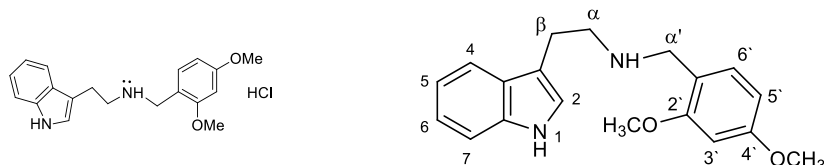
Clorhidrato de *N*-(5-nitro-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (30). 76% rendimiento. p.f. 194-196 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.95 (1H, s, NH-1), 8.00 (1H, s, H6'), 7.88 (1H, dd, H4'), 7.53 (1H, dd, H7), 7.35 (1H, dd, H4), 7.22 (1H, s, H2), 7.08 (1H, ddd, H6), 6.98 (1H, ddd, H5), 6.29 (1H, dd, H3'), 4.02 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.05 (4H, brs, 2CH₂).



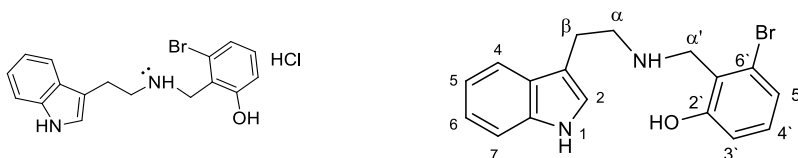
Clorhidrato de *N*-(4-bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (31). 66% rendimiento. p.f. 192-194 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.81 (1H, s, NH-1), 8.99 (2H, brs, NH₂⁺), 7.54 (1H, dd, H7), 7.36 (2H, dd solapados, H4, H5'), 7.22 (1H, s, H2), 7.16 (1H, d, H3'), 7.09 (1H, ddd solapado, H6), 7.04 (1H, dd solapado, H6'), 7.00 (1H, dd solapados, H5), 4.11 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.12 (4H, brs, 2CH₂).



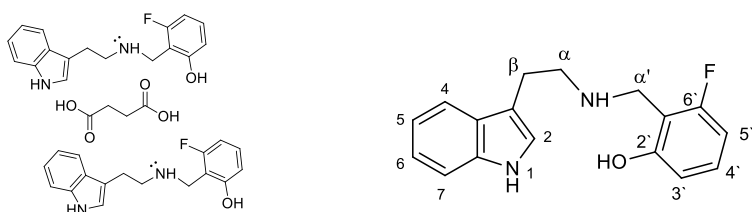
Clorhidrato de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (32). 73% rendimiento. p.f. 184-186 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.99 (1H, s, NH-1), 9.03 (2H, brs, NH₂⁺), 7.54 (1H, dd, H7), 7.38 (2H, dd solapados, H4, H5'), 7.22 (1H, s, H2), 7.09 (1H, ddd solapado, H6), 6.99 (1H, ddd solapado, H5), 6.61 (1H, d, H3'), 6.57 (1H, d, H6'), 4.07 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.80 (3H, s, OCH₃-2'), 3.78 (3H, s, OCH₃-4'), 3.11 (4H, brs, 2CH₂).



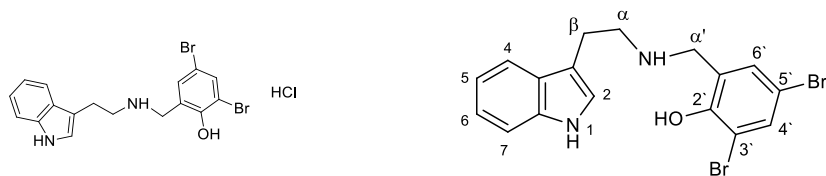
Clorhidrato de *N*-(6-bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (33). 62% rendimiento. p.f. 195-196 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.07 (1H, s, NH-1), 11.01 (1H, s, OH), 9.09 (2H, brs, NH₂⁺), 7.55 (1H, dd, H7), 7.36 (1H, dd, H4), 7.23 (1H, s, H2), 7.19 (1H, dd, H5'), 7.13 (1H, dd, H4'), 7.08 (1H, ddd, H6), 7.07 (1H, dd, H3'), 7.00 (1H, ddd, H5), 4.29 (2H, s, α'-CH₂), 3.17 (4H, brs, 2CH₂).



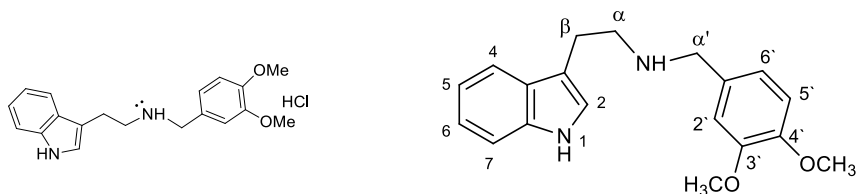
Succinato de *N*-(6-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (34). 58% rendimiento. p.f. 159-161 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.82 (1H, s, NH-1), 7.49 (1H, dd, H7), 7.33 (1H, dd, H4), 7.15 (1H, s, H2), 7.11 (1H, dd, H5'), 7.06 (1H, ddd, H6), 6.97 (1H, ddd, H5), 6.58 (2H, dd solapados, H3', H4'), 3.97 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 2.90 (4H, brs, 2CH₂), 2.35 (2H, s, succinato).



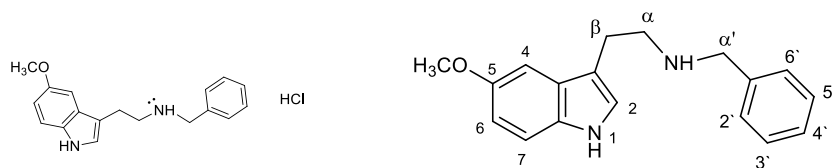
Clorhidrato de *N*-(3,5-dibromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (35). 65% rendimiento. p.f. 183-184 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.97 (1H, s, NH-1), 7.82 (1H, d, H4'), 7.71 (1H, d, H6'), 7.57 (1H, dd, H7), 7.38 (1H, dd, H4), 7.24 (1H, s, H2), 7.10 (1H, ddd, H6), 7.02 (1H, ddd, H5), 4.23 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.18 (2H, t no resuelto, CH₂), 3.11 (2H, unresolved t, CH₂).



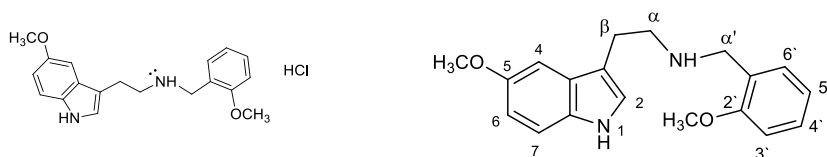
Clorhidrato de *N*-(3,4-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (36). 83% rendimiento. p.f. 238-240 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.97 (1H, s, NH-1), 9.34 (2H, brs, NH₂⁺), 7.56 (1H, dd, H7), 7.36 (1H, dd, H4), 7.31 (1H, dd, H2'), 7.22 (1H, s, H2), 7.08 (1H, d solapado, H6'), 7.06 (1H, ddd solapados, H6), 7.00 (1H, d, H5'), 6.97 (1H, ddd solapados, H5), 4.10 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃-3'), 3.76 (3H, s, OCH₃-4'), 3.12 (4H, brs, 2CH₂).



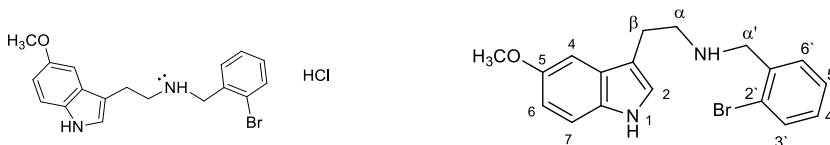
Clorhidrato de *N*-bencil-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina (37). 84% rendimiento. p.f. 233-234 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.80 (1H, s, NH-1), 9.51 (2H, brs, NH₂⁺), 7.60 (2H, m, H2', H6'), 7.42 (3H, m, H3', H4', H5'), 7.24 (1H, d, H7), 7.16 (1H, s, H2), 7.10 (1H, d, H4), 6.73 (1H, dd, H6), 4.18 (2H, t, α'-CH₂), 3.76 (3H, s, OCH₃-5), 3.10 (4H, brs, 2CH₂).



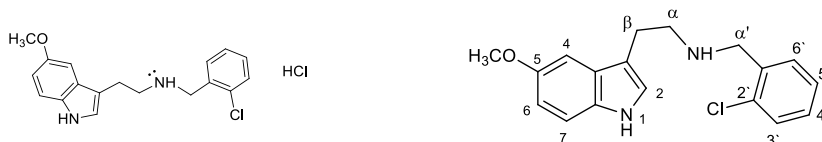
Clorhidrato de *N*-(2-metoxibencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina (38). 71% rendimiento. p.f. 240-241 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.81 (1H, s, NH-1), 8.79 (2H, brs, NH₂⁺), 7.49 (1H, dd, H6'), 7.39 (1H, ddd, H5'), 7.25 (1H, d, H7), 7.16 (1H, s, H2), 7.06 (2H, m, H4, H3'), 6.98 (1H, ddd, H4'), 6.74 (1H, dd, H6), 4.10 (2H, s, α'-CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃-2'), 3.75 (3H, s, OCH₃-5), 3.07 (4H, brs, 2CH₂).



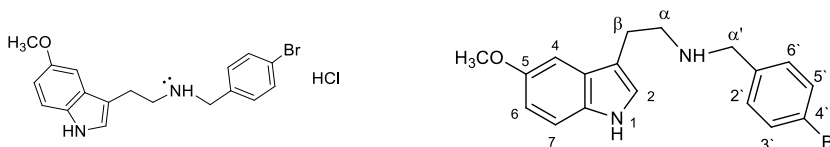
Clorhidrato de *N*-(2-bromobencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina (39). 83% rendimiento. p.f. 206-207 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.79 (1H, s, NH-1), 9.56 (2H, brs, NH₂⁺), 7.80 (1H, dd, H3'), 7.73 (1H, dd, H6'), 7.50 (1H, ddd, H4'), 7.37 (1H, ddd, H5'), 7.26 (1H, d, H7), 7.20 (1H, s, H2), 7.11 (1H, d, H4), 6.75 (1H, dd, H6), 4.32 (2H, s, α'-CH₂), 3.77 (3H, s, OCH₃-5), 3.17 (4H, m, 2CH₂).



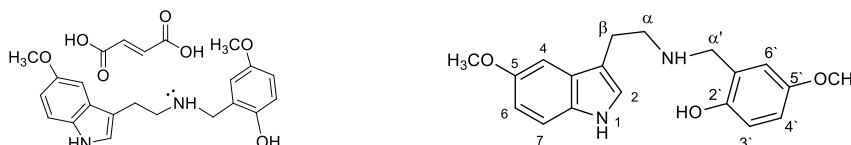
Clorhidrato de *N*-(2-clorobencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina (40). 85% rendimiento. p.f. 193-194 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.82 (1H, s, NH-1), 9.64 (2H, brs, NH₂⁺), 7.83 (1H, ddd, H4'), 7.56 (1H, ddd, H5'), 7.45 (2H, dd solapados, H3', H6'), 7.25 (1H, d, H7), 7.19 (1H, d, H2), 7.12 (1H, s, H4), 6.75 (1H, dd, H6), 4.32 (2H, s, α'-CH₂), 3.77 (3H, s, OCH₃-5), 3.17 (4H, m, 2CH₂).



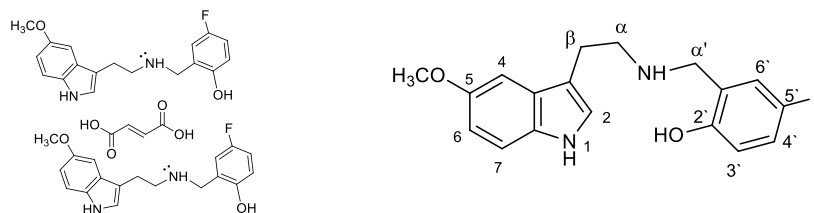
Clorhidrato de *N*-(4-bromobencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina (41). 80% rendimiento. p.f. 240-241 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.80 (1H, s, NH-1), 9.36 (2H, brs, NH₂⁺), 7.66 (2H, dd, H3', H5'), 7.53 (2H, dd, H2', H6'), 7.25 (1H, d, H7), 7.17 (1H, s, H2), 7.06 (1H, d, H4), 6.74 (1H, dd, H6), 4.18 (2H, s, α'-CH₂), 3.76 (3H, s, OCH₃-5), 3.09 (4H, brs, 2CH₂).



Hemifumarato de *N*-(2-hidroxi-5-metoxibencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina (42). 48% rendimiento. p.f. 196-197 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.74 (1H, s, NH-1), 7.22 (1H, d, H7), 7.13 (1H, s, H2), 7.00 (1H, d, H4), 6.92 (1H, d, H6'), 6.78 (2H, m, H3', H4'), 6.72 (1H, dd, H6), 6.53 (2H, s, hemifumarato), 4.02 (2H, s, α'-CH₂), 3.74 (3H, s, OCH₃-5'), 3.66 (3H, s, OCH₃-5), 3.00 (4H, brs, 2CH).



Fumarato de *N*-(5-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina (43). 55% rendimiento. p.f. 200-201 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.66 (1H, s, NH-1), 7.22 (1H, d, H7), 7.11 (1H, s, H2), 7.04 (1H, dd, H4'), 6.97 (1H, d, H4), 6.90 (1H, d, H3'), 6.73 (2H, m, H6, H6'), 6.51 (1H, s, fumarato), 3.92 (2H, t no resuelto, α'-CH₂), 3.74 (3H, s, OCH₃-5), 2.89 (4H, brs, 2CH₂).



Junto al equipo de la Plataforma de Screening de Fármacos de la USEF (Unidad de Evaluación de Actividades Farmacológicas) del CiMUS (Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas de la Universidad de Santiago de Compostela se realizaron las pruebas de binding y ensayos funcionales.

5.4.-Descripción Simplificada: Traducción del protocolo de la Plataforma de Screening de Fármacos de la USEF, CiMUS:

5.4.1- “Binding” al receptor de serotonina 5-HT_{2A}:

Se incubó por 30 minutos a 37 °C en placa de polipropileno (V_T = 250 μL) 60 μg/punto de membranas CHO-5HT_{2A} preparadas en el laboratorio (Lote A004 / 07-07-2015, concentración de proteína: 4910 μg/mL), con [³H]-ketanserina (47.3 Ci/mmol, 1 mCi/mL, Perkin Elmer NET791250UC) a una concentración 1 nM y los compuestos a ensayar. Se utilizó para descontar la unión no específica metisergida 1 μM (sigma M 137). Se transfirieron 200 μL a una placa GF/B (pretratada con PEI 0.5%) tratada con buffer de ensayo (50 mM Tris-HCl pH = 7.4), se filtró la placa a vacío y a continuación se lavó 6 veces con 250 mL de buffer de lavado (50 mM Tris-HCl pH = 6.6). Se secó la placa en estufa a 60 °C, se añadió cocktail de centelleo Universol y se leyó la placa en un contador Microbeta Trilux.

Los demás análisis se realizaron del mismo modo general, variando algunas de las condiciones y reactivos a utilizar, según el subtipo de receptor empleado.

5.4.2.- “Binding” al receptor de serotonina 5-HT_{2B}:

Tampón de incubación: 50 mM Tris-HCl pH=7.5, 4 mM CaCl₂, 0.1% Ácido ascórbico.

Tampón de filtración: 50 mM Tris-HCl pH=7.4

Membranas: 5 µg/punto. Procedentes de una línea celular CHO 5-HT_{2B} preparadas en el laboratorio (Lote A003 / 23-03-2012).

Concentración de proteína: 3431 µg/mL.

Radioligando: [³H]-LSD, 1 nM (75.9 Ci/mmol, 1 mCi/mL, Perkin Elmer NET 638250UC)

Inespecífico: 5-HT 50 µM (Sigma H9523).

Incubación: 30 minutos a 37 °C en placa de polipropileno (V_T = 250 µL).

Pasar 200 µL a una placa GF/C pretratada con PEI 0.5%

Filtración: Placa GF/C pretratada con tampón de incubación 15 minutos.

Lavar 4 x 250 µL de tampón de lavado.

5.4.3.- “Binding” al receptor de serotonina 5-HT_{2C}:

Tampón de incubación: 50 mM Tris-HCl pH = 7.5

Tampón de filtración: 50 mM Tris-HCl pH = 6.6

Membranas: 3 µg/punto. Procedentes de una línea celular HeLa 5-HT_{2C}, preparadas en el laboratorio (Lote A002 / 20-06-2011).

Concentración de proteína: 2041 µg/mL.

Radioligando: [³H]-mesulergina, 1.25 nM (83.1 Ci/mmol, 1 mCi/mL, Perkin Elmer NET1148250UC).

Inespecífico: mianserina 10 µM (sigma M2525).

Incubación: 60 minutos a 27 °C en placa de polipropileno ($V_T = 250 \mu\text{L}$).

Se transfiere 200 μL a una placa GF/B

Filtración: Filtros GF/B pretratados con PEI 0.5% y tratadas con tampón de incubación durante 15 minutos.

Lavar 4 x 250 μL de tampón de lavado.

5.5.- Ensayo de Movilización de Calcio.

Se siembran las células a una densidad de 20000 células por pocillo (CHO 5-HT_{2A}) o 10000 células por pocillo (HeLa 5-HT_{2C}), en un volumen de 25 μL por pocillo, y se mantienen a 37 °C y 5% de CO₂. Tras 24 horas, se añaden 25 μL de colorante (Fura-2 QBT™ Calcium Kit, cada vial previamente resuspendido en 10 mL de HBSS suplementado con 20 mM HEPES) con probenecid a una concentración de 5 mM y pH 7.4, y se incuba por 1 hora a 37 °C. Pasado ese tiempo, se lee una línea base y se añaden los compuestos, registrándose los cambios de fluorescencia debidos a la liberación de calcio intracelular provocada por el agonista. Para las mediciones se utiliza un equipo FDSS/ μ CELL de Hamamatsu Photonics. Los datos se representan como la razón entre las unidades de fluorescencia resultantes de la sonda unida a calcio (340 nm) y la no unida (380 nm), en una curva dosis-respuesta.

Posteriormente se realizaron los análisis *in silico* en la Unidad Gráfica Molecular de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile.

5.6.- Modelos de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}.

Los modelos tridimensionales de los receptores de serotonina de los subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, fueron generados por homología, utilizando inicialmente como plantilla la estructura cristalina tridimensional del receptor β_2 adrenérgico cuya resolución es de 3.20 Å. La estructura cristalina del receptor β_2 adrenérgico fue

publicada en *Protein Data Bank* (www.rcsb.org/pdb) por Rasmussen *et al.* (código PDB: 3SN6) (102). Se eligió esta estructura cristalina, debido a que es la estructura más adecuada para compuestos agonistas serotoninérgicos, cuya actividad es medida experimentalmente por vía de liberación de calcio (FLIPR). También se encontraba en la base de datos la estructura cristalizada del receptor 5-HT_{2B} (101), pero no se utilizó debido a que la vía de activación era mediante vía β arrestina y experimentalmente no se midió esta vía. La secuencia de aminoácidos fue extraída del servidor SWISS-PROT (123). Los modelos de los receptores fueron generados usando el programa MODELLER. Este programa genera modelos comparativos que satisfacen restricciones espaciales de la plantilla con optimización simultánea de las energías CHARMM (124). Posteriormente Peng *et al.* lograron cristalizar el receptor 5-HT_{2C} tanto en conformación activa (ergotamina, agonista/5-HT_{2C}), como en conformación inactiva (ritanserina, agonista inverso/5-HT_{2C}). Se realizaron modelos actualizados de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, utilizando como plantilla la estructura cristalina tridimensional del receptor 5-HT_{2C} en conformación activa cuya resolución es de 3.0 Å. La estructura cristalina del receptor 5-HT_{2C} fue publicada en *Protein Data Bank* (www.rcsb.org/pdb) por Peng *et al.* (código PDB: 6BQG) (103).

5.7.- Generación de la estructura de los ligandos y “docking”.

Para explorar y determinar cuáles son los sitios de unión principales e interacciones ligando-receptor comunes, se realizó un estudio de acoplamiento molecular detallado con los compuestos de cada grupo de los derivados de *N*-benciltriptamina. El análisis se basó en la afinidad y potencia conocida de algunos de los análogos y el reconocimiento de probables interacciones esenciales.

Los modelos de los ligandos en estudio fueron construidos usando el programa Gaussian y Gauss View. A cada una de las moléculas se le realizó una optimización geométrica para obtener su conformación de más baja energía. Todas las estructuras

se encuentran *N*-protonadas bajo condiciones fisiológicas. Los estudios de “docking” automatizados fueron realizados utilizando los programas AutoDock Vina y AutoDock4 en algunos casos (125). En cada caso las grillas de los mapas que representan los receptores en el docking se obtuvieron con AutoGrid. El tamaño de las grillas fue el necesario para considerar tanto el sitio de unión como parte de la superficie de zonas cercanas a él. Los puntos de las grillas fueron 30x30x30 Å. Como se conoce la importancia del Asp 3.32, se utilizó como referencia. Las grillas cúbicas fueron centradas en el sitio de unión del ligando, ubicando cada grilla en las coordenadas de uno de los oxígenos del carboxilato del residuo de Asp 3.32.

6.- Referencias.

- 1- Maroteaux, L.; Béchade, C.; Roumier, A. Dimers of serotonin receptors: impact on ligand affinity and signaling. *Biochimie*. Elsevier. 2019, 10.1016/j.biochi.2019.01.009. hal-01996206.
- 2- Sakloth, F.; Leggett, E.; Moerke, M. J.; Townsend, E. A.; Banks, M. L.; Negus, S. S. Effects of acute and repeated treatment with serotonin 5-HT_{2A} receptor agonist hallucinogens on intracranial self-stimulation in rats. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2019. doi: 10.1037/pha0000253.
- 3- Metrangolo, P.; Resnati, G. Halogen bonding: Where we are and where we are going. *Cryst. Growth Des.* 2012, 12, 5835–5838.
- 4- Imakubo, T.; Sawa, H.; Kato, R. Novel radical cation salts of organic π -donors containing iodine atom(s): the first application of strong intermolecular-I \cdots X- (X = CN, halogen atom) interaction to molecular conductors. *Synth. Met.* 1995, 73, 117-122.
- 5- Amico, V.; Meille, S. V.; Corradi, E.; Messina, M. T.; Resnati, G. Perfluorocarbon-hydrocarbon self-assembling. 1D infinite chain formation driven by nitrogen \cdots iodine interactions. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 8261–8262.
- 6- Metrangolo, P.; Neukirch, H.; Pilati, T.; Resnati, G. Halogen Bonding Based Recognition Processes: A World Parallel to Hydrogen Bonding. *Acc. Chem. Res.* 2005, 38, 386–395.

- 7- Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G. Halogen bonding in supramolecular chemistry. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 6114–6127.
- 8- Auffinger, P.; Hays, F.A.; E. Westhof, E.; Ho, P.S. Halogen bonds in biological molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 101, 16789–16794.
- 9- Politzer, P.; Murray, J.S. Halogen Bonding: An Interim Discussion. *ChemPhysChem* 2013, 14, 278–294.
- 10- Fanfrlík, J.; Kolář, M.; Kamlar, M.; Hurný, D., Ruiz, F.; Cousido-Siah, A.; Mitschler, A.; Rezáč, J.; Munusamy, E., Lepšík, M.; Matějčík, P.; Veselý, J.; Podjarný, A.; Hobza, P. Modulation of Aldose Reductase Inhibition by Halogen Bond Tuning. *ACS Chem. Biol.* 2013, 8, 2484-2492.
- 11- Poznański, J.; Shugar, D. Halogen bonding at the ATP binding site of protein kinases: Preferred geometry and topology of ligand binding. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013, 1834, 1381-1386.
- 12- Parisini, E.; Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G. Halogen bonding in halocarbon–protein complexes: A structural survey. *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 2267–2278.
- 13- Lu, Y.; Liu, Y.; Xu, Z.; Li, H.; Liu, H.; Zhu, W. Halogen bonding for rational drug design and new drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 2012, 7, 375–383.
- 14- Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J.; Politzer, P. Halogen bonding: the σ -hole. *J. Mol. Model.* 2007, 13, 291-296.

- 15-Politzer, P.; Murray, J.S. Halogen Bonding: An Interim Discussion. *ChemPhysChem* 2013, 14, 278–294.
- 16-Lu, Y.; Shi, T.; Wang, Y.; Yang, H.; Yan, X.; Luo, X.; Jiang, H.; Zhu, W. Halogen Bonding - Novel Interaction for Rational Drug Design? *J. Med. Chem.* 2009, 52, 2854–2862.
- 17-Lu, Y.; Wang, Y.; Xu, Z.; Yan, X.; Luo, X.; Jiang, H.; Zhu, W. C-X · · · H Contacts in Biomolecular Systems: How They Contribute to Protein-Ligand Binding Affinity. *J. Phys. Chem.* 2009, 113, 12615–12621.
- 18-Hardegger, L. A.; Kuhn, B.; Spinnler, B.; Anselm, L.; Ecabert, R.; Stihle, M.; Gsell, B.; Thoma, R.; Diez, J.; Benz, J.; Plancher, J.M.; Hartmann, G.; Isshiki, Y.; Morikami, K.; Shimma, N.; Haap, W.; Banner, D. W.; Diederich, F. Halogen Bonding at the Active Sites of Human Cathepsin L and MEK1 Kinase: Efficient Interactions in Different Environments. *ChemMedChem.* 2011, 6, 2048 – 2054.
- 19-Celis, C.; Saavedra, L; Salgado, C.; Cassels, B. K.; Zapata, G. Molecular dynamics simulation of halogen bonding mimics experimental data for cathepsin L inhibition. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2015, 29, 37. doi:10.1007/s10822-014-9802-7.
- 20-Himmel, D. M.; Das, K.; Clark, A. D.; Hughes, S. H.; Benjahad, A.; Oumouch, S.; Guillemont, J.; Coupa, S.; Poncelet, A.; Csoka, I.; Meyer, C.; Andries, K.; Nguyen, C. H.; Grierson, D. S.; Arnold, E. Crystal structures for HIV-1 reverse transcriptase in complexes with three pyridinone derivatives: a new class of non-nucleoside inhibitors effective against a broad range of drug-resistant strains. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 7582–7591.

- 21-Rohde, L. A.; Ahring, P. K.; Jensen, M. L.; Nielsen, E. O.; Peters, D.; Helgstrand, C.; Krintel, C.; Harpsoe, K.; Gajhede, M.; Kastrup, J. S.; Balle, T. Intersubunit bridge formation governs agonist efficacy at nicotinic acetylcholine alpha4beta2 receptors: unique role of halogen bonding revealed. *J. Biol. Chem.* 2012, 287, 4248–4259.
- 22- Xu, Z.; Liu, Z.; Chen, T.; Wang, Z.; Tian, G.; Shi, J.; Wang, X.; Lu, Y.; Yan, X.; Wang, G.; Jiang, H.; Chen, K.; Wang, S.; Xu, Y.; Shen, J.; Zhu, W. Utilization of halogen bond in lead optimization: a case study of rational design of potent phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 5607–5611.
- 23- Nelson, D. L.; Lucaites, V. L.; Wainscott, D. B.; Glennon, R. A. Comparisons of hallucinogenic phenylisopropylamine binding affinities at cloned human 5-HT_{2A}, HT(2B) and 5-HT_{2C} receptors. *Arch Pharmacol.* 1999, 359, 1-6.
- 24- Zhou, Y.; Wang, Y.; Li, P.; Huang, X. P.; Qi, X.; Du, Y.; Huang, N. Exploring Halogen Bonds in 5-Hydroxytryptamine 2B Receptor-Ligand Interactions. *ACS Med Chem Lett.* 2018, 9, 1019-1024.
- 25- Gershon, M. D. Serotonin receptors and transporters - roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004, 20, 3-14.
- 26- Gillman, P. K. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol. Psychiatry.* 2006, 59, 1046-1051.

- 27-Fujii, Y.; Saitoh, Y.; Tanaka, H.; Toyooka, H. Ramosetron for preventing postoperative nausea and vomiting in women undergoing gynecological surgery. *Anesth. Analg.* 2000, 90, 472–475.
- 28-Juncosa, J. I. Jr.; Hansen M.; Bonner, L. A.; Cueva, J. P.; Maglathlin, R.; McCorvy, J. D.; Marona-Lewicka, D.; Lill, M. A.; Nichols, D. E. Extensive Rigid Analogue Design Maps the Binding Conformation of Potent *N*-Benzyphenethylamine 5-HT_{2A} Serotonin Receptor Agonist Ligands. *ACS Chem. Neurosci.* 2013, 4, 96–109.
- 29-Silva, M. E. Theoretical Study of the Interaction of Agonists with the 5-HT_{2A} Receptor. Dissertation, Universität Regensburg. 2008.
- 30-Buhot, M. C.; Martin, S.; Segu, L. Role of serotonin in memory impairment. *Ann. Med.* 2000, 32, 210.
- 31-Gaddum, J. H.; Picarelli, Z. P. Two kinds of tryptamine receptor. *J. Pharmacol. Chemother.* 1957, 12, 323.
- 32-Hannon, J.; Daniel Hoyer, D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav. Brain Res.* 2008, 195, 198–213.
- 33-Hoyer, D.; Hannon, J. P.; Martin, G. R. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002, 71, 533–554.
- 34-Cherezov, V.; Rosenbaum, D. M.; Hanson, M. A.; Rasmussen, S. G. F.; Thian, F. S.; Kobilka, T. S.; Choi, H.-J.; Khun, P.; Weis, W. I.; Kobilka, B. K.; Stevens,

- R. C. High-Resolution crystal structure of an engineered human β_2 -adrenergic G protein-coupled receptor. *Science*. 2007, 318, 1258-1265.
- 35- Sojka, A. C.; Brennan, K. M.; Maizels, E. T.; Young, C. D. The Science Behind G Protein-Coupled Receptors (GPCRs) and Their Accurate Visual Representation in Scientific Research. *JBC*. 2017, 41, 32-44.
- 36- Malagón Bernal, R. E.; Fernández Navas, M. A.; Acevedo Sarmiento, O. E. Modelo molecular teórico del receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} acoplado a proteína G. *Universitas Scientiarum*, 2012, 17, 119-139.
- 37- Nelson, D. L.; Lucaites, V. L.; Wainscott, D. B.; Glennon, R. A. Comparisons of hallucinogenic phenylisopropylamine binding affinities at cloned human 5-HT_{2A}, -HT(2B) and 5-HT_{2C} receptors. *Arch Pharmacol*. 1999, 359, 1-6.
- 38- Radja, F.; Laporte, A. M.; Daval, G.; Vergé, D.; Gozlan, H.; Hamon, M. Autoradiography of serotonin receptor subtypes in the central nervous system. *Neurochem Int*. 1991;18(1):1-15.
- 39- Roth, B. L. 5-HT_{2A} Serotonin receptor biology: Interacting proteins, kinases and paradoxical regulation. *Neuropharmacology*. 2011, 61, 348–354.
- 40- Hoyer, D.; Clarke, D.; Fozard, J.; Hartig, P.; Martin, G. Mylecharane, E.; Saxena, P.; Humphrey, P. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol. Rev.* 1994, 46, 157-203.
- 41- Mayer, S. E.; Sander-Bush, E. 5-hidroxytryptamine type 2A and 2C receptors linked to Na⁺/K⁺/Cl⁻ cotransport. *Mol. Pharmacol*. 1994, 45, 991-996.

- 42-Pazos, A.; Hoyer, D.; Palacios, J. M. Mesulergine, a Selective Serotonin-2 Ligand in the Rat Cortex, Does Not Label These Receptors in Porcine and Human Cortex: Evidence for Species Differences in Brain Serotonin-2 Receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1984, 106, 531-538.
- 43-Conn, P. J. Sanders-Bush, E. Hoffman, B. J.; Hartig, P. R. A unique serotonin receptor in choroid plexus is linked to phosphatidylinositol turnover. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83, 4086-4088.
- 44-Molineaux, S. E.; Jessell, T.; Axel, R.; Julius, D. 5-HT_{1c} receptor is a prominent serotonin receptor subtype in the central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 6793-6797.
- 45-Higgins, G. A.; Fletcher, P. J. Therapeutic Potential of 5-HT_{2C} Receptor Agonists for Addictive Disorders. *ACS Chem. Neurosci.* 2015, 6, 1071–1088.
- 46-Peroutka, S. J.; Howell, T. A. The molecular evolution of G protein-coupled receptors: focus on 5-hydroxytryptamine receptors. *Neuropharmacol.* 1994, 33, 319-324.
- 47-Bös, M.; Jencks, F.; Martin, R.; Moreau, J. L.; Sleight, A. J.; Wichmann, J.; Widmeier, U. Novel Agonists of 5HT_{2C} Receptors. Synthesis and Biological Evaluation of Substituted 2-(Indol-1-yl)-1-methylethylamines and 2-(Indeno[1,2-*b*]pyrrol-1-yl)-1-methylethylamines. Improved Therapeutics for Obsessive Compulsive Disorder. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2762.
- 48-Yabanoglu, S.; Akkiki, M.; Seguelas, M. H.; Mialet-Perez, J.; Parini, A.; Pizzinat, N. Platelet derived serotonin drives the activation of rat cardiac fibroblasts by 5-HT_{2A} receptors. *J Mol Cell Cardiol.* 2009, 46, 518-25.

- 49-Rothman, R. B.; Baumann, M. H.; Savage, J. E.; Rauser, L.; McBride, A.; Hufeisen, S. J.; Roth, B. L.; Evidence for possible involvement of 5-HT_{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*. 2000, 102, 2836–2841.
- 50-Pytliak, M.; Vargová, V.; Mechírová, V.; Felšöci, M. Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications. *Physiol Res*. 2011, 60, 15-25.
- 51-Miller K. J.; Wacker, D. A. Discovery and development of 5-HT_{2C} receptor agonists for obesity: is there light at the end of the tunnel? *Future Med. Chem.* 2010, 2, 176-1775.
- 52-Nichols, D. E.; Nichols, C. D. Serotonin receptors. *Chem Rev*. 2008, 108, 1614–1641.
- 53-Heim, R. Synthese und Pharmakologie potenter 5-HT_{2A} Rezeptoragonisten mit *N*-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur. Entwicklung eines neuen Struktur-Wirkungskonzepts. Ph.D. Thesis, Freie Universität Berlin, Berlin, Alemania, 2003.
- 54-Nichols, D. E. Hallucinogens. *Pharmacol. Ther.* 2004, 101, 131– 181.
- 55-Nichols, D. E. Structure–activity relationships of serotonin 5-HT_{2A} agonists. *WIREs Membr. Transp. Signaling*. 2012, 1, 559–579.
- 56-McKenna D. J.; Repke D. B.; Lo, L.; Peroutka S. J. Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. *Neuropharmacology*. 1990, 29, 193–198.

- 57- Schardl, C. L.; Panaccione, D. G.; Tudzynski, P. Ergot alkaloids – biology and molecular biology. *The Alkaloids*. Capítulo 2. Elsevier Inc. 2006, 63, 45–86.
- 58- Reichmann, H.; Bilsing, A.; Ehret, R.; Greulich, W.; Schulz, J. B.; Schwartz, A.; Rascol, O. Ergoline and non-ergoline derivatives in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2006, 253, 36–38.
- 59- Glennon, R. A.; Raghupathi, R. K.; Bartyzel, P.; Teitler, M.; Leonhardt, S. Binding of phenylalkylamine derivatives at 5-HT_{1C} and 5-HT₂ serotonin receptors: evidence for a lack of selectivity. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 734–740.
- 60- McLean, T. H.; Parrish, J. C.; Braden, M. R.; Marona-Lewicka, D.; Gallardo-Godoy, A.; Nichols, D. E. 1-Amino methylbenzocycloalkanes: conformationally restricted hallucinogenic phenethylamine analogues as functionally selective 5-HT_{2A} receptor agonists. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 5794–5803.
- 61- Halberstadt, A. L.; Geyer, M. A. Effects of the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) and superpotent N-benzyl derivatives on the head twitch response. *Neuropharmacology* 2013, 77, 200–207.
- 62- Blaazer, A. R.; Smid, P.; Kruse, C. G. Structure activity relationships of phenylalkylamines as agonist ligands for 5-HT(2A) receptors. *ChemMedChem*. 2008, 3 (9), 1299–1309.
- 63- Glennon, R. A.; Young, R.; Hauck, A. E.; McKenney, J. D. Structure-Activity Studies on Amphetamine Analogs Using Drug Discrimination Methodology. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1984, 21, 895-901.

- 64- Vollenweider, F. X.; Leenders, K. L.; Scharfetter, C.; Maguire, P.; Stadelmann, O.; Angst, J. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1997, 16, 357-372.
- 65- Vollenweider, F. X. Kometer, M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010, 11, 642-651.
- 66- Green, A. R.; Mehan, A. O.; Elliott, J. M.; O'Shea, E.; Colado, M. I. The Pharmacology and Clinical Pharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *Pharmacol. Rev.* 2003, 55, 463-508.
- 67- Roth, B. L.; Baner, K.; Westkaemper, R.; Siebert, D.; Rice, K. C.; Steinberg, S.; Ernsberger, P.; Rothman, R. B. Salvinorin A: A potent naturally occurring nonnitrogenous kappa opioid selective agonist. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2002, 99, 11934-11939.
- 68- Martin, J. R.; Bös, M.; Jenck, F.; Moreau, J.; Mutel, V.; Sleight, A. J.; Wichmann, J.; Andrews, J. S.; Berendsen, H. H.; Broekkamp, C. L.; Ruigt, G. S.; Köhler, C.; Delft, A. M.; 5-HT_{2C} receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 286, 913-924.
- 69- Thomsen, W. J.; Grottick, A. J.; Menzaghi, F.; Reyes-Saldana, H.; Espita, S.; Yuskin, D.; Whelan, K.; Martin, M.; Morgan, M.; Chen, W.; Al-Shamma, H.; Smith, B.; Chalmers, D.; Behan, D. Lorcaserin, a novel selective human 5-

- hydroxytryptamine_{2C} agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. 2008. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 325, 577–587.
- 70- Vickers, S. P.; Clifton, P. G.; Dourish, C. T.; Tecott, L. H. Reduced satiating effect of d-fenfluramine in serotonin 5-HT_{2C} receptor mutant mice. *Psychopharmacology*. 1999. 143, 309–314.
- 71- Giulietti, M.; Vivenzio, V.; Piva, F.; Principato, G.; Bellantuono, C.; Nardi, B. How much do we know about the coupling of G-proteins to serotonin receptors?. *Mol Brain*. 2014, 7, 49.
- 72- Hurowitz, E. H.; Melnyk, J. M.; Chen, Y. J.; Kouros-Mehr, H.; Simon, M. I.; Shizuya, H. Genomic characterization of the human heterotrimeric G protein alpha, beta, and gamma subunit genes. *DNA Res.* 2000, 7, 111–120.
- 73- Oldham, W. M.; Hamm, H. E. Heterotrimeric G protein activation by G-protein-coupled receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008, 9, 60–71.
- 74- Vilardaga, J. P.; Agnati, L. F.; Fuxe, K.; Ciruela, F. G-protein-coupled receptor heteromer dynamics. *J Cell Sci.* 2010, 123, 4215-4220.
- 75- Nichols, C. D.; Sanders-Bush E. Serotonin receptor signaling and hallucinogenic drug action. *The Heffter Review of Psychedelic Research*, 2001, 2, 73-79.
- 76- Smrcka, A. V. G protein betagamma subunits: central mediators of G protein-coupled receptor signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2008, 65, 2191–2214.

- 77- Tang, T.; Gao, M. H.; Miyanohara, A.; Hammond, H. K.; Galphaq reduces cAMP production by decreasing Galphas protein abundance. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008, 377, 679–684.
- 78- Berumen, L. C.; Rodríguez, A.; Miledi, R.; García-Alcocer, G. Serotonin Receptors in Hippocampus. *Sci. World J.* 2012, 15 pp. <https://doi.org/10.1100/2012/823493>.
- 79- Wettschureck, N.; Offermanns, S. Mammalian G proteins and their cell type specific functions, *Physiol. Rev.* 2005, 85, 1159–1204.
- 80- Jaffré, F.; Bonnin, P.; Callebert, J.; Debbabi, H.; Setola, V.; Doly, S.; Monassier, L.; Mettauer, B.; Blaxall, B. C.; Launay, J. M.; Maroteaux, L. Serotonin and angiotensin receptors in cardiac fibroblasts coregulate adrenergic-dependent cardiac hypertrophy. 2009, *Circ Res.* 104, 113-23.
- 81- Nebigil, C. G.; Jaffré, F.; Messaddeq, N.; Hickel, P.; Monassier, L.; Launay, J. M.; Maroteaux, L. Overexpression of the serotonin 5-HT_{2B} receptor in heart leads to abnormal mitochondrial function and cardiac hypertrophy. 2003, *Circulation.* 107, 3223-9.
- 82- Hutcheson, J. D.; Setola, V.; Roth, B. L.; Merryman, W. D. Serotonin receptors and heart valve disease--it was meant 2B. *Pharmacol. Ther.* 2011. 132, 146-157.
- 83- Glennon, R. A.; Dukat, M.; El-Bermawy, M.; Law, H.; De los Angeles, J.; Teitler, M.; King, A.; Herrick-Davis, K. Influence of Amine Substituents on 5-HT_{2A} versus 5-HT_{2C} Binding of Phenylalkyl and Indolylalkylamines. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1929 – 1935.

- 84-Hansen M. Design and Synthesis of Selective Serotonin Receptor Agonists for Positron Emission Tomography Imaging of the Brain. PhD thesis, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Copenhagen. 2010.
- 85-Hansen, M.; Jacobsen, S. E.; Plunkett, S.; Liebscher, G. E.; McCorvy, J. D.; Bräuner-Osborne, H.; Kristensen, J. L. Synthesis and pharmacological evaluation of *N*-benzyl substituted 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamines as 5-HT_{2A/2C} partial agonists. *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23, 3933-3937.
- 86-Hansen, M.; Phonekeo, K.; Paine, J. S.; Leth-Petersen, S.; Begtrup, M.; Bräuner-Osborne, H.; Kristensen, J. L. Synthesis and Structure–Activity Relationships of *N*-Benzyl Phenethylamines as 5-HT_{2A/2C} Agonists. *ACS Chem. Neurosci.*, 2014, 5, 243–249.
- 87-Nichols, D. E.; Sassano, M. F.; Halberstadt, A. L.; Klein, L. M.; Brandt, S. D.; Elliott, S. P.; Fiedler, W. J. *N*-Benzyl-5-methoxytryptamines as potent serotonin 5-HT₂ receptor family agonists and comparison with a series of phenethylamine analogues. *ACS Chem. Neurosci.* 2015, 6, 1165–1175.
- 88-Braden, M.; Parrish, J.; Naylor, J.; Nichols, D. E. Molecular Interaction of Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Residues Phe339^(6.51) and Phe340^(6.52) with Superpotent *N*-Benzyl Phenethylamine Agonists. *Mol Pharmacol.* 2006, 70, 1956–1964.
- 89-Silva, M. E.; Heim, R.; Strasser, A.; Elz, S.; Dove, S. Theoretical studies on the interaction of partial agonists with the 5-HT_{2A} receptor. *J. Comput. Aided Des.* 2011, 25, 51-66.

- 90- Saikia, I.; Borah, A. J.; Phukan, P. Use of bromine and bromo – organic compounds in organic synthesis. *Chem. Rev.* 2016, 116, 6837–7042.
- 91- Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; and Shah, R. D. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849-3862.
- 92- Scatchard, G. The Attraction of Proteins for Small Molecules and Ions. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1949, 51, 660–672.
- 93- Cheng, Y.; Prusoff W. H. Relationship between the inhibition constant (K₁) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 23, 3099-108.
- 94- Mendoza Patiño, N. “Farmacología Médica”, Editorial Médica Panamericana, capítulo 1.7, páginas 63-70, 2008.
- 95- Hannon, J.; Daniel Hoyer, D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav. Brain Res.* 2008, 195, 198–213.
- 96- Hoyer, D.; Hannon, J. P.; Martin, G. R. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002, 71, 533–554.
- 97- Cherezov, V.; Rosenbaum, D. M.; Hanson, M. A.; Rasmussen, S. G. F.; Thian, F. S.; Kobilka, T. S.; Choi, H.-J.; Khun, P.; Weis, W. I.; Kobilka, B. K.; Stevens, R. C. High-Resolution crystal structure of an engineered human β 2-adrenergic G protein-coupled receptor. *Science.* 2007, 318, 1258-1265.

- 98- Liu, K.; Southall, N.; Titus, S. A.; Inglese, J.; Eskay, R. L.; Shinn, P.; Austin, C. P., Heilig, M. A.; Zheng, W. A multiplex calcium assay for identification of GPCR agonists and antagonists. *Assay Drug Dev Technol.* 2010, 3, 367-79.
- 99- Grynkiewicz, G.; Poenie, M. and Tsien, R.Y. A new generation of Ca²⁺ indicators with greatly improved fluorescence properties. *J. Biol. Chem.* 1985, 260, 3440-3450.
- 100- Williams, D. A.; Fogarty, K. E.; Tsien, R. Y.; Fay, F. S. Calcium gradients in single smooth muscle cells revealed by the digital imaging microscope using Fura-2. *Nature.* 1985, 318, 558-61.
- 101- Wacker, D.; Wang, Ch.; Katritch, V.; Han, G. W.; Huang, X. P.; Vardy, E.; McCorvy, J. D.; Jiang, Y.; Chu, M., Siu, F. Y.; Liu, W.; Xu, H. E.; Cherezov, V.; Roth, B. L.; Stevens, R. C. Structural features for functional selectivity at serotonin receptors. *Science.* 2013, 340, 615-619.
- 102- Rasmussen, S. G.; DeVree, B. T.; Zou, Y.; Kruse, A. C.; Chung, K. Y.; Kobilka, T. S.; Thian, F. S.; Chae, P. S.; Pardon, E.; Calinski, D.; Mathiesen, J. M.; Shah, S. T.; Lyons, J. A.; Caffrey, M.; Gellman, S. H.; Steyaert, J.; Skiniotis, G.; Weis, W. I.; Sunahara, R. K.; Kobilka, B. K. Crystal structure of the beta2 adrenergic receptor-G_s protein complex. *Nature.* 2011, 477, 549-555.
- 103- Peng, Y.; John, D. M.; Kasper, H.; Lansu, K.; Yuan, S.; Popov, P.; Qu, L.; Pu, M.; Che, T.; Nikolajsen, L. F.; Huang, X. P.; Wu, Y.; Shen, L.; Bjørn-Yoshimoto, W. E.; Ding, K.; Wacker, D.; Han, G. W.; Cheng, J.; Katritch, V.; Jensen, A. A.; Hanson, M. A.; Zhao, S.; Gloriam, D. E.; Roth, B. L.; Stevens, R.

- C.; Liu, Z. J. 5-HT_{2C} Receptor Structures Reveal the structural Basis of GPCR Polypharmacology. *Cell*. 2018, 172, 719-730.
- 104- Glennon, R. A.; Dukat, M.; El-Bermawy, M.; Law, H.; De los Angeles, J.; Teitler, M.; King, A.; Herrick-Davis, K. Influence of Amine Substituents on 5-HT_{2A} versus 5-HT_{2C} Binding of Phenylalkyl and Indolylalkylamines. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1929 – 1935.
- 105- Ramanathan, A.; Jimenez, L. S. Reductive Dehalogenation of Aryl Bromides and Chlorides and Their Use as Aryl Blocking Groups. *SYNTHESIS* 2010, 2, 217–220.
- 106- Wade, L. G. “Organic Chemistry”, Editorial Pearson Prentice Hall, 6^o edición, páginas 568 – 583, 2006.
- 107- Nichols, D. E. Psychedelics. *Pharmacol. Rev.* 2016, 68, 264-355.
- 108- Hulme, E. C.; Trevethick, M. A. Ligand binding assays at equilibrium: validation and interpretation. *Br J Pharmacol.* 2010, 161, 1219–1237.
- 109- Maroteaux, L.; Ayme-Dietrich, E.; Aubertin-Kirch, G.; Banas, S.; Quentin, E.; Lawson, R.; Monassier, L. New therapeutic opportunities for 5-HT₂ receptor ligands. *Pharmacol Ther.* 2017, 170, 14-36.
- 110- Nic Dhonnchadha, B. Á.; Fox, R. G.; Stutz, S. J.; Rice, K. C.; Cunningham, K. A. Blockade of the serotonin 5-HT_{2A} receptor suppresses cue-evoked reinstatement of cocaine-seeking behavior in a rat self-administration model. *Behav Neurosci.* 2009, 123, 382-396.

- 111- Sholler, D. J.; Stutz, S. J.; Fox, R. G.; Boone, E. L.; Wang, Q.; Rice, K. C.; Moeller, F. G.; Anastasio, N. C.; Cunningham, K. A. The 5-HT_{2A} Receptor (5-HT_{2AR}) Regulates Impulsive Action and Cocaine Cue Reactivity in Male Sprague-Dawley Rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019, 368, 41–49.
- 112- Howell, L. L.; Cunningham, K. A. Serotonin 5-HT₂ receptor interactions with dopamine function: implications for therapeutics in cocaine use disorder. *Pharmacol Rev.* 2015, 67, 176-97.
- 113- Millan, M. J.; Marin, P.; Bockaert, J.; Mannoury la Cour, C. Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. *Trends Pharmacol Sci.* 2008, 29, 454-64.
- 114- Bondi, A. Van der Waals Volumes and Radii. *J. Phys. Chem.* 1964, 68, 441-451.
- 115- Thakuria, R.; Nath, N. K.; Saha, B, K. The Nature and Applications of π - π Interactions: A Perspective. *Cryst. Growth Des.* 2019, 19, 523-528.
- 116- Roth, B. L.; Choudhary, M. S.; Khan, N.; Uluer, A. Z. High-affinity agonist binding is not sufficient for agonist efficacy at 5-hydroxytryptamine_{2A} receptors: evidence in favor of a modified ternary complex model. *J. Pharmacol Exp Ther.* 1997, 280, 576-583.
- 117- Roth, B. L.; Choudhary, M. S.; Khan, N.; Shoham, M. Identification of conserved aromatic residues essential for agonist binding and second messenger production at 5-hydroxytryptamine_{2A} receptors. *Mol. Pharmacol.* 1997, 52, 259-266.
- 118- Trumpp-Kallmeyer, S.; Hoflack, J.; Bruinvels, A.; Hibert, M. Modeling of G-protein-coupled receptors: application to dopamine, adrenaline, serotonin, acetylcholine, and mammalian opsin receptors. *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 3448–3462.

- 119- McCorvy, J. D.; Roth, B. L. Structure and Function of Serotonin G protein Coupled Receptors. *Pharmacol Ther.* 2015, 150, 129-142.
- 120- Shi, L.; Liapakis, G.; Xu, R.; Guarnieri, F.; Ballesteros, J. A.; Javitch, J. A. Modulation of the proline kink in transmembrane 6 by a rotamer toggle switch. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 40989-40996.
- 121- Haworth, W. N. A New Method of Preparing Alkylated Sugars. *J. Chem. Soc.* 1915, 107: 8–16.
- 122- Serajuddin, A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007, 59, 603–616.
- 123- Bairoch, A.; A. R.; Wu, C. H.; Barker, W. C.; Boeckmann, B.; Ferro, S.; Gasteiger, E.; Huang, H.; Lopez, R.; Magrane, M.; Martin, M. J.; Natale, D. A.; O'Donovan, C.; Redaschi, N.; Yeh, L. S. The Universal Protein Resource (UniProt). *Nucleic Acids Res.* 2005, 33, 154-159.
- 124- Sali, A.; Blundell, T. L. Comparative protein modelling by satisfaction of spatial restraints. *J. Mol. Biol.* 1993, 234, 779-815.
- 125- Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. J. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J. Comput. Chem.* 1998, 19, 1639-1662.
- 126- Kimura, K. T.; Asada, H.; Inoue, A.; Kadji, F. M. N.; Im, D.; Mori, C.; Arakawa, T.; Hirata, K.; Nomura, Y.; Nomura, N.; Aoki, J.; Iwata, S.; Shimamura, T. Structures of the 5-HT_{2A} receptor in complex with the antipsychotics risperidone and zotepine. *Nat Struct Mol Biol.* 2019, 26, 121-128.

7.- Anexo.

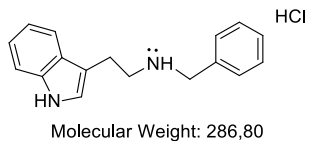


Figura 142: Clorhidrato de *N*-bencil-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

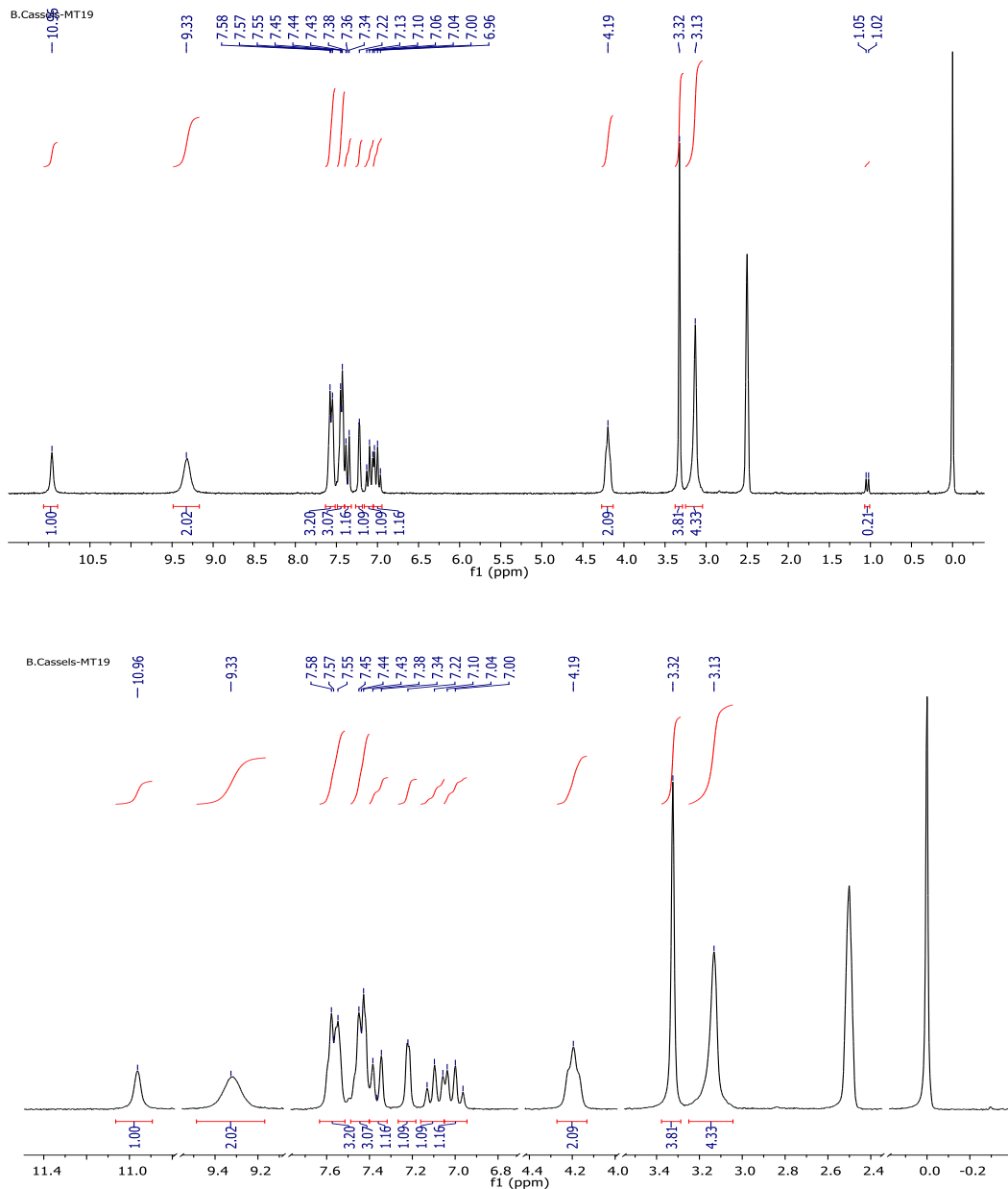


Figura 143: A) Espectro de RMN ¹H de clorhidrato de *N*-bencil-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

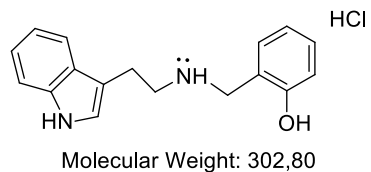


Figura 144: Clorhidrato de *N*-(2-hidroxi-bencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

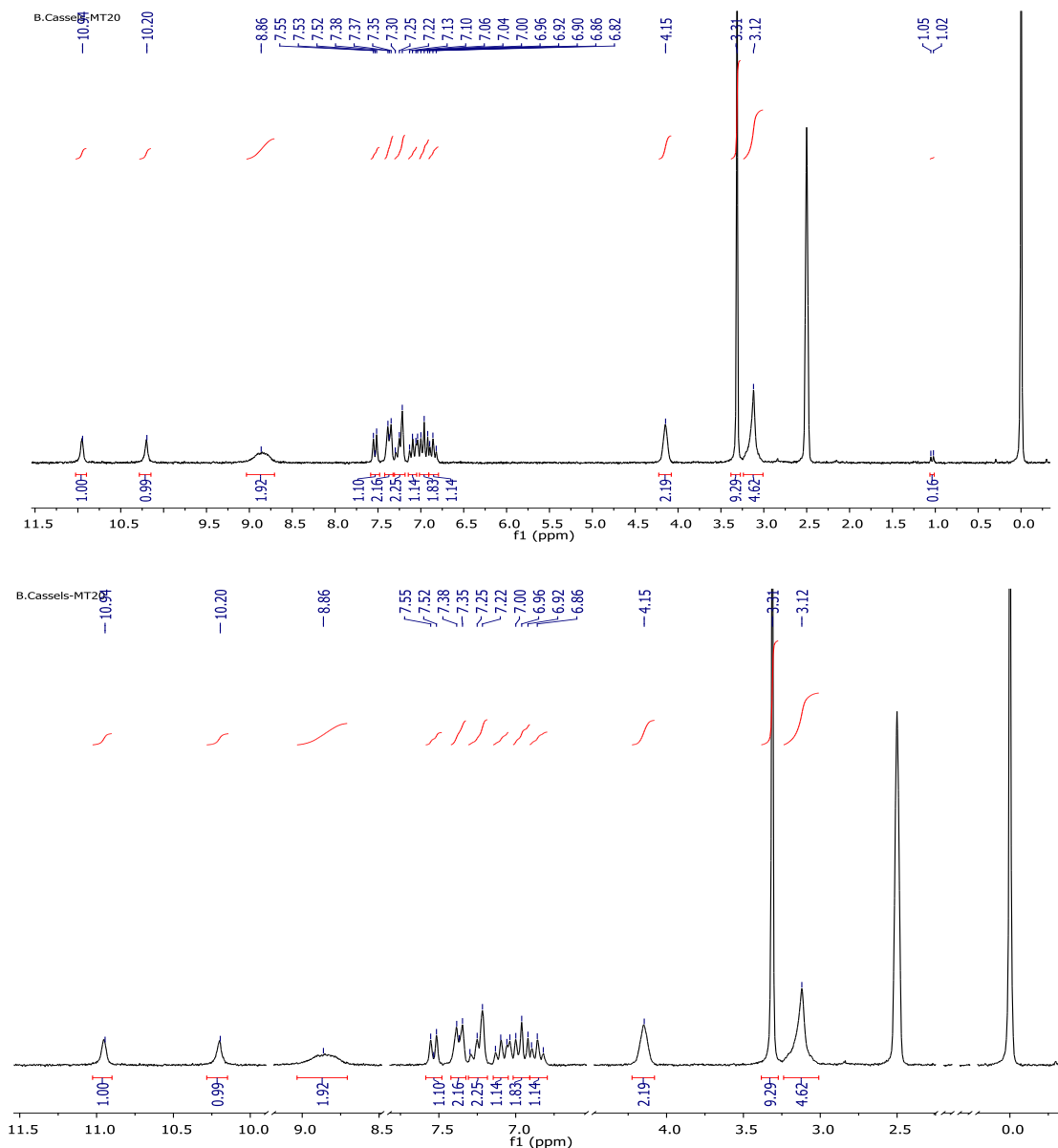


Figura 145: A) Espectro de RMN ¹H de clorhidrato de *N*-(2-hidroxi-bencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

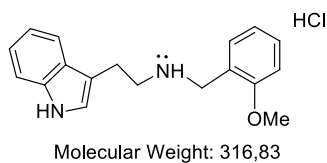


Figura 146: Clorhidrato de *N*-(2-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

