



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

**ESTUDIO DE SINTESIS DE ALQUIL Y  
ARILPIPERAZINIL-1H-INDOLES. LIGANDOS  
POTENCIALMENTE AFINES AL RECEPTOR  
SEROTONINÉRGICO 5-HT<sub>1A</sub>.**

**Memoria para optar al Título de Químico Farmacéutico**

**JOSÉ ANTONIO AWAD ONEL**

**DIRECTOR DE MEMORIA**

**DR. HERNÁN PESSOA MAHANA**

**PROFESOR PATROCINANTE**

**DR. HERNÁN PESSOA MAHANA**

**SANTIAGO-CHILE**

**2011**

*A mi familia y a quienes estimo.*

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos por el apoyo incondicional.

A Sandra Rivera, mi polola que ha estado conmigo con cariño y apoyo incondicional en todo momento.

A mis compañeros de la universidad y amigos quienes compartieron conmigo buenos momentos y con los cuales siempre pude contar.

A mis compañeros de Laboratorio de Mecanismos de Reacción con los que pasé muchos buenos momentos, entre ellos Paul Silva (“El Negro”) con quien compartí la mayor parte del tiempo del trabajo de laboratorio, quien me enseñó y apoyó entregándome oportunos consejos siempre con buena disposición. A Christian González (“Gran Jefe”), por los consejos y haber compartido su lugar de trabajo para realizar esta memoria. A Oney Ramírez (“Cooño..!”) por su enseñanza, buena disposición y alegría. Hago extensivo mi agradecimiento a los tesisistas de Pregrado Gonzalo Hasember (“Hamburger”), Nelson Pérez (“Jonelson”) y de postgrado Christopher Cerda (“El Nene”) con quienes compartí agradables momentos.

A mi director de tesis, Profesor Hernán Pessoa M. por todos los consejos, enseñanzas, tiempo y disposición día a día a este trabajo. También por la simpatía y trato personal, por las conversaciones, momentos de alegría y palabras de aliento que me hacen considerarlo y estimarlo como un amigo.

A los profesores correctores, Claudio Saitz y Carlos David Pessoa M. por los consejos y aportes en esta tesis. A los profesores Ramiro Araya, Carolina Julia por su cordialidad y buena disposición.

Se agradece también a PROYECTO FONDECYT 1090169

# TABLA DE CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>II</b>
<b>TABLA DE CONTENIDO</b>	<b>IV</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>VI</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>VII</b>
<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
1.1 Aspectos Generales.	1
1.2 Depresión y Neuroquímica.	2
1.3 Serotonina. Estructura y Distribución.	2
1.4 Receptores Serotonérgicos	4
1.5 Farmacoterapia Antidepresiva	5
1.5.1 Antidepresivos de Primera Generación	5
1.5.2 Antidepresivos de Segunda Generación	6
1.6 Ligandos afines al Receptor 5-HT <sub>1A</sub> .	7
1.7 Importancia del núcleo indólico. Síntesis de Índoles de Interés Farmacológico.	8
1.8 Ejemplos de Compuestos Indólicos con Actividad Serotonérgica	9
<b>2. HIPOTESIS</b>	<b>11</b>
<b>3. MATERIALES Y EQUIPOS.</b>	<b>12</b>
3.1 Materiales.	12
3.2 Equipos.	13
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>14</b>
4.1 OBTENCIÓN DE LA SERIE (I).	14
4.1.1 Obtención de 3-formil-indol (1).	15
4.1.2 Obtención de 3-formil-bencil-indol (2).	18
4.1.3 Obtención de 1-bencil-indol-3-carbinol (3).	18
4.1.4 Obtención de 1-bencil-indol-3-mesilato (4).	19
4.1.5 Reacción de desplazamiento nucleofílico.	20

<b>4.2</b>	<b>Síntesis de la serie (II) de 3-((4-(3-(1H-3-indolil)propil)-1-piperazinil)metil)-1-bencil-1H-indoles.</b>	<b>25</b>
4.2.1	Obtención de 3-(1H-indol-3-il)propil-4-metilbencensulfonato (14).	25
4.2.2	Obtención de 3-(1H-indol-3-il)propil-4-metilbencensulfonato (14).	28
4.2.3	Obtención del 3-(3-(piperazin-1-il)propil)-1H-indol (15).	28
4.2.4	Reacción del indol mesilato (4) con la indolilpiperazina (19) y (15).	29
<b>5.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>31</b>
<b>5.1</b>	<b>SERIE 1. 1-BENCIL-3-[(4-FENIL-1-PIPERAZINIL)METIL]-1H-INDOLES.</b>	<b>31</b>
5.1.1	1(H)-Indol-3-carboxaldehído (1).	31
5.1.2	1-Bencil-1H-3-indol-carboxaldehído. (2).	32
5.1.3	1-Bencil-1H-3-indolil-metanol. (3).	33
5.1.4	1-bencil-1H-(3-indolil)metil-metansulfonato (4)	34
5.1.5	1-Bencil-3-[(4-fenil-1-piperazinil)metil]-1H-Indol. (5)	34
5.1.6	1-Bencil-3-[(4-4-nitrofenil-1-piperazinil)metil]-1H-Indol. (6)	35
5.1.7	1-Bencil-3-[[4-(2-metoxifenil)1-piperazinil]metil]-1H-indol (7)	36
5.1.8	1-Bencil-3-[[4-(3-metoxifenil)1-piperazinil]metil]-1H-indol (8)	37
5.1.9	1-Bencil-3-[[4-(4-fluorofenil)1-piperazinil]metil]-1H-indol (9)	38
5.1.10	1-Bencil-3-[[4-(2-fluorofenil)1-piperazinil]metil]-1H-indol (10)	39
5.1.11	1-Bencil-3-[(4-2-pirimidil-1-piperazinil)metil]-1H-indol.(11)	40
5.1.12	4-(4-((1-bencil-1H-indol-3-il)metil)piperazin-1-il)anilina (12)	41
<b>5.2</b>	<b>SERIE 2. 3-((4-(3-(1H-3-indolil)propil)-1-piperazinil)metil)-1-bencil-1H-indoles .</b>	<b>42</b>
5.2.1	3-(1H-3-Indolil)-1-propanol. (13)	42
5.2.2	3-(3-Indolil)-propil-4-metilbencensulfonato. (14)	42
5.2.3	3-(3-(1-piperazinil)propil)-1H-indol (15)	43
5.2.4	3-((4-(3-(1H-indol-3-il)propil)piperazin-1-il)metil)-1-bencil-1H-indol. (16)	44
5.2.5	3-(5-fluor-3-Indolil)-propanol). (17)	45
5.2.6	3-(5-fluor.3-Indolil)-propil-4-metilbencensulfonato (18)	45
5.2.7	5-fluoro-3-(3-(1-piperazinil)propil)-1H-indol (19)	46
5.2.8	1-bencil-3-((4-(3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil)piperazin-1-il)metil)-1H-indol (20)	47
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES.</b>	<b>48</b>
<b>7.</b>	<b>REFERENCIAS</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXO</b>	<b>53</b>

## RESUMEN

En la presente tesis se expone un estudio sintético orientado a la obtención de dos familias estructuralmente relacionadas al esqueleto de aril(alquil)piperazinil indoles. La familia (I): 1-bencil-3-[(4-aril-1-piperazinil)metil]-1H-indoles, y la familia (II): Derivados substituidos de 3-((4-(3-(1H-3-indolil)propil)-1-piperazinil)metil)-1-bencil-1H-indoles. Su síntesis se basó en las destacadas y potentes acciones farmacológicas descritas en los receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1A</sub>) y dopaminérgicos (D<sub>3</sub>-D<sub>4</sub>) de análogos estructuralmente relacionados a nuestras agrupaciones heterocíclicas.

Las estrategias sintéticas para acceder a la familia (I) se basaron en reacciones llevadas a cabo en el 3-formilindol (**1**) obtenido por el método de Vilsmeier-Haack. Posterior protección del nitrógeno indólico seguido de reducción del grupo aldehído, condujo al 3-indolilmetanol (**3**) que fue finalmente transformado en su mesilderivado (**4**), reaccionando finalmente con arilpiperazinas comerciales para generar los productos de substitución nucleofílica (**5-12**).

Asimismo se exploró la obtención de bis ligandos alquilindólicos (familia II) donde se conectaron dos unidades indólicas por una cadena metilénica de longitud variable. La generación de esta serie se llevo a cabo por reacción de 3-indolil-metilmesilato (**4**) con 3-indolil-propilpiperazina.

# “SYNTHETIC STUDY OF ALKYL AND ARYLPIPERAZINYL-1H-INDOLES WITH POTENTIAL SEROTONÉRGIC 5-HT<sub>1A</sub> RECEPTOR AFFINITY”.

## SUMMARY

In this thesis, a synthetic study of new aryl(alkyl)piperazinyl indoles is described. The 1-Benzyl-3-[(4-aryl-1-piperaziny)methyl]-1H-Indoles (I), and the 3-((4-(3-(1H-3-indolyl)propyl)-1-piperaziny)methyl)-1-Benzyl-1H-Indole family (II). Structurally. The synthetic approach was based on the outstanding and potent pharmacological activities described at 5-HT<sub>1A</sub> serotonergic and D<sub>3</sub>-D<sub>4</sub> dopaminergic receptors in structurally parents compounds.

The synthetic strategy to obtain the target molecules, involved preparation of 3-formyl-indole (**1**) by a Willsmeier-Haack reaction. Subsequent N-protection of the indole ring, followed by aldehyde reduction, provided the 3-indolylmethanol (**3**) which was finally converted in their mesyl derivate (**4**). Finally a nucleophilic displacement between the mesyl compound and commercial arylpiperazines, afforded the expected products (**5-12**).

As a complementary work, new synthetic approaches for the synthesis of alkylindoles as bis ligands (family II) was also performed. The strategy employed, linked the indole moieties by a polymethylenic chain of variable length. This products, were obtained by reaction of the 3-indolyl-methylmesylate (**4**) and 3-indolyl-propylpiperazines.

# 1. INTRODUCCION

## 1.1 Aspectos Generales.

La depresión es una de las enfermedades de mayor prevalencia en nuestra época, siendo el trastorno que genera mayor incapacidad afectando aproximadamente a 121 millones de personas en el mundo<sup>1</sup>. La OMS la define como un desorden mental muy común que se presenta con síntomas como: 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, se la destaca 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>. Estudios realizados por la OMS reportan que dentro de los desórdenes psiquiátricos atendidos por el sistema hospitalario de atención primaria, el diagnóstico de depresión fue el más común, por ejemplo en Seattle, USA presentó una prevalencia del 6.3%; Río de Janeiro 15.8%; Ciudad de México 9,0 %; Ibadán, Nigeria 4.2% y Santiago de Chile 29,5%<sup>2</sup>.

