



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

**SÍNTESIS Y MODELACIÓN MOLECULAR DE 3-3[-(4-  
ARIL-1-PIPERAZINIL)-PROPIL]-1H-INDOLES. UNA  
BÚSQUEDA OPTIMIZADA DE AGENTES  
ANTIDEPRESIVOS EN EL RECEPTOR 5-HT<sub>1A</sub>.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**CATALINA DE LOS ÁNGELES UGARTE NÚÑEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**  
Dr. Hernán Pessoa Mahana

**PROFESOR PATROCINANTE:**  
Dr. Hernán Pessoa Mahana

Santiago, Chile 2010

---

*Dedicada a todos  
aquellos que quiero y estimo.*

---

---

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mis padres Raúl y Carmen Gloria por su gran apoyo, innumerables consejos e inmenso cariño, sin su esfuerzo esto no sería posible.

A mis hermanos Ignacio y Cristóbal por su compañía en incontables momentos.

A todos mis amigos y compañeros que estuvieron presentes a lo largo de la carrera y también al final de ella, porque me ayudaron en los momentos difíciles y compartieron conmigo los momentos alegres.

A Paul Silva M. y a todos quienes fueron mis compañeros de trabajo en el laboratorio porque sin su ayuda y consejos esta tesis no estaría completa.

A todos aquellos estudiantes de Química y Farmacia que trabajaron en el laboratorio en algún momento porque fueron un aporte a mi trabajo y una alegre compañía.

Al Dr. Hernán Pessoa M. por su comprensión, apoyo y consejos durante cada día de trabajo.

Al Dr. Gerald Zapata por su ayuda y disposición durante el transcurso de esta tesis.

Al los profesores correctores por sus consejos y aportes en esta tesis.

Se agradece también a PROYECTO FONDECYT 1090169.

---

## PRESENTACIÓN DE TRABAJOS A CONGRESOS.

### Manuscrito en preparación.

“Synthesis and docking studies of 3-[3-(4-aryl-1-piperazinil)-propyl]-1H-Indol. Potential bis-ligands with 5-HT<sub>1A</sub> binding affinity”. (Para ser enviada 2º semestre 2010).

### Congresos.

- Hernán Pessoa-Mahana<sup>1</sup>, Catalina Ugarte Núñez<sup>1</sup>, Juan Andrades Lagos.<sup>1</sup>, Claudio Saitz Barría<sup>1</sup>, Ramiro Araya–Maturana<sup>1</sup>. Síntesis de 3-[3-(4-aryl-1-piperazinil)-propil]-1H-Indoles. Nuevos ligandos de interés en receptores 5-HT<sub>1a</sub> / D<sub>2</sub>/ D<sub>3</sub>. XXVII Jornadas Chilenas de Química. 3-6 de Noviembre de 2009. Termas de Chillán.
- Catalina Ugarte Núñez, Hernán Pessoa Mahana\*, Claudio Saitz Barría, Ramiro Araya Maturana, Departamento de Química Orgánica y Fisicoquímica. Estudio de reactividad de 3-(1H-indol-3-il)-propil-4-metilbencen sulfonato con nucleófilos heterocíclicos nitrogenados. Obtención de potenciales ligandos bioactivos en receptores Serotoninérgicos. X Jornadas de Investigación en Ciencia y Tecnología. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. 7 de Abril 2009.
- Catalina Ugarte Núñez, Hernán Pessoa Mahana, Gerald Zapata Torres. Diseño Sintético y Modelación Molecular de 3-Indolilpropilarilpiperazinas en Receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Una Búsqueda Optimizada de Agentes Antidepresivos de Acción Dual”. 5º CONGRESO SOQUIFICH 27-29 de Septiembre 2010. Hotel Hyatt.

---

## TABLA DE CONTENIDOS.

AGRADECIMIENTOS.	III
PRESENTACIÓN DE TRABAJOS A CONGRESOS.	IV
TABLA DE CONTENIDOS.	V
RESUMEN.	VIII
SUMMARY.	IX
1. INTRODUCCIÓN.	1
1.1. Neuroquímica de la depresión.	2
1.2. Receptores serotoninérgicos.	3
1.3. Terapia antidepresiva.	4
1.4. Ligandos serotoninérgicos.	6
1.5. Mecanismo de acción dual.	8
1.6. Síntesis de Fischer	10
2. HIPÓTESIS.	12
2.1. Objetivos Generales.	12
2.2. Objetivos Específicos.	12
3. MATERIALES Y EQUIPOS.	14
3.1. Materiales.	14
3.2. Equipos.	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIONES.	16
4.1. Obtención de 3-(1 <i>H</i> -3-Indolil) -1-propanol (10a).	19
4.2. Obtención de 3-(3-Indolil)-propil-4-metilbencensulfonato (11a).	20
4.3. Desplazamiento nucleofílico de 11a con arilpiperazinas comerciales.	21
4.3.1. Síntesis del compuesto 12a.	21
4.3.2. Síntesis del compuesto 12b.	22

---

4.3.3.	Síntesis del compuesto 12c.	22
4.3.4.	Síntesis del compuesto 12d.	23
4.3.5.	Síntesis del compuesto 12e.	23
4.3.6.	Síntesis del compuesto 12f.	25
4.3.7.	Síntesis del compuesto 12g.	25
4.3.8.	Síntesis del compuesto 12h.	26
4.3.9.	Síntesis del compuesto 12i.	27
4.3.10.	Síntesis del compuesto 12j.	27
4.3.11.	Síntesis del compuesto 12k.	28
4.4.	Exploración preliminar de nuevos bis-ligandos indólicos.	29
4.4.1.	Síntesis del compuesto 13.	29
4.4.2.	Síntesis del compuesto 14.	30
4.4.3.	Síntesis del compuesto 15.	31
5.	ESTUDIO DE ACOPLAMIENTO EL RECEPTOR 5-HT <sub>1A</sub> .	32
5.1.	Descripción general del modo de unión de los ligandos.	33
5.2.	Estudio del complejo ligando-receptor para el derivado 12g.	35
5.3.	Estudio del complejo ligando-receptor para los derivados 12f y 12h.	36
5.4.	Estudio del complejo ligando-receptor para los derivados 12b.	38
5.5.	Estudio del complejo ligando-receptor para los derivados 12i y 12j.	39
5.6.	Estudio del complejo ligando-receptor para los derivados 12c.	39
6.	DESARROLLO EXPERIMENTAL.	42
6.1.	3-(1 <i>H</i> -3-Indolil) -1-propanol.	42
6.2.	3-(3-Indolil)-propil-4-metilbencensulfonato.	43
6.3.	3-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)-propil]-1 <i>H</i> -Indol.	43
6.4.	3-{3-[4-(4-Nitrofenil)-1-piperazinil]-propil}-1 <i>H</i> -Indol.	44
6.5.	3-{3-[4-(2-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1 <i>H</i> -Indol.	45
6.6.	3-{3-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propil}-1 <i>H</i> -Indol.	46
6.7.	3-{3-[4-(4-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1 <i>H</i> -Indol.	47
6.8.	3-{3-[4-(4-Fluorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1 <i>H</i> -Indol.	48
6.9.	3-{3-[4-(2-Fluorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1 <i>H</i> -Indol.	48

---

6.10.	3-{3-[4-(4-Clorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1 <i>H</i> -Indol.	49
6.11.	3-[3-(4-Pirimidin-2-il-1-piperazinil)-propil]-1 <i>H</i> -Indol.	50
6.12.	3-{3-[4-(2-Piridinil)-1-piperazinil]-propil}-1 <i>H</i> -Indol.	51
6.13.	3-(5-Bromo-1 <i>H</i> -3-Indolil)-1-propanol.	52
6.14.	3-(5-Bromo-3-indolil)-propil-4-metilbencensulfonato.	53
6.15.	5-Bromo-3-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)-propil]-1 <i>H</i> -Indol.	53
6.16.	3-(3-Morfolin-4-propil)-1 <i>H</i> -Indol.	54
6.17.	3-{3-[4-(4,7-Dimetoxibenzo [ <i>b</i> ] tiofen-2-il metil)-1-piperazinil]-propil}- 1 <i>H</i> -Indol.	55
6.18.	3-{3-[4-(5-nitro-benzo[ <i>b</i> ]tiofen-2-il-carbonil)-1-piperazinil]-propil}-1 <i>H</i> - Indol.	56
7.	CONCLUSIONES.	57
8.	REFERENCIAS.	59
A.	ANEXO.	64

---

## RESUMEN.

Las arilpiperazinas representan uno de los grupos de ligandos más estudiados frente al receptor 5HT<sub>1A</sub>. Estas estructuras destacan principalmente por poseer una actividad antidepresiva y ansiolítica. Asimismo el receptor 5-HT<sub>1A</sub> ha sido ampliamente estudiado, estando ya comprobada su vinculación a trastornos mentales como la depresión.

Esta tesis presenta la síntesis y modelación teórica de una nueva familia de diez arilpiperazinilpropilindoles **12 (a-j)** con diversos sustituyentes en la porción arílica. La síntesis de la serie se lleva a cabo en una secuencia de 3 pasos.

El primer producto, 3-indolil-propanol **10a** fue obtenido en un 74% de rendimiento utilizando la síntesis de Fischer para indoles. Se empleó como producto de partida clorhidrato de fenilhidracina. Posterior reacción con Cloruro de 4-Toluen Sulfonilo a temperatura ambiente, se generó el 3-(3-Indolil)propil-4-metilbencensulfonato **11a** con un 64% de rendimiento. Finalmente el tosil derivado **11a** se hizo reaccionar con diferentes arilpiperazinas comerciales (probablemente a través de una sustitución nucleofílica SN<sub>2</sub>) para dar origen a la serie arilpiperazinilpropilindoles **12 (a-j)** con rendimientos entre 55% y 96%.

La familia de arilpiperazinilpropilindoles **12 (a-j)** fue sujeto de un estudio teórico de acoplamiento molecular (*docking*) utilizando un modelo por homología de la estructura 3D del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. La serie se ubicó en la porción extracelular del receptor, en la cavidad formada entre las transmembranas (TM) TM2, TM3, TM5, TM6 y TM7. Los compuestos presentaron interacciones de tipo puente de hidrógeno, hidrofóbicas y electroestáticas con los aminoácidos Ser199, Asp91, Tyr390, Cys187 y Phe362.

---

**“SYNTHESIS AND MOLECULAR MODELATION OF 3-3[-(4-ARYL-1-PIPERAZINIL)-  
PROPYL]-1*H*-INDOLES. AN OPTIMIZED RESEARCH TO OBTAIN 5-HT<sub>1A</sub>  
RECEPTOR ANTIDEPRESIVE AGENTS.”**

**SUMMARY.**

The arylpiperazines embody one of the most studied groups of 5-HT<sub>1A</sub> ligands receptor. These structures stand out mainly for having antidepressive and anxiolytic activities. The 5-HT<sub>1A</sub> receptors have been also widely studied, and are currently well documented on mental disorders such as depression.

This thesis reports the synthesis and theoretical study of a new family of arylpiperazinilpropylindoles **12 (a-j)** bearing different substitutions at the arylpiperazine moiety. The synthesis of the series was carried out in a three steps sequence.

The first product the 3-indolyl-propanol **10a** was obtained in a 74% yield by using the Fischer reaction for indoles, in which the starting product was phenylhydrazine hydrochloride. Subsequent reaction with 4-toluenesulfonyl chloride at room temperature provided the 3-(3-Indolyl)-propyl-4-methylbencensulfonate **11a** in 64% yield.

Finally, this tosyl derivative **11a** was reacted with different commercial arylpiperazines (probably through a nucleophilic substitution SN<sub>2</sub>), to afford the arylpiperazinilpropylindoles series **12 (a-j)** with results that ranged from 55% to 96% yields.

The arylpiperazinilpropylindoles **12(a-j)** family was subjected to a docking study with the 5-HT<sub>1A</sub> receptor. The ligands were located in the extracellular portion of the receptor, in the cavity between the transmembranes TM2, TM3, TM5, TM6 and TM7, displaying several hydrogen bonds, hydrophobic and electrostatic interactions between the ligand and the a group of aminoacid residues in the neighborhood of the described binding site, namely: Ser199, Asp116, Tyr390, Cys187 and Phe362.

## 1. INTRODUCCIÓN.

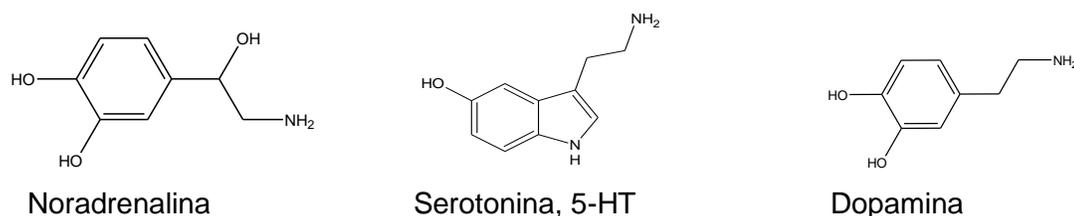
La depresión es una de las enfermedades más comunes, afectando a 121 millones de personas en el mundo aproximadamente<sup>1</sup>. La OMS la define como un desorden mental muy común que se presenta con disminución en el ánimo, pérdida de interés, sentimiento de culpa o baja de la autoestima, desequilibrio del apetito y sueño, baja energía y poca capacidad de concentración<sup>1</sup>. Así también la, OMS la indica como un problema crónico que puede volverse incapacitante, estimándose que para el año 2020 alcanzará el segundo lugar en el ranking de los AVAD (años de vida perdidos por discapacidad) para hombres y mujeres de todas las edades<sup>1</sup>.

Entre los desórdenes depresivos se incluyen la depresión unipolar (depresión mayor y distimia), depresión postparto, entre otras.<sup>2</sup> La depresión puede tener diferentes causas, entre ellas se reconocen: traumas de la niñez, estrés emocional, aspectos hereditarios, enfermedades físicas, e incluso infecciones.<sup>2</sup>

Avances en biología molecular en décadas recientes llevaron a plantear que esta enfermedad es producto de un desorden neuroquímico, específicamente debido a un déficit de neurotransmisores.<sup>2</sup>

A mediados de la década del sesenta, la teoría monoaminérgica comenzó a tomar gran fuerza. Ésta afirmaba que los síntomas de la depresión son provocados por una disminuida actividad monoaminérgica del cerebro<sup>3</sup>, es decir, los niveles de ciertos neurotransmisores como Dopamina, Noradrenalina y Serotonina (5-HT) (**Figura 1**) están desbalanceados. La 5-HT modula funciones tales como el sueño, temperatura corporal, humor, apetito entre otras.<sup>4</sup>

Esta teoría se apoya en el hecho de que muchos fármacos que producían una mejora en los síntomas depresivos poseían también efecto en los niveles de monoaminas en el cerebro.<sup>3,5</sup> Sin embargo nuevas evidencias científicas modificaron esta teoría.

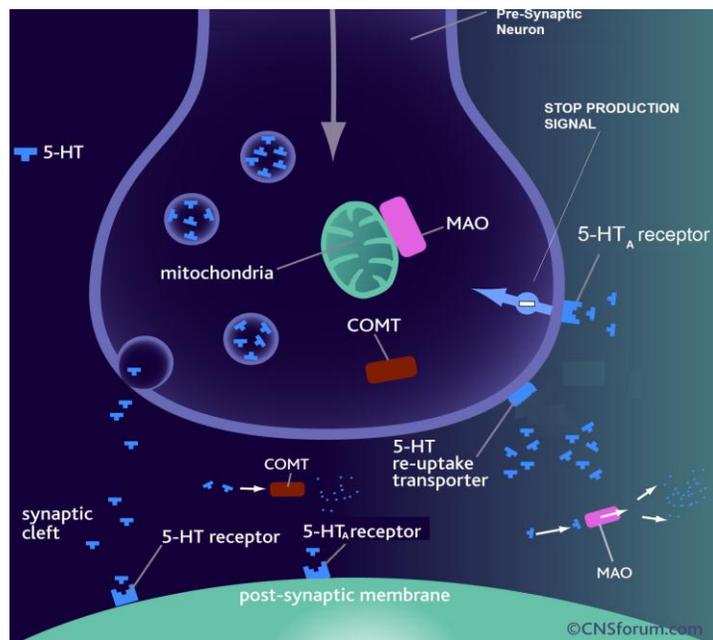


**Figura 1.** Estructura de monoaminas.

### 1.1 Neuroquímica de la depresión.

En los últimos 15 años se ha configurado una sólida evidencia que propone al **sistema serotoninérgico (Figura 2)** como el principal responsable de los trastornos ansiosos y depresivos.<sup>6</sup> Algunos antecedentes que respaldan esta última teoría son:

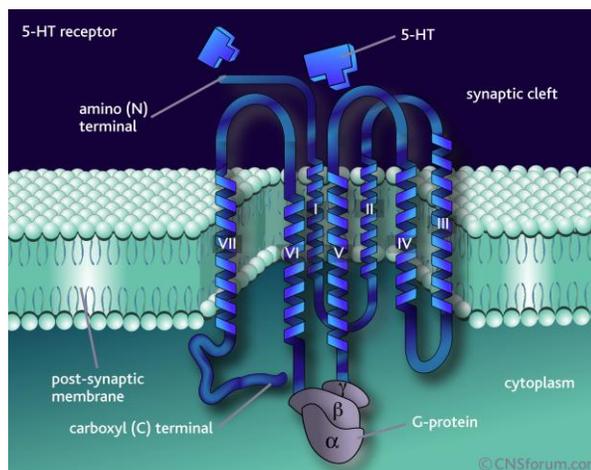
- La supresión del triptófano (aminoácido precursor de la Serotonina), en la dieta y su correlación con una disminución del ánimo.<sup>3,6</sup>
- Los niveles de los metabolitos serotoninérgicos se encuentran disminuidos en el Líquido Céfalo-Raquídeo (LCR).<sup>6</sup>
- La eficacia de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina) frente a la depresión.<sup>2,6</sup>
- Estudios postmortem de víctimas suicidas presentan un bajo número de receptores 5HT<sub>1A</sub> y poca afinidad por parte de los ligandos.<sup>6</sup>



**Figura 2.** Esquema de síntesis, liberación y sitio de acción de la 5-HT.

## 1.2 Receptores Serotoninérgicos.

La serotonina modula la actividad del sistema nervioso central y periférico al interactuar con diferentes receptores. Estos receptores serotoninérgicos se han dividido en 7 familias distintas (5HT<sub>1</sub> - 5HT<sub>7</sub>) y cada una a su vez tiene diferentes subtipos.<sup>4</sup> El 5HT<sub>1</sub> está dividido en por lo menos 5 subtipos de receptores (5HT<sub>1A</sub> - 5HT<sub>1B</sub>- 5HT<sub>1D</sub>- 5HT<sub>1E</sub> y 5HT<sub>1F</sub>).<sup>3,4</sup> El receptor 5HT<sub>1A</sub>, ha sido la diana más estudiada en relación a la búsqueda de nuevos fármacos asociados a trastornos como la depresión y ansiedad.<sup>4,7</sup> En el humano, este receptor se encuentra acoplado a la proteína G, posee 7 dominios de transmembrana (TM)<sup>3</sup> y está formado por 422 aminoácidos (**Figura 3**). Se localiza en el cuerpo y dendritas de la neurona del núcleo del rafe (presináptico) y en nervios terminales (postsináptico).<sup>6</sup> No se dispone aún de una forma cristalizada de este receptor, por lo tanto se deben utilizar modelos computacionales obtenidos a través de modelación por homología.



**Figura 3.** Estructura del receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

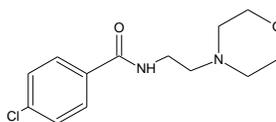
Dada la gran relación que existe entre el receptor 5HT<sub>1A</sub> y trastornos como la depresión y ansiedad existe una búsqueda continua de nuevos ligandos afines a este receptor.<sup>8,9</sup> Son muchas las moléculas a las cuales se les ha atribuido un perfil agonista o antagonista frente a este receptor. Algunas de ellas son las familias de las indolalquilaminas, aminotetralinas entre otras, siendo el grupo más importante y estudiado el de las arilpiperazinas.<sup>4,9</sup>

### 1.3 Terapia antidepresiva.

#### 1.3.1 Antidepresivos de Primera Generación.

##### 1.3.1.1 Inhibidores de Monoaminoxidasa (IMAO).

Esta familia de fármacos inhibe la enzima MAO, cuya función es metabolizar endobióticos tales como catecolaminas (serotonina, noradrenalina) y xenobióticos (fármacos).<sup>3,5</sup> La MAO-A, una de sus isoformas, metaboliza mayormente serotonina y noradrenalina<sup>3</sup>. Por lo tanto, un inhibidor selectivo de esta enzima se correlaciona con un efecto antidepresivo. Un ejemplo es el fármaco Moclobemida,<sup>5</sup> un inhibidor MAO-A (**Figura 4**), cuyo principal efecto adverso es la crisis hipertensiva, causada por la noradrenalina que permanece sin metabolizar.<sup>5</sup>



Moclobemida

**Figura 4.** Estructura de la Moclobemida.

##### 1.3.1.2 Antidepresivos Tricíclicos (ATc).

En 1940 se sintetizó una gran cantidad de derivados tricíclicos, así fue que se obtuvo la imipramina (**Figura 5**). Posteriormente aparecieron otros como nortriptilina (**Figura 5**) y amitriptilina.<sup>4</sup> Todos ellos constituidos por tres anillos y una cadena lateral amínica. Algunos son derivados de la dibenzoazepina y otros derivados del dibenzocicloheptadieno.<sup>5</sup>

Estos fármacos actúan inhibiendo la recaptación tanto de noradrenalina como de serotonina.<sup>3,5</sup> Aquellos que poseen una amina secundaria en su cadena lateral son inhibidores relativamente selectivos del transporte de noradrenalina, mientras que aquellos que tienen una amina terciaria en su cadena presentan una inhibición de la recaptación de noradrenalina pero también de serotonina.<sup>3,5</sup>

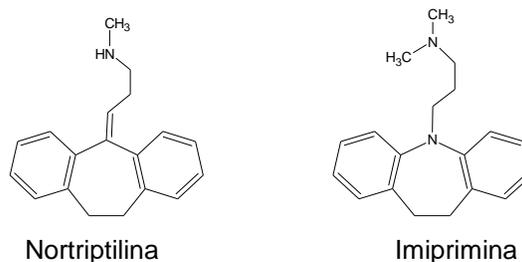


Figura 5. Estructura de antidepresivos tricíclicos.

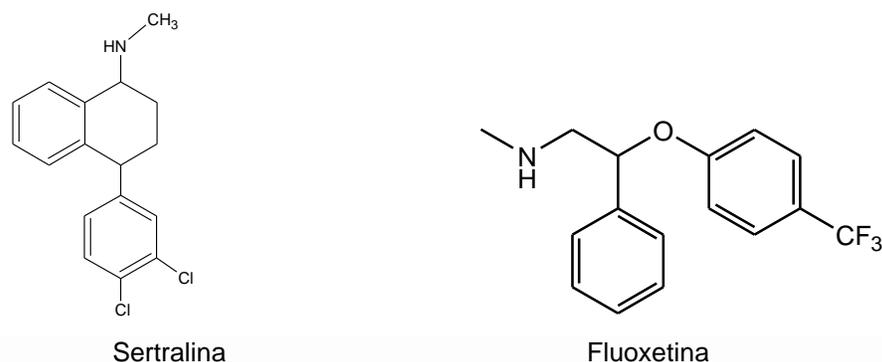
Los antidepresivos tricíclicos actúan también como antagonistas en los receptores **muscarínicos (M)** y **adrenérgicos ( $\alpha_1$ )**, produciendo efectos adversos como sequedad de la boca (M) e hipotensión postural, con aumento de riesgo de arritmias ( $\alpha_1$ ), por lo que su uso ha disminuido.<sup>3,5</sup>

### 1.3.2 Antidepresivos de Segunda Generación.

En la década de los ochenta se introdujeron los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).

#### 1.3.2.1 Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).

Los ISRS, como su nombre lo indica, interactúan con la neurona serotoninérgica impidiendo que la 5-HT sea recapturada, aumentando así los niveles de ella en el espacio sináptico. Estos fármacos (**Figura 6**) poseen la ventaja de ser más seguros ya que no presentan los efectos adversos clásicos de los antidepresivos de primera generación,<sup>5</sup> pero no están exentos de problemas, detectándose la presencia de efectos adversos: gastrointestinales (vómitos y náuseas) y disfunción sexual.<sup>5</sup> Otra desventaja de los ISRS es que el efecto terapéutico aparece en forma tardía (2 semanas).<sup>3,5,10</sup>



**Figura 6.** Estructura de ISRS.

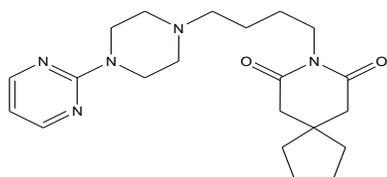
A pesar del variado arsenal terapéutico existente, basado principalmente en la familia de inhibidores de la recaptación de serotonina, permanecen algunas debilidades como es el hecho de no haber podido encontrar ningún otro fármaco que supere o emule en su actividad a la serotonina, contándose solamente con un débil agonista de receptores 5-HT<sub>1A</sub> como es la buspirona<sup>5</sup>, utilizada principalmente en cuadros de ansiedad.

Es así, que existe una continua búsqueda por aislar y/o sintetizar nuevas moléculas naturales o sintéticas, para ser estudiadas como potenciales ligandos serotoninérgicos en el receptor 5-HT<sub>1A</sub> y/o en el sistema de recaptación de 5-HT. A continuación se abordará brevemente algunos aspectos de las familias de las indolalquilaminas y arilpiperazinas.

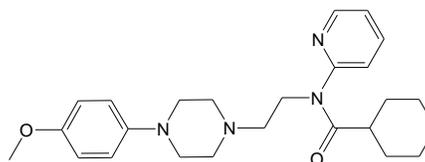
## 1.4 Ligandos Serotoninérgicos.

### 1.4.1 Familia Arilpiperazinas.

Las arilpiperazinas representan uno de los grupos de ligandos más estudiados frente al receptor 5HT<sub>1A</sub>.<sup>11</sup> Es así como pequeñas modificaciones estructurales de estos compuestos producen cambios drásticos en la afinidad y selectividad en el receptor. Algunas de las arilpiperazinas más estudiadas son la Buspirona, Flesinoxan y WAY-100635.<sup>2,4</sup> La Buspirona es un agonista parcial en el receptor postsináptico 5-HT<sub>1A</sub> usado fundamentalmente como ansiolítico.<sup>8</sup> El derivado WAY-100635 es un potente y selectivo antagonista del 5-HT<sub>1A</sub> (**Figura 7**).<sup>4</sup>



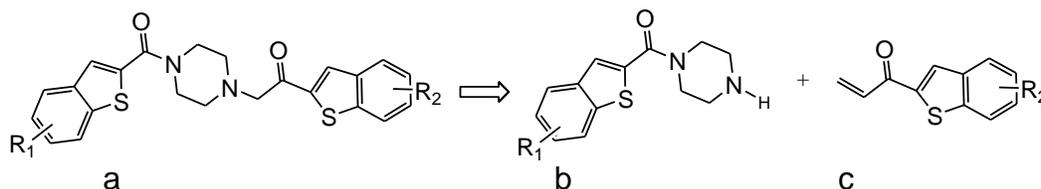
Estructura química de Buspirona



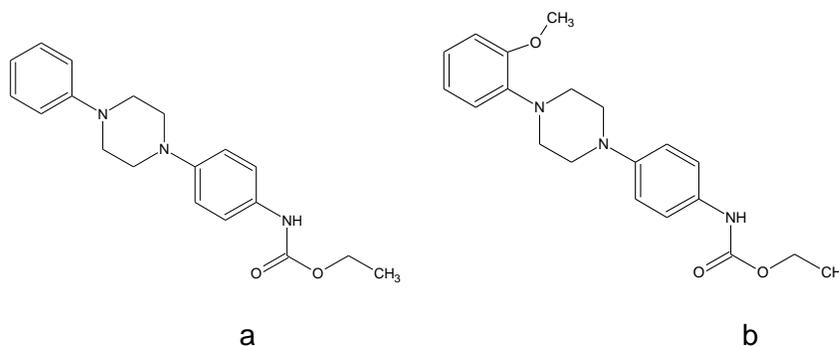
Estructura química de WAY- 100635

**Figura 7.** Estructuras de Buspirona y WAY-100635.

En el año 2008 Pessoa-Mahana y cols.<sup>8</sup> informaron la síntesis de una serie de derivados 2-benzotiofenalquilpiperazinas (**Figura 8**) con afinidades micromolares por el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, a través del uso de irradiación por microondas.

**Figura 8.** Esquema retrosintético para obtención de a.

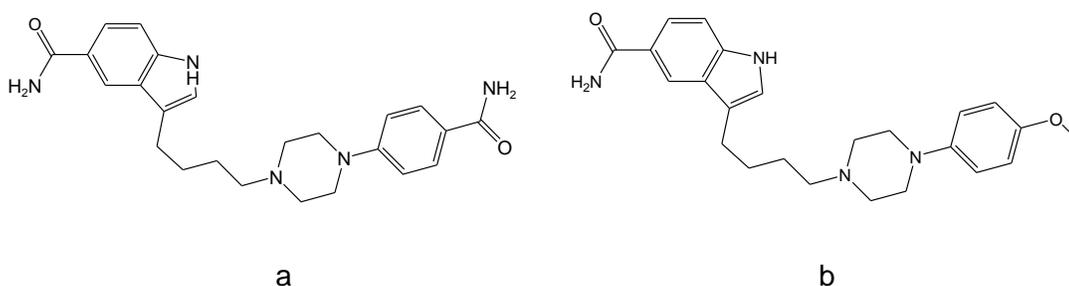
En el 2009, Manisha Khatri y cols.<sup>12</sup> estudiaron la actividad ansiolítica, de nuevos derivados diarilpiperazínicos, encontrando que estos compuestos (**Figura 9**) presentaron buenos resultados en modelos de ansiedad, demostrando la potencialidad de esta agrupación en la aplicación de estudios clínicos enfocados al tratamiento ansioso-depresivo a través del receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

**Figura 9** Derivados diarilpiperazínicos a y b.

### 1.4.3 Familia de Indolalquilaminas.

La estructura base de esta familia es la serotonina (5-HT), ligando endógeno capaz de unirse al receptor  $5HT_{1A}$  de forma no selectiva.<sup>4</sup>

En el año 2004 Heinrich T. y cols.<sup>13</sup> se enfocaron en la obtención de nuevos derivados de indolalquilfenilpiperazinas polifuncionalizadas, como estructuras con potencial afinidad por receptores serotoninérgicos ( $5HT_{1A}$ ). Las series sintetizadas contenían diversos sustituyentes en ambas porciones arílicas.<sup>13</sup> Los resultados farmacológicos arrojaron la existencia de ligandos con perfiles agonistas de alta afinidad y selectividad (**Figura 10**) por el receptor  $5HT_{1A}$ .