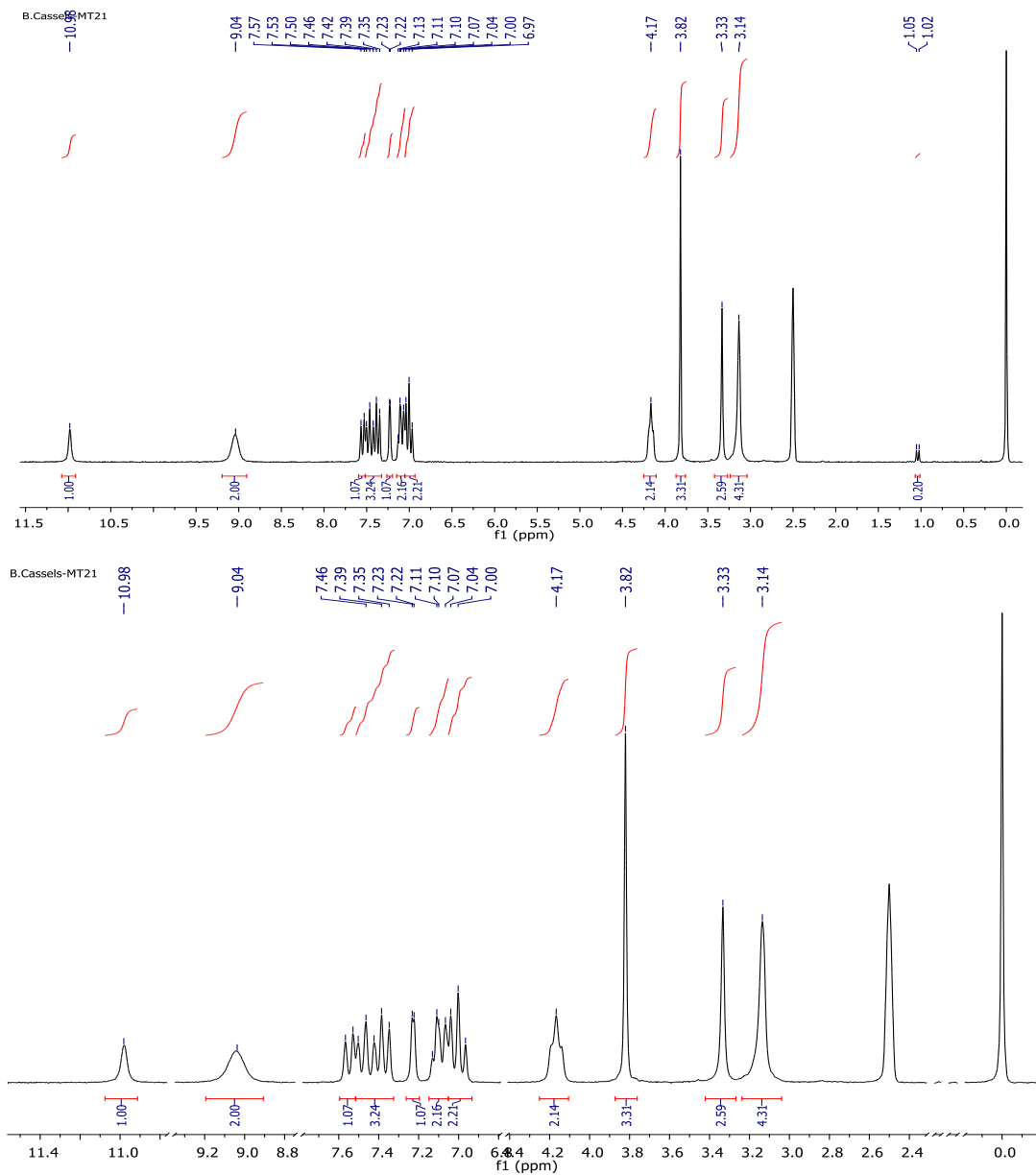


Figura 147: A) Espectro de RMN ¹H de clorhidrato de *N*-(2-metoxi-bencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

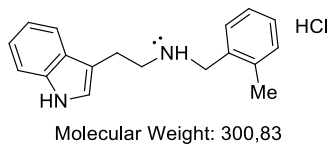


Figura 148: Clorhidrato de *N*-(2-metilbencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

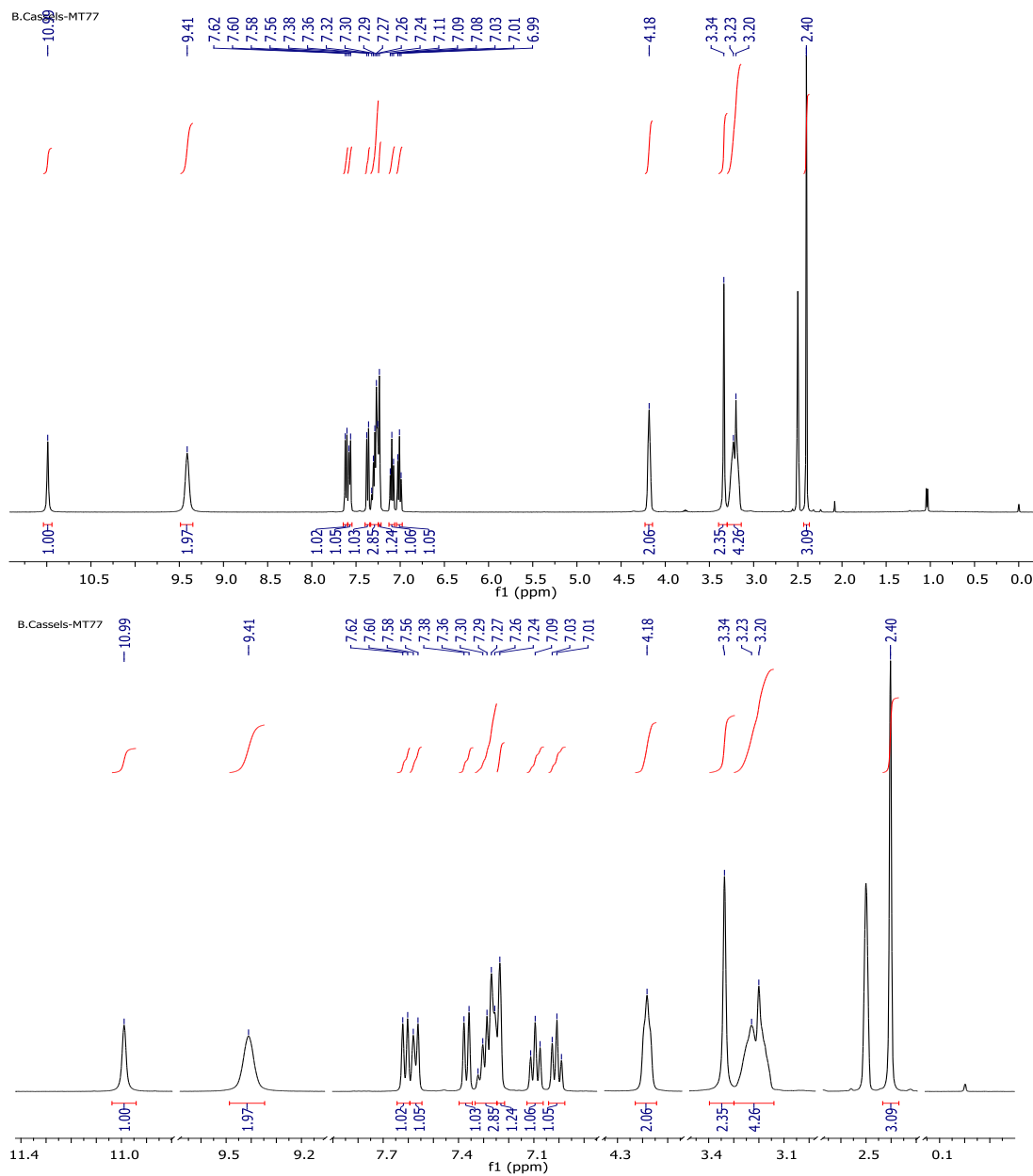


Figura 149: A) Espectro de RMN ^1H de clorhidrato de *N*-(2-metil-bencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

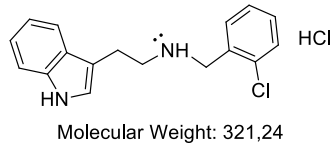


Figura 150: Clorhidrato de *N*-(2-clorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

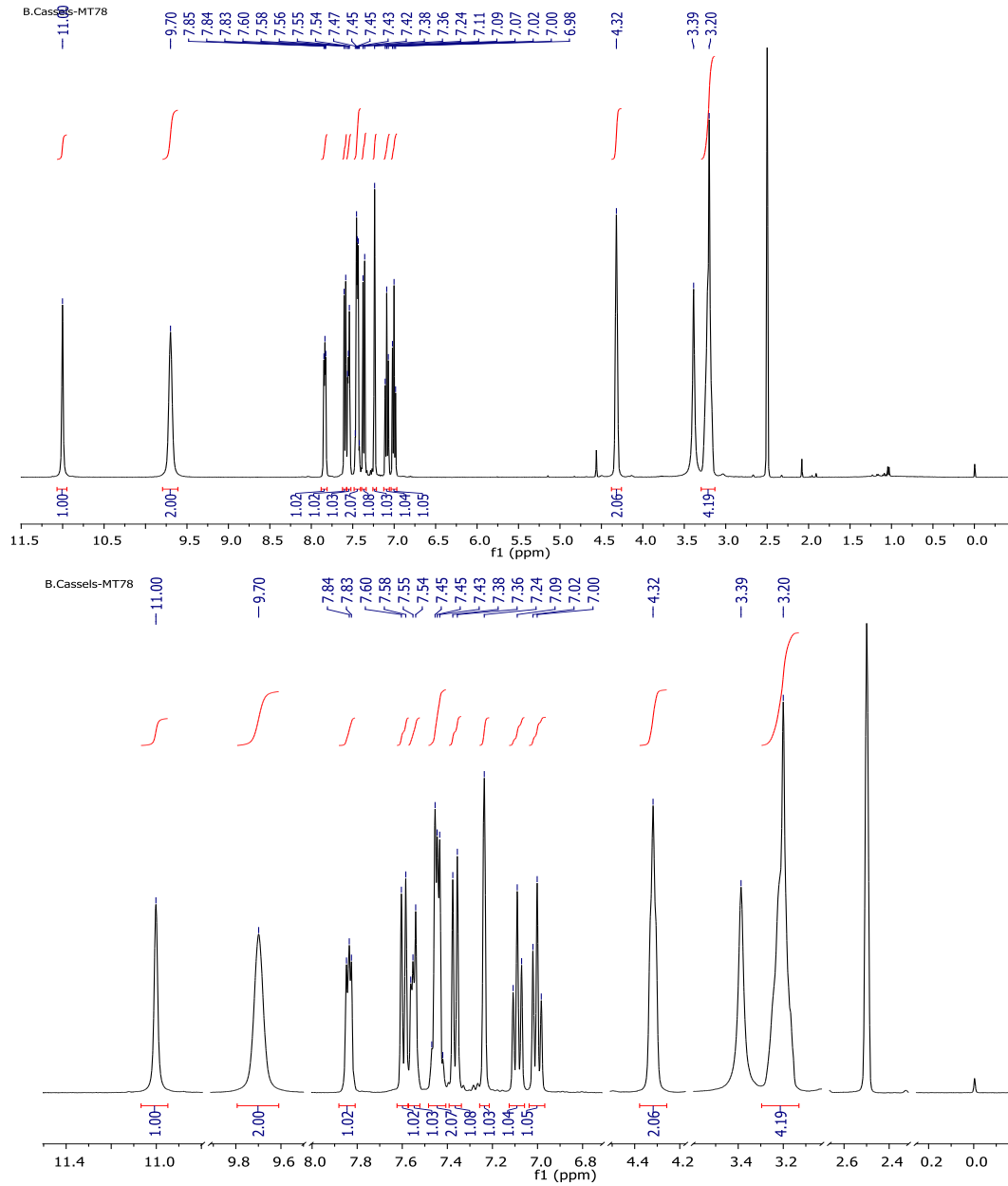


Figura 151: A) Espectro de RMN ¹H de clorhidrato de *N*-(2-clorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

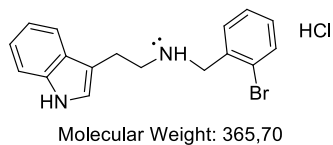


Figura 152: Clorhidrato de *N*-(2-bromobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

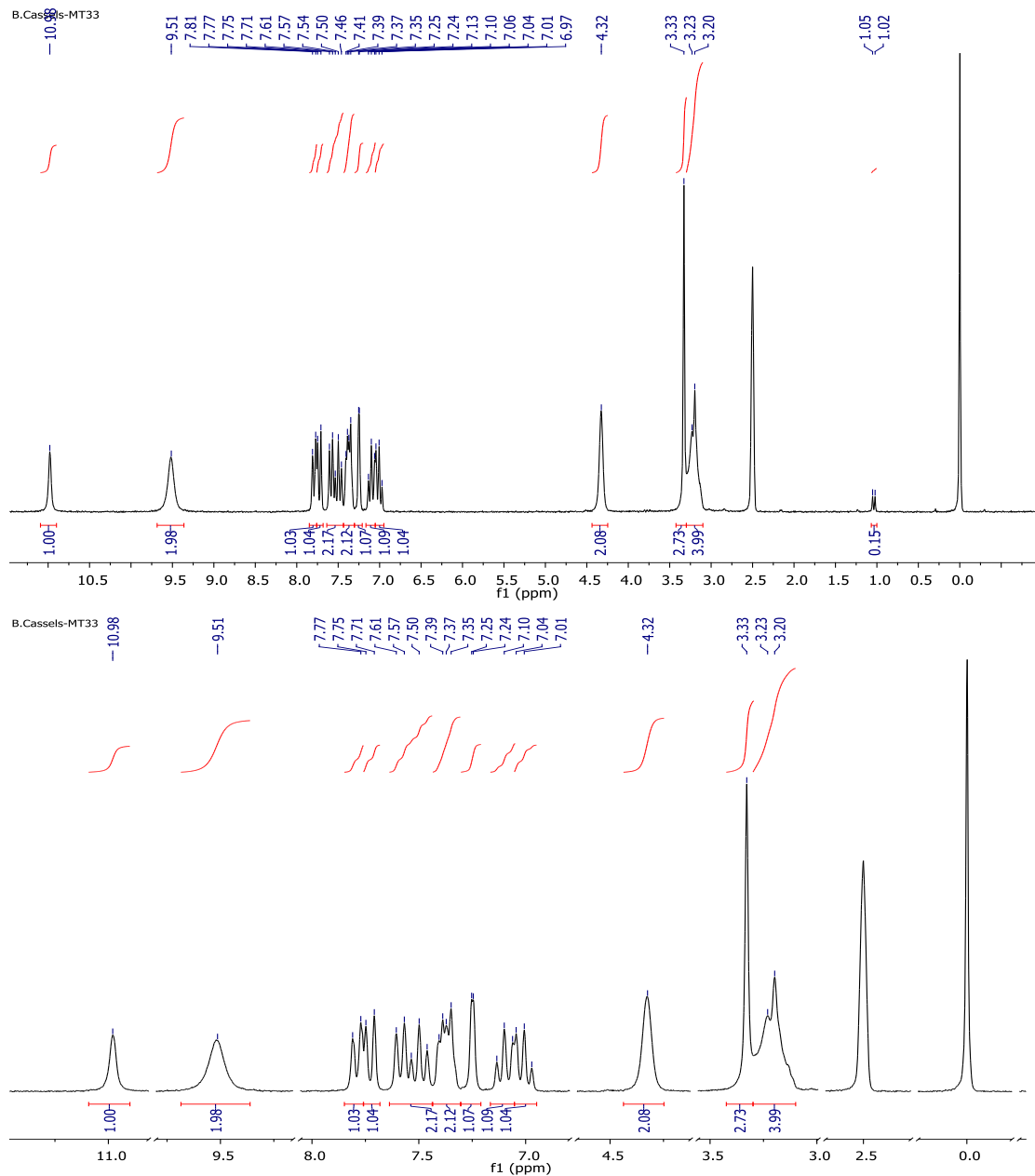


Figura 153: A) Espectro de RMN ^1H de clorhidrato de *N*-(2-bromobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

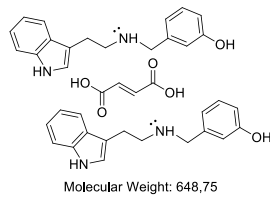


Figura 154: Fumarato de *N*-(3-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

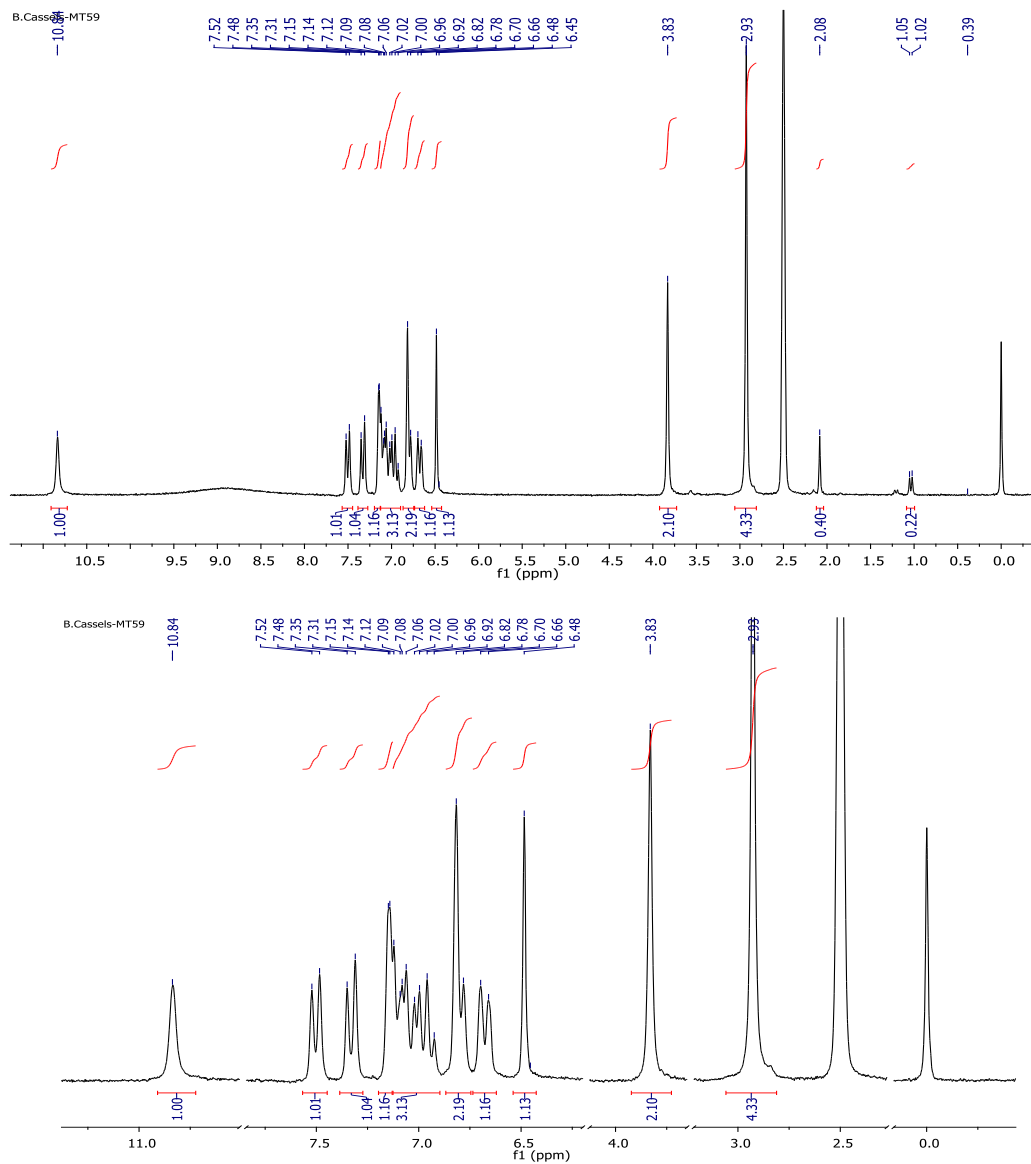


Figura 155: A) Espectro de RMN ¹H de Fumarato de *N*-(3-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

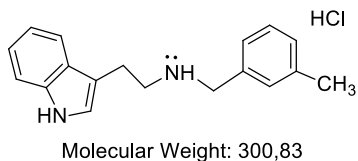


Figura 156: Clorhidrato de *N*-(3-metilbencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

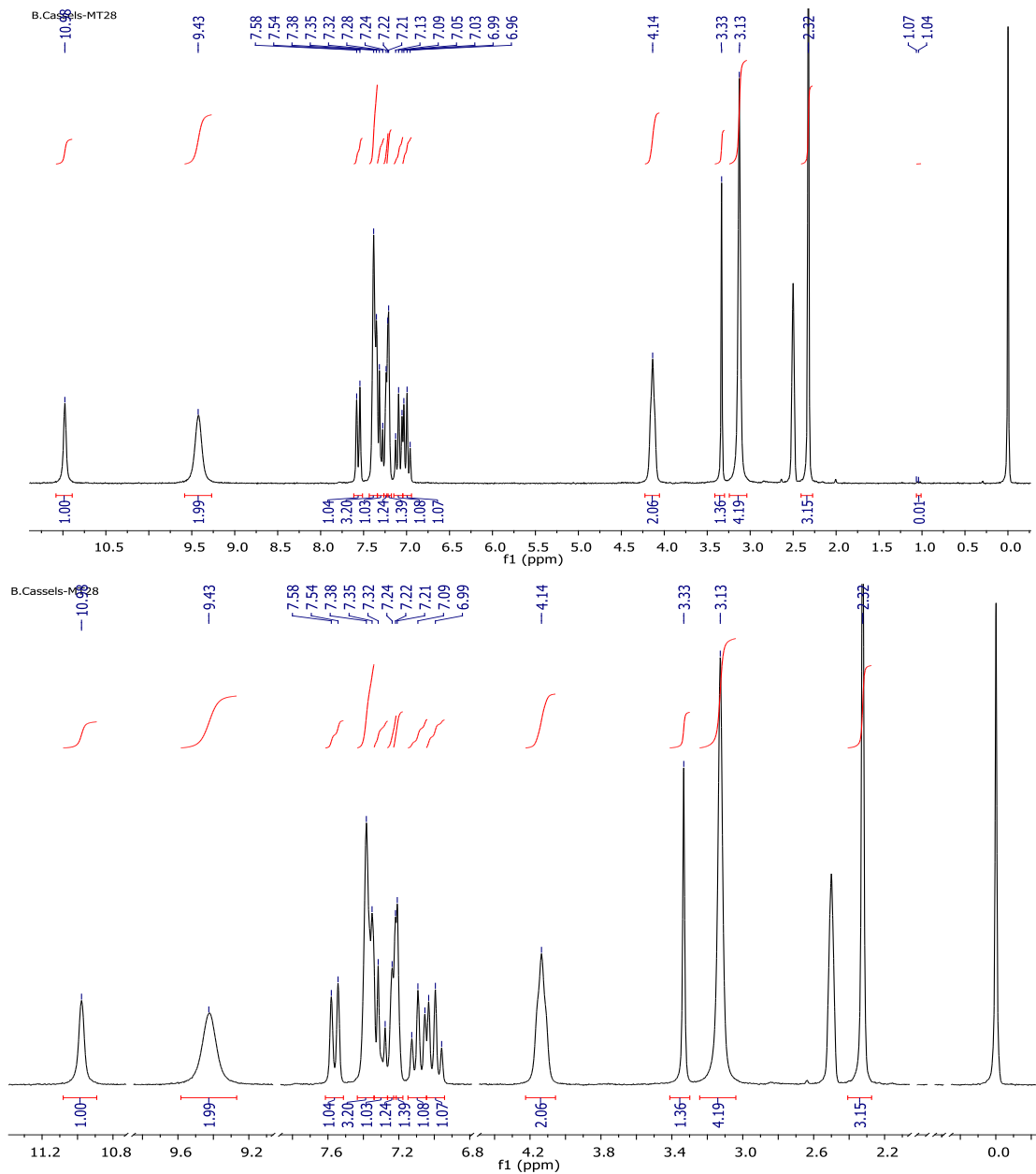


Figura 157: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(3-metilbencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

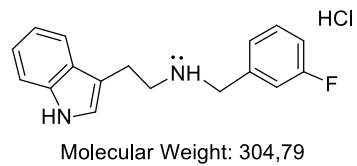


Figura 158: Clorhidrato de *N*-(3-fluorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

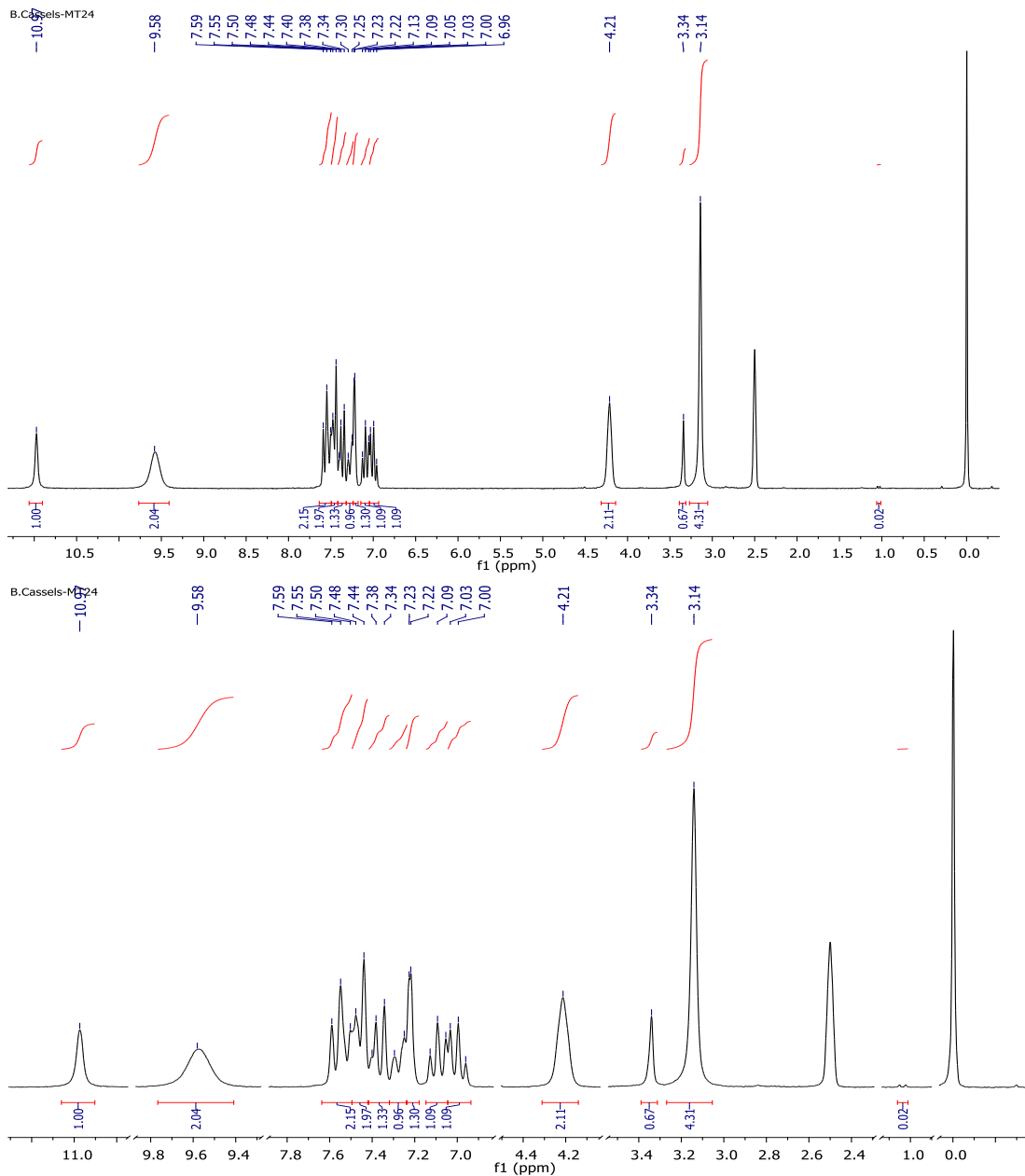


Figura 159: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(3-fluorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

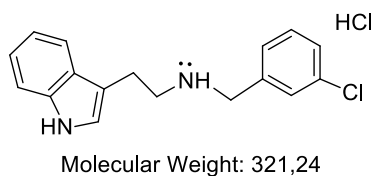


Figura 160: Clorhidrato de *N*-(3-clorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

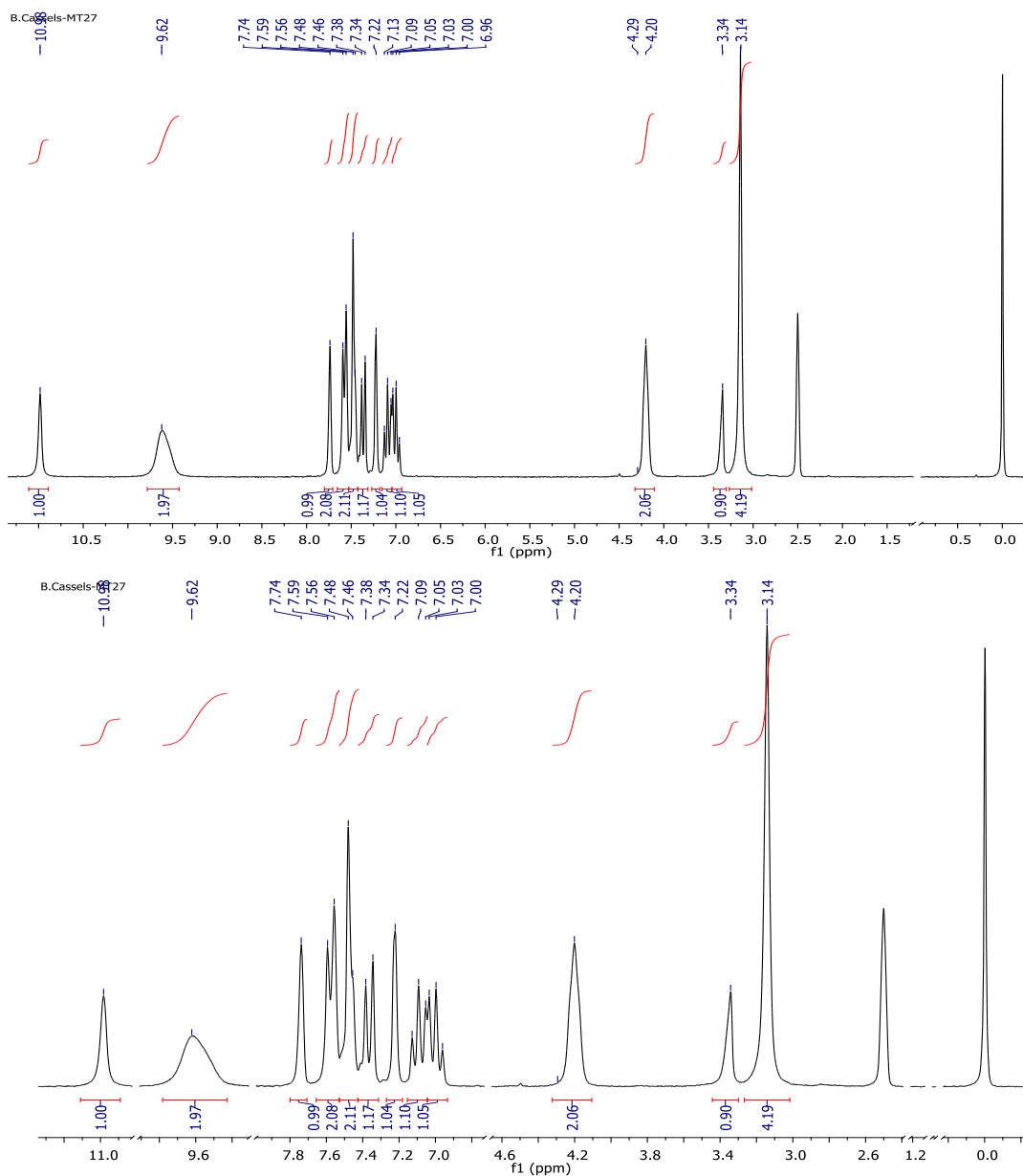


Figura 161: A) Espectro de RMN ¹H de Clorhidrato de *N*-(3-clorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

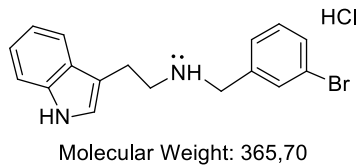


Figura 162: Clorhidrato de *N*-(3-bromobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

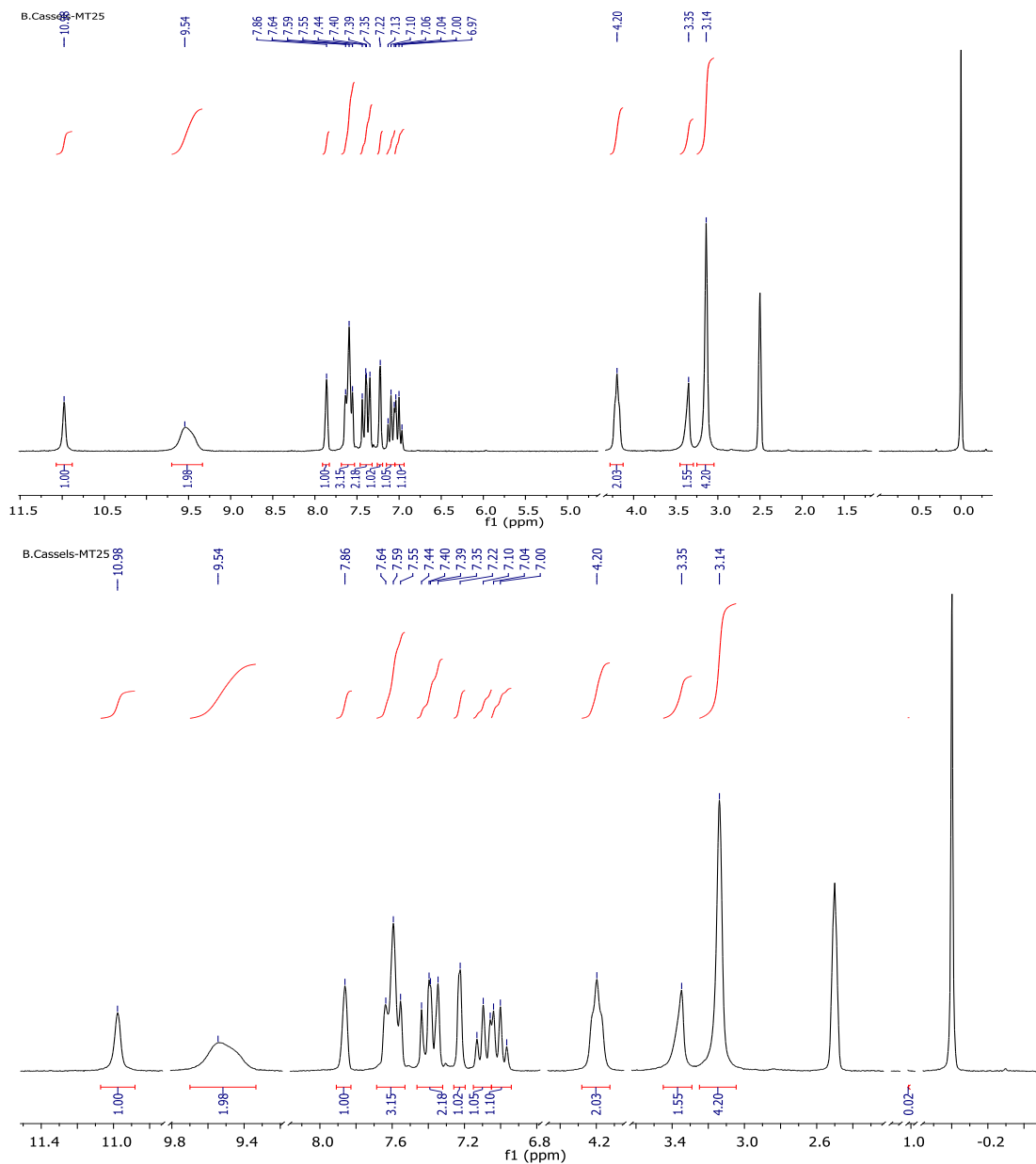
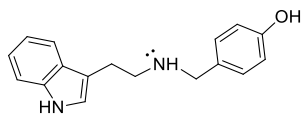


Figura 163: A) Espectro de RMN ¹H de Clorhidrato de *N*-(3-bromobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.



Molecular Weight: 302,80

Figura 164: *N*-(4-Hidroxi-bencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

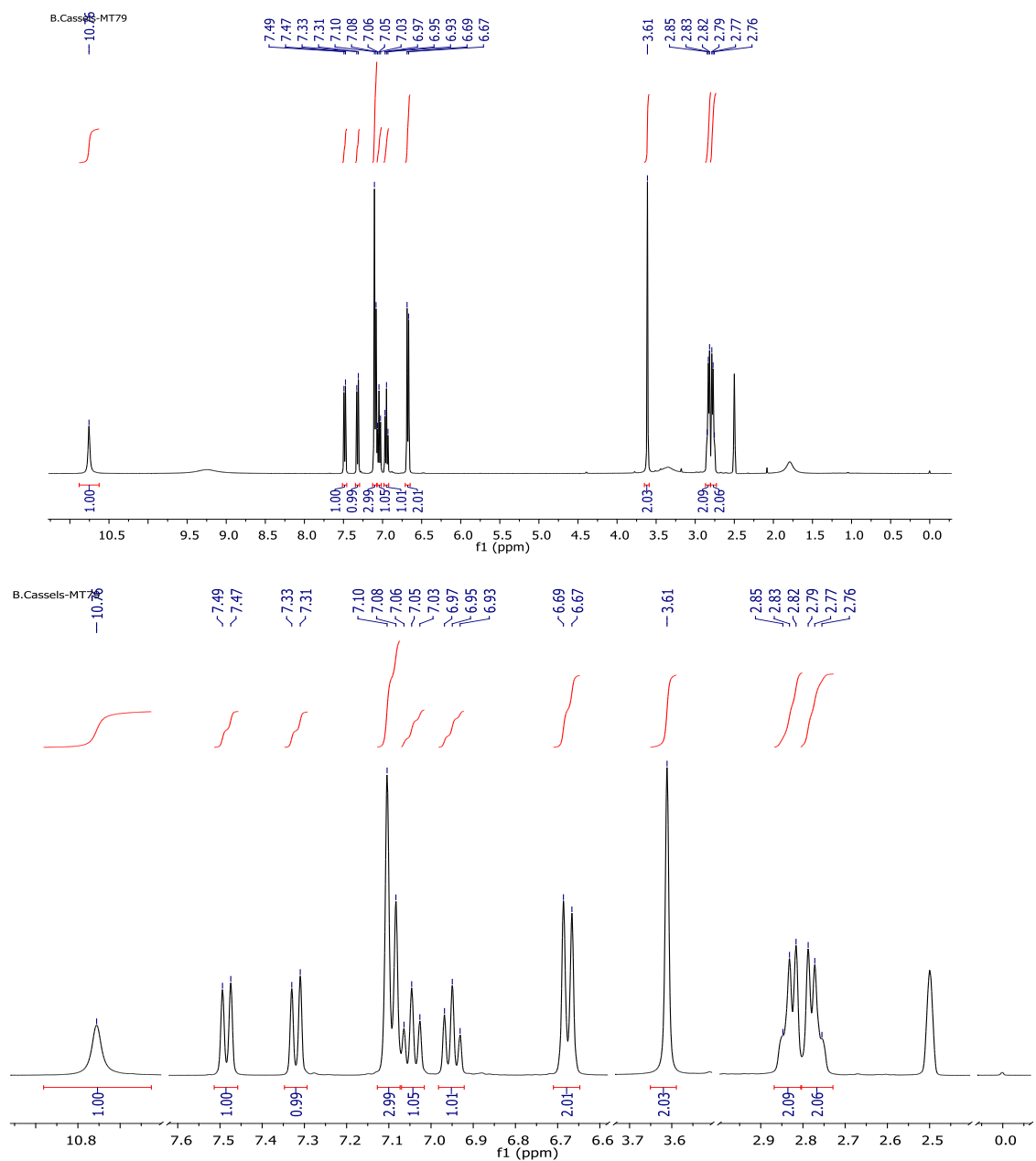


Figura 165: A) Espectro de RMN ^1H de *N*-(4-Hidroxi-bencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

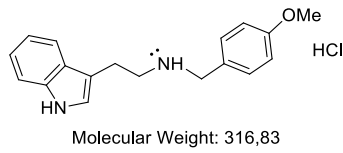


Figura 166: Clorhidrato de *N*-(4-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

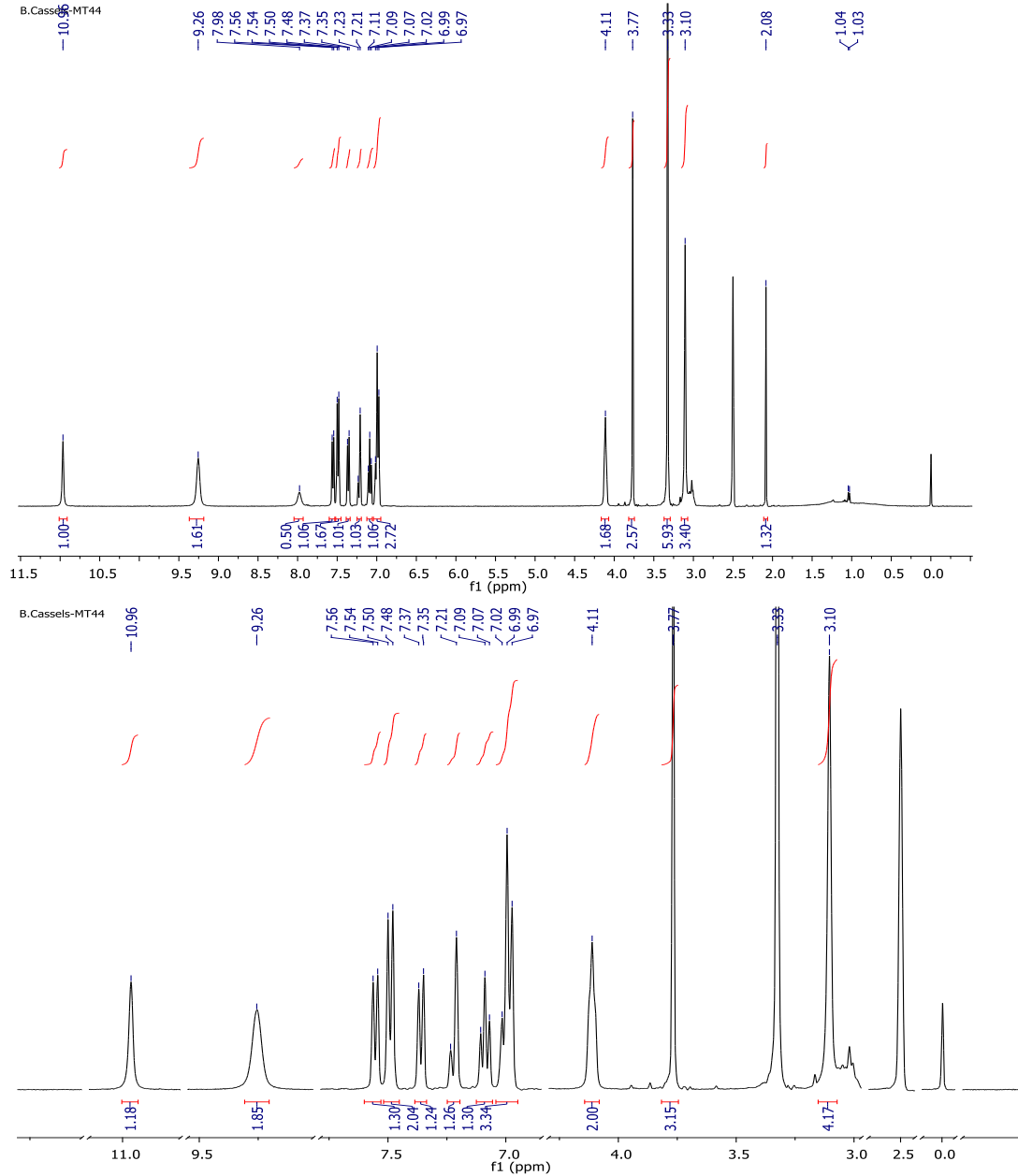
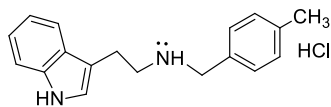


Figura 167: A) Espectro de RMN ^1H de clorhidrato de *N*-(4-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.



Molecular Weight: 300,83

Figura 168: Clorhidrato de *N*-(4-metilbencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

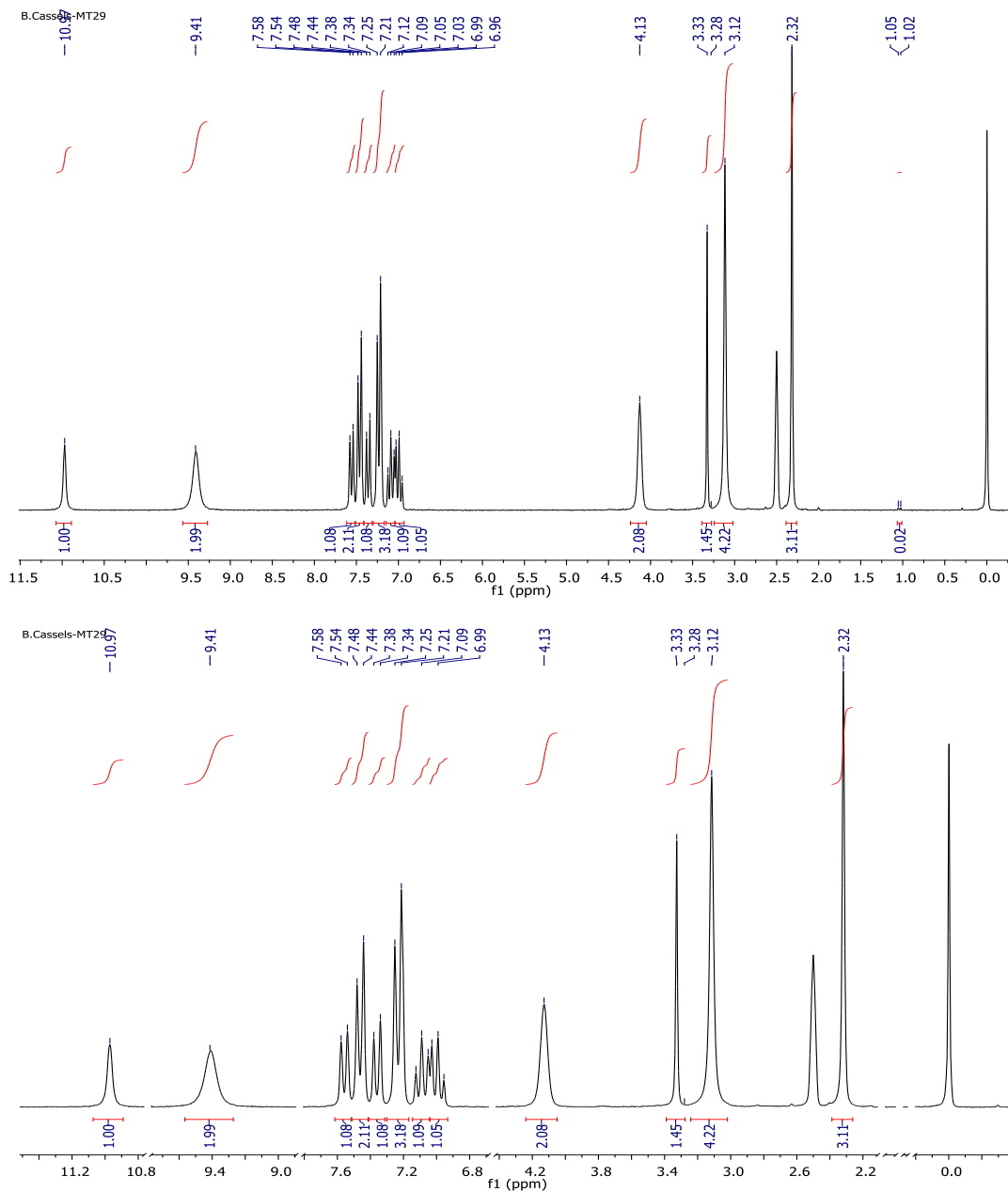


Figura 169: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(4-metilbencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

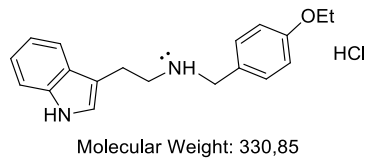


Figura 170: Clorhidrato de *N*-(4-etoibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

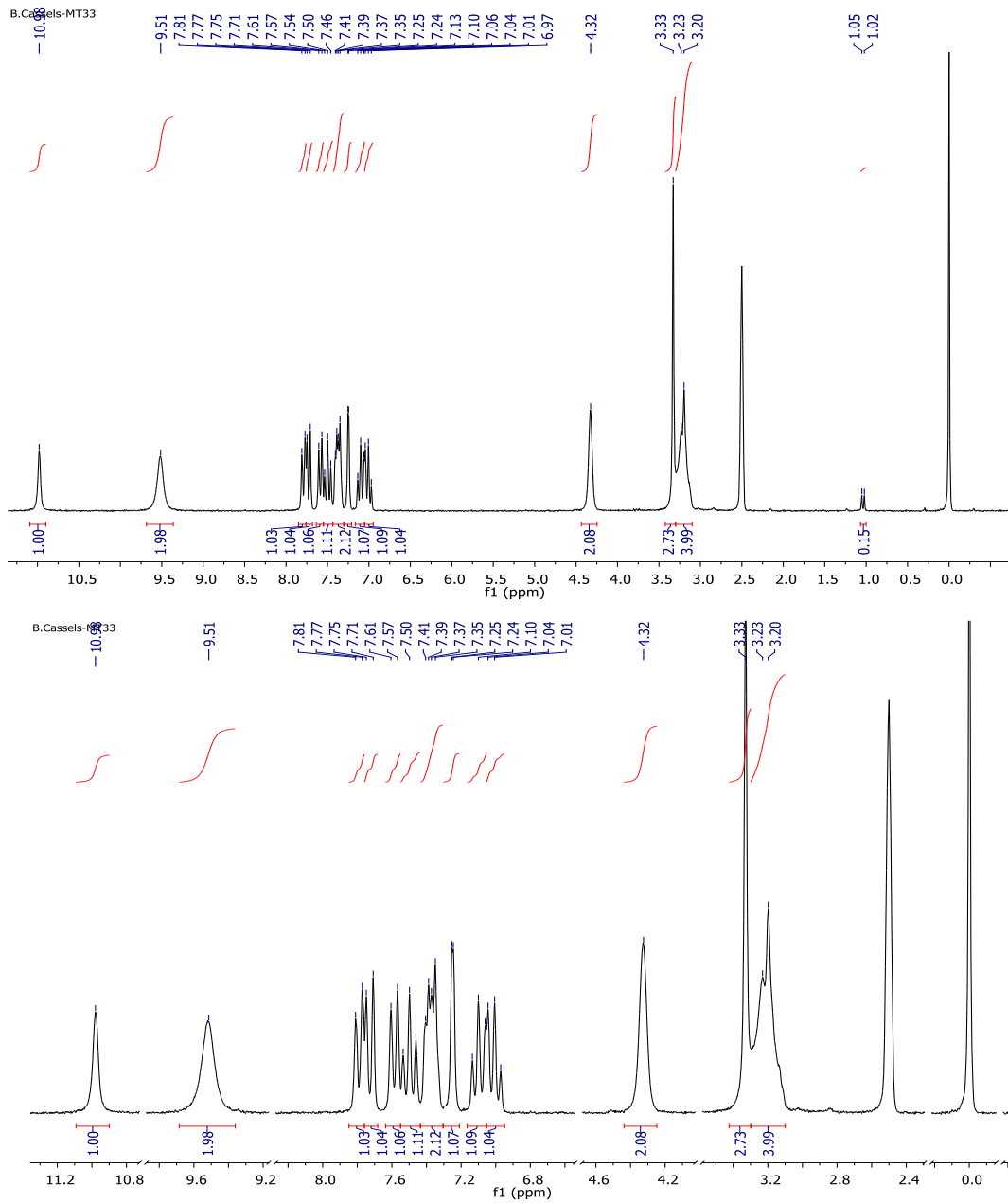


Figura 171: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(4-etoibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

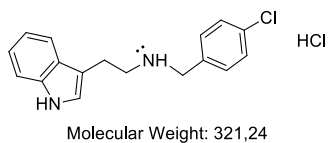


Figura 172: Clorhidrato de *N*-(4-clorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

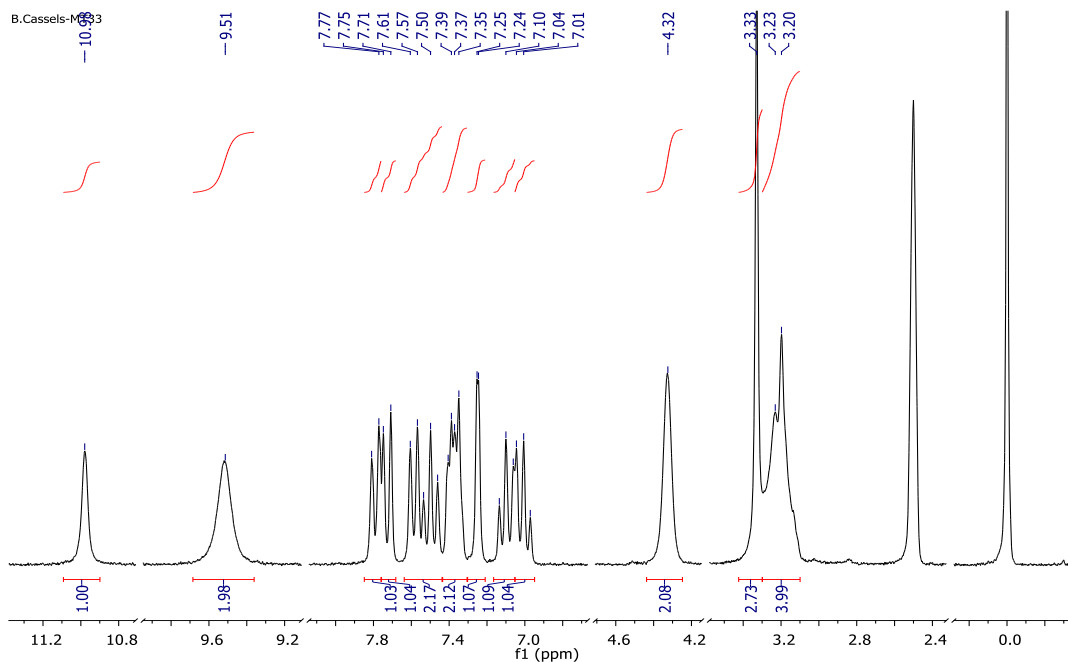
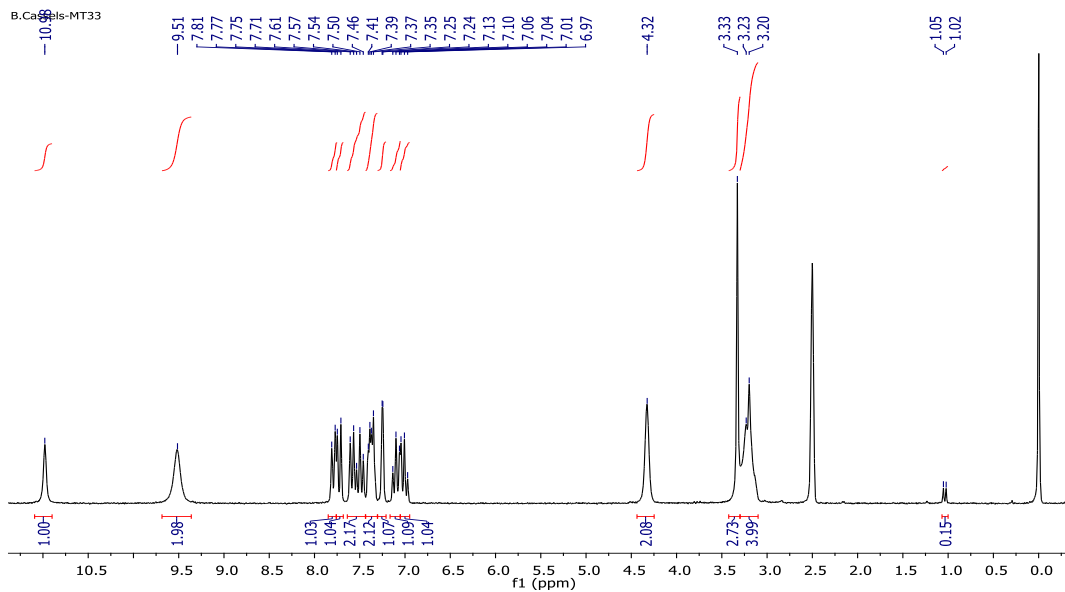


Figura 173: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(4-clorobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

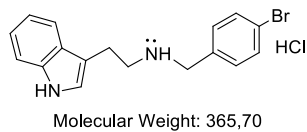


Figura 174: Clorhidrato de *N*-(4-bromobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina

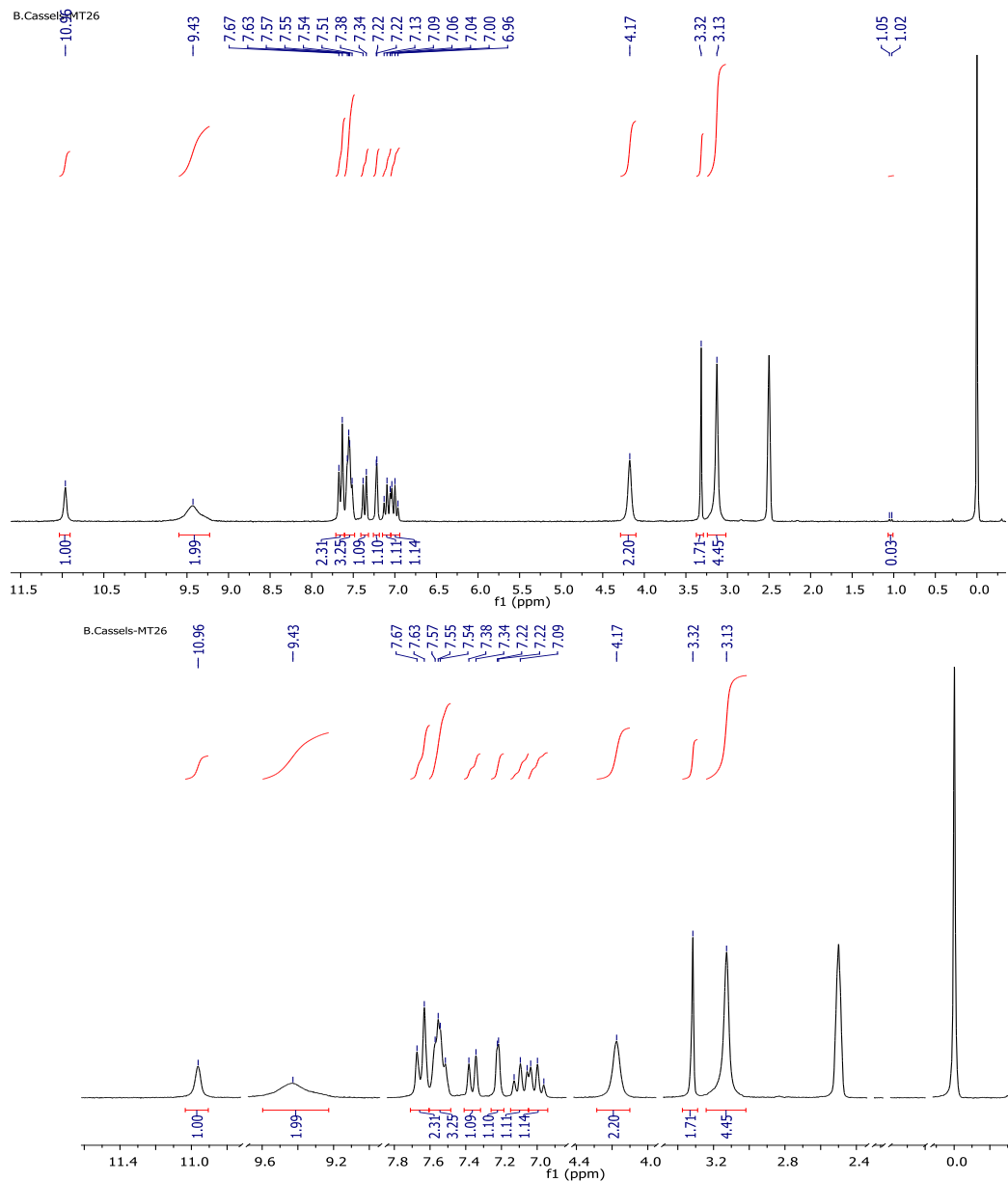


Figura 175: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(4-bromobencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

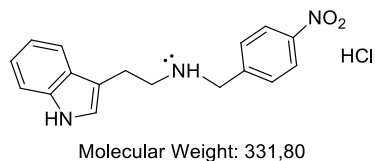


Figura 176: Clorhidrato de *N*-(4-nitrobenzil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

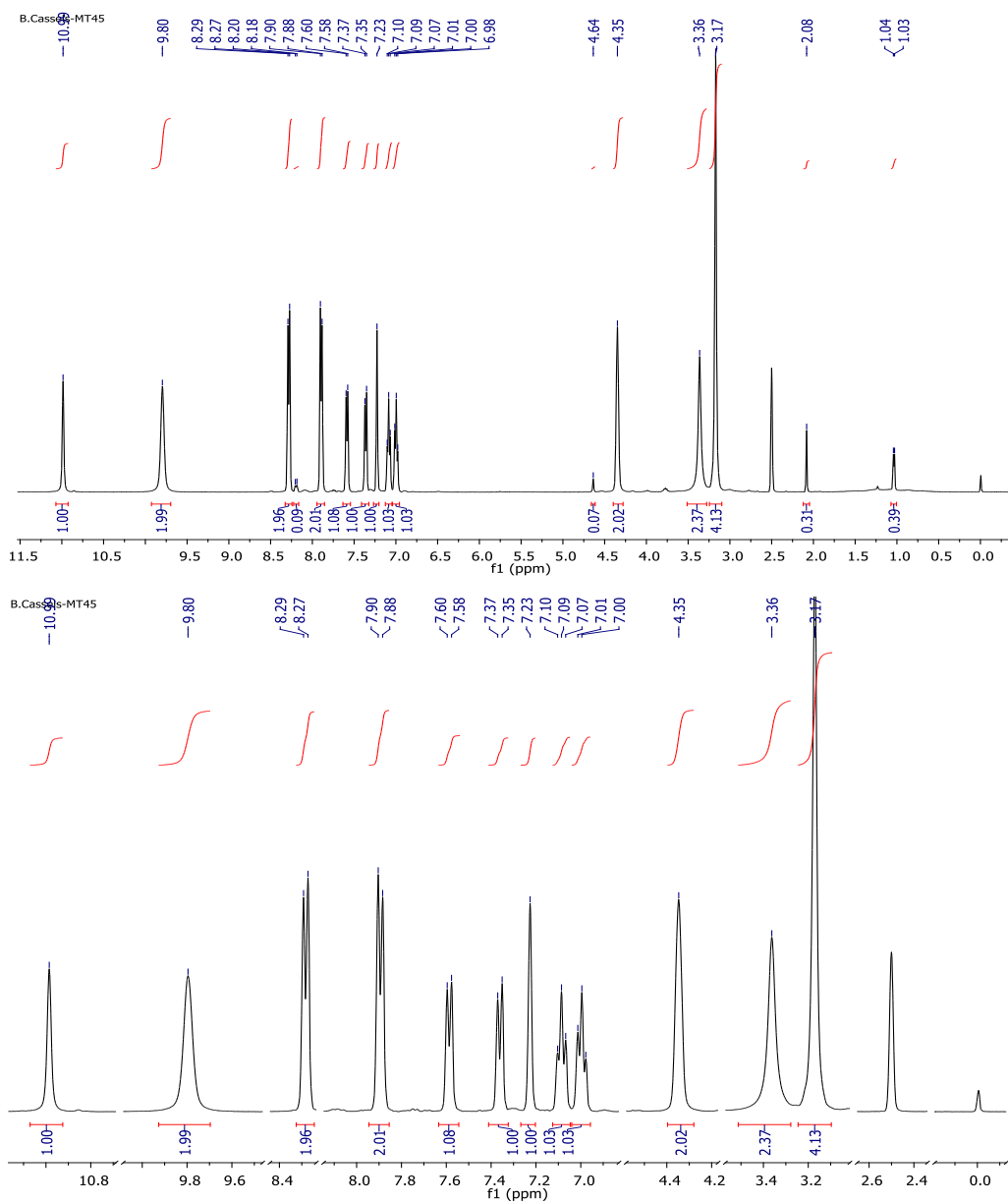


Figura 177: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(4-nitrobenzil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