Entre los desórdenes depresivos se incluyen la depresión unipolar (depresión mayor y distimia), y la depresión postparto, entre otras.<sup>3</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>3</sup>

Dentro de los factores de riesgo asociados a esta patología, están los estudios epidemiológicos y de genética molecular. Así es como se ha comprobado que en familias con gemelos monocigotos en los cuales, uno de ellos presenta depresión, el riesgo que el hermano también la desarrolle, oscila entre el 40% al 70% resaltando así el componente genético de la enfermedad.<sup>4</sup> Entre los genes potencialmente sensibles de experimentar desequilibrios, se encuentran aquellos que codifican a las siguientes proteínas: las enzimas monoamino oxidasa (MAO), la tirosina hidroxilasa, la catecol-O-metiltransferasa (COMT), así como enzimas involucradas en la biosíntesis de la serotonina y noradrenalina y otras proteínas como el transportador de serotonina y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)<sup>4</sup>.



## 1.2 Depresión y Neuroquímica.

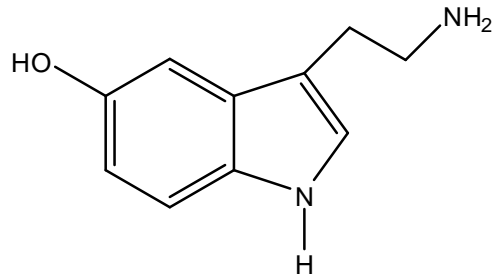
La disminución en la transmisión monoaminérgica en el cerebro fue señalada a mediados de los 70, como la principal causa de esta enfermedad, constituyendo la hipótesis monoaminérgica de la depresión. Se postuló que a nivel central existiría una baja en la concentración o actividad de ciertos neurotransmisores tales como: noradrenalina, serotonina, y dopamina gatillando así esta patología<sup>5</sup>.

Los prodigiosos avances de los últimos años en bioquímica molecular así como en neurofarmacología del sistema nervioso central, permitieron configurar una sólida evidencia que propone al sistema serotoninérgico como el principal responsable de los trastornos ansiosos y depresivos.<sup>6</sup> Hoy se asume que la **serotonina** cumple un papel clave en la expresión de varias de las conductas asociadas con este trastorno, postulándose con certeza que el déficit de la actividad serotoninérgica aumenta la vulnerabilidad en el desarrollo de la depresión mayor. Así, los hallazgos clínicos más consistentes que fundamentaron esta hipótesis son los siguientes:

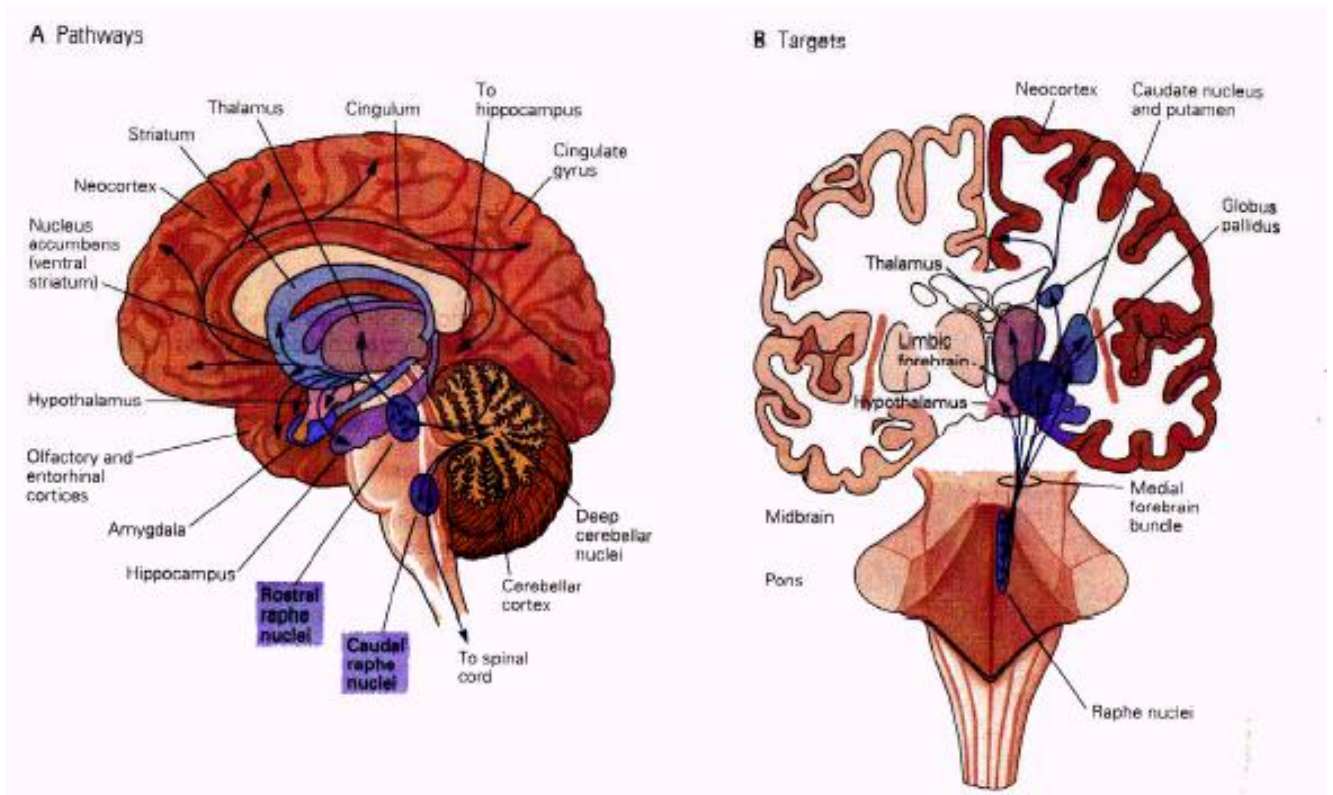
- La depleción del triptófano (aminoácido precursor de la Serotonina), en la dieta y su correlación con una disminución del estado de ánimo.<sup>6</sup>
- Presencia de metabolitos serotoninérgicos (Acido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)) disminuidos en el Líquido Céfalo-Raquídeo (LCR).<sup>6</sup>
- Eficaz respuesta al tratamiento de los Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina como agentes antidepresivos.<sup>6</sup>
- Detección de un bajo número de receptores 5HT<sub>1A</sub> en tejidos del SNC (estudios post-mortem), induciendo a una baja ocupación receptorial y respuesta neuronal.<sup>6</sup>

## 1.3 Serotonina. Estructura y Distribución.

La serotonina conocida como 5-hidroxitriptamina o 5-Hidroxi-3-(2-aminoetil)-(1*H*)-indol (IUPAC) (**Figura 1**), se encuentra fundamentalmente: en el sistema gástrico (células enterocromafines), las plaquetas, y en el Sistema Nervioso Central (principalmente núcleos rafe caudal y rostral) (**Figura 2**).



**Figura 1: Estructura de la Serotonina (5-HT)**



**Figura 2: Distribución de serotonina en SNC, Núcleos de Rafe.**

La conducción serotoninérgica se puede considerar que procede en dos etapas: la etapa pre-sináptica (biosíntesis del neurotransmisor, almacenaje y liberación) y etapa post-sináptica (ocupación del receptor post-sináptico y su remoción del espacio intersináptico y posterior degradación) (**Figura 3**).

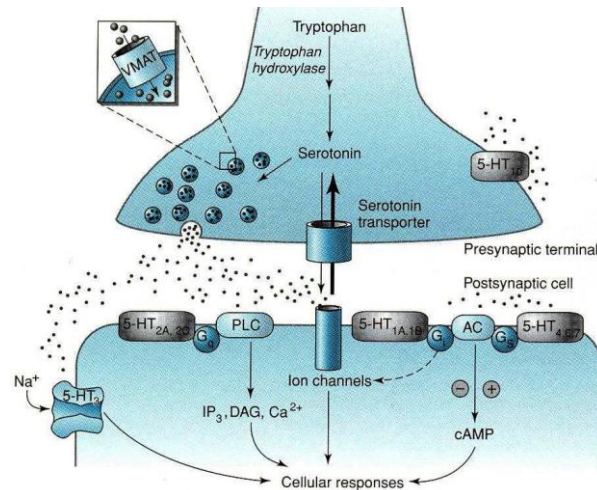


Figura 3: Esquema de las vías de señalización por receptores 5- HT.

### 1.4 Receptores Serotoninérgicos

Actualmente se conocen 7 tipos de receptores de serotonina (5HT<sub>1</sub>-5HT<sub>7</sub>), los que se sub-dividen para dar un total de 15 receptores de 5-HT, prácticamente todos acoplan a las proteínas G heterotriméricas, con la excepción del receptor 5-HT<sub>3</sub> que es un receptor operado por canales de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>.

El receptor 5HT<sub>1A</sub> ha sido lejos, la diana más estudiada en relación a la búsqueda de nuevos fármacos asociados a trastornos como la depresión y ansiedad.<sup>5,7</sup> En el humano, este receptor se encuentra acoplado a proteína G, posee 7 dominios de transmembrana (TM)<sup>8</sup> y está formado por 422 aminoácidos (Figura 4). Se localiza en el cuerpo y dendritas de la neurona del núcleo de rafe (presináptico) y en nervios terminales (postsináptico).<sup>6</sup>

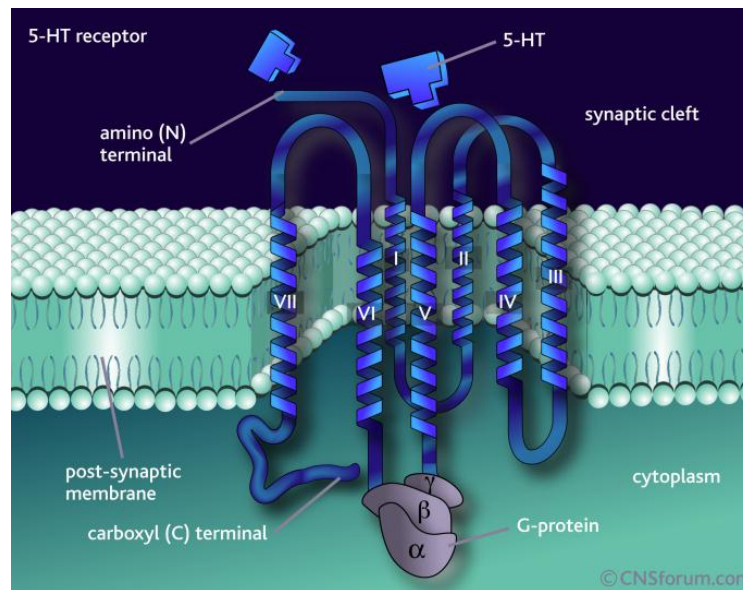


Figura 4. Estructura del receptor 5-HT<sub>1A</sub>

## 1.5 Farmacoterapia Antidepresiva

A mediados del siglo pasado se introdujo el primer fármaco antidepresivo, la iproniazida (**Figura 5**). Esta droga fue utilizada en un primer momento en el tratamiento de la tuberculosis, sin embargo, se observó que mejoraba el estado de ánimo de las personas. Estudios posteriores en pacientes con depresión mayor demostraron su efecto antidepresivo<sup>10</sup>. Simultáneamente se encontró que el antihistamínico tricíclico, Imipramina (Figura 5) también tenía propiedades antidepresivas. Posteriormente se comprobó que estos fármacos incrementaban las concentraciones extracelulares de 5-HT y Noradrenalina, a través del bloqueo de su recaptura en los terminales sinápticos<sup>11</sup>.