5-HT<sub>1A</sub> IC<sub>50</sub> = 0,9 nM; D<sub>2</sub> IC<sub>50</sub> > 850 nM      5-HT<sub>1A</sub> IC<sub>50</sub> = 0,09 nM; D<sub>2</sub> IC<sub>50</sub> = 140 nM]

**Figura10.** a) Estructura química de 3-[4-[4-(4-carbamoylphenil)piperazina-1-il]butil]-1H-indol-5-carboxamida. Agonista altamente selectivo. b) Estructura Química de 3-[4-[4-(4-metoxifenil)piperazina-1-il]butil]-1H-indol-5-carboxamida. Agonista altamente potente y selectivo.

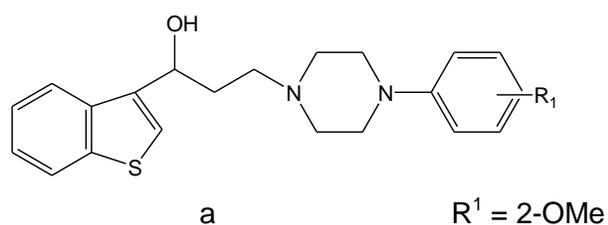
### 1.5 Mecanismo de Acción dual.

Los medicamentos antidepresivos inhibidores de la recaptación, presentan un período de latencia (15 días)<sup>5,10</sup> que transcurre desde que se ingiere el medicamento hasta que la droga ejerce su acción farmacológica, este período de latencia puede ser de suma importancia para el paciente depresivo.

En relación a lo anterior, continúa la búsqueda de antidepresivos más eficientes con efectos inmediatos. En 1996 se descubre que la administración conjunta de un antagonista del receptor  $5-HT_{1A}$  con un fármaco inhibidor de la recaptación de serotonina acortaba el periodo de latencia.<sup>14</sup> En tal sentido, en los últimos años ha

existido una fuerte tendencia al diseño de moléculas híbridas con efecto dual, es decir estructuras únicas que contienen porciones o fragmentos moleculares capaces de generar un efecto antidepresivo mixto: bloqueo del receptor presináptico 5HT<sub>1A</sub> (**antagonismo presináptico**) e **inhibición de la recaptación de serotonina**.<sup>14,15,16</sup>

Es así como el año 2000 Monge y cols.<sup>15</sup> informaron la obtención y estudio farmacológico de una serie de benzotiofen arilpiperazinas (**Figura 11**) en relación a la afinidad que tenían en el receptor 5HT<sub>1A</sub> y también en el transportador de serotonina (SERT). Se encontró que el derivado 1-aril-3-(4-arilpiperazinil) propano tenía buena afinidad por ambos sitios (5HT<sub>1A</sub> Ki= 20nM; SERT Ki= 20nM) y un perfil antagonista frente al receptor presináptico 5HT<sub>1A</sub>.<sup>15</sup>

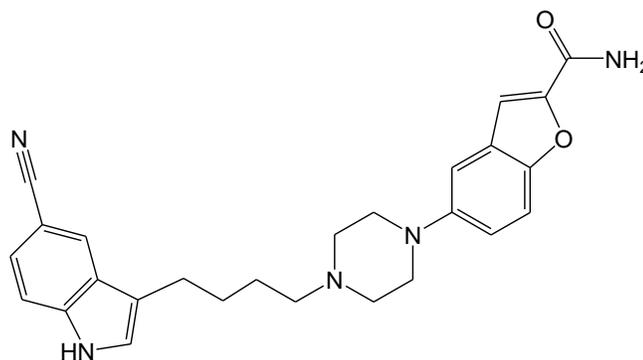


**Figura 11.** Estructura química de a.

Asimismo, se da el caso que un fragmento de la estructura posea una inhibición de la recaptación de serotonina en compañía de una segunda unidad farmacófora con **actividad agonista postsináptica** sobre el receptor 5HT<sub>1A</sub>, ambas porciones separadas por un puente polimetilénico. Esta acción permitiría agilizar el proceso de neurotransmisión al presentarse una actividad agonista sobre el receptor 5HT<sub>1A</sub> postsináptico.<sup>10</sup>

En cualquiera de los dos casos mencionados es vital la afinidad que tenga el ligando por el receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

Una interesante y muy prometedora indolaquilamina desarrollada por Heinrich y cols.<sup>16</sup> resultó ser la Vilazodona (**Figura 12**), la que tiene un mecanismo farmacológico dual actuando en el SERT y en el receptor 5-HT<sub>1A</sub> como **agonista** a nivel **postsináptico**.<sup>16,17</sup> Se observó que la porción 5-benzofuranil-2-carboxamida fue la más adecuada para aumentar la afinidad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub> y por el transportador de serotonina (SERT).<sup>16</sup> Este ligando se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento de la depresión.<sup>17</sup>



SERT  $IC_{50}$  = 0,5 nM; 5HT<sub>1A</sub>  $IC_{50}$  = 0,2 nM; D<sub>2</sub>  $IC_{50}$  = 666 nM

Figura 12. Estructura de Vilazodona.

En relación a nuestro interés en el área de la química de indol derivados discutiremos brevemente algunos aspectos de la síntesis de estos compuestos heterocíclicos.

### 1.6 Síntesis de Fischer. Un método atractivo para la formación del núcleo indólico.

Entre las reacciones existentes, la más utilizada es la reacción de indoles de Fischer (**Figura 13**).<sup>18</sup>

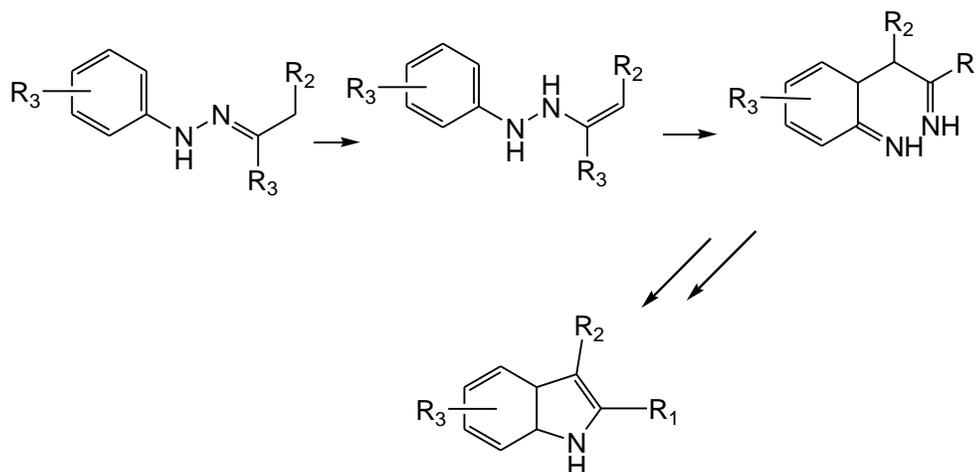
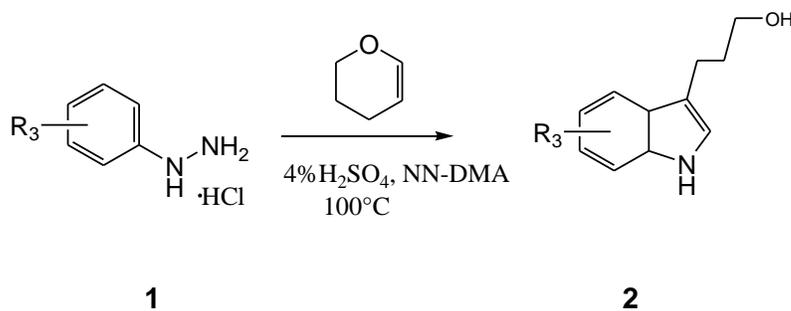


Figura 13. Esquema de síntesis de indoles mediante la reacción de Fischer.

La reacción de Fisher es un método simple y eficiente para transformar una N-arilhidrazona en un indol.<sup>18</sup> Además permite introducir una amplia variedad de grupos funcionales en el anillo aromático.<sup>18</sup> La arilhidrazona se puede formar por la condensación de una arilhidracina con una cetona o aldehído enolizable. De hecho, un método simple para obtener la agrupación indólica es someter a calentamiento la cetona (o aldehído) con fenilhidracina en presencia de ácido.<sup>18</sup>

En el año 2003 y basándose en esta reacción Campos y cols.<sup>19</sup> decidieron estudiar la reacción con éteres de enoles cíclicos y enol lactonas, utilizando dihidropirano como un equivalente aldehídico en la reacción de indoles de Fischer para dar el 3-indolilpropanol o triptofol (**Figura 14**).



**Figura 14.** Esquema de síntesis de triptofol a partir de fenilhidracina y dihidropirano en presencia de ácido mediante la reacción de Fischer.

Al utilizar N,N-dimetilacetamida mejoraron el rendimiento del compuesto 2 obteniéndolo en un 90%. Además se obtuvieron buenos rendimientos para las diferentes sustituciones en R<sub>3</sub>.<sup>19</sup>

Considerando estos antecedentes, y dado nuestro interés en la búsqueda de nuevas estructuras bioactivas a nivel central con acción serotoninérgica, nos parece relevante la exploración sintética de arilpiperazinilpropilindoles, acción que se complementará con estudios teóricos de acoplamiento molecular en el receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Esto nos permitirá comprender como interactuarían estos ligandos heterodiméricos con dicho receptor y compararlos en futuros estudios de afinidad por el receptor.

## 2. HIPÓTESIS.

En general, en el diseño de drogas se ha observado que la estrategia de ligandos heterodiméricos aumentan la potencia y selectividad en relación a su monómero (un ligando heterodimérico es aquel con 2 porciones moleculares conectadas por cadenas polimetilénicas). Estos ligandos logran interacciones termodinámicamente más favorables entre el ligando y el receptor.

Las familias de derivados indólicos análogos a serotonina y de los derivados de arilpiperazinas han demostrado ser excelentes ligandos para el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, cada uno por separado.

En tal sentido la serie de arilpiperazinilpropilindoles, generarían excelentes interacciones con el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, las que tomarían en cuenta ambas porciones moleculares.

Específicamente, se espera la formación de interacciones de puente de hidrógeno tanto para el NH indólico como el núcleo arilpiperazínico (N-1 alifático) protonado con residuos aminoacídicos de serina y aspartato, respectivamente. Constituyendo así un aporte para el estudio de futuras moléculas antidepresivas.

### 2.1 Objetivo General.

El objetivo general de esta tesis se centra en la obtención de una serie de arilpiperazinilpropilindoles y sus derivados como bis-ligandos.

### 2.2 Objetivo Específicos.

#### a) Síntesis y Caracterización Espectroscópica de la serie de arilpiperazinilpropilindoles.

- i. 3-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)-propil]-1*H*-Indol (12a)
- ii. 3-{3-[4-(4-Nitrofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12b).
- iii. 3-{3-[4-(2-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12c).
- iv. 3-{3-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12d).
- v. 3-{3-[4-(4-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12e)
- vi. 3-{3-[4-(4-Fluorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12f).
- vii. 3-{3-[4-(2-Fluorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12g)

- viii. 3-{3-[4-(4-Clorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12h)
- ix. 3-[3-(4-Pirimidin-2-il-1-piperazinil)-propil]-1*H*-Indol (12i).
- x. 3-{3-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12j)
- xi. 5-Bromo-3-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)-propil]-1*H*-Indol (12k)

**b) Síntesis de Compuestos Indólicos Misceláneos.**

- i. 3-(3-Morfolin-4-propil)-1*H*-Indol. (13)
- ii. 3-{3-[4-(4,7-Dimetoxibenzo [*b*]tiofen-2-il metil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol. (14)
- iii. 3-{3-[4-(5-Nitro-benzo[*b*]tiofen-2-il-carbonil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol. (15)

**c) Estudios de Modelación Molecular.**

- i. Construir y optimizar la estructura de los ligandos mediante un cálculo de mínima energía utilizando el programa Gaussian 98.
- ii. Determinar el sitio de unión entre el receptor 5-HT<sub>1A</sub> y la serie de arilpiperazinilpropilindoles mediante un estudio teórico de acoplamiento molecular en el receptor 5HT<sub>1A</sub> utilizando el programa Autodock 4,0.
- iii. Determinar y describir el modo de unión de los derivados de la serie arilpiperazinilpropilindoles.

### 3. MATERIALES Y EQUIPOS.

#### 3.1 Materiales.

##### Solventes.

Los solventes utilizados fueron proporcionados por Sigma-Aldrich, Merck (p.a.) y de grado técnico, purificados por destilación y posterior secado con sulfato de sodio anhidro (diclorometano, acetato de etilo, hexano) para placas cromatográficas y columnas. N,N-dimetilacetamida y acetonitrilo (p.a.)

##### Reactivos.

- Fenilhidracina Clorhidrato (Merck, p.a.)
- 3,4-Dihidro-2H-pirano (Merck, p. síntesis)
- H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4% (Merck, 95%-97%)
- Cloruro de 4-Toluen Sulfonilo (Merck, p. síntesis)
- Trietilamina (Merck, p. síntesis)
- 1-(4 - Fluorfenil)-piperazina (98%, Aldrich)
- 1-(2 - Fluorfenil) piperazina (97%, Aldrich)
- 1-(2-Metoxifenil) piperazina (98%, Aldrich)
- 1-(3-Metoxifenil) piperazina (95%, Aldrich)
- 1-(4- Metoxifenil) piperazina (90%, Aldrich)
- 1-(2-Pirimidil) piperazina diclorhidrato (98%, Aldrich)
- 1-(2-Pirido) piperazina (98%, Aldrich)
- 1-(4-Clorofenil) piperazina diclorhidrato (95%, Aldrich)
- 1-(fenilpiperazina) piperazina (99%, Aldrich)
- (4-Nitrofenil) piperazina (97%, Aldrich)
- 4- (Dimetilamino) piridina (99%, Aldrich)
- Tetrahidro-1,4-oxazona (Sigma)
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> p.a.
- 4-Bromofenilhidracina Clorhidrato (Merck, p.a.)

### 3.2. Equipos.

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron medidos en un espectrofotómetro FT-IR Brüker IFS 55 utilizando discos de KBr como medio de dispersión y las señales medidas fueron expresadas en número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN) se realizaron en un espectrómetro Bruker modelo Advance DRX-300, utilizando cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) al 99,8% o dimetil sulfóxido ( $\text{DMSO-d}_6$ ) al 99,9%. Los desplazamientos químicos fueron expresados en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento  $J$  en Hertz (Hz). El estándar interno utilizado para todos los espectros fue el tetrametil silano (TMS).

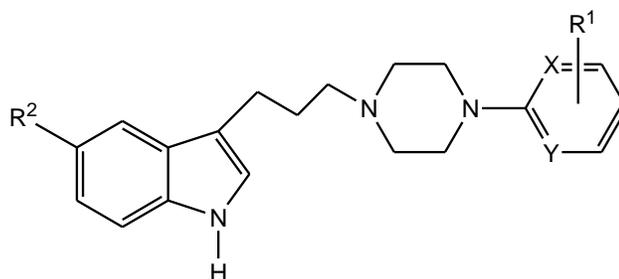
Los puntos de fusión se expresan en  $^{\circ}\text{C}$ , fueron determinados en una placa calefactora Reichert 2102.

Los análisis de espectrometría de masas fueron realizados con un espectrómetro de masas Modelo MAT 95XP, Thermo Finnigan. Analizador de doble enfoque, sector magnético y eléctrico. Para la etapa de purificación se utilizaron placas cromatográficas de Sílica gel Merck 60 (70-230mesh) y DC-alufolien 60  $\text{F}_{254}$  para columnas y cromatografía de capa fina respectivamente.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para la obtención de los ligandos y en relación a lo planteado anteriormente, se decidió utilizar el método de Síntesis de Indoles de Fischer para genera triptofoles como sustratos claves para su derivatización a compuestos psicoactivos.

En el presente capítulo expondremos los resultados para la obtención de la agrupación de arilpiperazinilpropilindoles **12a-k**.



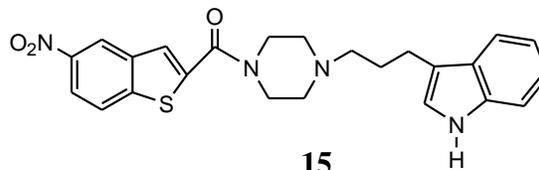
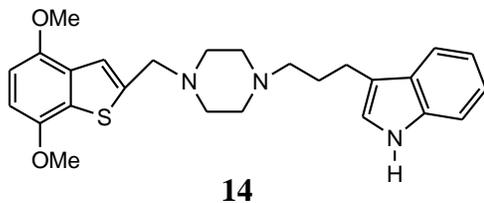
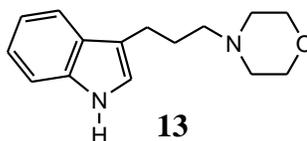
**12a-h:**  $R^1 = H, 2\text{-OMe}, 3\text{-OMe}, 4\text{-OMe}, 2\text{-F}, 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = H$ ;  $X, Y = H$ .

**12i:**  $R^1, R^2 = H$ ;  $X = N$ ;  $Y = N$ .

**12j:**  $R^1, R^2 = H$ ;  $X = H$ ;  $Y = N$ .

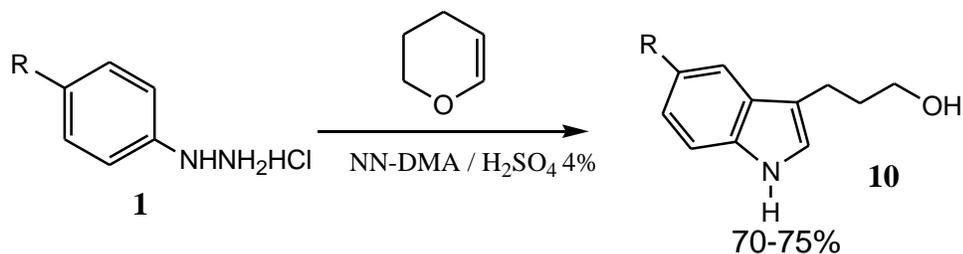
**12k:**  $R^1 = H, X, Y = H$ ;  $R^2 = Br$

También se exploró la síntesis de tres compuestos heterocíclicos misceláneos cuyas estructuras se representan a continuación.



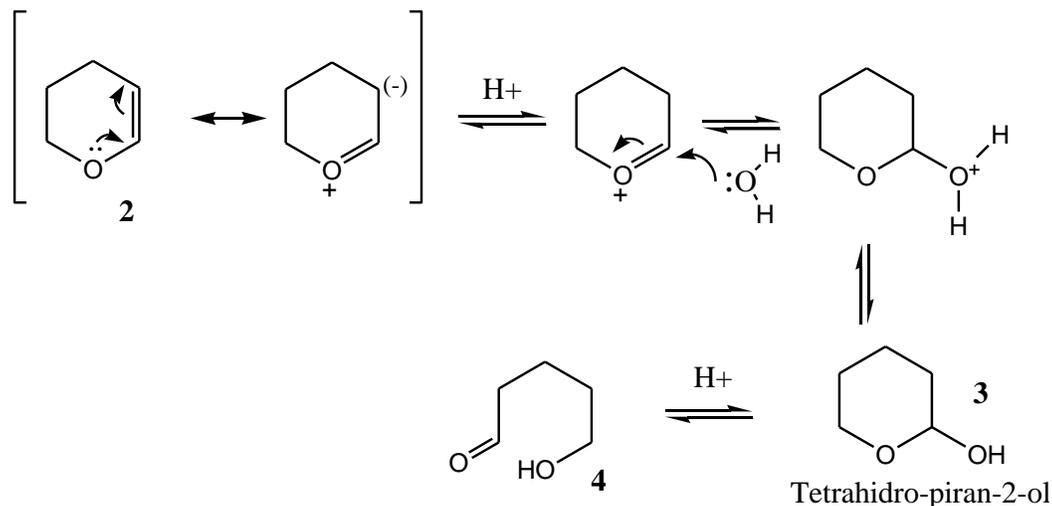
**Síntesis de la serie de 3-3[-(4-aril-1-piperazinil)-propil]-1H-Indoles.**

Basándose en la síntesis de Indoles de Fischer, se comenzó el estudio de esta serie, utilizando clorhidrato de fenilhidracina (sustrato comercial), como producto de partida y 3,4-dihidropirano en medio ácido (Esquema 1).



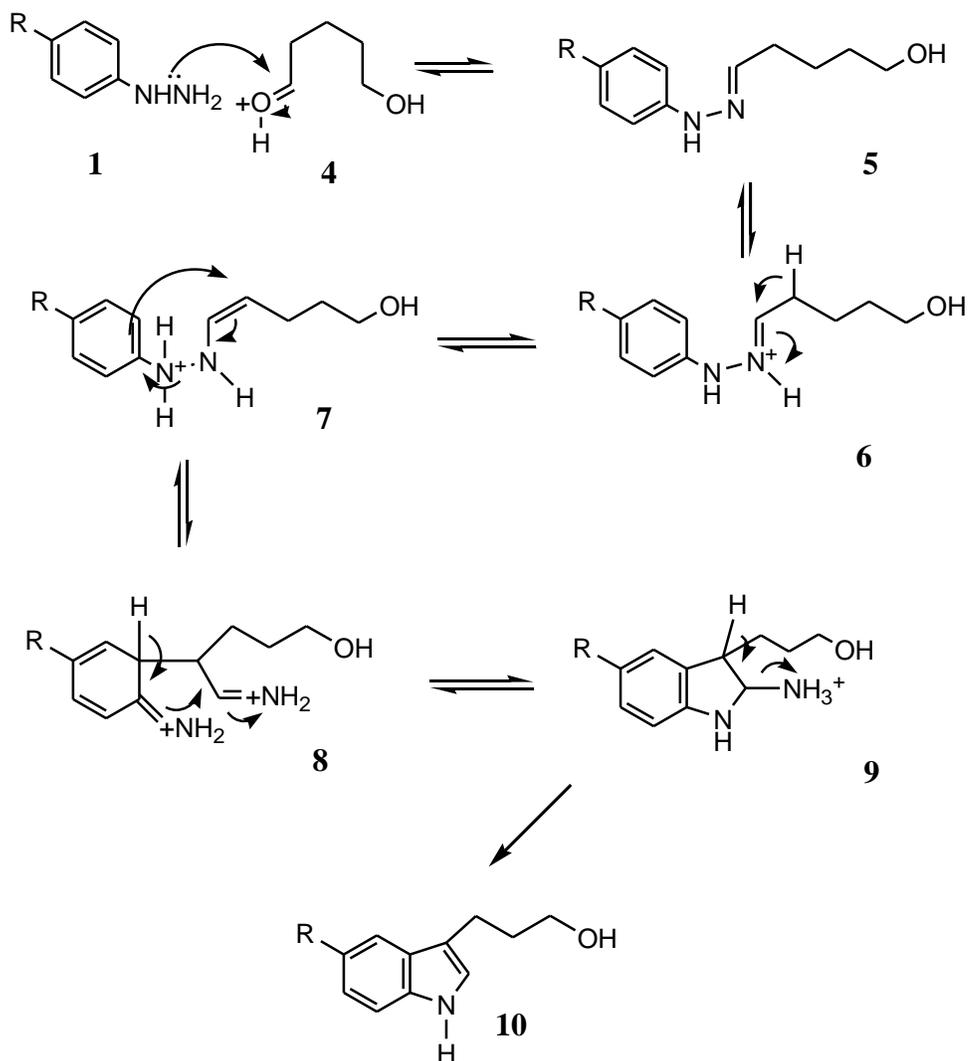
**Esquema 1.** Síntesis de 3-indolilpropanol **10**.

Los mecanismos moleculares por los cuales transcurre esta reacción se presentan a continuación en los Esquemas 2 y 3.



**Esquema 2.** Mecanismo probable de apertura del dihidropirano en medio ácido acuoso.

El dihidropirano (**2**) en medio ácido, experimenta una hidrólisis para generar un hemiacetal intermediario (**3**) que se halla en equilibrio con su forma abierta hidroxialdehídica (**4**).



**Esquema 3.** Mecanismo probable de obtención de triptofol **10**.

En un contexto general la reacción procede en las etapas siguientes (Esquema 3):

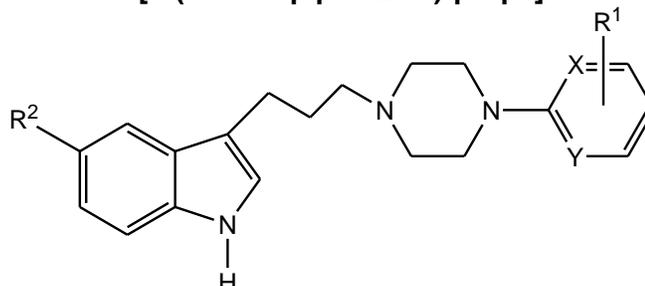
a) condensación de la especie aldeído con la arilhidracina, para generar la correspondiente arilhidrazona (**5**), en reacción a reflujo a alta temperatura.

b) tautomerización de la arilhidrazona obtenida a una en-hidracina (**7**) la cual experimenta un desplazamiento sigmatrópico [3,3] para dar un intermediario diimínico, que por rearomatización seguida de una ciclación intramolecular y pérdida de amoniaco, proporciona el derivado indólico 3-indolil-3-propanol.

A continuación se expondrán los resultados espectroscópicos que confirman la obtención de síntesis de la serie de 3-[3-(4-aril-1-piperazinil)-propil]-1*H*-Indoles.

La síntesis total en todos los derivados consta de 3 pasos: Síntesis del 3-indolil-propanol (**10**), derivatización a su tosilindol derivado (**11**), y desplazamiento nucleofílico (**12**) con arilpiperazinas comerciales.

#### Obtención de la serie de 3-[3-(4-aril-1-piperazinil)-propil]-1*H*-Indoles.



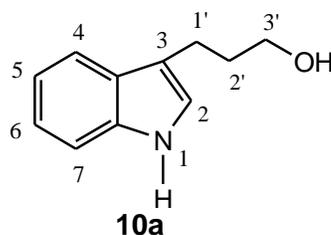
**12a-h:** R<sup>1</sup> = H, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 2-F, 4-F, 4-Cl, 4-NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H; X, Y = H.

**12i:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H; X = N; Y = N.

**12j:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H; X = H; Y = N.

**12k:** R<sup>1</sup> = H, X, Y = H; R<sup>2</sup> = Br

#### 4.1 Obtención de 3-(1*H*-3-Indolil) -1-propanol (**10a**).



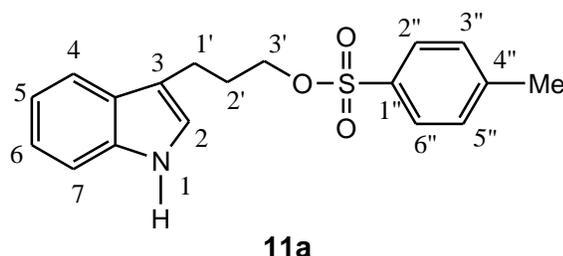
De acuerdo a lo previamente descrito en el esquema 2, el triptofol (**10a**) se obtiene por la reacción de fenilhidracina con dihidropirano en medio ácido, utilizando como co-solvente NN-dimetilacetamida bajo condiciones de reflujo. Al finalizar la reacción, se obtuvo como crudo un líquido-viscoso de color café claro, que fue purificado por cromatografía en columna de silica gel (AcOEt) para dar 74% de producto puro.

En espectroscopía IR se apreciaron las bandas a  $\nu$ : 3424-3250 cm<sup>-1</sup> para los grupos O-H y N-H. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN se destacan las señales de la zona alifática

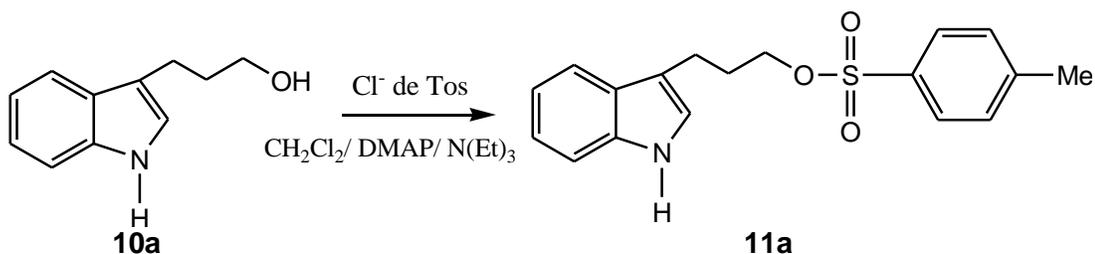
un multiplete a  $\delta$ : 2,02 ppm para H-2' y dos tripletes a  $\delta$ : 2,87 y 3,72 ppm asignables a los hidrógenos de la posición 1' y 3' de la cadena polimetilénica respectivamente.

La zona aromática presenta señales que concuerdan con un núcleo indólico C-3 sustituido, un triplete a  $\delta$ : 7,14 ppm para H-6, un triplete de doblete a  $\delta$ : 7,22 ppm para H-5 y dos dobletes a  $\delta$ : 7,34 ppm y 7,64 ppm asignables a los núcleos H-7 y H-4. Una señal a  $\delta$ : 6,93 ppm (m, H-2), y la señal característica a  $\delta$ : 8,17 ppm como singlete ancho correspondiendo al N-H. En  $^{13}\text{C}$ -RMN se destacan claramente las señales de los carbonos de la porción alifática con el desplazamiento a  $\delta$ : 63,0 ppm asignable al grupo metileno unido al grupo hidroxilo además se aprecian 8 señales que dan cuenta de las absorciones de la zona aromática.

#### 4.2 Obtención de 3-(3-Indolil)-propil-4-metilbencensulfonato (11a).



La formación del derivado tosilado procede por tratamiento del triptofol **10a**, ya obtenido con cloruro de tosilo, según Esquema 4.



**Esquema 4.** Síntesis del triptofol tosilado **11a**.

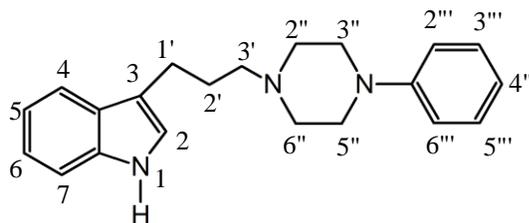
La reacción transcurre a temperatura ambiente, en 25 h, concentrándose luego el solvente y purificándose por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano / AcOEt 2:1).