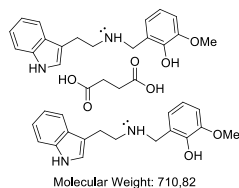


Figura 178: Succinato de *N*-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina

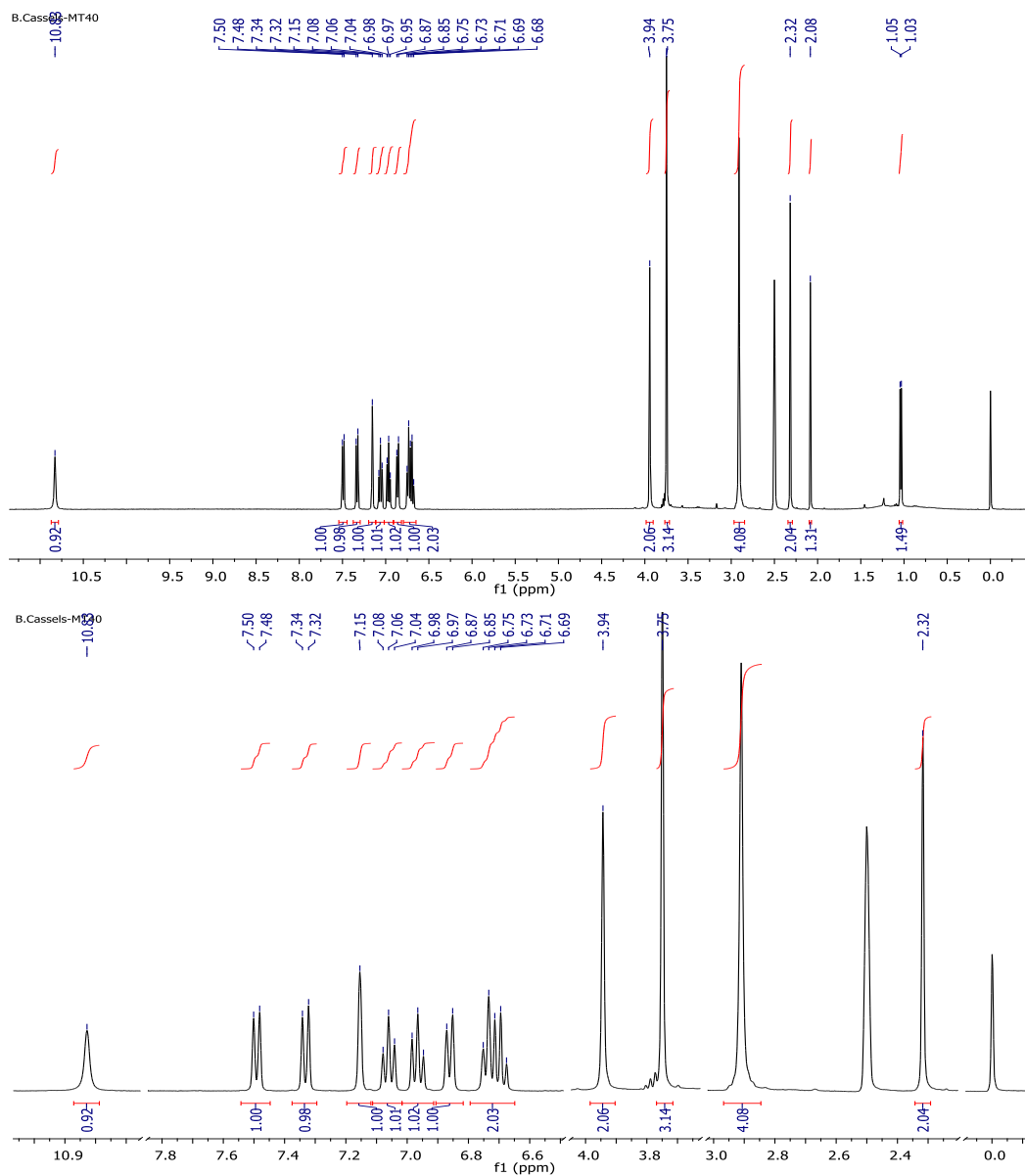


Figura 179: A) Espectro de RMN ^1H de succinato de *N*-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

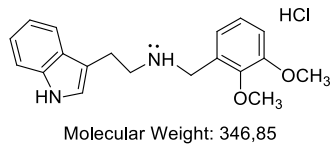


Figura 180: Clorhidrato de *N*-(2,3-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

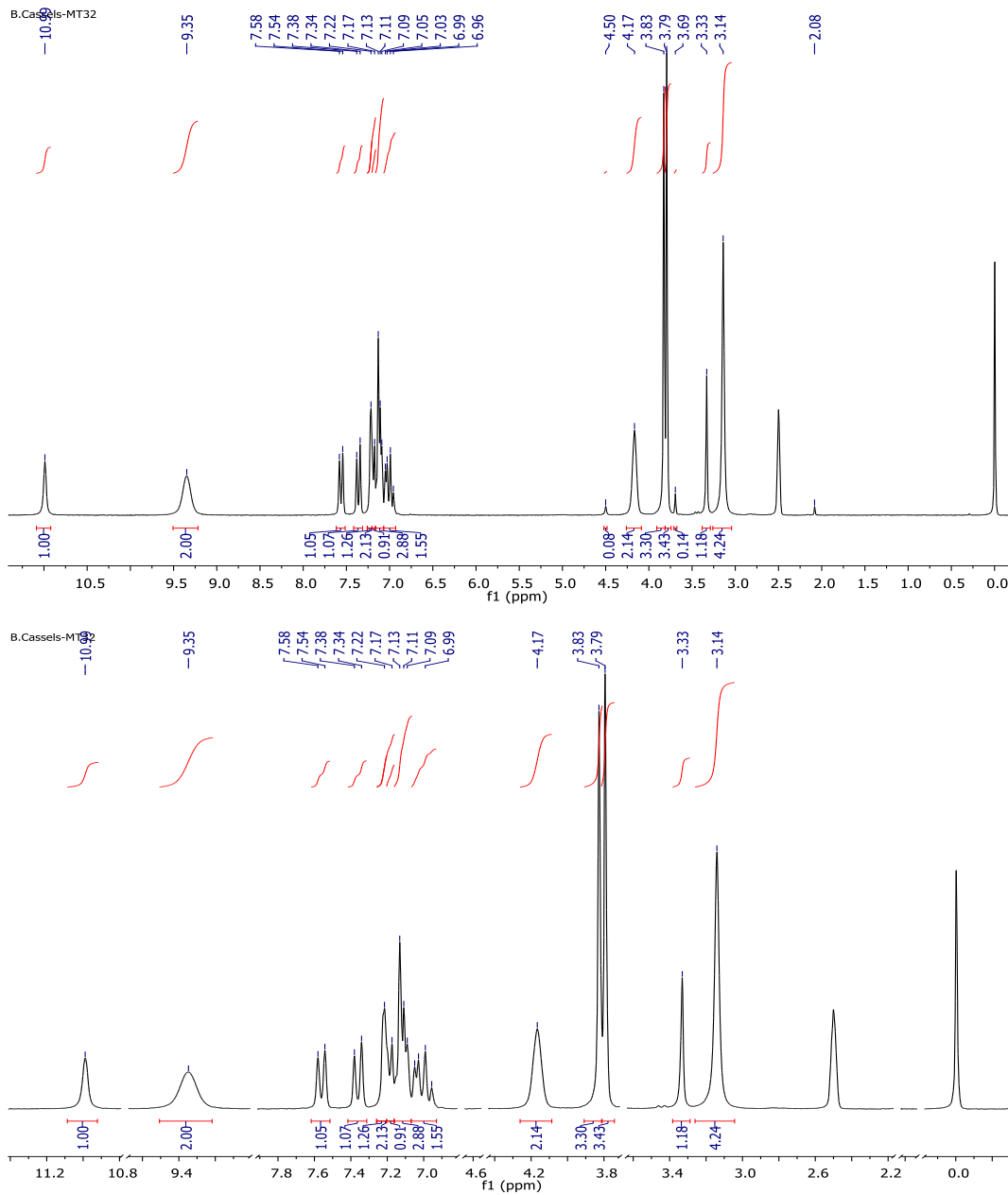


Figura 181: A) Espectro de RMN ¹H de Clorhidrato de *N*-(2,3-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

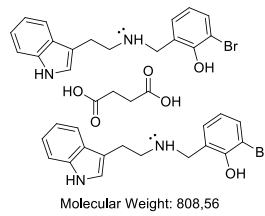


Figura 182: Succinato de *N*-(3-bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

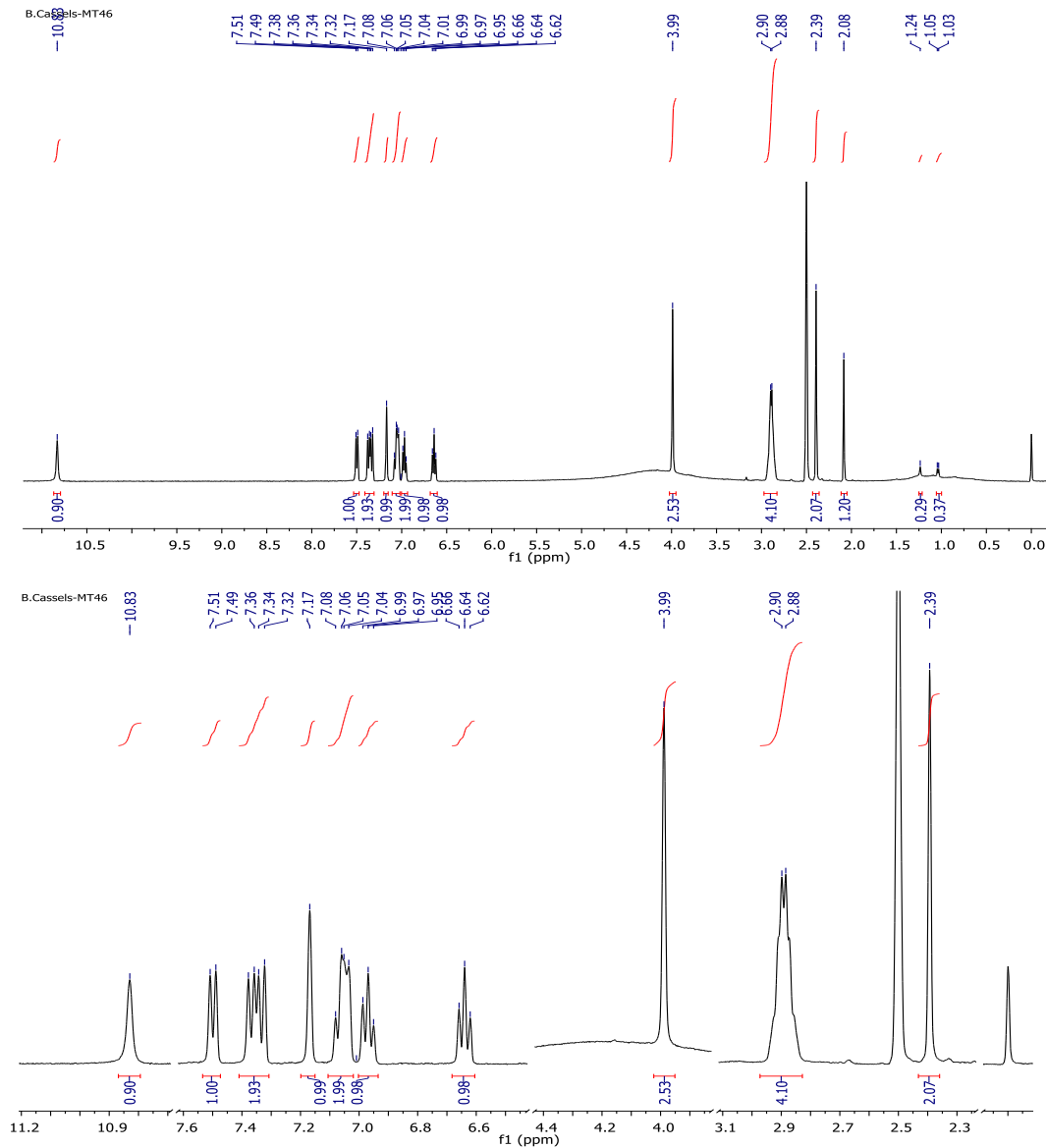


Figura 183: A) Espectro de RMN ^1H de succinato de *N*-(3-bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

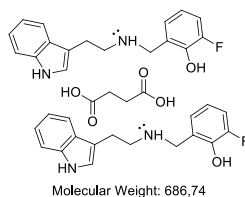


Figura 184: Succinato de *N*-(3-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

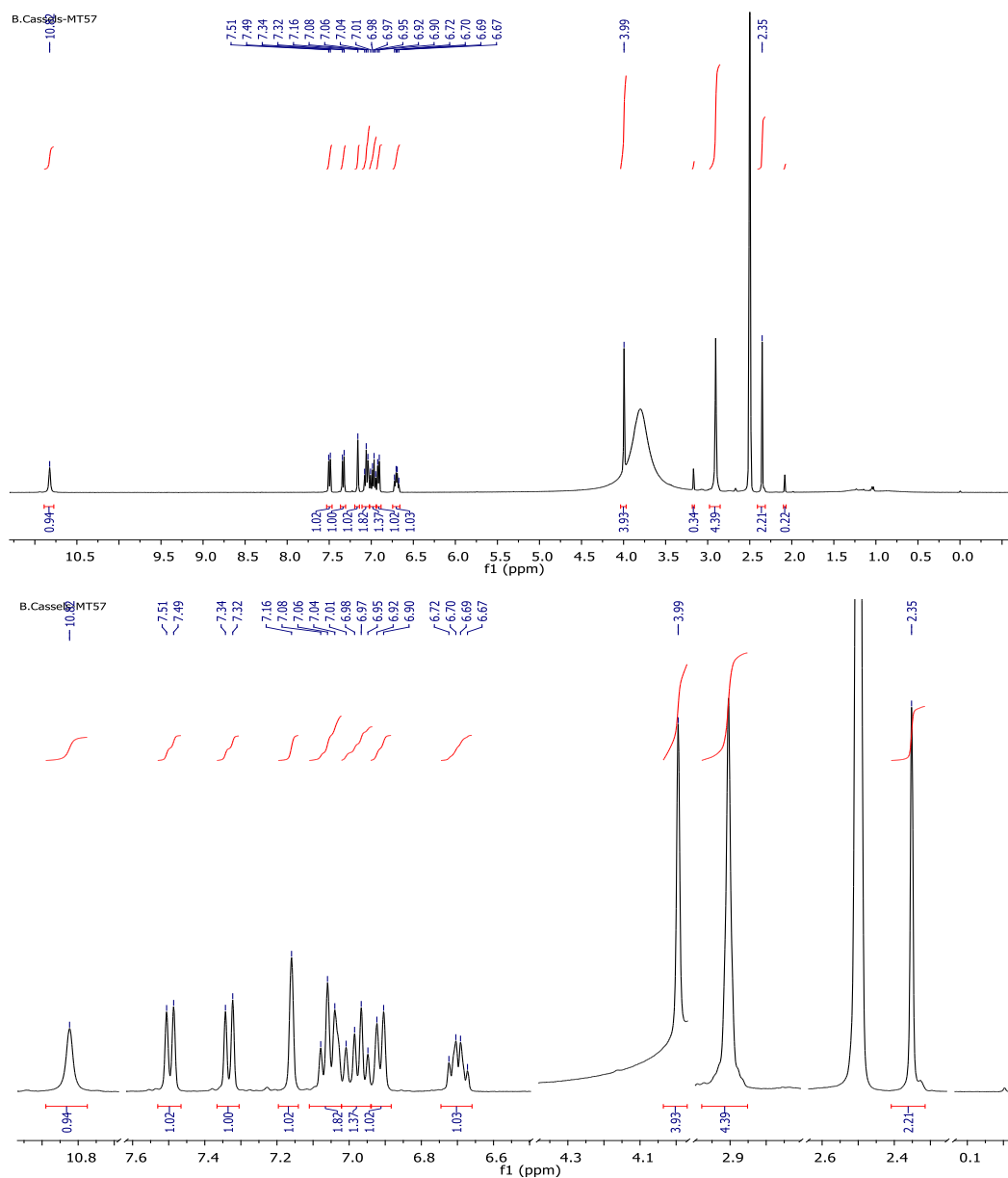


Figura 185: A) Espectro de RMN ^1H de succinato de *N*-(3-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

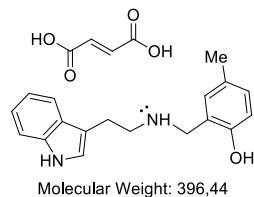


Figura 186: Hemifumarato de *N*-(2-hidroxi-5-metilbencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

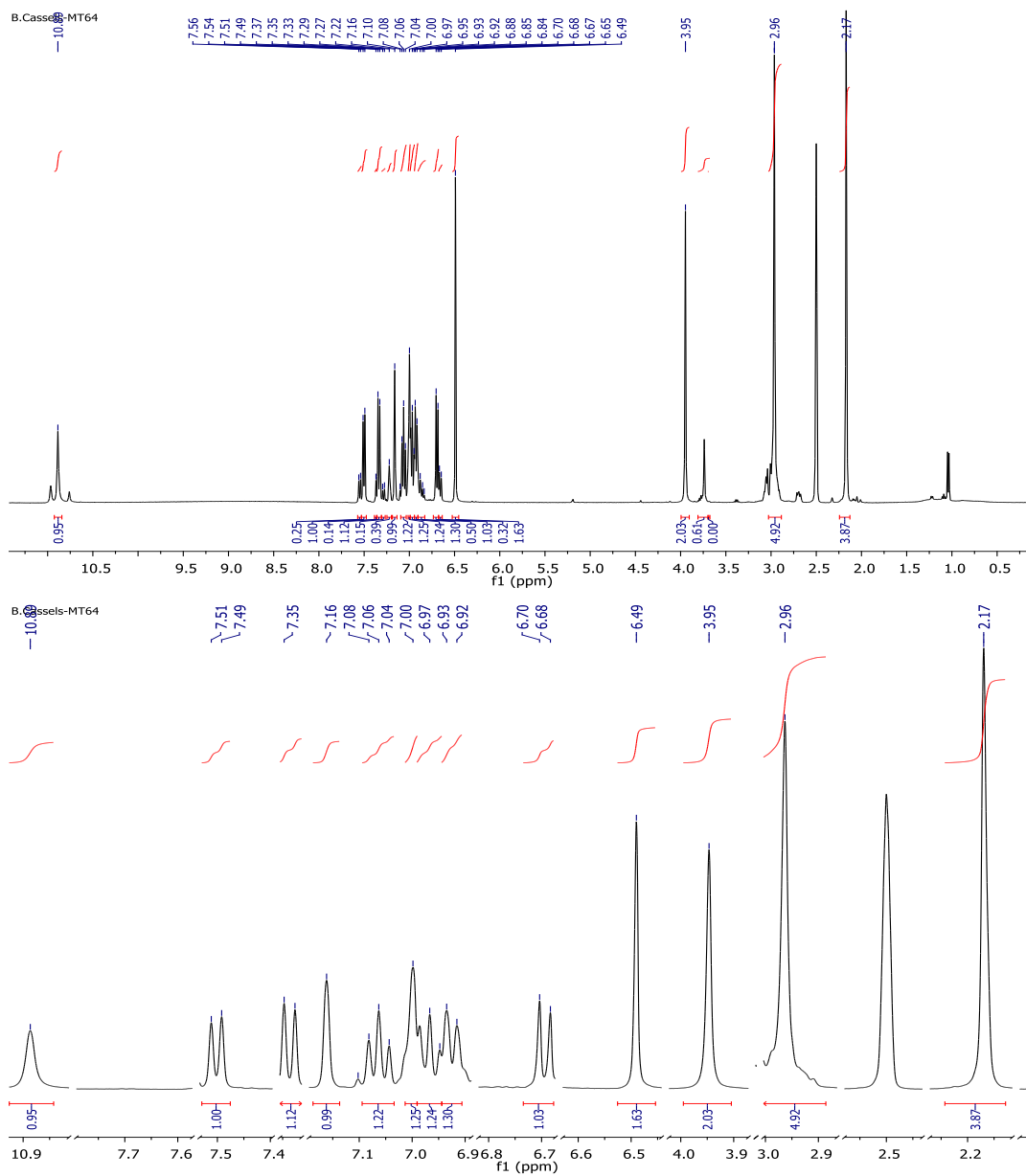


Figura 187: A) Espectro de RMN ^1H de Hemifumarato de *N*-(2-hidroxi-5-metilbencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

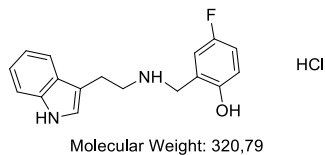
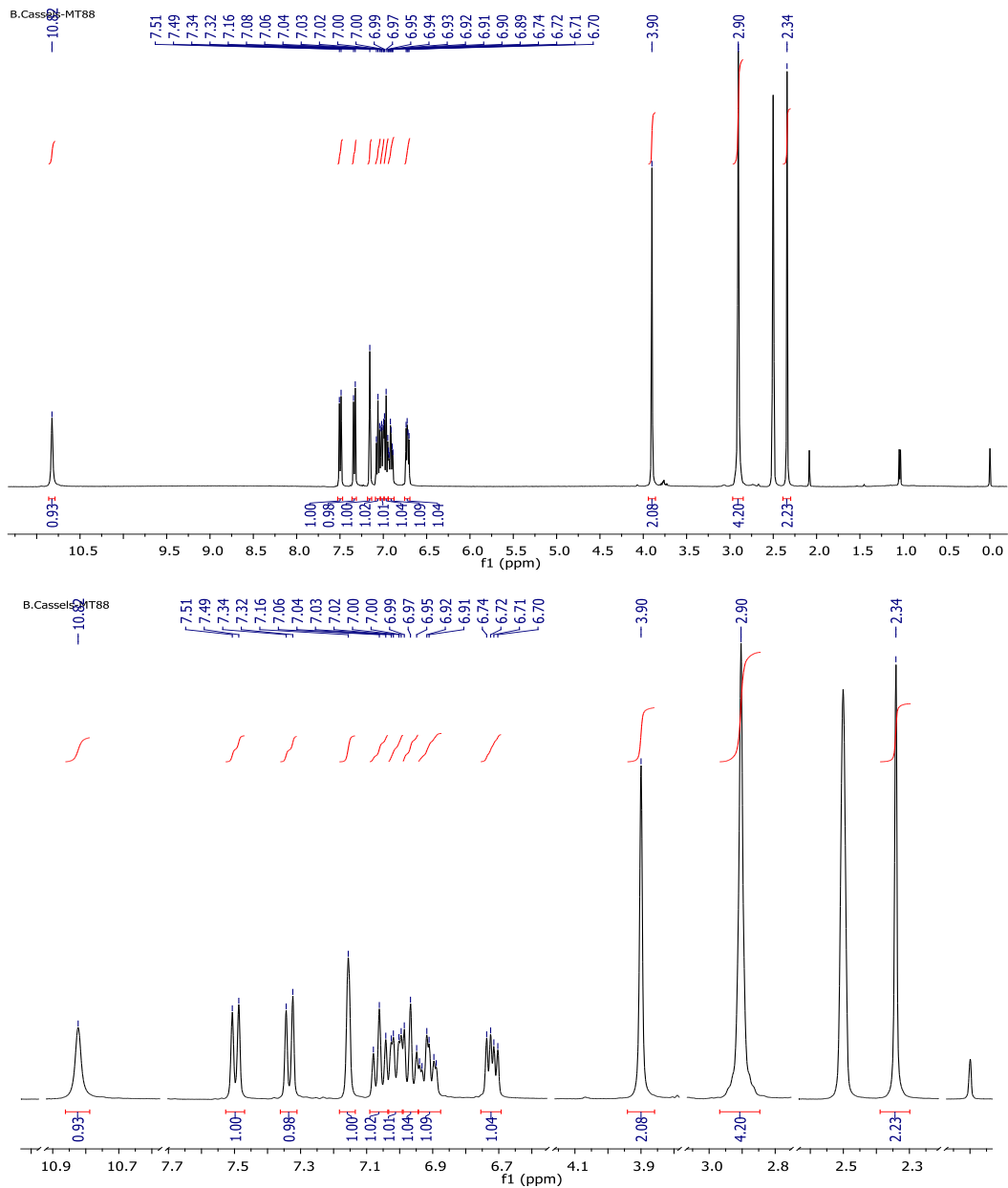


Figura 188: Clorhidrato de *N*-(5-Fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.



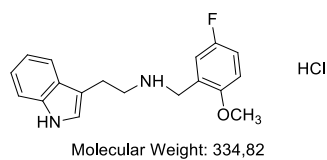


Figura 190: Clorhidrato de *N*-(5-Fluoro-2-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

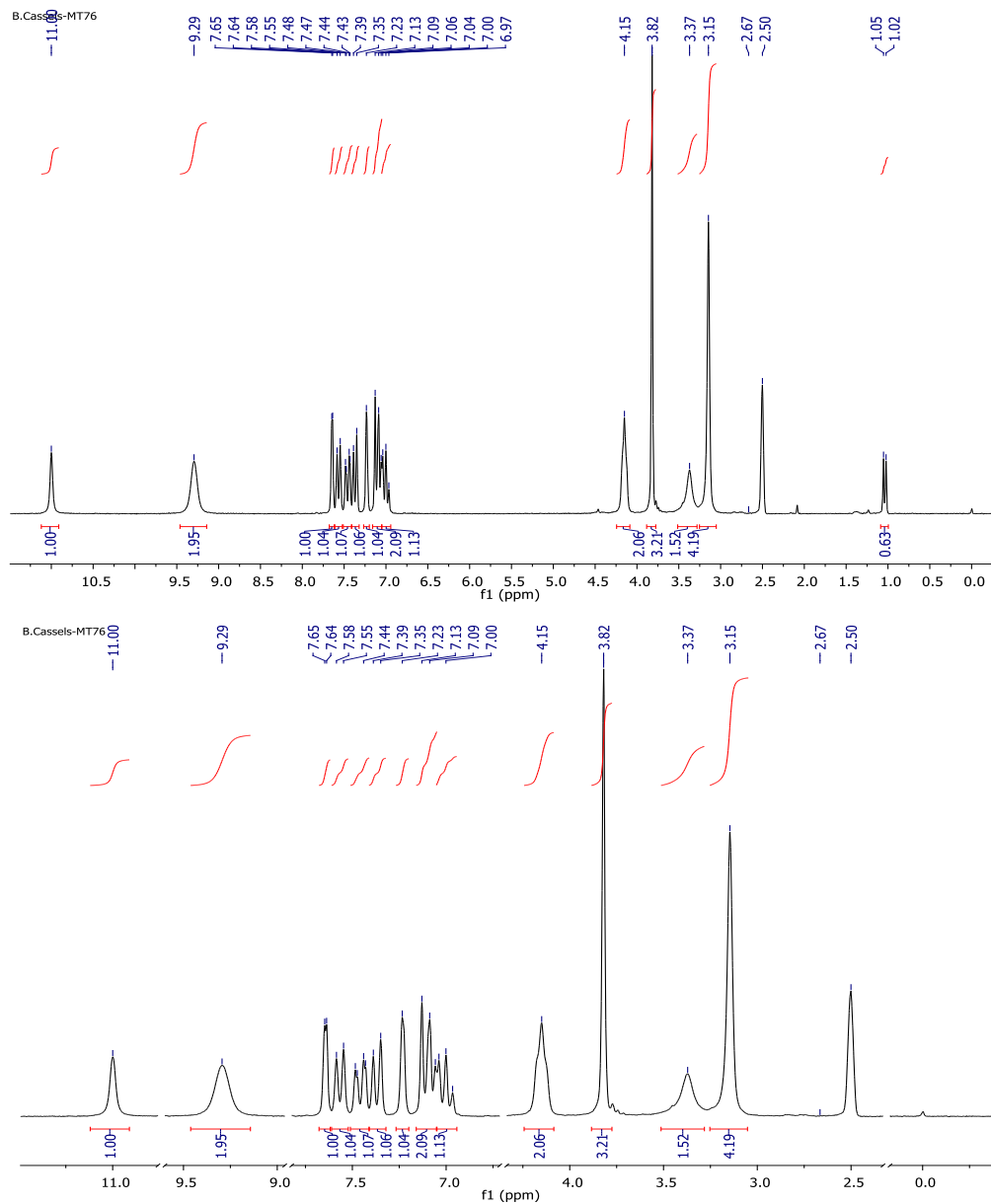


Figura 191: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(5-fluoro-2-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

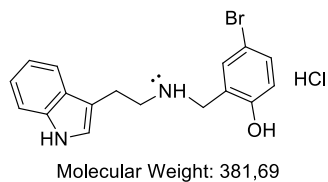


Figura 192: Clorhidrato de *N*-(5-Bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

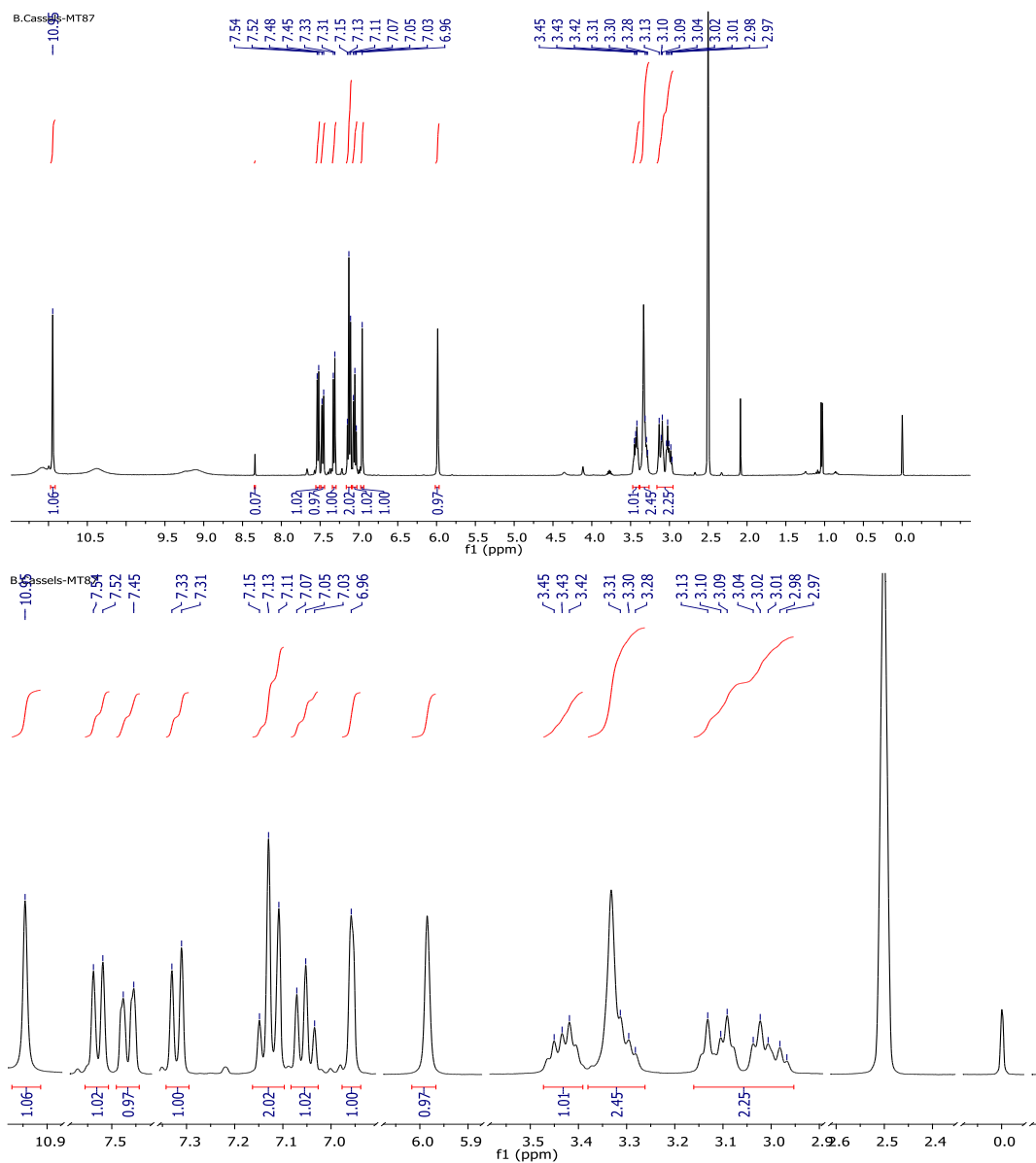


Figura 193: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(5-bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

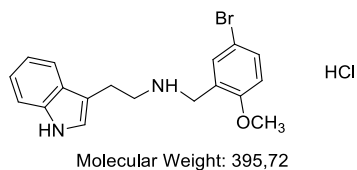


Figura 194: Clorhidrato de *N*-(5-Bromo-2-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

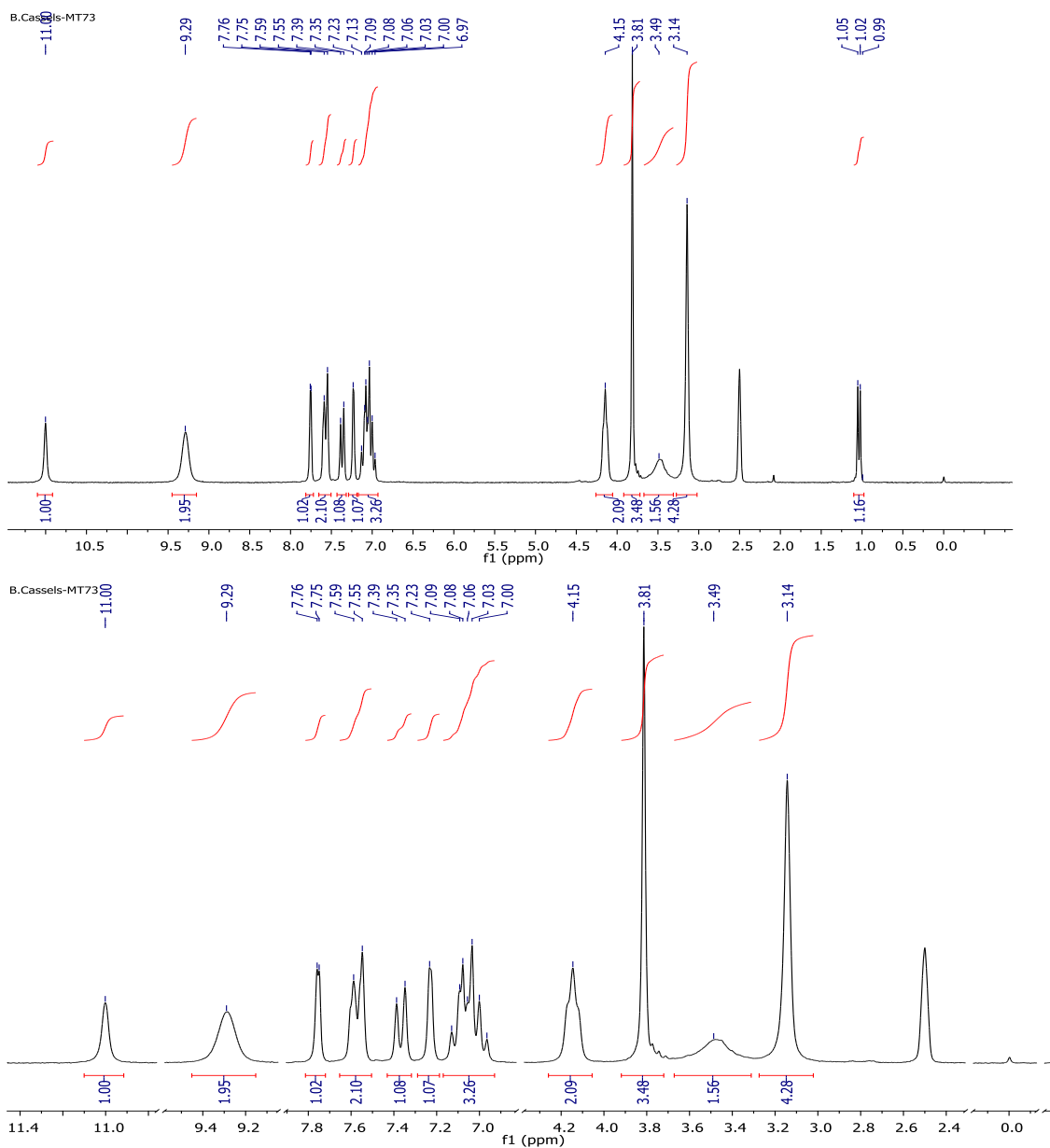


Figura 195: A) Espectro de RMN ¹H de Clorhidrato de *N*-(5-bromo-2-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

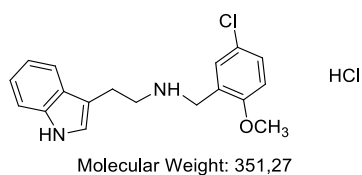


Figura 196: Clorhidrato de *N*-(5-Cloro-2-metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

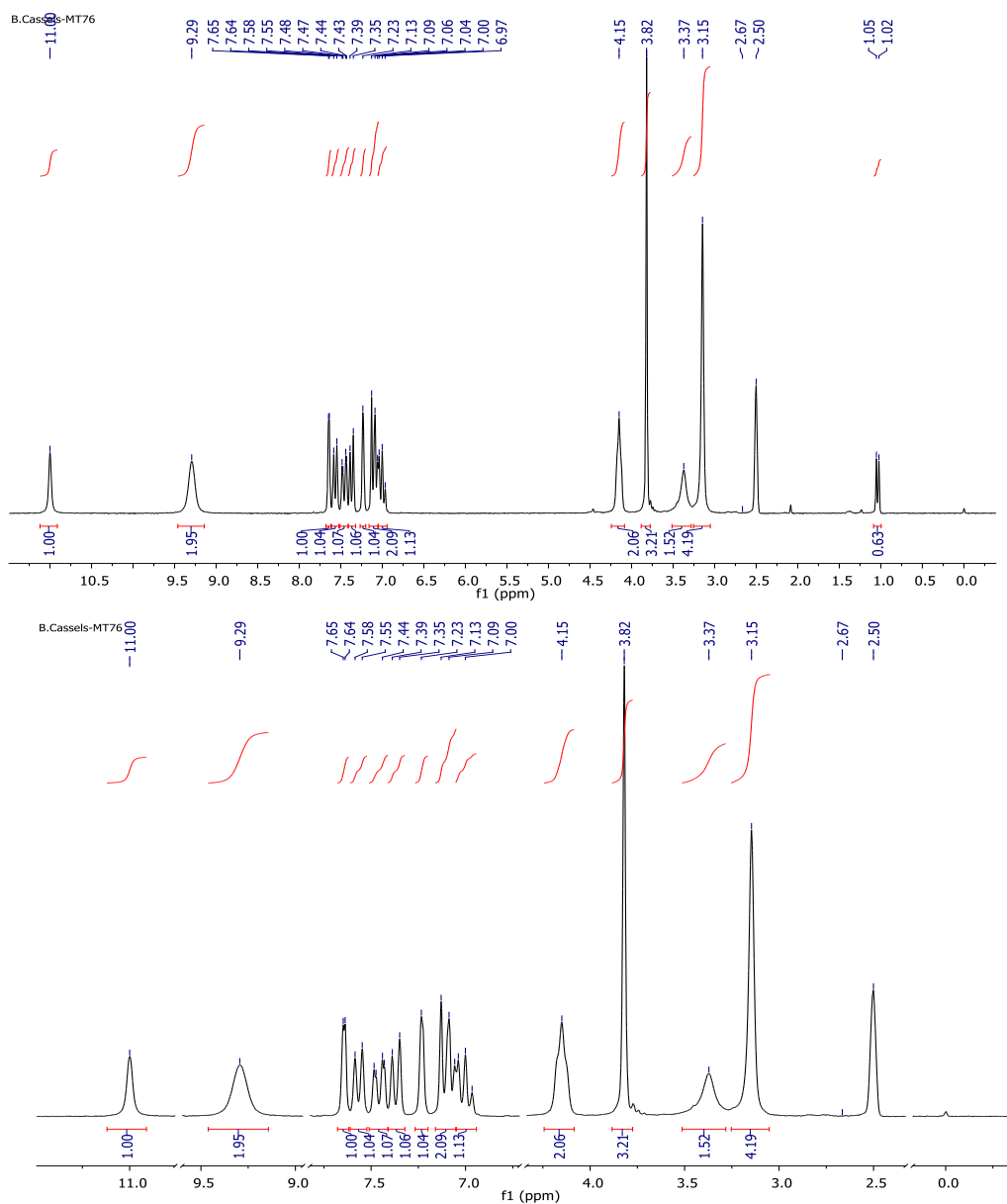


Figura 197: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(5-cloro-2metoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

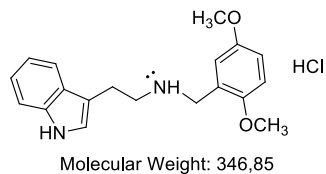


Figura 198: Clorhidrato de *N*-(2,5-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

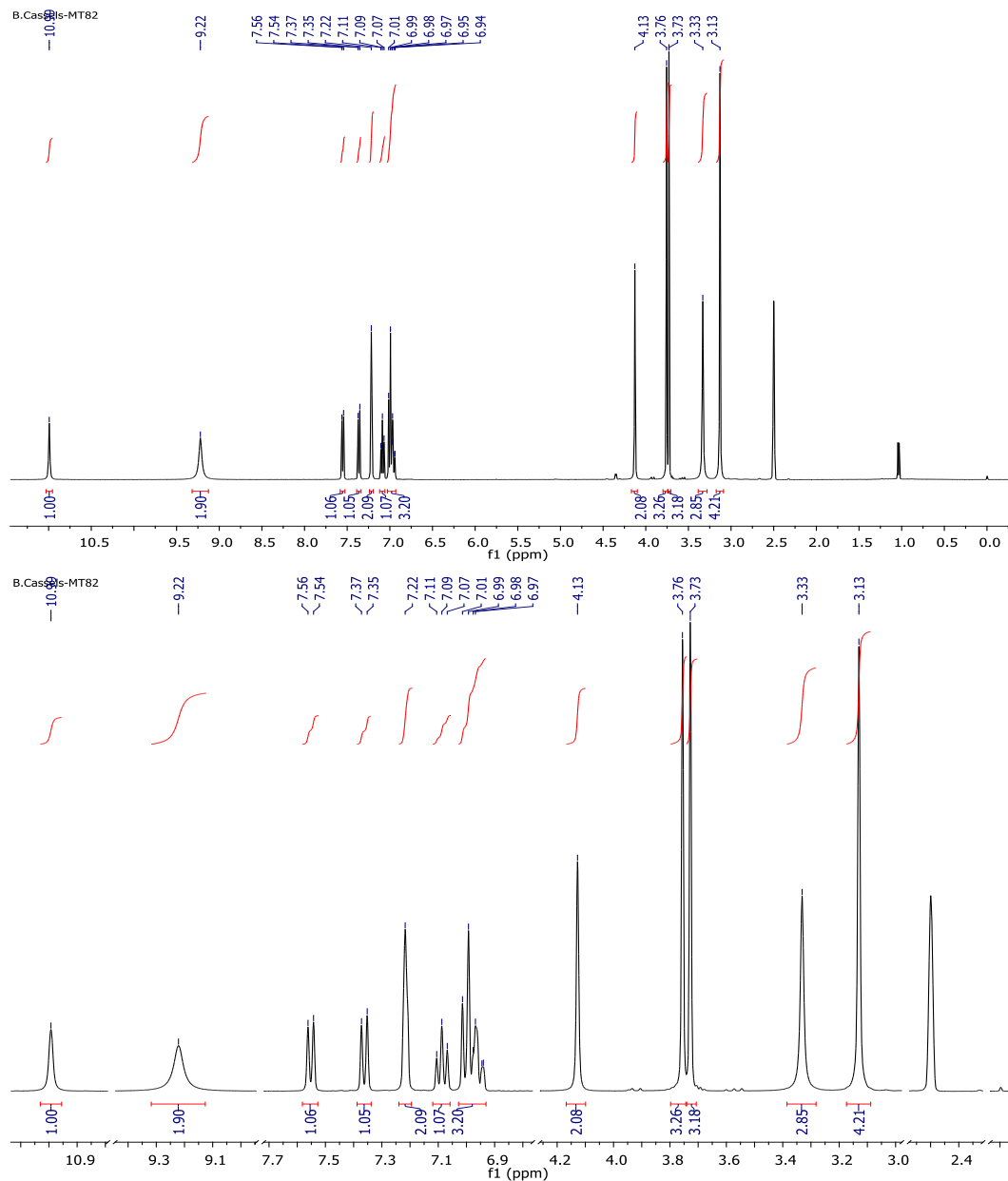


Figura 199: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(2,5-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

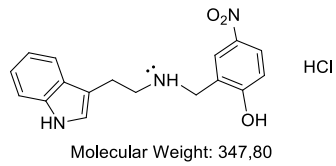


Figura 200: Clorhidrato de *N*-(5-nitro-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

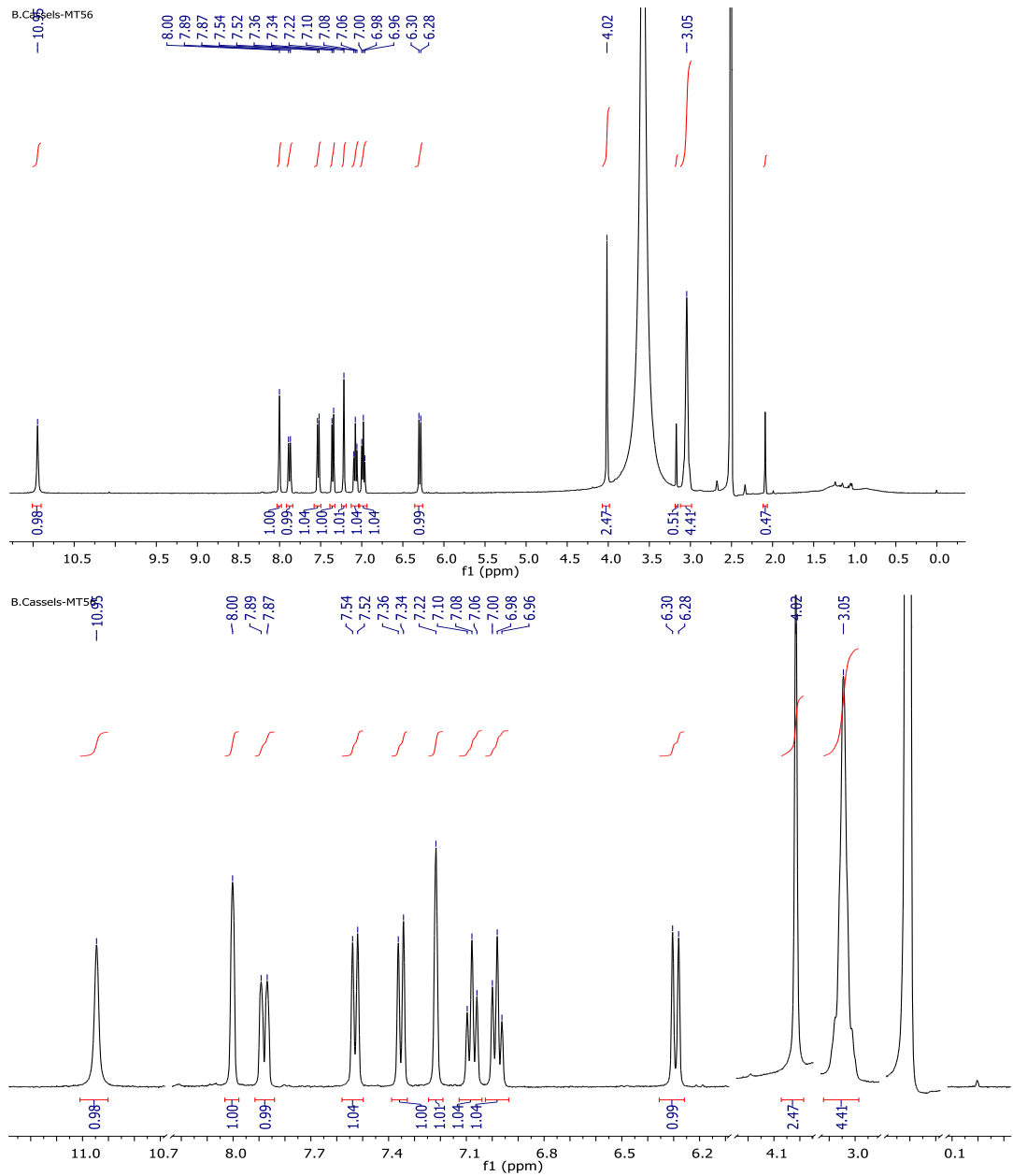


Figura 201: A) Espectro de RMN ¹H de Clorhidrato de *N*-(5-nitro-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

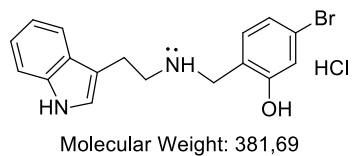


Figura 202: Clorhidrato de *N*-(4-bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

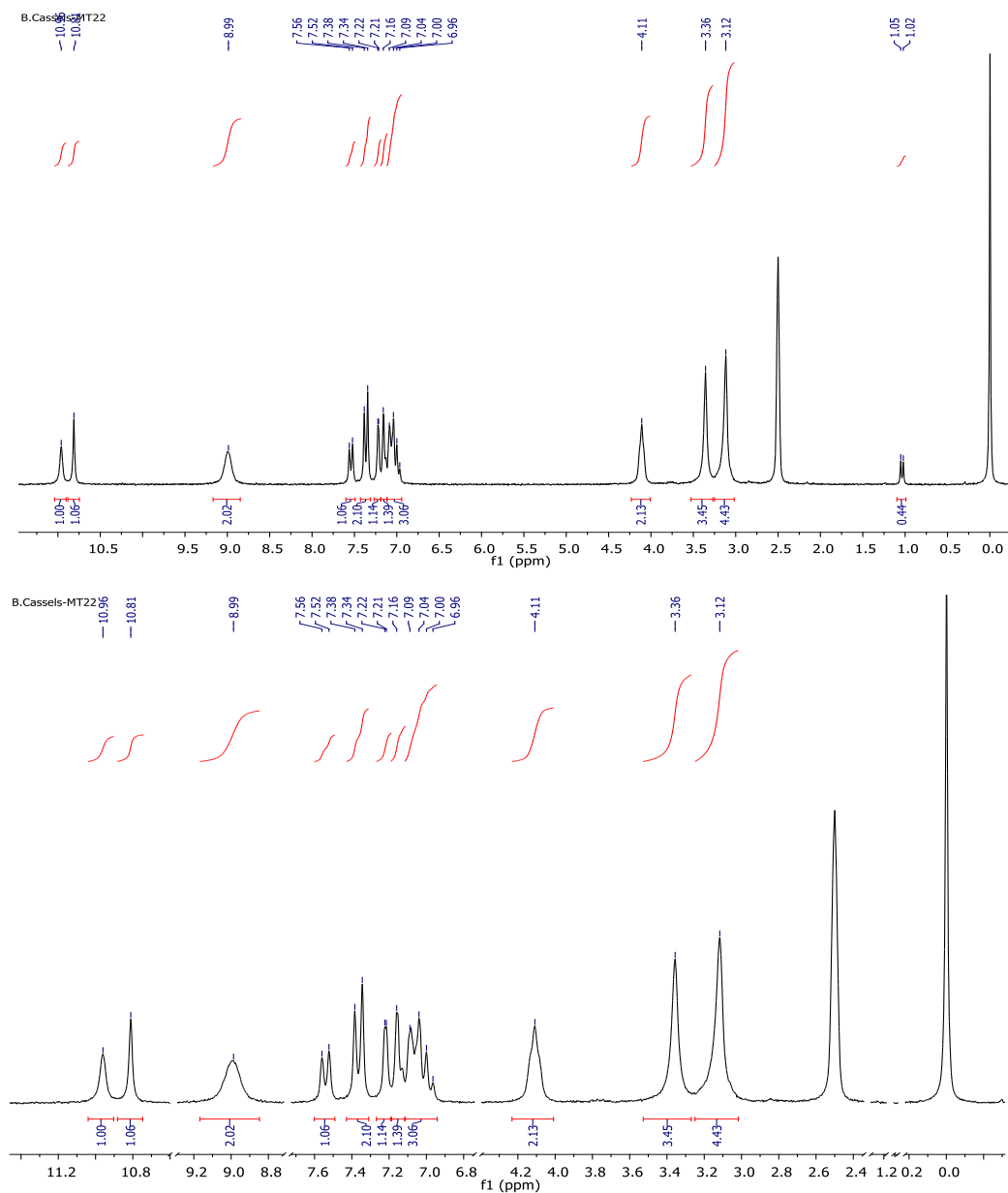


Figura 203: A) Espectro de RMN ¹H de Clorhidrato de *N*-(4-bromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

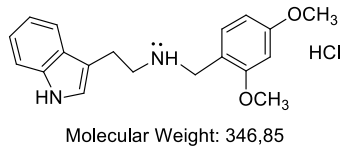


Figura 204: Clorhidrato de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

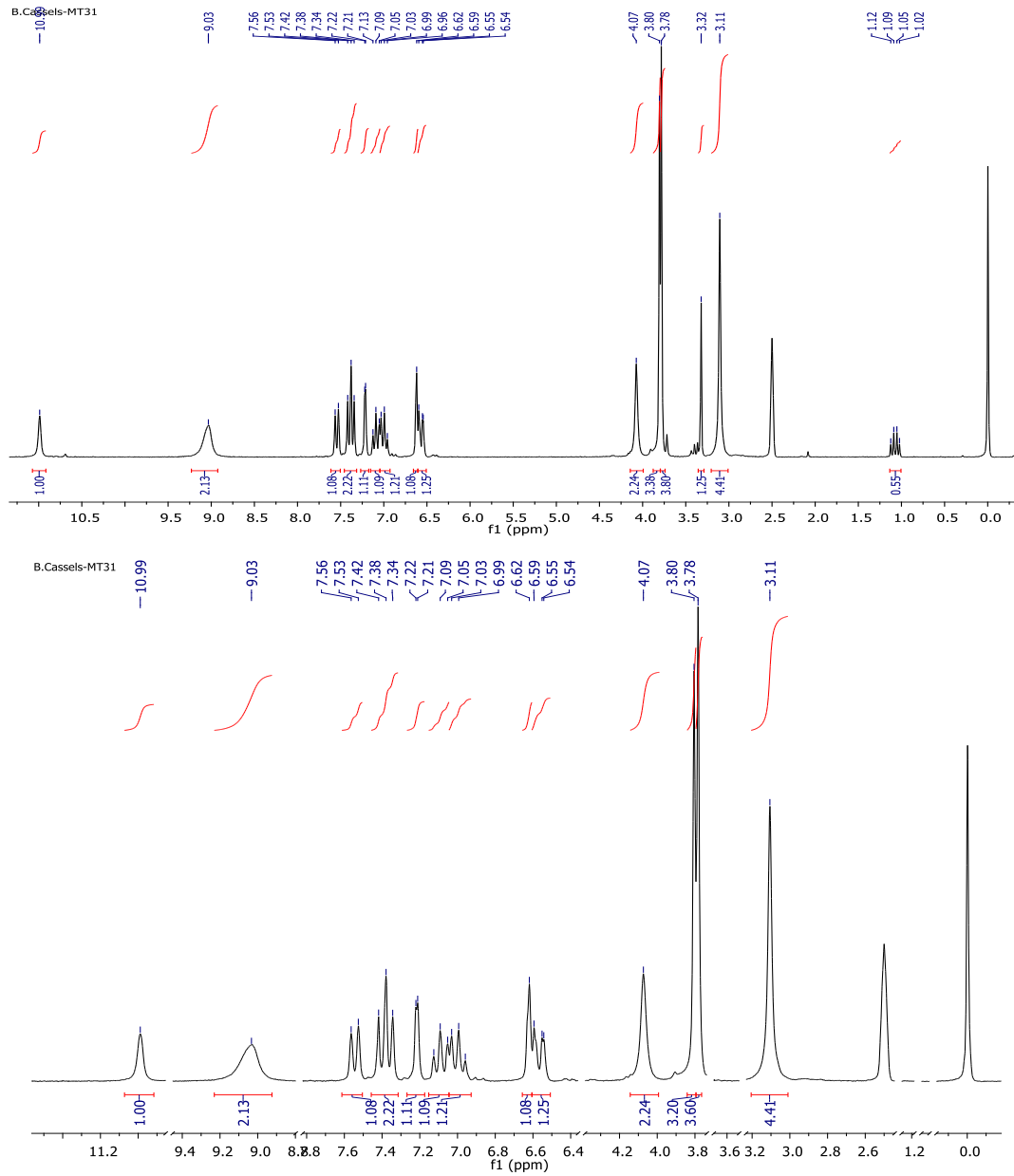


Figura 205: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

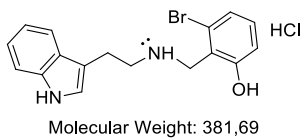


Figura 206: Clorhidrato de *N*-(6-bromo-2-hidroxi-bencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

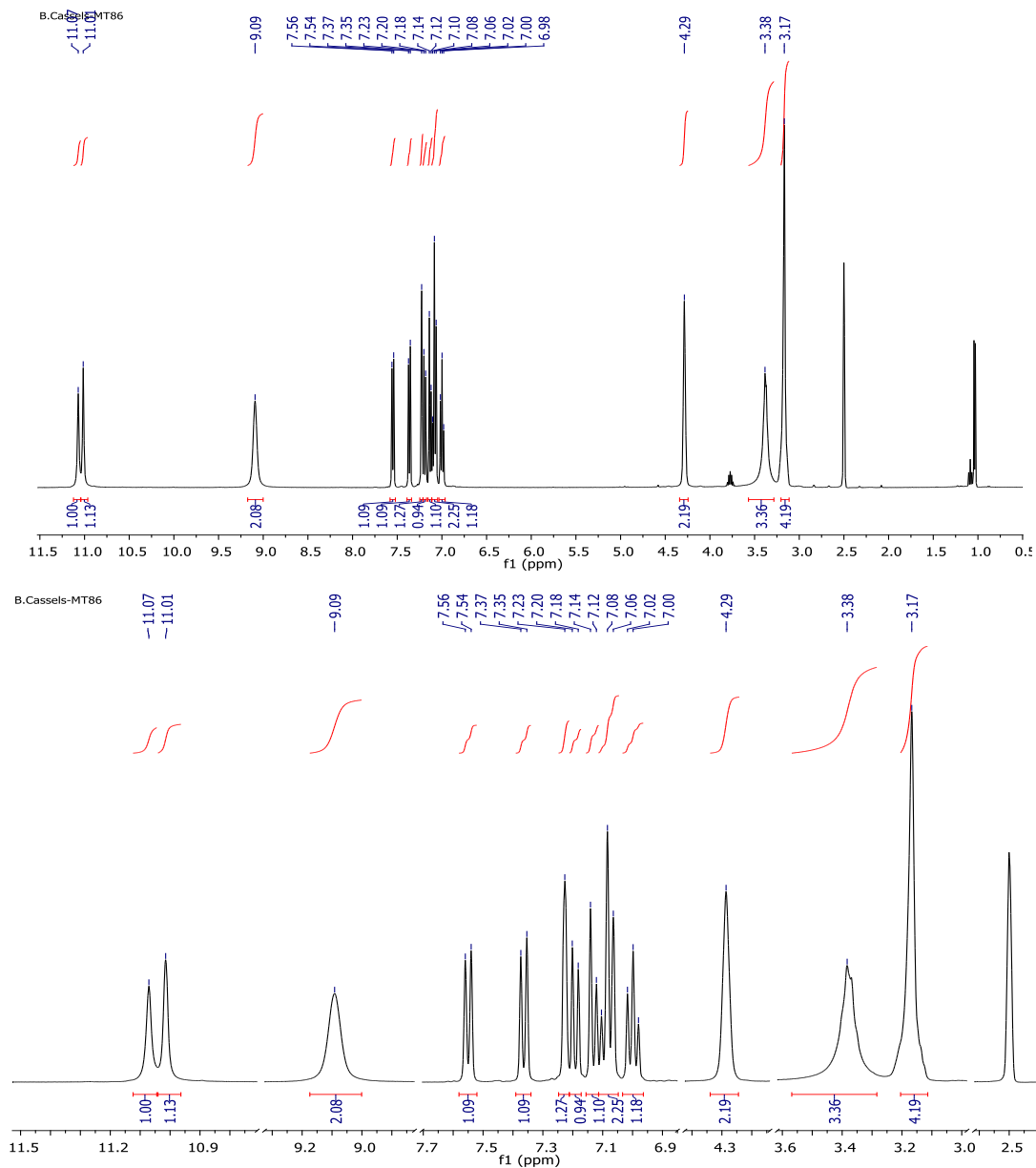


Figura 207: A) Espectro de RMN ¹H de Clorhidrato de *N*-(6-bromo-2-hidroxi-bencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

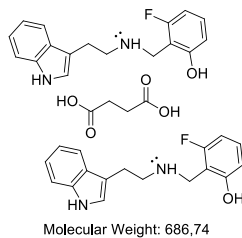


Figura 208: Succinato de *N*-(6-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

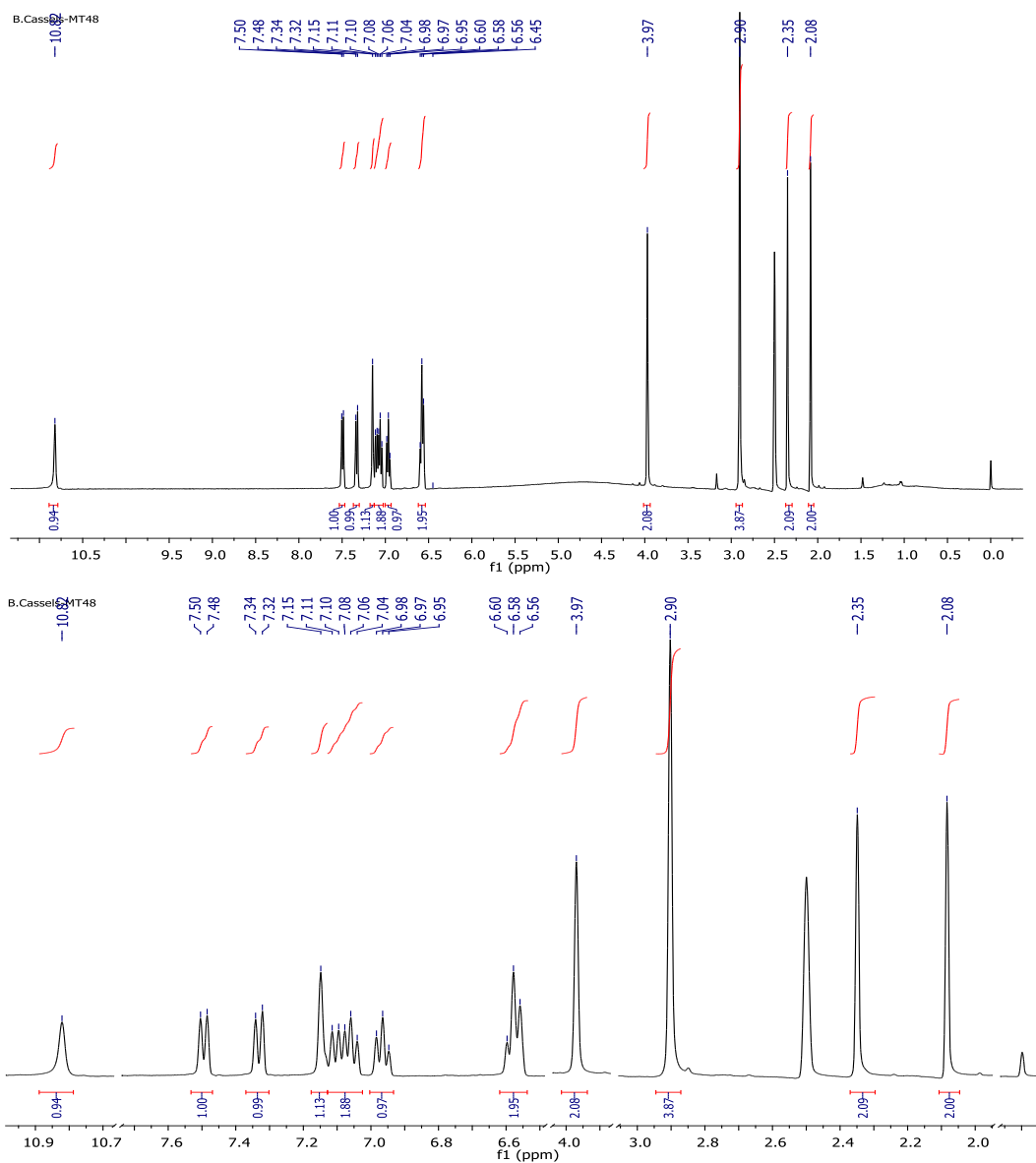


Figura 209: A) Espectro de RMN ^1H de Succinato de *N*-(6-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

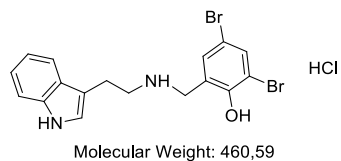


Figura 210: Clorhidrato de *N*-(3,5-dibromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

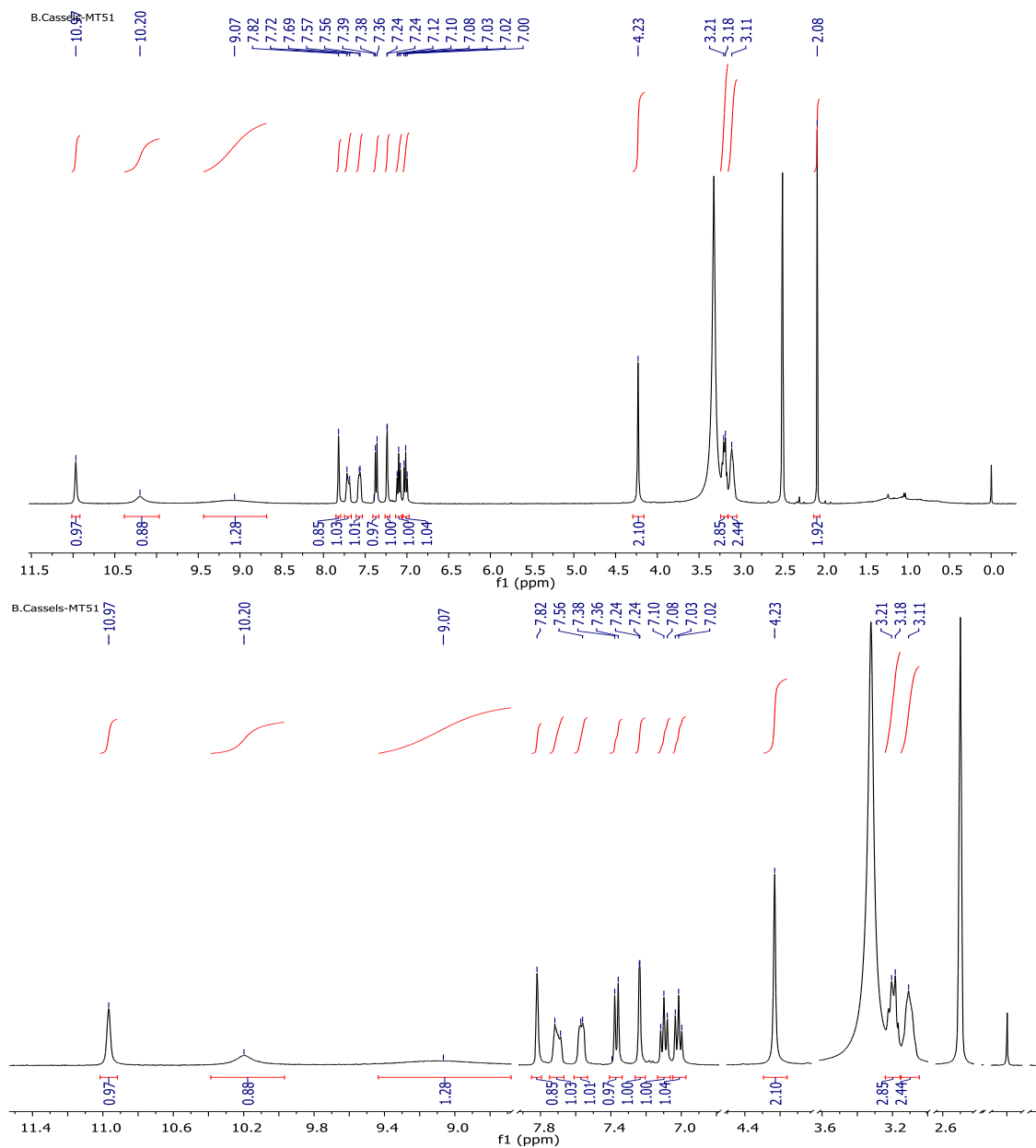


Figura 211: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(3,5-dibromo-2-hidroxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

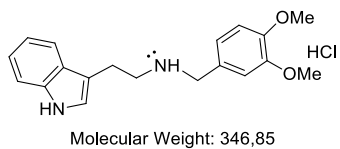


Figura 212: Clorhidrato de *N*-(3,4-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina.