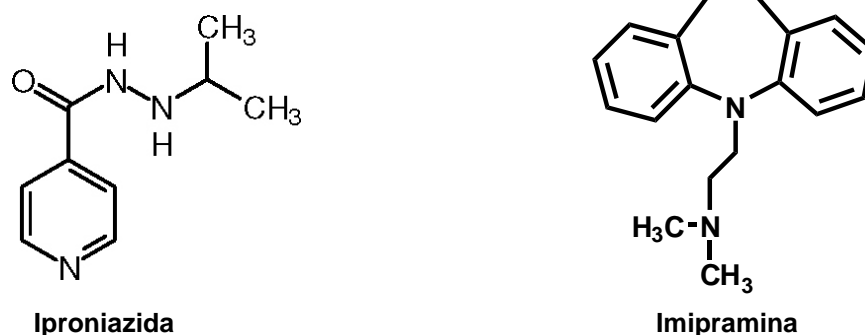


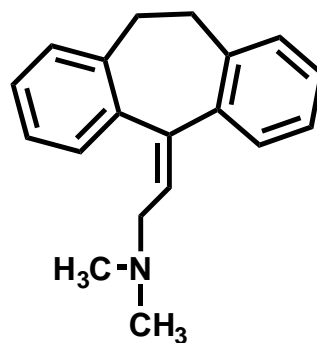
Figura 5. Estructura de Iproniazida e Imipramina.

### 1.5.1 Antidepresivos de Primera Generación

#### 1.5.1.1 Antidepresivos Tricíclicos (ATC)

Estos compuestos tricíclicos, tienen su origen a inicios de la década de los 40 y uno de sus representantes más conocidos es la Amitriptilina (**Figura 6**). Estos fármacos han sido utilizados desde principios de 1960 exhibiendo una buena eficacia en el tratamiento de la depresión mayor.<sup>12</sup> El mecanismo de acción de esta familia se fundamenta en una inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina.<sup>8,12</sup>

Químicamente, los antidepresivos tricíclicos (ATC) poseen una estructura molecular de dos anillos bencénicos fusionados a un anillo azepínico (dibenzoazepinas) o a un anillo de ciclohepteno (dibenzociclohepteno).<sup>12</sup> Estos compuestos han sido relativamente desplazados en la terapia antidepresiva debido a su multiplicidad de efectos laterales, producto de la escasa selectividad receptorial: ocupa además los receptores muscarínicos, histamínicos H1 y adrenérgicos  $\alpha_1$ .

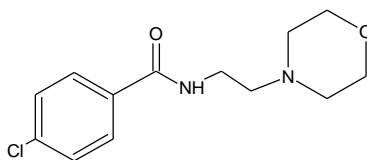


Amitriptilina

Figura 6: Estructura de Amitriptilina.

### 1.5.1.2 Antidepresivos Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs)

Los inhibidores de la MAO, específicamente la MAO-A, (isoforma de la enzima responsable de metabolizar mayoritariamente serotonina, noradrenalina y algunos fármacos), generan un efecto antidepresivo por aumento de la concentración neuronal de catecolaminas tanto a nivel central como periférico. La moclobemida, corresponde a un ejemplo de esta familia. (Figura 6).<sup>8, 12</sup>



Moclobemida

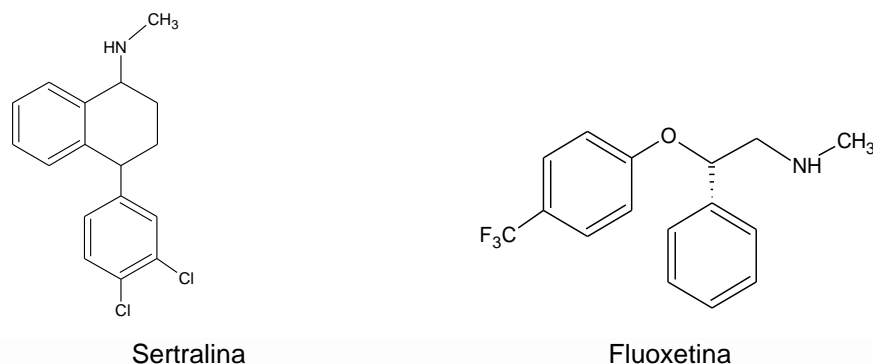
Figura 7: Estructura de Moclobemida

## 1.5.2 Antidepresivos de Segunda Generación

### 1.5.2.1 Antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)

Los ISRS son indudablemente los antidepresivos más seguros y más utilizados del momento actual, ya que carecen de efectos secundarios importantes no deseados en el tratamiento antidepresivo clásico. Esta selectividad por el receptor de transporte de serotonina los ha posicionado como los fármacos antidepresivos de elección a nivel mundial para el tratamiento de cuadros depresivos.

Algunos de los fármacos ISRS utilizados en el tratamiento de la depresión mayor son la sertralina y fluoxetina (**Figura 8**).<sup>13</sup> La ventaja de estos fármacos es que son mucho mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos, permitiendo una mejor calidad de vida. No obstante, exhiben un inicio tardío de su efecto terapéutico (15 días), además de algunos efectos secundarios (disfunción sexual, náuseas, anorexia).

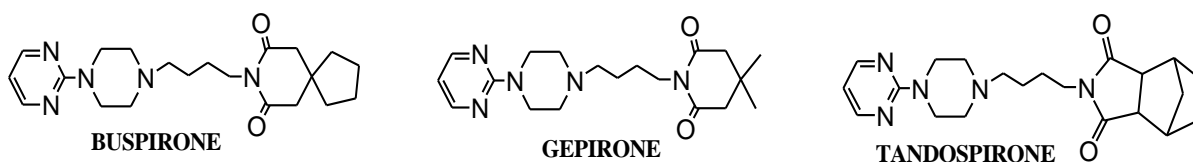


**Figura 8: Estructura de Sertralina y Fluoxetina.**

### 1.6 Ligandos afines al Receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

Son muchas las estructuras 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 de cadena larga (**Figura 9**).<sup>5,9</sup>

En este grupo se hallan la azapironas, de los cuales Bupirone (agonista parcial) es el único aprobado por la FDA, utilizándose como ansiolítico.

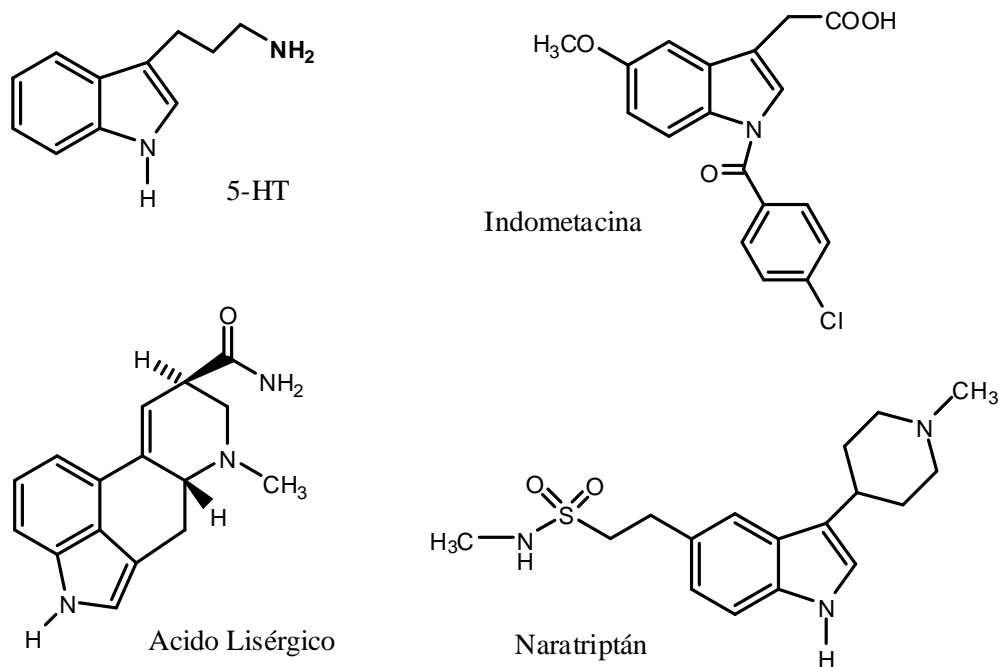


**Figura 9: Arilpiperazinas de cadena larga**

Las mayores desventajas son: cefaleas, náuseas, además de un corto período de eliminación. La Bupirone posee débiles propiedades de antagonista D<sub>2</sub>.

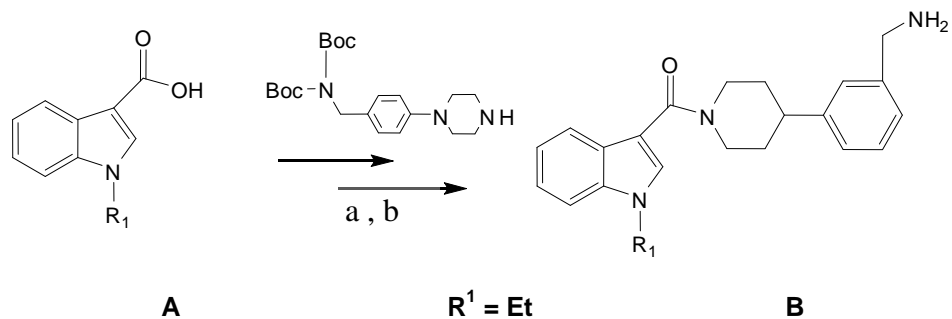
## 1.7 Importancia del núcleo indólico. Síntesis de Índoles de Interés Farmacológico.

La importancia de los indoles es bien reconocida tanto en el ámbito sintético como en el área de la química medicinal, frecuentemente se estudian compuestos que incluyen este anillo base como target farmacofórico en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. El anillo indólico es un elemento estructural de importancia en el neurotransmisor serotonina (de acción central y periférica), la droga indometacina, el ácido lisérgico como droga empleada en desórdenes psiquiátricos y el naratriptán de la familia de los triptanes (anti-jaquecosos). (**Figura 10**).