En espectroscopía IR, se aprecia una banda a  $\nu$ : 3419  $\text{cm}^{-1}$  para el N-H, junto con la desaparición de la banda del O-H. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN exhibe para el anillo de

tosilato dos dobletes como un sistema AB de protones a  $\delta$ : 7,32 y  $\delta$ : 7,77 ppm asignables al núcleo aromáticos, y una señal a  $\delta$ : 2,44 ppm, para el metilo aromático. Es interesante destacar el nuevo valor de desplazamiento químico del metileno H-3', que se desplazó a  $\delta$ : 4,09 ppm, producto del mayor desapantallamiento ejercido por el grupo sulfonato sobre los núcleos de hidrógeno. En  $^{13}\text{C}$  -RMN se detectan señales intensas a  $\delta$ : 128,3 y 130,2 ppm que corresponden a los pares de protones equivalentes del anillo de tosilato.

### 4.3 Desplazamiento nucleofílico de 11a con arilpiperazinas comerciales.

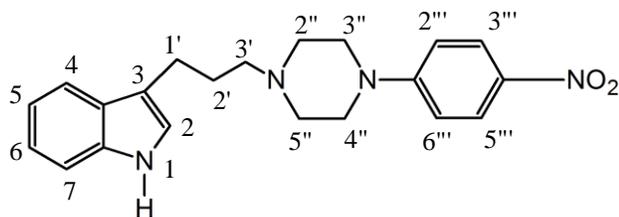
#### 4.3.1 Síntesis del derivado 3-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)-propil]-1H-Indol (12a).



**12a**

El producto final de esta serie, se sintetizó efectuando la reacción de sustitución nucleofílica  $\text{S}_{\text{N}}2$  entre el tosilato (**11a**) y 1- fenilpiperazina. El producto obtenido, **12a** (crudo) fue purificado por cromatografía en columna utilizando AcOEt como solvente, obteniéndose un sólido beige-crema (90% de rendimiento). Su  $^1\text{H}$  -RMN exhibió una señal característica a  $\delta$ : 2,42 ppm, por desplazamiento químico a campo alto del metileno H-3', asimismo se observan claramente señales correspondientes a los protones piperazínicos a  $\delta$ : 2,54 y 3,16 ppm, y la presencia del protón N-H a  $\delta$ : 10,8 ppm.

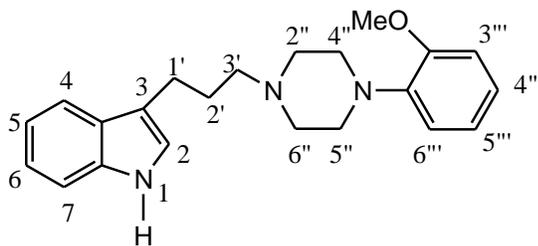
#### 4.3.2 Síntesis del derivado 3-{3-[4-(4-Nitrofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12b).



**12b**

Este producto se generó por reacción mol a mol del indoliltosilato (**11a**) con la 4-nitrofenilpiperazina, el producto puro resultó ser un sólido amarillo intenso que exhibió en IR, las dos típicas bandas de absorción del grupo nitro a  $\nu$ : 1600 y 1331  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a las absorciones de vibración de tensión asimétrica y simétrica. En  $^1\text{H-RMN}$  se destacan el patrón de señales con un sistema de spin que podría catalogarse de AX para los hidrógenos del anillo p-nitrofenil a  $\delta$ : 7,00 y  $\delta$ : 8,07 ppm, y las demás señales características de este patrón estructural.

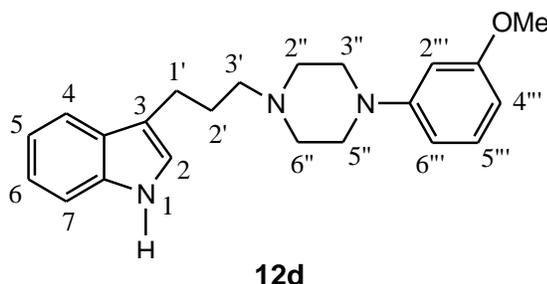
#### 4.3.3 Síntesis del derivado 3-{3-[4-(2-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12c).



**12c**

En el espectro IR se destaca la banda N-H a  $\nu$ : 3413  $\text{cm}^{-1}$ . Este derivado exhibió en  $^1\text{H-RMN}$  un singlete a  $\delta$ : 3,76 ppm asignable al grupo metoxilo aromático, el resto de los protones del sistema aromático presentan sus absorciones a campo más alto debido al efecto electrón donador dual de parte de el grupo metoxilo y del nitrógeno piperazínico. El N-H indólico se aprecia a  $\delta$ : 10,77 ppm.

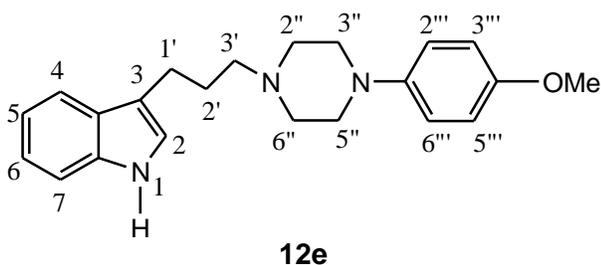
#### 4.3.4 Síntesis del derivado 3-{3-[4-(3-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12d).



El producto fue generado por reacción del tosilato (**11a**) con la 1-(3-metoxifenil) piperazina para obtener, después de purificado, un sólido de color crema.

Su espectro IR es muy similar al anterior, exhibiendo a  $\nu$ : 1218  $\text{cm}^{-1}$  una banda de mayor intensidad asignable al grupo C-O. En  $^1\text{H}$ -RMN nuevamente aparece la señal del protón N-H a  $\delta$ : 10,75 ppm. En la zona aromática se aprecian, como se esperaba, bandas correspondientes al anillo aromático conectado a la piperazina, destacándose, un singlete aparente para el protón H-2''' a  $\delta$ : 6,44 y un doblete ensanchado para el protón H-6''' a  $\delta$ : 6,36 ppm. En la zona alifática destaca nuevamente la presencia de un nuevo singlete a  $\delta$ : 3,70 ppm correspondiente al grupo metoxilo unido al anillo aromático. En  $^{13}\text{C}$ -RMN se visualizan las seis señales esperadas para esta estructura, una cadena alifática (3); los metilenos del anillo piperazínico (2) y el grupo metoxilo (1).

#### 4.3.5 Síntesis del derivado 3-{3-[4-(4-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12e).



Esta agrupación estructural, nos lleva a destacar el sistema AB de protones a  $\delta$ : 6,80 ppm y  $\delta$ : 6,88 ppm cuyo desplazamiento químico viene condicionado por la calidad electrón donora de los dos grupos sustituyentes. En esta molécula se puede

observar claramente el despliegue de señales correspondientes al núcleo indólico a  $\delta$ : 6,96 ppm y  $\delta$ : 7,06 ppm en los cuales se visualiza una tendencia al desdoblamiento dada la forma de las señales.

### **Influencia de halógenos en bioactividad.**

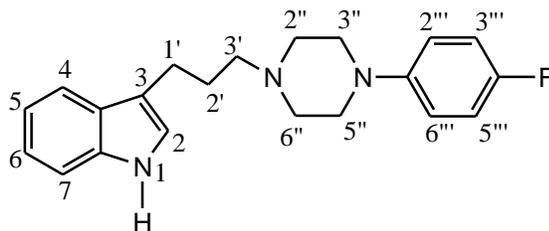
Los halógenos son muy útiles en el diseño y nuevas aplicaciones de fármacos.<sup>20</sup> Numerosos estudios han demostrado que las moléculas halogenadas resultan ventajosas en el desarrollo de inhibidores de proteínas y fármacos.<sup>21,22</sup> Los halógenos contenidos en las moléculas orgánicas son capaces de interactuar generalmente con átomos de oxígeno de grupos carbonilos del enlace peptídico de aminoácidos como Aspartato (Asp), Valina (Val), Cisteína (Cys). Se ha visto además que la distancia entre el halógeno y el átomo de oxígeno es más corta que la interacción de van der Waals comparado con hidrógeno en una misma molécula.<sup>22</sup>

La presencia de fluor puede aumentar la interacción del enlace, la estabilidad metabólica, y producir cambios en las propiedades físicas y de reactividad, asimismo puede afectar la acidez de un compuesto. Un cambio en el pKa puede producir cambios en la solubilidad, potencia farmacológica, selectividad, absorción, distribución, metabolismo y excreción.<sup>21</sup>

La incorporación de flúor mejora el paso de la molécula a través de membranas al disminuir las cargas. Además se logra una mejor penetración al sistema nervioso central (SNC), debido a un aumento en la lipofilidad. Esta puede ser incrementada por ejemplo al adicionar un átomo de flúor a un anillo aromático o adyacente a un sistema  $\pi$ .

En base a las consideraciones anteriores, nos pareció de interés explorar la síntesis de algunos representantes arilpiperazínicos, que portaran átomos de halógeno en su estructura, condición que será revisada por estudios teóricos de interacción con el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, utilizando técnicas de *docking*.

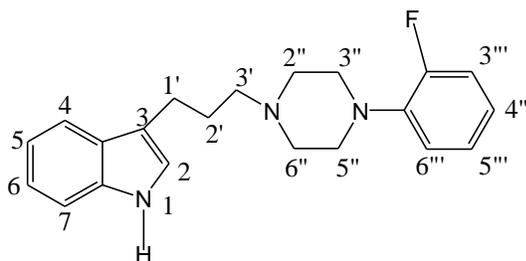
#### 4.3.6 Síntesis del derivado 3-{3-[4-(4-Fluorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12f).



12f

Esta nueva agrupación, incorpora un fluor en la porción aromática conectada al anillo de la piperazina. Este compuesto exhibe un multiplete a  $\delta$ : 6,91-7,09 ppm señal amplia que agrupa los protones de los anillos fluorobencénicos y los tripletes indólicos de H-5 y H-6. Cabe destacar la capacidad del fluor de presentar el fenómeno de resonancia magnética con un  $N^{\circ}$  de spin =  $\frac{1}{2}$ , apreciándose por tanto un multiplete debido a su capacidad de acoplar con los hidrógenos del anillo aromático. En  $^{13}\text{C}$ -RMN se comprueba la gran constante de acoplamiento C-F con un  $^1J = 236$  Hz y una pequeña  $^4J = 1,9$  Hz para el acoplamiento a 4 enlaces.

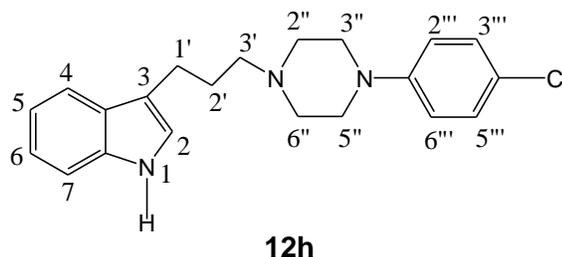
#### 4.3.7 Síntesis del derivado 3-{3-[4-(2-Fluorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12g).



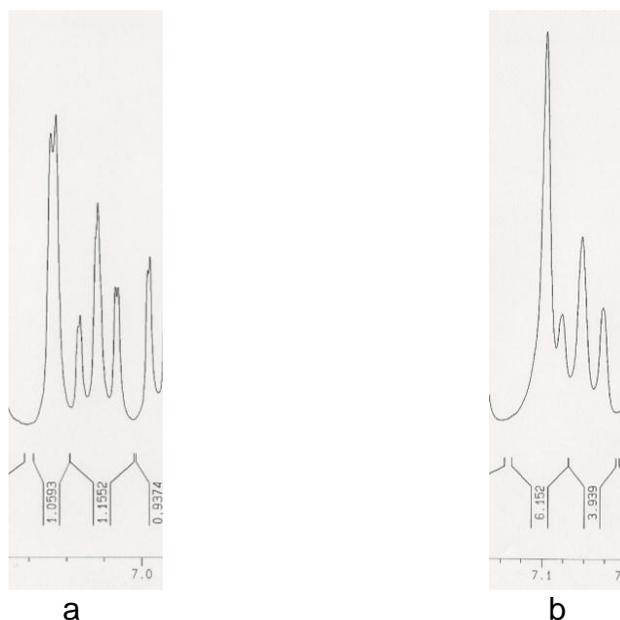
12g

Este isómero de la molécula anterior exhibe un espectro muy similar con una señal multiplete a  $\delta$ : 6,94-7,13 ppm que responde a la absorción de H-7. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN presenta en forma similar un doblete a  $\delta$ : 154,48 ppm con  $^1J = 244$  Hz, y presencia de dobletes con valores de J menores.

#### 4.3.8 Síntesis del derivado 3-{3-[4-(4-Clorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12h).

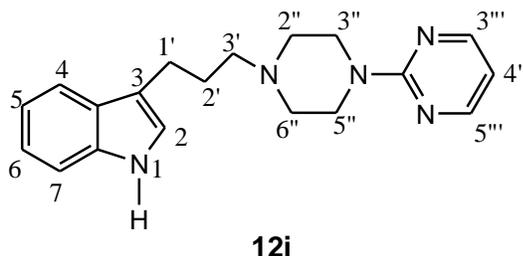


Este indol exhibe señales muy claras para la cadena alifática de propilo, exhibiendo un multiplete a  $\delta$ : 1,83 ppm asignable H-2' y dos tripletes a  $\delta$ : 2,38 y 2,72 ppm para los metilenos de H-3' y H-1' respectivamente. La zona aromática se destaca por la presencia clara de dos dobletes a  $\delta$ : 6,92 y 7,21 ppm para los protones del anillo de clorobenceno. Por su parte el núcleo indólico, despliega las señales esperadas en multiplicidad dos dobletes a  $\delta$ : 7,33 y 7,51 ppm y un doblete fino a  $\delta$ : 7,12 ppm para H-2, este doblete se genera por acoplamiento con el hidrógeno indólico dando lugar al colapsamiento del doblete a singlete por tratamiento con D<sub>2</sub>O, como se aprecia en la zona aromática de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN (**Figura 15**).



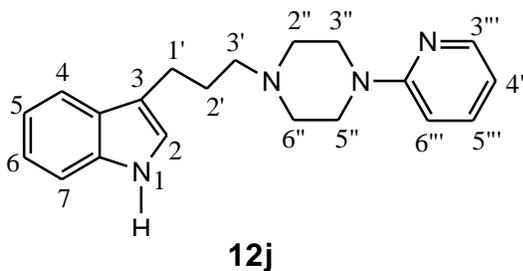
**Figura 15.** a) Señal para el doblete generado por el acoplamiento entre H-2 y el N-H indólico. b) Señal para el colapsamiento de la señal doblete a singlete por tratamiento con D<sub>2</sub>O.

#### 4.3.9 Síntesis del derivado 3-[3-(4-Pirimidin-2-il-1-piperazinil)-propil]-1*H*-Indol (12i).



En consecuencia a la serie de productos sintetizados, este nuevo derivado heterocíclico, incorpora un anillo de pirimidina como sustituyente aromático de la piperazina. Se aprecia una banda a  $\nu$ : 1587  $\text{cm}^{-1}$  que da cuenta de la agrupación (C=N). En  $^1\text{H}$  -RMN se aprecia un triplete a  $\delta$ : 6,61 ppm correspondiente a la posición H-4''' del anillo pirimidínico y un doblete que sobresale a  $\delta$ : 8,34 ppm para los hidrógenos de C-3''' y C-5''', Además se visualizan en  $^{13}\text{C}$  RMN las señales a  $\delta$ : 157,4 y 160,8 ppm asignables a C'''-3, C'''-5, y C'''-1 respectivamente. Por su parte la señal del C'''-4 se observa a campo alto a  $\delta$ : 109,6 ppm, por el ya conocido efecto donador del nitrógeno piperazínico en posición para.

#### 4.3.10 Síntesis del derivado 3-{3-[4-(2-Piridinil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12j).

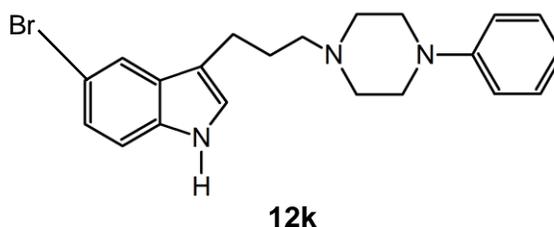


La reacción del tosilato (**11a**) con la 2-piridil-piperazina permitió la obtención en buen rendimiento (96,4%) de la 2-piridopiperazinilindol (**12j**). Su espectro IR destaca la señal a  $\nu$ : 1592  $\text{cm}^{-1}$  para la función (C=N). Su espectro  $^1\text{H}$  RMN exhibe la típica señal a campo bajo a  $\delta$ : 8,10 ppm para el protón de H-6''' producto del efecto atractor del átomo de nitrógeno sobre C-3''', asimismo a campo alto, se observa una señal a campo

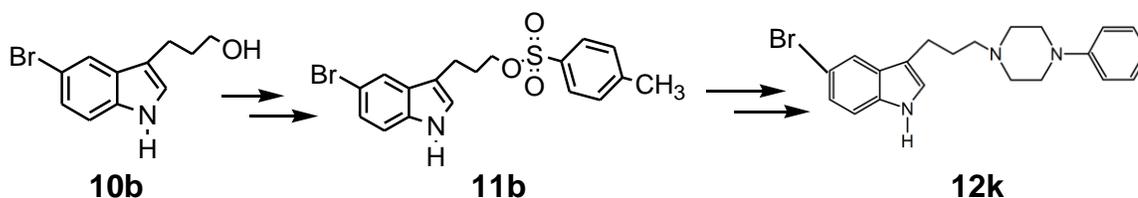
más alto  $\delta$ : 6,62 ppm asignable al hidrógeno de H-5''' como dos dobletes con acoplamiento orto. El sistema indólico mantiene su patrón de acoplamiento global excepto la señal de H-7, que se solapa con la señal del protón piridínico de H-4'''. En  $^{13}\text{C}$ -RMN se destacan para el anillo piridínico una señal a campo bajo  $\delta$ : 158,6 ppm para C-2''' y una señal a campo alto a  $\delta$ : 106,5 ppm para C-3'''. Cabe destacar las propiedadesceptoras del enlace de hidrógeno que sustenta el nitrógeno, que podrían condicionar interacciones con residuos aminoacídicos protonados.

#### 4.3.11 Síntesis del derivado 5-Bromo-3-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)-propil]-1*H*-Indol (12k).

Esta corresponde a una estructura análoga a las anteriores pero con la incorporación de un átomo de bromo en la posición cinco del núcleo indólico. La reacción transcurre de la misma forma que con los derivados anteriores y bajo las mismas condiciones. Utilizando por tanto como producto de partida 4-bromofenilhidracina.



La síntesis de estas estructuras consta también de 3 pasos: Síntesis del 3-indolil-propanol bromado (**10b**), derivatización a su bromo tosilindol derivado (**11b**), y desplazamiento nucleofílico con la 1- fenilpiperazina.



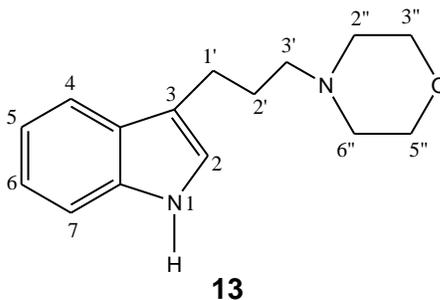
**Esquema 5.** Síntesis de 5-Bromo-3-[3-(4-fenil-1-piperazinil)-propil]-1*H*-Indol **12k** a partir de 5-bromotriptofol **10b**.

Este producto es análogo al derivado **12a** y fue obtenido por sustitución nucleofílica  $SN_2$  entre el bromado tosilado (**11b**) y 1- fenilpiperazina. El producto obtenido, **12k** (crudo) fue purificado por cromatografía en columna utilizando AcOEt como solvente. Su  $^1H$ -RMN exhibió la señal característica a  $\delta$ : 2,36 ppm, por desplazamiento químico a campo alto del metileno (H-3'), asimismo se observan las mismas señales antes descritas para el derivado **12a** correspondientes a los protones piperazínicos a  $\delta$ : 2,50 y 3,13 ppm. La señal para el protón H-4 cambia su multiplicidad de un doblete en el derivado **12a** a un singlete, con un desplazamiento químico a  $\delta$ : 7,71 ppm. Se pudo observar además que la señal triplete a  $\delta$ : 7,09 ppm para el protón H-5 del núcleo indólico desaparece debido a la presencia del Bromo.

#### 4.4 Exploración preliminar de nuevos bis-heteroligandos indólicos.

En este apartado se estudió la obtención de nuevas estructuras de naturaleza heterocíclicas, de tipo bis-ligandos que incorporaran al esqueleto indóлилpropil nuevos núcleos heterocíclicos como morfolina y benzotiofenos, con el propósito de evaluarlos biológicamente en un futuro cercano.

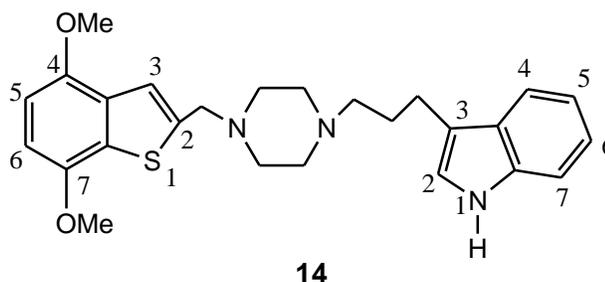
##### 4.4.1 Síntesis del 3-(3-Morfolin -4-il-propil)-1H- Indol (13).



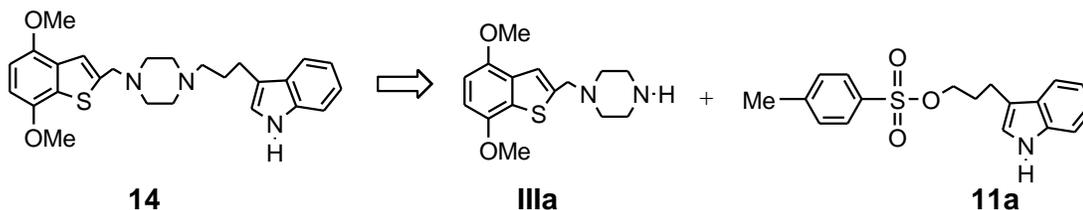
Este derivado incorpora un anillo morfolínico, cabe destacar que esta agrupación se halla también presente en la Moclobemida un inhibidor reversible de MAO-A. Este compuesto resultó ser un líquido amarillo-viscoso, cuyo espectro de  $^1H$ -RMN arrojó las señales siguientes para el anillo morfolínico. Un multiplete en el rango  $\delta$ : 2,48-2,55 ppm que incluye los protones metilénicos H-2'', H-6'' y el H-3'. Los protones morfolínicos

vecinos al oxígeno (H-3" y H-5") resuenan a  $\delta$ : 3,75 ppm. En  $^{13}\text{C}$ -RMN, se observan un total de 13 señales (8 aromáticas y 5 alifáticas) destacándose la señal a  $\delta$ : 66,3 ppm entre las señales alifáticas, producto del desapantallamiento generado por el átomo de oxígeno vecino.

#### 4.4.2 Síntesis del 3-{3-[4-(4,7-Dimetoxi-benzo [b] tiofen-2-il metil)-piperazina-1 il]-propil}-1*H*-Indol (14).

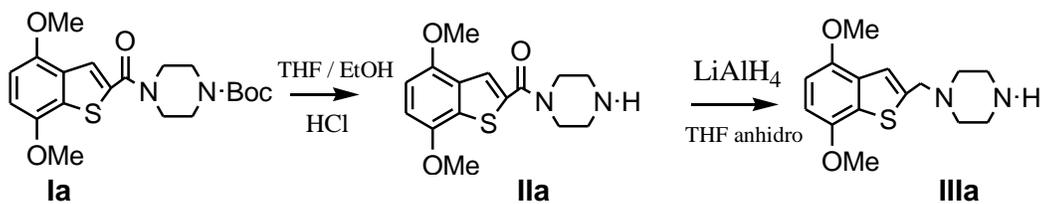


El producto (6), se obtuvo por reacción de la dimetoxibenzotiofenmetilpiperazina (IIIa), producto del que ya disponíamos, con el 3-indoliltosilato (11a), como se aprecia en el esquema retrosintético siguiente.



**Esquema 6.** Ruta retrosintética de obtención del compuesto 14.

Por su parte la dimetoxibenzotiofenmetilpiperazina (IIIa), fue obtenido anteriormente según la secuencia de reacciones siguientes.

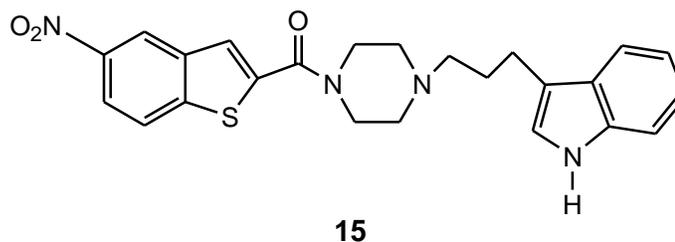


**Esquema 7.** Síntesis del intermediario Ia.

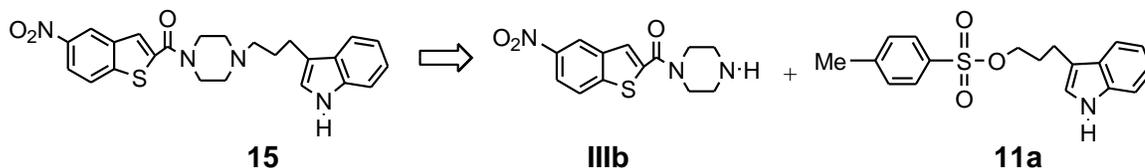
El producto final, presentó las siguientes características espectroscópicas. En  $^1\text{H}$ -RMN se observaron las típicas señales de la cadena propílica en adición a un singlete a  $\delta$ : 3,73 ppm correspondiente al grupo metileno conectado al anillo benzotiofénico asimismo se destacan dos señales singletes a  $\delta$ : 3,84 y 3,86 ppm asignables a los grupos metoxilos. Por su parte en la zona aromática se visualiza el ya conocido sistema indólico de dos dobletes, dos tripletes y un singlete, sumando ahora los protones aromáticos del sistema benzotiofénico: un singlete a  $\delta$ : 6,77 ppm asignables a los protones de H-5 y H-6 y un singlete a  $\delta$ : 7,25 ppm para H-3.

En  $^{13}\text{C}$ -RMN se aprecian las 8 señales para los carbonos alifáticos, y en la zona aromática las 16 señales restantes asignables a los respectivos anillos heterocíclicos.

#### 4.4.3 Síntesis del derivado 3-{3-[4-(5-Nitro-benzo[b]tiofen-2-il-carbonil)-1-piperazinil]-propil}-1H-Indol (15).



Este compuesto se generó al igual que en el caso anterior, por una sustitución nucleofílica de la 5-nitrobenzotiofenpiperazina (**IIIb**) sobre el indoltosilato (**11a**).



#### Esquema 8. Ruta retrosintética de obtención del compuesto 15.

El producto final resultó ser un sólido amarillo, su espectro IR exhibió las señales del grupo nitro a  $\nu$ : 1510 y 1345  $\text{cm}^{-1}$  (asim. y sim.), y una fuerte señal a  $\nu$ : 1619  $\text{cm}^{-1}$  para el carbonilo amídico, y a  $\nu$ : 3415  $\text{cm}^{-1}$  para la absorción del N-H.

## 5. ESTUDIOS DE ACOMPLAMIENTO EN EL RECEPTOR 5-HT<sub>1A</sub>.

Se evaluaron las interacciones que pueden establecer los compuestos de la serie arilpiperazinilpropilindoles (**12a-j**) con el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, con el objetivo de predecir cuales podrían mostrar mejores afinidades para un posterior ensayo farmacológico.

El receptor 5-HT<sub>1A</sub> es una proteína de 422 aminoácidos, que se encuentra organizado en 7  $\alpha$ -hélices con 3 lazos extracelulares y 3 lazos intracelulares.

Los ligandos serotoninérgicos en general presentan interacciones de tipo puentes de hidrógeno, electroestáticas e hidrofóbicas. Entre los ligandos con afinidad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub> más utilizados se encuentran aquellos que poseen arilpiperazina en su estructura.<sup>9</sup> Varios reportes de literatura coinciden en que el ligando normalmente se ubica en el espacio que rodea al Asp116.<sup>23, 24-26</sup> Asimismo diferentes autores señalan que existe una interacción de tipo puente de hidrógeno con el oxígeno del Asp116 y el nitrógeno protonado de la piperazina <sup>23</sup>, la cual es reforzada por la interacción electroestática que existe entre el oxígeno del aspartato y el nitrógeno cargado.<sup>24,26</sup> Asimismo existen otros aminoácidos que también suelen estar involucrados en el sitio de unión del receptor. Algunos de ellos se presentan a continuación (**Tabla 1**).<sup>26</sup>

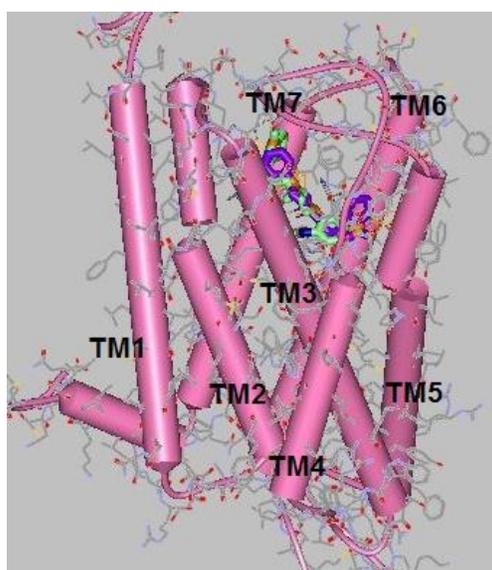
Aminoácido	Ubicación en el receptor
	Transmembrana (TM) / Lazo Extracelular (E)
Asp116	TM3
Phe112	TM3
Ile113	TM3
Cys187	E2
Ser199	TM5
Thr200	TM5
Trp358	TM6
Phe361	TM6
Phe362	TM6
Tyr390	TM7

Tabla 1. Aminoácidos conservados en el receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

Entro estos aminoácidos hay algunos como Phe362, Phe361 y Trp358 que conforman un bolsillo hidrofóbico dentro del sitio de unión del ligando, el cual parece ser importante para el reconocimiento por parte éste.<sup>25</sup> Por su parte el anillo aromático de la arilpiperazina exhibe una interacción de tipo hidrofóbica con los residuos Phe361 y Phe362, donde normalmente la interacción es de tipo borde-cara o *Edge to Face* (ETF) donde el CH de un anillo aromático del ligando se orienta en forma perpendicular a la nube  $\pi$  del anillo aromático del residuo.<sup>27</sup>

### 5.1 Descripción general del modo de unión de los Ligandos.

Se realizó el estudio de acoplamiento entre el receptor 5-HT<sub>1A</sub> con los 10 derivados de la serie arilpiperazinilpropilindoles (**12a-j**). En todos estos ligandos se observaron interacciones similares y su ubicación dentro del receptor coincidió para todos ellos. Los ligandos se ubican en la porción extracelular del receptor, específicamente en la cavidad formada por las TM2, TM3, TM5, TM6 y TM7 (**Figura 16**). La porción indólica del ligando se orienta hacia las transmembranas TM5 y TM6, mientras que el anillo aromático unido a la piperazina se orienta hacia la transmembrana TM3. Los ligandos sitúan sus porciones aromáticas en bolsillos hidrofóbicos que se forman a un lado y al otro del residuo Asp116.