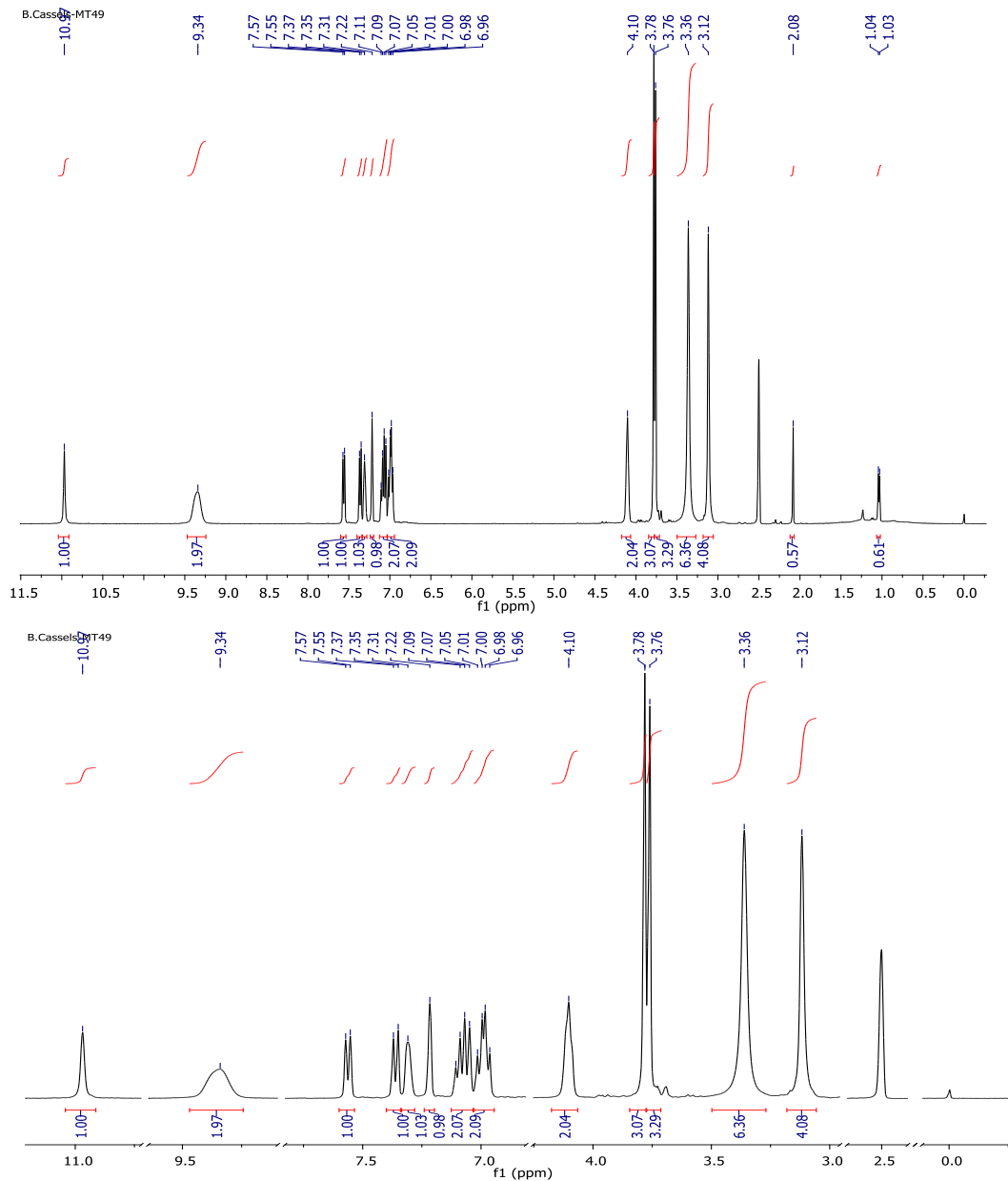


Figura 213: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(3,4-dimetoxibencil)-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

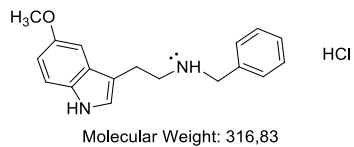


Figura 214: Clorhidrato de *N*-(bencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina.

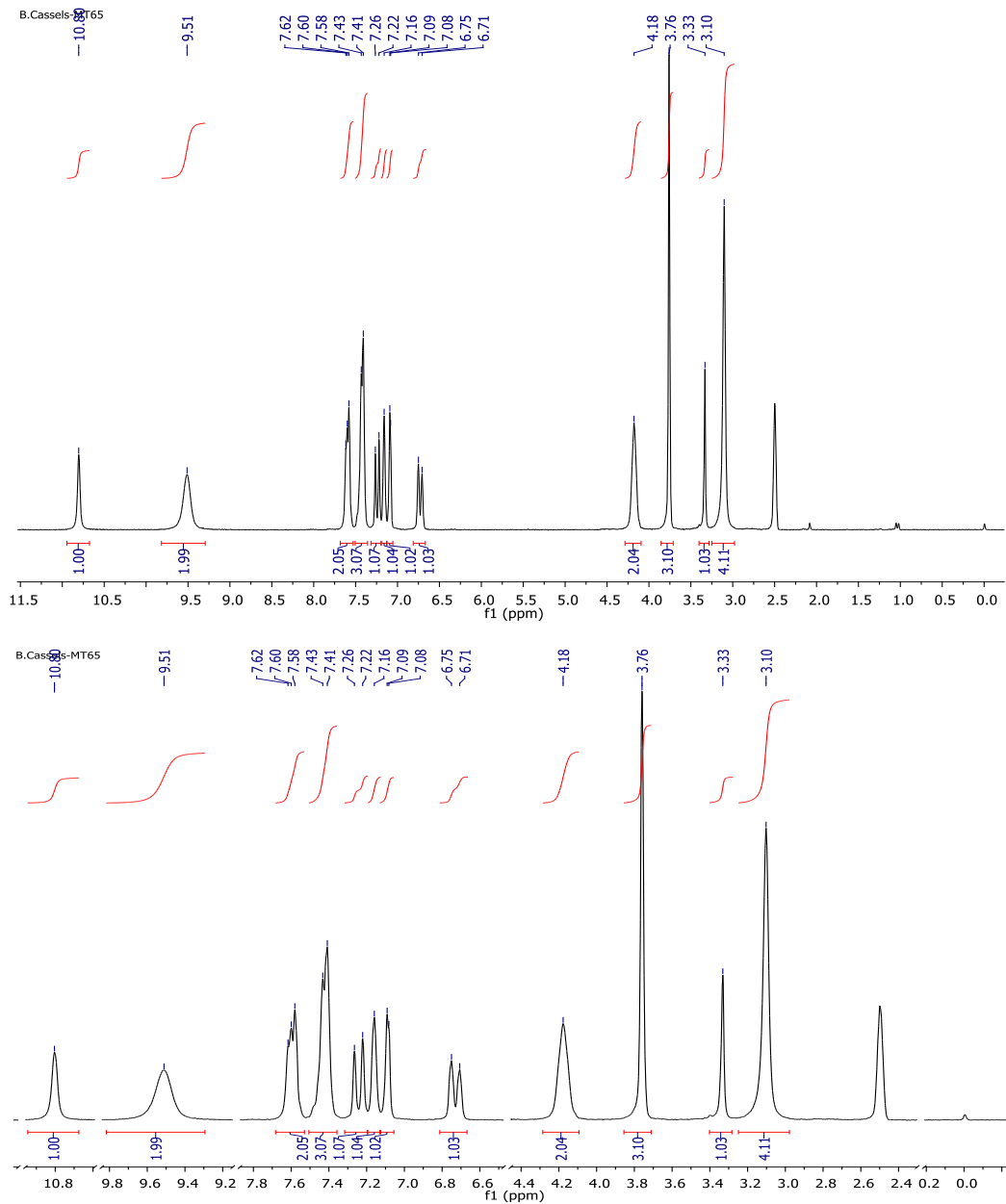


Figura 215: A) Espectro de RMN ¹H de Clorhidrato de *N*-(bencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

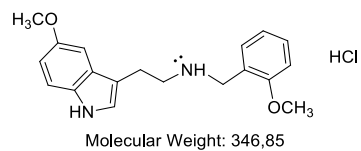


Figura 216: Clorhidrato de *N*-(2-metoxibencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina.

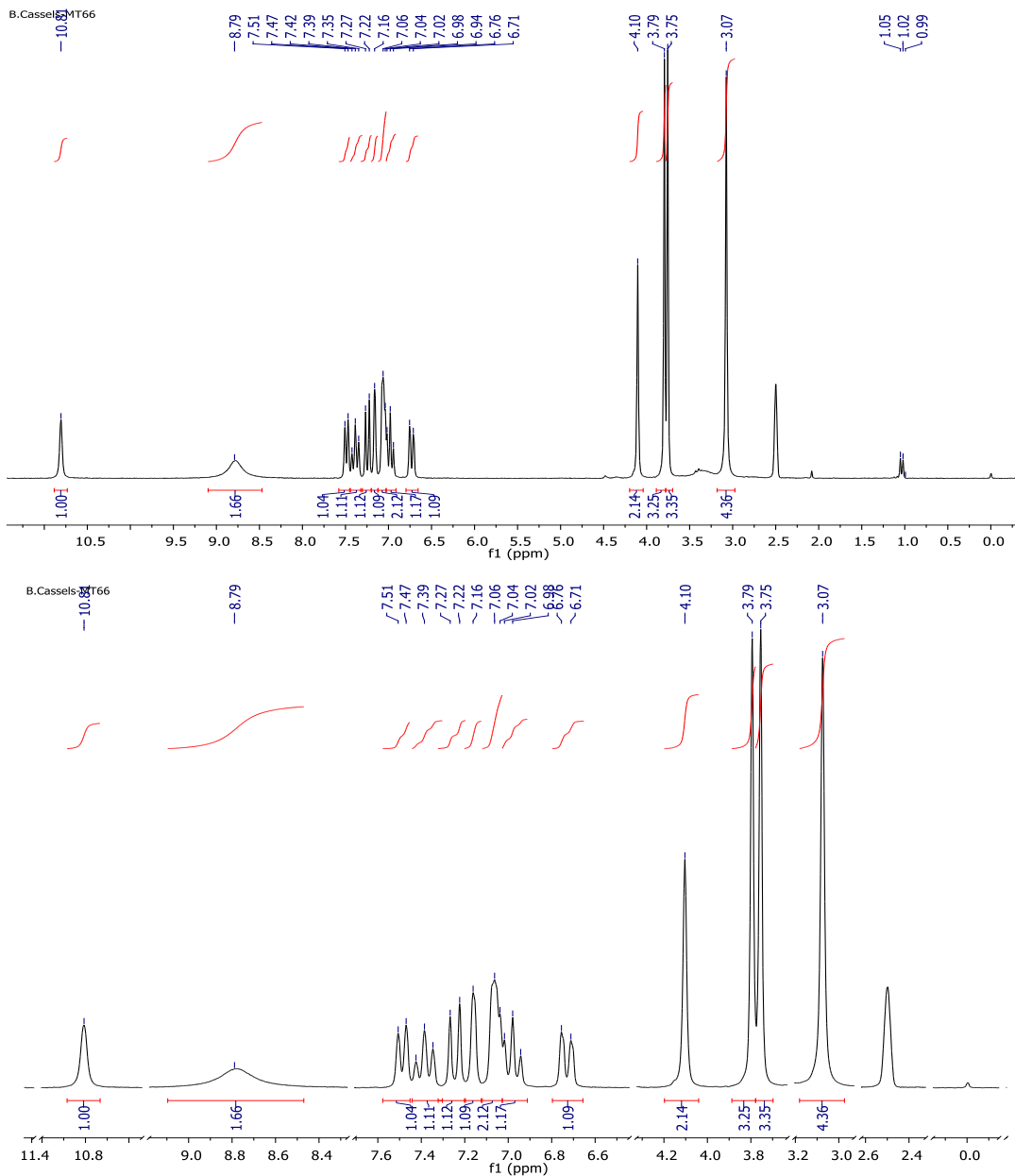


Figura 217: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(2-metoxibencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

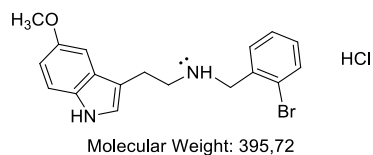


Figura 218: Clorhidrato de *N*-(2-bromobencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina.

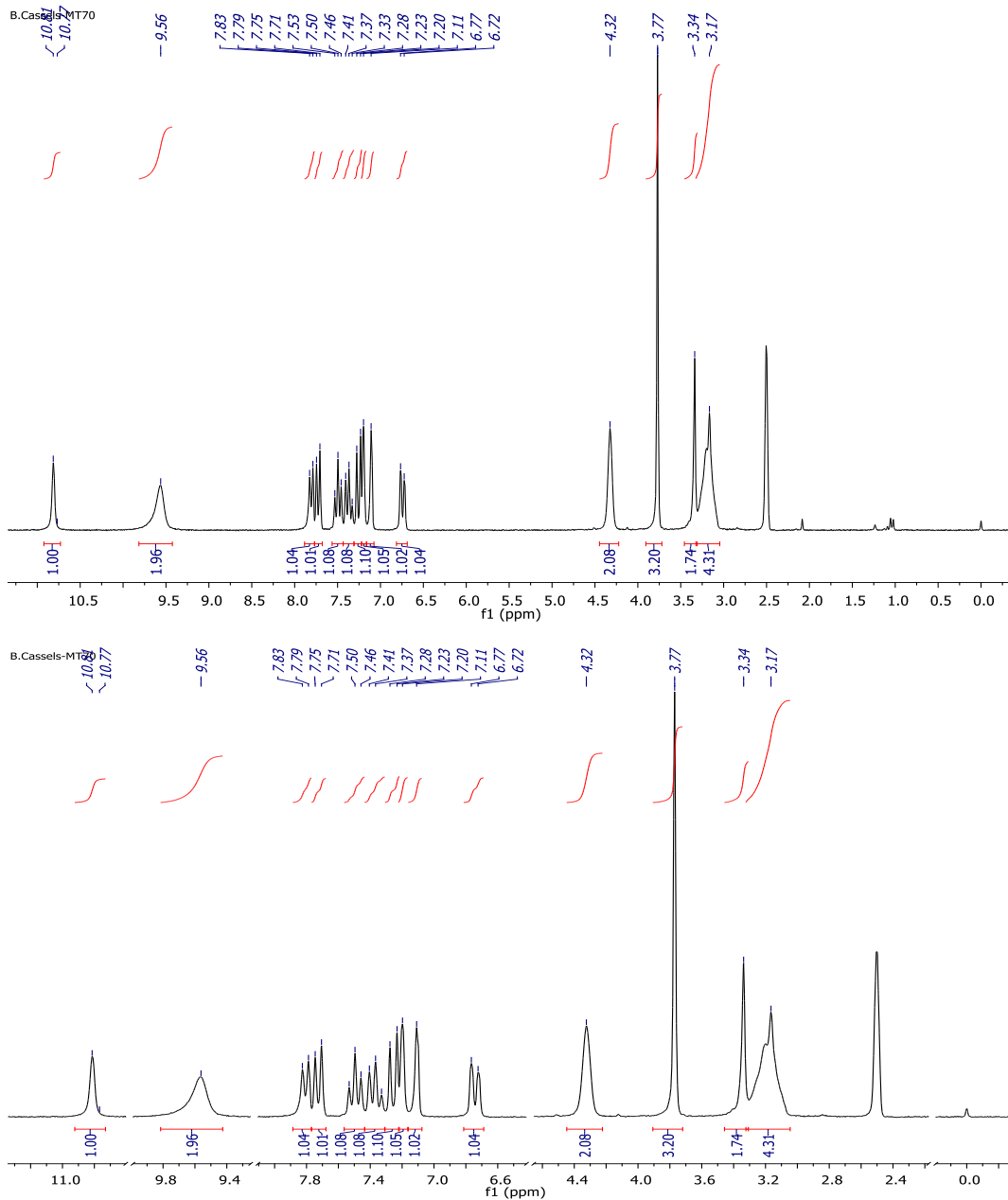


Figura 219: A) Espectro de RMN ¹H de Clorhidrato de *N*-(2-bromobencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO-*d*₆, 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

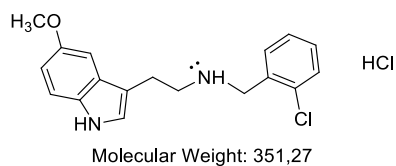


Figura 220: Clorhidrato de *N*-(2-clorobencil)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina.

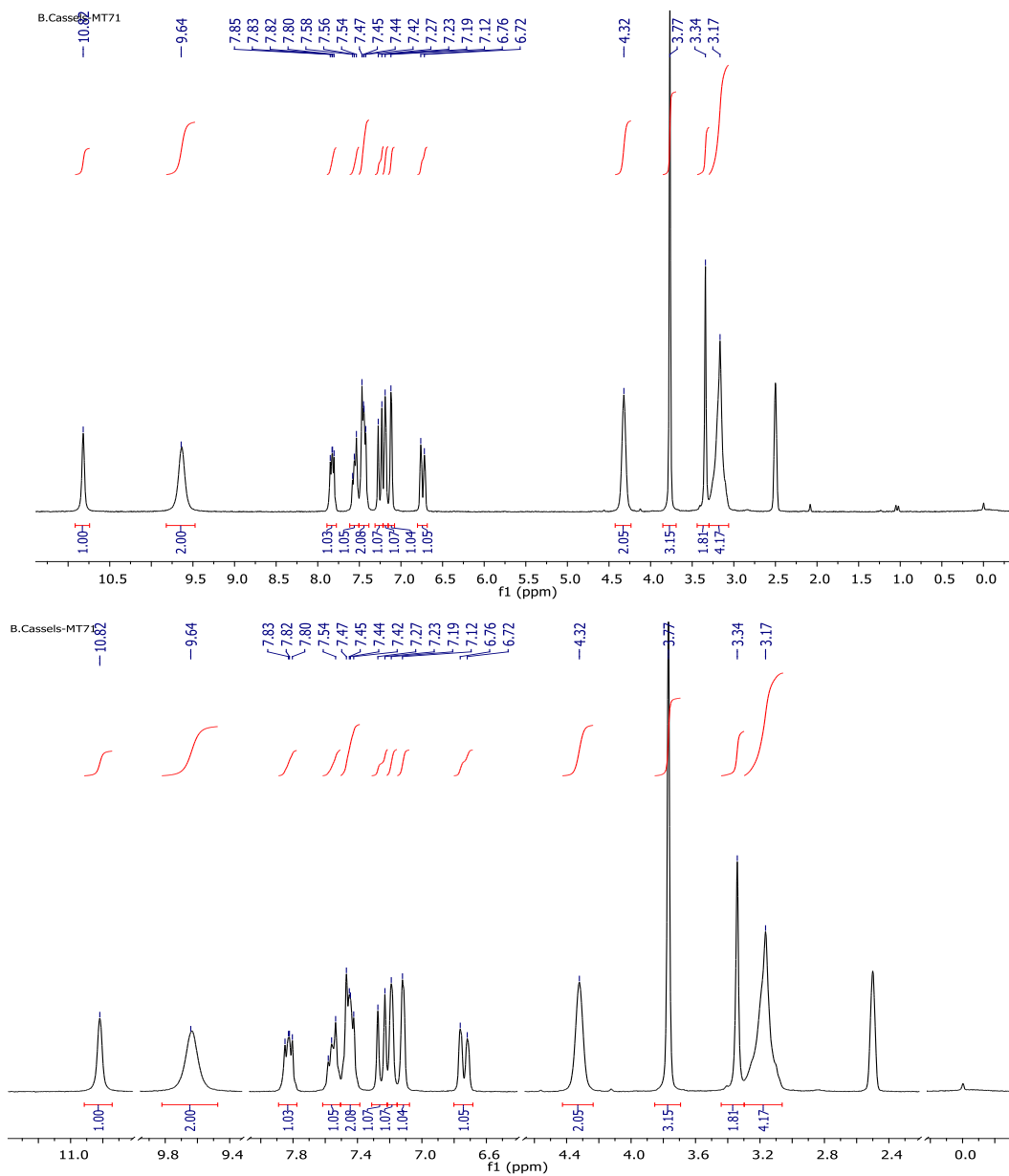


Figura 221: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(2-clorobencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

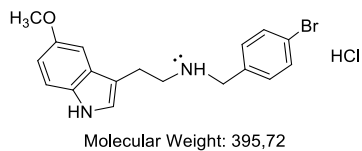


Figura 222: Clorhidrato de *N*-(4-bromobencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina.

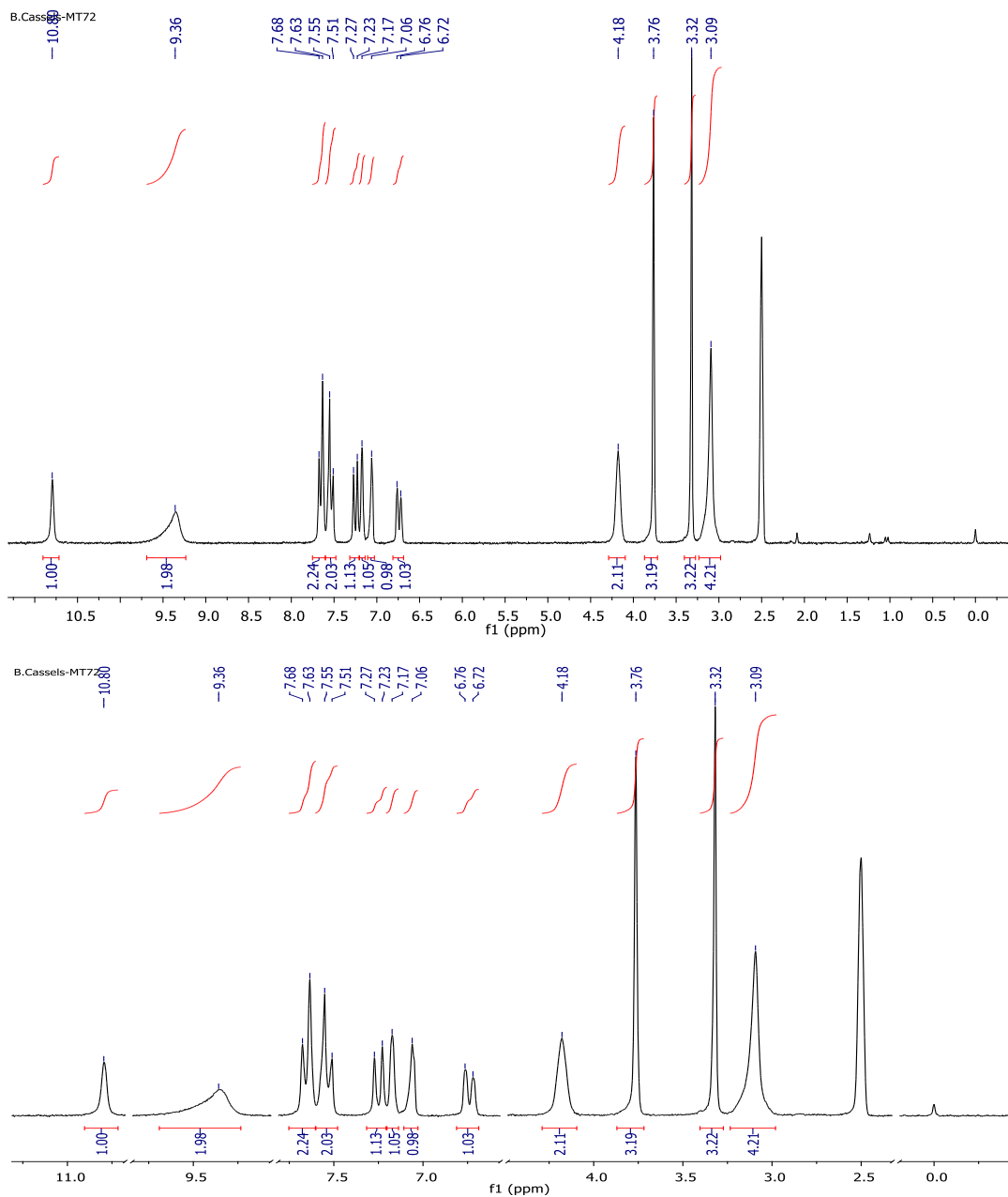


Figura 223: A) Espectro de RMN ^1H de Clorhidrato de *N*-(4-Bromobencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

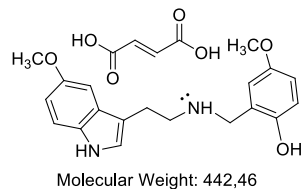


Figura 224: Hemifumarato de *N*-(2-hidroxi-5-metoxibencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina.

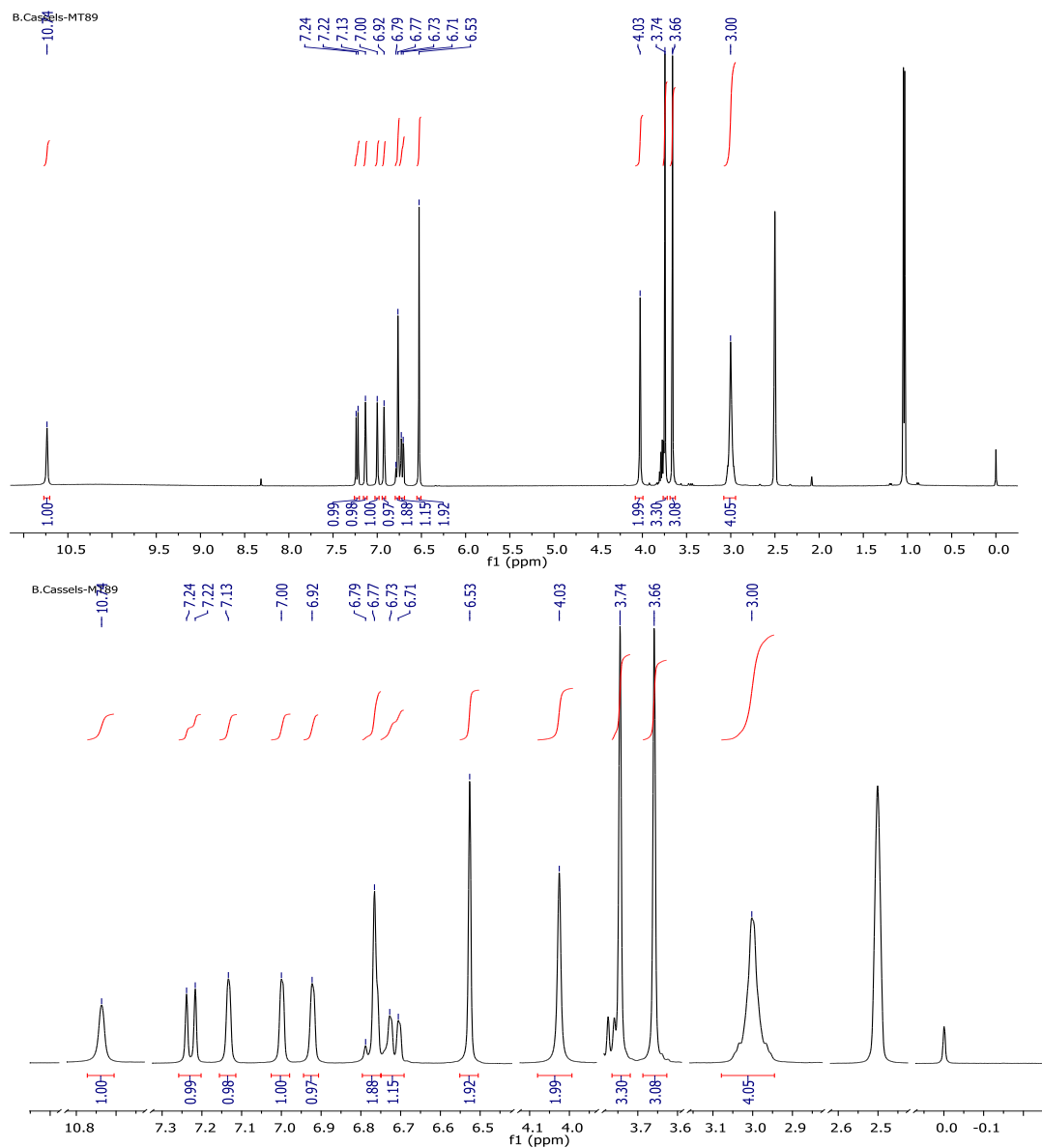


Figura 225: A) Espectro de RMN ^1H de Hemifumarato de *N*-(2-hidroxi-5-metoxibencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

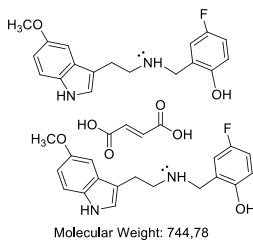


Figura 226: Fumarato de *N*-(5-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina.

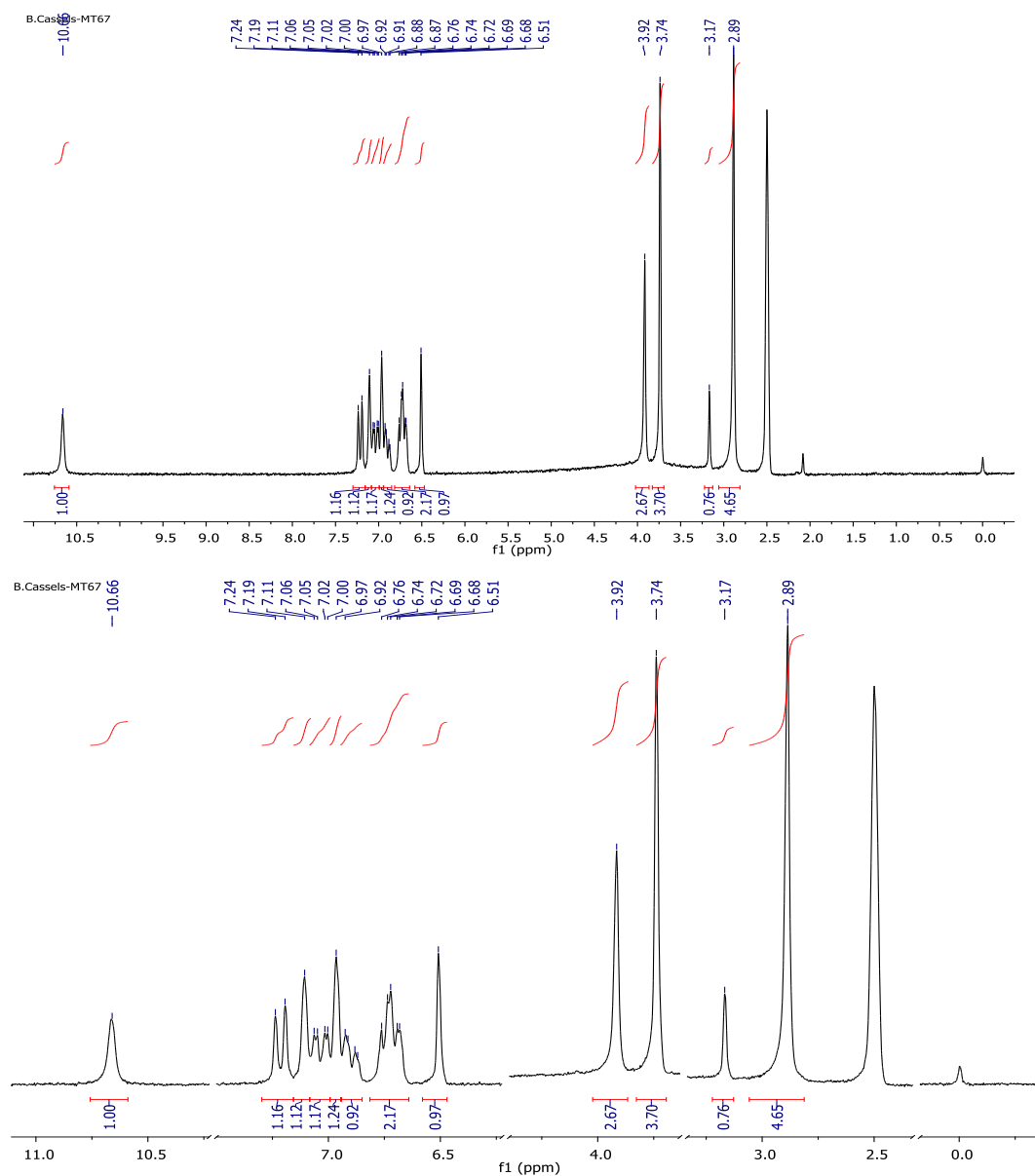


Figura 227: A) Espectro de RMN ^1H de Fumarato de *N*-(5-fluoro-2-hidroxibencil)-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]amina. (DMSO- d_6 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

Aldehídos sintetizados.

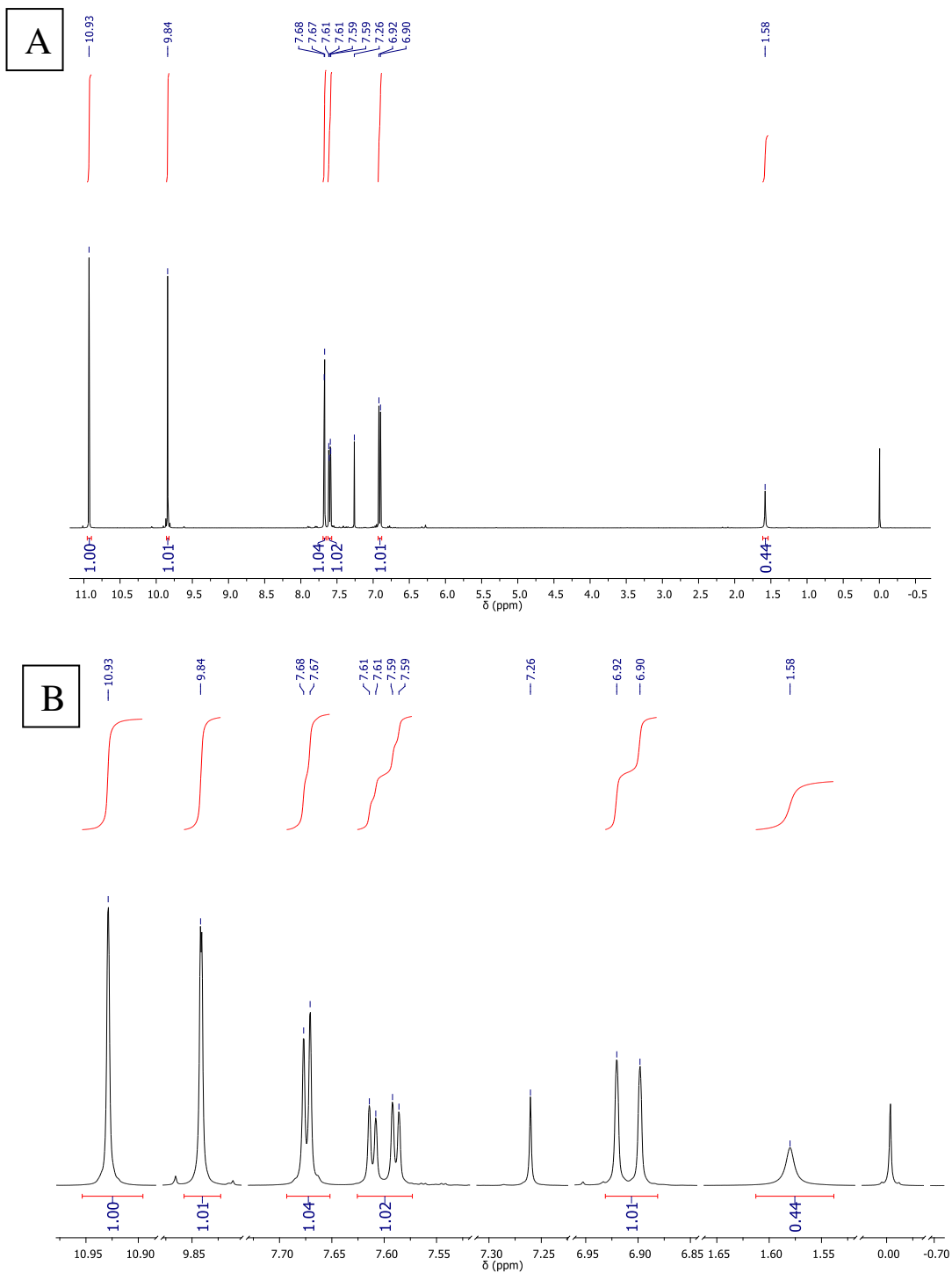


Figura 228: A) Espectro de RMN ^1H del 5-bromo-2-hidroxibenzaldehido (CDCl_3 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

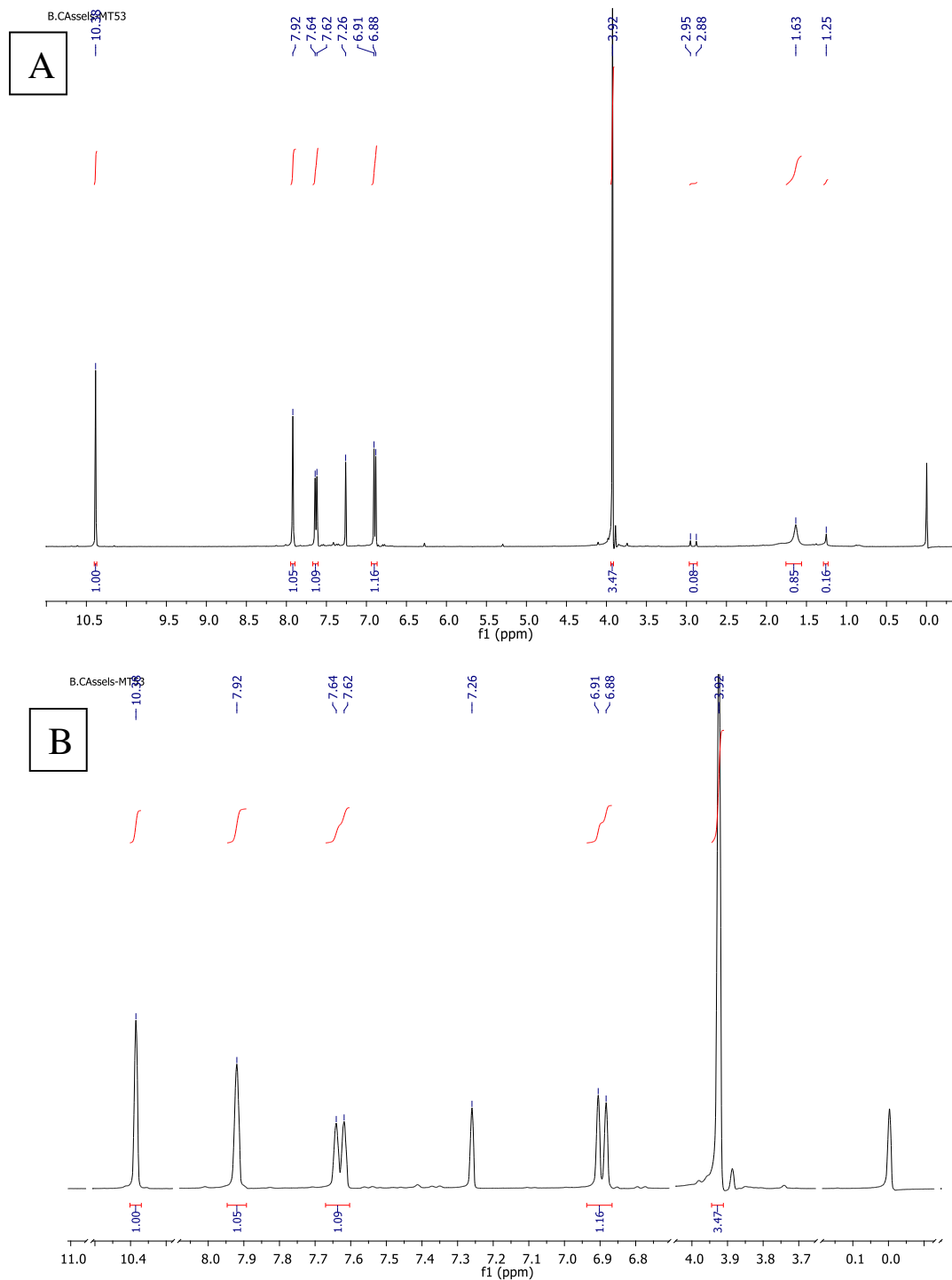


Figura 229: A) Espectro de RMN ^1H del 5-bromo-2-metoxibenzaldehido (CDCl_3 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

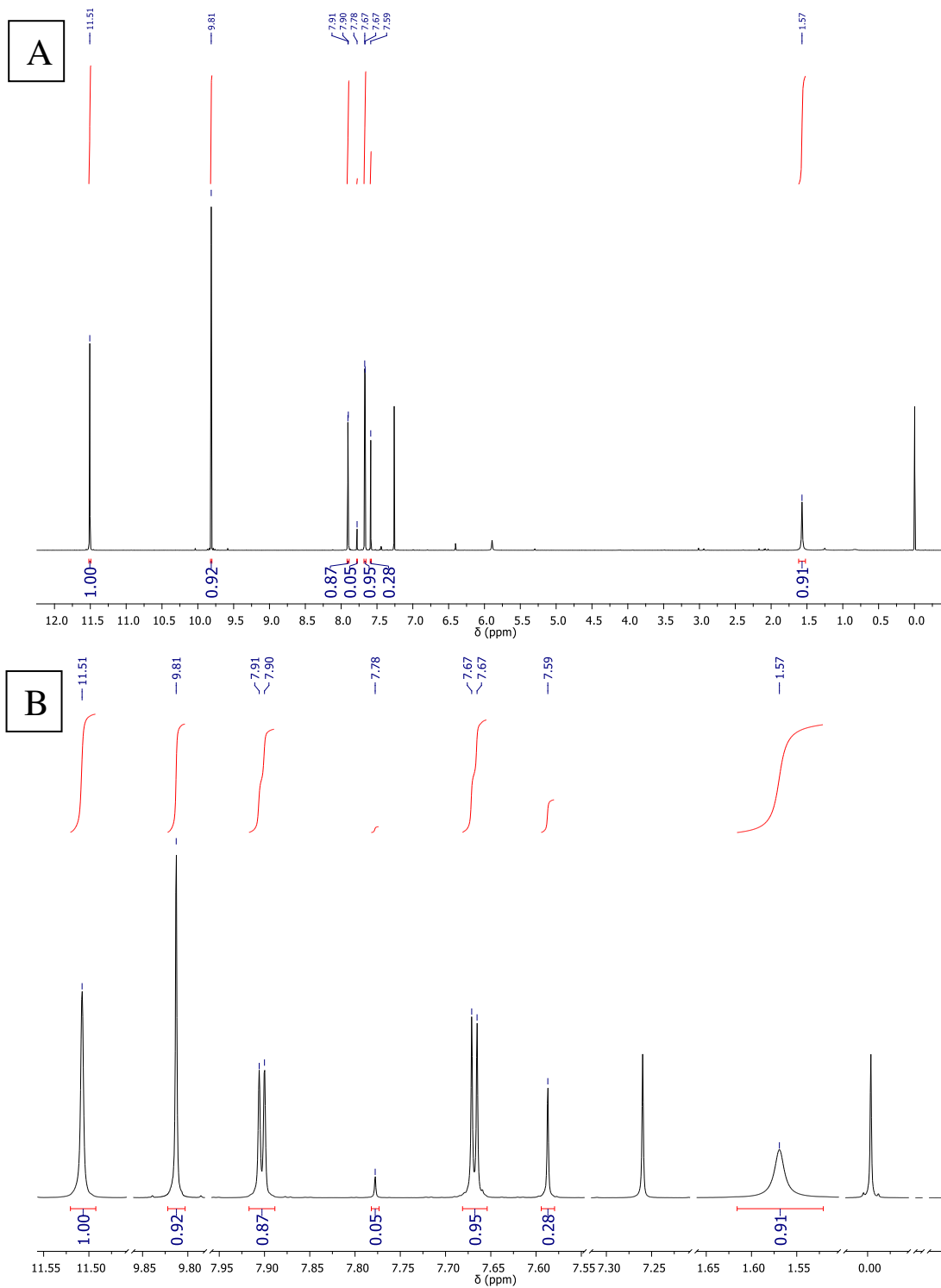


Figura 230: A) Espectro de RMN ^1H del 3,5-dibromo-2-hidroxibenzaldehido (CDCl_3 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

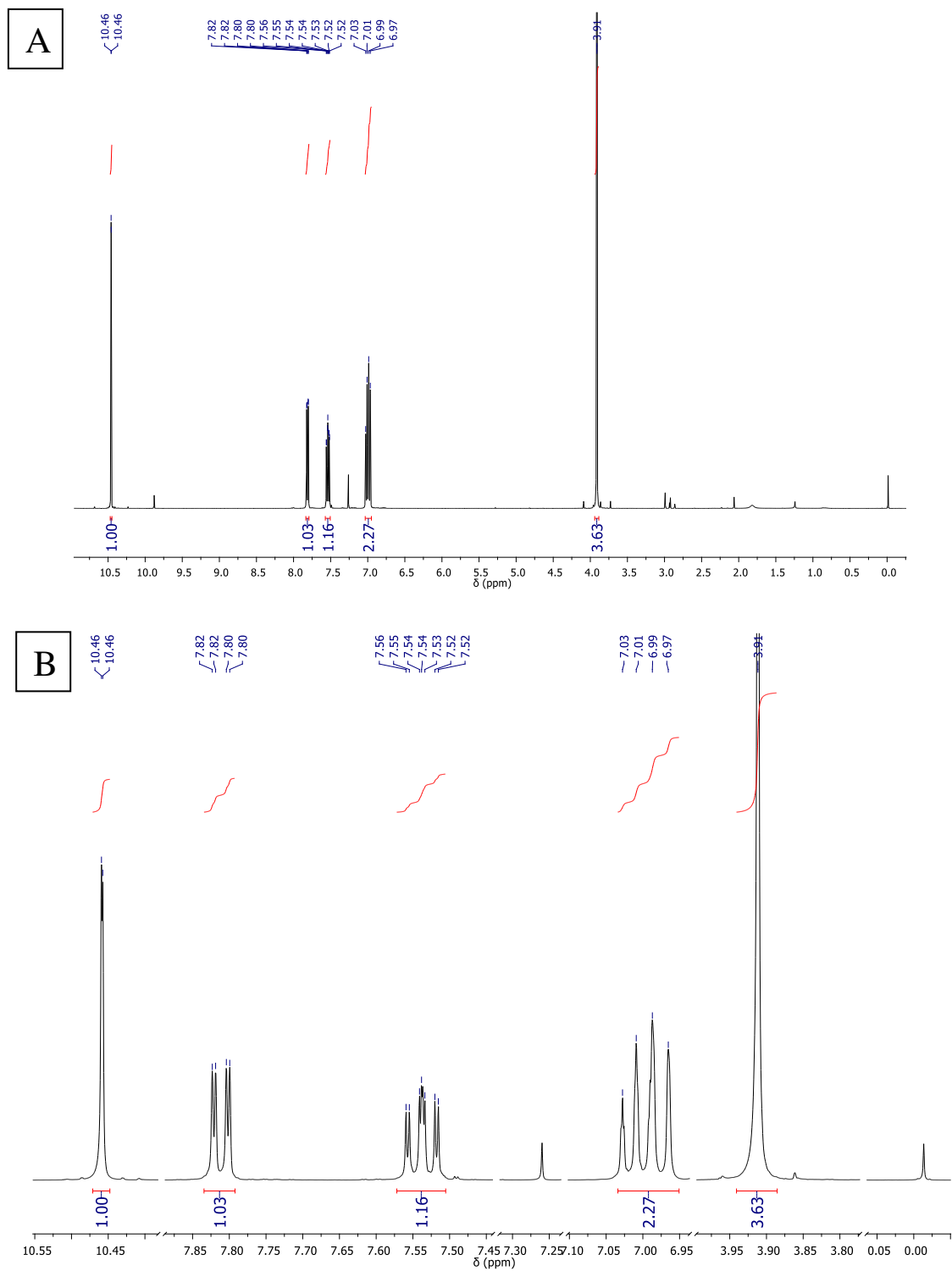


Figura 231: A) Espectro de RMN ^1H del 2-metoxibenzaldehido (CDCl_3 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

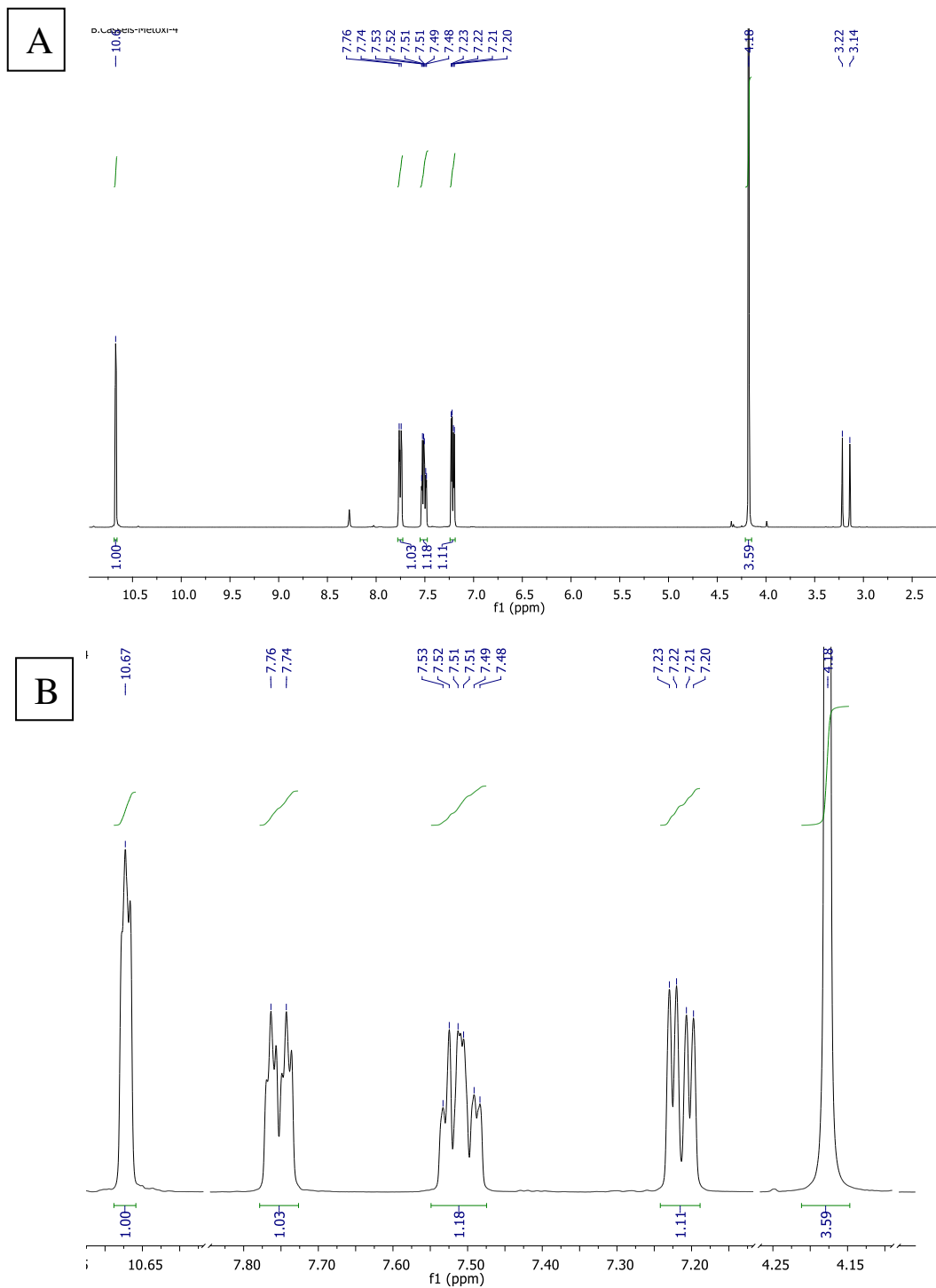


Figura 232: A) Espectro de RMN ^1H del 5-Fluór-2-metoxibenzaldehido (CDCl_3 , 400 MHz), B) Ampliación señales de interés.

Residuos en nomenclatura de Ballesteros y Weinstein para 5-HT_{2A}

Ser 131.....	2.61
Trp 151.....	3.28
Ile 152.....	3.29
Asp 155.....	3.32
Val 156.....	3.33
Ser 159.....	3.36
Thr 160.....	3.37
Ile 210.....	4.60
Phe 234.....	5.38
Val 235.....	5.39
Ser 242.....	5.46
Phe 339.....	6.51
Phe 340.....	6.52
Asn 343.....	6.55
Asn 363.....	7.36
Val 366.....	7.39
Tyr 370.....	7.43
Thr 134.....	LE1
Ile 135.....	LE1
Trp 141.....	LE1
Leu 228.....	LE2
Leu 229.....	LE2
Leu 362.....	LE3

Residuos en nomenclatura de Ballesteros y Weinstein para 5-HT_{2B}

Ala 111.....2.61

Trp 131.....3.28

Leu 132.....3.29

Asp 135.....3.32

Val 136.....3.33

Ser 139.....3.36

Phe 217.....5.38

Trp 337.....6.48

Phe 340.....6.51

Phe 341.....6.52

Asn 344.....6.55

Val 366.....7.39

Tyr 370.....7.43

Ile 115.....LE1

Trp 121.....LE1

Arg 213.....LE2

Residuos en nomenclatura de Ballesteros y Weinstein para 5-HT_{2C}.

Ser 110.....	2.61
Trp 130.....	3.28
Ile 131.....	3.29
Asp 134.....	3.32
Val 135.....	3.33
Ser 138.....	3.36
Thr 139.....	3.37
Phe 214.....	5.38
Val 215.....	5.39
Gly 218.....	5.42
Trp 324.....	6.48
Phe 327.....	6.51
Phe 328.....	6.52
Asn 331.....	6.55
Val 354.....	7.39
Tyr 358.....	7.43
Ala 113.....	LE1
Ile 114.....	LE1
Tyr 118.....	LE1
Trp 120.....	LE1
Val 208.....	LE2
Asn 210.....	LE2
Leu 350.....	LE3

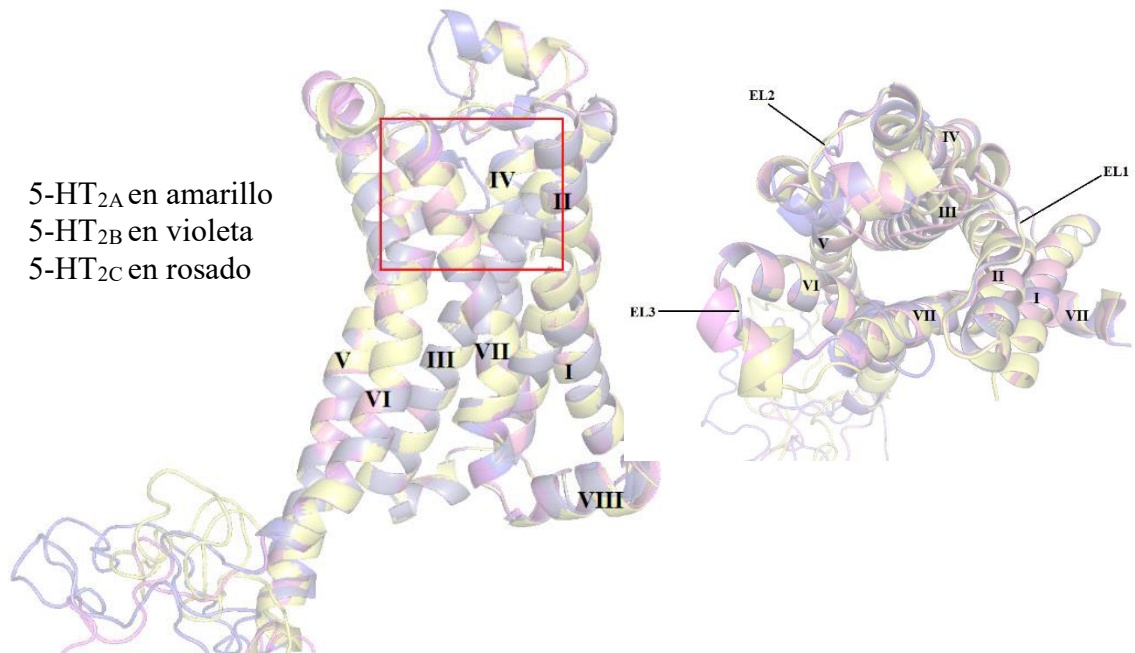


Figura 233: Superposición de los modelos de los receptores 5-HT₂ construidos a partir de la estructura cristalina del receptor β_2 adrenérgico.