**Figura 10: Estructuras con núcleo Indólico.**

Resulta interesante de destacar el trabajo de Hopkins y colaboradores quienes utilizando ácido 3-indolilcarboxílico (A), sintetizaron la amida indol (B) a través de una secuencia de dos pasos indicada en el **esquema 1**. El compuesto obtenido demostró poseer efecto inhibitor de la liberación de triptasa en mastocitos, un efecto de interés en la quimioterapia del asma.<sup>14</sup>

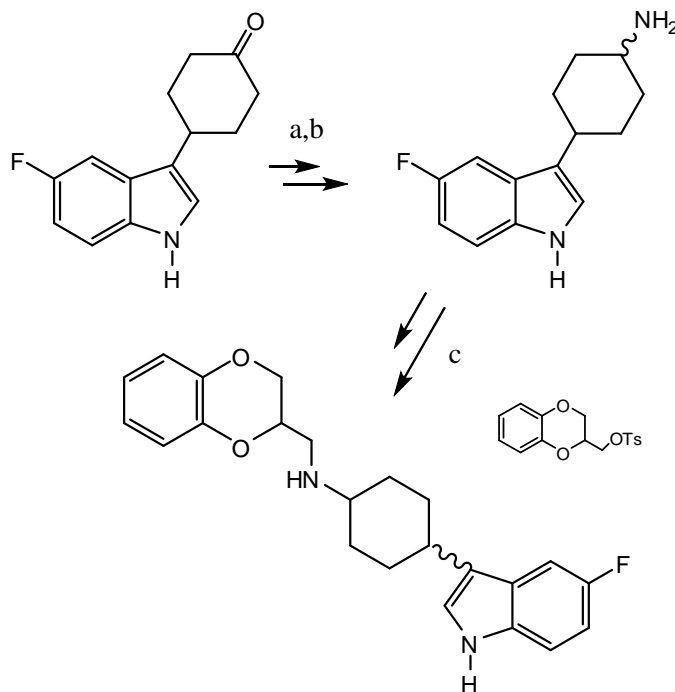


a) O-(1-Benzotriazolil)-N,N,N',N'- tetrametiluronio (TBTU) -DIEA-DMF. b) Trifluoroacético - diclorometano

**Esquema 1: Estructuras sintetizadas por Hopkins y col.**

## 1.8 Ejemplos de Compuestos Indólicos con Actividad Serotoninérgica

En la búsqueda de compuestos indólicos con actividad antidepresiva, Evrard y Mewshaw estudiaron la síntesis y efectos farmacológicos de una familia de derivados de 5-fluoro-alquilociclohexilaminoindolil-benzodioxanos a partir de 4-(5-fluoro-1H-3-indolil) ciclohexanona (**Esquema 2**). Los productos sintetizados exhibieron afinidad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub> y por las proteínas recaptadoras de serotonina.<sup>15</sup>

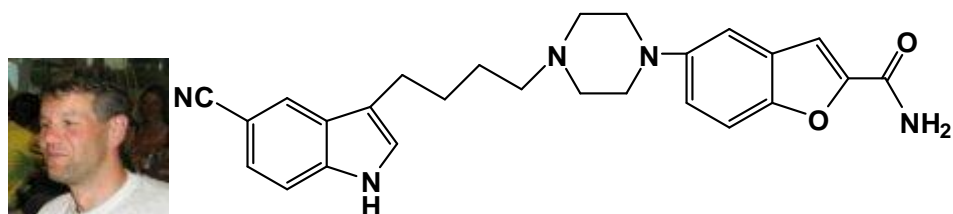


a) BnNH<sub>2</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, HOAc, THF; b) HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, 10% Pd/C, MeOH, reflujo; c) *i*-Pr<sub>2</sub>-EtN, DMSO, 80°C.

**Esquema 2: Estructuras sintetizadas por Evrard y Mewshaw**



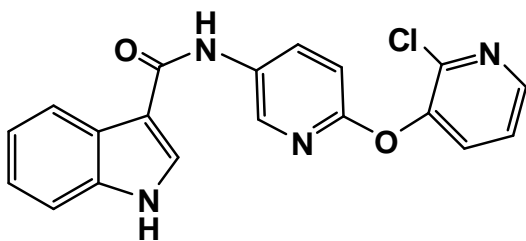
La Vilazodona (**Figura 11**), estructura desarrollada por Timo Heinrich a partir de 3-indolilbutilamina y 2-carboxamido -5-benzofuranilpiperazina y recientemente aprobado por la FDA, (Enero 2011), es un compuesto del tipo bis-ligando, que posee un mecanismo de acción dual: inhibición selectiva de la recaptación de serotonina (ISRS) y agonismo parcial sobre los receptores de serotonina ( $5\text{-HT}_{1A}$ ).<sup>16, 17</sup>, presentando la gran ventaja de carecer de efectos relacionados a disfunción sexual. Se espera ventas en el mercado farmacéutico por una cifra cercana a los 2 billones de dólares.



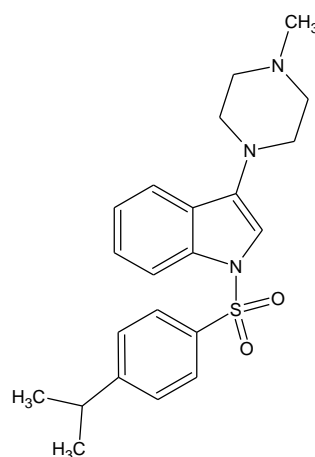
**Figura 11: Estructura Vilazodona**

Por su parte, Seong y colaboradores, sintetizaron una familia de 1H-indol-3-carboxamidas (**Figura 12**), las cuales exhibieron interesantes afinidades en el receptor  $5\text{-HT}_{2C}$ , vinculado a distintos trastornos del estado de ánimo, ansiedad, alimentación y desordenes psiquiátricos.<sup>18</sup>

Finalmente Nirogi y colaboradores, sintetizaron una serie de Indol-3-piperazinil derivados (**Figura 13**) con actividad antagonista sobre el receptor  $5\text{-HT}_6$ , receptor asociado al aprendizaje y memoria. El bloqueo de este receptor mejoraría los procesos cognitivos y tendría utilidad terapéutica en trastornos como la esquizofrenia, déficit atencional, obesidad y trastornos de alimentación.<sup>19</sup>



**Figura 12**



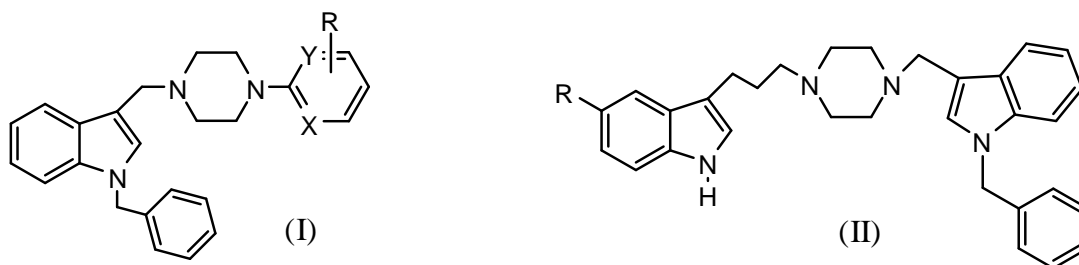
**Figura 13**

## 2. HIPOTESIS

Una serie de arilpiperazinilmetil índoles (I) y bis -indolilpropilmetilpiperazinas pueden obtenerse por estrategia que consideren reacciones de sustitución nucleofílica de arilpiperazinas sobre sistemas indólicos adecuadamente funcionalizados que porten grupos mesilatos.

Estas estrategias que involucran la obtención de ligandos heterodiméricos, se espera que aumenten la potencia y selectividad de su acción en relación a su monómero en futuros ensayos farmacológicos.

**Objetivo General** : La presente tesis expone los resultados de un estudio sintético enfocado a la obtención de dos familias de ligandos con potencial efecto serotoninérgico : Arilpiperazinilmetilíndoles (I) y bis-indolilalquilpiperazinas.(II).



**Objetivo Específico:** Se sintetizarán los siguientes compuestos con el propósito de ser evaluados en receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

### Familia (I):

- I) 1- Bencil-3-(4-fenil-1-piperazinilmetil)-1H-indol (5).
- II) 1- Bencil-3-(4-(4-nitrofenil)-1-piperazinilmetil)-1H-indol (6).
- III) 1- Bencil-3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinilmetil)-1H-indol (7).
- IV) 1- Bencil-3-(4-(3-metoxifenil)-1-piperazinilmetil)-1H-indol (8).
- V) 1- Bencil-3-(4-(2-fluorofenil)-1-piperazinilmetil)-1H-indol (9).
- VI) 1- Bencil-3-(4-(4-fluorofenil)-1-piperazinilmetil)-1H-indol (10).
- VII) 1- Bencil-3-(4-(2-pirimidinil)-1-piperazinilmetil)-1H-indol (11).
- VIII) 1- Bencil-3-(4-(4-aminofenil)-1-piperazinilmetil)-1H-indol (12).

### Familia (II)

- I) 3-((4-(3-(1H-3-indolil)propil)-1-piperazinil)metil)-1-Bencil-1H-Indol (16)
- II) 1-Bencil-3-((4-(3-(5-fluor-1H-3-indolil)propil)-1-piperazinil)metil)- 1H-Indol (20)

### 3. MATERIALES Y EQUIPOS.

#### 3.1 Materiales.

##### Solventes.

Los solventes utilizados fueron adquiridos a Sigma-Aldrich y Merck en grado (p.a.) (acetonitrilo, acetato de etilo, metanol, etanol, dimetilformamida, acetona, tetrahidrofurano, hexano, trietilamina, diclorometano, éter etílico) y de grado técnico, purificados por destilación y posterior secado con sulfato de sodio anhidro (diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, etanol, acetona).

##### 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, mayor a 99%, p. síntesis)
- Cloruro de mesilo (Merck , mayor a 99%, para síntesis)
- Trietilamina (Merck, mayor a 99%, p. síntesis)
- Bromuro de bencilo (Aldrich, 98%)
- Borohidruro de sodio (Aldrich, 100%)
- Piperazina (Merck p.a. mayor a 99%)
- 4-Fluor-fenilhidracina Clorhidrato (Merck, p.a.)
- 1-(2-Piridil) piperazina (98%, Aldrich)
- 4-(Fluorfenil) piperazina diclorhidrato (95%, Aldrich)
- 2-(Fluorfenil) piperazina diclorhidrato (95%, Aldrich)
- 2-(Metoxifenil) piperazina diclorhidrato (95%, Aldrich)
- (4-Nitrofenil) piperazina (97%, Aldrich)
- 3-(Metoxifenil) piperazina diclorhidrato (95%, Aldrich)
- Ácido Acético glacial (Merck)
- Hierro en polvo 100%
- Hidruro de sodio (Aldrich, 60% en parafina)
- Fósforo oxiclорuro (Merck 99%)

### 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 Microanálisis elementales fueron realizados en un analizador Fisons EA 1108.