**Figura 16.** Ubicación de los ligandos dentro del receptor.

En todos los complejos ligando-receptor se observa la interacción puente de hidrógeno entre Asp116 y el nitrógeno (N-1) protonado de la piperazina, además de la interacción electrostática entre el grupo carboxilato del Asp116 y el nitrógeno (N-1) cargado positivamente. Esta interacción del nitrógeno protonado es un especie de ancla entre el ligando y el receptor. La primera interacción tiene una distancia promedio de 2 Å y la segunda una distancia promedio menor a 3 Å. Existe también, para la mayoría de los ligandos, una interacción puente de hidrógeno entre el N-H del núcleo indólico y el oxígeno del grupo O-H de la Ser199. Por último se observa una interacción entre el residuo Phe362 y el anillo indólico para casi todos los ligandos, la que varía en distancia. En ella se observa que el CH del anillo aromático de la Phe362 se orienta hacia la cara del heterociclo del indol, formando la interacción ETF. En algunos casos se observan interacciones hidrofóbicas entre aminoácidos con cadenas alifáticas y la cadena propílica del ligando.

A continuación se presenta una tabla con las energías interacción, calculadas para cada ligando.

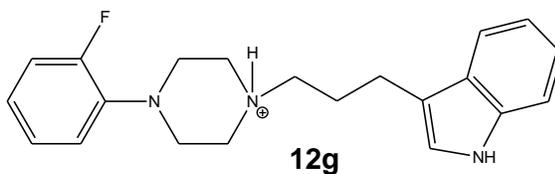
Sustituyente (arilpiperazina)	Energía de interacción (kcal./mol)
2-Metoxifenil piperazina( <b>12c</b> )	-7,950
2-Fluorfenilpiperazina ( <b>12g</b> )	-7,870
4-Fluorfenilpiperazina ( <b>12f</b> )	-7,660
4-Fluorfenilpiperazina ( <b>12h</b> )	-7,640
4-Nitrofenilpiperazina ( <b>12d</b> )	-7,420
2-Piridofenilpiperazina ( <b>12i</b> )	-5,630
2-Pirimidilfenilpiperazina ( <b>12j</b> )	-4,930

Tabla 2. Energía de interacción para cada ligando en el receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

A continuación se presentan los resultados detallados para algunos de los ligandos estudiados.

## 5.2 Estudio del complejo ligando-receptor para el derivado **12g**.

El compuesto **12g** (**Figura 17**) se orienta con su grupo arilo hacia la TM3 y con el indol hacia las TM5 y TM6. Esta orientación es muy similar a la presentada en el trabajo de López-Rodríguez y cols.<sup>23</sup> Se presentan las interacciones antes descritas entre el ligando y los residuos Ser199 (N-H---O, 1,89 Å.) y Asp116 (N-H---O, 1,89 Å y N<sup>+</sup>---O<sup>-</sup>, 2,83 Å). Existe una interacción de tipo puente de hidrógeno entre el fluor y el O-H de la Tyr390 con una distancia de 2,85 Å. En dicha interacción el fluor actúa como aceptor de hidrógeno.<sup>28</sup> La distancia entre Phe362 y el indol es de 3,60 Å y corresponde a una interacción de tipo borde-cara, en la cual la Phe se orienta hacia el heterociclo del indol. Se observa que el CH del residuo Ile113 se orienta en una interacción tipo CH- $\pi$  hacia el anillo aromático de la arilpiperazina. Por último hay una interacción de tipo CH-halógeno entre el fluor y Phe112, la cual ocurre a una distancia de 2,71 Å. En el trabajo de Zlatovic y cols<sup>26</sup> se describe una interacción de este tipo para un sustituyente cloro y una Phe361, la cual es considerada responsable de la afinidad de las moléculas en su trabajo. El ligando **12g** presenta una de las segundas menores energías de toda la serie, lo que en parte podría ser explicado por la interacciones con Tyr390 (2,71 Å) y Phe112 (3,25 Å).



**Figura 17.** Estructura del compuesto **12g**.

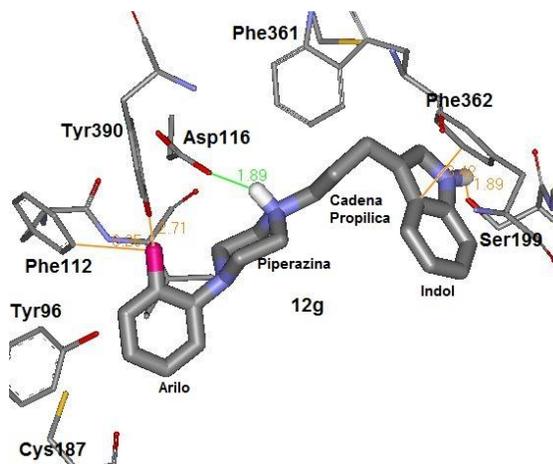


Figura 18. Interacciones entre el ligando 12g y el receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

### 5.3 Estudio del complejo ligando-receptor para los derivados 12f y 12h.

Ambos ligandos estructuralmente relacionados presentan interacciones similares lo que se hace visible en la Figura 19. Las energías obtenidas para ambos ligandos son también similares (Tabla 2)

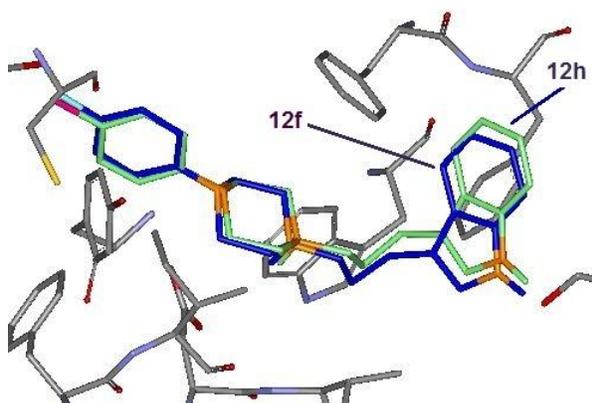


Figura 19. Similitud entre las conformaciones más estables del ligando 12f (azul) y 12h (verde).

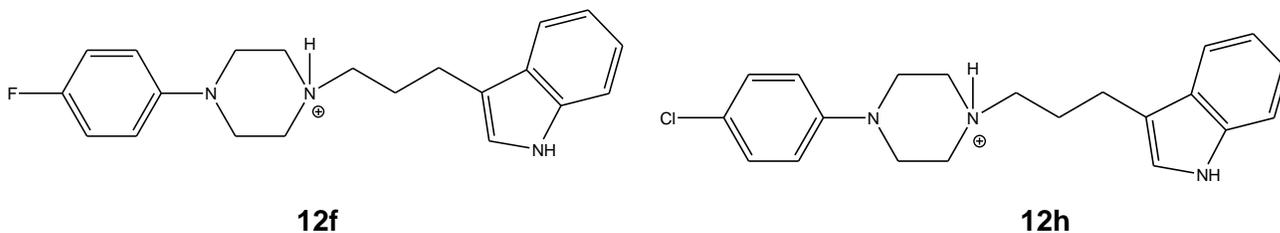


Figura 20. Estructuras de los ligandos 12f y 12h.

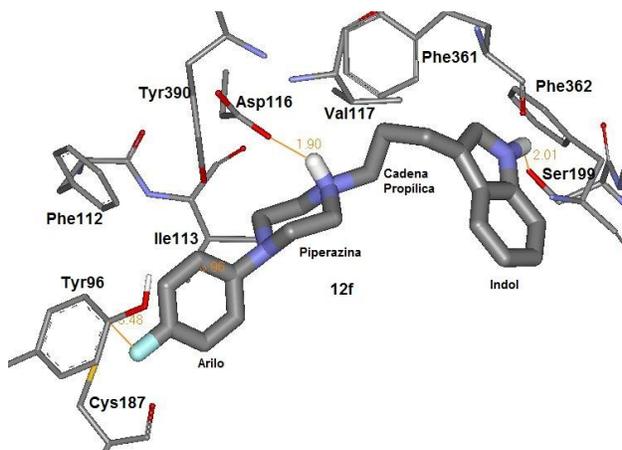


Figura 21. Interacciones entre el ligando 12f y el receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

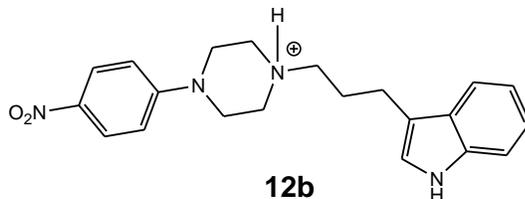
Los compuestos **12f** y **12h** se orientan con el indol hacia TM6 y con el grupo arilo hacia TM3. Se mantienen las interacciones con Ser199 (2,01 Å) y Asp116 (1,9 Å N-H---O y 2,83 Å N---O). En este caso se observa que la Phe362 está orientada hacia el anillo heterocíclico del indol en la forma interacciones de apilamiento en T, pero algo más alejada que en el caso anterior, teniendo una distancia de 3,91 Å. Se repite la interacción de tipo CH- $\pi$  con Ile113, pero también está más distanciada que en el compuesto **12g** (3,96 Å) (Figura 21).

Se aprecia una interacción entre el halógeno y el CH de la Tyr96 a una distancia de 3,48 Å, tanto para el derivado **12f** como para el **12h**. Por otra parte la Val117 presenta una interacción hidrofóbica con la cadena alifática del ligando, la cual se ubica a una distancia de 3,76 Å. En este caso se observa que la interacción entre Tyr390 y el ligando, existente para el compuesto anterior (**12g**), se ha perdido pues el halógeno en posición para, se encuentra alejado de la tirosina.

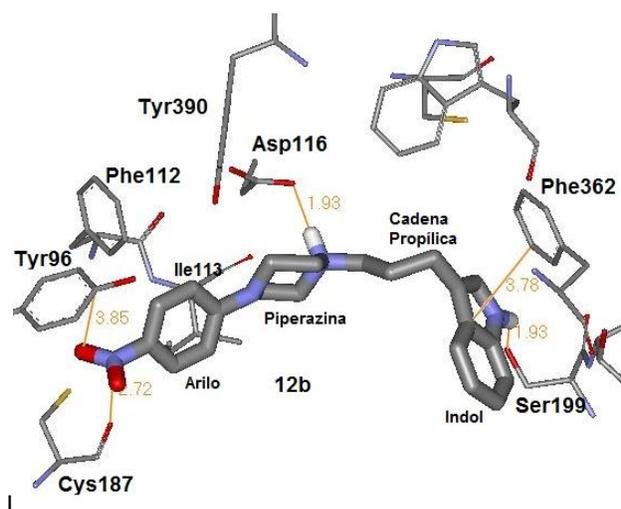
#### 5.4 Estudio del complejo ligando-receptor para los derivados 12b.

Este compuesto se orienta igual que en los casos anteriores (**Figura 23**). Se observan las mismas interacciones con los residuos Ser199 (N-H---O, 1,93 Å) y el Asp116 (N-H---O, 1,93 Å y N<sup>+</sup>---O<sup>-</sup>, 2,85 Å). Asimismo, se puede ver la interacción de tipo CH- $\pi$  entre Ile113 y el ligando. El residuo Phe362 está orientado hacia el heterociclo aunque a una mayor distancia. Existe una interacción entre la Cys187 y el nitrógeno del grupo nitro del ligando que se encuentra con un delta positivo. La interacción tiene una distancia de 2,72 Å y es de carácter electroestático.

Existe una interacción entre la Tyr96 y el grupo nitro, la cual parece ser interesante. En ella la tirosina se ubica justo por debajo del grupo nitro y en forma casi paralela y a una distancia de 3,70 Å. Si el C que está unido al grupo O-H de la tirosina posee una densidad de carga positiva entonces podría estar interactuando con el oxígeno del grupo nitro. Además eventualmente, si se realizan estudios de dinámica molecular se podría evaluar la posibilidad de que el oxígeno del grupo nitro establezca un puente de hidrógeno con el hidrógeno del hidroxilo de la tirosina.



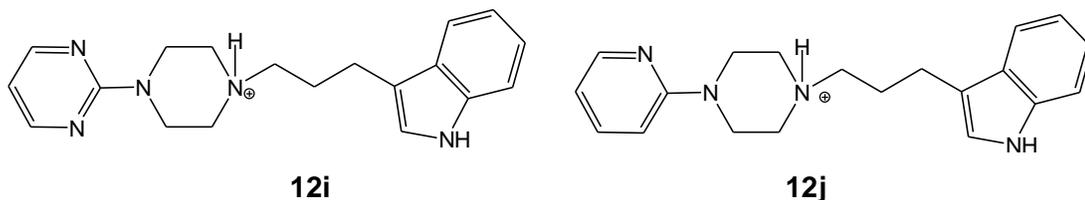
**Figura 22.** Estructura del ligando 12b.



**Figura 23.** Interacciones entre el ligando 12b y el receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

### 5.5 Estudio del complejo ligando-receptor para los derivados 12i y 12j

Estos complejos ligando-receptor presentan las energías de interacción menos favorables (**Tabla 2**). Ambos contienen heterociclos más hidrofílicos que los arilos de los otros compuestos, por lo que generan interacciones desfavorables con el entorno hidrofóbico presente en el receptor.<sup>26</sup>



**Figura 24** Estructuras de los ligandos 12i y 12j.

### 5.6 Estudio del complejo ligando-receptor para los derivados 12c.

Este complejo ligando-receptor presentó la mejor energía de interacción de la serie. (**Tabla 2**)

Este derivado a diferencia de los otros antes revisados toma la misma ubicación en el receptor pero se orienta de forma totalmente opuesta a los compuestos anteriores. Es decir con el indol orientado hacia TM2, quedando paralelo a esa transmembrana y con el grupo N-H en dirección al lazo extracelular e2 y por otro lado el anillo aromático sustituido se ubica entre las TM3, TM5 y TM6 (**Figura. 25**).

Para este compuesto se mantiene la interacción entre el Asp116 y el nitrógeno de la piperazina (1,88 Å). Dado que el indol se encuentra en otra ubicación ya no es posible su interacción con Ser199 y en su lugar existe una interacción de puente de hidrógeno entre el N-H del indol y el carbonilo del esqueleto de la Cys187 (1,98 Å). También existe una interacción hidrofóbica entre grupo metoxilo del anillo aromático y el triptófano 358 (Trp358), donde el metilo del grupo metoxilo se orienta hacia el anillo aromático del triptófano a una distancia de 3,32 Å. Se aprecia que la Ile113 se orienta hacia la cadena alifática del ligando a una distancia de 3,27 Å y la Phe112 lo hace a una distancia de 3,43 Å.

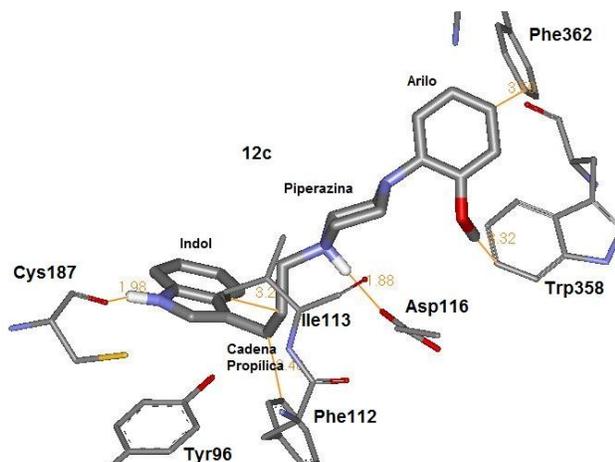


Figura 25. Interacciones entre el ligando 12c y el receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

Dentro de la serie se encuentra el compuesto **12c** que se orienta de forma totalmente opuesta a la mayoría de las otras moléculas como por ejemplo **12g**; sin embargo, la interacción con Asp116 se mantiene para todos los ligandos.

Los ligandos tienen la posibilidad de unirse de ambas formas ya que los entornos, a uno y otro lado del Asp116 son similares.<sup>25</sup> Asimismo la molécula presenta cierta simetría en ambos lados de la piperazina, lo que se puede apreciar en las Figuras 26 y Figuras 27. Este fenómeno se presenta en otros trabajos revisados. El trabajo de López-Rodríguez y cols.<sup>23</sup> muestra que uno de sus ligandos adopta la orientación del compuesto **12g**, mientras que el trabajo de Nowak y cols.<sup>25</sup> presenta a su ligando con una orientación similar al compuesto **12c**.

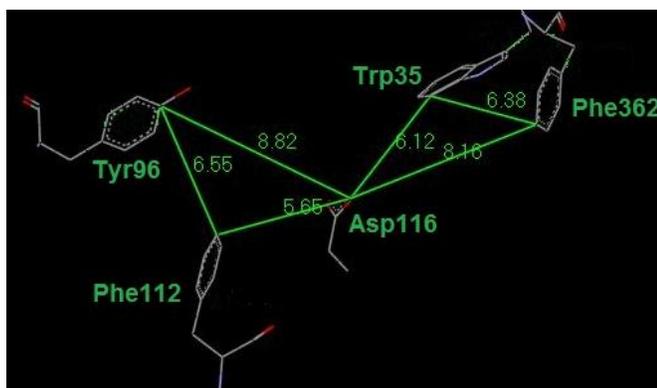


Figura 26. Simetría que existe en el receptor a ambos lados del Asp116.

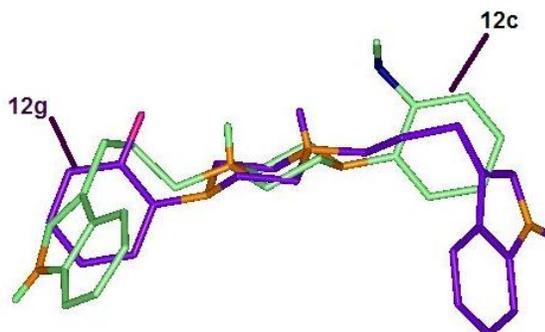


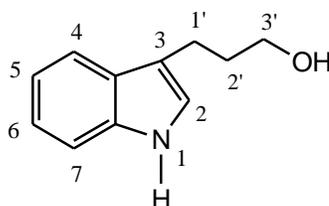
Figura 27. Simetría que existe entre los ligandos **12c** (verde) y **12g** (morado).



Figura 28. Estructura de los derivados **12c** y **12g**

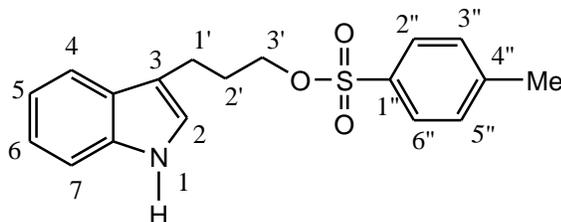
En general la serie **12a-j** presentó un comportamiento que concuerda con los resultados encontrados por los autores consultados. Dentro de la serie se destacan las moléculas que poseen halógeno en sus porciones aromáticas y el compuesto **12c** ya que tienen mayor número de interacciones en comparación a otros ligandos de la serie. Por tanto podrían tener buenos resultados en un eventual estudio de afinidad con el receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

## 6. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

6.1.- 3-(1*H*-3-Indolil) -1-propanol.**10a**

A una solución del sustrato comercial fenilhidrazina ·HCl (1,01 g; 6,9 mmoles) en NN-DMA (10 ml), se adiciona H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 4% p/p (10 ml; 0,04 mmoles). La mezcla se calienta a reflujo a 100°C y se adiciona 3,4-dihidro-2*H*-pirano (0,63 ml; 6,9 mmoles), continuando el calentamiento por 2 horas. Una vez terminada la reacción, se agrega agua (50 ml) y el producto formado es extraído con AcOEt (3x30 ml), y lavado con agua (3x30 ml). Finalmente la fase orgánica es secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y concentrada al vacío por evaporación rotatoria. El crudo obtenido presenta un aspecto semisólido de color caramelo, el cual es purificado por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente AcOEt. Se obtienen 888,6 mg (74,0%) de producto puro. **IR cm<sup>-1</sup>:** 3417 (N-H), 3329 (O-H), 3055 (C-H Arom), 2926 (C-H alif.). **<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 2,02 (m, 2H, 2'-H), 2,87 (t, 2H, 1'-H, *J*= 7,5 Hz), 3,72 (t, 2H, 3'-H, *J*= 6,50 Hz), 6,93 (m, 1H, 2-H), 7,14 (t, 1H, 6-H, *J*=7,0 Hz), 7,22 (td, 1H, 5-H, *J*<sub>o</sub>= 8,0 Hz, *J*<sub>m</sub>=1,1 Hz), 7,34 (d, 1H, 7-H, *J*= 7,4 Hz), 7,64 (d, 1H, 5-H, *J*=7,8 Hz), 8,17 (s, 1H, N-H). **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 21,8, 33,3, 63,0, 111,6, 116,2, 119,3, 119,5, 121,9, 122,3, 127,9, 136,8. **Análisis Elemental:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO. Calculado: C (75,40%), H (7,48%), N (7,99%). Encontrado: C (75,35%), H(7,35%), N (7,89%).

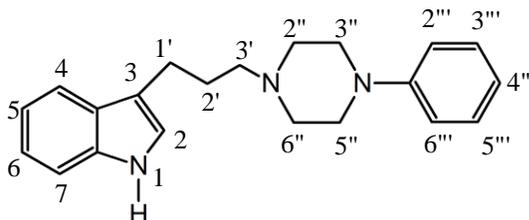
### 6.2.- 3-(3-Indolil)-propil-4-metilbencensulfonato.



11a

A una solución de triptofol **10a** (0,89 g; 5,10 mmol) en 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco se adiciona cloruro de tosilo (1,17 g; 6,1 mmol), luego se agrega trietilamina (0,62 g; 6,1 mmol). Se deja reaccionado con agitación a temperatura ambiente por 25 horas. Transcurrido este tiempo se concentra el producto por evaporación rotatoria. El crudo es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 2:1) obteniéndose 1,08 g (64,4%) de producto puro. p.f.: 84°C-86°C. **IR  $\text{cm}^{-1}$** : 3386 (N-H), 3038 (C-H arom.), 2929-2903(C-H alifático).  **$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 2,05 (m, 2H, 2'-H), 2,44 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2,82 (t, 2H, 1'-H,  $J = 7,3$  Hz), 4,09 (t, 2H, 3'-H,  $J = 6,2$  Hz), 6,92 (d, 1H, 2-H,  $J = 2,1$  Hz), 7,10 (t, 1H, 6-H,  $J = 7,0$  Hz), 7,19 (t, 1H, 5-H,  $J = 7,50$  Hz), 7,32 (d, 2H, 3''-H y 5''-H,  $J = 8,5$  Hz), 7,35 (d, 1H, 4-H,  $J = 9,5$  Hz), 7,50 (d, 1H, 7-H,  $J = 7,8$  Hz), 7,77 (d, 2H, 2''-H y 6''-H,  $J = 8,5$  Hz), 7,87 (s. ancho 1H, N-H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )**: 21,3, 22,0, 29,5, 70,5, 111,6, 114,8, 119,0, 119,7, 122,2, 122,4, 127,6, 128,3 (2X), 130,2 (2X), 133,6, 136,8, 145,1. **Análisis Elemental**:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_0\text{S}$ . Calculado: C (65,63%), H (5,81%), N (4,25%), S (9,73%); Encontrado: C (65,63%), H (6,38%), N (4,33%), S(11,84%).

### 6.3.- 3-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)-propil]-1H-Indol.

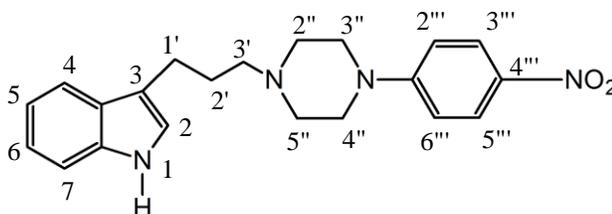


12a

A continuación se describe en detalle el desarrollo experimental del producto **12a**, el cual es igualmente utilizado para los productos **12b-12j**, por tanto en dichos casos solo se hará un breve descripción.

A una solución de tosil indol **11a** (0,05 g; 0,15 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se le adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,0231 g; 0,17 mmoles) y 4-fenil-1-piperazina (0,0246 g; 0,15 mmoles) agitándose bajo reflujo por 10 h. Transcurrido este tiempo se agrega agua a la mezcla (30 ml) y se extrae con AcOEt (3x30 ml), los extractos orgánicos se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio para obtener 0,0947 g. de crudo que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para dar 0,0435 g (90,0%) de un sólido color amarillo pálido como producto puro p.f. 104 °C-106 °C. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3416 (N-H), 3040 (C-H Arom), 2930-2820(C-H alif.), 1599(C=C Arom). **<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 1,87 (m, 2H, 2'-H), 2,42 (t, 2H, 3'-H, *J*= 6,7 Hz), 2,54 (s, 4H, 2''-H y 6''-H), 2,76 (t, 2H, 1'-H, *J*=6,9 Hz), 3,16 (s, 4H, 3''-H y 5''-H), 6,5-7,5 (m, 10H, 2-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H y 2'''-H-6'''H), 10,8 (s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 22,5, 27,2, 48,3 (2x), 52,9(2x), 57,7, 111,3, 114,4, 115,3 (2x), 118,1, 118,3, 118,7, 120,8, 122,2, 127,3, 128,9(2x), 136,3, 151,1. **Análisis Elemental:** C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub> Calculado: C (78,96%), H (7,89%), N (13,15%); Encontrado: C (77, 13255%), H (11, 57642%), N (13,00187%).

#### 6.4.- 3-{3-[4-(4-Nitrofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol.

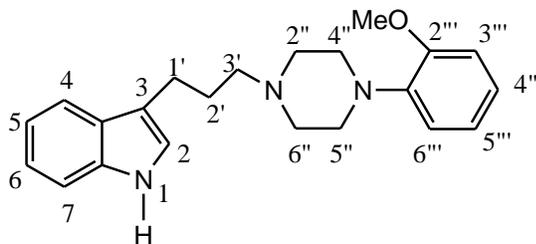


**12b**

A una solución de tosil indol **11a** (0,106 g; 0,32 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se le adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,049 g; 0,35 mmoles) y 4-nitrofenil-1-piperazina (0,067 g; 0,32 mmoles) agitándose la mezcla bajo reflujo por un período de 6 h, para obtener un crudo 0,2051 g, siendo purificado por cromatografía en columna de gel de sílice

(AcOEt) para dar un producto puro (0,072 g; 53,2%), p.f. 158-160 °C. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3415 (N-H), 3049 (C-H Arom), 2936-2843 (C-H alif.), 1600 (NO<sub>2</sub> asim.), 1331 (NO<sub>2</sub>, sim). **<sup>1</sup>H -RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 1,86 (m, 2H, 2'-H), 2,41 (t, 2H, 3'-H, *J* = 6,8 Hz), 2,50 (s, 4H, 2''-H y 6''-H), 2,75 (t, 2H, 1'-H, *J* = 7,2 Hz), 3,44 (s, 4H, 3''-H y 5''-H), 6,71-6,76 (m, 6-H y 2'''-H y 6'''-H), 7,09 (t, 1H, 5-H, *J* = 7,3 Hz), 7,17 (s, 1H, 2-H), 7,38 (d, 1H, 4-H, *J* = 8,0 Hz), 7,56 (d, 1H, 7-H, *J* = 7,8 Hz), 8,07 (d, 2H, 3'''-H y 5'''-H, *J* = 9,34 Hz), 10,84 (s. ancho, 1H, NH). **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 22,5, 27,0, 46,2 (2x), 52,3(2x), 57,4, 111,4, 112,5 (2x), 114,3, 118,1, 118,3, 120,8, 122,2, 125,7(2x), 127,2, 136,3, 136,8, 154,7. **Análisis Elemental:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Calculado: C (69,21%), H (6,64%), N (15,37%); Encontrado: C (69,35%), H(6,35%), N (14,85%).

### 6.5.- 3-{3-[4-(2-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol.

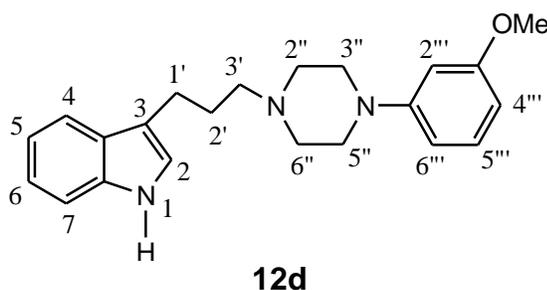


**12c**

A una solución de tosil indol **11a** (0,2073 g; 0,63 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se le adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,0959 g; 0,69 mmoles) y 1-(2-metoxifenil) piperazina (0,1333 g; 0,63 mmoles) agitando la mezcla bajo reflujo por un período de 9 h. El crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt), para dar 0,121 g (55,2%) de producto puro. p.f. 90°C–92°C. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3413 (N-H), 3056 (C-H Arom), 2938-2879 (C-H alif.), 1499 (C=C), 1241(C-O). **<sup>1</sup>H -RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 1,84 (m, 2H, 2'-H), 2,40 (t, 2H, 3'-H, *J* = 6,4 Hz), 2,50 (s, 4H, 2''-H y 6''-H), 2,71 (t, 2H, 1'-H, *J* = 6,7 Hz), 2,96 (s, 4H, 3''-H y 5''-H), 3,76 (s, 3H, Ar-OMe), 6,86-6,99 (m, 5H, 6-H y 3'''-H- 6'''-H), 7,06 (t, 1H, 5-H, *J* = 7,4 Hz), 7,12 (s, 1H, 2-H), 7,33 (d, 1H, 4-H, *J* = 7,8 Hz), 7,5 (d, 1H, 6-H, *J* = 7,6 Hz), 10,77 (s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 22,0, 26,7, 49,6 (2x), 52,7(2x), 54,8, 57,3, 110,8, 111,4, 113,9, 117,4, 117,6, 117,8, 120,4(2x), 121,7, 121,8, 126,8,

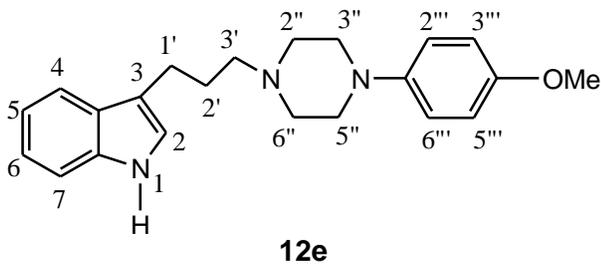
135,8, 140,8, 151,5. **Análisis Elemental:** C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O. Calculado: C (75,61%), H (7,79%), N (12,02%); Encontrado: C (73,83263%), H (10,42945%), N (11,51690%).