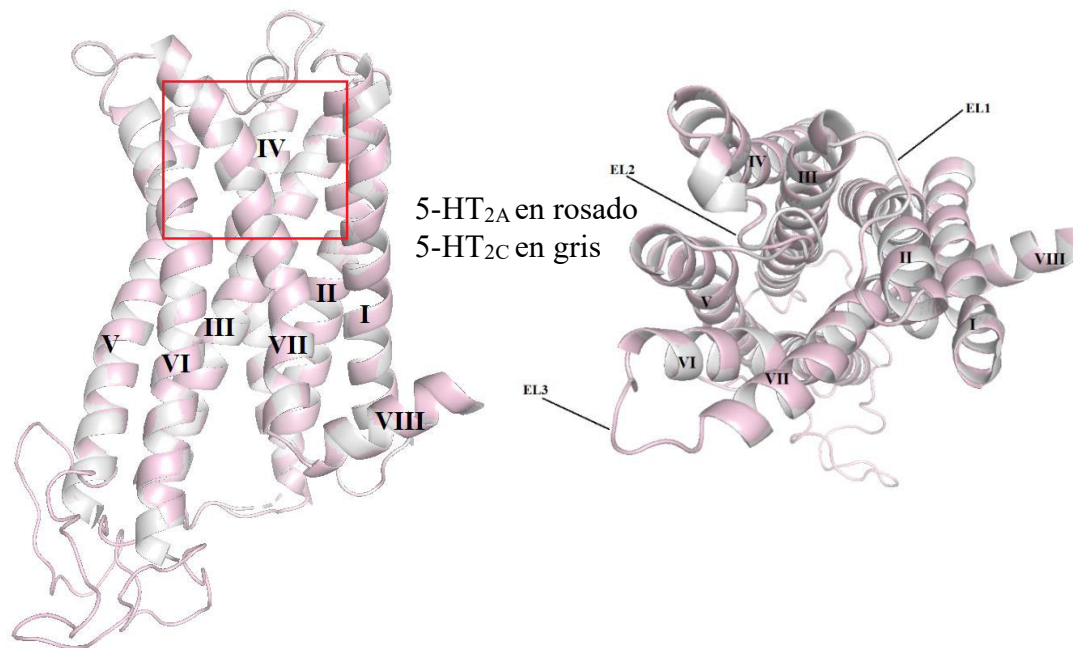


Figura 234: Superposición de los modelos de los receptores 5-HT₂ construidos a partir de la estructura cristalina en conformación activa del receptor 5-HT_{2C}.

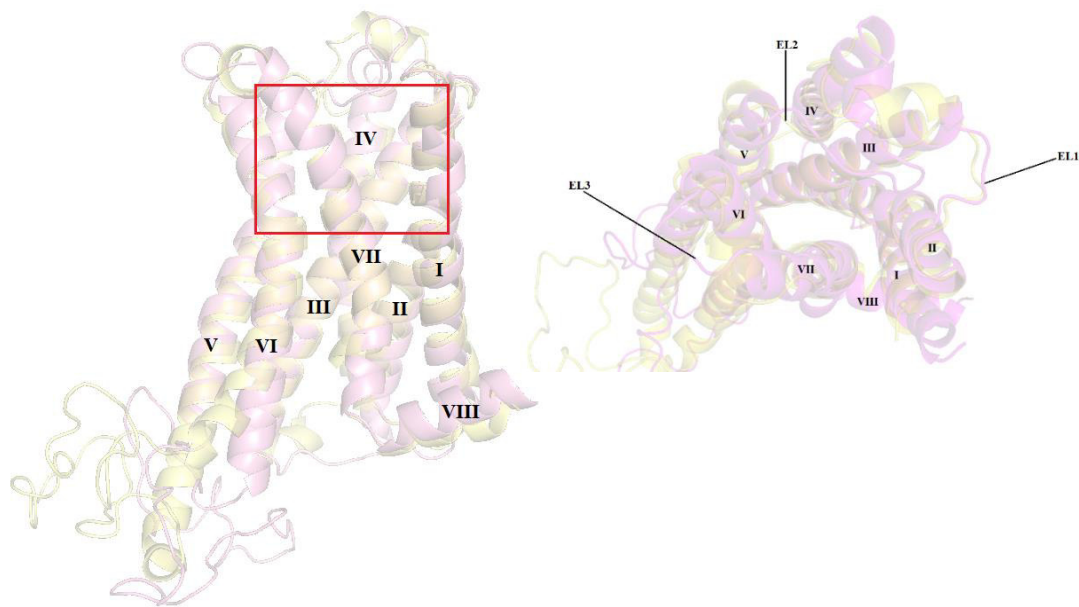


Figura 235: Superposición de los modelos de los receptores 5-HT_{2A} construidos a partir de la estructura cristalina del receptor β_2 adrenérgico (en amarillo) y a partir de la estructura cristalina del receptor 5-HT_{2C} (en rosado).

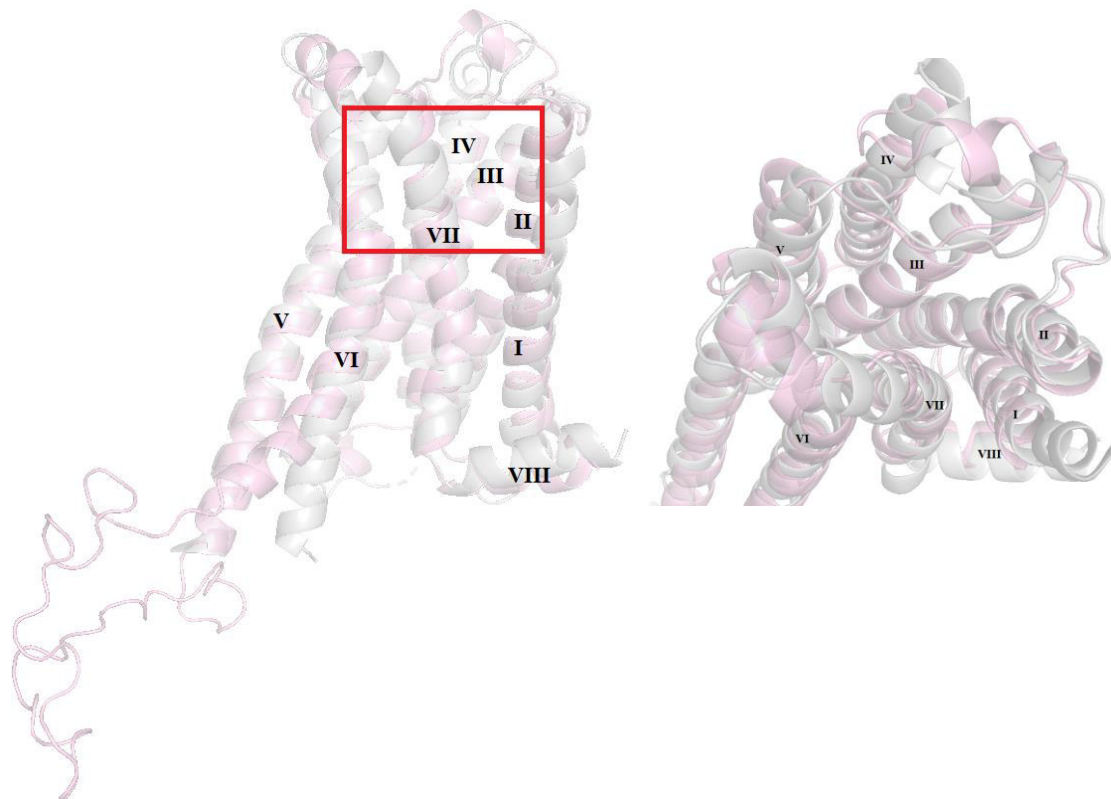


Figura 236: Superposición entre el modelo del receptor 5-HT_{2C} construido a partir de la estructura cristalina del receptor β_2 adrenérgico (en rosado) y la estructura cristalina en conformación activa del receptor 5-HT_{2C} (en gris).

Análisis de los ligandos antagonistas 5-HT_{2A} y agonistas totales 5-HT_{2C}.

Como trabajo anexo los ligandos **12** (4'-OH), **14** (4'-Me), **17** (4'-Br) y **18** (4'-NO₂), a partir de los resultados de actividad funcional (liberación de calcio), fueron clasificados como ligandos con comportamiento dual, antagonistas 2A y agonistas totales 2C. Se realizó un estudio de docking de esta familia de ligandos en el receptor 5-HT_{2A} inactivo (126) y se superpusieron. Los ligandos se orientaron hacia el bolsillo hidrofóbico característico de ligandos antagonistas, formado por el motivo PIF (Ile 3.40 – Phe 6.44), los residuos Trp 6.48, Phe 6.52, Phe 6.51, el residuo polar Thr 3.37 y el Asp 3.32, encargado de la interacción electrostática.

El anillo indólico de los ligandos interactúa directamente con los residuos Phe 6.52, Trp 6.48, Phe 6.44, Ile 3.40, mientras que el bencilo interacciona con los residuos de Phe 6.51 y Trp 3.28 y por el hidrógeno del nitrógeno indólico interacciona a través de puente de hidrógeno con el residuo de Thr 3.37. Posteriormente se compararon las poses del ligando **14** (4'-Me) y el antagonista patrón risperidona y se observó un acomodamiento en el sitio de unión muy similar.

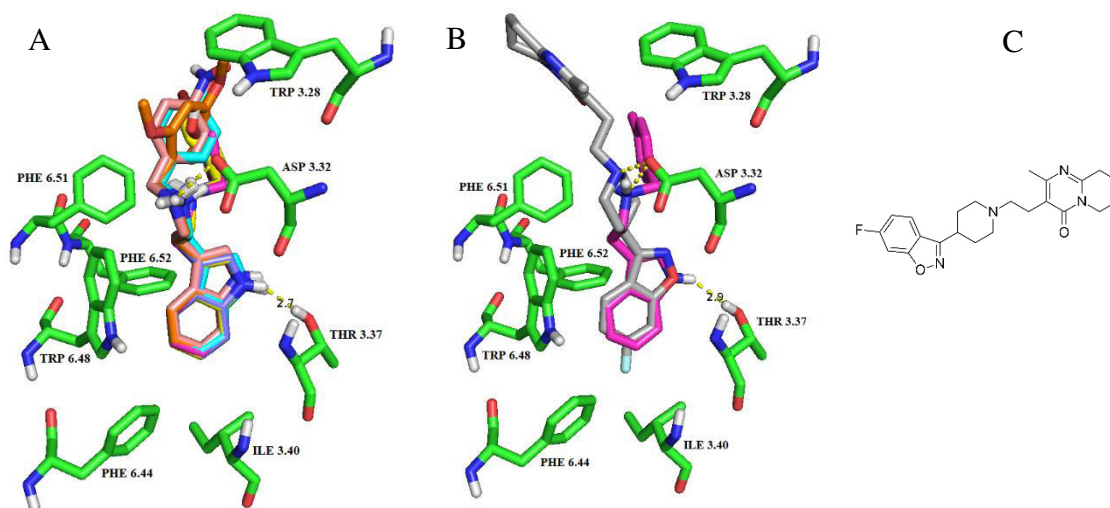


Figura 237: a) Superposición de los ligandos **12**, **14**, **17** y **18** en el sitio de unión del receptor 5-HT_{2A} inactivo. b) Superposición del ligando **14** y el antagonista risperidona en el sitio de unión del receptor 5-HT_{2A} inactivo. c) estructura del antagonista risperidona.

Ligandos 5-HT_{2A}

Tabla 5: Interacciones entre el ligando **1** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Phe 5.38	indol	apolar	3.8
Val 5.39	indol	apolar	4.9
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.0
Phe 6.52	indol	apolar	3.4
Leu 362 (LE3)	bencilo	apolar	3.7
Val 7.39	bencilo	apolar	3.6

Acoplamiento del ligando **1** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

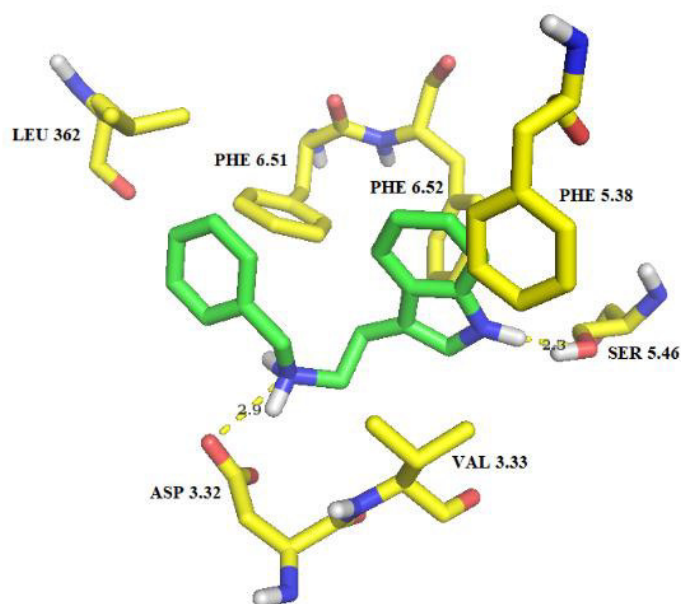


Tabla 6: Interacciones entre el ligando **2** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	indol	apolar	3.7
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2'	dipolo - dipolo	2.7
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7
Ile 4.60	indol	apolar	4.0 – 4.1
Leu 228 (LE2)	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 5.38	indol	apolar	3.7
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.2

Acoplamiento del ligando **2** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

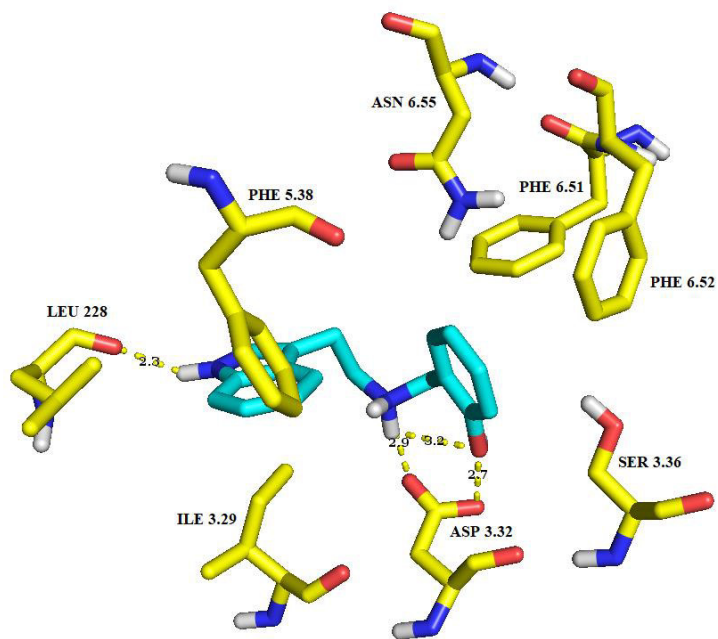


Tabla 7: Interacciones entre el ligando **3** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	4.5
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	indol	apolar	3.5 - 4.3
Phe 5.38	indol	apolar	4.0
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.2
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
intramolecular	oxígeno de metoxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.6

Acoplamiento del ligando **3** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

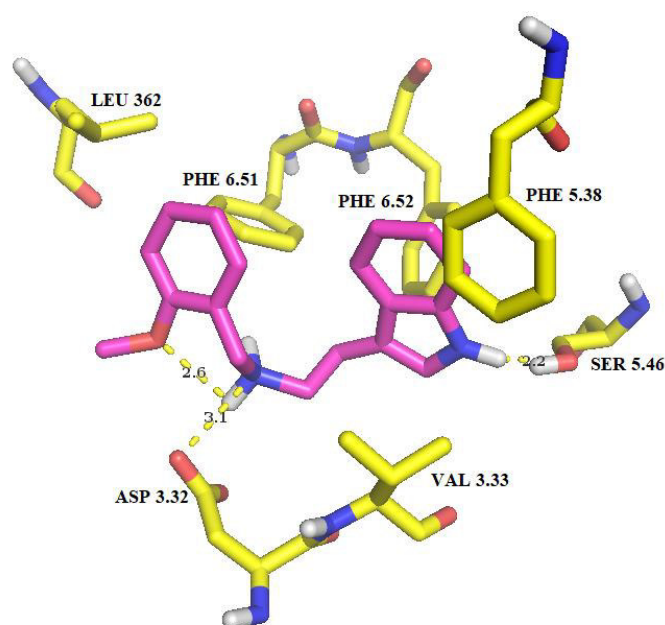


Tabla 8: Interacciones entre el ligando **4** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	indol	apolar	3.7 – 4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	3.8 – 3.8
Ile 4.60	indol	apolar	3.9 – 4.1
Leu 228 (LE2)	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.2
Leu 228 (LE2)	indol	apolar	3.7
Phe 5.38	indol	apolar	3.8
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.0
Val 7.39	metileno cercano al bencilo	apolar	3.9

Acoplamiento del ligando **4** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

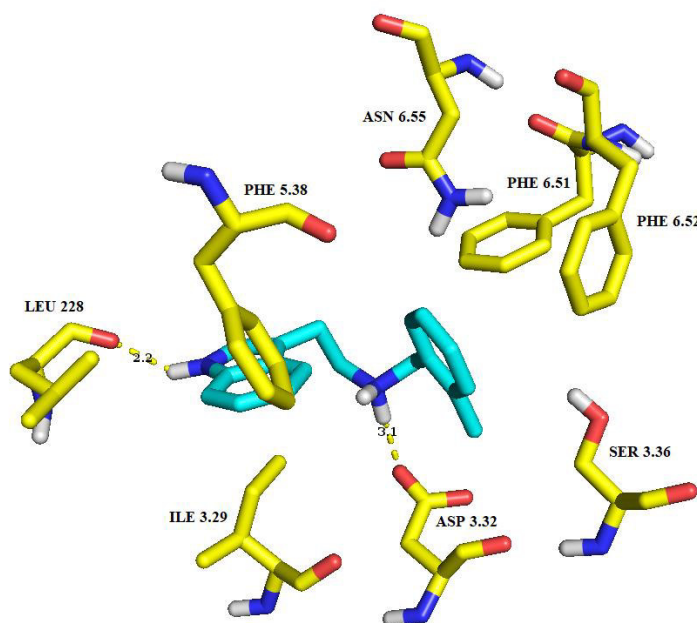


Tabla 9: Interacciones entre el ligando **5** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	indol	apolar	3.8 – 4.0
Asp 3.32	amina protonada	punte salino	3.1
Asp 3.32	cloro en C2'	Halogen bond	3.4
Val 3.33	indol	apolar	3.9
Ile 4.60	indol	apolar	4.0 – 4.1
Leu 228 (LE2)	hidrógeno del nitrógeno indólico	punte de hidrógeno	2.2
Leu 228 (LE2)	indol	apolar	3.7
Phe 5.38	indol	apolar	4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9

Acoplamiento del ligando **5** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

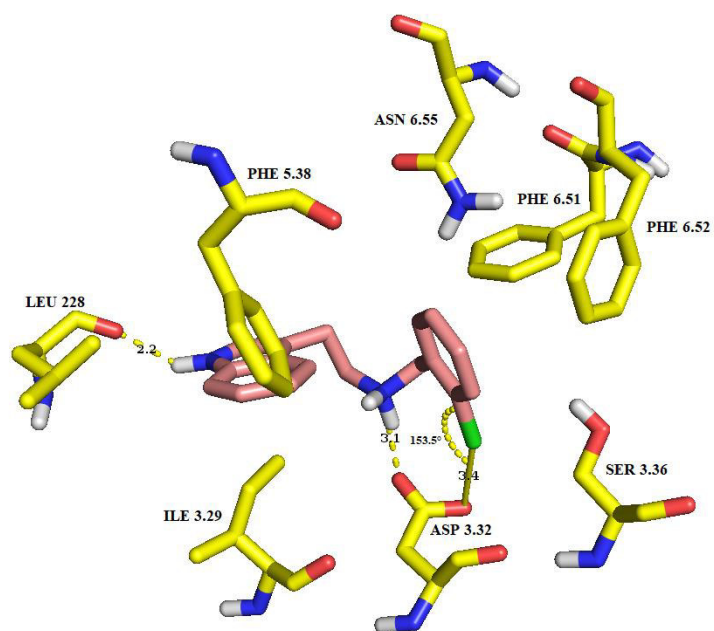


Tabla 10: Interacciones entre el ligando **6** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	indol	apolar	3.6 – 3.6
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.2
Asp 3.32	bromo	----	3.6
Val 3.33	bencilo	apolar	3.8 – 4.0
Ile 4.60	indol	apolar	3.6
Leu 228 (LE2)	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.3
Leu 228 (LE2)	indol	apolar	3.5
Phe 5.38	indol	apolar	3.7
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.1
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.7

Acoplamiento del ligando **6** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

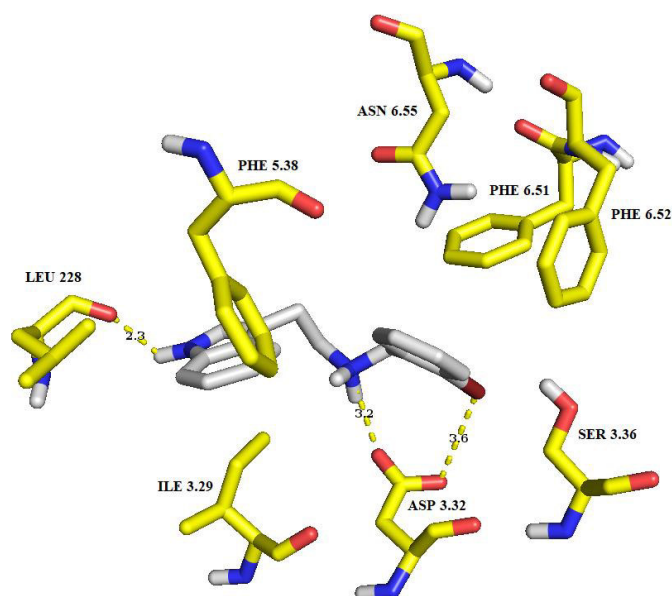


Tabla 11: Interacciones entre el ligando **7** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Val 3.33	indol	apolar	3.8 – 4.4
Phe 5.38	indol	apolar	4.0
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.5
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
Asn 6.55	hidrógeno del hidroxilo en C3'	punto de hidrógeno	2.2
Asn 6.55	oxígeno del hidroxilo en C3'	punto de hidrógeno	3.5
Leu 362 (LE3)	bencilo	apolar	4.9
Val 7.39	metileno cercano al bencilo	apolar	4.2

Acoplamiento del ligando **7** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

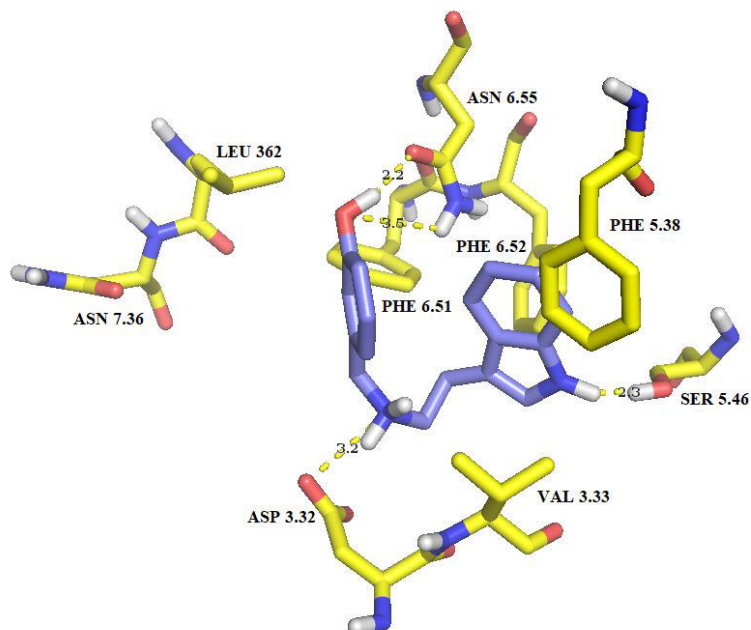


Tabla 12: Interacciones entre el ligando **8** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	indol	apolar	3.6 – 4.3
Phe 5.38	indol	apolar	4.1
Val 5.39	indol	apolar	4.9 – 4.9
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
Leu 362 (LE3)	bencilo	apolar	3.6
Val 7.39	bencilo	apolar	4.1

Acoplamiento del ligando **8** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

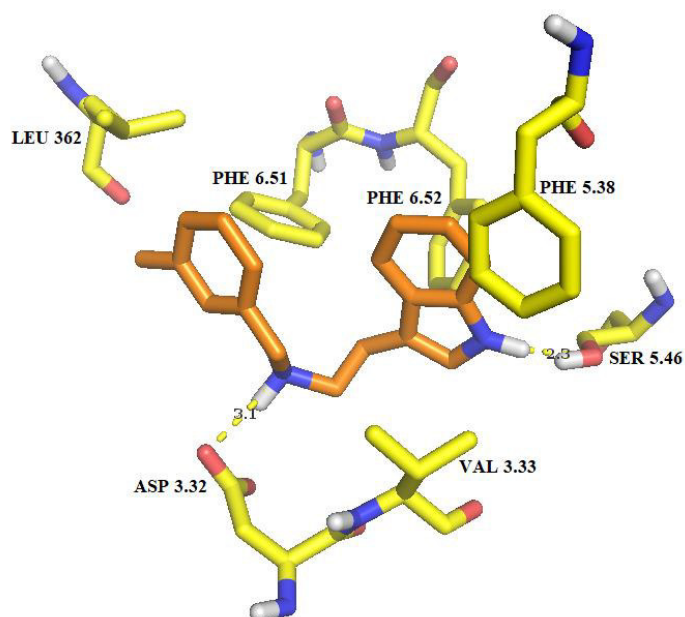


Tabla 13: Interacciones entre el ligando **9** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.8
Phe 5.38	indol	apolar	3.7
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.4
Phe 6.52	indol	apolar	3.7
Leu 362 (LE3)	bencilo	apolar	4.7
Val 7.39	bencilo	apolar	3.8

Acoplamiento del ligando **9** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

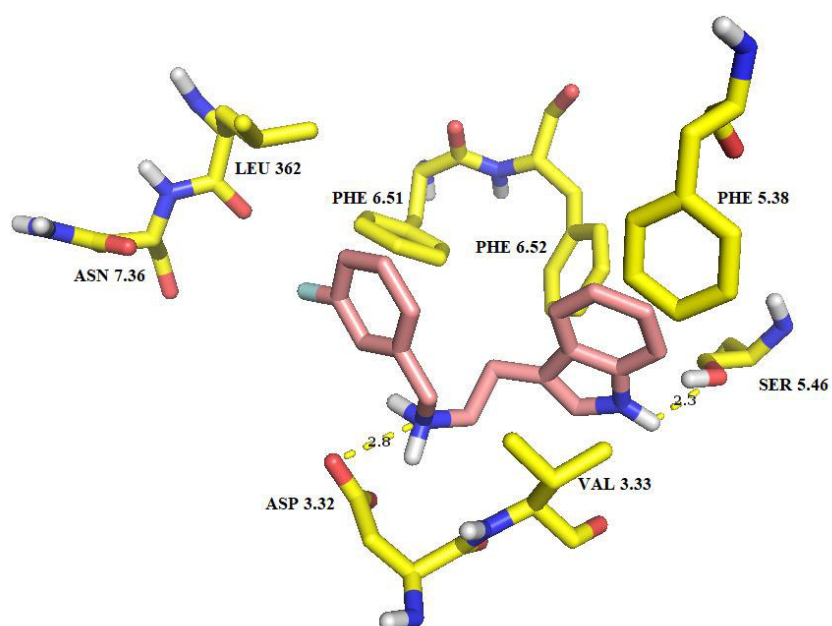


Tabla 14: Interacciones entre el ligando **10** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.8
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.8
Phe 5.38	indol	apolar	3.7
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.4
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	indol	apolar	3.7
Leu 362 (LE3)	bencilo	apolar	4.7
Val 7.39	bencilo	apolar	3.6
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.6

Acoplamiento del ligando **10** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

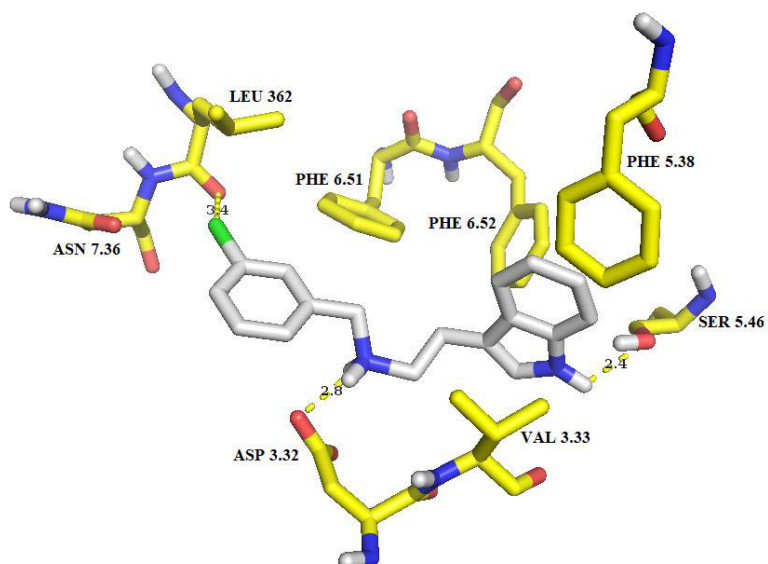


Tabla 15: Interacciones entre el ligando **11** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.7
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.8
Phe 5.38	indol	apolar	3.7
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	indol	apolar	3.7
Leu 362 (LE3)	bencilo	apolar	4.8
Asn 7.36	bromo en C3'	halogen bond	3.3
Val 7.39	bencilo	apolar	3.7
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.6

Acoplamiento del ligando **11** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

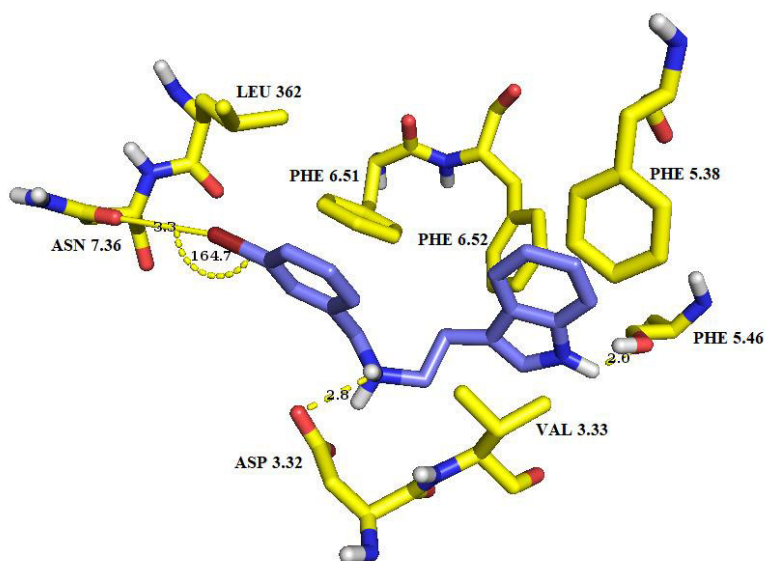


Tabla 16: Interacciones entre el ligando **12** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.62	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	1.9
Trp 141 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	3.8
Ser 5.46	hidrógeno del hidroxilo en C4'	puede de hidrógeno	3.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.9
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.6
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	4.5 – 4.9

Acoplamiento del ligando **12** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

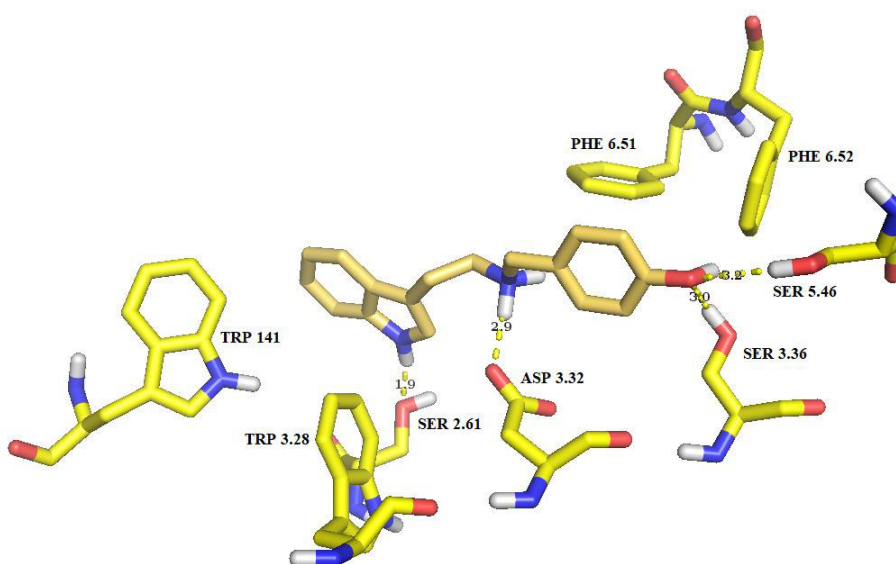


Tabla 17: Interacciones entre el ligando **13** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.62	oxígeno del metoxilo en C4'	puede de hidrógeno	3.1
Trp 141 (LE1)	bencilo	apolar	4.5
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.3
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	3.6
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.4
Phe 5.38	indol	apolar	4.4
Phe 6.51	Indol	apolar	4.0
Phe 6.52	indol	apolar	3.8
Val 7.39	bencilo	apolar	3.7

Acoplamiento del ligando **13** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

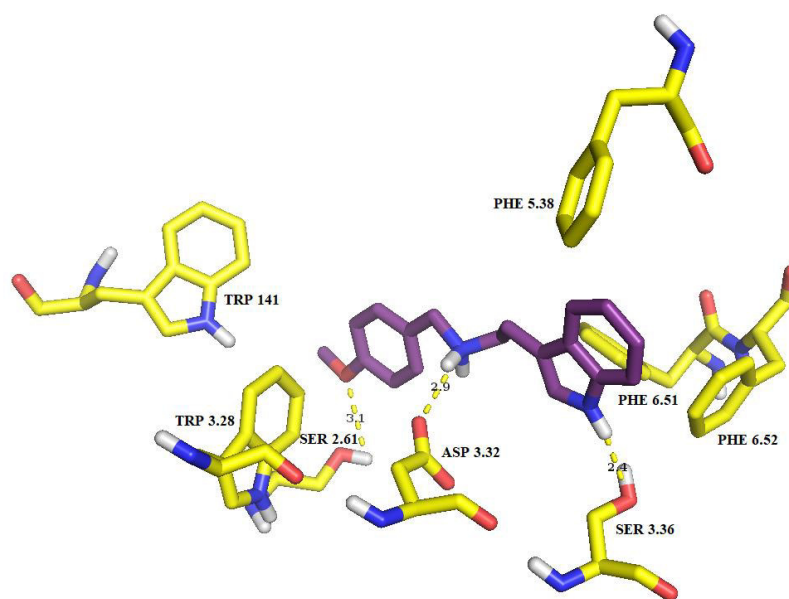


Tabla 18: Interacciones entre el ligando **14** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 141 (LE1)	bencilo	apolar	3.8
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.8
Val 3.33	indol	apolar	3.6
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.6
Phe 5.38	indol	apolar	5.0
Phe 6.51	indol	apolar	4.6
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
Val 7.39	bencilo	apolar	3.7
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.3

Acoplamiento del ligando **14** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

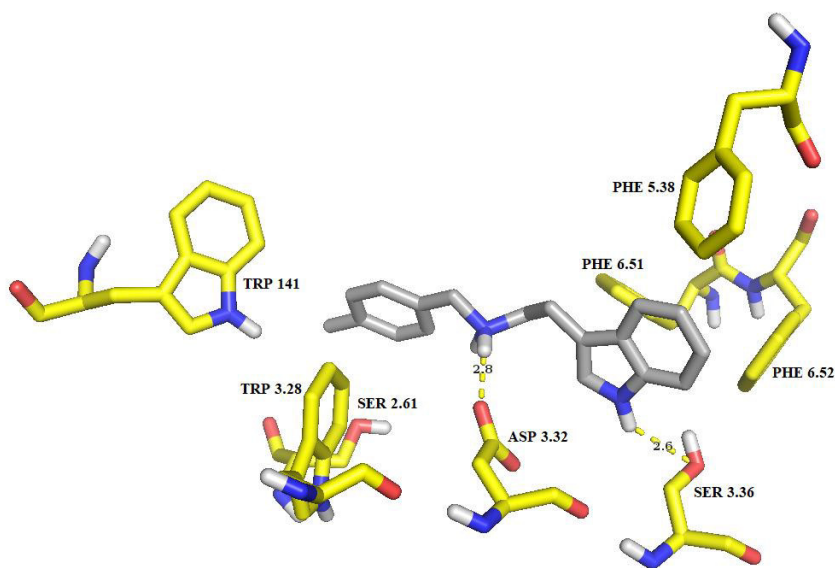


Tabla 19: Interacciones entre el ligando **15** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.62	oxígeno del metoxilo en C4'	punto de hidrógeno	3.2
Trp 141 (LE1)	bencilo	apolar	4.6
Trp 3.28	bencilo	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.8
Val 3.33	indol	apolar	3.8
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 5.38	indol	apolar	3.8
Phe 6.51	indol	apolar	4.5
Phe 6.52	indol	apolar	3.8
Val 7.39	bencilo	apolar	3.6
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.7

Acoplamiento del ligando **15** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

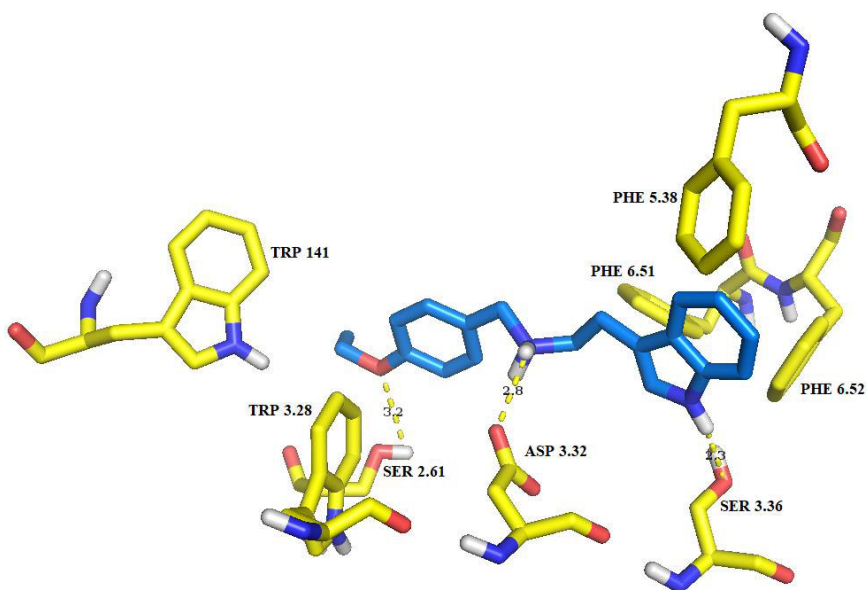


Tabla 20: Interacciones entre el ligando **16** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 141 (LE1)	bencilo	apolar	4.4
Trp 3.28	bencilo	apolar	3.8
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.8
Val 3.33	indol	apolar	3.8 – 3.9
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 5.38	indol	apolar	3.8
Phe 6.51	indol	apolar	4.3
Phe 6.52	indol	apolar	3.9
Val 7.39	bencilo	apolar	3.8 – 3.9

Acoplamiento del ligando **16** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

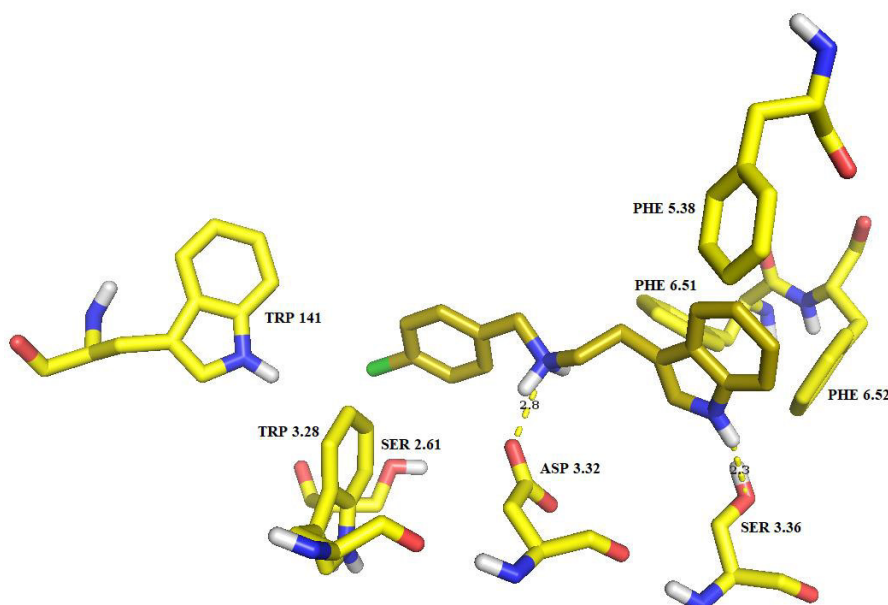


Tabla 21: Interacciones entre el ligando **17** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 141 (LE1)	bencilo	apolar	3.9
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.8
Val 3.33	indol	apolar	3.6 – 4.0
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.9
Phe 6.51	indol	apolar	4.5
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Val 7.39	bencilo	apolar	3.8 – 3.9
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.9

Acoplamiento del ligando **17** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

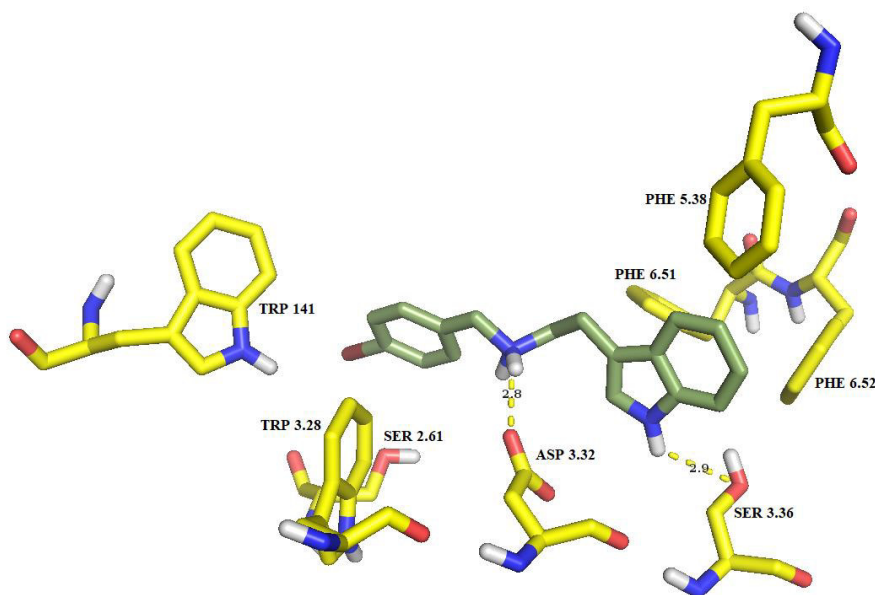


Tabla 22: Interacciones entre el ligando **18** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.62	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	1.9
Ile 135 (LE1)	indol	apolar	4.8
Trp 141 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.9
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	4.2 - 4.3
Ser 5.46, Ser 3.36 y Thr 3.37	nitro cercano a grupos -OH de Ser 5.46, Ser 3.36 y Thr 3.37	polar débil	3.7 - 4.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.0
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.8
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.7 - 4.5

Acoplamiento del ligando **18** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

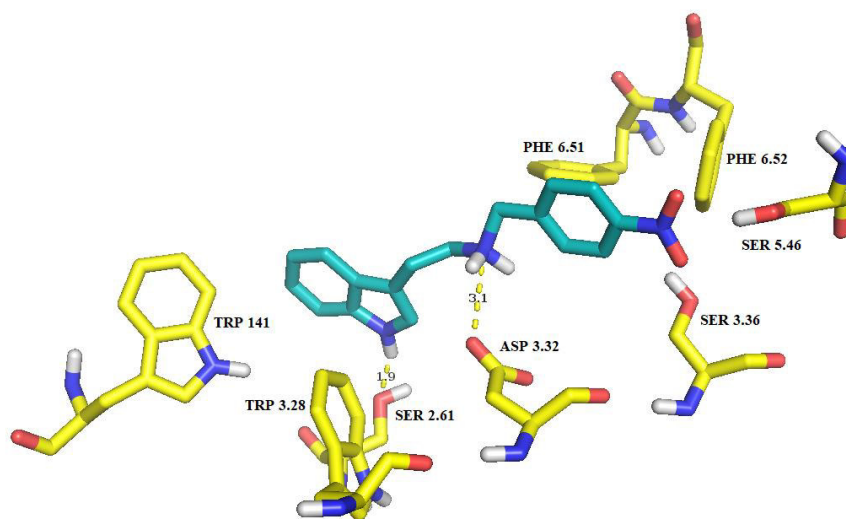


Tabla 23: Interacciones entre el ligando **19** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.62	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	1.7
Trp 141 (LE1)	indol	apolar	4.1
Trp 3.28	indol	apolar	4.2
Ile 3.29	metileno de la cadena etil	apolar	3.7 – 3.8
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	2.6
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	puede de hidrógeno	2.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.6 - 4.4
Ser 3.36	oxígeno de metoxilo en C3'	puede de hidrógeno	3.1
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.5
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.5
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	puede de hidrógeno	2.7
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	puede de hidrógeno	2.3

Acoplamiento del ligando **19** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

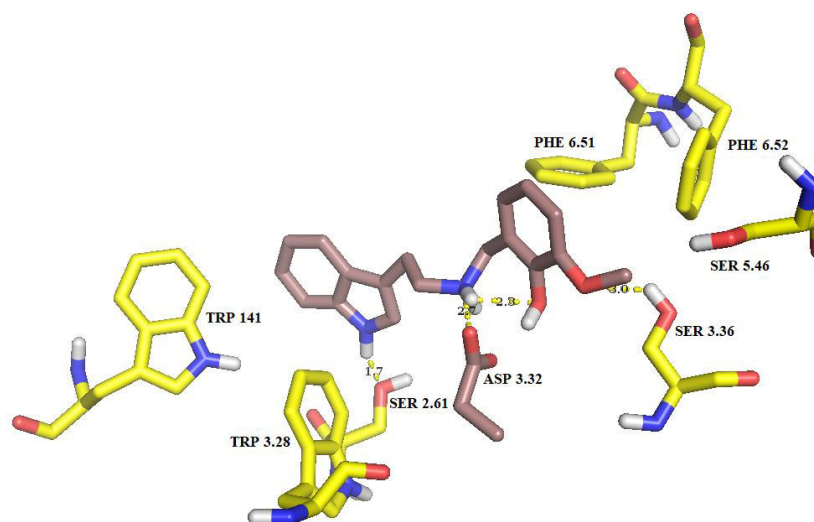


Tabla 24: Interacciones entre el ligando **20** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.62	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	1.9
Trp 141 (LE1)	indol	apolar	3.3
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Ile 3.29	metileno cercano al bencilo	apolar	4.7
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	2.5
Val 3.33	bencilo	apolar	4.9 – 5.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.5
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.3
Asn 6.55	oxígenos de metoxilos en C2' y C3'	apolar	3.2 y 3.5 respectivamente
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.3 – 3.4
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	puede de hidrógeno	3.7

Acoplamiento del ligando **20** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

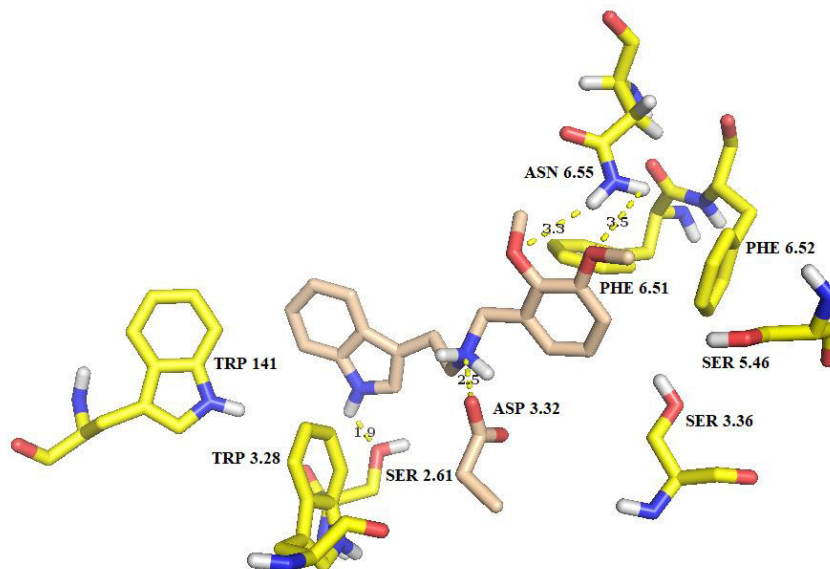


Tabla 25: Interacciones entre el ligando **21** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	metileno cercano al bencilo	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.6
Val 3.33	metileno de la cadena etil	apolar	3.5 – 4.7
Phe 5.38	indol	apolar	3.9
Phe 5.39	indol	apolar	4.6 - 4.8
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.0
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
Leu 362 (LE3)	bencilo	apolar	3.7 – 4.4
Asn 7.36	bromo en C3'	halogen bond	3.5
Val 7.39	bencilo	apolar	4.1 – 4.9
intramolecular	oxígeno del hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.5

Acoplamiento del ligando **21** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

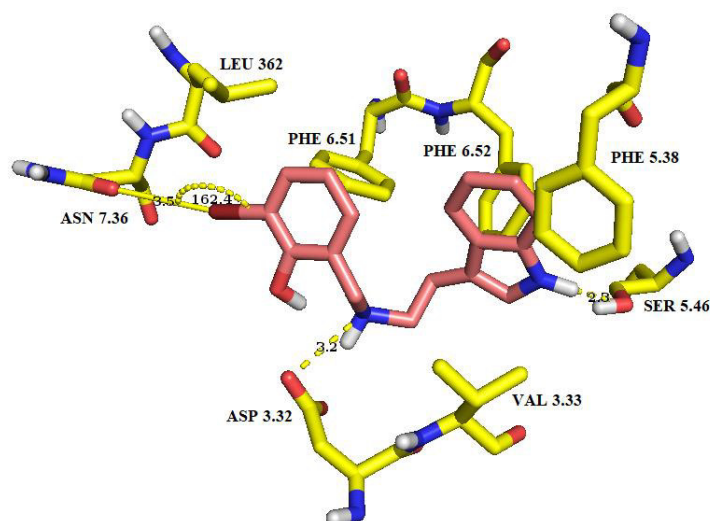


Tabla 26: Interacciones entre el ligando **22** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	metileno cercano al bencilo	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	1.9
Val 3.33	indol	apolar	3.5 – 4.6
Phe 5.38	indol	apolar	3.8
Val 5.39	indol	apolar	4.6 - 4.7
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.4
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.1
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
Leu 362 (LE3)	bencilo	apolar	3.6 – 4.1
Val 7.39	bencilo	apolar	3.9 – 4.5
intramolecular	oxígeno del hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.5

Acoplamiento del ligando **22** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

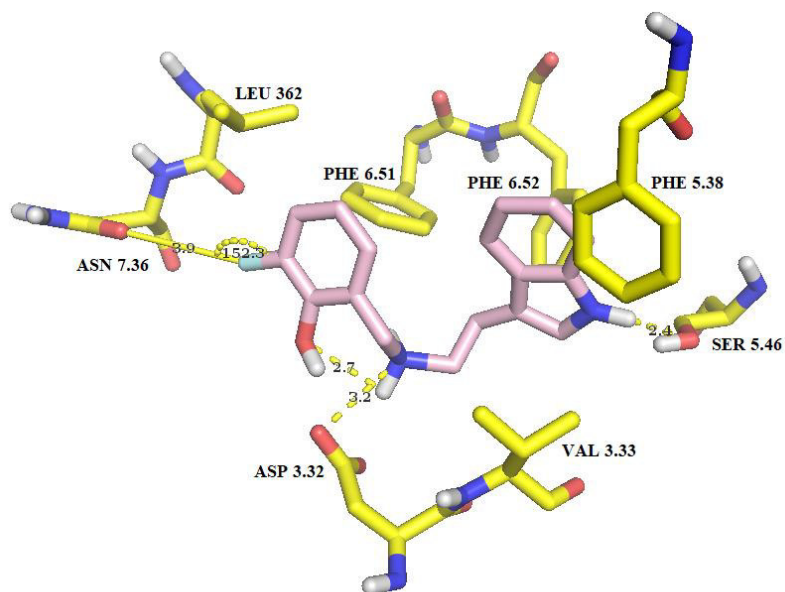


Tabla 27: Interacciones entre el ligando **23** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	metilenos de la cadena etil	apolar	3.6 – 3.7
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	3.2
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 3.8
Ile 4.60	indol	apolar	3.7 – 3.8
Leu 228 (LE2)	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.2
Leu 228 (LE2)	indol	apolar	2.2
Phe 5.38	indol	apolar	3.7 – 4.7
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.9
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.0
intramolecular	oxígeno del hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.9

Acoplamiento del ligando **23** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

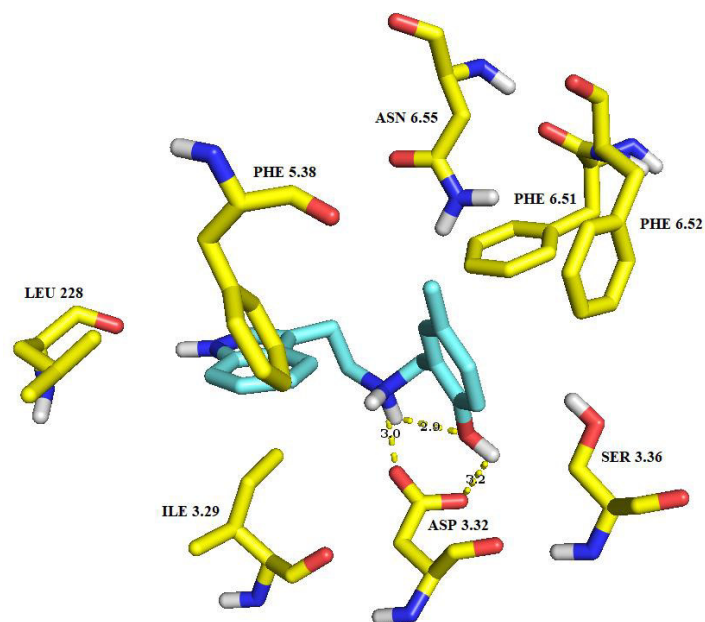


Tabla 28: Interacciones entre el ligando **24** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	indol	apolar	3.7 – 4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 3.7
Ile 4.60	indol	apolar	3.7
Leu 228 (LE2)	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Leu 228 (LE2)	indol	apolar	3.8
Phe 5.38	indol	apolar	3.7 – 4.7
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.0
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9
intramolecular	oxígeno del hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.9

Acoplamiento del ligando **24** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

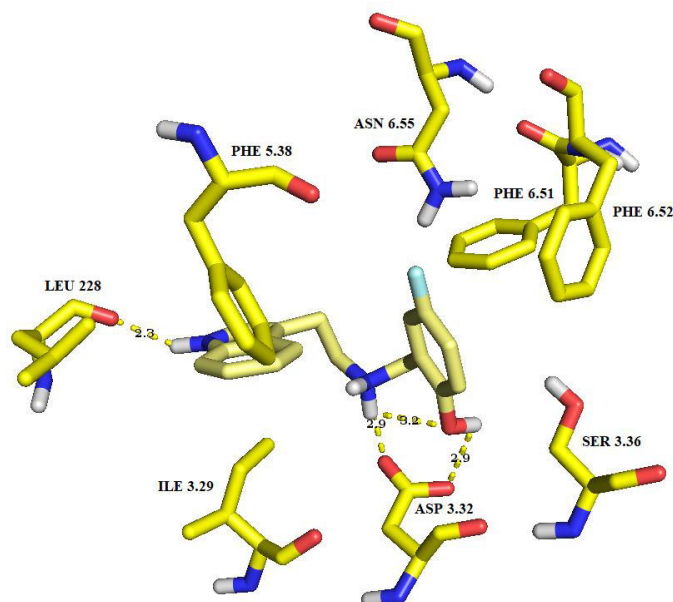


Tabla 29: Interacciones entre el ligando **25** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	4.8
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	indol	apolar	3.6 – 4.3
Phe 5.38	indol	apolar	4.0
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
Leu 362 (LE3)	bencilo	apolar	3.6
Val 7.39	bencilo	apolar	3.4 – 3.8

Acoplamiento del ligando **25** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

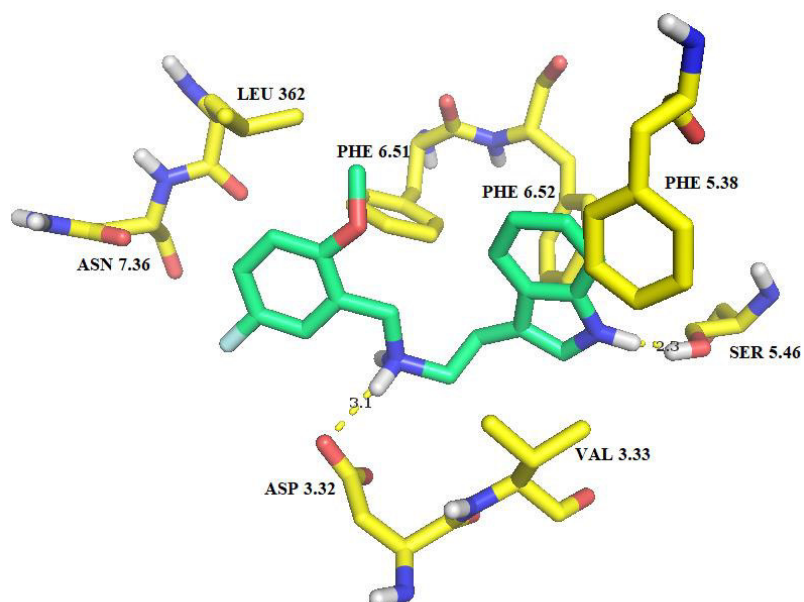


Tabla 30: Interacciones entre el ligando **26** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	indol	apolar	3.8 – 4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 3.8
Ile 4.60	indol	apolar	4.0 – 4.1
Leu 228 (LE2)	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.2
Leu 228 (LE2)	indol	apolar	3.7
Phe 5.38	indol	apolar	3.7 – 4.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.0
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.7
intramolecular	oxígeno del hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.9

Acoplamiento del ligando **26** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

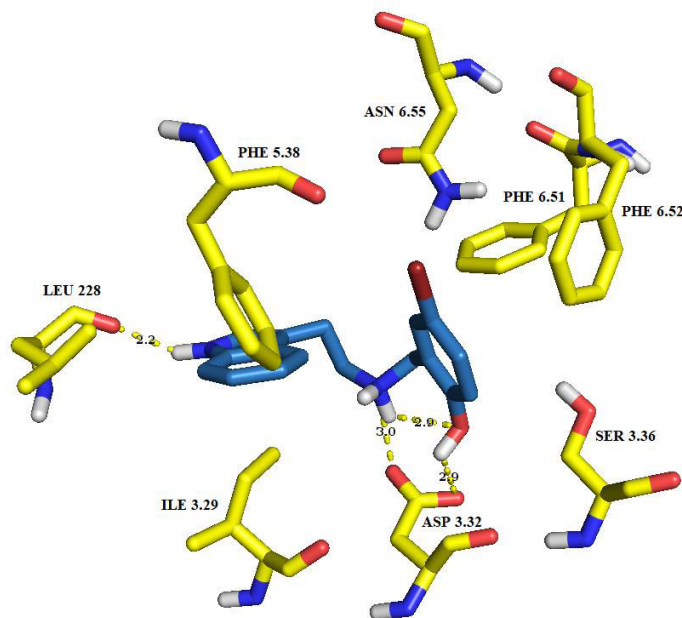


Tabla 31: Interacciones entre el ligando **27** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.8
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	indol	apolar	3.6 – 4.4
Phe 5.38	indol	apolar	4.0
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.4
Phe 6.51	indol	apolar	4.8
Phe 6.52	indol	apolar	3.5

Acoplamiento del ligando **27** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

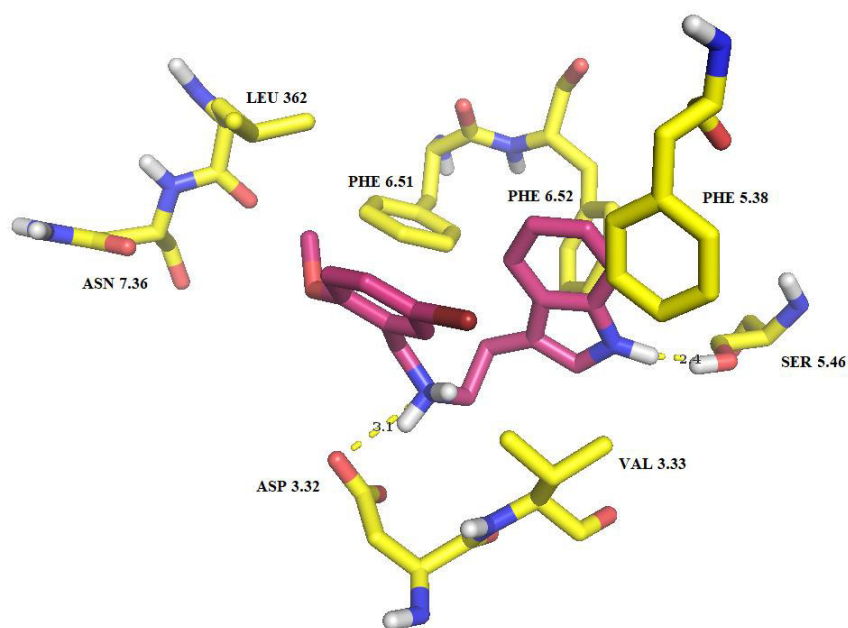


Tabla 32: Interacciones entre el ligando **28** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.9
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	indol	apolar	3.4 – 4.4
Phe 5.38	indol	apolar	4.0
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.4
Phe 6.51	indol	apolar	4.8
Phe 6.52	indol	apolar	3.5