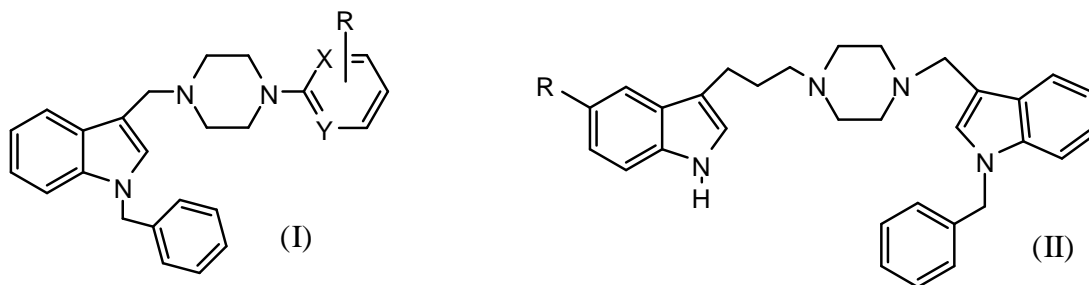
Los análisis de espectrometría de masa fueron realizados con un espectrómetro de masas Modelo MAT 95XP, Thermo Finnigan. Analizador de doble enfoque, sector magnético y eléctrico.

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

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.

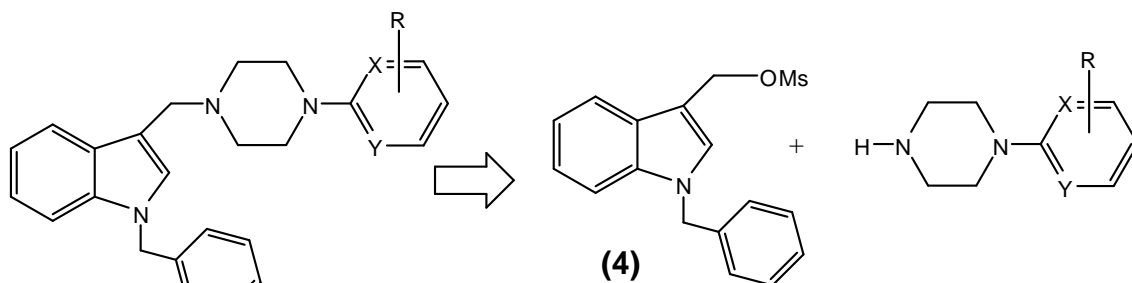
## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En relación a los antecedentes expuestos en la introducción, nos pareció de interés abordar el estudio de dos nueva series de derivados indólicos con potencial afinidad en receptores de 5-HT. En tal sentido nos abocaremos a la obtención de la serie de 1-bencil-3-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1H-indol (**5-12**) (**Familia I**) y la de 3-((4-(3-(1H-indol-3-il)propil)piperazin-1-il)metil)-1-bencil-1H-indol (**15-16**) (**Familia II**).



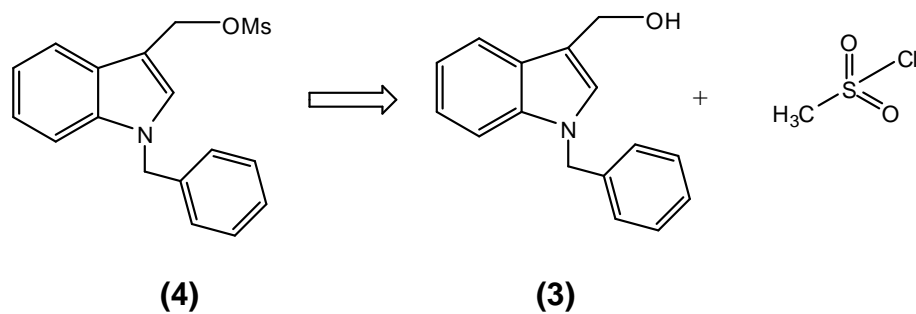
### 4.1 OBTENCIÓN DE LA SERIE (I).

La obtención de esta serie, se basó en las desconexiones retro sintéticas siguientes (**Esquema 3**):



I : X,Y = CH, R= H, 2-F,4-F, 4-NO<sub>2</sub>, 2-OMe, 3-OMe, 4-NH<sub>2</sub>; X,Y = N, R=H.

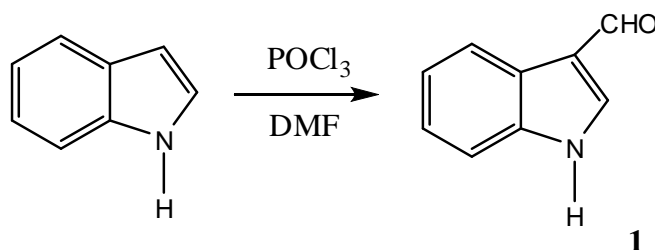
**Esquema 3**



**Esquema 4**

#### 4.1.1 Obtención de 3-formil-indol (1).

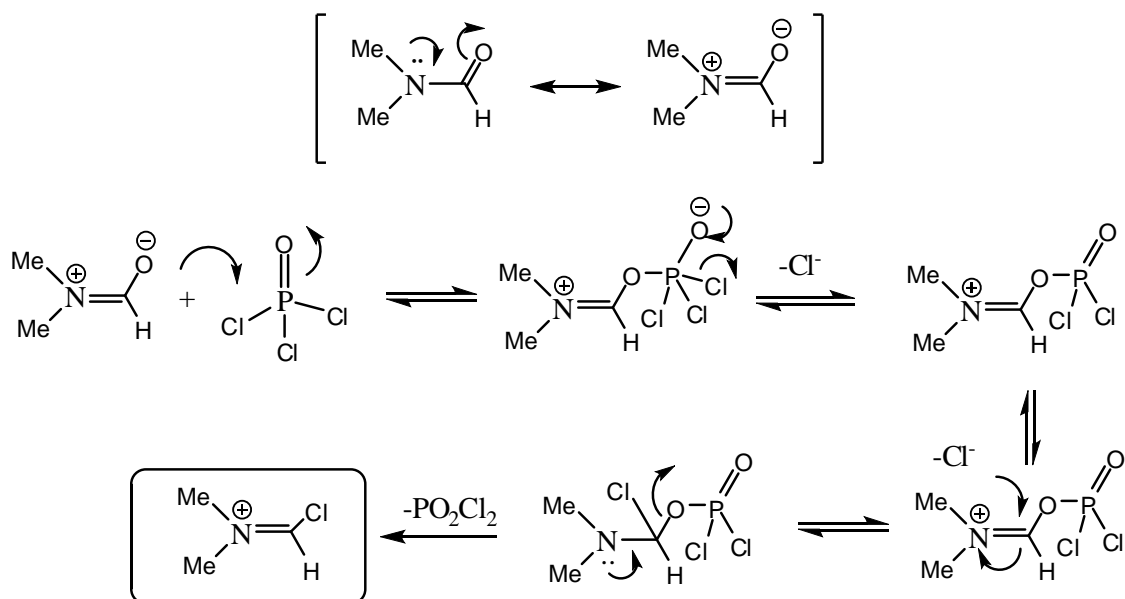
Según la desconexión retro sintética propuesta, es posible acceder a las moléculas objetivo utilizando 3-indolil-metanol (3) (**Esquema 4**), compuesto obtenido del correspondiente derivado indolaldehído (1). En tal sentido, nuestro sustrato de partida fue el 1-H-indol comercial que por reacción con oxiclورو de fósforo, en dimetilformamida (DMF) bajo condiciones de Vilsmeier-Haack, generó el 3-formil-1H-indol (1) en un 88 % de rendimiento (**Esquema 5**).<sup>20</sup>



Esquema 5

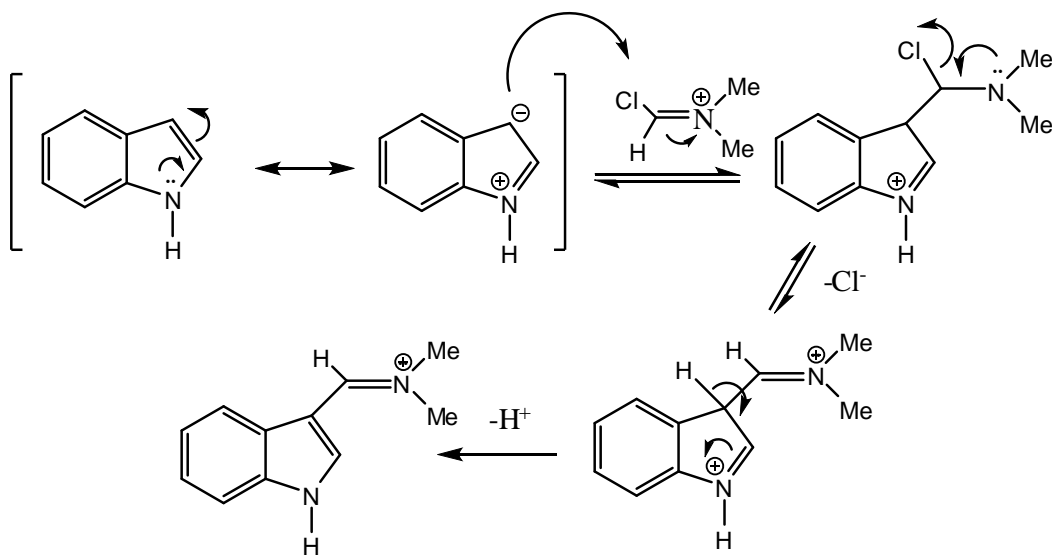
El producto obtenido, exhibió en espectroscopia IR, una banda característica a  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1634(C=O) por su parte en <sup>1</sup>H- RMN se destacó un singlete a  $\delta$ : 9,9 ppm asignable al grupo aldehído, asimismo se destaca una señal en <sup>13</sup>C-RMN a 184,9 ppm. Conocido es que los índoles presentan su máxima reactividad en la posición C-3, en relación a este comportamiento, a continuación se expone el probable mecanismo de obtención del compuesto (1) a través de la reacción de Vilsmeier-Haack. Esta reacción se basa en una sustitución aromática electrofílica (S.A.E) de un electrófilo (cloroiminio) sobre un areno activado para generar una alfa-cloroamina que es finalmente hidrolizada, y que consta de las etapas siguientes.

## ETAPA 1.- Generación del Electrífido de Vilsmeier.



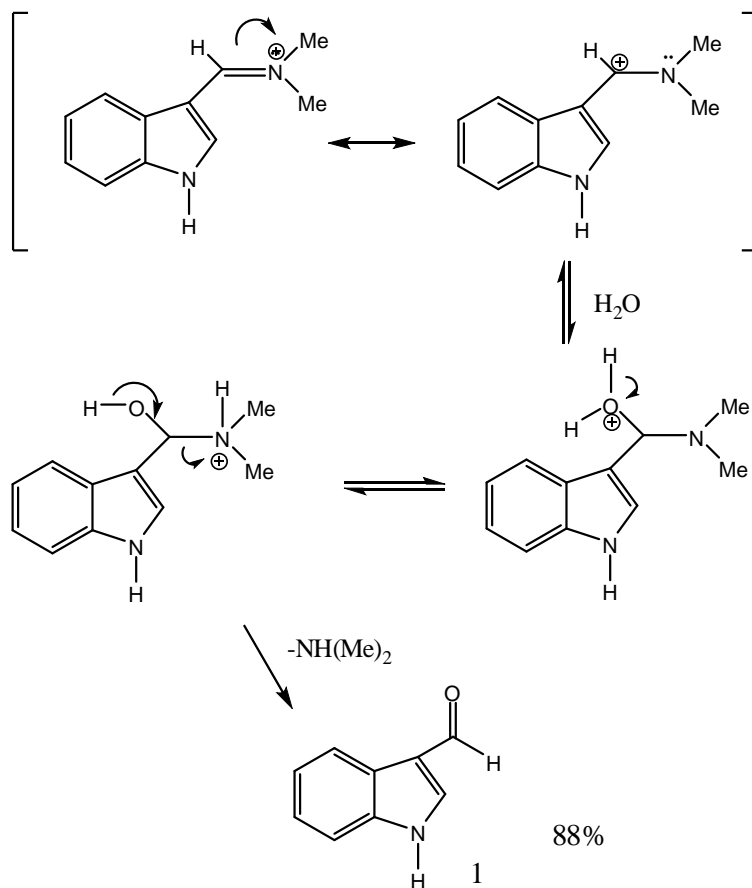
## ETAPA 2.- Sustitución Aromática Electrofílica.