### 6.6.- 3-{3-[4-(3-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1H-Indol.

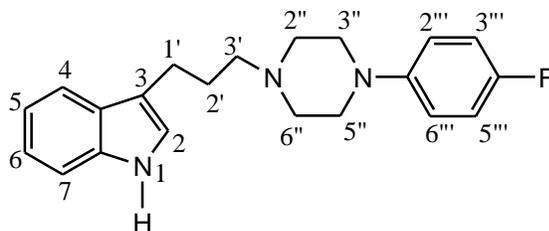


A una solución de tosil indol **11a** (0,24 g; 0,73 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,11 g; 0,79 mmoles) y 1-(3-metoxifenil) piperazina (0,15 g; 0,74 mmoles) agitándose la mezcla bajo reflujo por un período de 9h. El crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt), para dar 0,24 g, (92,4%) de producto puro. p.f. 82°C–84°C. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3408 (N-H), 3076 (C-H Arom), 2948-2786 (C-H alif.), 1609 (Arom. C=C), 1575 (Arom. C=C), 1218 (C-O). **<sup>1</sup>H -RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 1,84 (m, 2H, 2'-H), 2,38 (t, 2H, 3'-H, *J* = 6,8 Hz), 2,50 (s, 4H, 2''-H y 6''-H), 2,72 (t, 2H, 1'-H, *J* = 7,2 Hz), 3,12 (s, 4H, 3''-H y 5''-H), 3,70 (s, 3H, Ar-OMe), 6,36 (d, 1H, 6'''-H, *J* = 8,0 Hz), 6,44 (s. aparente, 1H, 2'''-H), 6,50 (d, 1H, 4'''-H, *J* = 8,2 Hz), 6,97 (t, 1H, 6-H, *J* = 7,3 Hz), 7,04-7,12 (m, 3H, 5'''-H, 2-H y 5-H), 7,34 (d, 1H, 4-H, *J* = 8,0 Hz), 7,52 (d, 1H, 7-H, *J* = 7,7 Hz), 10,75 (s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 22,3, 26,8, 47,8(2x), 52,5(2x), 54,6, 57,5, 101,1, 103,8, 107,8, 111,1, 114,2, 117,9, 118,1, 120,6, 121,7, 126,9, 129,4, 135,9, 152,2, 159,9. **Análisis Elemental:** C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O. Calculado: C (75,61%), H (7,79%), N (12,02%); Encontrado: C (74,44427%), H (10,82806%), N (11,76659%).

## 6.7.- 3-{3-[4-(4-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1H-Indol.

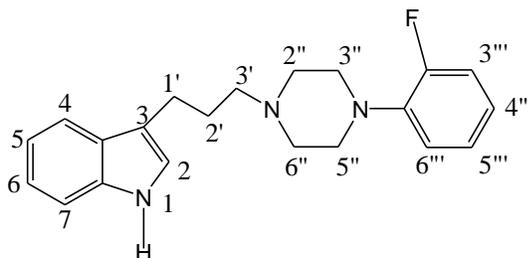


A una solución de tosil indol **11a** (0,30 g; 0,91 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,14 g; 1,0 mmoles) y 1-(4-metoxifenil) piperazina (0,26 g; 1,0 mmoles) agitándose bajo reflujo por un período de 10h. El crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt), para dar 0,29 g, (91,9%) de producto puro. p.f. 116°C–118°C. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3420 (N-H), 3037 (C-H Arom), 2948-2806 (C-H alif.), 1508 (Arom. C=C), 1242 (C-O). **<sup>1</sup>H -RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 1,83 (m, 2H, 2'-H), 2,40 (t, 2H, 3'-H, *J* = 6,7 Hz), 2,52 (s, 4H, 2''-H y 6''-H), 2,72 (t, 2H, 1'-H, *J* = 7,1 Hz), 3,01 (m, 4H, 3''-H y 5''-H), 3,68 (s, 3H, Ar-OMe), 6,80 (d, 2H, 3'''-H y 5'''-H, *J* = 9,2 Hz), 6,88 (d, 2H, 2'''-H y 6'''-H, *J* = 9,2 Hz), 6,96 (t, 1H, 6-H, *J* = 7,0 Hz), 7,06 (t, 1H, 5-H, *J* = 7,0 Hz), 7,12 (d, 1H, 2-H, *J* = 2,0 Hz), 7,33 (d, 1H, 4-H, *J* = 8,0 Hz), 7,5 (d, 1H, 7-H, *J* = 7,8 Hz), 10,80 (s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 22,5, 26,9, 49,5,(2x) 52,8 (2x), 55,2, 57,7, 111,3, 114,3(2x), 114,4, 117,4(2x), 118,2, 118,3, 120,9, 121,9, 127,1, 136,1, 145,4, 152,7. **Análisis Elemental:** C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O. Calculado: C (75,61%), H (7,79%), N (12,02%); Encontrado: C (74,32101%), H (11,75320%), N (11,86665%).

6.8.- 3-{3-[4-(4-Fluorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol.

12f

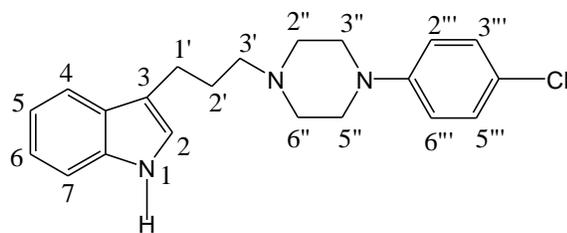
A una solución de tosil indol **11a** (0,26 g; 0,79 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,12 g; 0,87 mmoles) y 1-(4-fluorofenil) piperazina 98% (0,14 g; 0,79 mmoles) agitándose la mezcla bajo reflujo por un período de 7h. El crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt), para dar 0,19 g (72,7%) de producto puro. p.f. 106°C–108°C. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3416 (N-H), 3053 (C-H Arom), 2936-2831 (C-H alif.), 1509 (Arom.C=C). **<sup>1</sup>H –RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 1,87 (m, 2H, 2'-H), 2,50 (m, 2H, 3'-H), 2,59 (s, 4H, 2''-H y 6''-H), 2,72 (t, 2H, 1'-H, *J* = 7,3 Hz), 3,10 (s, 4H, 3''-H y 5''-H), 6,90-7,1 (m, 6H, 5-H, 6-H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H y 6'''-H), 7,13 (s. ancho, 1H, 2-H), 7,34 (d, 1H, 4-H, *J* = 8,0 Hz), 7,52 (d, 1H, 7-H, *J* = 7,5 Hz), 10,77 (s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 21,9, 26,3, 48,1 (2x), 52,0(2x), 56,8, 110,8, 113,7, 114,7 (d, 2C, <sup>2</sup>*J* = 22,0 Hz), 116,6 (d, 2C, <sup>3</sup>*J* = 7,6 Hz), 117,6, 117,7, 120,3, 121,7, 126,7, 135,8, 147,3(d, <sup>4</sup>*J* = 1,9 Hz), 155,5 (d, <sup>1</sup>*J* = 236 Hz). **Análisis Elemental:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>. Calculado: C (74,75%), H (7,17%), N (12,45%); Encontrado: C (67,25106%), H (9,308463%), N (10,46308%).

6.9.- 3-{3-[4-(2-Fluorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol.

12g

A una solución del tosil indol **11a** (0,21 g; 0,63 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,19 g; 1,4 mmoles) y 1-(2-fluorofenil) piperazina (0,13 g; 0,74 mmoles) agitándose la mezcla bajo reflujo por un período de 8h. El crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt), para dar 0,2093 g (98,3%) de producto puro. p.f. 105°C–107°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3414 (N-H), 3078 (C-H Arom), 2943-2828 (C-H alif.), 1455 y 1496 (Arom.C=C). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,83 (m, 2H, 2'-H), 2,39 (t, 2H, 3'-H, J = 7,2 Hz), 2,50 (s, 4H, 2''-H y 6''-H), 2,71 (t, 2H, 1'-H, J = 7,4 Hz), 3,00 (s, 4H, 3''-H y 5''-H), 6,90-7,13 (m, 7H, 2-H, 5-H, 6-H, 3'''-H - 6'''-H), 7,33 (d, 1H, 4-H, J = 8,0 Hz), 7,52 (d, 1H, 7-H, J = 7,8 Hz), 10,78 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 22,0, 26,7, 49,7(2x), 52,4(2x), 57,2, 110,9, 113,9, 115,74 (d, <sup>2</sup>J = 20,0 Hz), 117,6 117,8, 118,6 (d, <sup>3</sup>J = 3,0 Hz), 120,3, 121,7 (d, <sup>2</sup>J = 5,1 Hz), 124,3 (d, <sup>4</sup>J = 3,4 Hz), 126,8 (2x), 135,8, 139,5 (d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz), 154,5 (d, <sup>1</sup>J = 244,2 Hz), **Análisis Elemental:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>. Calculado: C (74,75%), H (7,17%), N (12,45%); Encontrado: C (74,72%), H (7,16%), N (12,50%).

### 6.10.- 3-{3-[4-(4-Clorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1H-Indol.

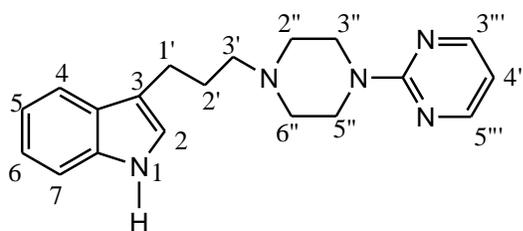


**12h**

A una solución de tosil indol **11a** (0,20 g; 0,62 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,0939 g; 0,68 mmoles) y 1-(4-clorofenil) piperazina 95% (0,17 g; 0,60 mmoles) agitándose la mezcla bajo reflujo por un período de 13h. El crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt), para dar 0,17 g (76,3%) de producto puro. p.f. 135°C–137°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3413 (N-H), 3047 (C-H Arom), 2938-2819 (C-H alif.), 1593 y 1498 (Arom.C=C). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,83 (m, 2H, 2'-H), 2,38 (t, 2H, 3'-H, J = 7,3 Hz), 2,50 (m, 4H, 2''-H y 6''-H), 2,72 (t, 2H, 1'-H, J = 7,4 Hz), 3,12 (m, 4H, 3''-H y 5''-H), 6,92 (d, 2H, 2'''-H y 6'''-H, J = 9,0 Hz), 6,97 (t, 1H, 6-H, J = 7,4

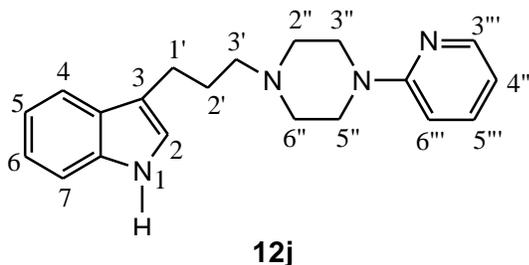
Hz), 7,06 (td, 1H, 5-H,  $J_o = 7,5$  Hz,  $J_m = 1,1$  Hz), 7,12 (d, 1H, 2-H,  $J = 2,0$  Hz), 7,21 (d, 2H, 3''-H, y 5''-H,  $J = 9,0$  Hz), 7,33 (d, 1H, 4-H,  $J = 8,0$  Hz), 7,51 (d, 1H, 7-H,  $J = 7,8$  Hz), 10,82 (s, 1H, NH).  **$^{13}\text{C-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$** : 21,9, 26,6, 47,5 (2x), 52,1 (2x), 57,1, 110,8, 113,9, 116,2 (2x), 117,5, 117,8, 120,3, 121,6, 121,7, 126,7, 128,0 (2x), 135,8, 149,3. **Análisis Elemental:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ . Calculado: C (71,27%), H (6,84%), N (11,87%); Encontrado: C (70,26287%), H (10,22295%), N (11,66491%).

### 6.11.- 3-[3-(4-Pirimidin-2-il-1-piperazinil)-propil]-1H-Indol.

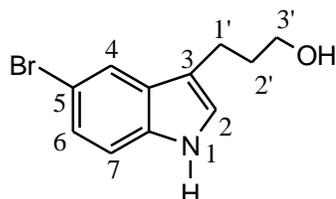


**12i**

A una solución de tosil indol **11a** (0,20 g; 0,61 mmoles) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 ml), se adiciona  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (0,09 g; 0,70 mmoles) y 1-(2-pirimidil) piperazina (0,16 g; 0,70 mmoles) agitando la mezcla bajo reflujo por un período de 10h. El crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt), para dar 0,14 g, (70,8%) de producto puro. p.f.  $95^\circ\text{C}$ – $97^\circ\text{C}$ . **IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3422 (N-H), 3057 (C-H Arom), 2996-2826 (C-H alif.), 1587 (Arom. C=N), 1546 (Arom. C=C).  **$^1\text{H -RMN (DMSO-}d_6\text{)}$** : 1,83 (m, 2H, 2'-H), 2,34-2,42 (m, 6H, 3'-H, y 2''-H y 6''-H), 2,71 (t, 2H, 1'-H,  $J = 7,4$  Hz), 3,72 (t, 4H, 3''-H y 5''-H,  $J = 4,8$ ), 6,60 (t, 1H, 4'''-H,  $J = 4,7$  Hz), 6,96 (t, 1H, 6-H,  $J = 7,1$  Hz), 7,05 (t, 1H, 5-H,  $J = 7,1$  Hz), 7,12 (d, 1H, 2-H,  $J = 2,0$  Hz), 7,33 (d, 1H, 4-H,  $J = 8,0$  Hz), 7,5 (d, 1H, 7-H,  $J = 7,5$  Hz), 8,34 (d, 2H, 3'''-H y 5'''-H  $J = 4,7$  Hz), 10,80 (s, 1H, NH).  **$^{13}\text{C-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$** : 22,0, 26,7, 42,9,(2x) 52,2 (2x), 57,2, 109,6, 110,9, 113,9, 117,6, 117,8, 120,3, 121,7, 126,7, 135,8, 157,4 (2x), 160,8. **Análisis Elemental:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5$ . Calculado: C (71,00%), H (7,21%), N (21,79%); Encontrado: C (62,65375%), H (9,368131%), N (16,59489%).

6.12.- 3-[3-(4-Pirimidin-2-il-1-piperazinil)-propyl]-1*H*-Indol.

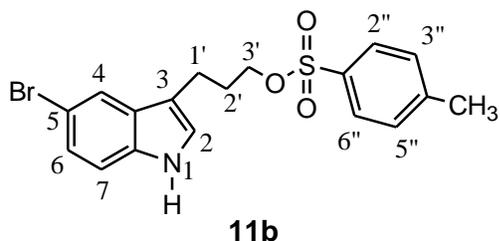
A una solución de tosil indol **11a** (0,21 g; 0,63 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se le adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,10 g; 0,74 mmoles) y 1-(2-pirido) piperazina 98% (0,11 g; 0,70 mmoles), agitándose la mezcla bajo reflujo por un período de 8h. El producto es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, (AcOEt) para dar 0,1959 g (96,4%) de producto puro. p.f. 91°C-93°C. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3441 (N-H), 3048 (C-H Arom), 2946-2931 (C-H alif.), 1592 (C=N), 1479 (C=C arom.). **<sup>1</sup>H -RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 1,85 (m, 2H, 2'-H), 2,40 (t, 2H, 3'-H, *J*= 7,0 Hz), 2,44 (s, 4H, 2''-H y 6''-H), 2,72 (t, 2H, 1'-H, *J*= 7,3 Hz), 3,46 (s, 4H, 3''-H y 5''-H), 6,62 (dd, 1H, 4'''-H, *J*= 6,6 y 6,7 Hz), 6,79 (d, 1H, 6'''-H, *J*= 8,63 Hz), 6,97 (t, 1H, 6-H, *J*= 7,0 Hz), 7,10 (t, 1H, 5-H, *J*= 7,0 Hz), 7,12 (d, 1H, 2-H, *J*= 1,8 Hz), 7,34 (d, 1H, 4-H, *J*= 8,0 Hz), 7,48-7,53 (m, 2H, 7-H y 5'''-H), 8,10 (dd, 1H, 3'''-H, *J*orto = 4,8 Hz, *J* meta = 1,24 Hz), 10,83 (s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 22,0, 26,7, 44,2 (2x), 52,2(2x), 57,2, 106,5, 110,8, 112,4, 113,8, 117,6, 117,8, 120,3, 121,7, 126,7, 135,8, 136,9, 147,1, 158,6. **Análisis Elemental:** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>. Calculado: C (74,97%), H (7,55%), N (17,48%); Encontrado: C (68, 56398%), H (9, 648818%), N (15,42318%).

6.13.- 3-(5-Bromo-1*H*-3-Indolil)-1-propanolol.

10b

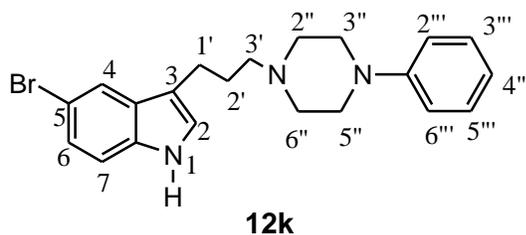
A una solución del sustrato comercial bromofenilhidrazina HCl (0,049 g; 2,23 mmol) en 10 ml de NN-DMA, posteriormente se adicionan 5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4% (1,12 mmoles). Se calienta a reflujo a 100°C, luego se adicionan 0,20 ml de dihidropirano (2,14 mmoles) y se continúa calentando por 2 horas, Una vez terminada la reacción el producto es extraído con AcOEt (3x30 ml), se reúnen las porciones orgánicas y son lavadas con agua. Finalmente la fase orgánica es secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La fase orgánica se filtra y se concentra por evaporación rotatoria obteniéndose un producto de aspecto semisólido y color caramelo, el cual es purificado por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente AcOEt. Se obtienen 0,31 g (53,8%) de producto puro. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3424-3250 (O-H y N-H), 2938-2879 (C-H Alifático), 1459 (C=C Arom.). **<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 1,78 (m, 2H, 2'-H), 2,70 (t, 2H, 1''-H, J=7,6 Hz), 3,47 (c, 2H, 3'-H, J= 5,9 Hz), 4,46 (t, 1H, OH), 7,15 – 7,18 (m, 2H, 2-H y 6-H), 7,31 (d, 1H, 7-H, J= 8,6 Hz), 7,68 (d, 1H, 4-H, J= 1,4 Hz), 10,97 (s, 1H, N-H). **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 20,2, 32,8, 59,8, 110,3, 112,8, 113,9, 120,1, 122,7, 123,4, 128,6, 134,4. **Análisis Elemental:** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrNO. Calculado: C (51.99%), H (4.76%), N (5.51%); Encontrado: C (51.62%), H (6.93%), N (5.53%).

## 6.14.- 3-(5-Bromo-3-indolil)-propil-4-metilbencensulfonato.



A una solución de Bromotriptofol **10b** (0,24 g; 0,95 mmol) en 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se adiciona cloruro de tosilo (0,20 g; 1,04 mmol), y trietilamina (0,11 g; 1,08 mmol) dejándose con agitación a temperatura ambiente por 25 horas. Transcurrido este tiempo se concentra el producto al vacío. El crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 2:1) obteniéndose 0,20 g (52,0%) de producto puro, p.f. 59°C-61°C. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3419 (N-H), 1596 (C-H Arom.), 1360 (SO<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 1,90 (m, 2H, 2'-H), 2,41(s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,63 (t, 2H, 1'-H, J= 7,3 Hz), 4,04 (t, 2H, 2'-H, J= 6,3 Hz), 7,08 (d, 1H, 2-H, J=2,2 Hz), 7,16 (dd, 1H, 6-H, J<sub>o</sub> = 8,6 Hz, J<sub>m</sub> = 1,9 Hz), 7,29 (d, 1H, 7-H, J= 8,6 Hz), 7,45 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, J=8,2 Hz), 7,61 (d, 1H, 4-H, J= 1,73 Hz), 7,77 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, J= 8,2 Hz), 11,1 (s, 1H, N-H). **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 19,7, 20,6, 28,4, 70,0, 110,4, 112,2, 112,8, 120,0, 122,8, 123,6, 127,0 (2x), 128,3, 129,6 (2x), 132,0, 134,4, 144,3. **Análisis Elemental:** C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>3</sub>S. Calculado: C (52,95%), H (4,44%), N (3,43%); Encontrado: C (53,14%), H (4,79%), N (3,56%).

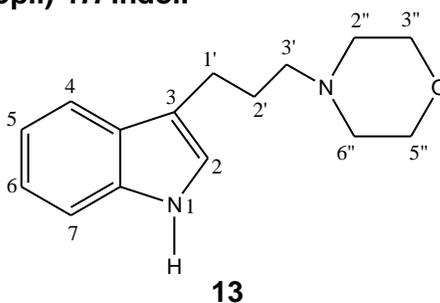
## 6.15.- 5-Bromo-3-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)-propil]-1H-Indol.



Se pesan (0,059 g; 0,14 mmoles) del bromo tosil indol **11b** y se disuelven en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), a la solución resultante se le adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,02 g; 0,144 mmoles) y 4-fenil-1-piperazina (0,0256 g; 0,16 mmoles) agitándose bajo reflujo por un período de 10 h. Transcurrido este tiempo se agrega agua (30 ml) a la mezcla y se extrae con AcOEt (3x30ml), se separa el extracto orgánico y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, posteriormente se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El crudo es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, (AcOEt) para dar 0,0487 g (85,0%) de un sólido color amarillo pálido como producto puro, p.f. 119°C-121 °C. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3450 (N-H), 3060 (C-H Arom.), 2930-2825 (C-H Alif.), 1662 (C=C Arom.), 1599 (C=C Arom.). **<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 1,84 (s. ancho 2H, 2'-H), 2,36 (s. ancho, 2H, 3'-H), 2,51 (s, 4H, 2''-H y 6''-H), 2,69 (s. 2H, 1'-H), 3,13 (s. 4H, 3''-H y 5''-H), 6,75-6,96 (m, 3H, 2'''-H, 4'''-H y 6'''-H), 7,19 (m, 4H, 2-H, 6-H, 3'''-H y 5'''-H), 7,31(d, 1H, 7-H, J= 8,4 Hz), 7,71(s. 1H, 4-H), 10,99 (s.1H,N-H). **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 21,5, 26,7, 47,7 (2x), 52,3 (2x), 56,8, 110,3, 112,8, 113,8 (2x), 114,8, 118,2, 120,1, 122,7, 123,5, 128,4 (2x), 128,7, 134,4, 150,5. **Análisis Elemental:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>. Calculado: C (63,32%), H (6,07%), N (10,55%); Encontrado: C (63,40%), H (9,23%), N (9,92%).

### Serie Miscelánea.

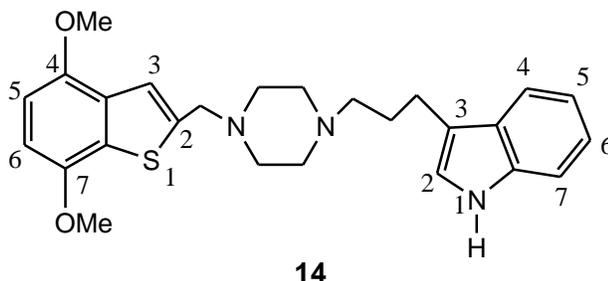
#### 6.16.- 3-(3-Morfolin-4-propil)-1H-Indol.



A una solución de tosil indol **11a** (0,11 g; 0,33 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se adiciona trietilamina (0,03 g; 0,33 mmoles) y morfolina (0,03 g; 0,33 mmoles) agitándose la mezcla bajo reflujo por un período de 8h. Transcurrido este tiempo se agrega agua a la mezcla (20 ml) y se extrae con AcOEt (3x30 ml), se reúnen los extractos orgánicos y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, posteriormente se filtra y se

concentra en un evaporador rotatorio. El crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH /AcOEt 1:2), para dar 0,074 g (92,5%) de producto puro, dando un líquido amarillento de aspecto viscoso. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3407 (N-H arom.), 3055 (C-H Arom), 2928 (C-H alif.), 1618 -1579(C=C). **<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 1,95 (m,2H, 2'-H), 2,48-2,55 (m,6H, 3'-H, 2''-H y 6''-H), 2,78 (t,2H, 1'-H, J = 7,4 Hz), 3,75 (t, 4H, 3''-H y 5''-H, J=4,6 Hz), 6,94 (s,1H, 2-H), 7,09 (t,1H, 5-H o 6-H, J= 7,3 Hz), 7,17 (t,1H, 6-H o 5-H, J= 7,0 Hz), 7,32 (d, 1H, 4-H, J= 8,0 Hz), 7,58 (d,1H, 7-H, J= 7,8 Hz) 8,22 **<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 22,9, 26,1, 53,2 (2x), 58,4, 66,3 (2x), 111,2, 115,8, 118,8, 119,1, 121,3, 121,9, 127,5, 136,4.

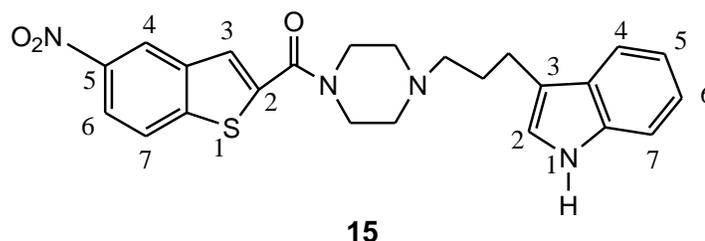
**6.17.- 3-{3-[4-(4,7-Dimetoxibenzo [b] tiofen-2-il metil)-1-piperazinil]-propil}-1H-Indol.**



A una solución de tosil indol **11a** (0,028 g; 0,084 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml), se le adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,0116 g; 0,084 mmoles) y 4,7-dimetoxibenzotiofenmetilpiperazina<sup>30</sup> (0,0246 g; 0,084mmoles) agitándose bajo reflujo por un período de 10h. Transcurrido este tiempo se agrega agua a la mezcla (20 ml) y se extrae con AcOEt (3x30 ml), se reúnen los extractos orgánicos y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, posteriormente se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio para obtener un crudo 0,041 g. que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, (AcOEt) para dar 0,0316 g (84,5%) de un producto puro p.f. 55°C-57°C. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3423 (N-H), 3040 (Arom C-H), 2919-2850 (Alifat. C-H), 1561 y 1486 (Arom C=C), 1285 (C-O). **<sup>1</sup>H -RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):** 1,82 (m,2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,45-2,56 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-Pip.), 2,35 (t, 2H, Pip-CH<sub>2</sub>, J= 7,1 Hz), 2,60 (t,2H, CH<sub>2</sub>-Indol, J= 7,1 Hz), 3,73 (s,2H, Pip-CH<sub>2</sub>-BT), 3,83 (s,3H, 4-OMe o 7-OMe), 3,86 (s,3H, 7-OMe o 4-OMe), 6,77 (s,2H, 5-H y 6-H Benzotiof.), 6,94 (t,1H, 6-H Indol, J= 7,3 Hz), 7,04 (t,1H, 5-H, Indol, J=

7,2 Hz), 7,08 (s, 1H, 2-H Indol), 7,25 (s, 1H, 3-H BT), 7,32 (d, 1H, 4-H Indol,  $J = 8,0$  Hz), 7,48 (d, 1H, 7-H Indol,  $J = 7,7$  Hz), 10,8 (s, 1H, NH),  $^{13}\text{C-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$ : 22,2, 26,5, 52,2 (2x), 52,5(2x), 55,2, 55,4, 56,7, 57,4, 104,6, 104,8, 110,5, 114,5, 117,7, 117,8, 118,5, 120,2, 121,8, 125,9, 126,6, 130,2, 135,4, 142,6, 147,6, 150,0.

### 6.18.- 3-{3-[4-(5-Nitro-benzo[b]tiofen-2-il-carbonil)-1-piperazinil]-propil}-1H-Indol.



A una solución de tosil indol **11a** (0,085 g; 0,258 mmoles) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 ml), se adiciona  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,035 g; 0,257 mmoles) y 5-nitrobenzotiofenpiperazina<sup>31</sup> (0,068 g; 0,234 mmoles) agitándose bajo reflujo por un período de 10 h. Transcurrido este tiempo se agrega agua (20 ml) a la mezcla y se extrae con AcOEt (3x30 ml), se separa el extracto orgánico y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, posteriormente se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio para obtener un crudo 0,0901 g que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, (AcOEt) para dar 0,0805 g (76,9%) de un producto puro p.f. 67°C-69°C. **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3415 (N-H), 3085 (Arom C-H), 2815-2920 (Alif. C-H), 1619 (C=O Amida), 1530 (Arom. C=C), 1510 y 1345 ( $\text{NO}_2$  asim. y sim.).  $^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$ : 1,85 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2,29-2,39 (m, 6H, Pip- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Indol y  $\text{CON}(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ ), 2,69 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$   $J=7,3$  Hz), 3,69 (s, 4H,  $\text{CON}(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ ), 6,96 (t, 1H, 6-H Indol,  $J = 7,4$  Hz), 7,06 (t, 1H, 5-H Indol,  $J = 7,5$  Hz), 7,12 (s, 1H, 2-H Indol), 7,34 (d, 1H, 4-H Indol,  $J = 8,0$  Hz), 7,51 (d, 1H, 7-H Indol,  $J = 5,1$  Hz) 7,98(s, 1H, 3-H BT), 8,24 (dd, 1H, 6-H BT  $J_o = 7,6$  Hz y  $J_m = 1,7$  Hz), 8,31 (d, 1H, 7-H BT,  $J = 8,9$  Hz), 8,87 (s, 1H, 4-H BT), 10,86 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$ : 21,9, 26,6, 42,3 (2x), 52,8 (2x), 56,9, 110,9, 113,8, 117,6, 117,8, 120,2, 121,7, 123,5, 125,0, 125,6, 126,7, 127,6, 135,8, 138,1, 140,0, 144,7, 144,8, 161,0.