Acoplamiento del ligando **28** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

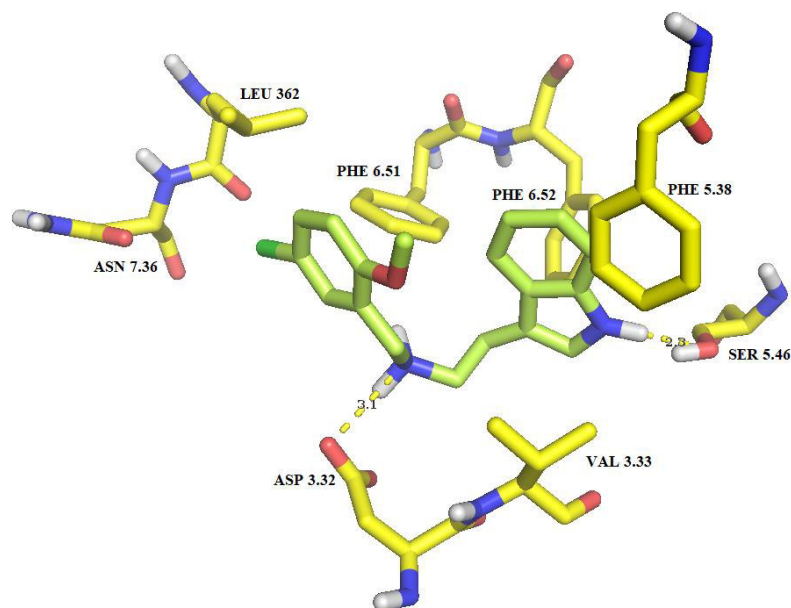


Tabla 33: Interacciones entre el ligando **29** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.7
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	indol	apolar	4.0 – 4.3
Phe 5.38	indol	apolar	3.8
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.2
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
intramolecular	oxígeno del metoxilo en C2' con hidrógeno de la amina protonada	punto de hidrógeno	2.3

Acoplamiento del ligando **29** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

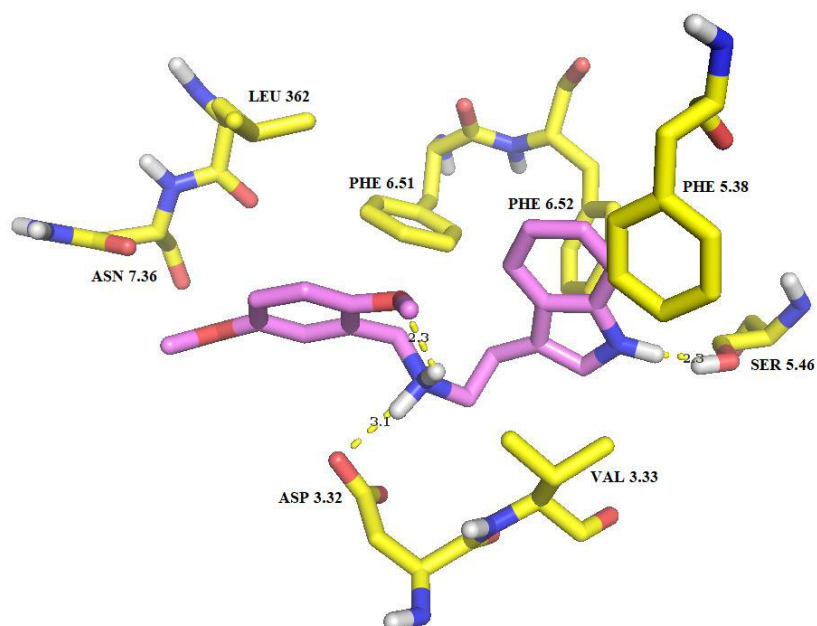


Tabla 34: Interacciones entre el ligando **30** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	indol	apolar	3.8 – 3.9
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.8
Val 3.33	bencilo	apolar	3.6 – 3.7
Ile 4.60	indol	apolar	4.0 – 4.1
Leu 228 (LE2)	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Leu 228 (LE2)	indol	apolar	3.7
Phe 5.38	indol	apolar	3.6
Phe 6.51	metileno cercano al bencilo	apolar	3.4
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.8
intramolecular	oxígeno del hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.8

Acoplamiento del ligando **30** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

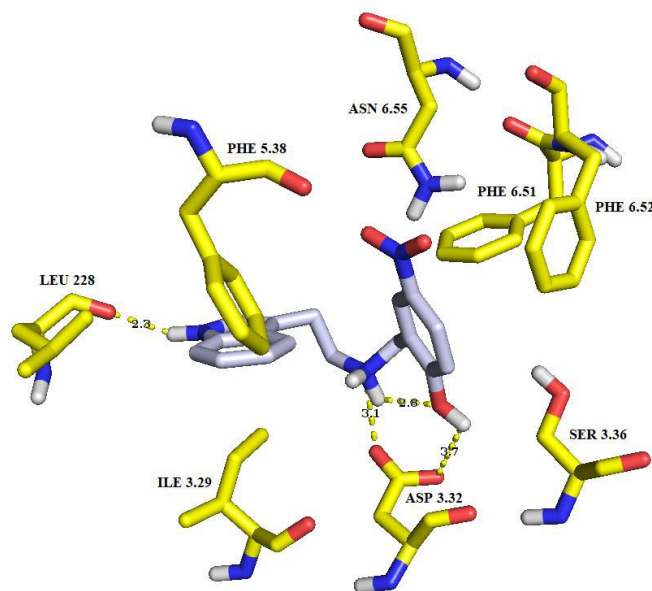


Tabla 35: Interacciones entre el ligando **31** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.62	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.5
Thr 134 (LE1)	indol	apolar	3.9
Ile 135 (LE1)	indol	apolar	4.2
Trp 141 (LE1)	indol	apolar	3.6
Trp 3.28	indol	apolar	3.9
Ile 3.29	metilenos de la cadena etil	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.1
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.3
Val 3.33	bencilo	apolar	4.5 - 4.7
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.4
Val 7.39	metilenos de la cadena etil	apolar	3.8 – 5.1
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	puede de hidrógeno	3.3

Acoplamiento del ligando **31** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

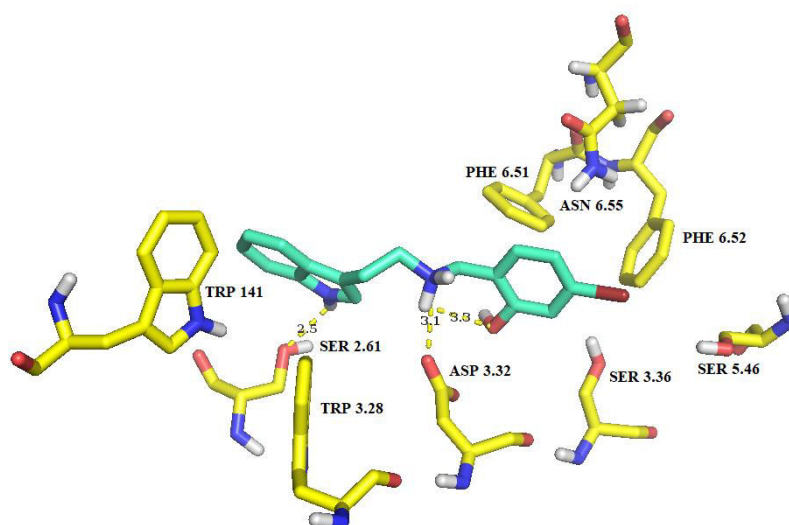


Tabla 36: Interacciones entre el ligando **32** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	4.0 – 4.9
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	indol	apolar	3.6 – 4.3
Phe 5.38	indol	apolar	4.1
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.4
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	indol	apolar	3.5

Acoplamiento del ligando **32** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

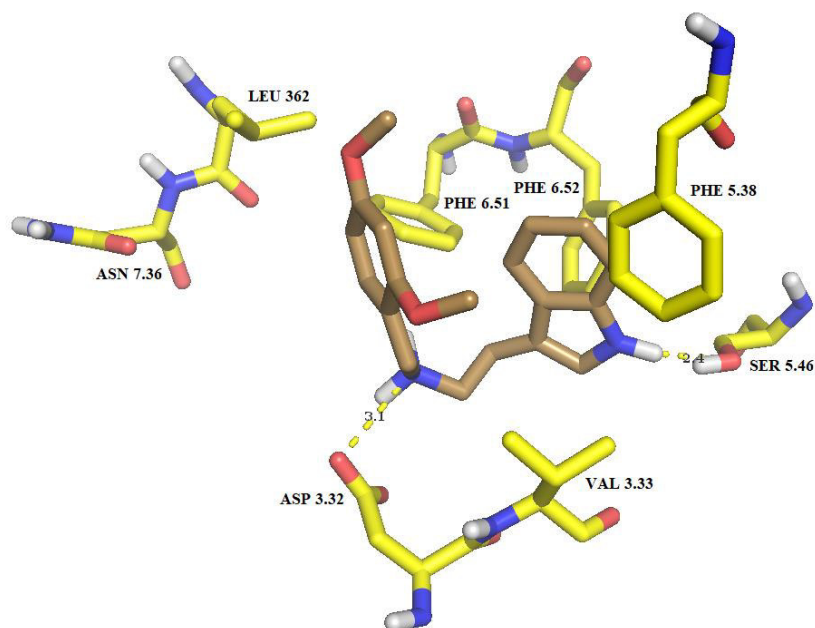


Tabla 37: Interacciones entre el ligando **33** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.62	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	1.8
Trp 141 (LE1)	indol	apolar	3.9
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Ile 3.29	metileno de la cadena etil	apolar	3.9
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	2.4
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	puede de hidrógeno	1.6
Val 3.33	bencilo	apolar	4.4 – 4.4
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.2
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.7
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.5 – 4.5
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	puede de hidrógeno	3.5
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	puede de hidrógeno	3.0

Acoplamiento del ligando **33** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

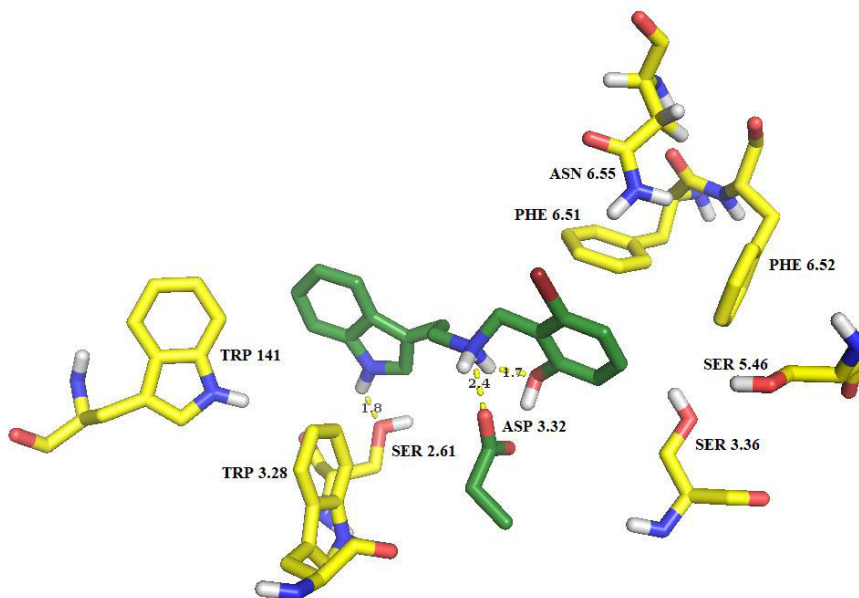


Tabla 38: Interacciones entre el ligando **34** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.62	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	1.9
Trp 141 (LE1)	indol	apolar	3.9
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.6
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.2
Val 3.33	bencilo	apolar	4.0 – 4.5
Ser 3.36	oxígeno de hidroxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.7
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.2
Val 7.39	metilenos de la cadena etil	apolar	3.4 – 3.5
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.9
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.4

Acoplamiento del ligando **34** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

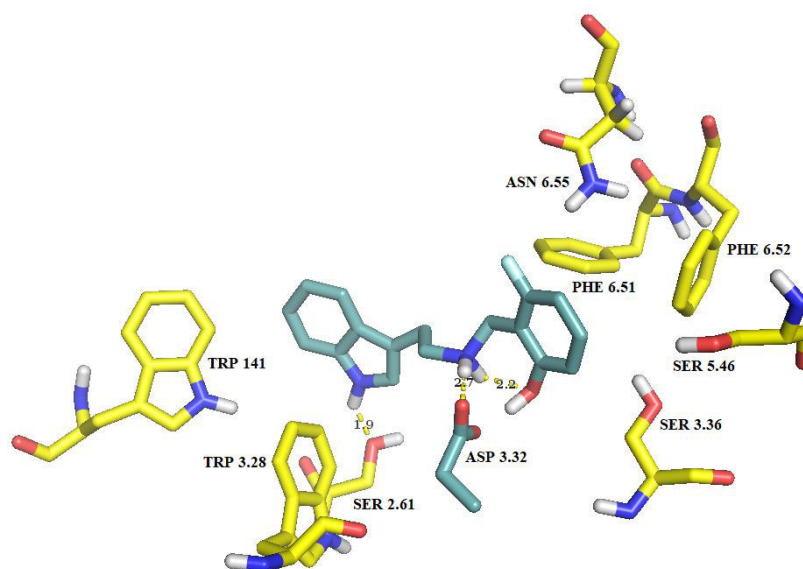


Tabla 39: Interacciones entre el ligando **36** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Val 3.33	indol	apolar	3.4 – 4.3
Phe 5.38	indol	apolar	3.8
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	indol	apolar	3.4

Acoplamiento del ligando **36** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

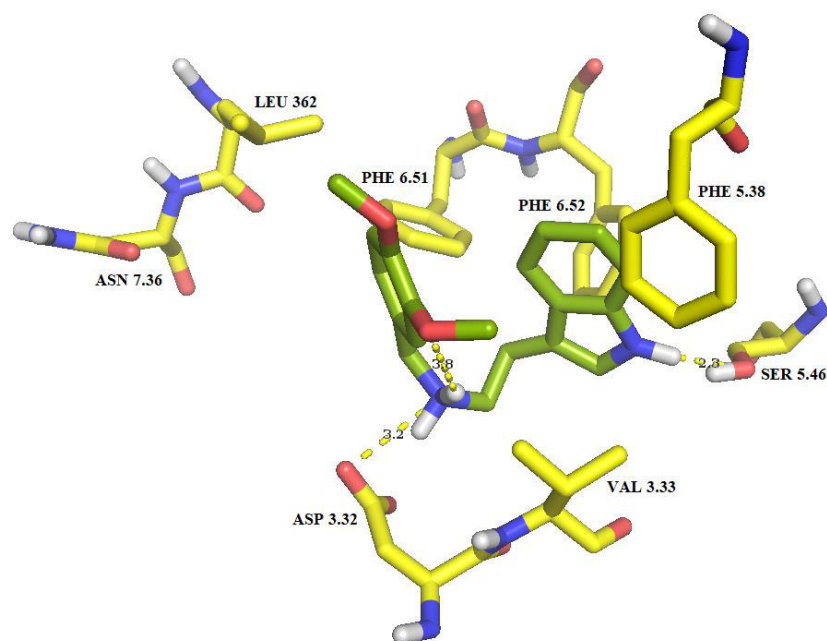


Tabla 40: Interacciones entre el ligando **37** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	4.7
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	indol	apolar	3.5 – 4.3
Phe 5.38	bencilo	apolar	4.3
Val 5.39	bencilo	apolar	4.8 – 5.0
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	indol	apolar	3.4
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.7
Leu 362 (LE3)	bencilo	apolar	3.8 – 3.8
Val 7.39	bencilo	apolar	3.6

Acoplamiento del ligando **37** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

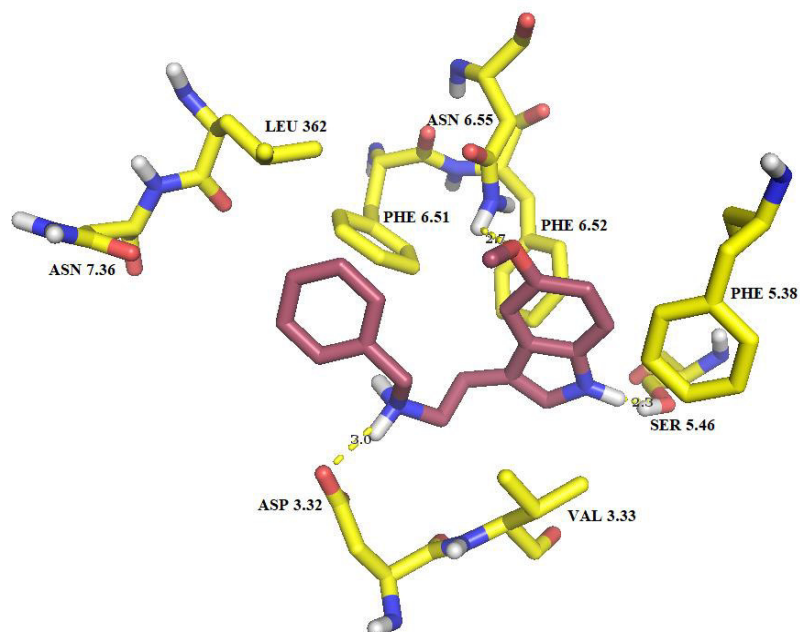


Tabla 41: Interacciones entre el ligando **38** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	indol	apolar	3.2 – 4.3
Phe 5.38	indol	apolar	4.2
Val 5.39	indol	apolar	4.9 – 4.9
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.3
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.6
Val 7.39	metileno cercano al bencilo	apolar	3.9

Acoplamiento del ligando **38** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

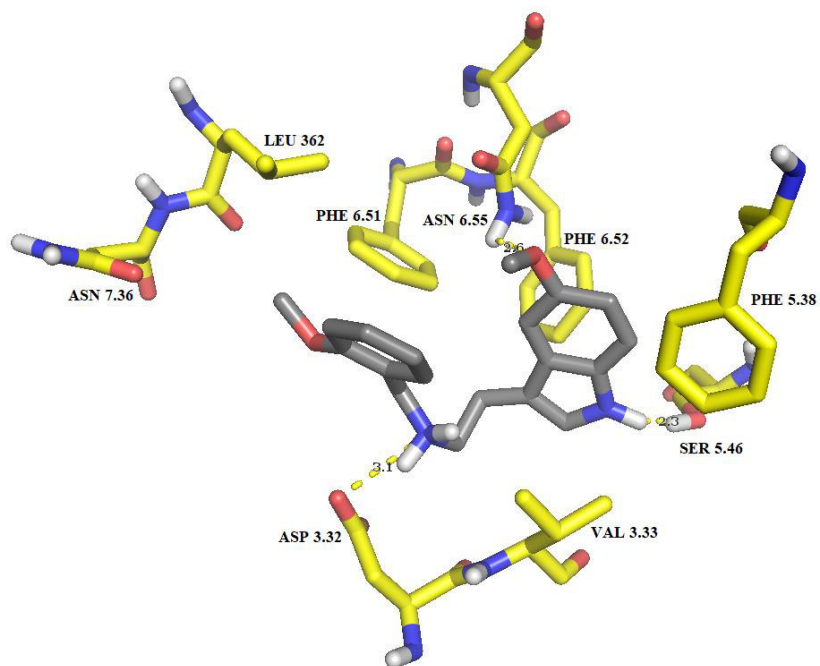


Tabla 42: Interacciones entre el ligando **39** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 141 (LE1)	bencilo	apolar	3.6
Trp 3.28	bencilo	apolar	3.7
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.6 – 4.6
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.2
Val 3.33	indol	apolar	3.5 – 4.4
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	3.6
Phe 6.51	indol	apolar	3.8
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	puede de hidrógeno	2.9
Val 7.39	metilenos de la cadena etil	apolar	4.3 – 4.8

Acoplamiento del ligando **39** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

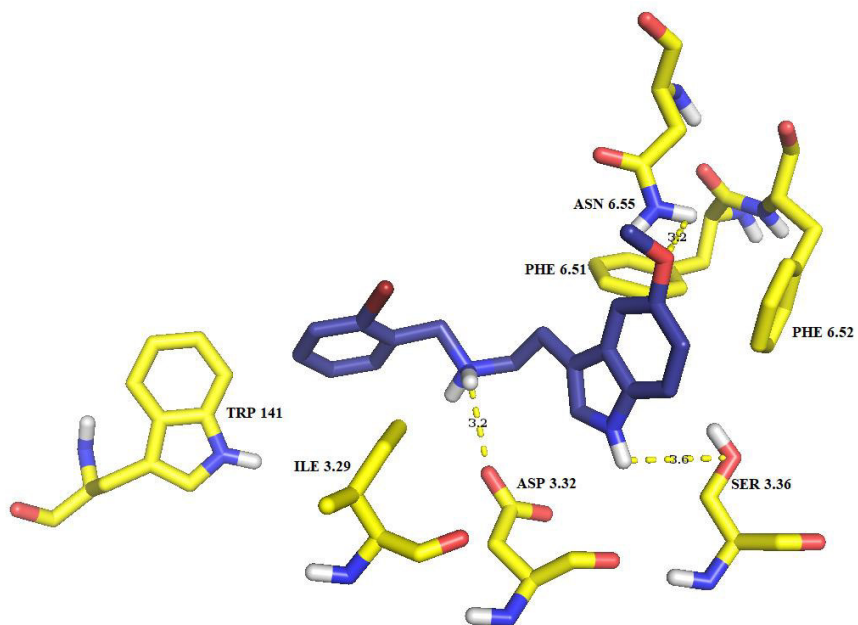


Tabla 43: Interacciones entre el ligando **40** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	4.9
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.4
Val 3.33	indol	apolar	3.7 – 4.2
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Leu 229 (LE2)	bencilo	apolar	4.0
Phe 6.51	indol	apolar	4.1
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.6
Val 7.39	metilenos de la cadena etil	apolar	4.0

Acoplamiento del ligando **40** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

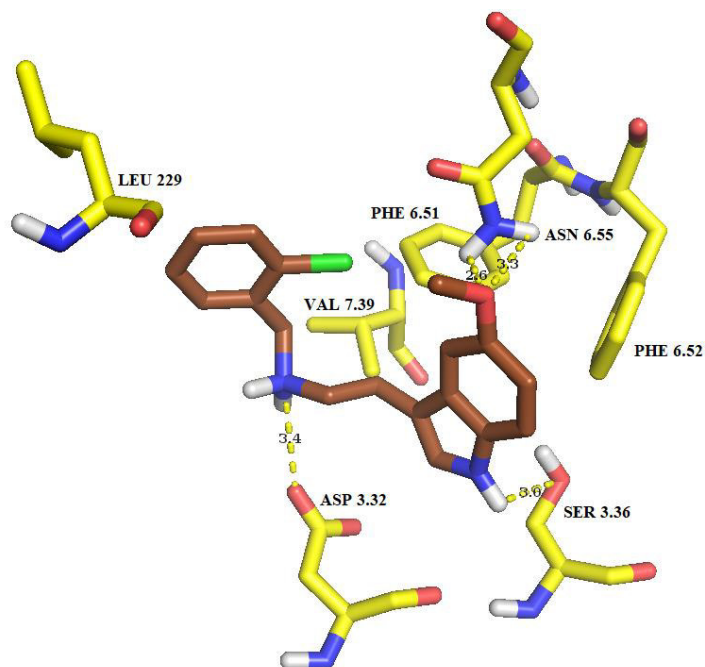


Tabla 44: Interacciones entre el ligando **41** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 141 (LE1)	bencilo	apolar	3.8
Trp 3.28	bencilo	apolar	3.8
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	indol	apolar	4.1 – 4.1
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.3
Phe 6.51	metileno cercano al bencilo	apolar	3.4
Phe 6.52	indol	apolar	3.7
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.6
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	4.0

Acoplamiento del ligando **41** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

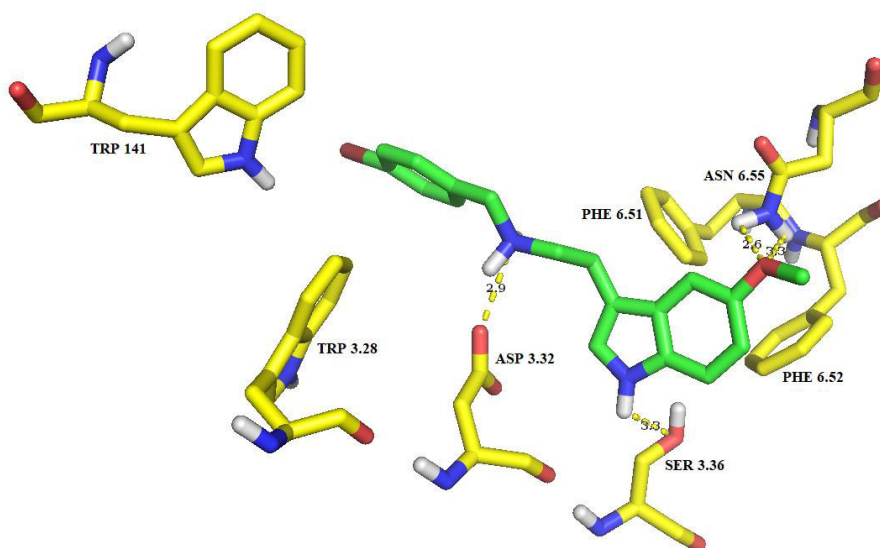


Tabla 45: Interacciones entre el ligando **42** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 141 (LE1)	bencilo	apolar	3.7
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.4
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.8
Val 3.33	indol	apolar	4.1 – 4.1
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.3
Phe 6.51	indol	apolar	4.0
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.7
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	4.0
intramolecular	oxígeno del hidroxilo en C2’ con hidrógeno de la amina protonada	punto de hidrógeno	2.4

Acoplamiento del ligando **42** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}

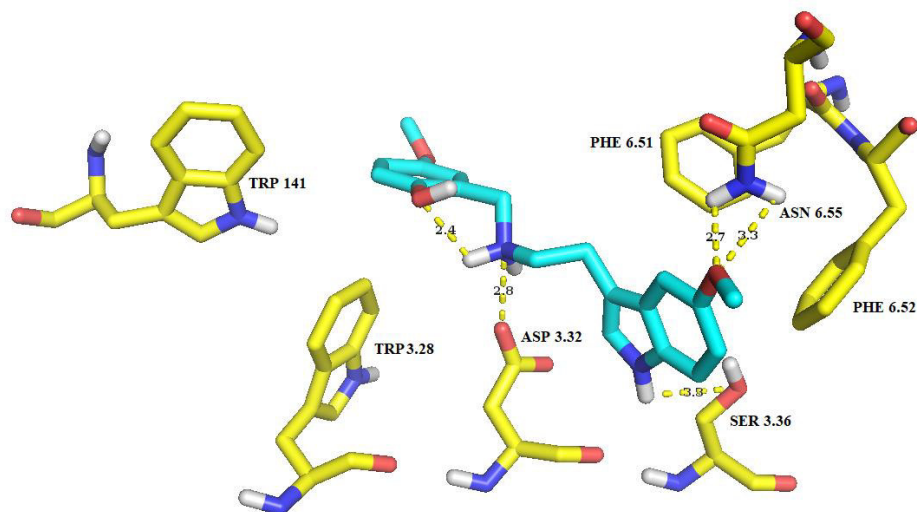
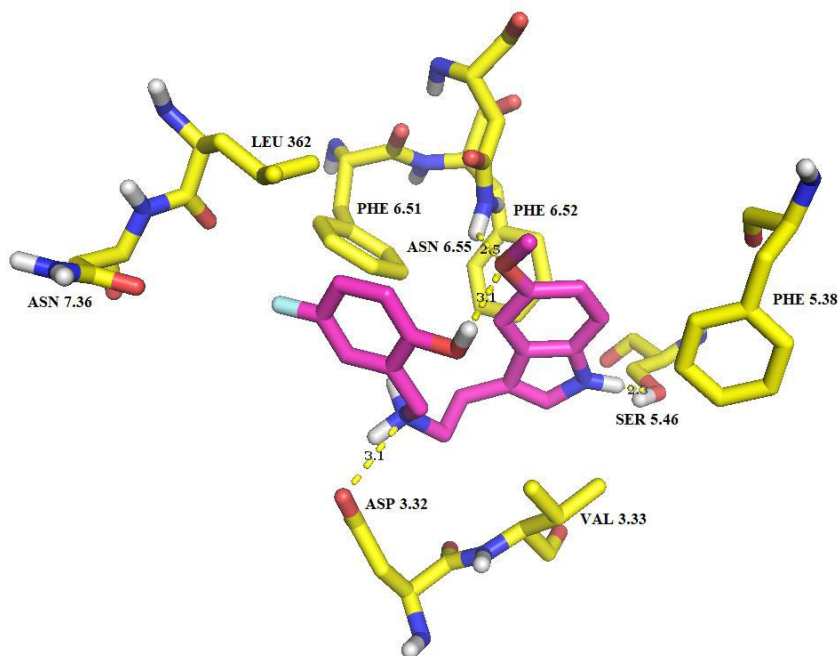


Tabla 46: Interacciones entre el ligando **43** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	indol	apolar	3.5 – 4.2
Val 5.39	indol	apolar	4.8
Ser 5.46	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.5
Leu 362 (LE3)	bencilo	apolar	3.5
Val 7.39	bencilo	apolar	3.8 – 4.6
intramolecular	oxígeno del metoxilo en “5” del anillo indólico con el hidrógeno del hidroxilo en “2” del bencilo	punto de hidrógeno	3.1

Acoplamiento del ligando **43** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2A}



Ligandos 5-HT_{2B}

Tabla 47: Interacciones entre el ligando **1** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.6 - 4.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.6
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 - 4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.0
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.6

Acoplamiento del ligando **1** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

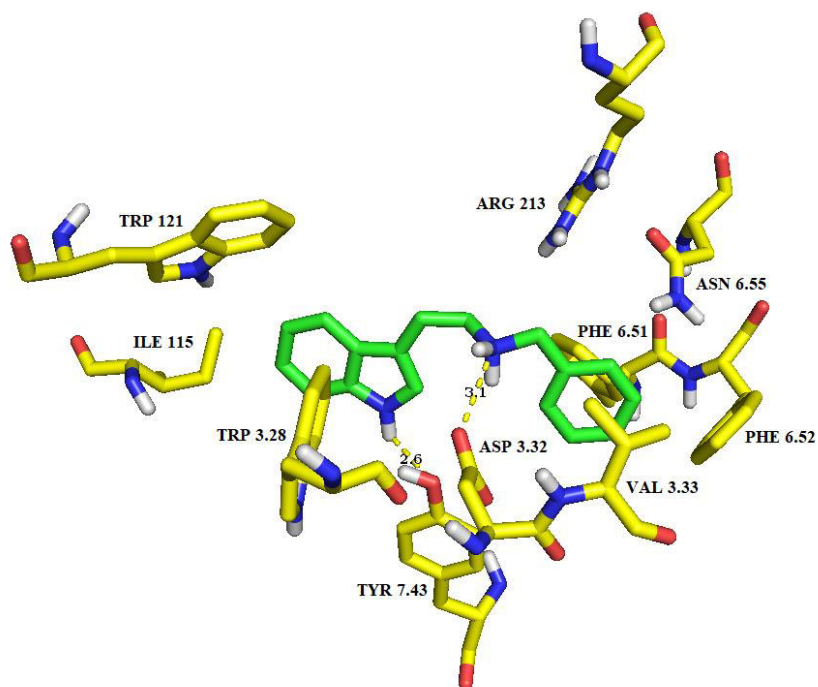


Tabla 48: Interacciones entre el ligando **2** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	bencilo	apolar	4.8 - 4.9
Trp 121 (LE1)	bencilo	apolar	4.7
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.3
Asp 3.32	amina protonada	punte salino	3.0
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punte de hidrógeno	3.1
Val 3.33	indol	apolar	3.6 – 3.7
Phe 6.51	indol	apolar	4.0
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Val 7.39	bencilo	apolar	3.7
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punte de hidrógeno	3.1

Acoplamiento del ligando **2** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

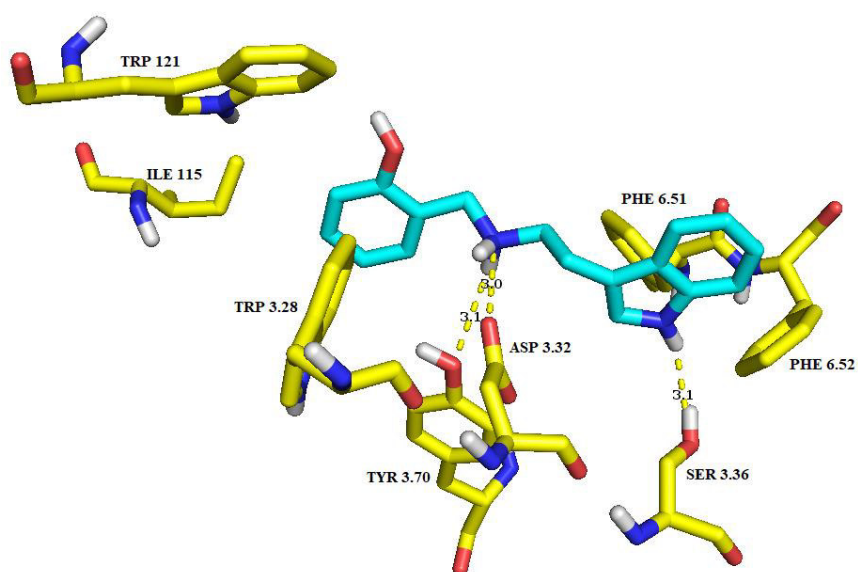


Tabla 49: Interacciones entre el ligando **3** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.8 - 4.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	3.9
Trp 3.28	indol	apolar	3.8
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 3.7
Phe 5.38	bencilo	apolar	4.3
Asn 6.55	oxígeno de metoxilo en C2'	punto de hidrógeno	3.3
Val 7.39	indol	apolar	3.5
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0

Acoplamiento del ligando **3** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

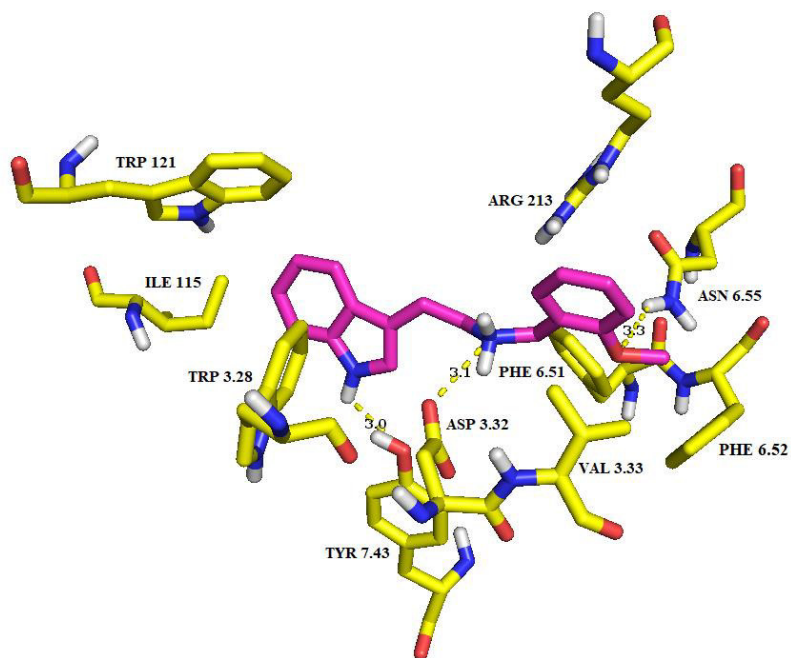


Tabla 50: Interacciones entre el ligando **4** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.9 - 4.2
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.1
Trp 3.28	indol	apolar	4.3
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.1
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.0
Val 7.39	indol	apolar	3.4
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **4** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

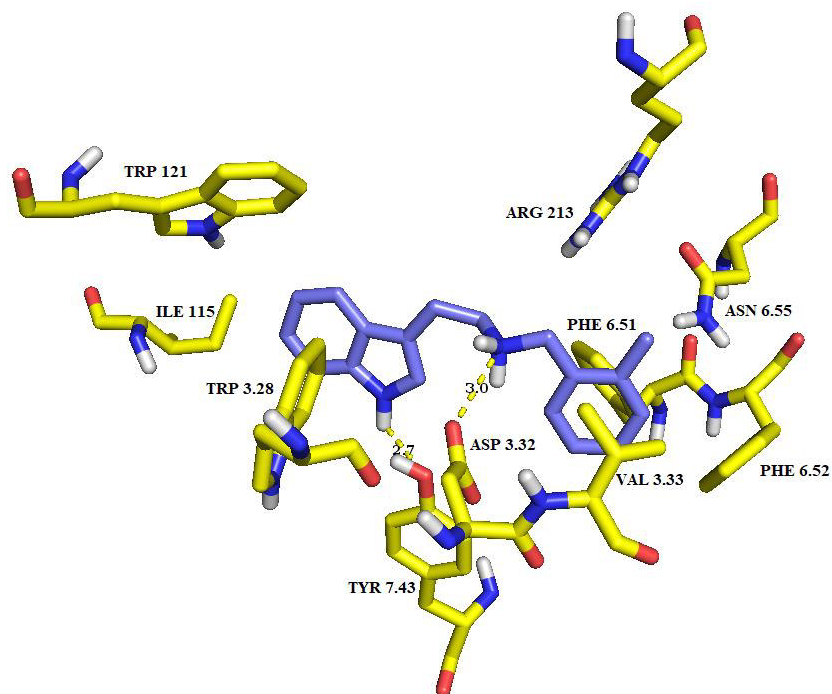


Tabla 51: Interacciones entre el ligando **5** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.6 - 4.0
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.5
Trp 3.28	indol	apolar	4.3
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	1.9
Val 3.33	bencilo	apolar	3.4 – 4.0
Trp 6.48	bencilo	apolar	4.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.1
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.8
Val 7.39	metileno cercano al bencilo	apolar	3.1
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.2

Acoplamiento del ligando **5** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

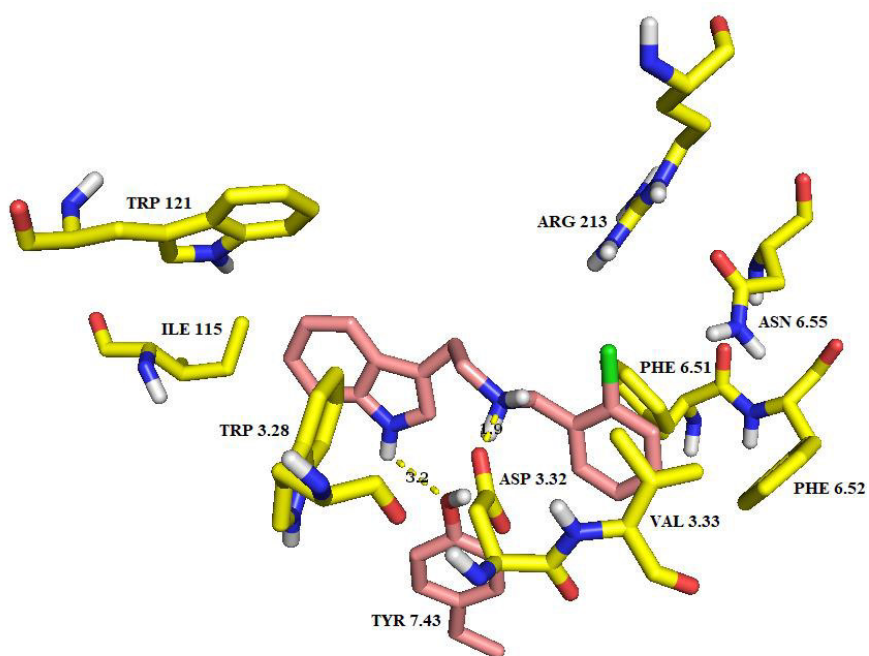


Tabla 52: Interacciones entre el ligando **6** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.5 - 4.4
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.6
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 - 4.1
Trp 6.48	bencilo	apolar	4.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.0
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.0
Val 7.39	indol	apolar	3.4 - 4.3
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **6** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

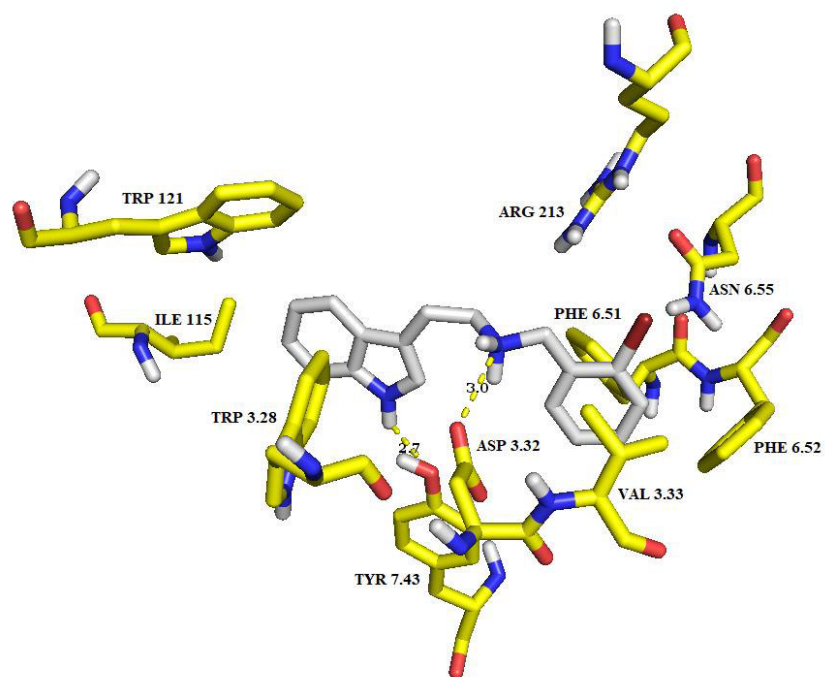


Tabla 53: Interacciones entre el ligando **7** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	4.2 - 4.4
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.6
Trp 3.28	indol	apolar	3.9
Asp 3.32	amina protonada	puente salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 4.4
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.6
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.1
Asn 6.55	oxígeno de hidroxilo en C3'	puente de hidrógeno	2.6
Val 7.39	bencilo	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	puente de hidrógeno	2.6

Acoplamiento del ligando **7** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

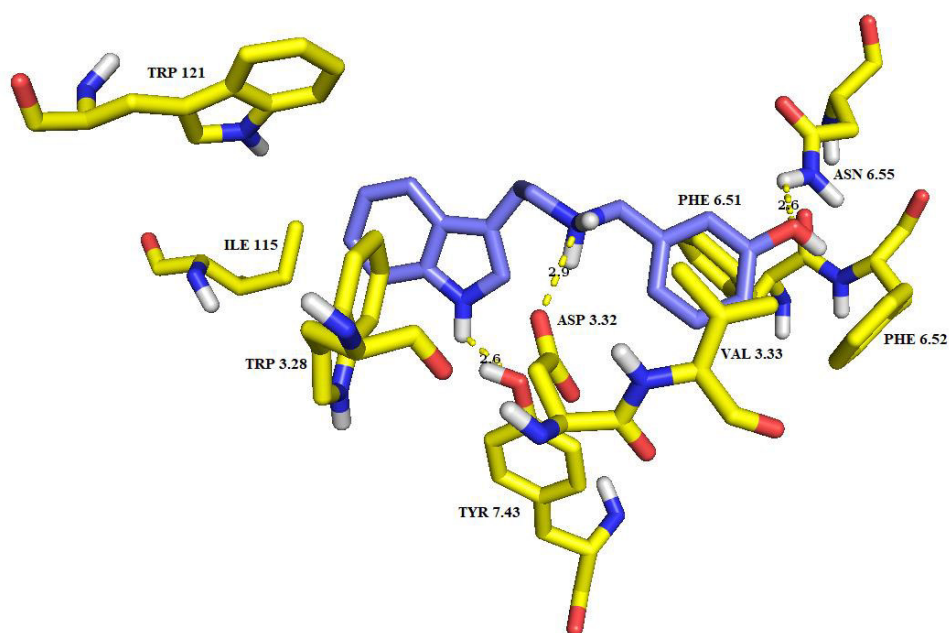


Tabla 54: Interacciones entre el ligando **8** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.8 - 4.1
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.6
Trp 3.28	indol	apolar	4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.9
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.0
Val 7.39	bencilo	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.6

Acoplamiento del ligando **8** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

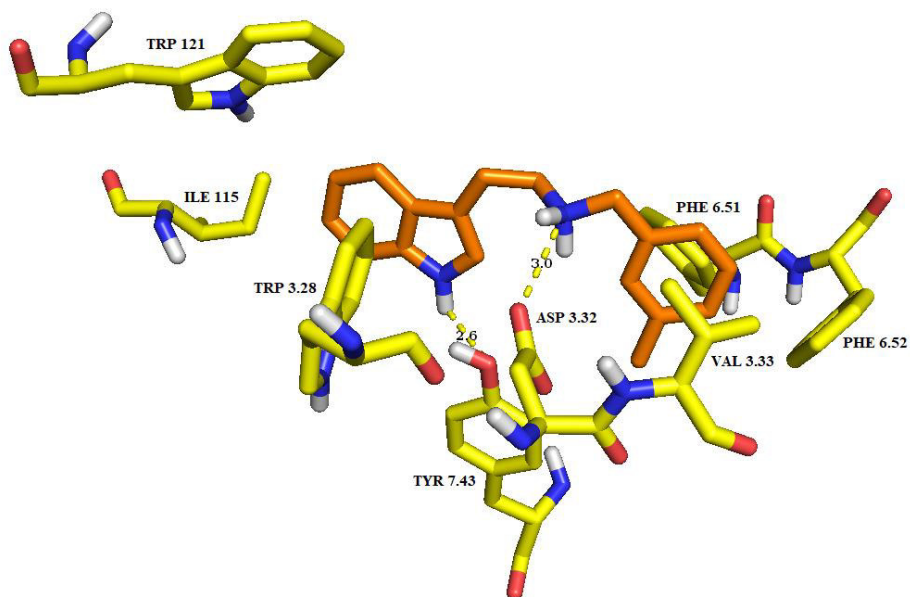


Tabla 55: Interacciones entre el ligando **9** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.6 - 4.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.5
Trp 3.28	indol	apolar	4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9
Val 7.39	bencilo	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.6

Acoplamiento del ligando **9** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

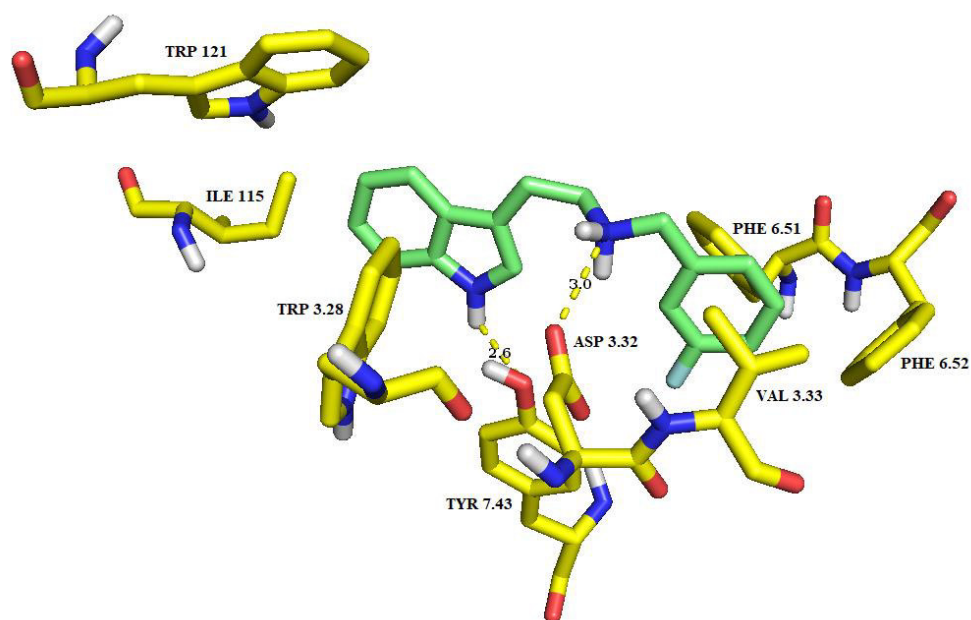


Tabla 56: Interacciones entre el ligando **10** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.8 - 4.1
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.3
Trp 3.28	indol	apolar	4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 3.9
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.9
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.8
Val 7.39	bencilo	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.6

Acoplamiento del ligando **10** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

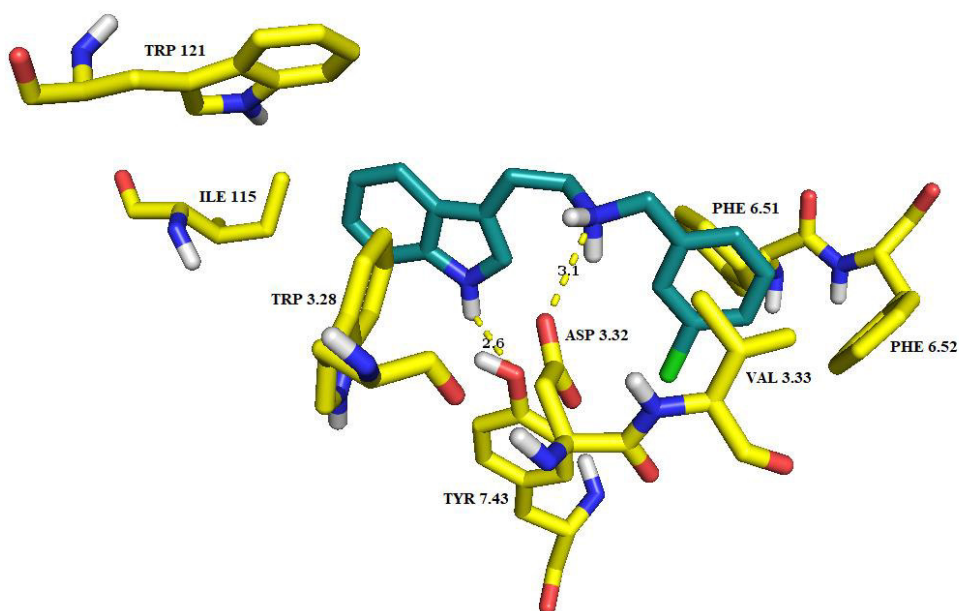


Tabla 57: Interacciones entre el ligando **11** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.7 – 3.9
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.4
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.2
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9
Val 7.39	bencilo	apolar	4.0
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.6

Acoplamiento del ligando **11** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

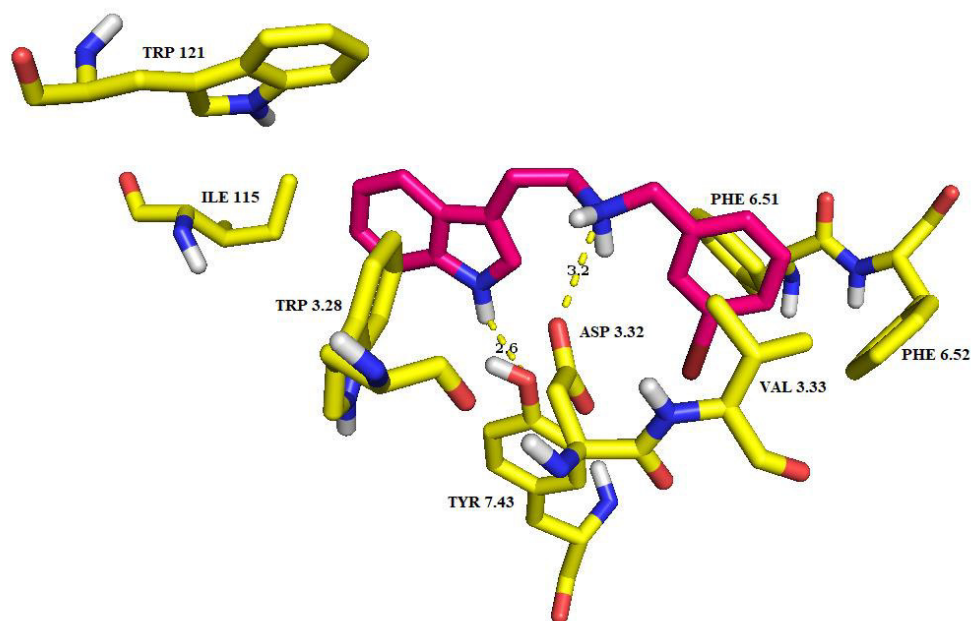


Tabla 58: Interacciones entre el ligando **12** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ala 2.61	oxígeno del hidroxilo en C2'	dipolo - dipolo	2.7
Trp 121 (LE1)	bencilo	apolar	4.6
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.7
Val 3.33	indol	apolar	3.7 – 3.9
Phe 6.51	indol	apolar	3.7
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Val 7.39	bencilo	apolar	4.0
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.5

Acoplamiento del ligando **12** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

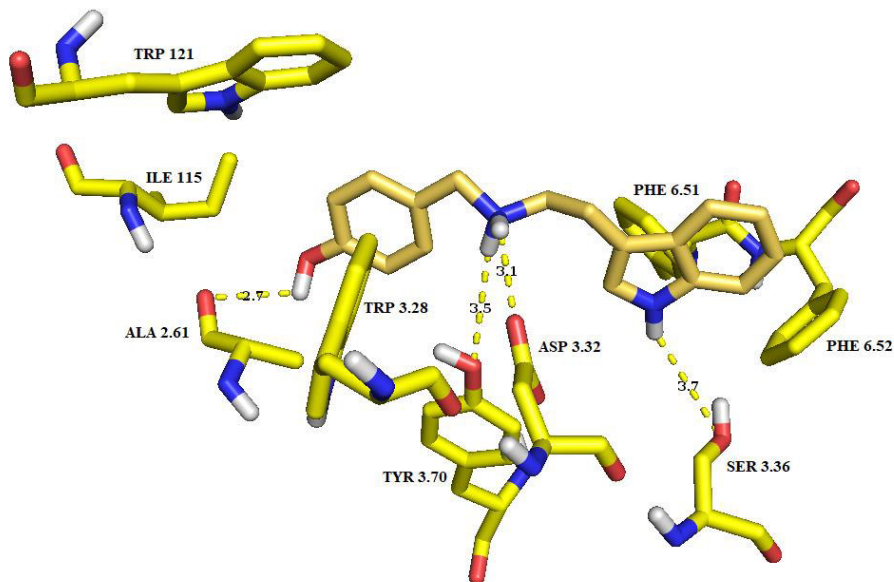


Tabla 59: Interacciones entre el ligando **13** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.8 – 4.6
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.2
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	3.6 – 3.7
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.0
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.0
Val 7.39	indol	apolar	4.5
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **13** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

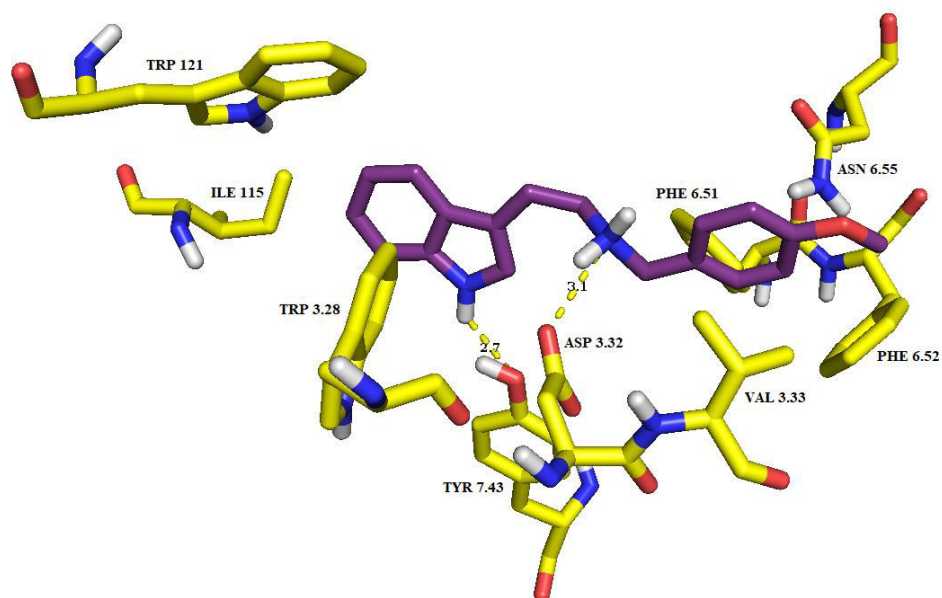


Tabla 60: Interacciones entre el ligando **14** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.7 – 4.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.2
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Val 3.33	bencilo	apolar	3.6 – 4.5
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.5
Val 7.39	indol	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **14** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

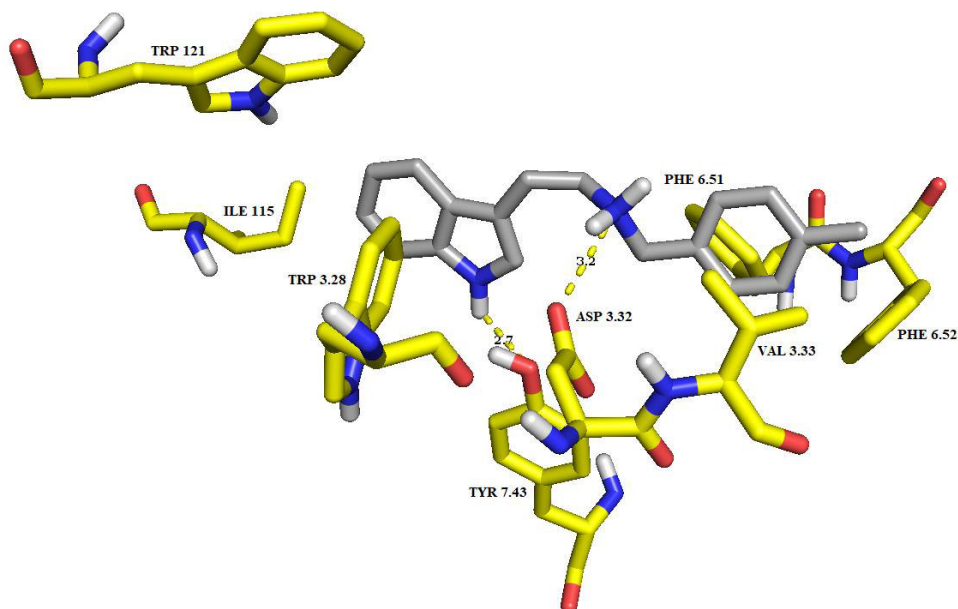


Tabla 61: Interacciones entre el ligando **15** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.6 – 4.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.3
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punte salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	3.6 – 4.4
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.5
Asn 6.55	oxígeno de etoxilo en C4'	dipolo - dipolo	3.1 3.7
Val 7.39	indol	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punte de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **15** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

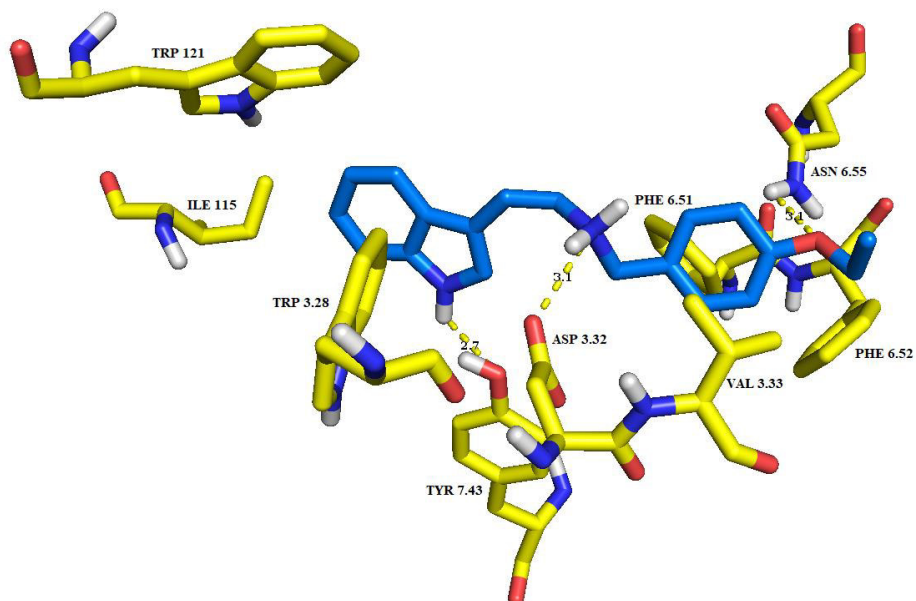


Tabla 62: Interacciones entre el ligando **16** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.8 – 4.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	3.9
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 3.9
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.6
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9
Val 7.39	indol	apolar	4.0
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0

Acoplamiento del ligando **16** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

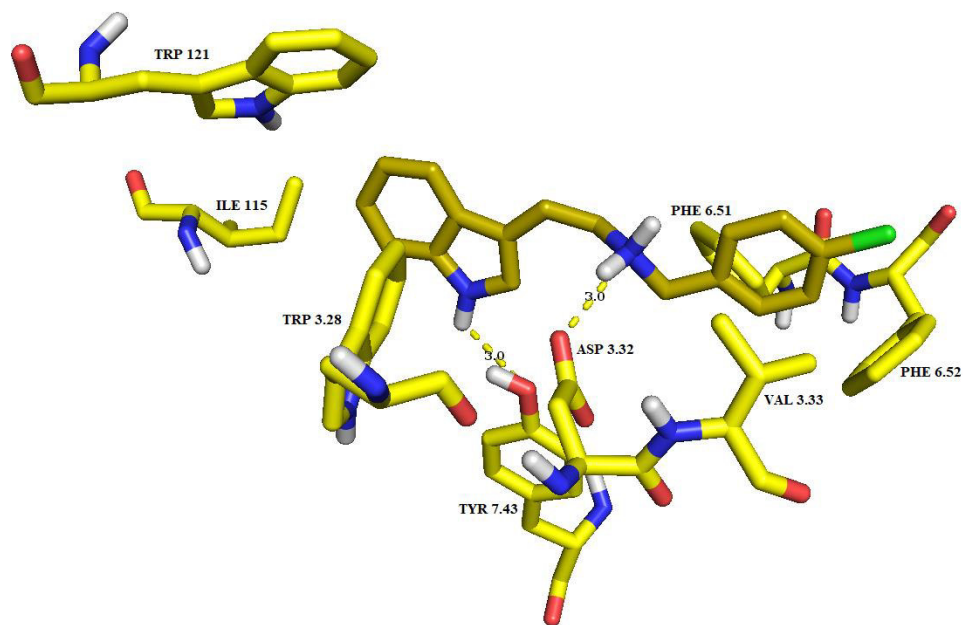


Tabla 63: Interacciones entre el ligando **17** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.7 – 4.4
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.2
Trp 3.28	indol	apolar	3.9
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Val 3.33	bencilo	apolar	3.6 – 4.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.6
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.0
Val 7.39	indol	apolar	3.7
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.1