Una vez generado el electrífido de Vilsmeier, este se adiciona sobre el indol, tomando lugar una sustitución aromática electrofílica en la posición C-3 del heterociclo por el agente electrofílico cloroiminio, generado en la reacción. Como se sabe, mecanísticamente en las S.A.E. (sustituciones aromáticas electrofílicas) el complejo  $\sigma$  generado como intermediario, frecuentemente se rearomatiza al compuesto final en una etapa irreversible, con pérdida global de HCl.



### ETAPA 3. Hidrólisis del intermediario 3-dimetil iminio indol

Finalmente el indol sustituido en esta etapa, es vertido sobre una mezcla agua-hielo tomando lugar la hidrólisis del catión iminio al correspondiente grupo aldehído.

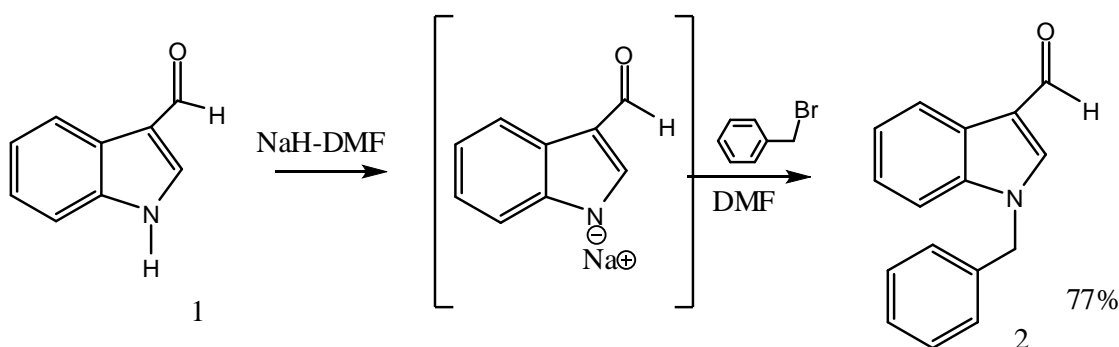




Como se destacó en la desconexión retrosintética, se decidió trabajar con el nitrógeno indólico protegido como su N-bencil derivado, para evitar reacciones laterales.

#### 4.1.2 Obtención de 3-formil-bencil-indol (2).

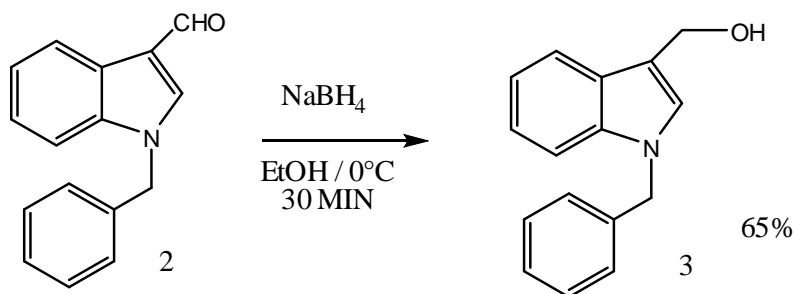
La segunda etapa consistió en efectuar una reacción de protección del nitrógeno indólico de (2), con bromuro de bencilo en medio básico con el propósito de evitar reacciones laterales en las próximas reacciones. En una solución de DMF secada con tamiz molecular se disolvió 3-formil-indol y se le adicionó una solución de NaH (en parafina 60%) en DMF agitándose en un baño de agua hielo.



El producto obtenido sólido de color rosado, presentó en IR ausencia de la banda a  $\nu$ : 3168 (N-H), confirmando su formación. En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se aprecia desaparición de la señal singlete ancho a  $\delta$ : 12,1 (s, 1H, NH) y la aparición concomitante de señales correspondientes al grupo bencilo a  $\delta$ : 5,32 singlete (grupo metileno) y señales aromáticas correspondientes al anillo de fenilo.

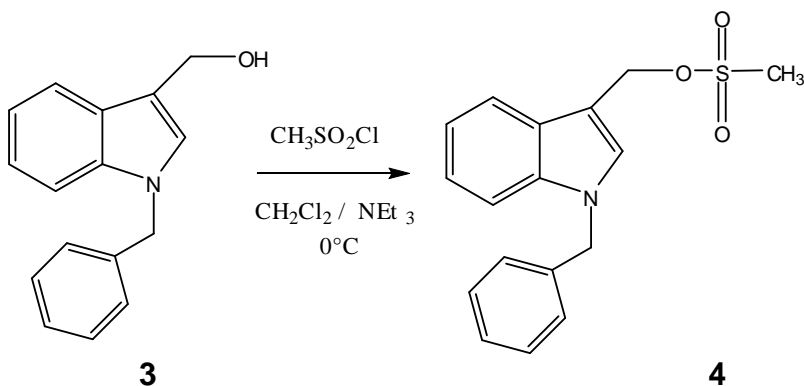
#### 4.1.3 Obtención de 1-bencil-indol-3-carbinol (3).

Prosiguiendo con la estrategia planteada, continúa la secuencia efectuando ensayos para la reducción de la función carbonílica. Después de estudiar el reductor y el medio de solvente ideal, se llegó a la conclusión que utilizando  $\text{NaBH}_4$  en EtOH se obtenían los mejores resultados.



Espectroscópicamente, al IR se destaca una banda a 3386 (O-H), y la correspondiente desaparición de la señal carbonílica, 1661(C=O). En el espectro  $^1\text{H-RMN}$ , se aprecia la ausencia de la señal singlete a  $\delta$  : 9,97 ppm (s,1H,CHO), y la existencia de una señal singlete a  $\delta$ : 4,65 ppm (s, 2H,  $\text{CH}_2$  puente metileno) y a  $\delta$  : 4,83 (m, 1H, OH).

#### 4.1.4 Obtención de 1-bencil-indol-3-mesilato (4).



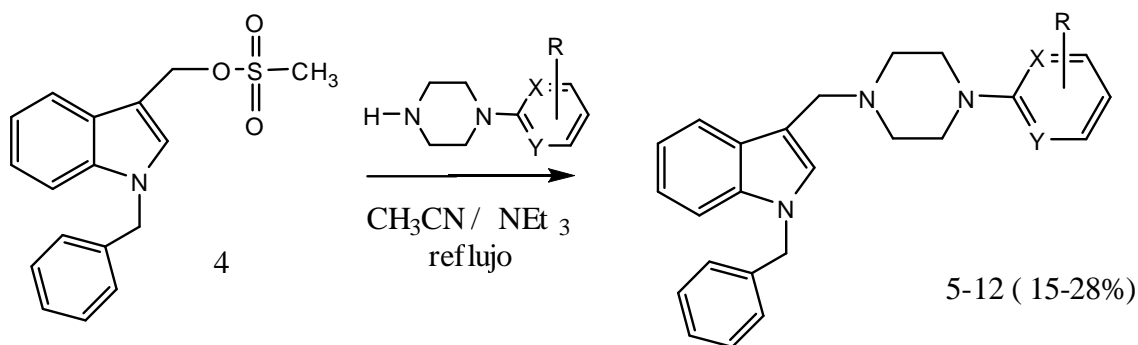
Una vez obtenido el alcohol (**3**), se procede a transformarlo en su metilsulfonil derivado (**4**), por tal motivo, se hizo reaccionar con cloruro de mesilo, en presencia de trietilamina. El nuevo producto formado, detectado por cromatografía en capa fina como una mancha menos polar, se hizo reaccionar inmediatamente ya que su purificación conduce a una desnaturalización del producto. No obstante al efectuar un espectro de  $^1\text{H-RMN}$  al crudo inmediato de mesilación, se observa la presencia de una mezcla de productos, destacándose la señal a  $\delta$ : 2.78 ppm, asignable al grupo  $\text{CH}_3$  del éster mesílico y una señal singlete a  $\delta$ : 5,21 ppm asignable al grupo  $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_3$  que confirman la formación del producto. Con estos antecedentes decidimos efectuar sustitución nucleofílica, como se detalla a continuación.

#### 4.1.5 Reacción de desplazamiento nucleofílico.

Se inició este estudio de sustitución ensayando primeramente las siguientes condiciones:

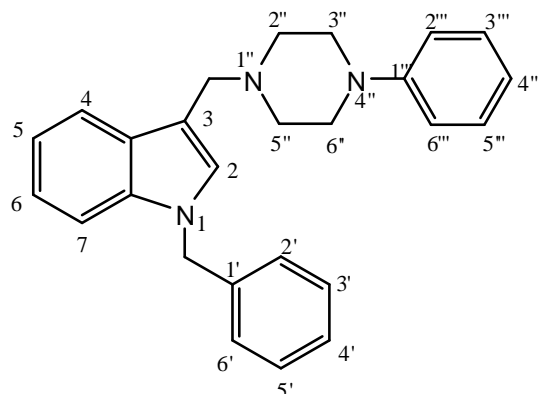
- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; a  $t^\circ$  ambiente y reflujo, comprobándose prácticamente nula formación de producto.
- DMSO / Microondas 5 min.  $\text{NEt}_3$  : NHR(Sin reacción).
- $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$  /  $\text{NEt}_3$  : Genera producto de monosustitución al solvente, obteniéndose N- (2-cloroetil-fenilpiperazina).

Estos resultados, nos llevaron a continuar ensayando diferentes modalidades de solvente y base. En esa instancia constatamos que utilizando acetonitrilo y trietilamina, la reacción procedía, obteniéndose los productos de sustitución **5-12**.