## 7. CONCLUSIONES.

- 1.- Se sintetizó con excelente rendimiento (74%) el intermediario 3-(1*H*-3-Indolil)-1-propanol (**10a**) y su análogo bromado 3-(5-Bromo-1*H*-3-Indolil)-1-propanol (**10b**) (54%), utilizando la síntesis de Fischer para indoles.
- 2.- La obtención del intermediario tosilado 3-(3-Indolil)-propil-4-metilbencensulfonato se obtuvo en un (64%) por reacción del derivado **10a** con cloruro de tosilo.
- 3.- La reacción de sustitución nucleofílica  $SN_2$  entre 3-(3-Indolil)-propil-4-metilbencensulfonato (**10b**) y una serie de arilpiperazinas de origen comercial generó la familia de arilpiperazinilpropilindoles (**12a-j**) con rendimientos entre 55% y 96%.
- 4.- Como extensión de las reacciones anteriores, y utilizando la misma estrategia se sintetizaron 3 derivados misceláneos:

**Compuesto (13):** 3-(3-Morfolin-4-propil)-1*H*-Indol. Rendimiento: 93%.

**Compuesto (14):** 3-{3-[4-(4,7-Dimetoxibenzo [b] tiofen-2-il metil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-indol. Rendimiento: 85%.

**Compuesto (15):** 3-{3-[4-(5-Nitro-benzo[b]tiofen-2-il-carbonil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol. Rendimiento: 78%.

- 5.- Todos los ligandos presentan una interacción de tipo puente de hidrógeno y también electrostática entre el carboxilato del residuo Asp116 y nitrógeno (N-1) protonado de la piperazina.

- 6.-** Los ligandos logran establecer a través de su N-H indólico un puente de hidrógeno con el O-H del residuo Ser199 y en el caso del ligando **12c**, el puente de hidrógeno establece con el carbonilo de la Cys187.
- 7.-** La serie **12a-j** es capaz de acomodarse en el mismo sitio del receptor pero con dos orientaciones opuestas entre sí.
- 8.-** La serie **12a-j** acomoda sus porciones hidrofóbicas en los respectivos bolsillos hidrofóbicos que posee el receptor.
- 9.-** Las moléculas que presentan halógenos en sus moléculas favorecen el número de interacciones ligando-receptor.
- 10.-** Las moléculas que poseen en su estructura piridina o pirimidina tienen energías menos favorables debido a que son más hidrofílicas y por lo tanto no son suficientemente compatibles con el entorno hidrofóbico.
- 11.-** La serie 3-3[-(4-aril-1-piperazinil)-propil]-1*H*-indoles forma buenas interacciones con el receptor 5-HT<sub>1A</sub> a través de su núcleo indólico y su porción arilpiperazínica, por lo tanto pueden ser utilizadas en ensayos farmacológicos de afinidad por este receptor y constituir un aporte al estudio de futuras moléculas antidepresivas.

---

## 8. REFERENCIAS.

- 1.- [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/)
- 2.- Hernán Pessoa-Mahana H.; Araya R.; Saitz B. C. Pessoa-Mahana C. D. A synthetic Overview of New Molecules with 5-HT<sub>1A</sub> Binding Affinities *Mini Reviews in Medicinal chemistry* **2003**, 3, 77-93.
- 3.- Elhwuegi A. S. Review article Central monoamines and their role in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **2004**, 28, 435-451.
- 4.- G. Caliendo, V. Santagada, E Perissutti and F. Fiorino Derivative as 5-HT<sub>1A</sub> receptor ligands-past and present *Current Medicinal Chemistry*, **2005**, 12, 1721-1753.
- 5.- Brunton L. L.; Lazo J. S. Parker K. L. *Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica 11ª ed. Mc Graw Hill*, **2006**, pp 429-447.
- 6.- Savitz J., Lucki I., Drevets W. C. 5-HT receptor function in major depressive disorder. *Progress in Neurobiology*, **2009**, 88, 17-31
- 7.- Franchini S.; Tait A.; Prandi A.; Sorbi C.; Gallesi R.; Buccioni M.; Marucci G.; De Stefani C.; Cilia A.; and Brasili L. (2,2- Diphenyl-[1,3]oxathiolan-5-ylmethyl)-(3-phenyl-propyl)-amine: a Potent and Selective 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Agonist. *Chem. Med Chem.* **2009**, 4, 196-203.
- 8.- Pessoa-Mahana H.; Kosche C. J.; Ron H. N.; Recabarren-Gajardo G.; Saitz B. C.; R. Araya-Maturana; Pessoa-Mahana. C. D. Solvent free microwave synthesis of 3-[4-benzo[b] thiophene-2- carbonyl)- 1 piperazinyl -1-benzo[b] thiophene-2-yl-1-propanonas. New Hetero bis-ligands with potential 5-HT<sub>1A</sub>. serotonergic activity. *Heterocycles* **2008**, 75, 1913-1929.

- 
- 9.- Siracusa, M. A.; Salerno, L.; Modica, M. N.; Pittala, V.; Romeo, G.; Amato, M. E.; Nowak, M.; Bojarski, A. J.; Mereghetti, I.; Cagnotto, A. and Mennini, T. Synthesis of New Arylpiperazinylalkylthiobenzimidazole, Benzothiazole, or Benzoxazole Derivatives as Potent and Selective 5-HT<sub>1A</sub> Serotonin Receptor Ligands. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4529–4538.
- 10.- Herol F.; Chodkowski A., Izbicki L.; Król M.; Kleps J.; Turio J.; Nowak G.; Stachowicz K.; Dybala M.; Siwek A. Novel 4-Aryl-pyrido[1,2-c]pyrimidines with dual SSRI and 5-HT<sub>1A</sub> Activity, Part 1. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 44, 1710-1717.
- 11.- Pessoa-Mahana H., Acevedo R., Araya-Maturana R., y Saitz C. Synthesis of benzo[b]thiophene carboxamides connected to 4-Arylpiperazines through a benzylic Sacer: Potential Ligands with 5-HT<sub>1A</sub> Binding Affinity. *Synthetic Communications* **2007**, 37, 3559-3567.
- 12.- Khatri M.; Kumar Rai S.; Alam S.; Vij A.; Tiwari. M. Synthesis and pharmacological evaluation of new arylpiperazines {4-[4-(aryl) piperazine-1-yl]-phenyl} –amine derivatives: putative role of 5-HT<sub>1A</sub>. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2009**, 17, 1890 – 1897.
- 13.- Heinrich T.; Böttcher H.; Bartoszyk G. D.; Greiner H. E.; Seyfried C. A.; and van Amsterdam C. Indolbutylamines as selective 5-HT<sub>1A</sub> agonists. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4677-4683.
- 14.- Orús L.; Pérez-Silanes S.; Oficialdegui A.; Martínez-Esparza J.; Del Castillo J.; Mourelle M.; Langer T.; Guccione S.; Donzella G.; Krovat E.; Poptodorov K.; Lasheras B.; Ballaz S.; Hervías I.; Tordera R.; Del Río J.; Monge A. Synthesis and molecular modelling of new 1-Aryl -3-[4-arylpiperazine-1-yl]-1-propane derivatives with high affinity at the serotonin transporter and at 5-HT<sub>1A</sub>. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4128-4139.
-

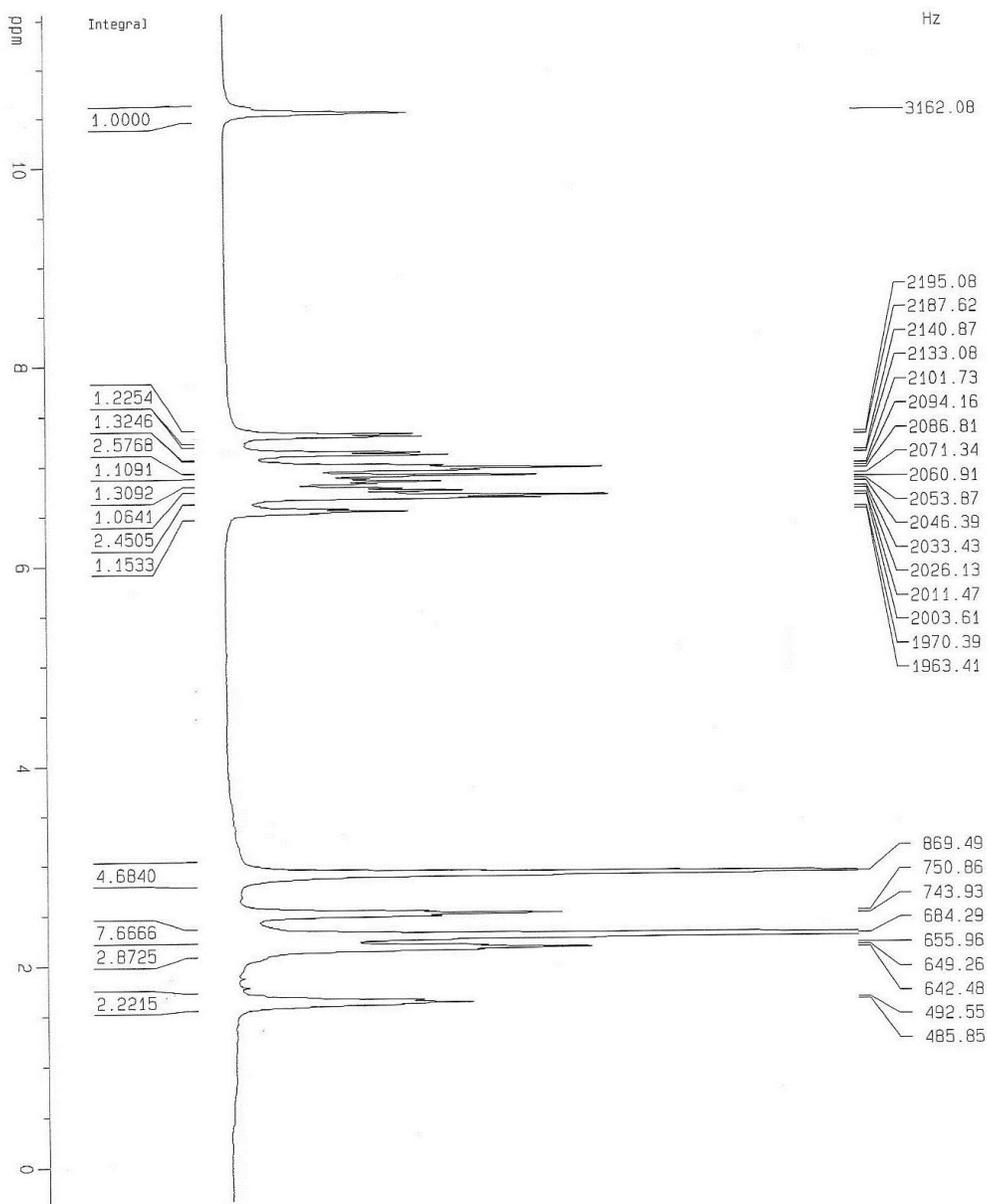
- 
- 15.- Esparza J.; Oficialdegui A.; Pérez-Silanes S.; Heras B.; Orús L.; Palop J.; Lasheras B.; Roca J.; Mourelle M.; Bosch A.; Del Castillo J.; Tordera R.; Del Río J.; Monge A. New 1-Aryl-3-(4-arylpiperazin-1-yl)propane derivatives, with fual action at 5-HT<sub>1A</sub>, serotonin receptors and serotonin transporter, as new class of antidepressants. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 418-428.
- 16.- Heinrich T.; Böttcher H.; Gericke R.; Bartoszyk G. D.; Soheila A.; Seyfried C. A.; Greiner H. E.; and van Amsterdam C. Synthesis and structure activity relationship in a class of indolbutylpiperazines as Dual 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists and serotonin reuptake inhibitors. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4684-4692.
- 17.- Dawson L. A. and Watson J. M. Vilazodone: 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonista/serotonina transporter inhibitor for the treatment of affective disorders. *Neuroscience and Therapeutics* **2009**, 15, 107-117.
- 18.- Humphrey G.R. and Kuethe J.T. Practica methodologies for the aynthesis of indoles. *Chem Rev.* **2006**, 106, 2875-2911.
- 19.- Campos K. R.; Woo J. C. S.; Lee S.; Tillyerd R. D. A general synthesis of substituted indoles from cyclic enol ethers and enol lactones *Organic Letters* **2004**, 6, 79-82. 18.
- 20.- Strzelczyk, A. A.; Jaronczyk, M.; Chilmonczyk, Z.; Mazurek, A. P.; Chojnacka-Wojcik, E.; Sylte, I.\* Intrinsic activity and comparative molecular dynamics of buspirone analogues at the 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 67, 2219–2230.
- 21.- Hagmann W.K. Many roles for fluorine in medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemisrty* **2008**, 51, 4360- 4369.
-

- 
- 22.- Lu Y. Ting S.; Wang Y.; Yang H.; Yan X.; Luo X.; Jiang H. Zhu W. Halogen bonding: a novel interaction for racional drug design. *J. Med. Chem.* **2009**, 52 2854-2862.
- 23.- López-Rodríguez, M. L.; Morcillo, M. J.; Fernández, E.; Rosado, M. L.; Pardo, L.; Schaper, K. Synthesis and structure-activity relationships of a new model of arylpiperazines. Study of the 5-HT-(1a)/alpha(1)-adrenergic receptor affinity by classical hansch analysis, artificial neural networks, and computational simulation of ligand recognition. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 198-207.
- 24.- Seeber, M.; De Benedetti, P. G.; Fanelli, F. Molecular dynamics simulations of the ligand-induced chemical information transfer in the 5-HT<sub>1A</sub> receptor. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, 43, 1520-1531.
- 25.- Nowak, M.; Kołaczkowski, M.; Pawłowski, M.; and Bojarski, A. J. Homology Modeling of the Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Using Automated Docking of Bioactive Compounds with Defined Geometry. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 205-214.
- 26.- Zlatovic, M. V.; Sukalovic, V. V.; Schneider, C.; and Roglic, G. M. Interaction of arylpiperazine ligands with the hydrophobic part of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding site. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2994–3001.
- 27.- Andric, D.; Roglic, G.; Sukalovic, V.; Soskic, V. and Kostic-Rajacic, S. Synthesis, binding properties and receptor docking of 4-halo-6-[2-(4-arylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazoles, mixed ligands of D2 and 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1696-1705.
- 28.- Auffinger P.; Hays F. A.; Westhof E.; Ho P. S. Halogen Bonds in biological molecules. *PNAS* **2004**, 101, 16789–16794.

- 29.- Paluchowska M.H.; Bojarski A. J.; Charakchieva-Minol S.; Wesolowska A. Active conformation of some arylpiperazine postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonists. *Eur. J. Chem.* **2002**, 37, 273-283.
- 30.- Ron Higuera, Nadia Betsabe. Síntesis y evaluación farmacológica de nuevos derivados piperazinil benzo(b)tiofenos con potencial afinidad serotoninérgica por el receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Tesis (Magister en Ciencias Farmacéuticas). Santiago, Chile. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, 2008.
- 31.- Kosche Cárcamo, Johann Albert. Estudio de Docking, Síntesis y Actividad Farmacológica de nuevos derivados benzo(b)tiofenos carbonil piperazinas en la búsqueda de potenciales agentes antidepresivos. Memoria (para optar al título de Químico Farmacéutico). Santiago, Chile. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas.

A. ANEXO.

3-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)-propil]-1H-Indol (12a).



Current Data Parameters  
 NAME 1H\_0709  
 EXPNO 39  
 PROCNO 1

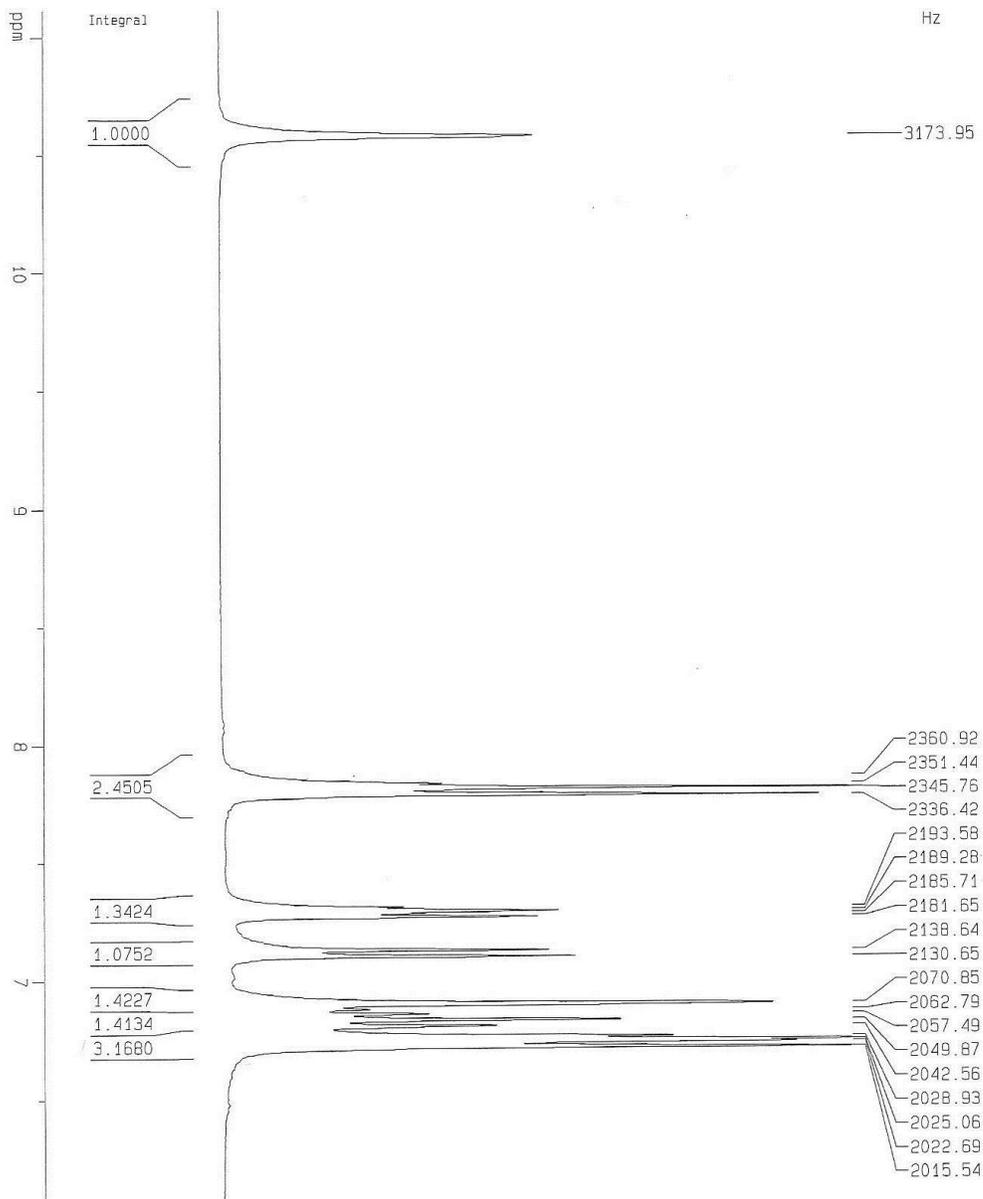
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20090722  
 Time 11.38  
 INSTRUM spect  
 PROBD 5 mm Multinuc1  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 32  
 DS 2  
 SMH 4194.631 Hz  
 FIDRES 0.256020 Hz  
 AQ 1.9530228 sec  
 RG 64  
 DM 119.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 24.00 usec  
 PL1 10.00 dB  
 SFO1 300.1316575 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 300.1300674 MHz  
 NDM EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

10 NMR Plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 CY 0.00 cm  
 F1P 11.565 ppm  
 F1 3471.07 Hz  
 F2P -0.389 ppm  
 F2 -107.53 Hz  
 PPMCH 0.59618 ppm/cm  
 HZCM 178.93016 Hz/cm

3-{3-[4-(4-Nitrofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12b).



```

Current Data Parameters
NAME          IH.0709
EXPNO        38
PROCNO       1

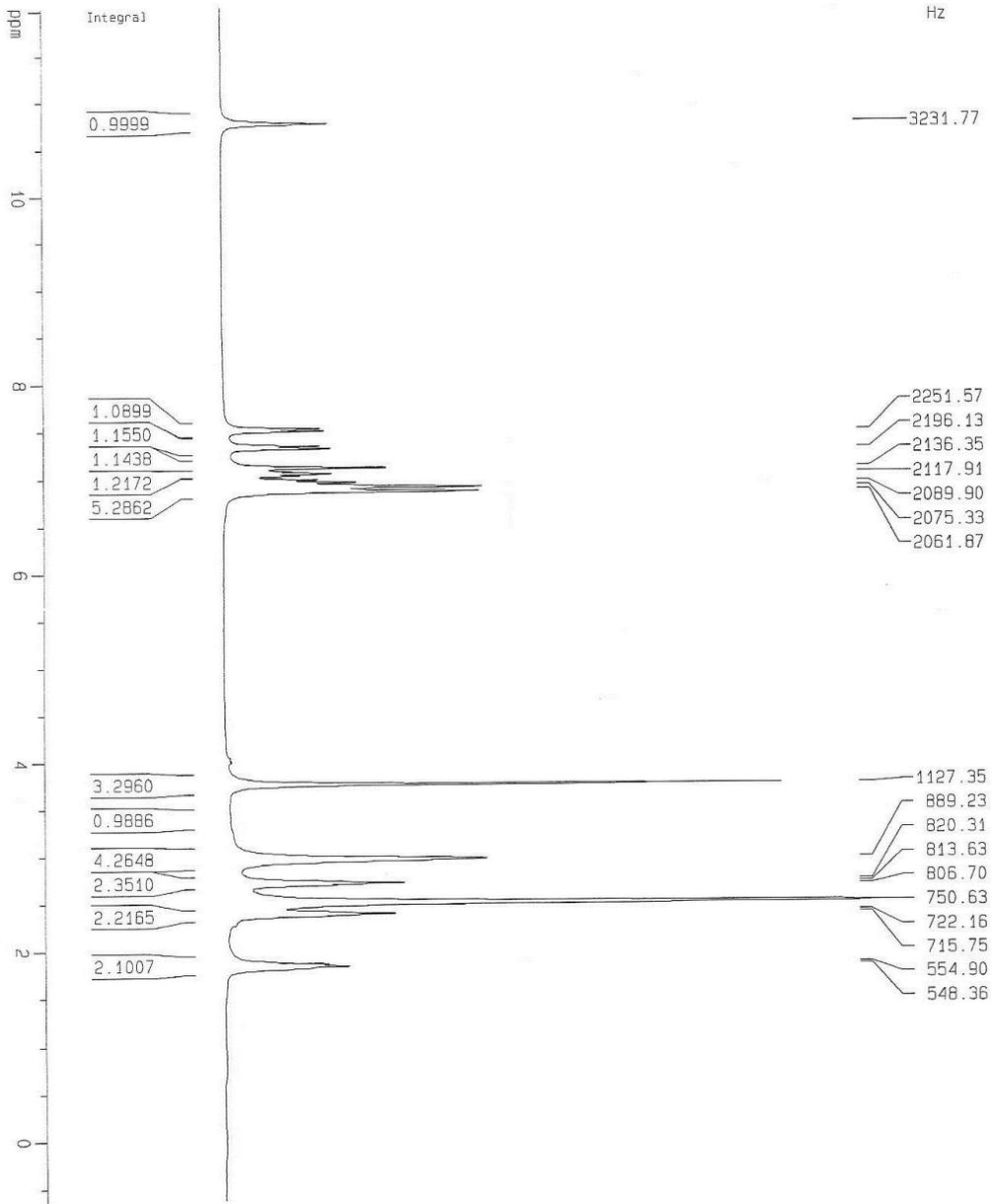
F2 - Acquisition Parameters
Date_        20090721
Time         11.51
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm Multinucl
PULPROG     zg30
TD           16384
SOLVENT     DMSO
NS           32
DS           2
SWH          4194.631 Hz
FIDRES       0.256020 Hz
AQ           1.9530228 sec
RG           64
DM           119.200 usec
DE           6.00 usec
TE           300.0 K
D1           2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1         1H
P1           24.00 usec
PL1          10.00 dB
SFO1        300.1316575 MHz

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF           300.1300706 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           0.30 Hz
GB           0
PC           1.00

ID NMR plot parameters
CX           20.00 cm
CY           0.00 cm
F1P          11.116 ppm
F1           3336.26 Hz
F2P          6.071 ppm
F2           1822.06 Hz
PRMGCM      0.25226 ppm/cm
HZCM        75.71027 Hz/cm
    
```

3-{3-[4-(2-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1H-Indol (12c).



Current Data Parameters  
 NAME 1H.0809  
 EXPNO 82  
 PROCNO 1

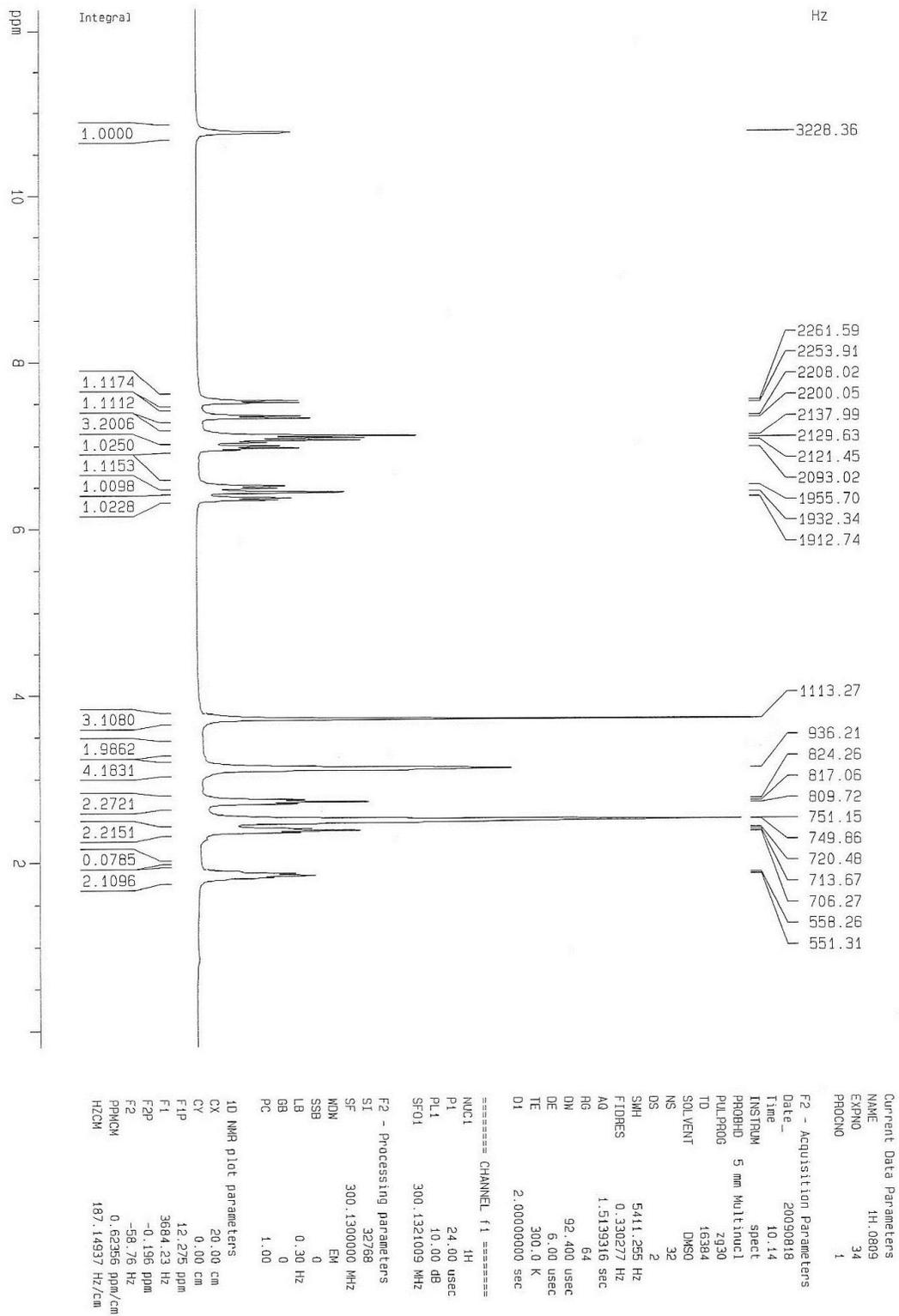
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20090831  
 Time 15.37  
 INSTRUM spect  
 PROBRD 5 mm Multinuc1  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 FIDRES 0.330277 Hz  
 AQC 1.5139316 sec  
 RG 90.5  
 DW 92.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.00000000 sec

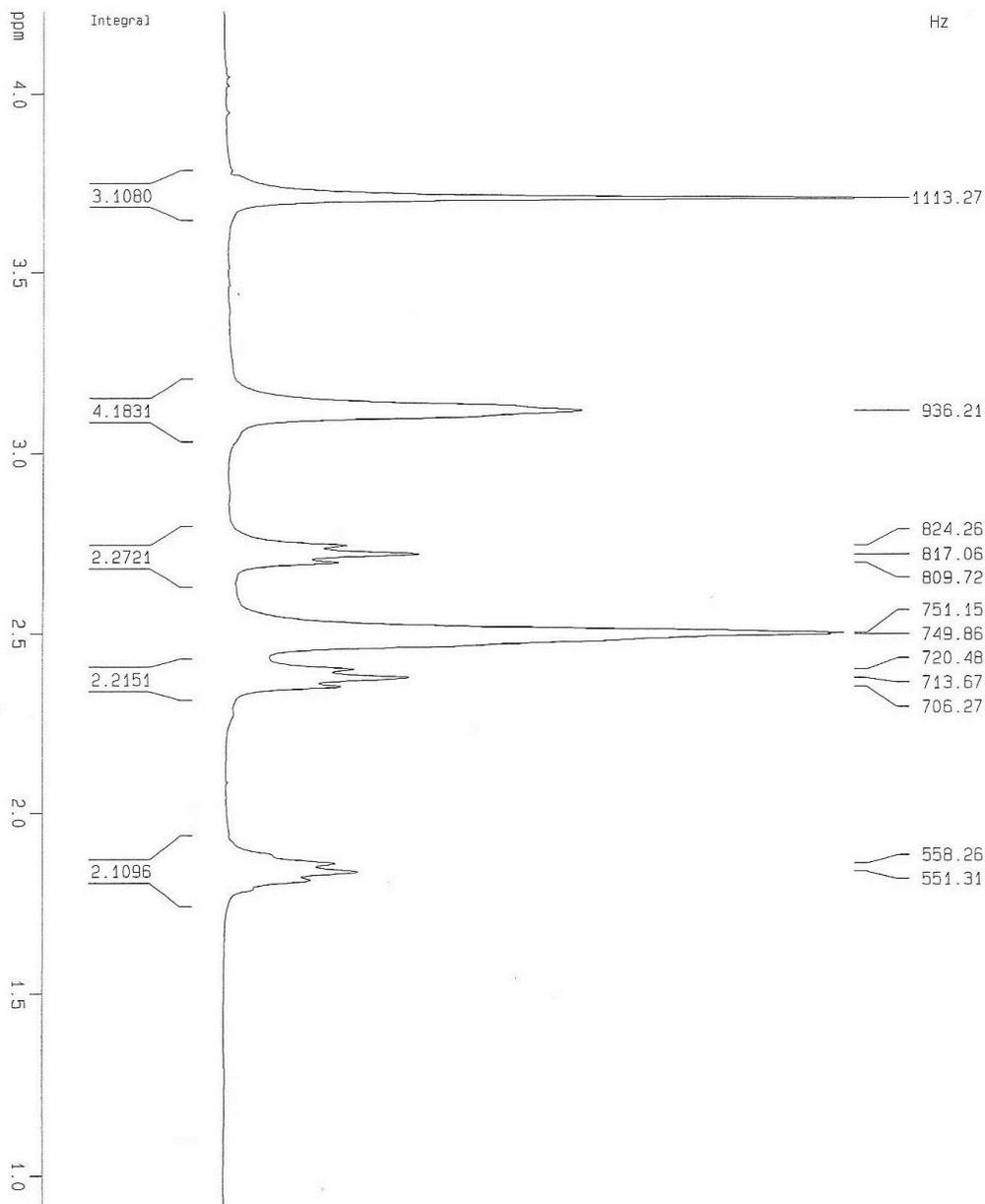
==== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 24.00 usec  
 PL1 10.00 dB  
 SF01 300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 300.1300013 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 CY 0.00 cm  
 FIP 12.039 ppm  
 FL 3613.34 Hz  
 F2P -0.632 ppm  
 F2 -189.83 Hz  
 PPMCH 0.63359 ppm/cm  
 HZCH 190.15825 Hz/cm

3-{3-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-piperazini]-propil}-1H-Indol(12d).