Acoplamiento del ligando **17** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

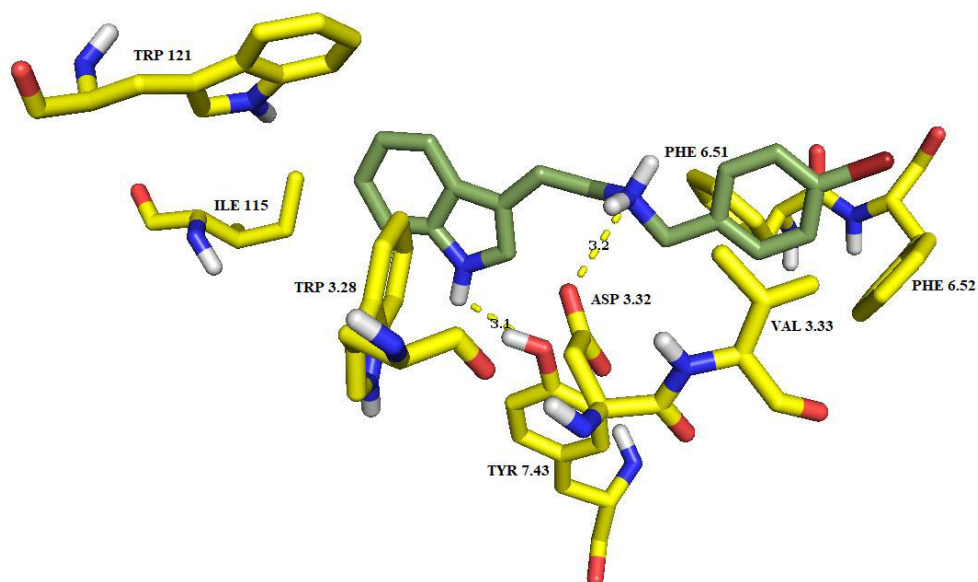


Tabla 64: Interacciones entre el ligando **18** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	4.2 – 4.8
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	3.7
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.6
Val 7.39	indol	apolar	3.7
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0

Acoplamiento del ligando **18** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

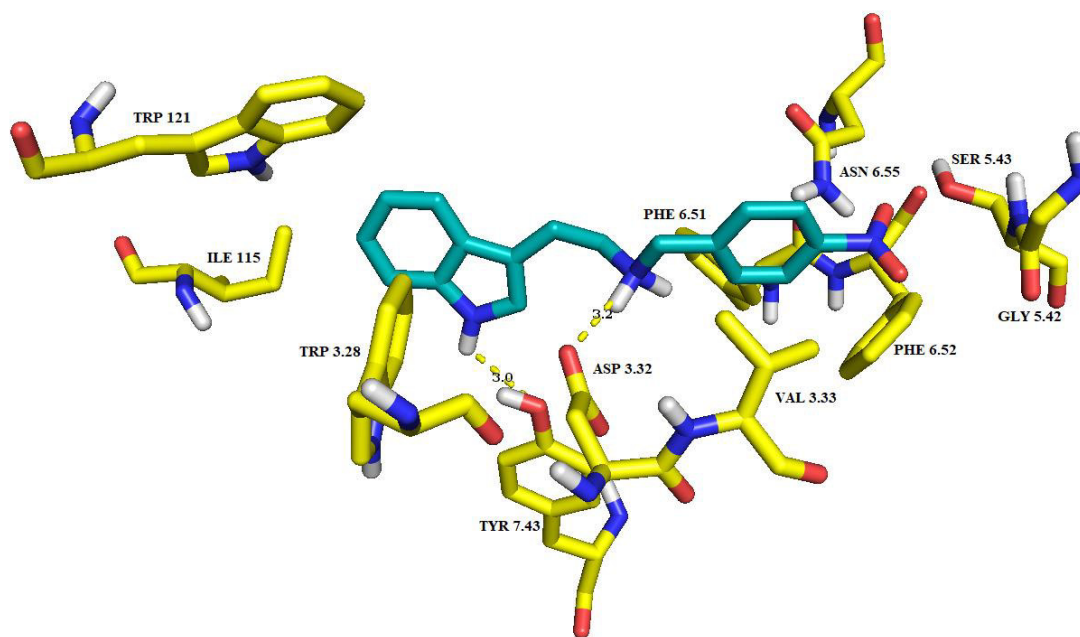


Tabla 65: Interacciones entre el ligando **19** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	bencilo	apolar	4.5
Trp 121 (LE1)	oxígeno de metoxilo en C3' con hidrógeno de nitrógeno indólico	puente de hidrógeno	3.0
Trp 121 (LE1)	bencilo	apolar	4.7
Trp 3.28	bencilo	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	puente salino	2.9
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	puente de hidrógeno	3.3
Val 3.33	indol	apolar	3.2 – 4.3
Phe 6.51	indol	apolar	3.6
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Val 7.39	metileno cercano al indol	apolar	4.1
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	puente de hidrógeno	3.6
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	puente de hidrógeno	2.2
intramolecular	oxígeno de metoxilo en C3' con hidrógeno de hidroxilo en C2'	puente de hidrógeno	2.2

Acoplamiento del ligando **19** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

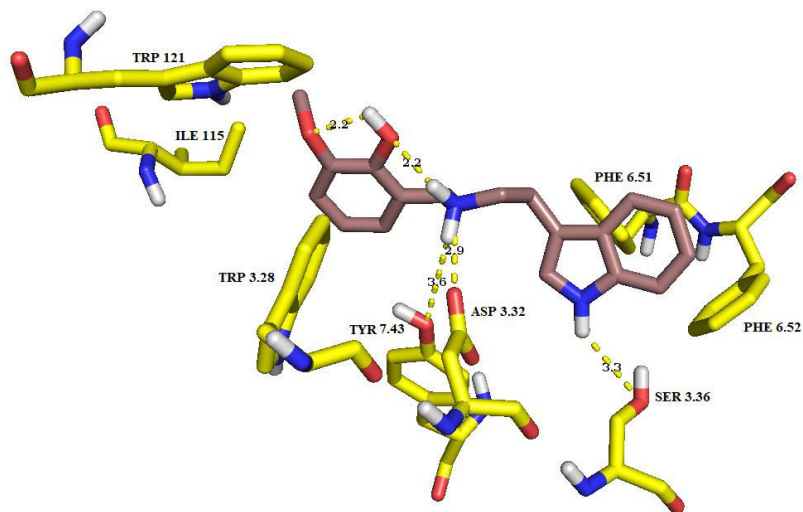


Tabla 66: Interacciones entre el ligando **20** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	bencilo	apolar	5.0
Trp 121 (LE1)	oxígeno de metoxilo en C3' con hidrógeno de nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	3.3
Trp 121 (LE1)	bencilo	apolar	4.8
Trp 3.28	bencilo	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.2
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.7
Val 3.33	indol	apolar	3.7 – 3.9
Phe 6.51	indol	apolar	3.6
Phe 6.52	indol	apolar	3.7
Val 7.39	bencilo	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	puede de hidrógeno	3.7
intramolecular	oxígeno de metoxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	puede de hidrógeno	2.6

Acoplamiento del ligando **20** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

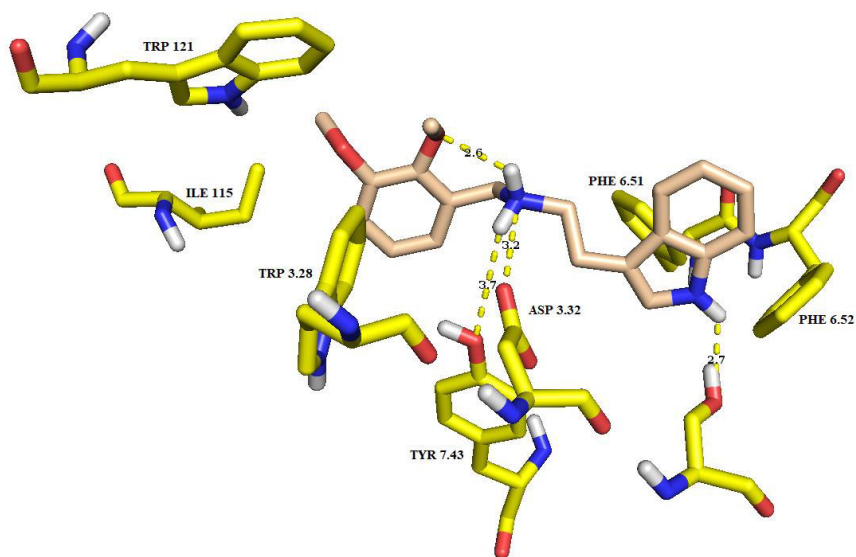


Tabla 67: Interacciones entre el ligando **21** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	bencilo	apolar	4.6
Trp 121 (LE1)	bencilo	apolar	4.9
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.2
Val 3.33	indol	apolar	3.7 – 4.5
Phe 6.51	indol	apolar	3.6
Phe 6.52	indol	apolar	3.4
Val 7.39	bencilo	apolar	3.5
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.9
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.1

Acoplamiento del ligando **21** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

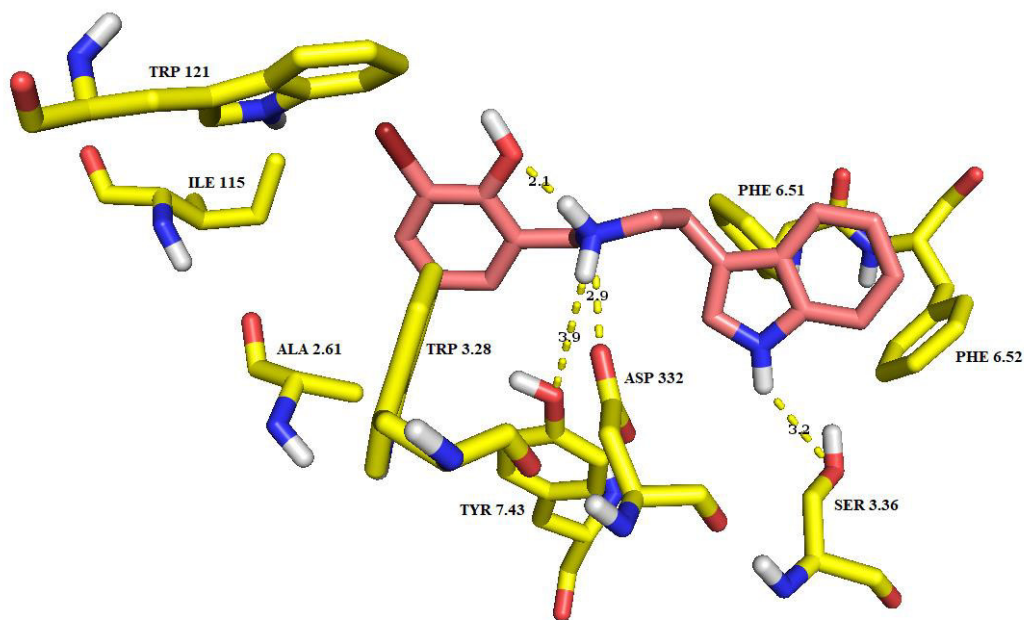


Tabla 68: Interacciones entre el ligando **22** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	bencilo	apolar	4.5
Trp 121 (LE1)	bencilo	apolar	3.8
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.2
Val 3.33	indol	apolar	3.6 – 4.1
Phe 6.51	indol	apolar	3.8
Phe 6.52	indol	apolar	3.3
Val 7.39	bencilo	apolar	3.7 – 4.7
Tyr 7.43	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de hidroxilo de Tyr	punto de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **22** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

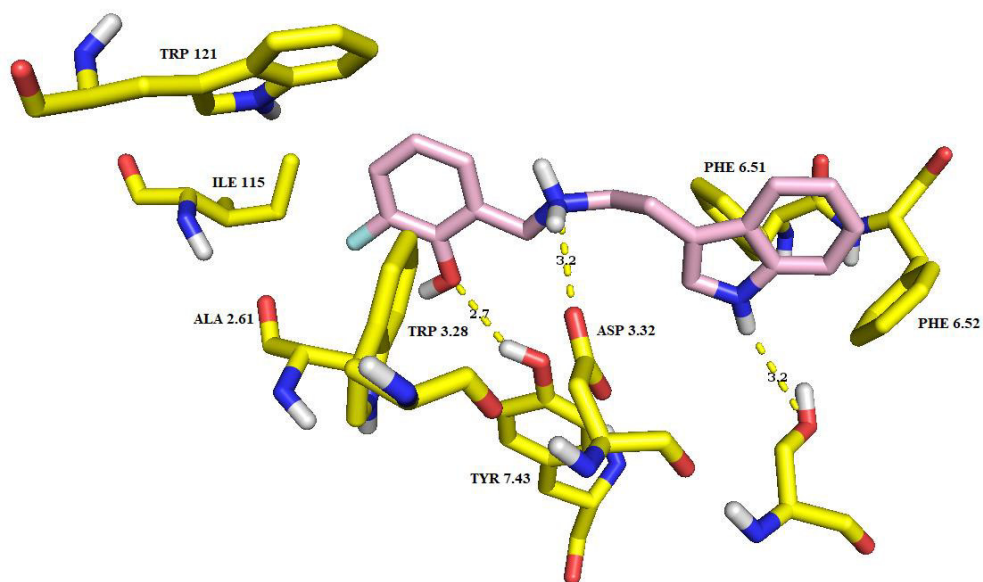


Tabla 69: Interacciones entre el ligando **23** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	bencilo	apolar	4.3
Trp 121 (LE1)	bencilo	apolar	4.4
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.3
Val 3.33	indol	apolar	3.2 – 4.6
Phe 6.51	indol	apolar	3.5
Phe 6.52	indol	apolar	3.4
Val 7.39	bencilo	apolar	4.2
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.2
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.1

Acoplamiento del ligando **23** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

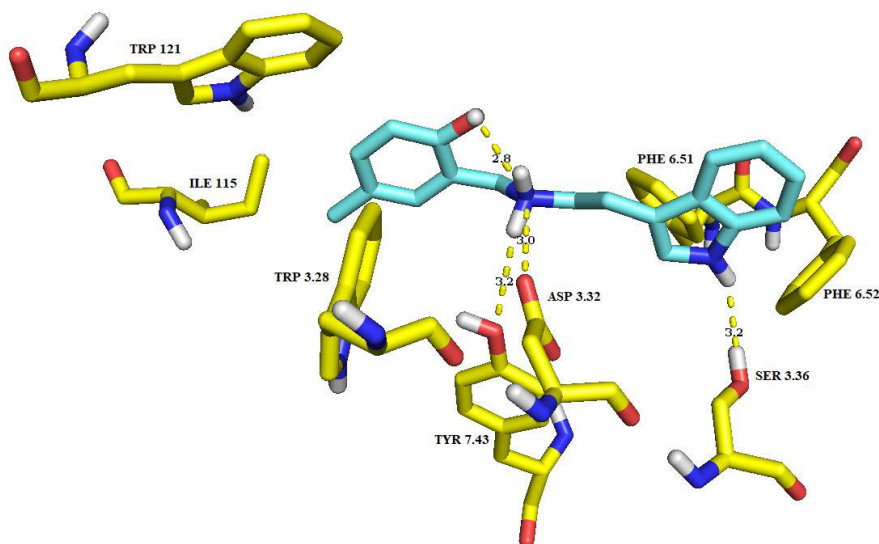


Tabla 70: Interacciones entre el ligando **24** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	bencilo	apolar	4.4
Trp 121 (LE1)	bencilo	apolar	4.1
Trp 3.28	bencilo	apolar	3.7
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.4
Val 3.33	indol	apolar	3.7 – 3.8
Phe 6.51	indol	apolar	3.8
Phe 6.52	indol	apolar	3.4
Val 7.39	bencilo	apolar	3.7
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.1
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.2

Acoplamiento del ligando **24** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

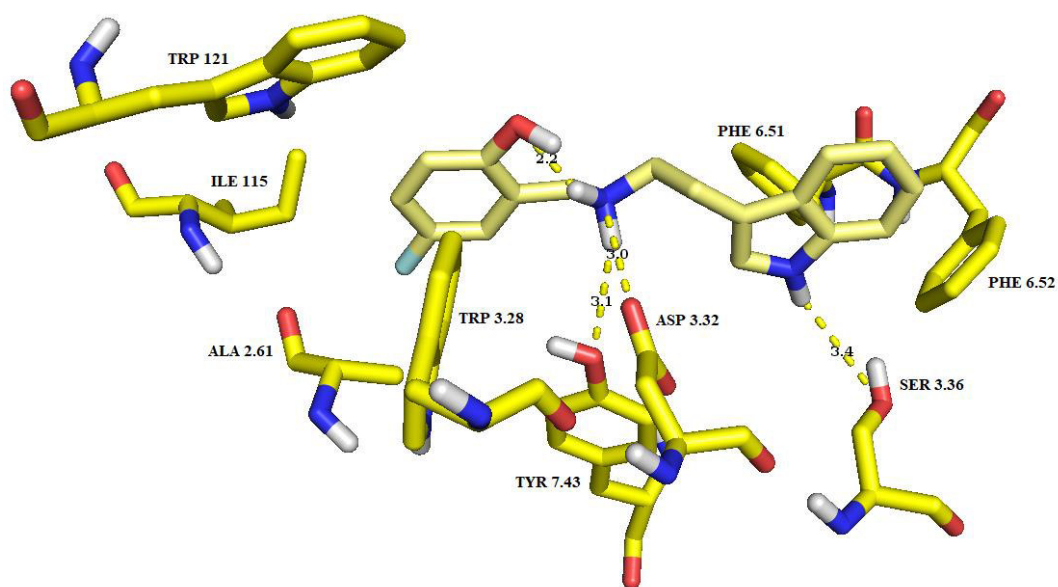


Tabla 71: Interacciones entre el ligando **25** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.6 – 4.3
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.2
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punte salino	2.8
Val 3.33	bencilo	apolar	3.8 – 3.9
Arg 213 (LE2)	oxígeno de metoxilo en C2'	punte de hidrógeno	2.3
			3.4
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.6
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9
Val 7.39	indol	apolar	4.0
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punte de hidrógeno	2.9

Acoplamiento del ligando **25** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

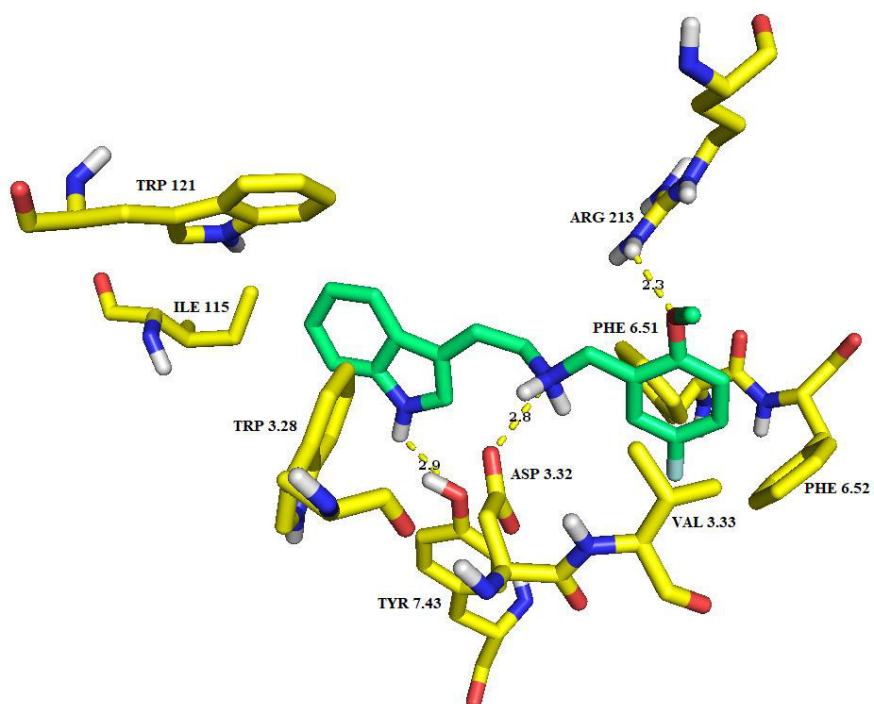


Tabla 72: Interacciones entre el ligando **26** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	bencilo	apolar	4.6
Trp 121 (LE1)	bencilo	apolar	3.6
Trp 3.28	bencilo	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.2
Val 3.33	indol	apolar	3.5 – 3.7
Phe 6.51	indol	apolar	4.2
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Val 7.39	bencilo	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.1
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.5

Acoplamiento del ligando **26** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

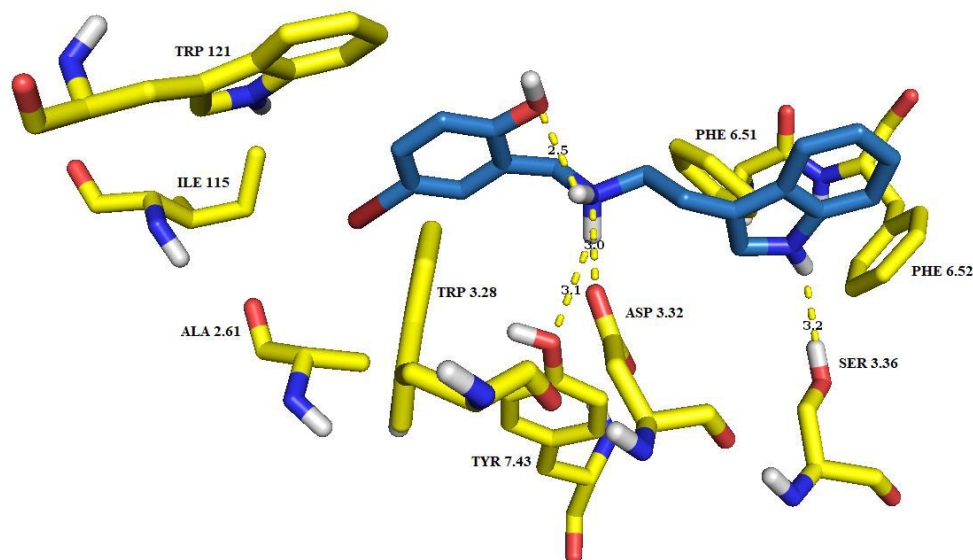


Tabla 73: Interacciones entre el ligando **27** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.7 – 4.0
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.3
Trp 3.28	indol	apolar	4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Val 3.33	bencilo	apolar	3.6 – 4.0
Arg 213 (LE2)	oxígeno de metoxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.7
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.3
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9
Val 7.39	metileno cercano al indol	apolar	4.8
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.5

Acoplamiento del ligando **27** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

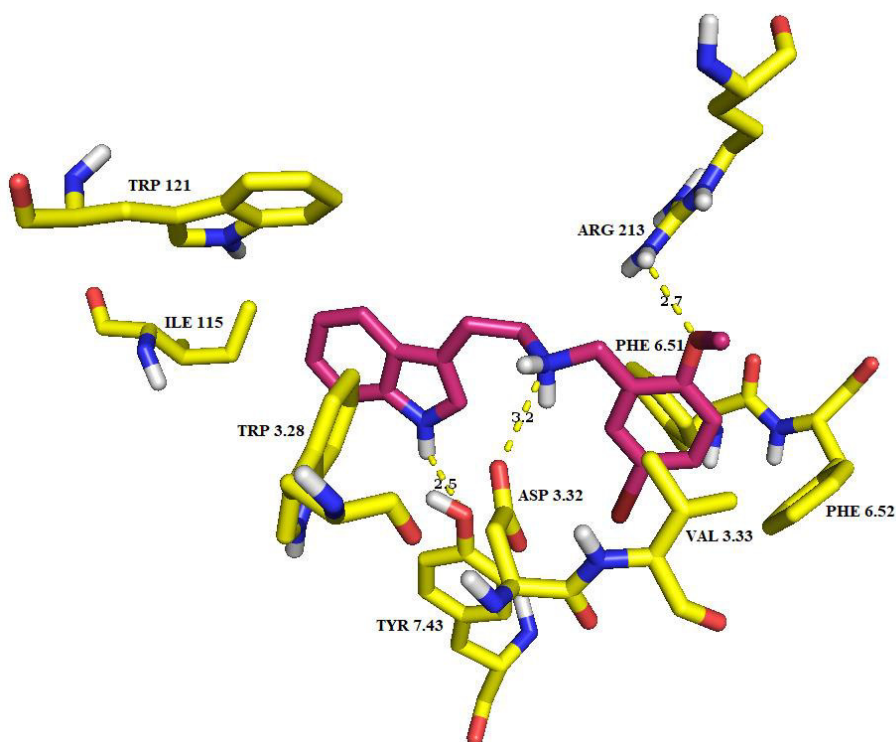


Tabla 74: Interacciones entre el ligando **28** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.7 – 3.9
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.4
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 4.0
Arg 213 (LE2)	oxígeno de metoxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.9
			3.6
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.3
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9
Val 7.39	metileno cercano al indol	apolar	4.7
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.6

Acoplamiento del ligando **28** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

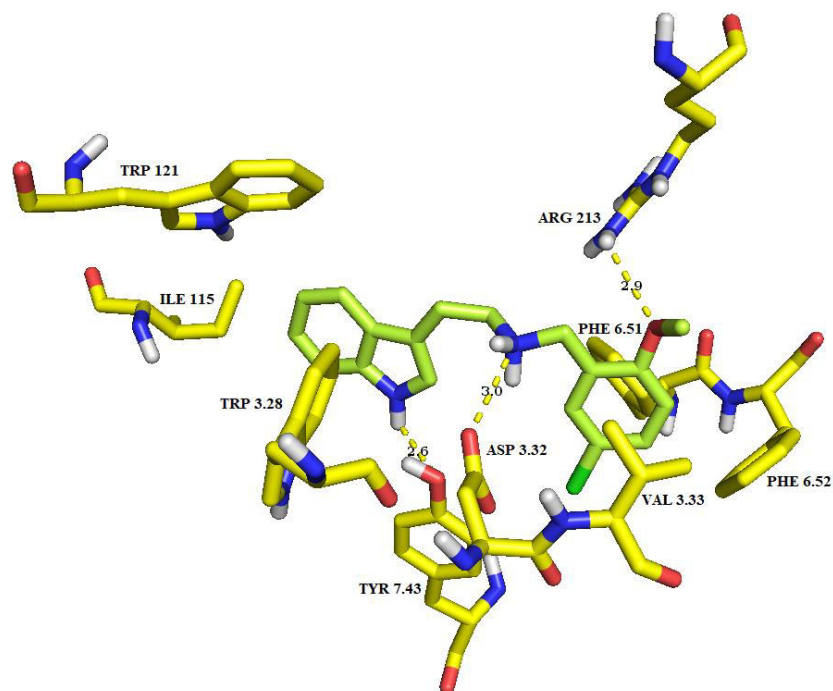


Tabla 75: Interacciones entre el ligando **29** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.5 – 4.4
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.3
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 3.7
Arg 213 (LE2)	oxígeno de metoxilo en C5'	punto de hidrógeno	3.4
Phe 5.38	bencilo	apolar	4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.7
Asn 6.55	oxígeno de metoxilo en C2'	punto de hidrógeno	3.3
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **29** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

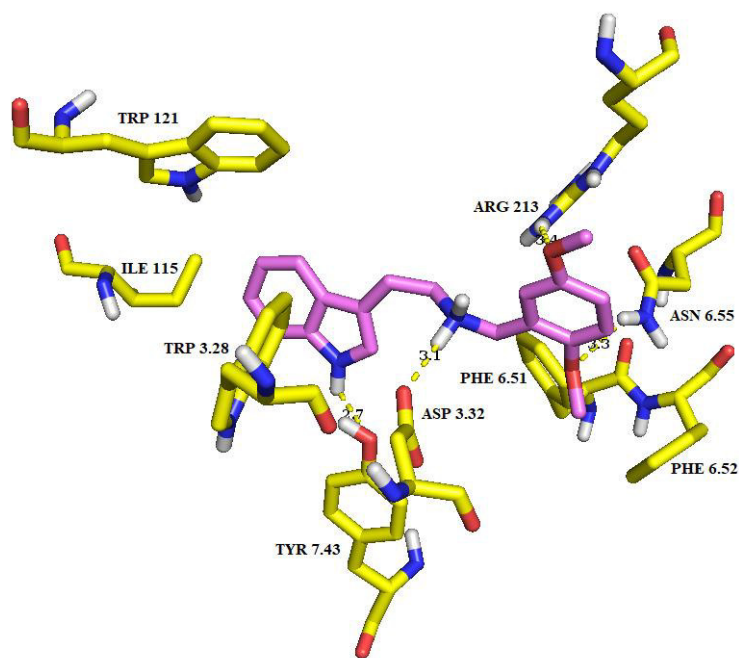


Tabla 76: Interacciones entre el ligando **30** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	bencilo	apolar	5.0
Trp 121 (LE1)	bencilo	apolar	3.5
Trp 3.28	bencilo	apolar	3.8
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.8
Ser 3.36	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Val 3.33	indol	apolar	3.2 – 4.4
Phe 6.51	indol	apolar	3.8
Phe 6.52	indol	apolar	3.2
Val 7.39	bencilo	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.3
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **30** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

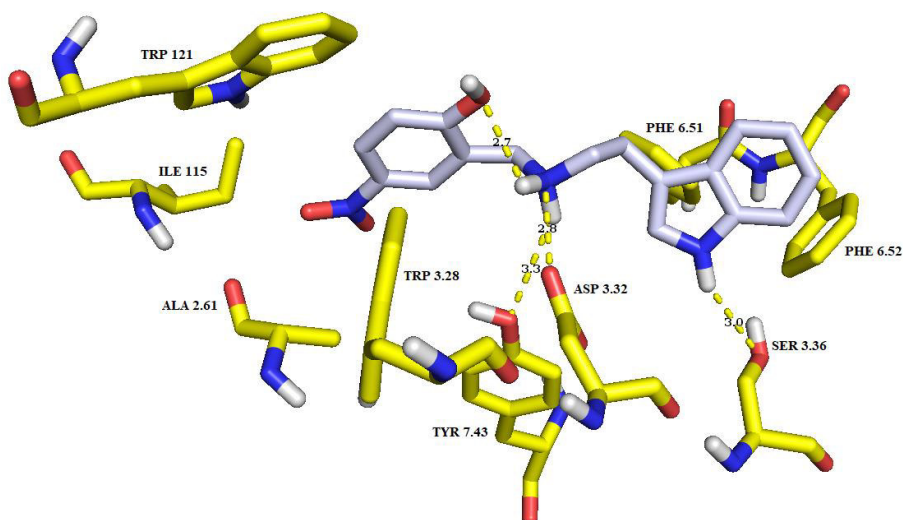


Tabla 77: Interacciones entre el ligando **31** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.6 – 4.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.3
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	3.8 – 4.1
Ser 3.36	oxígeno de hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.7
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.5
Val 7.39	indol	apolar	3.8
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.8

Acoplamiento del ligando **31** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

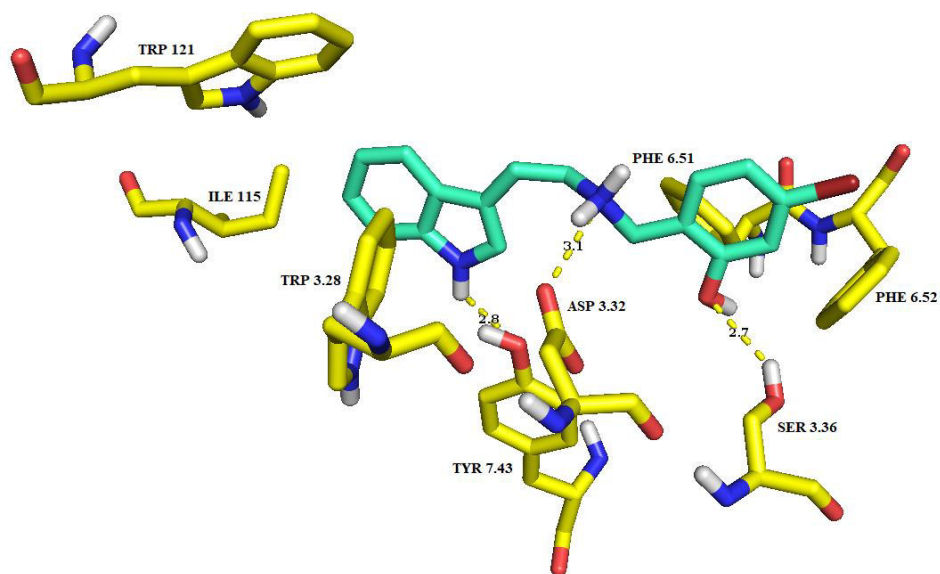


Tabla 78: Interacciones entre el ligando **32** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.8 – 4.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.0
Trp 3.28	indol	apolar	3.8
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.7
Val 3.33	bencilo	apolar	3.5 – 3.9
Arg 213 (LE2)	oxígeno de metoxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.1
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.0
Asn 6.55	oxígeno de metoxilo en C4'	punto de hidrógeno	3.8
Val 7.39	indol	apolar	3.6
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0

Acoplamiento del ligando **32** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

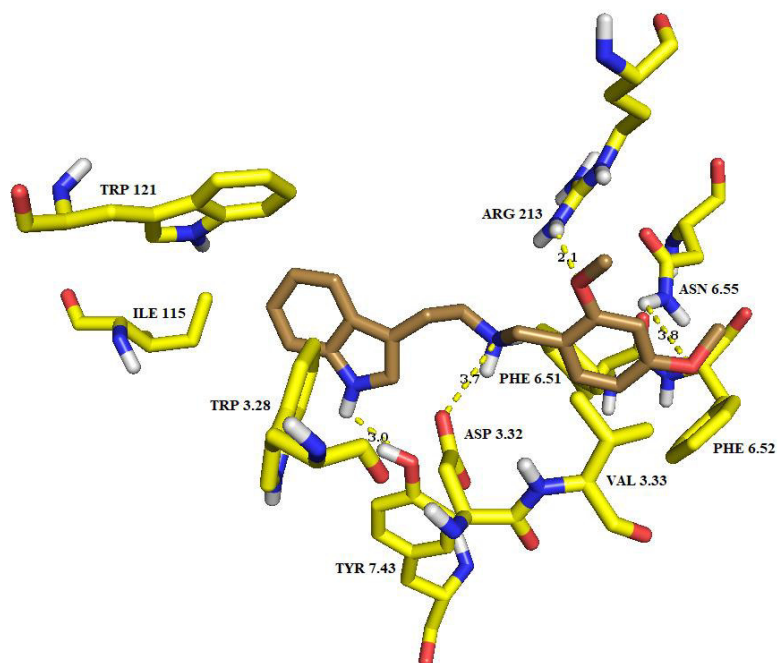


Tabla 79: Interacciones entre el ligando **33** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.8
Trp 3.28	indol	apolar	3.9
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.4
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2' con oxígeno del carbonilo del carboxilato	punto de hidrógeno	1.7
Val 3.33	bencilo	apolar	3.4 – 4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.1
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.3
Val 7.39	indol	apolar	3.2
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.2
Tyr 7.43	hidrógeno de la amina protonada con oxígeno del hidroxilo de Tyr	punto de hidrógeno	3.2
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	1.9

Acoplamiento del ligando **33** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

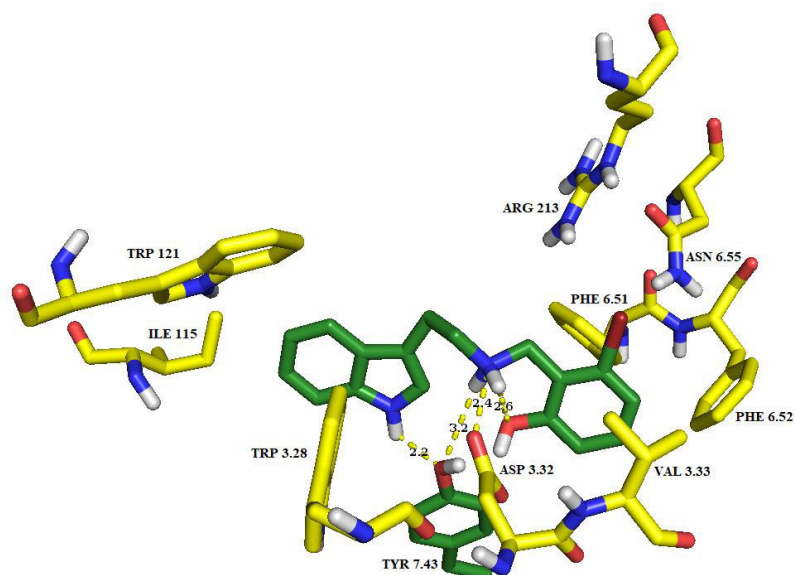


Tabla 80: Interacciones entre el ligando **34** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.9
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.6
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2' con oxígeno del carbonilo del carboxilato	punto de hidrógeno	1.7
Val 3.33	bencilo	apolar	3.8 – 4.8
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.1
Val 7.39	indol	apolar	3.3
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.2
Tyr 7.43	hidrógeno de la amina protonada con oxígeno del hidroxilo de Tyr	punto de hidrógeno	3.2
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.2

Acoplamiento del ligando **34** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

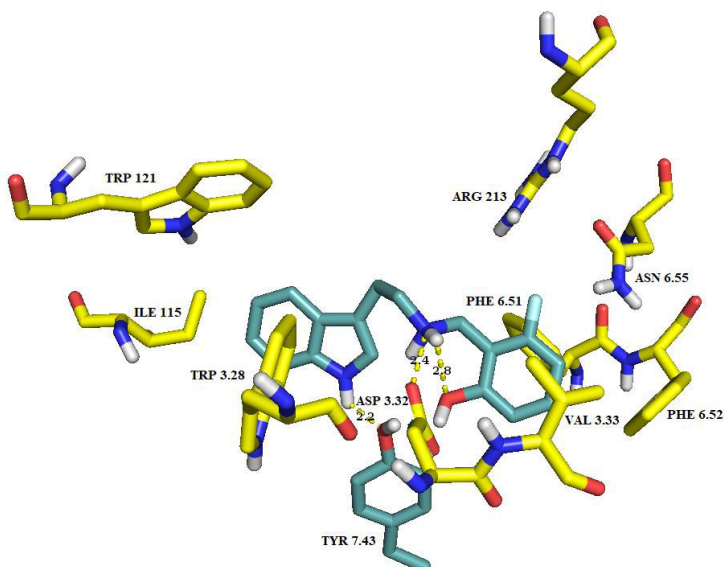


Tabla 81: Interacciones entre el ligando **36** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.8 – 4.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.1
Trp 3.28	indol	apolar	4.0
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.8 – 3.8
Val 7.39	metileno cercano al indol	apolar	3.7
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.9

Acoplamiento del ligando **36** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

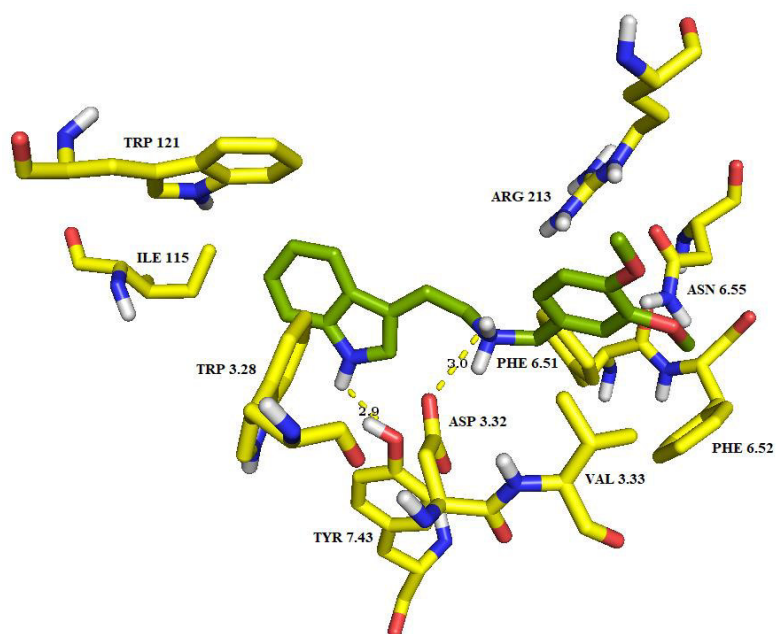


Tabla 82: Interacciones entre el ligando **37** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.7
Trp 121 (LE1)	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	puede de hidrógeno	2.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.2
Trp 3.28	indol	apolar	3.8
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.8 – 3.8
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.9
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.8
Val 7.39	metileno cercano al indol	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede del hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **37** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

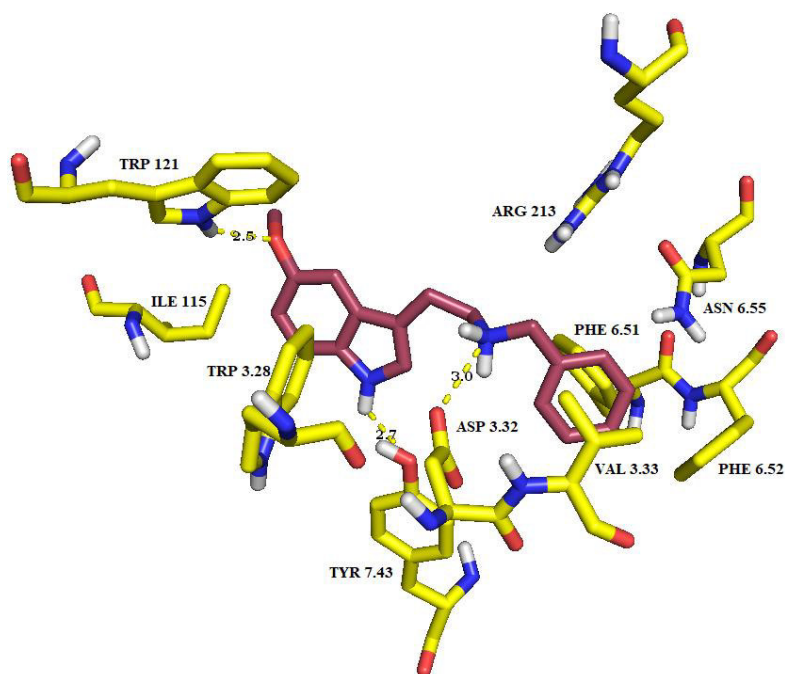


Tabla 83: Interacciones entre el ligando **38** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.7
Trp 121 (LE1)	oxígeno del metoxilo en "5" del indol	puede de hidrógeno	3.0
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.1
Trp 3.28	indol	apolar	3.8
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.2
Val 3.33	bencilo	apolar	3.8 – 3.8
Asn 6.55	oxígeno de metoxilo en C2'	puede de hidrógeno	3.3
Val 7.39	indol	apolar	4.0
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.9

Acoplamiento del ligando **38** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

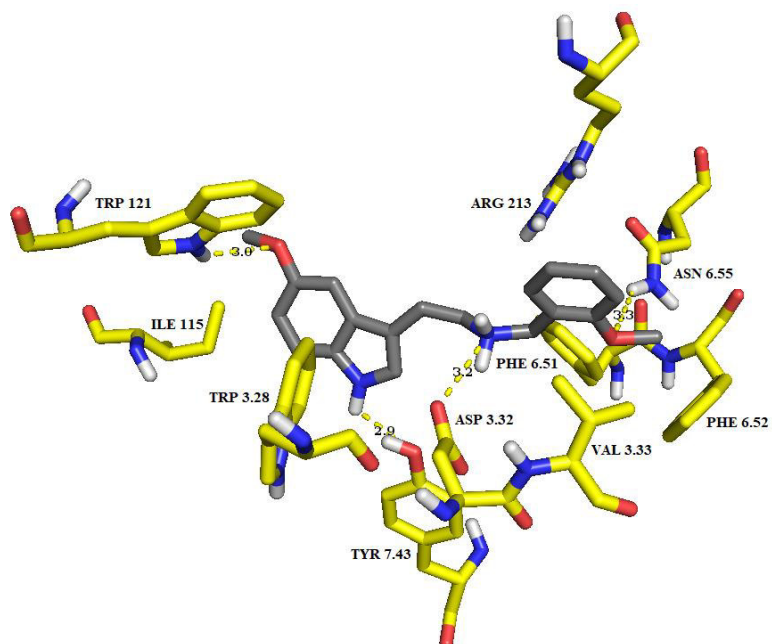


Tabla 84: Interacciones entre el ligando **39** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 121 (LE1)	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	puente de hidrógeno	2.4
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.2
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	puente salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.6
Val 7.39	indol	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	puente de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **39** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

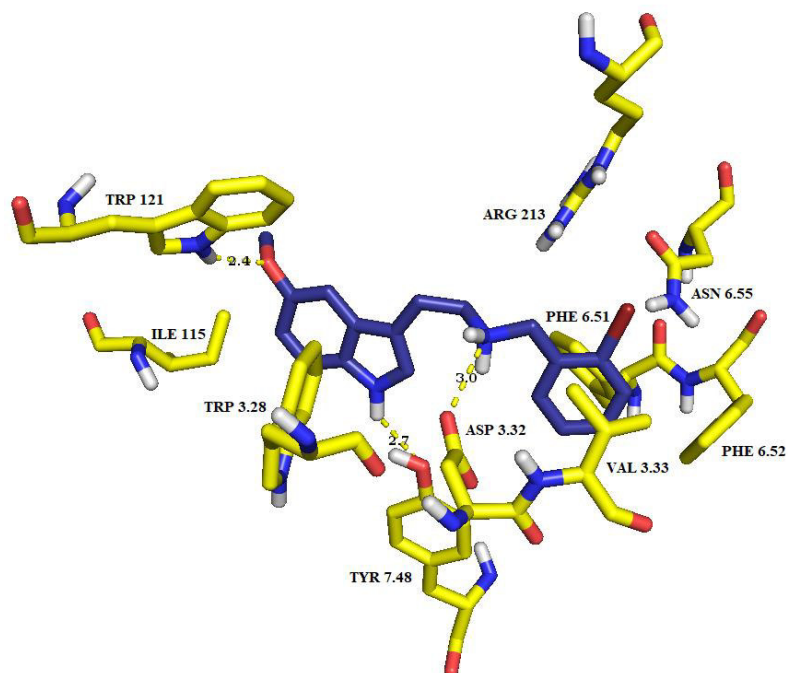


Tabla 85: Interacciones entre el ligando **40** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.7
Trp 121 (LE1)	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	puede de hidrógeno	2.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.2
Trp 3.28	indol	apolar	3.8
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 3.9
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.5
Val 7.39	indol	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **40** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

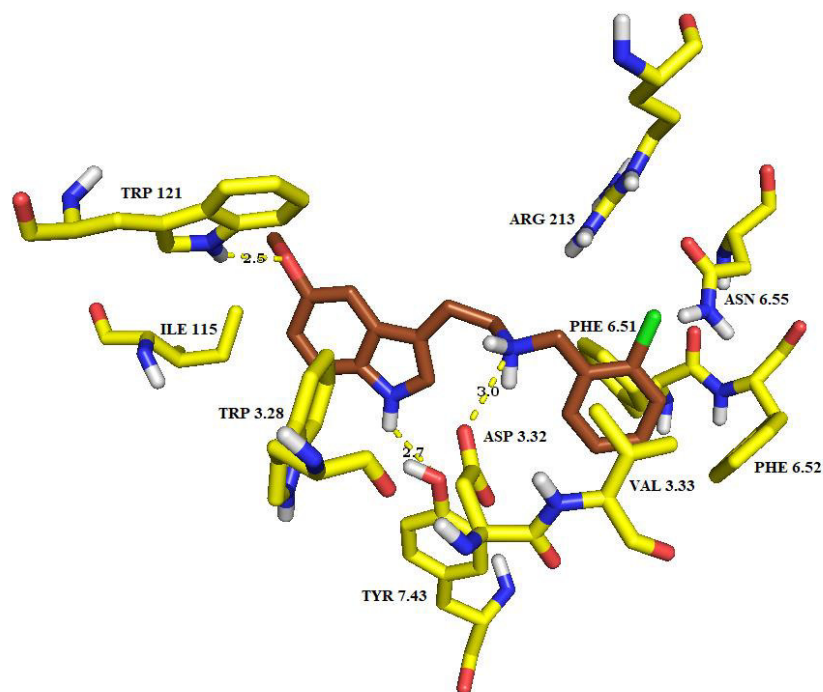


Tabla 86: Interacciones entre el ligando **41** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.7
Trp 121 (LE1)	oxígeno del metoxilo en "5" del indol	puede de hidrógeno	2.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.2
Trp 3.28	indol	apolar	3.7
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.2
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 4.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.5
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9
Val 7.39	indol	apolar	3.8
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **41** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

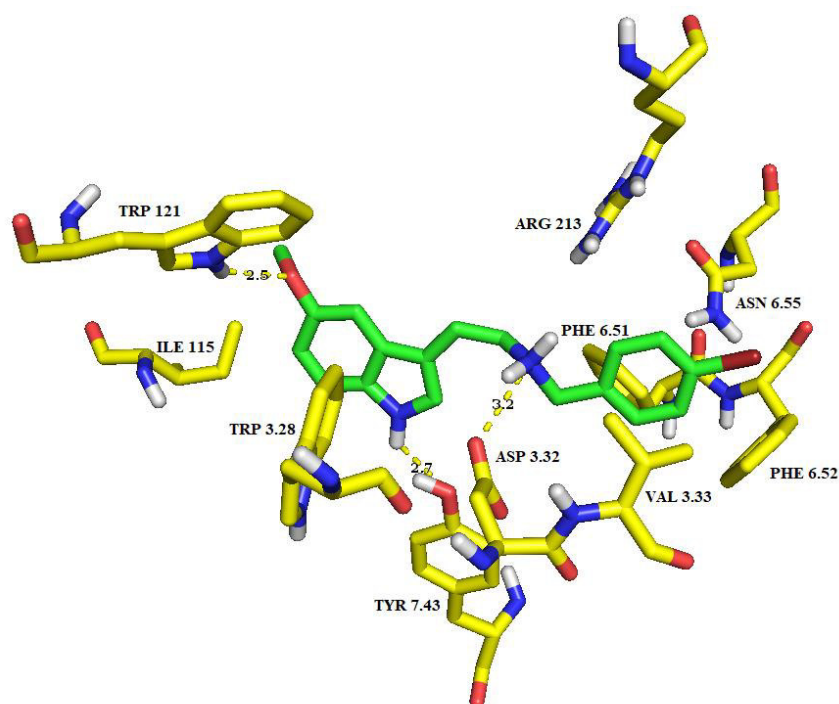


Tabla 87: Interacciones entre el ligando **42** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 121 (LE1)	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	puente de hidrógeno	2.5
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.2
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	puente salino	3.2
Val 3.33	bencilo	apolar	3.8 – 3.9
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.8
Asn 6.55	oxígeno de metoxilo en C5’	puente de hidrógeno	2.4
Val 7.39	indol	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	puente de hidrógeno	2.9
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	puente de hidrógeno	3.6
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2’ con hidrógeno de amina protonada	puente de hidrógeno	2.8

Acoplamiento del ligando **42** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}

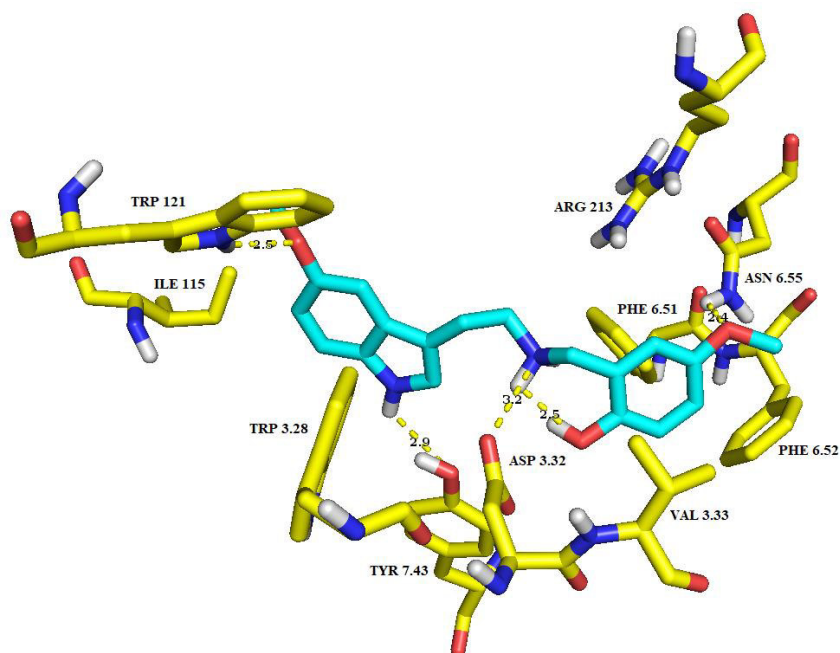
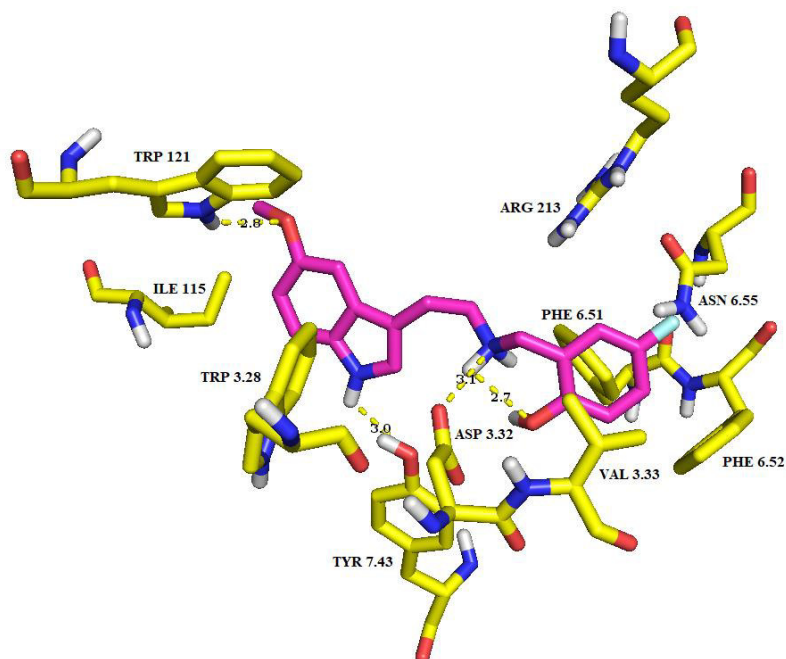


Tabla 88: Interacciones entre el ligando **43** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 115 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 121 (LE1)	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.8
Trp 121 (LE1)	indol	apolar	4.2
Trp 3.28	indol	apolar	3.7
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	3.7 – 4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.2
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.8
Val 7.39	indol	apolar	4.1
Tyr 7.43	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.5
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2’ con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.5

Acoplamiento del ligando **43** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2B}



Ligandos 5-HT_{2C}

Tabla 89: Interacciones entre el ligando **1** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	5.0
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 120 (LE1)	indol	apolar	5.0
Trp 3.28	indol	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	4.8
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.7 – 4.1
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.6
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	4.3
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.5

Acoplamiento del ligando **1** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

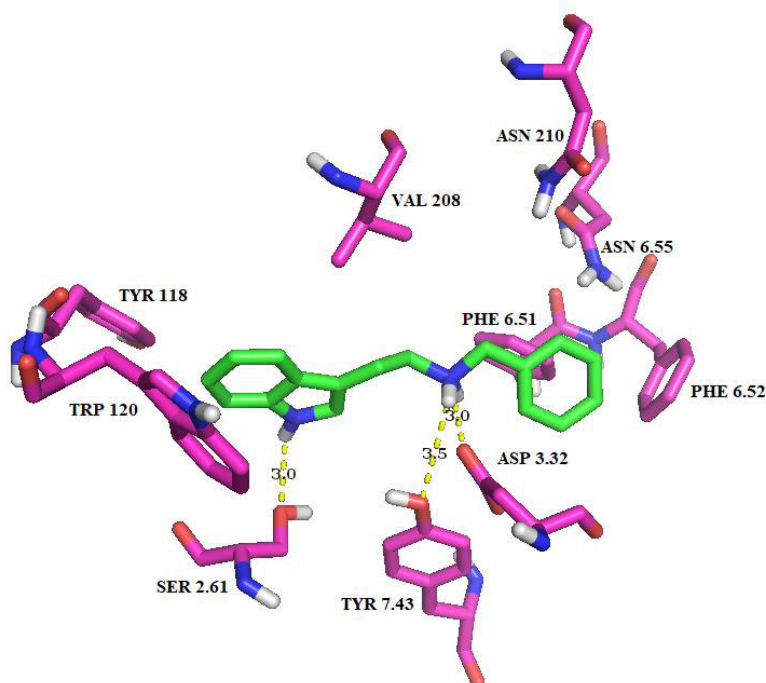


Tabla 90: Interacciones entre el ligando **2** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.8
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.7 – 4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.7
Val 3.33	indol	apolar	3.4 – 4.3
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.5
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.9
Phe 5.38	indol	apolar	3.8
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.6
Trp 6.48	metileno de la cadena etil	apolar	4.8
Phe 6.51	indol	apolar	4.6
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.8
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **2** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

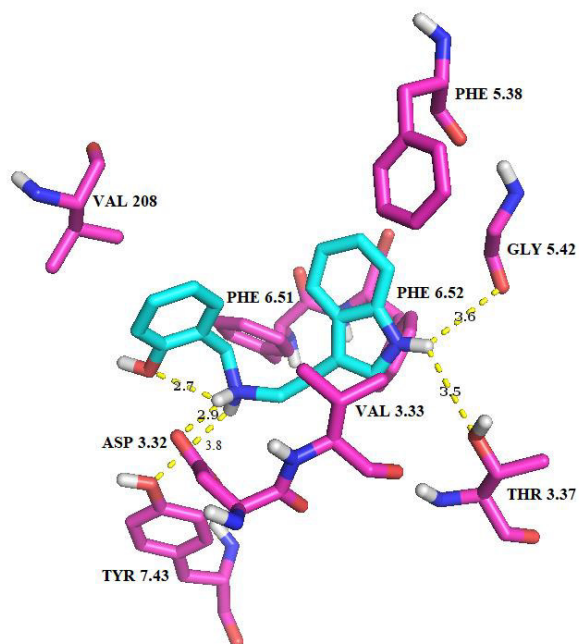


Tabla 91: Interacciones entre el ligando **3** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.8 – 4.9
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	4.3 - 4.8
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.7 – 4.1
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.7
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.8
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	4.2
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.6

Acoplamiento del ligando **3** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

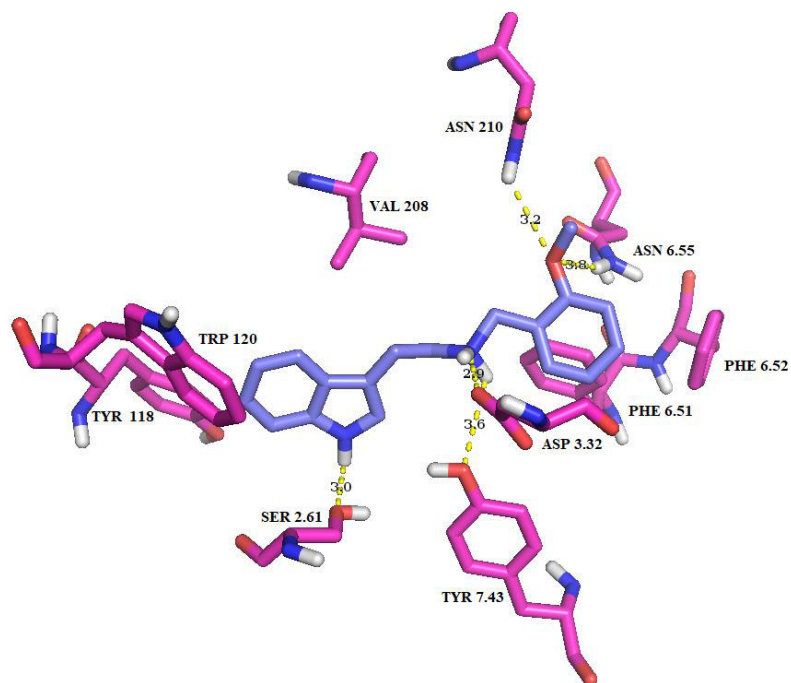


Tabla 92: Interacciones entre el ligando **4** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.6
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.2
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	4.8 – 5.0
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.8 – 4.4
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.6
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.7
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.8
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.5

Acoplamiento del ligando **4** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

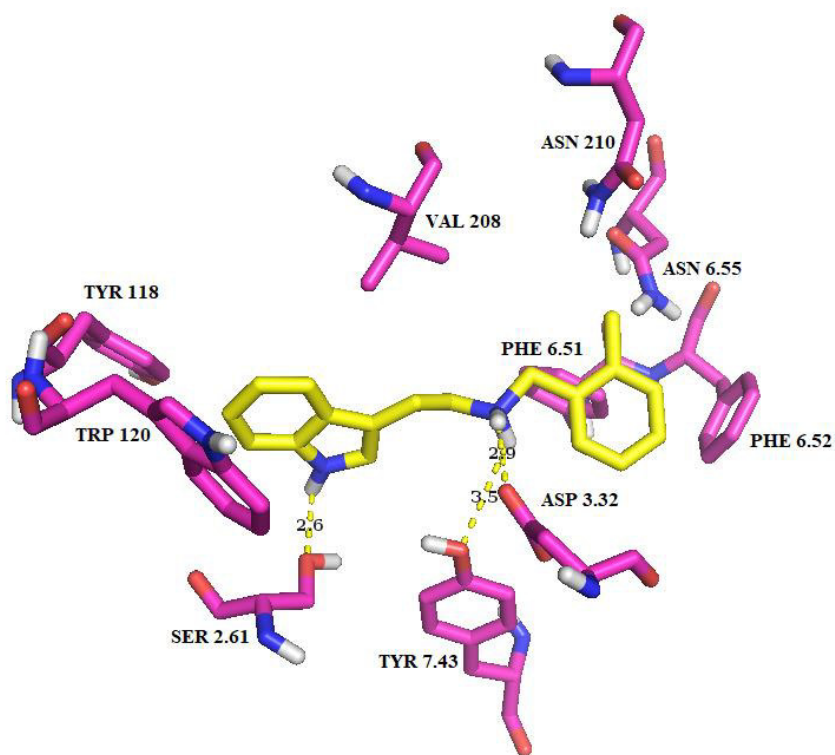


Tabla 93: Interacciones entre el ligando **5** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.2
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.7
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	4.8 – 5.0
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.7 – 4.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.7
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.8
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.6