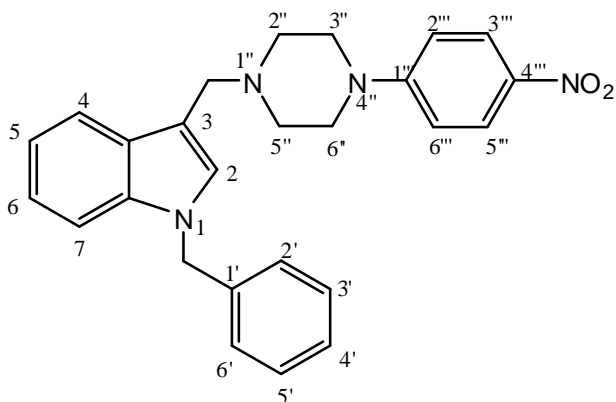
En el análisis general la dificultad que presentó esta reacción fue primeramente asignada a la elección de un solvente o base no adecuada para la sustitución. Al encontrar que la reacción procedía en las condiciones descritas pero con rendimientos discretos, variando poco de un producto a otro, pensamos que la concentración de mesilato en la mezcla cruda era baja.

#### 4.1.5.1 Obtención de 1-Bencil-3-[(4-fenil-1-piperazinil)metil]-1H-Indol (5).



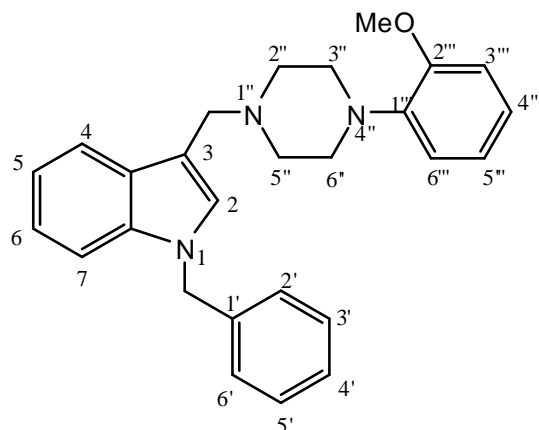
El producto se obtuvo por reacción a reflujo por 24h, del mesilato (**4**) con la 1-fenilpiperazina. Aunque la reacción no se completó, el producto obtenido, de color beige tuvo un rendimiento de 15%. En  $^1\text{H-RMN}$  se destaca fundamentalmente el desplazamiento químico a campo alto experimentado por la señal metileno del mesilato de partida (**4**) de  $\delta$ : 5,21 ppm a  $\delta$ : 3,79 ppm. Asimismo desaparece la señal singlete a  $\delta$ : 2,78 ppm, lo que resulta indicativo de la formación de producto.

#### 4.1.5.2 Obtención de 1-Bencil-3-[(4-4-nitrofenil-1-piperazinil)metil]-1H-Indol (6).



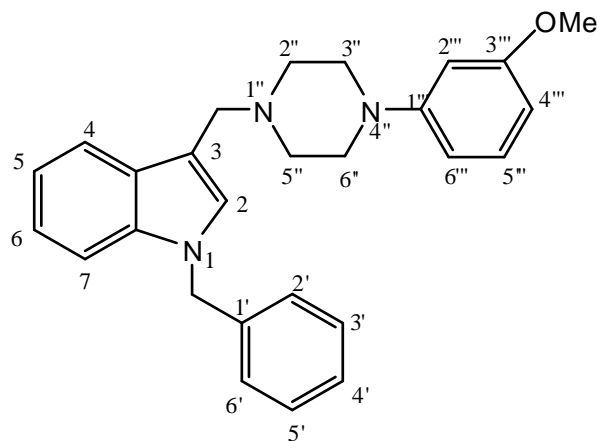
El producto se obtuvo por reacción a reflujo por 24h, del mesilato (**4**) con la 4-nitro-fenilpiperazina. Las señales más importantes en  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  : 3,78 (s, 2H, Indol- $\text{CH}_2$ -Pip) y  $\delta$ : 5,29 (s, 2H, Indol- $\text{CH}_2$ -Fenil), asimismo se observa a  $\delta$  : 6,77 (d,2H, Ar- $\text{NO}_2$ , 2'''-H y 6'''-H, J= 9,5Hz), y  $\delta$ : 8,09 (d,2H,Ar- $\text{NO}_2$ , 3'''-H y 5'''-H, J= 9,5Hz), un sistema de espines probablemente AX.

#### 4.1.5.3 Obtención de 1-bencil-3-[[4-(2-metoxifenil)1-piperazinil]metil]-1H-indol (7).



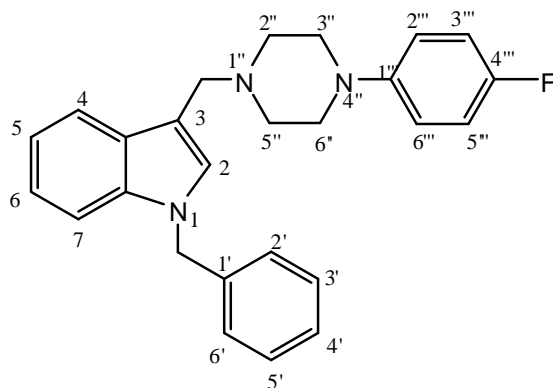
El producto se obtuvo por reacción a reflujo por 24h, del mesilato (**4**) con la 2-metoxi-fenilpiperazina. Las señales más importantes en  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  : 3,79(s, 2H, Indol- $\text{CH}_2\text{-Pip}$ ), destacándose el desplazamiento a campo alto debido al apantallamiento producto del cambio de heteroátomo (oxígeno por nitrógeno). Asimismo se aprecia una señal singlete a  $\delta$  : 3,81 ppm asignable al éter metilarílico (Ar-OMe).

#### 4.1.5.4 Obtención de 1-Bencil-3-[[4-(3-metoxifenil)1-piperazinil]metil]-1H-indol (8).



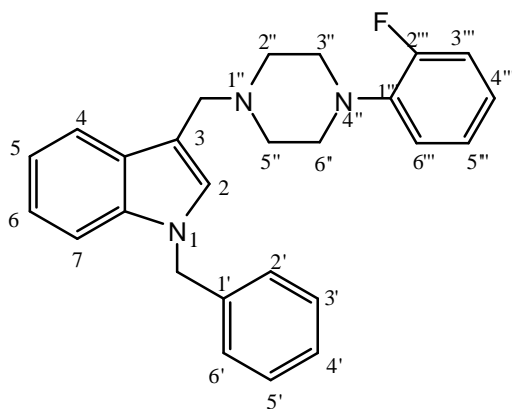
Compuesto obtenido por reacción a reflujo por 24h, del mesilato (**4**) con la 3-metoxi-fenilpiperazina. Las señales más destacadas en  $^1\text{H-RMN}$  son :  $\delta$  : 3,76 (s, 3H, ArOMe), asignable al grupo metilo, además las señales esperadas a  $\delta$  : 3,78(s, 2H, Indol- $\text{CH}_2\text{-Pip}$ ), y 5,29(s, 2H, Indol- $\text{CH}_2\text{-Fenil}$ ) y un conjunto de señales aromáticas que ratifican la obtención del producto.

#### 4.1.5.5 Obtención de 1-Bencil-3-[[4-(4-fluorofenil)1-piperazinil]metil]-1H-indol (9).



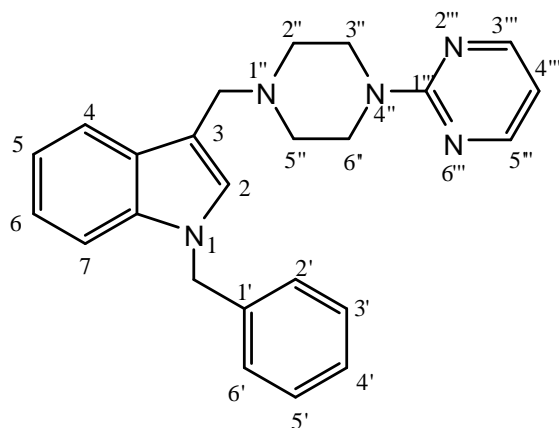
Las señales aromáticas, dan cuenta de una elevada multiplicidad debido al patrón de acoplamiento del átomo de F, así por tanto se destaca una zona amplia a  $\delta$  : 6,86-7,48 (m, 13H, 2-H, 5-H, 6-H, 7-H, 5H – Bencilo, 2'''-H, 3'''-H -, 5'''-H, 6'''-H), que da cuenta prácticamente de todos los hidrógenos de la estructura. Por otra parte en  $^{13}\text{C}$ -RMN se destaca la señal de acoplamiento a  $\delta$ : 157,0 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 239$  Hz) con su elevada constante de acoplamiento .

#### 4.1.5.6 Obtención de 1-Bencil-3-[[4-(2-fluorofenil)1-piperazinil]metil]-1H-indol (10).



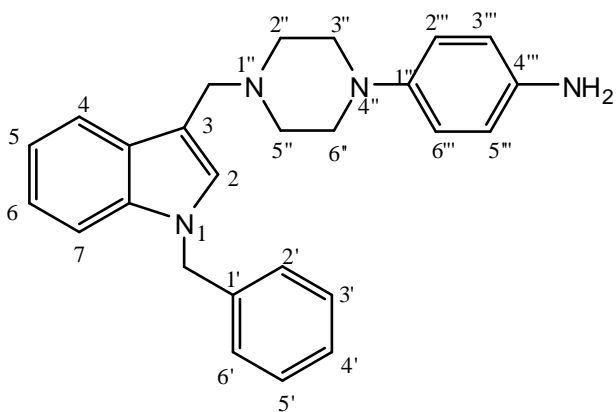
El producto se obtuvo por reacción a reflujo por 24h, del mesilato 4 con la 2-fluorofenilpiperazina. Las señales más importantes en  $^1\text{H}$ -RMN son  $\delta$  : 3.80 (s, 2H, Indol- $\text{CH}_2$ -Pip),  $\delta$  : 5,29 (s, 2H, Indol- $\text{CH}_2$ -Fenil),  $\delta$  : 6,82-7,30 (m, 13H, 2-H, 5-H, 6-H, 7-H, 5H – Bencilo, 3'''-H -6'''-H). Por otra parte se destacan las constantes de acoplamiento del C-F 155,7 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 245,9$  Hz).

#### 4.1.5.7 Obtención de 1-Bencil-3-[(4-2-pirimidil-1-piperazinil)metil]-1*H*-indol (11).



Este compuesto, presenta en  $^1\text{H-RMN}$  el característico patrón del anillo pirimidínico  $\delta$ : 6,44 ppm (t,1H, 4'''-H Pir,  $J=4,7$  Hz), y  $\delta$ : 8.28 (d,2H, 3'''-H y 5'''-H,  $J= 4,7$  Hz), se aprecia también las señales del anillo piperazínico a  $\delta$ : 3,83 (t, 4H, 3''-H y 5''-H Pip,  $J= 5,0$  Hz). En  $^{13}\text{C-RMN}$ , se destacan las señales a  $\delta$ : 157.6 ppm para los carbonos pirimidínicos de C-3''' y C-5''' y la señal a  $\delta$ : 161,6 para el C'''- 1.