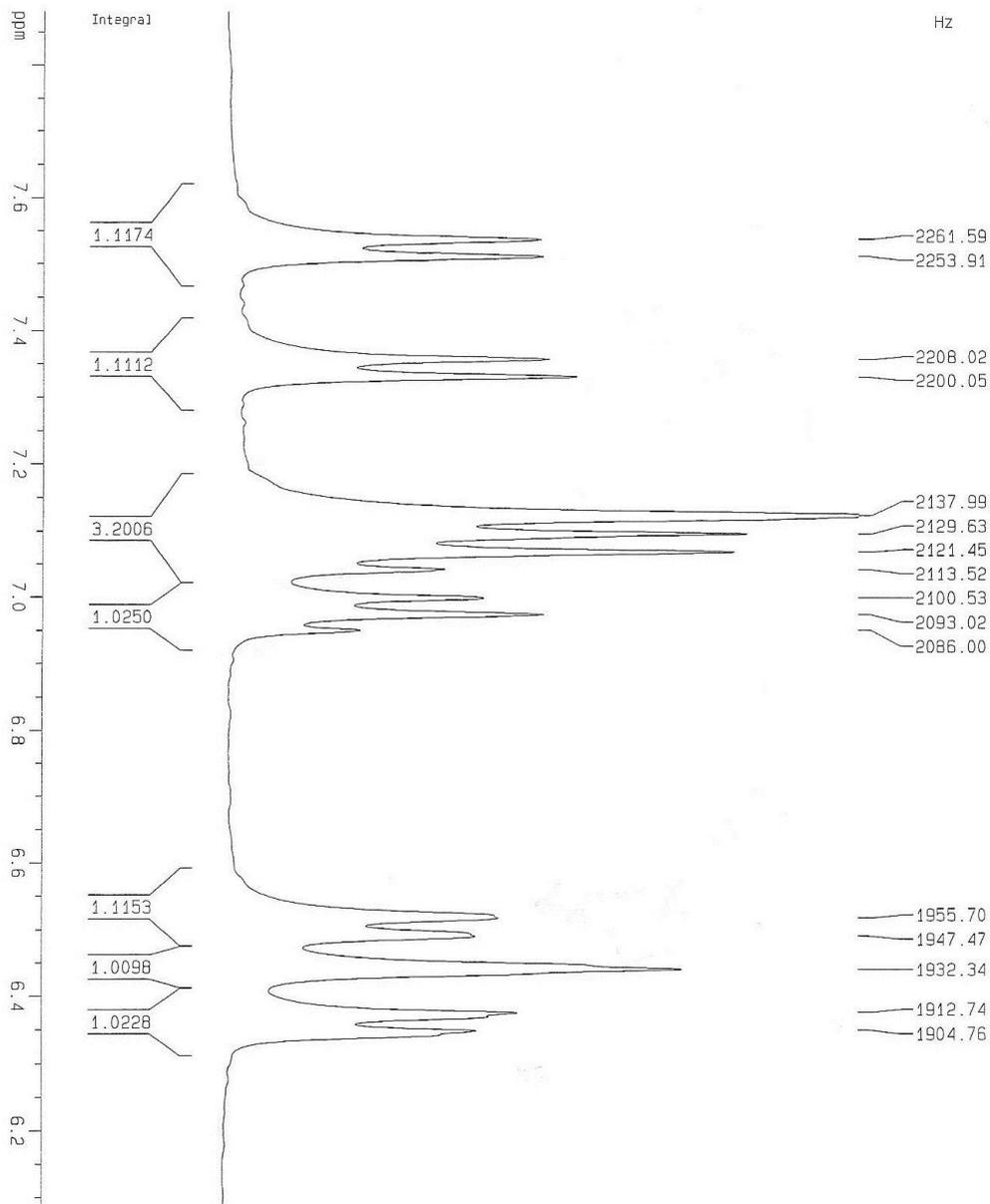
Current Data Parameters  
 NAME 1H.0809  
 EXPNO 34  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20090818  
 Time 10.14  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Multinucl  
 PULPROG zg30  
 TD 7930  
 FIDRES 1.5139316  
 SOLVENT DMSO  
 NS 32  
 DS 2  
 SMH 5411.295 Hz  
 FIDRES 0.330277 Hz  
 AQ 1.5139316 sec  
 RG 64  
 DW 92.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 O1 2.00000000 sec

==== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 24.00 usec  
 PL1 10.00 dB  
 SFO1 300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 300.1300000 MHz  
 KDN EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 CY 0.00 cm  
 FIP 4.235 ppm  
 F1 1271.02 Hz  
 F2P 0.914 ppm  
 F2 274.36 Hz  
 PPKICK 0.16604 ppm/cm  
 HZCM 49.83286 Hz/cm



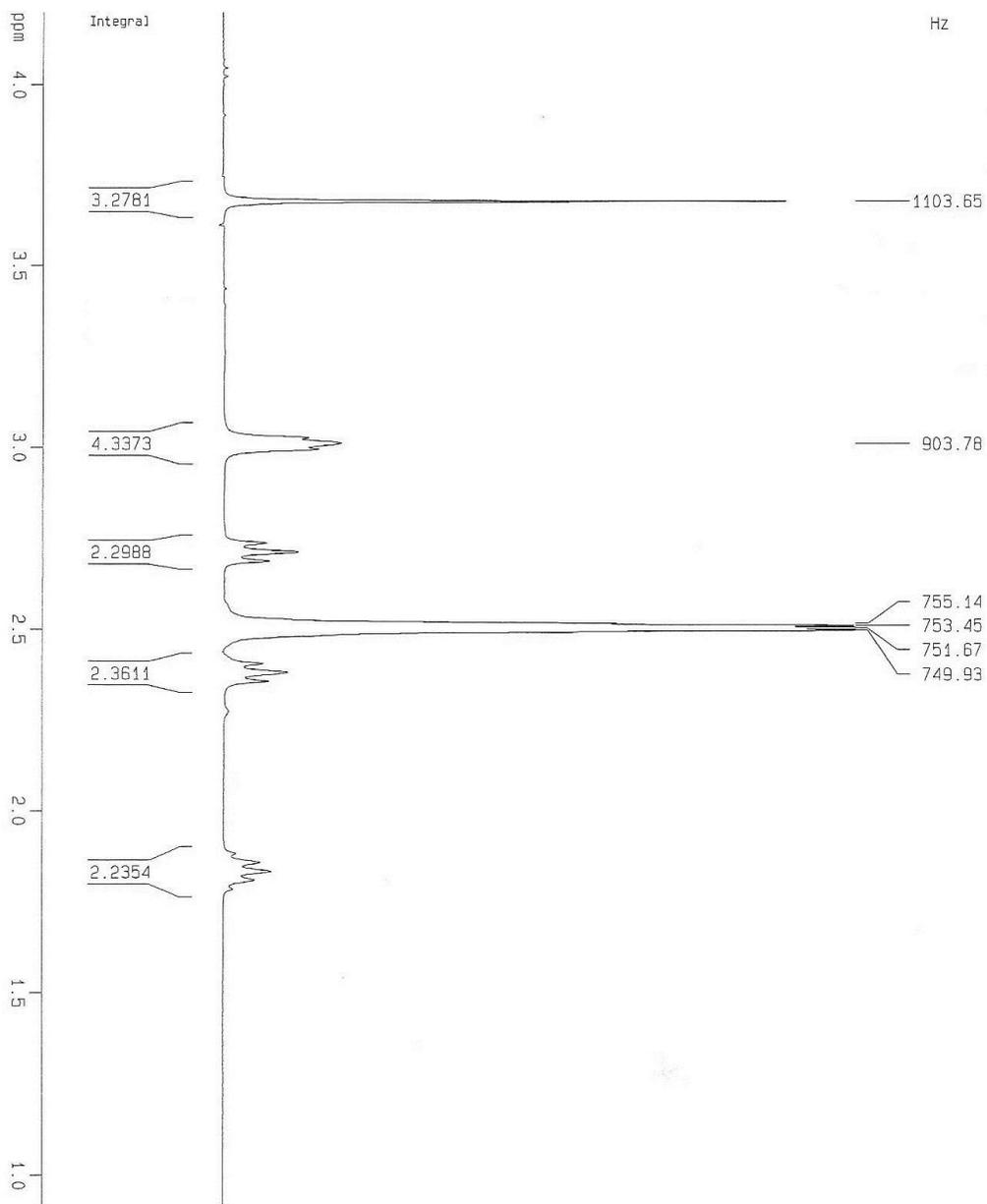
Current Data Parameters  
 NAME 1H\_0809  
 EXPNO 34  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20090818  
 Time 10.14  
 INSTRUM spect  
 PROBRD 5 mm Multinucl  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 32  
 DS 2  
 SMH 5411.256 Hz  
 FIDRES 0.330277 Hz  
 AQ 1.5139316 sec  
 RG 64  
 DW 92.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 24.00 usec  
 PL1 10.00 dB  
 SFO1 300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 300.1300000 MHz  
 MDN EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 CY 0.00 cm  
 F1P 7.883 ppm  
 F1 2366.00 Hz  
 F2P 6.085 ppm  
 F2 1826.33 Hz  
 PPRICH 0.08991 ppm/cm  
 HZCM 26.98349 Hz/cm

3-{3-[4-(4-Metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol(12e).

```

Current Data Parameters
NAME          1H_0809
EXPNO         29
PROCNO        1

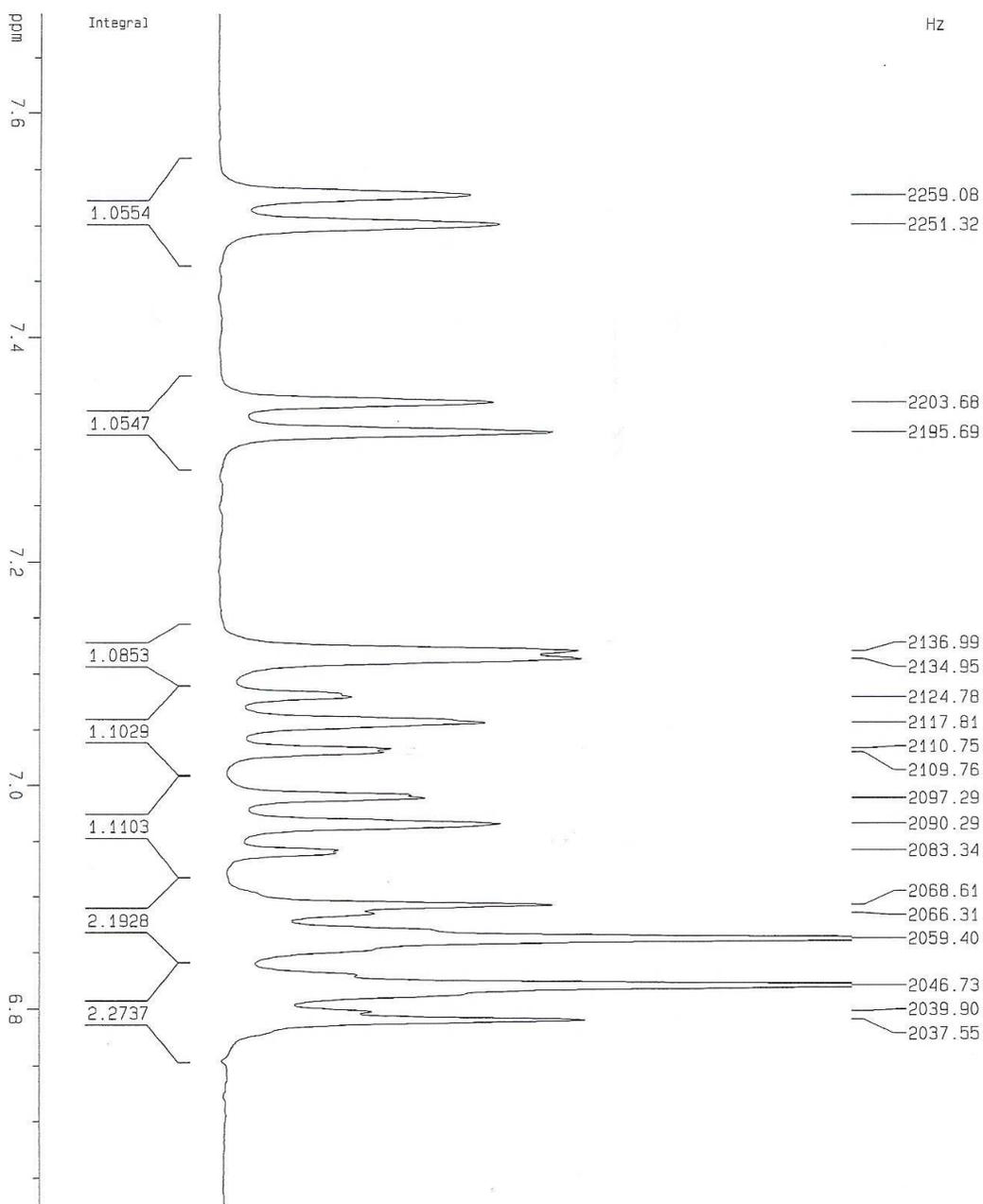
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20090817
Time          10.44
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm Multinucl
PULPROG      zg30
TD           16384
SOLVENT      DMSO
NS           32
DS           2
SMH          5411.255 Hz
FIDRES      0.330277 Hz
AQ          1.5139316 sec
RG          161.3
DM          92.400 usec
DE          6.00 usec
TE          300.0 K
D1          2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1         1H
P1           24.00 usec
PL1          10.00 dB
SFO1        300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF          300.1300000 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           0.30 Hz
GB           0
PC           1.00

1D NMR plot parameters
CX           20.00 cm
CY           0.00 cm
F1P          4.204 ppm
F1           1261.77 Hz
F2P          0.915 ppm
F2           274.68 Hz
PPMCM       0.16444 ppm/cm
HZCM        49.35435 Hz/cm

```



Current Data Parameters  
 NAME 1H\_0809  
 EXPNO 29  
 PROCNO 1

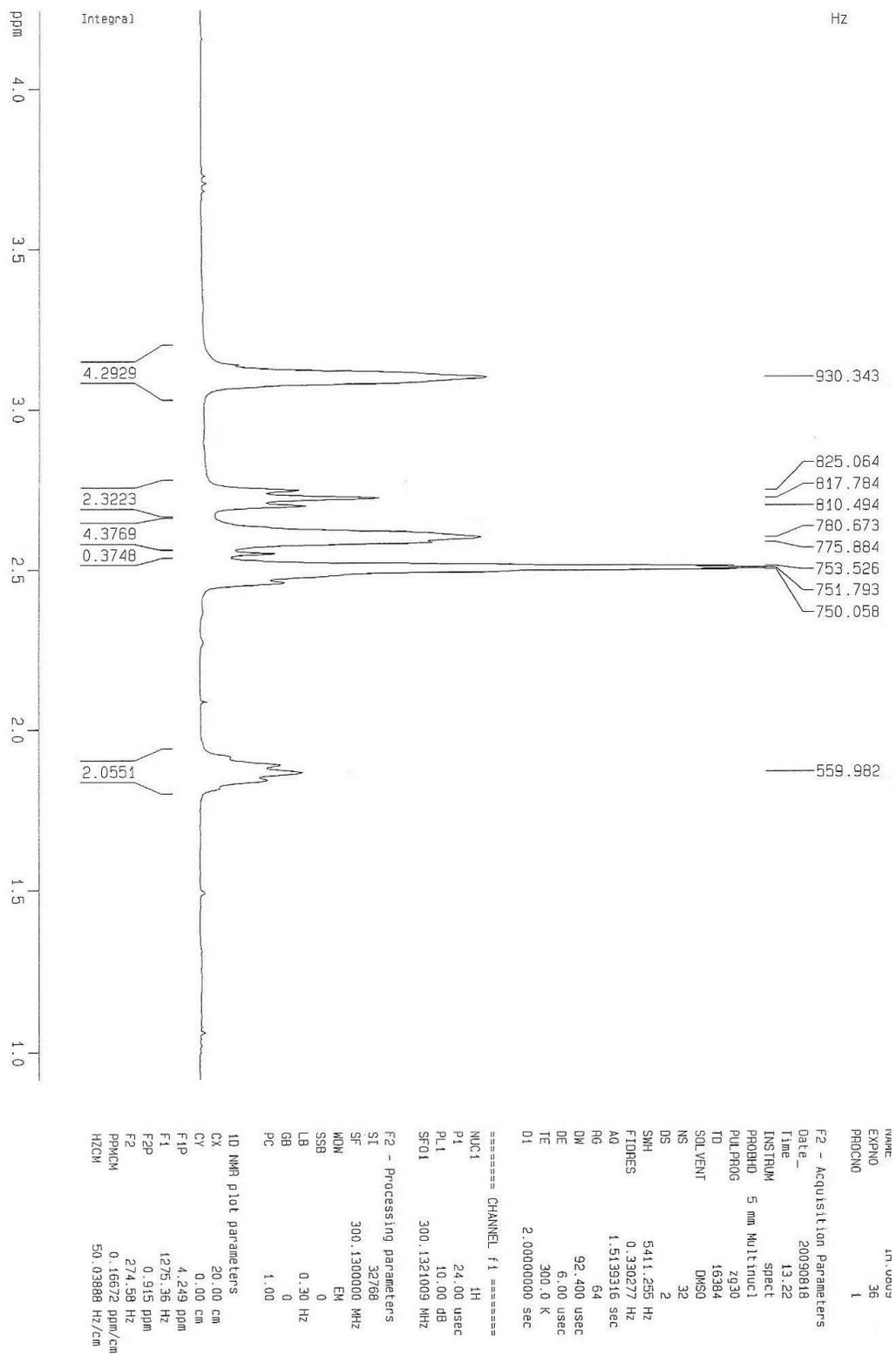
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20090817  
 Time 10.44  
 INSTRUM spect  
 PROBD 5 mm Multinuc1  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 32  
 DS 2  
 SMH 5411.255 Hz  
 FIDRES 0.330277 Hz  
 AQ 1.5139316 sec  
 RG 161.3  
 DW 92.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.00000000 sec

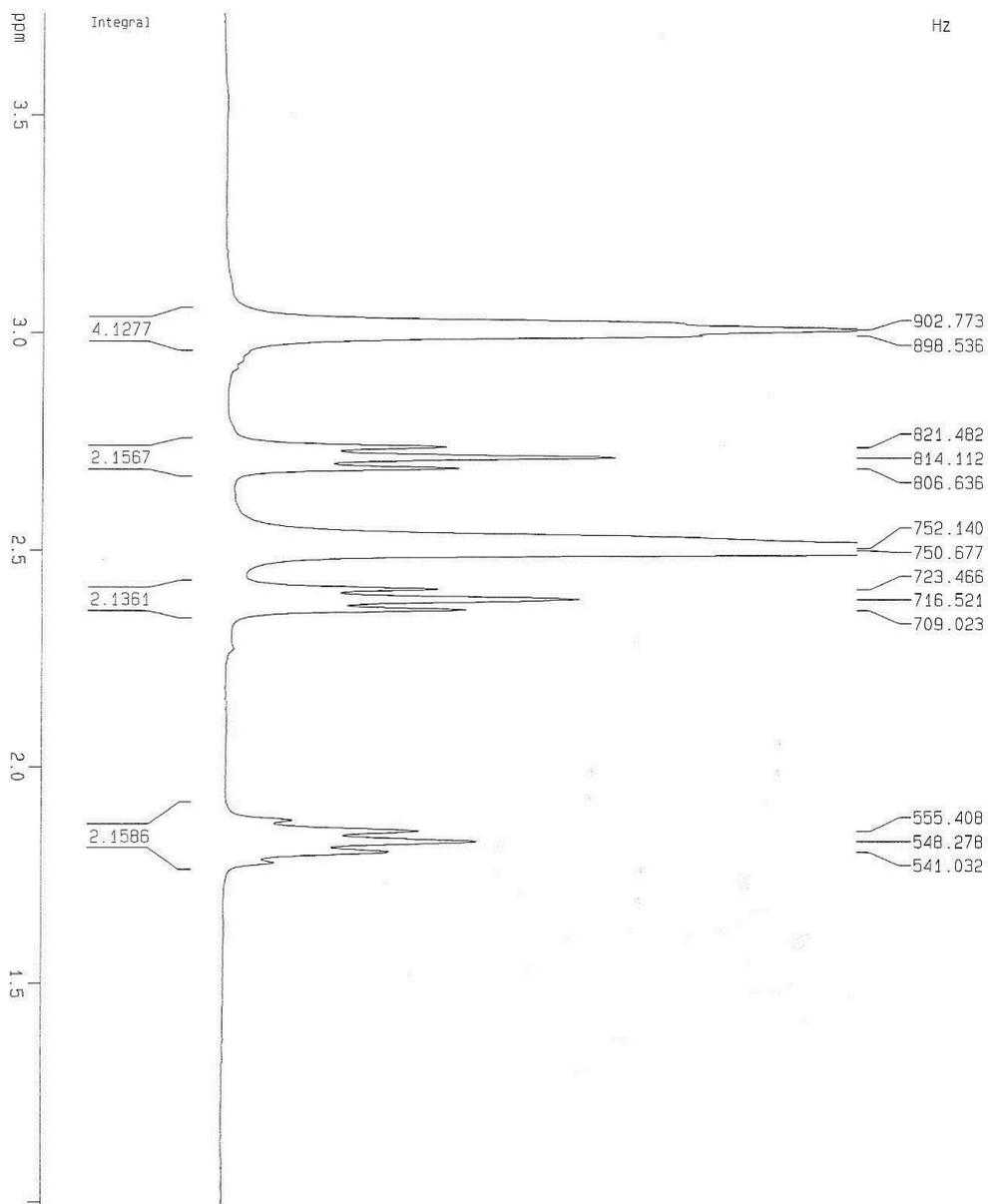
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 24.00 usec  
 PL1 10.00 dB  
 SF01 300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters  
 S1 32768  
 SF 300.1300000 MHz  
 MDN EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 CY 0.00 cm  
 F1P 7.691 ppm  
 F1 2308.28 Hz  
 F2P 6.624 ppm  
 F2 1988.19 Hz  
 PPMCM 0.05333 ppm/cm  
 HZCM 16.00463 Hz/cm

## 3-{3-[4-(4-Fluorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1H-Indol (12f).



3-{3-[4-(2-Fluorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol (12g).

Current Data Parameters  
 NAME 1H.0909  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

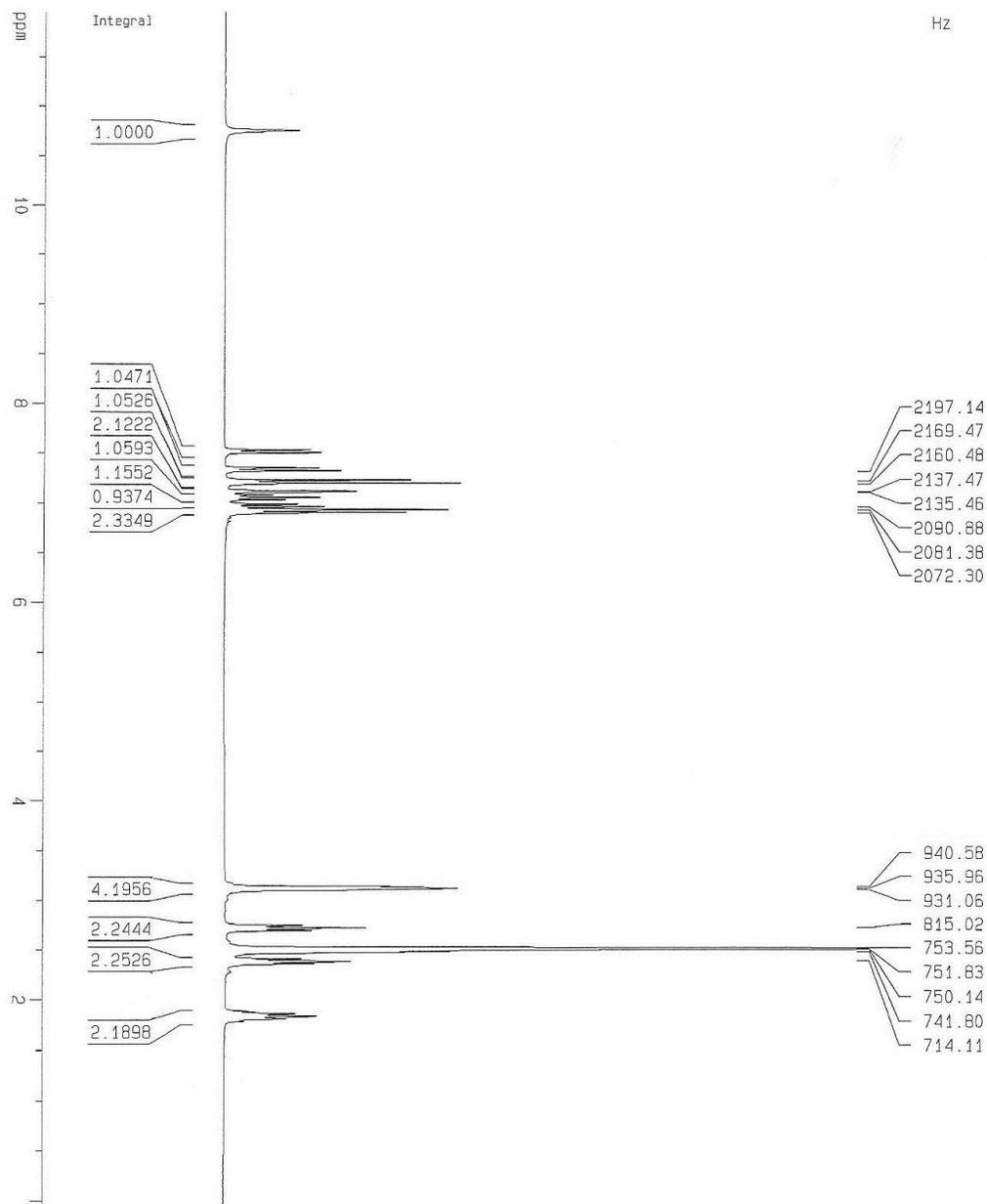
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20090901  
 Time 10.08  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Multinuc1  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 32  
 DS 2  
 SWH 5411.255 Hz  
 FIDRES 0.330277 Hz  
 AQ 1.519316 sec  
 RG 90.5  
 DW 92.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 24.00 usec  
 PL1 10.00 dB  
 SFO1 300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 300.1300009 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 CY 0.00 cm  
 F1P 3.737 ppm  
 F1 1121.50 Hz  
 F2P 0.398 ppm  
 F2 296.56 Hz  
 PPMCH 0.13743 ppm/cm  
 HZCM 41.24696 Hz/cm