Acoplamiento del ligando **5** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

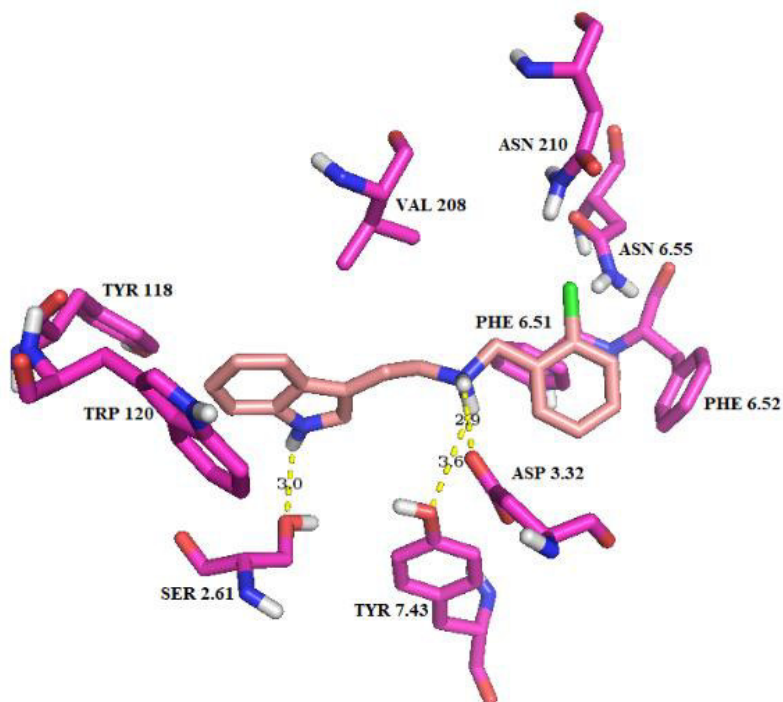


Tabla 94: Interacciones entre el ligando **6** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.9
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.2
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	4.9
Val 208 (LE2)	metilenos de la cadena etil	apolar	3.7 – 4.1
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.6
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.7
Val 7.39	metilenos de la cadena etil	apolar	3.8
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.6

Acoplamiento del ligando **6** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

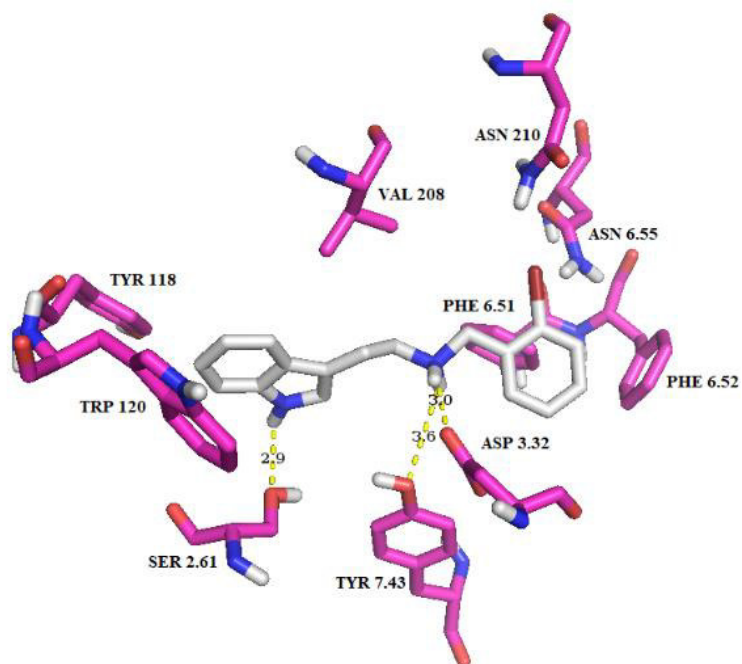


Tabla 95: Interacciones entre el ligando **7** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.7
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.5 – 4.6
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.8
Trp 3.28	indol	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.3
Val 3.33	bencilo	apolar	4.9
Ser 3.36	oxígeno del hidroxilo en C3'	dipolo - dipolo	3.2
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.6 – 4.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.8
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	4.3
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	4.1

Acoplamiento del ligando **7** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

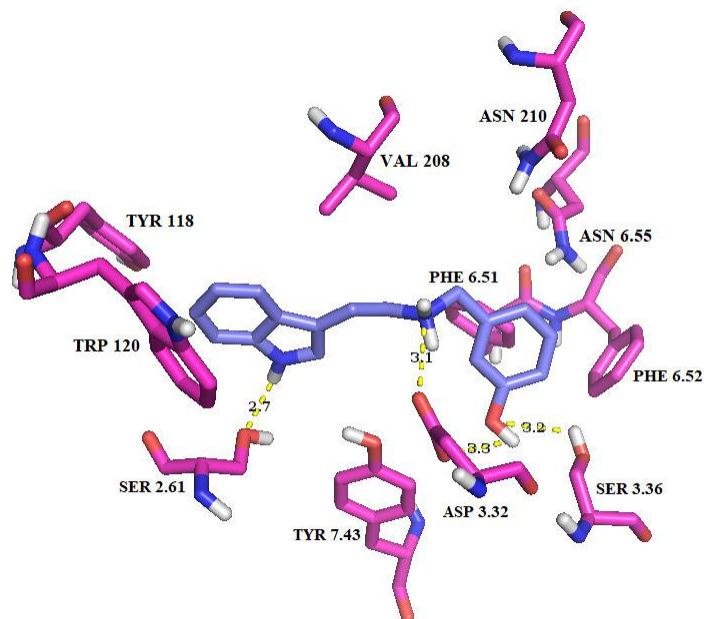


Tabla 96: Interacciones entre el ligando **8** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.1
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	4.5
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.7 – 4.1
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.6
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.8
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.7

Acoplamiento del ligando **8** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

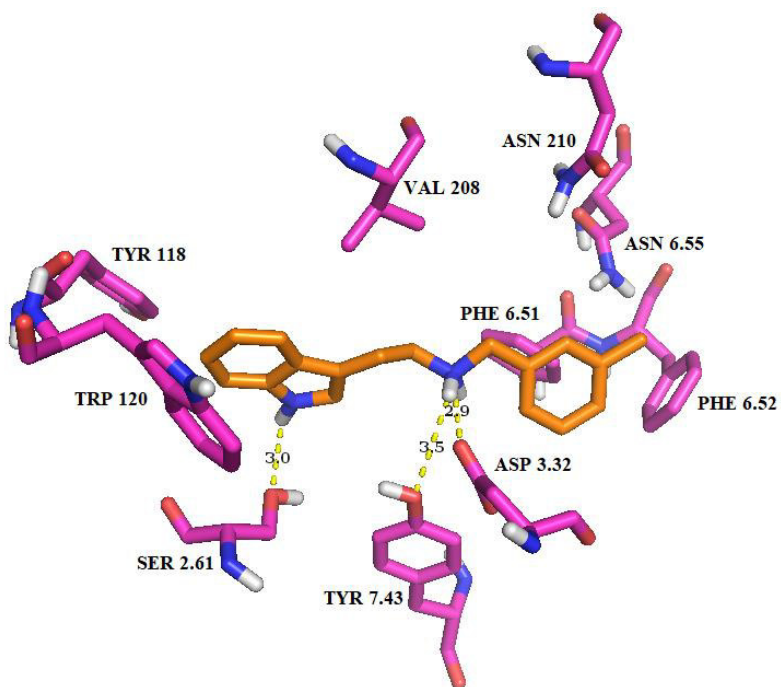


Tabla 97: Interacciones entre el ligando **9** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.1
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.7
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	4.7
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.8 – 4.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.6
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.8
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.6

Acoplamiento del ligando **9** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

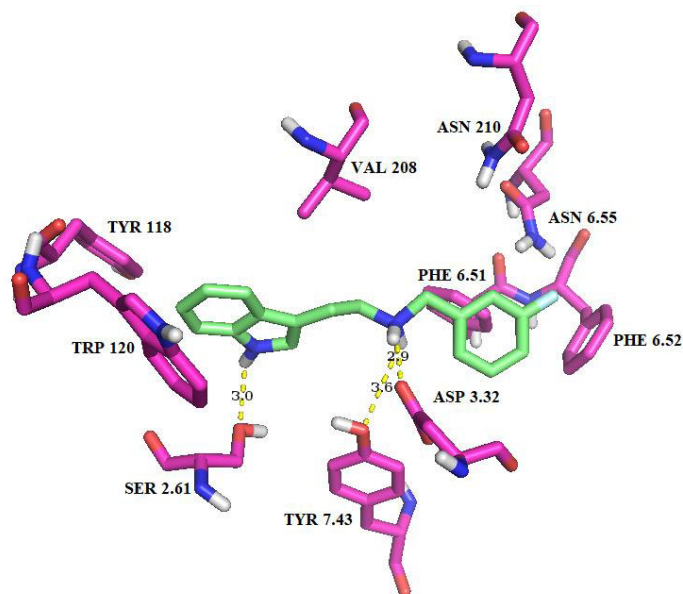


Tabla 98: Interacciones entre el ligando **10** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.9
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.2
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	4.6
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.7 – 4.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.6
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.6
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.7

Acoplamiento del ligando **10** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

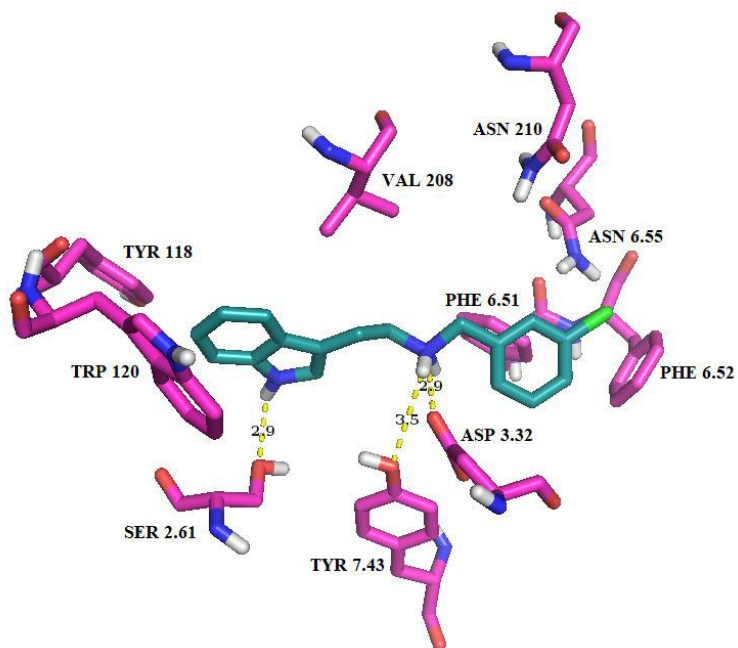


Tabla 99: Interacciones entre el ligando **11** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.9
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.1
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	2.8
Val 3.33	bencilo	apolar	4.6 – 5.0
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.7 – 4.5
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.7
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.8
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.4

Acoplamiento del ligando **11** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

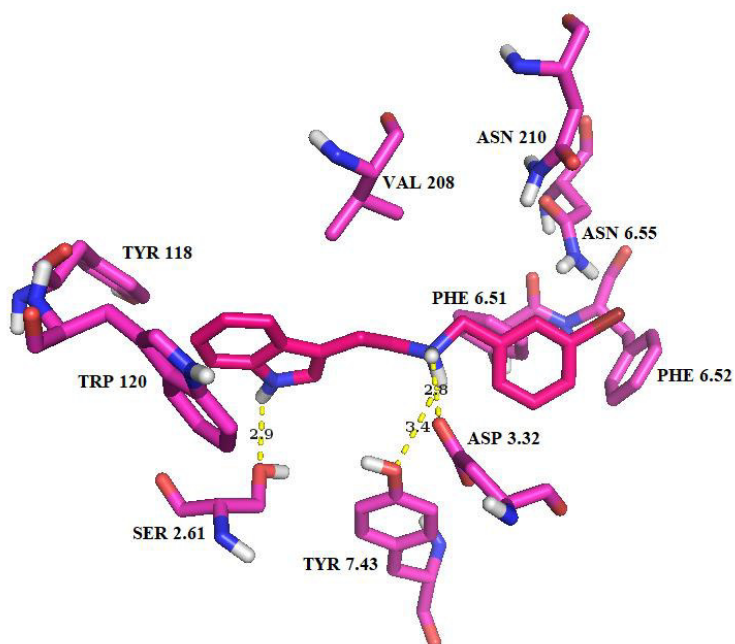


Tabla 100: Interacciones entre el ligando **12** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.4
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Val 3.33	metilenos de la cadena etil	apolar	3.9 – 4.5
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.4
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.7 – 4.1
Phe 5.38	bencilo	apolar	3.8
Val 5.39	indol	apolar	4.8
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.6
Phe 6.52	indol	apolar	3.8
Leu 350 (LE3)	bencilo	apolar	4.2

Acoplamiento del ligando **12** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

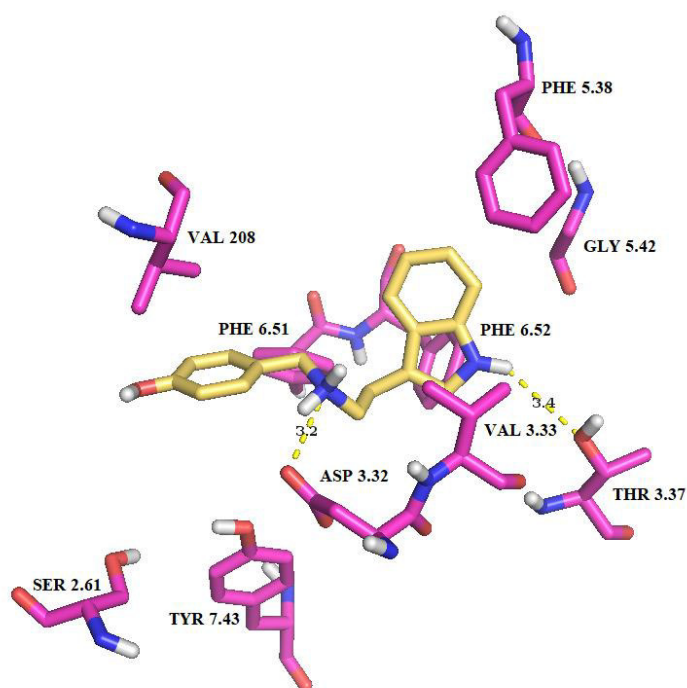


Tabla 101: Interacciones entre el ligando **13** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.9
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.2
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	4.2 – 4.3
Ser 3.36	oxígeno del metoxilo en C4'	dipolo - dipolo	2.9
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.8 – 4.7
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.3
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.9 – 4.1
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.4

Acoplamiento del ligando **13** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

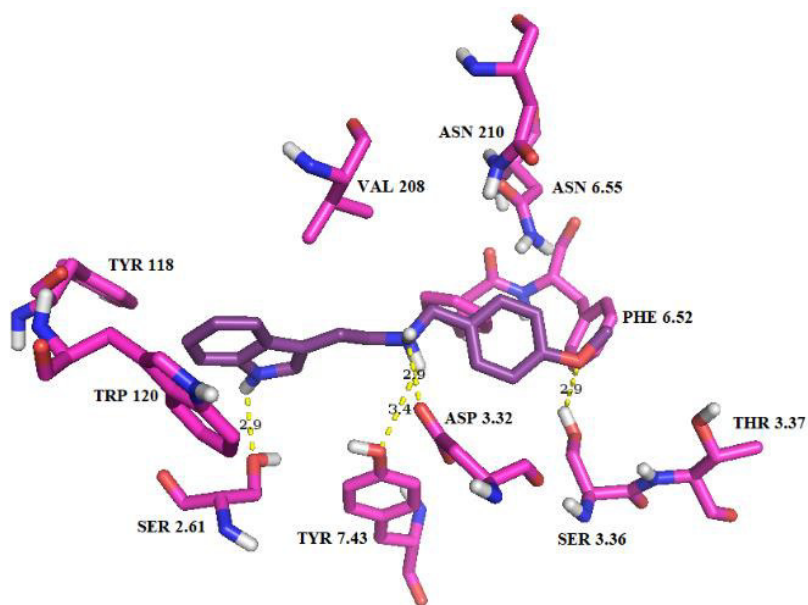


Tabla 102: Interacciones entre el ligando **14** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.9
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.2
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.6
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	4.0 – 4.3
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.7 – 4.5
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.6
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.8 – 4.5
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.6

Acoplamiento del ligando **14** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

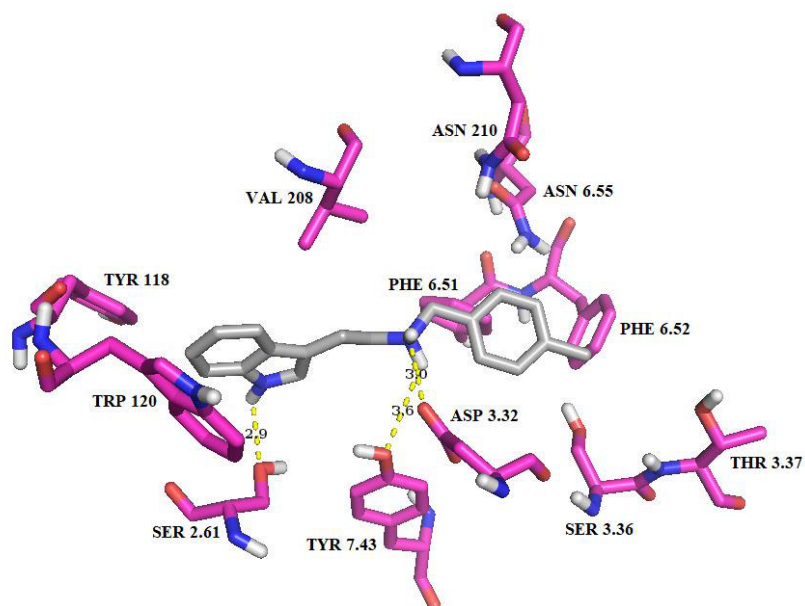


Tabla 103: Interacciones entre el ligando **15** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.9
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.1
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	4.6
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.8 – 4.5
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.6
Asn 6.55	oxígeno del etoxilo en C4'	dipolo - dipolo	2.5 3.2
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.5

Acoplamiento del ligando **15** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

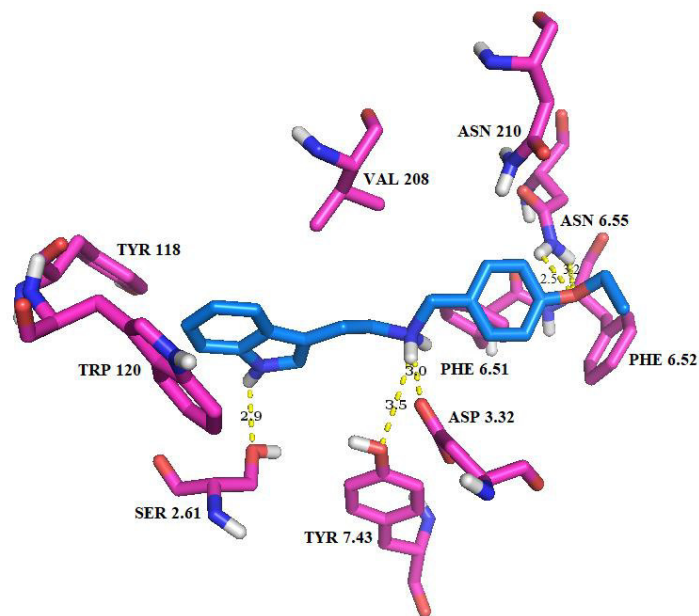


Tabla 104: Interacciones entre el ligando **16** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.1
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	4.2 – 4.4
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.8 – 4.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.9
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.3
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.9
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.6

Acoplamiento del ligando **16** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

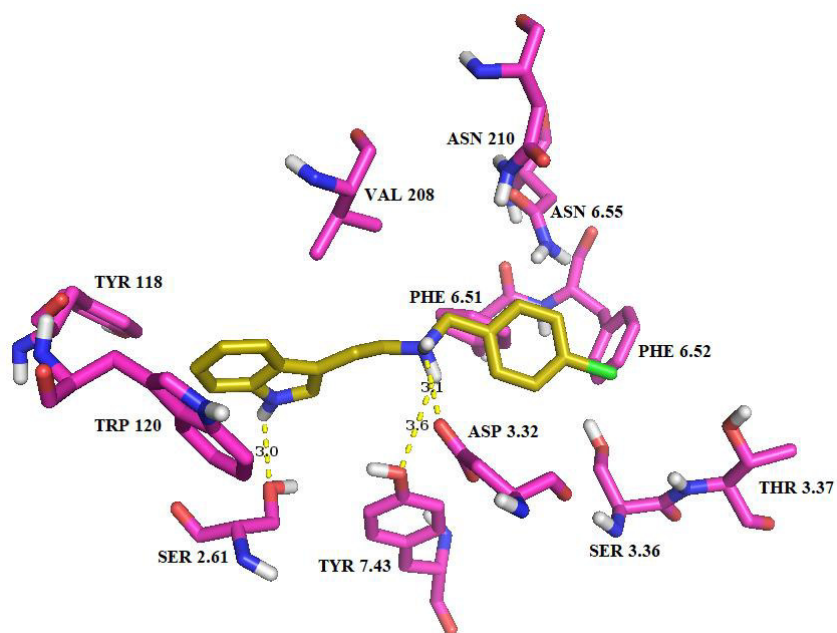


Tabla 105: Interacciones entre el ligando **17** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.9
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.2
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	4.4 – 4.8
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	4.2 – 4.4
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.3
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.8
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.6

Acoplamiento del ligando **17** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

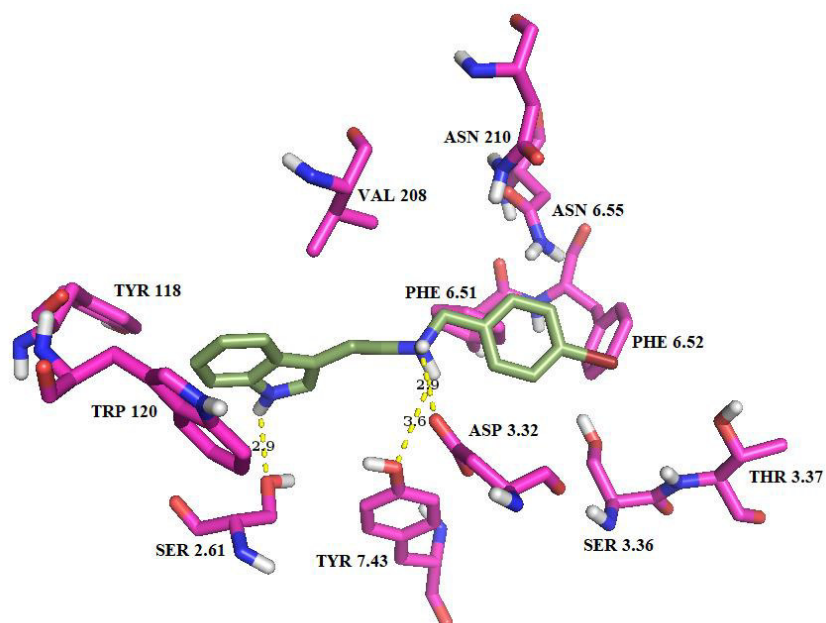


Tabla 106: Interacciones entre el ligando **18** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.7
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.2
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.8
Val 208 (LE2)	metilenos de la cadena etil	apolar	4.1 – 4.4
Asn 210 (LE2)	oxígeno del nitro en C4'	----	2.9
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Val 7.39	metilenos de la cadena etil	apolar	3.6 – 3.7
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.4

Acoplamiento del ligando **18** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

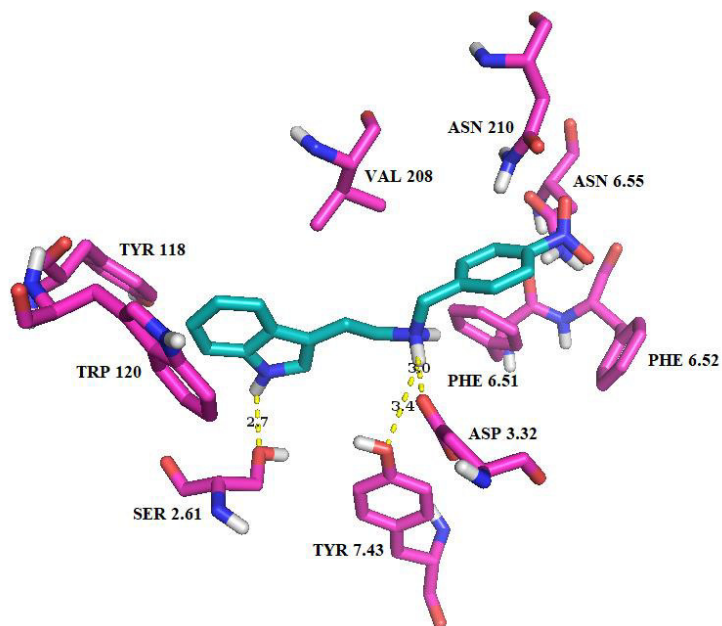


Tabla 107: Interacciones entre el ligando **19** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.1
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.7
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	4.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	3.5
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.5 – 3.5
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.9
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en C3'	dipolo - dipolo	2.5
Val 7.39	indol	apolar	3.5

Acoplamiento del ligando **19** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

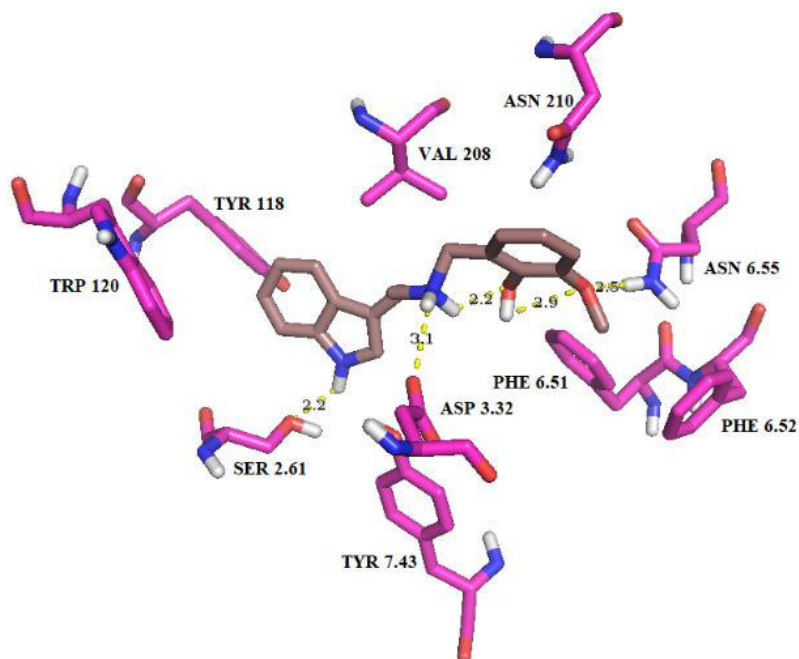


Tabla 108: Interacciones entre el ligando **20** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.9
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.2
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	4.7
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.8 – 3.8
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	2.5
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.5
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en C3'	dipolo - dipolo	2.3
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.5
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.9

Acoplamiento del ligando **20** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

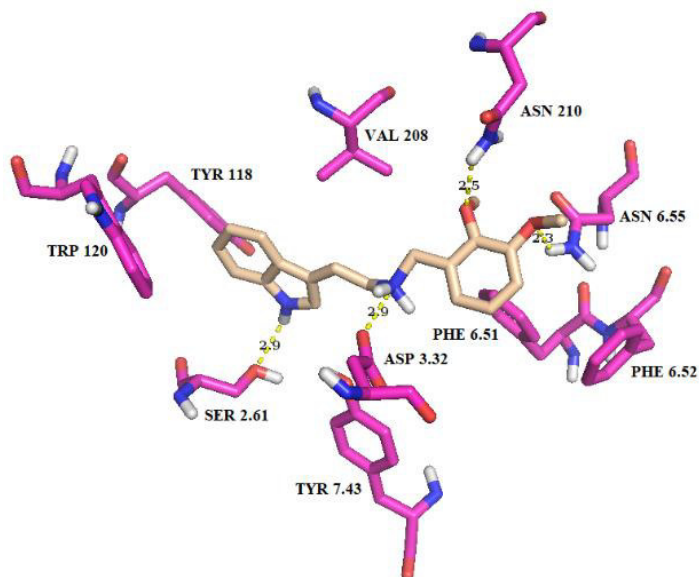


Tabla 109: Interacciones entre el ligando **21** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.0
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.8
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Val 3.33	bencilo	apolar	4.3 - 4.4
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.7 - 4.1
Asn 210 (LE2)	oxígeno del hidroxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.2
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.3
Asn 6.55	oxígeno del hidroxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.4
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	4.4
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo - dipolo	3.9

Acoplamiento del ligando **21** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

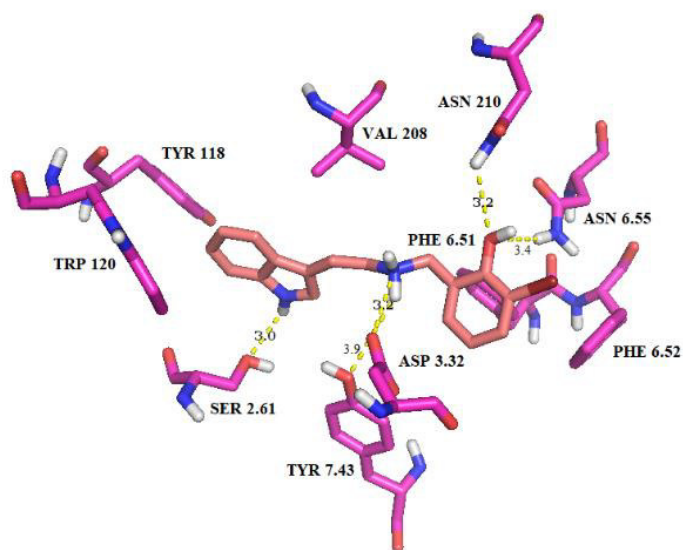


Tabla 110: Interacciones entre el ligando **22** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.3
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.7
Trp 3.28	indol	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	3.9 - 4.3
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.7 – 4.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.6
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.0
Asn 6.55	oxígeno del hidroxilo en C2'	dipolo - dipolo	2.3
Val 7.39	metileno de la cadena etil	apolar	3.3 – 3.9
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.7

Acoplamiento del ligando **22** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

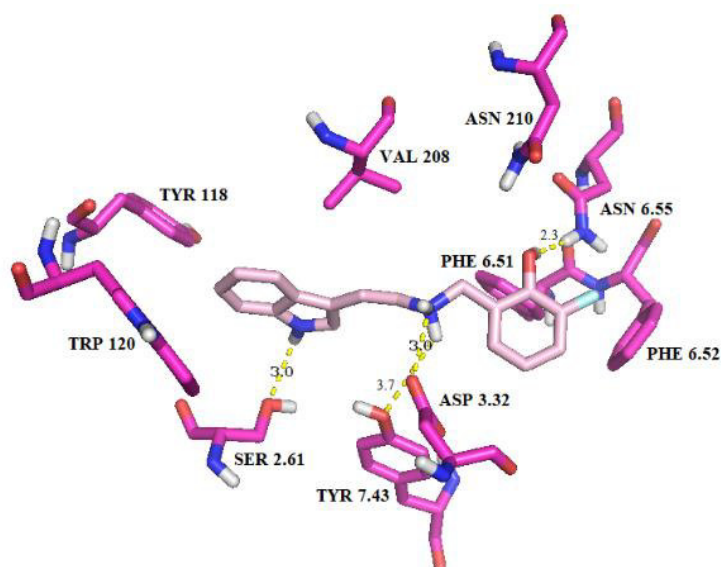


Tabla 111: Interacciones entre el ligando **23** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	3.8
Ile 3.29	bencilo	apolar	4.1 – 4.4
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.2
Val 3.33	indol	apolar	3.6 – 4.3
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.7
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.8 – 3.8
Phe 5.38	indol	apolar	3.9
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.5
Phe 6.51	indol	apolar	4.5
Phe 6.52	indol	apolar	4.4
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.6

Acoplamiento del ligando **23** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

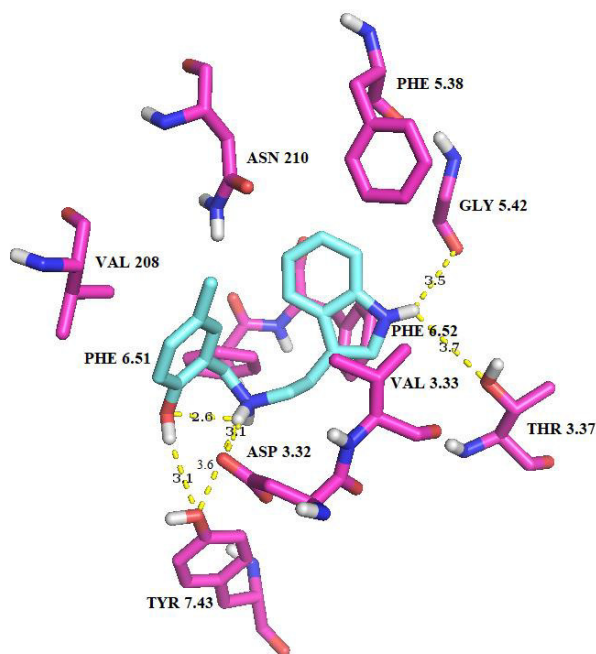


Tabla 112: Interacciones entre el ligando **24** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.6
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.9 – 4.1
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	3.3
Val 3.33	metileno de la cadena etil	apolar	3.7
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.7
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.7 – 3.8
Phe 5.38	indol	apolar	3.9
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.6
Phe 6.51	indol	apolar	4.6
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.4

Acoplamiento del ligando **24** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

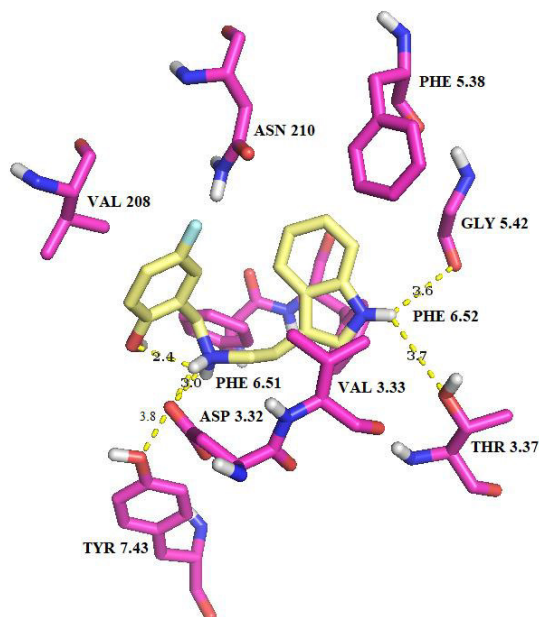


Tabla 113: Interacciones entre el ligando **25** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.8
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.0
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	4.6
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.6 – 3.9
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.8
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.6
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.2
Val 7.39	bencilo	apolar	4.0
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo - dipolo	3.9

Acoplamiento del ligando **25** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

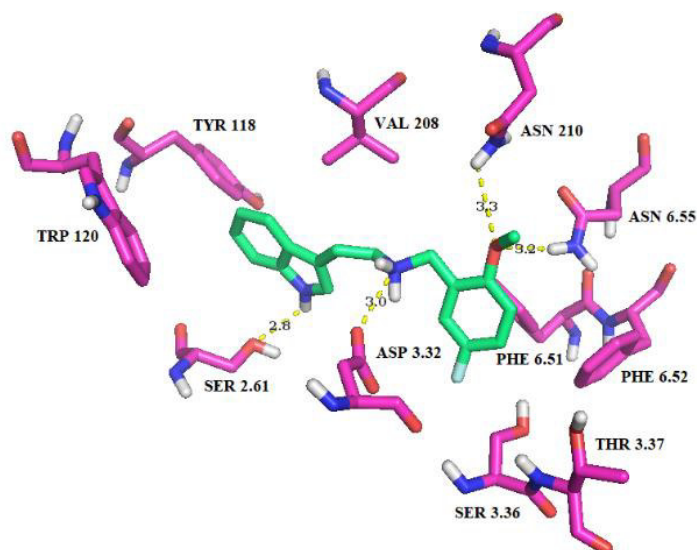


Tabla 114: Interacciones entre el ligando **26** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.3
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.7 – 3.9
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	3.3
Val 3.33	indol	apolar	3.6 – 4.3
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.7
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.7 – 3.8
Phe 5.38	indol	apolar	3.7
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.5
Phe 6.51	indol	apolar	4.7
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.4

Acoplamiento del ligando **26** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

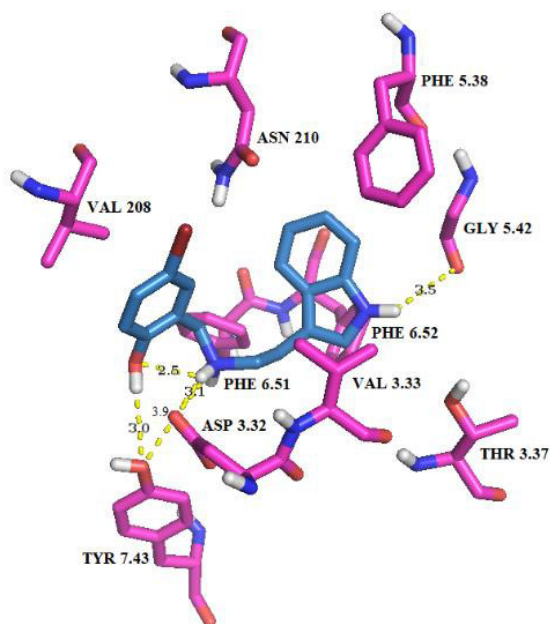


Tabla 115: Interacciones entre el ligando **27** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.7
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.2
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.6
Trp 3.28	indol	apolar	3.5
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	bencilo	apolar	4.8
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	4.0 – 4.3
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.1
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.5
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	4.0
intramolecular	oxígeno de metoxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **27** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

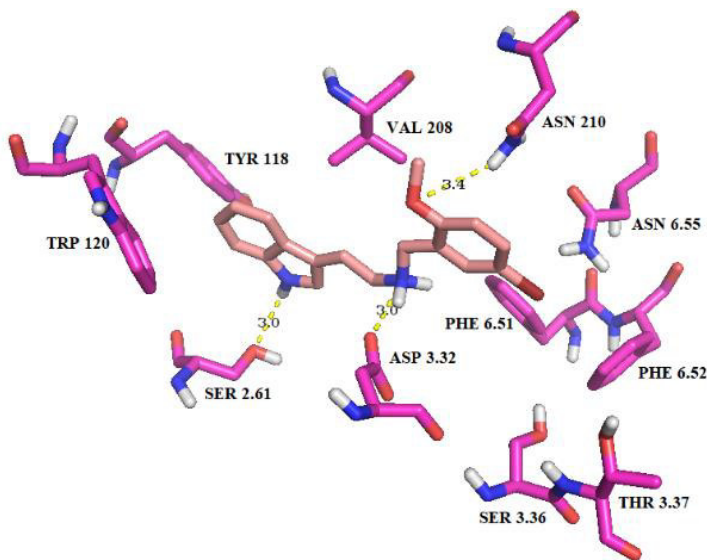


Tabla 116: Interacciones entre el ligando **28** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.1
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.6 – 4.6
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.8
Trp 3.28	indol	apolar	4.3
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	4.6
Val 208 (LE2)	metileno de la cadena etil	apolar	3.4 – 3.9
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.0
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.0
Phe 6.52	bencilo	apolar	3.9
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.7
Val 7.39	bencilo	apolar	3.7
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo - dipolo	4.0

Acoplamiento del ligando **28** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

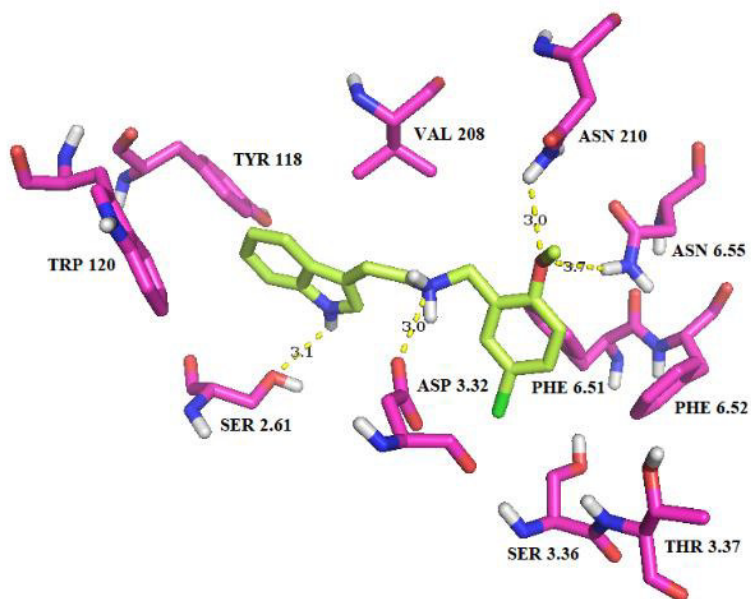


Tabla 117: Interacciones entre el ligando **29** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	3.0
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.1
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.4
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	4.6
Ser 3.36	oxígeno del metoxilo en C5'	dipolo - dipolo	2.7
Val 208 (LE2)	metilenos de la cadena etil	apolar	4.5
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	2.5
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.7
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.3
Val 7.39	metilenos de la cadena etil	apolar	3.8
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo - dipolo	3.8

Acoplamiento del ligando **29** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

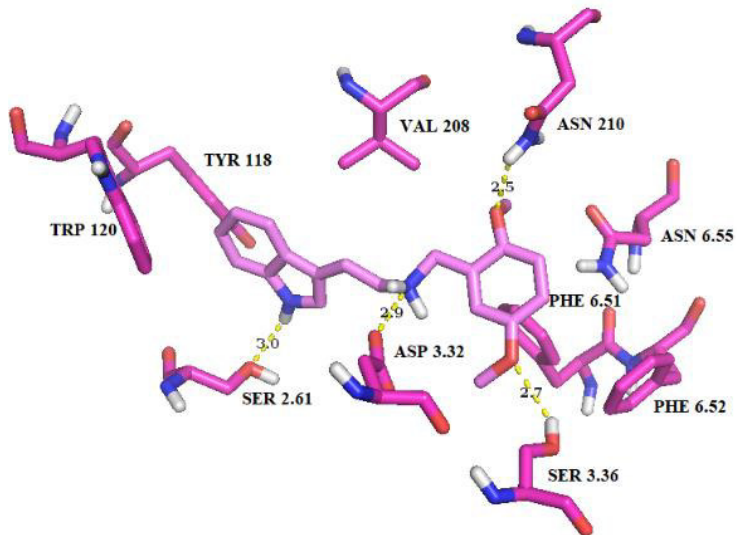


Tabla 118: Interacciones entre el ligando **30** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.5
Ile 3.29	bencilo	apolar	3.9 – 4.2
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.7
Val 3.33	indol	apolar	4.1 – 4.5
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.7
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.6 – 3.9
Phe 5.38	indol	apolar	3.8
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.5
Phe 6.51	indol	apolar	4.7
Phe 6.52	indol	apolar	3.4
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.5

Acoplamiento del ligando **30** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

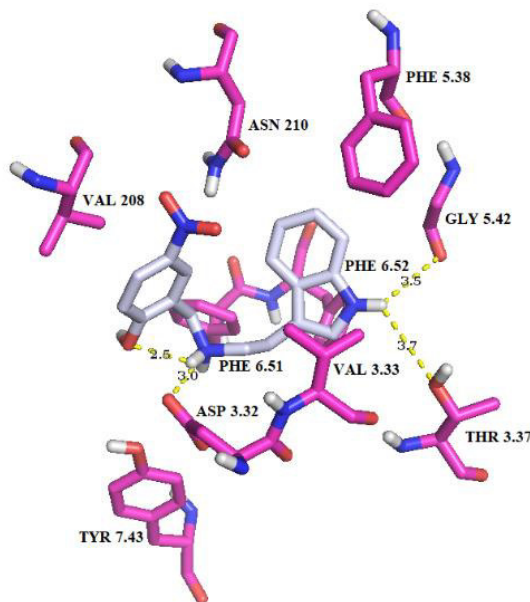


Tabla 119: Interacciones entre el ligando **31** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ile 3.29	bencilo	apolar	4.4 – 4.8
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.8
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.7
Val 3.33	metileno de la cadena etil	apolar	3.5 – 3.8
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.2
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.8 – 4.1
Phe 5.38	indol	apolar	3.9
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.7
Phe 6.51	indol	apolar	4.7
Phe 6.52	indol	apolar	4.2
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo – dipolo	3.6
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.6

Acoplamiento del ligando **31** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

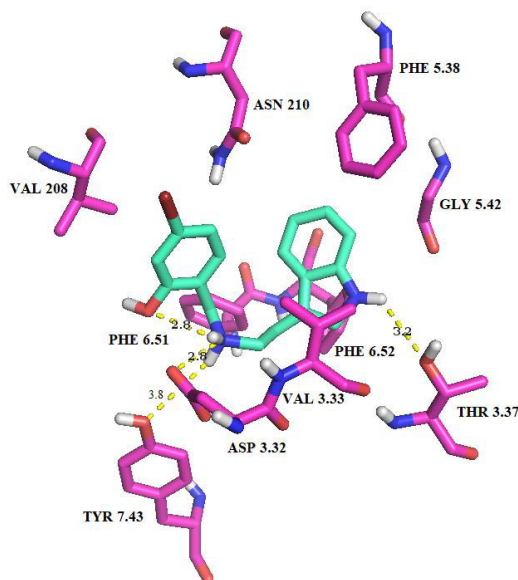


Tabla 120: Interacciones entre el ligando **32** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.9
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.3
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.5
Trp 3.28	indol	apolar	3.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	bencilo	apolar	4.0
Ser 3.36	oxígeno del metoxilo en C4'	dipolo - dipolo	2.6
Val 208 (LE2)	metilenos de la cadena etil	apolar	4.5
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	4.1
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.2
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.4
Val 7.39	metilenos de la cadena etil	apolar	3.7
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo - dipolo	3.4

Acoplamiento del ligando **32** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

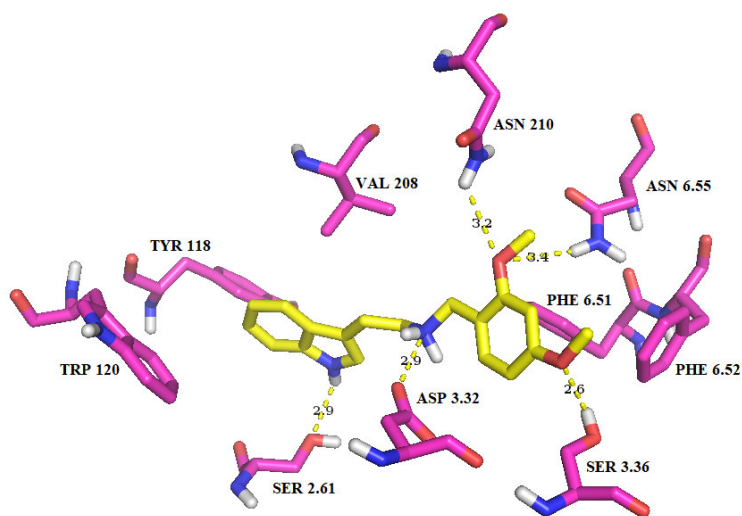


Tabla 121: Interacciones entre el ligando **33** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.5
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.3
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.7
Trp 3.28	indol	apolar	3.4
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.2
Val 3.33	bencilo	apolar	4.7 – 4.8
Val 208 (LE2)	indol	apolar	4.0 – 4.3
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en C2'	dipolo - dipolo	3.2
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.6
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.1
Val 7.39	metilenos de la cadena etil	apolar	3.8
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.2

Acoplamiento del ligando **33** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

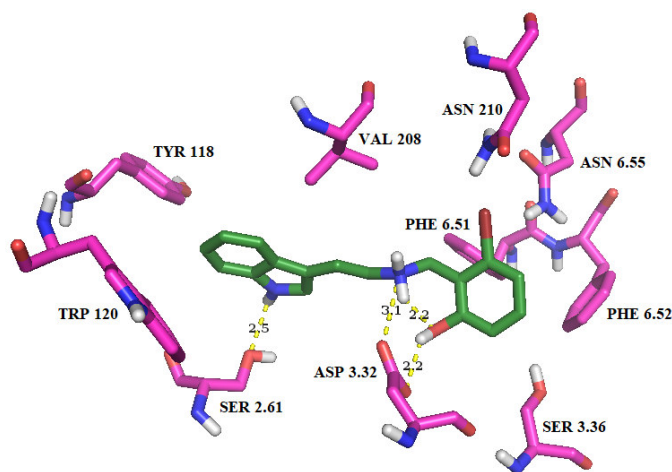


Tabla 122: Interacciones entre el ligando **34** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	puede de hidrógeno	2.6
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.2
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.6
Trp 3.28	indol	apolar	3.4
Asp 3.32	amina protonada	puede salino	3.1
Asp 3.32	hidrógeno del hidroxilo en C2'	puede de hidrógeno	3.6
Val 3.33	bencilo	apolar	3.6 – 4.3
Val 208 (LE2)	indol	apolar	4.0 – 4.3
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.5
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.3
Val 7.39	metilenos de la cadena etil	apolar	3.8
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	puede de hidrógeno	2.2

Acoplamiento del ligando **34** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

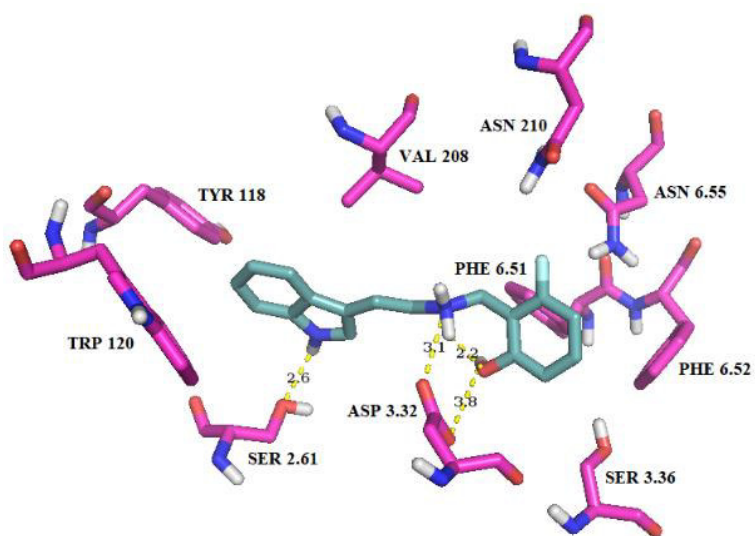


Tabla 123: Interacciones entre el ligando **36** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Ser 2.61	hidrógeno del nitrógeno indólico	punto de hidrógeno	2.9
Ile 114 (LE1)	indol	apolar	4.3
Tyr 118 (LE1)	indol	apolar	3.6
Trp 3.28	indol	apolar	3.8
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	bencilo	apolar	4.7
Val 208 (LE2)	metilenos de la cadena etil	apolar	3.8
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en C3'	dipolo - dipolo	3.5
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.9
Phe 6.52	bencilo	apolar	4.6
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en C3'	punto de hidrógeno	2.2
Val 7.39	metilenos de la cadena etil	apolar	3.8
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	dipolo - dipolo	3.8

Acoplamiento del ligando **36** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

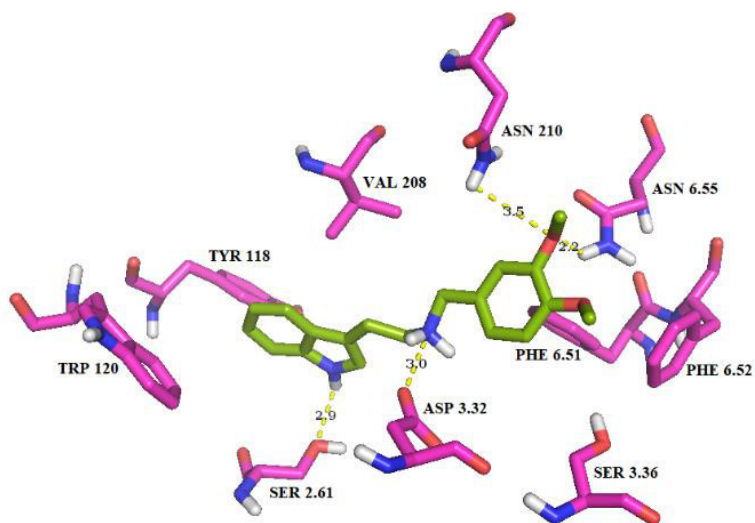


Tabla 124: Interacciones entre el ligando **37** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.7
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	indol	apolar	4.2
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.7
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.7 – 3.9
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	dipolo - dipolo	2.8
Phe 5.38	indol	apolar	4.3
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.6
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.5
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.7
Leu 350 (LE3)	bencilo	apolar	4.1 – 4.6
Val 7.39	bencilo	apolar	3.9 – 4.2
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.5

Acoplamiento del ligando **37** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

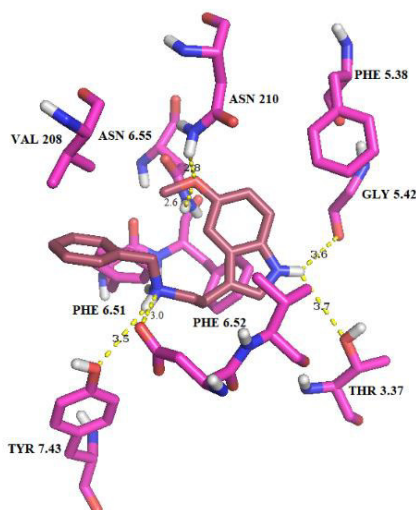


Tabla 125: Interacciones entre el ligando **38** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.3
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	indol	apolar	3.6
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.6
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.7 – 3.9
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	dipolo - dipolo	2.8
Phe 5.38	indol	apolar	4.3
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.5
Phe 6.51	indol	apolar	4.4
Phe 6.52	indol	apolar	3.5
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.7
Val 7.39	bencilo	apolar	4.0
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.6
intramolecular	oxígeno de metoxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.7

Acoplamiento del ligando **38** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

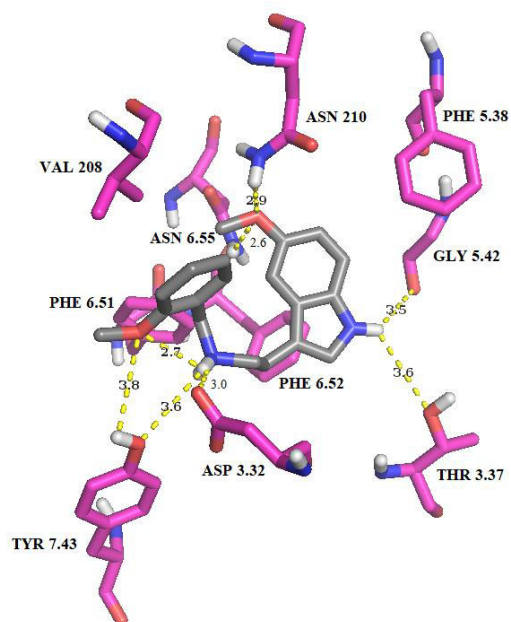


Tabla 126: Interacciones entre el ligando **39** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.9
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Val 3.33	indol	apolar	4.1 – 4.2
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.8
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.3 – 4.1
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	dipolo - dipolo	2.8
Phe 5.38	indol	apolar	4.2
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.5
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.5
Phe 6.52	indol	apolar	4.0
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.6
Val 7.39	bencilo	apolar	4.0 – 4.2
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.5

Acoplamiento del ligando **39** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

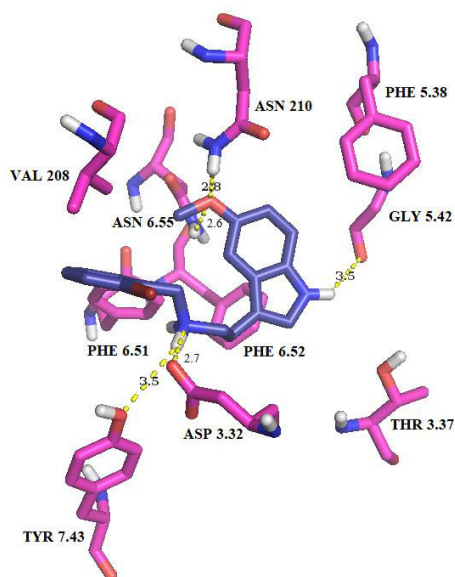


Tabla 127: Interacciones entre el ligando **40** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.9
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.0
Val 3.33	indol	apolar	3.5 – 4.4
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.7
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.9 – 4.0
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	dipolo - dipolo	2.9
Phe 5.38	indol	apolar	4.5
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.5
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.4
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.6
Val 7.39	bencilo	apolar	3.7 – 3.8
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.6

Acoplamiento del ligando **40** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

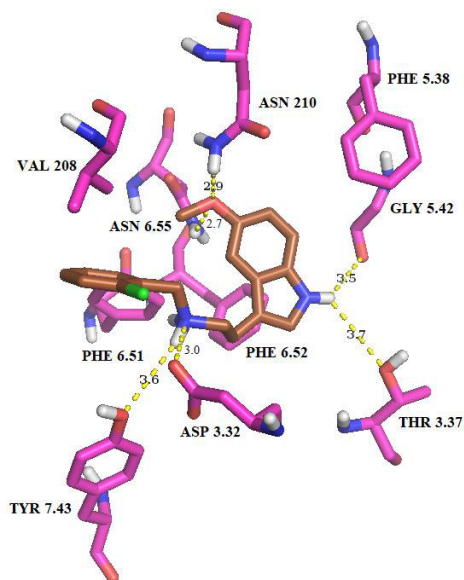


Tabla 128: Interacciones entre el ligando **41** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.9
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.1
Val 3.33	indol	apolar	3.6 – 4.4
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.8
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.6 – 4.0
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	dipolo - dipolo	2.8
Phe 5.38	indol	apolar	4.2
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.5
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.4
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en “5” del indol	punto de hidrógeno	2.7
Val 7.39	bencilo	apolar	3.7 – 3.8
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.6

Acoplamiento del ligando **41** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

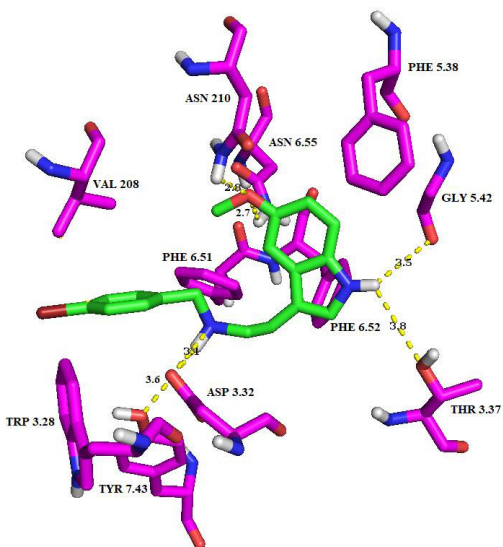


Tabla 128: Interacciones entre el ligando **42** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.3
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	2.9
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	3.2
Val 3.33	indol	apolar	3.6
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.6
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.6 – 3.8
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en "5" del indol	dipolo - dipolo	2.8
Phe 5.38	indol	apolar	4.3
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.7
Phe 6.51	indol	apolar	4.3
Phe 6.52	indol	apolar	3.6
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en "5" del indol	punto de hidrógeno	2.6
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.7
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	2.4

Acoplamiento del ligando **42** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

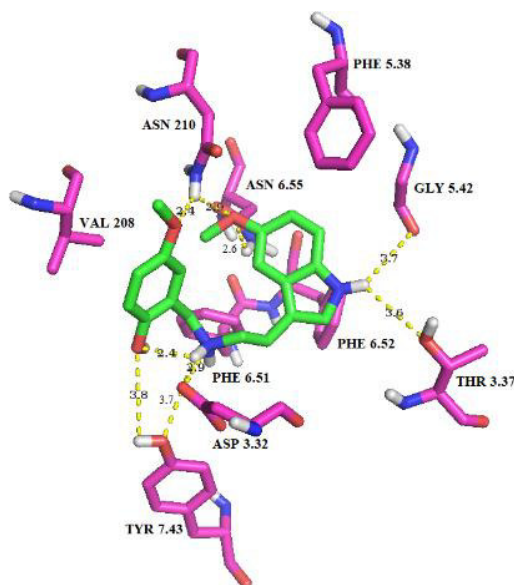


Tabla 129: Interacciones entre el ligando **43** y sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}.

<i>Residuo aminoacídico</i>	<i>Grupo del ligando con el que interactúa</i>	<i>Tipo de interacción</i>	<i>Distancia (Å)</i>
Trp 3.28	bencilo	apolar	4.6
Asp 3.32	amina protonada	punto salino	3.2
Asp 3.32	hidrógeno de hidroxilo en C2'	punto de hidrógeno	2.4
Val 3.33	indol	apolar	3.4 – 4.1
Thr 3.37	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.7
Val 208 (LE2)	bencilo	apolar	3.4 – 4.0
Asn 210 (LE2)	oxígeno del metoxilo en "5" del indol	dipolo - dipolo	2.9
Phe 5.38	indol	apolar	4.4
Gly 5.42	hidrógeno del nitrógeno indólico	dipolo - dipolo	3.4
Phe 6.51	bencilo	apolar	3.6
Phe 6.52	indol	apolar	4.0
Asn 6.55	oxígeno del metoxilo en "5" del indol	punto de hidrógeno	2.6
Tyr 7.43	hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.8
intramolecular	oxígeno de hidroxilo en C2' con hidrógeno de amina protonada	punto de hidrógeno	3.8

Acoplamiento del ligando **43** en el sitio ortostérico del receptor 5-HT_{2C}