## 3-{3-[4-(4-Clorofenil)-1-piperazinil]-propil}-1H-Indol (12h).



```

Current Data Parameters
NAME          1H_0809
EXPNO         27
PROCNO        1

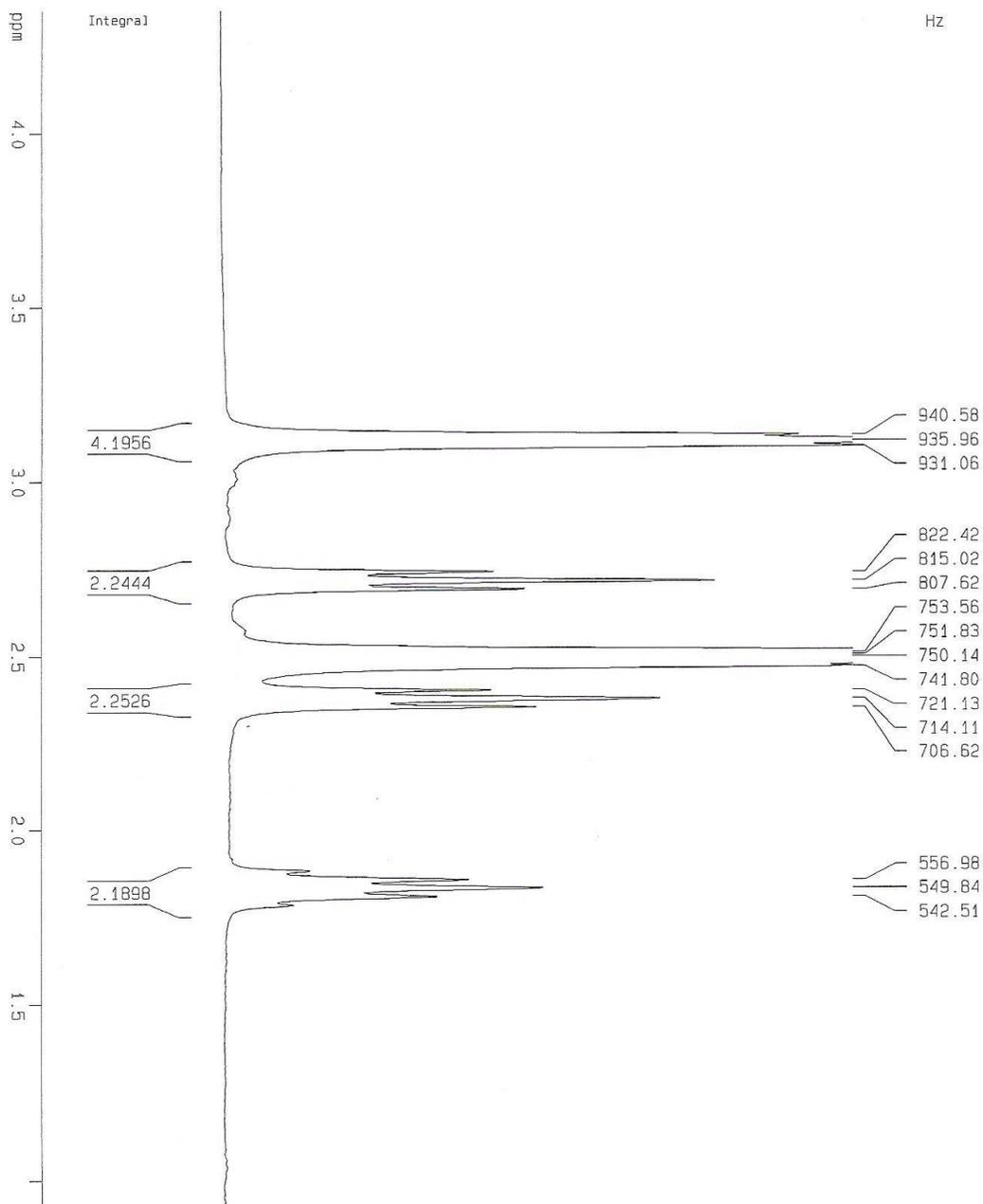
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20090814
Time          16.30
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm Multinuc1
PULPROG      zg30
TD           16384
SOLVENT      DMSO
NS           32
DS           2
SWH          5411.255 Hz
FIDRES      0.330277 Hz
AQ          1.5139316 sec
RG          114
DM          92.400 usec
DE          6.00 usec
TE          300.0 K
D1          2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1         1H
P1           24.00 usec
PL1         10.00 dB
SFO1        300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters
SI           32768
SF          300.1300000 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB          0.30 Hz
GB          0
PC          1.00

ID NMR plot parameters
CX          20.00 cm
CY           0.00 cm
F1P         11.972 ppm
F1          3593.23 Hz
F2P         -0.054 ppm
F2          -16.29 Hz
PPMCM       0.60133 ppm/cm
HZCM       180.47629 Hz/cm

```



```

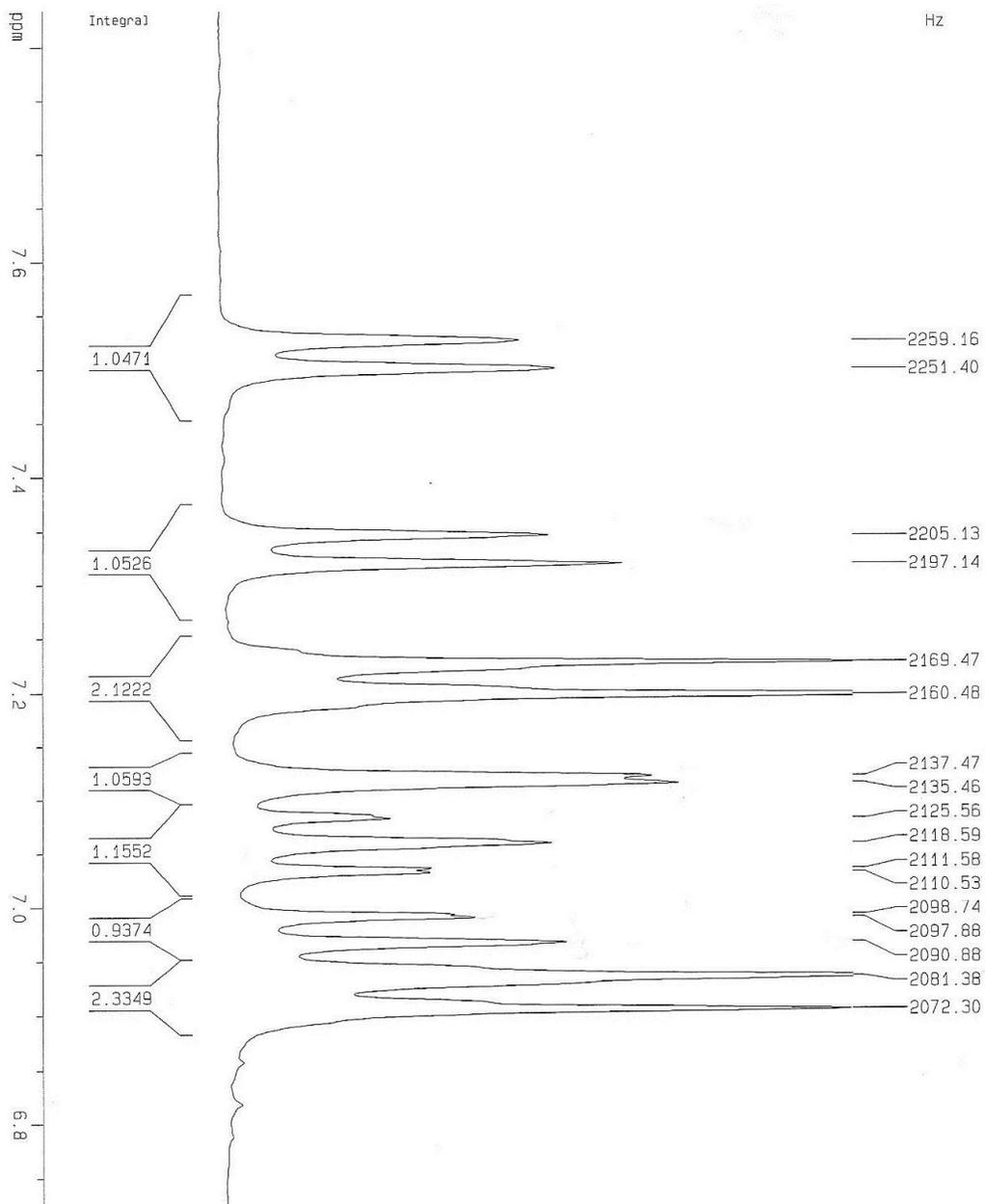
Current Data Parameters
NAME      1H.0809
EXPNO     27
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20090814
Time      16.30
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Multinucl1
PULPROG   zg30
TD         16384
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         2
SWH        5411.255 Hz
FIDRES    0.330277 Hz
AQ         1.5139316 sec
RG         114
DM         92.400 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         24.00 usec
PL1        10.00 dB
SFO1       300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         300.1300000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

1D NMR plot parameters
CX         20.00 cm
CY         0.00 cm
F1P        4.395 ppm
F1         1306.93 Hz
F2P        0.930 ppm
F2         279.11 Hz
PPOKCM    0.17123 ppm/cm
HZCM      51.39123 Hz/cm
    
```



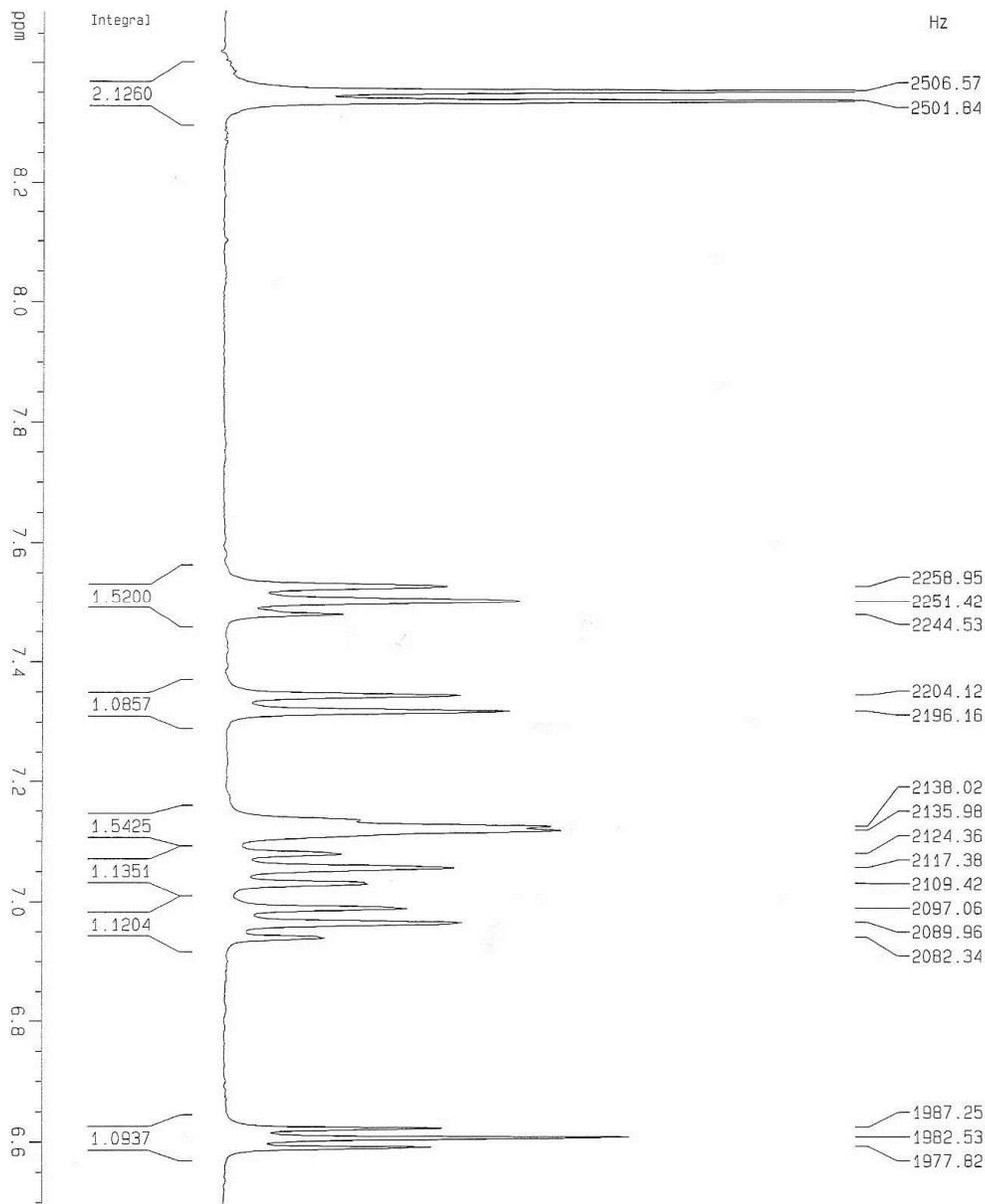
Current Data Parameters  
 NAME 1H.0809  
 EXPNO 27  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20090814  
 Time 16:30  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm MULTINUC1  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 32  
 DS 2  
 SMH 5411.255 Hz  
 FIDRES 0.330277 Hz  
 AQ 1.5139316 sec  
 RG 114  
 DM 92.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 24.00 usec  
 PL1 10.00 dB  
 SFO1 300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 300.1300000 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

10 NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 CY 0.00 cm  
 F1P 7.835 ppm  
 F1 2351.46 Hz  
 F2P 6.725 ppm  
 F2 2018.25 Hz  
 PPKCH 0.05551 ppm/cm  
 HZCM 16.66076 Hz/cm

3-[3-(4-Pirimidin-2-il-1-piperazinil)-propil]-1*H*-Indol (12i).

Current Data Parameters

NAME	1H_0809
EXPNO	81
PROCNO	1

F2 - Acquisition Parameters

Date_	20090831
Time	11.59
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm Multinuc1
PULPROG	zg30
TD	16384
SOLVENT	DMSO
NS	32
DS	2
SWH	5411.255 Hz
FIDRES	0.330277 Hz
AQ	1.5139316 sec
RG	128
DM	92.400 usec
DE	6.00 usec
TE	300.0 K
D1	2.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*

NUC1	<sup>1</sup> H
P1	24.00 usec
PL1	10.00 dB
SFO1	300.1321009 MHz

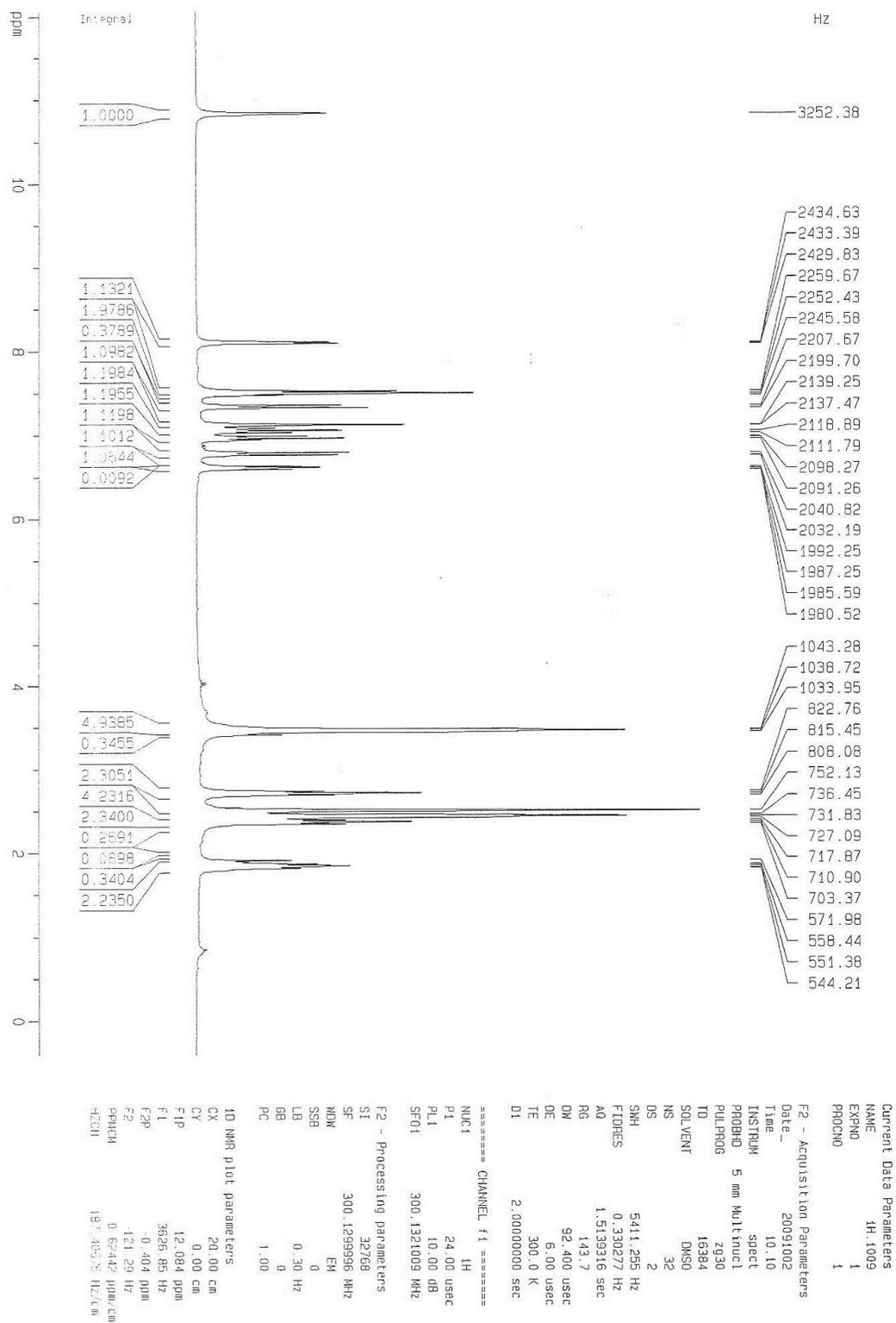
F2 - Processing parameters

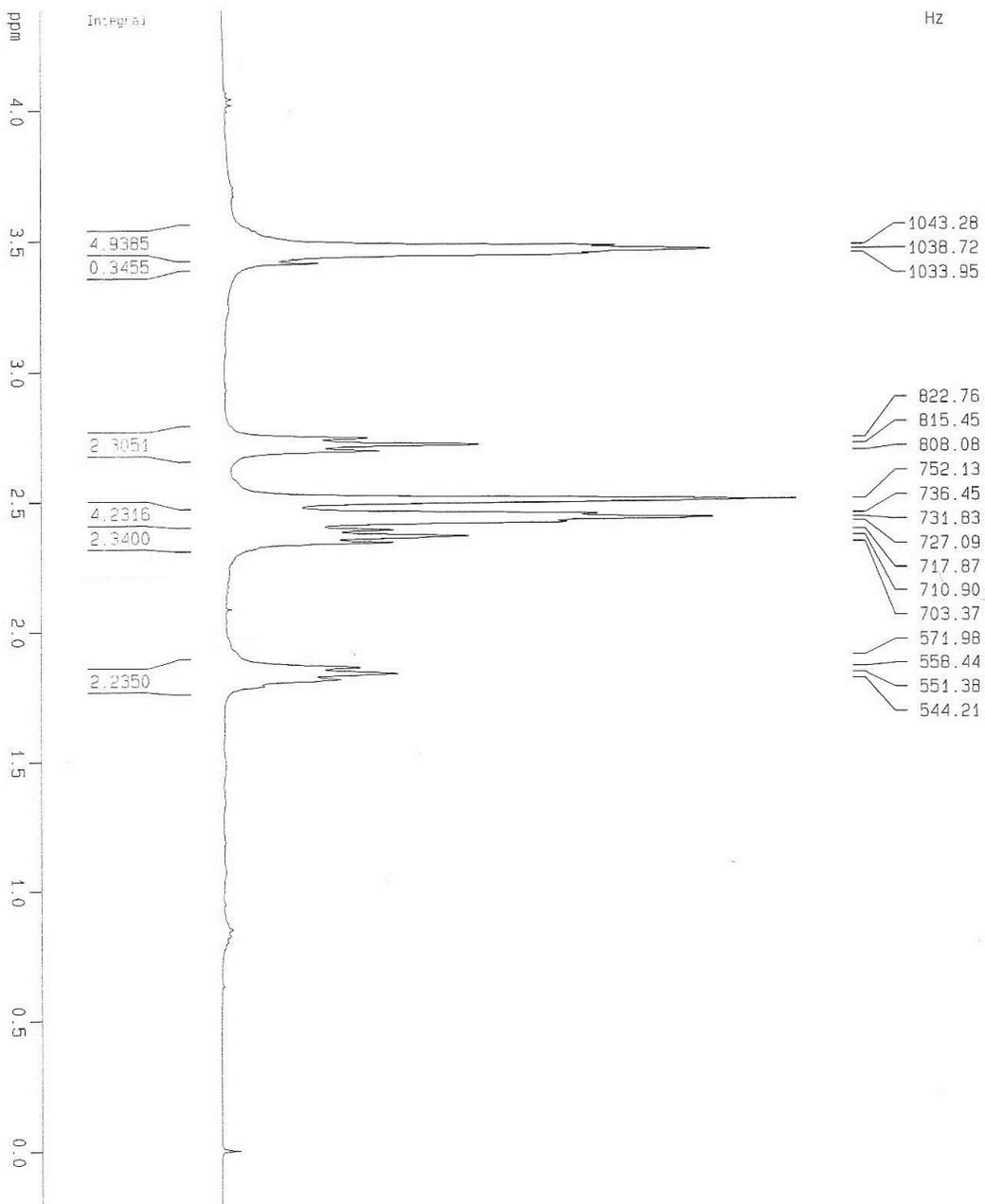
SI	32768
SF	300.1299995 MHz
MDM	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

10 NMR plot parameters:

CX	20.00 cm
CY	0.00 cm
F1P	8.488 ppm
F1	2547.45 Hz
F2P	6.493 ppm
F2	1948.67 Hz
PPMCK	0.059975 ppm/cm
HZCM	29.93903 Hz/cm

## 3-{3-[4-(2-Piridinil)-1-piperazinil]-propil}-1H-Indol (12j).





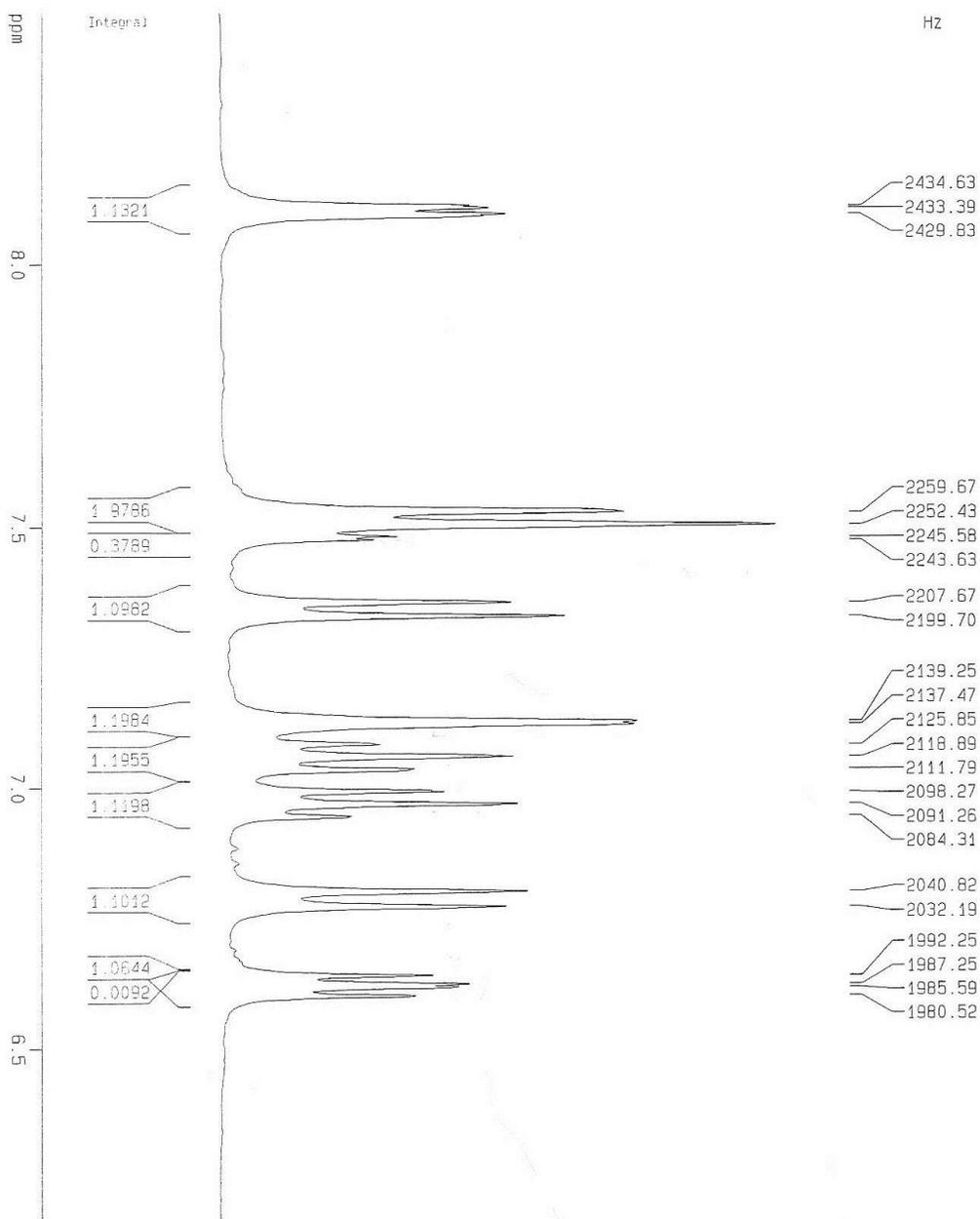
Current Data Parameters  
 NAME 1H\_1009  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20091002  
 Time 10.10  
 INSTRUM spect  
 PROBRD 5 mm Multinucl  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 32  
 DS 2  
 SMH 5411.265 Hz  
 FIDRES 0.330277 Hz  
 AQ 1.5139316 sec  
 RG 143.7  
 DM 92.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 24.00 usec  
 PL1 10.00 dB  
 SFO1 300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 300.1299996 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

10 NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 CY 0.00 cm  
 FIP 4.394 ppm  
 F1 1318.67 Hz  
 F2P -0.207 ppm  
 F2 -61.99 Hz  
 PPRNH 0.23061 ppm/cm  
 F2CM 69.03345 Hz/cm



Current Data Parameters  
 NAME 3H\_1009  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

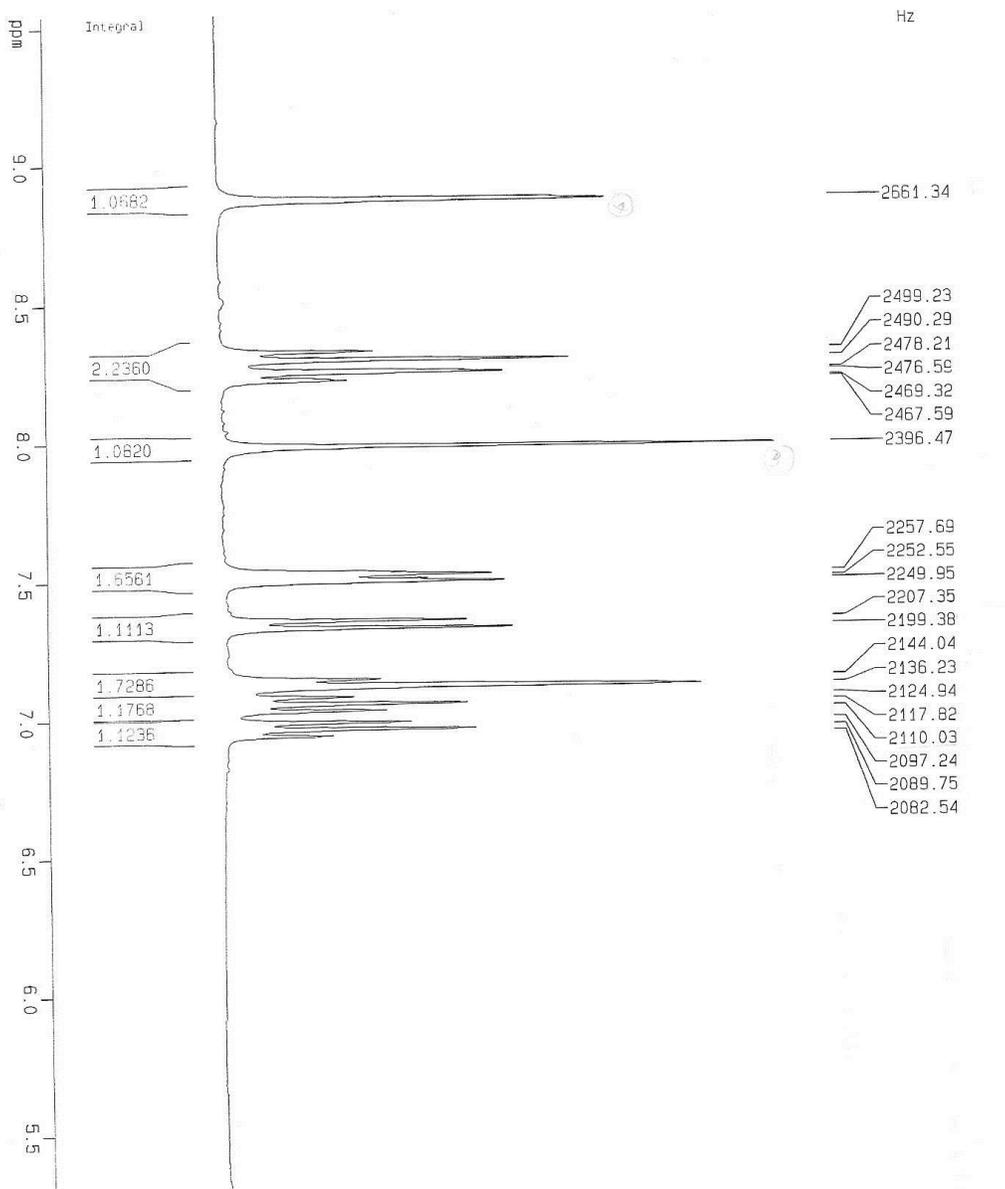
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20091002  
 Time 10.10  
 INSTRUM spect  
 PROBD 5 mm Multinuc1  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 32  
 DS 2  
 SMH 5411.255 Hz  
 FIDRES 0.330277 Hz  
 AQ 1.5139316 sec  
 RG 143.7  
 DW 92.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 24.00 usec  
 PL1 10.00 dB  
 SFO1 300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 300.1299996 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 CY 0.00 cm  
 FIP 8.482 ppm  
 F1 2545.76 Hz  
 F2P 6.175 ppm  
 F2 1853.30 Hz  
 PPRCM 0.11535 ppm/cm  
 HZCM 34.61898 Hz/cm

3-{3-[4-(5-Nitro-benzo[b]tiofen-2-il-carbonil)-1-piperazinil]-propil}-1*H*-Indol. (15).



T10P1PINDOL

Current Data Parameters

NAME IH-1009

EXPNO 2

PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20091002

Time 11.43

INSTRUM spect

PROBHD 5 mm Multinuc1

PULPROG zg30

TD 16384

SOLVENT DMSO

NS 32

DS 2

SWH 5411.255 Hz

FIDRES 0.330277 Hz

AQ 1.5139316 sec

RG 128

DM 92.400 usec

DE 6.00 usec

TE 300.0 K

01 2.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*

NUC1 1H

P1 24.00 usec

PL1 10.00 dB

SFO1 300.1321009 MHz

F2 - Processing parameters

SF 300.1299973 MHz

SI 32768

SD 0

MDM EM

SSB 0

LB 0.30 Hz

GB 0

PC 1.00