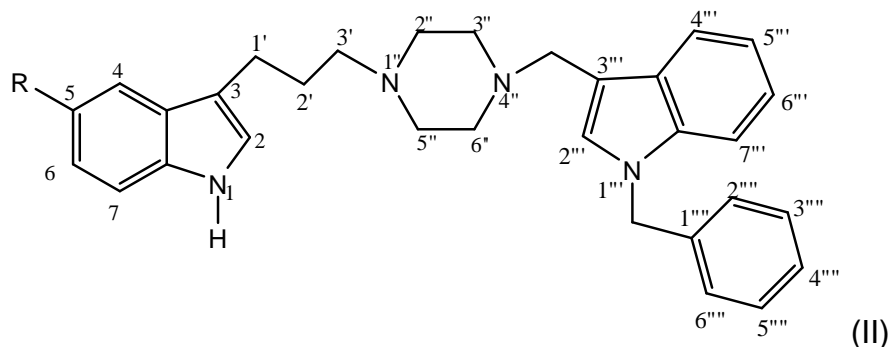
#### 4.1.5.8 Obtención de 4-(4-((1-bencil-1*H*-indol-3-il)metil)piperazin-1-il)anilina (12).



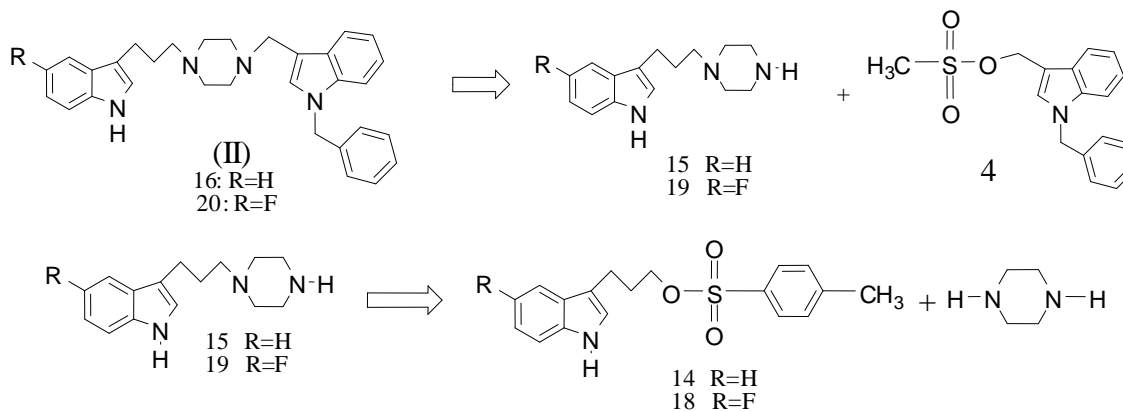
Este derivado reducido, exhibe en IR: una banda a 3400 para la vibración de tensión del grupo amino. En  $^1\text{H-RMN}$  se aprecia una señal ancha 3,50 (s.ancho, 2H,  $\text{NH}_2$ ), además se aprecia el característico sistema AB para los protones del sistema de anilina  $\delta$  : 6,60 (d,2H, 3'''-H y 5'''-H,  $J= 8,8$  Hz) y  $\delta$  : 6,78 (d,2H, 2'''-H y 6'''-H,  $J= 8,7$  Hz).

## 4.2 Síntesis de la serie (II) de 3-((4-(3-(1*H*-3-indolil)propil)-1-piperazinil)metil)-1-bencil-1*H*-indoles.

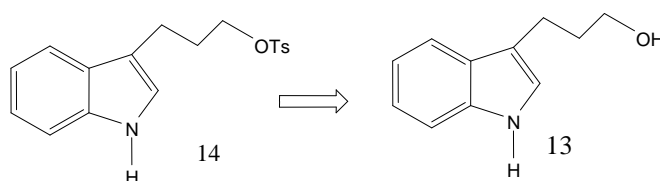
Como segundo objetivo, y como se comentó al inicio a modo de exploración, nos propusimos abordar la obtención de algunos derivados bis-piperazinil-indólicos de la familia (II).



Se describirán solo los derivados **R= (H), (F)**. El análisis retrosintético consideró la desconexión siguiente:



### 4.2.1 Obtención de 3-(1*H*-indol-3-il)propil-4-metillbenzenesulfonato (14).

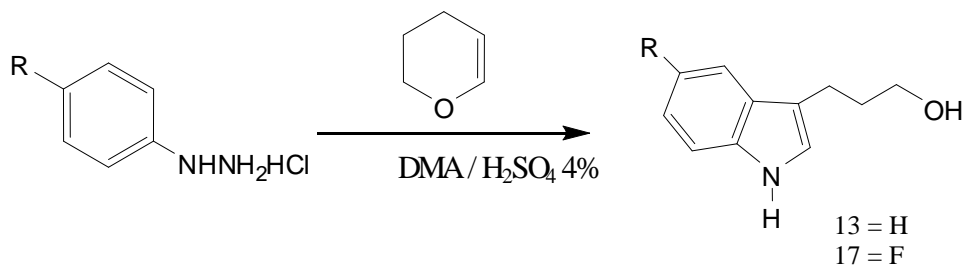


Como se destaca en el esquema retrosintético, el tosil derivado es posible obtenerlo por una esterificación de su alcohol derivado (**13**), el que se procede a describir.



#### 4.2.1.1 Obtención del derivado triptofol (13).

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 6).

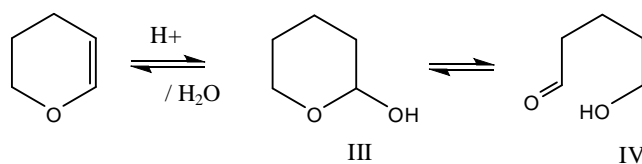


Esquema 6

70-75%

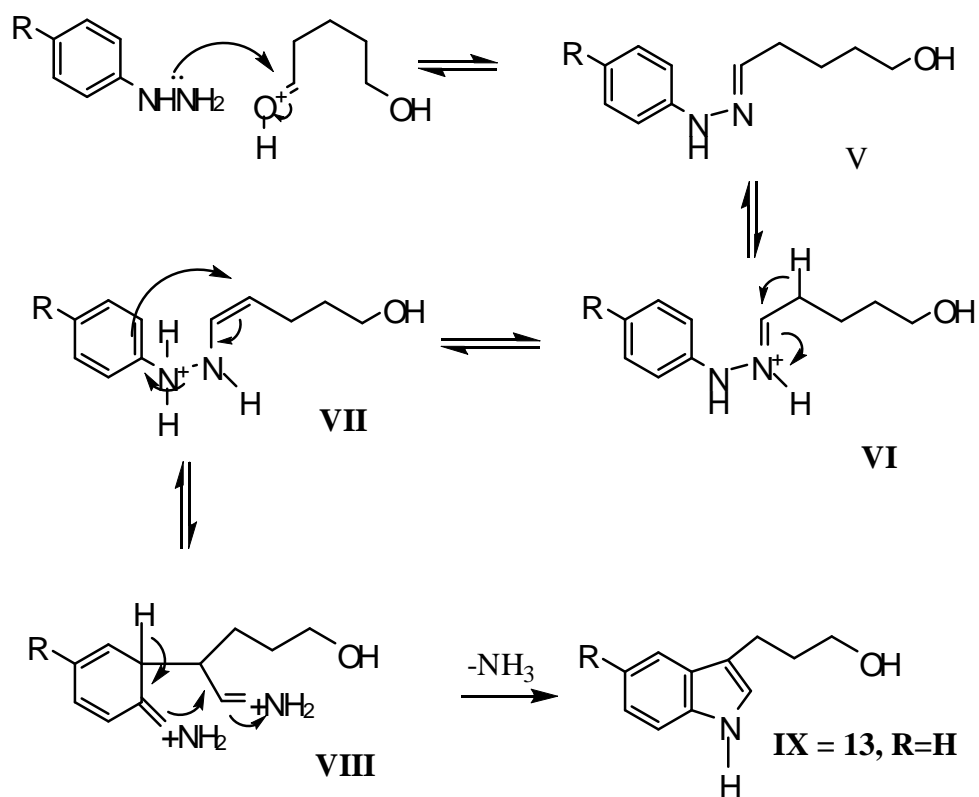
Los mecanismos moleculares por los cuales cursa esta reacción se presentan a continuación en el Esquema 7.

##### i) Hidrólisis del 3,4-dihidro-2H-pirano.



El dihidropirano en esta reacción, tiene el rol de generar un  $\delta$ -hidroxi-aldehído, por hidrólisis ácida, a través de la formación de un intermediario hemiacetal.

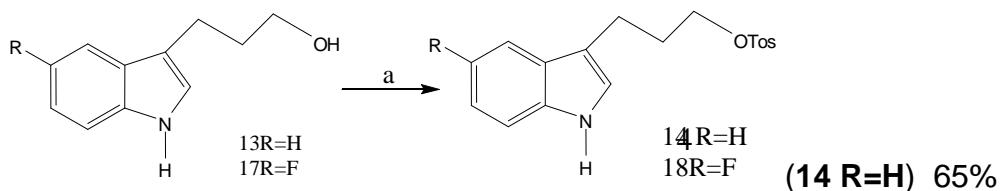
##### ii) Reacción de Ciclación de Fischer



Esta reacción procede básicamente en las etapas siguientes (Esquema 7):

- a) Condensación del hidroxialdehído con la arilhidracina, generando la correspondiente arilhidrazona (**V**), en reacción a reflujo a alta temperatura.
- b) Tautomerización de la arilhidrazona a una en-hidracina intermediaria (**VII**), la cual a través un desplazamiento sigmatrópico [3,3] genera un intermediario diimínico (**VIII**), que rearomatiza y experimenta una ciclación intramolecular con pérdida de amoniaco, proporciona el derivado indólico 3-indolil-3-propanol (**IX = 13, R=H**).

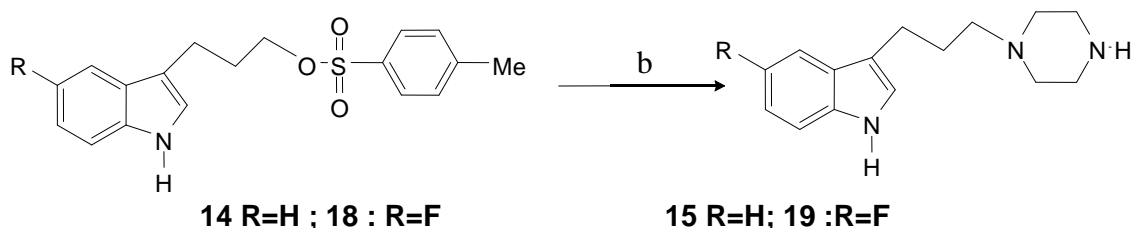
#### 4.2.2 Obtención de 3-(1*H*-indol-3-il)propil-4-metilbencensulfonato (14).



a) **Reactivos y Condiciones:** cloruro de Tosilo- N(Et)<sub>3</sub>, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. 24h. rt

La reacción toma lugar a temperatura ambiente, en 24 h, concentrándose luego el solvente y purificándose por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano / AcOEt 2:1). Obteniéndose un compuesto sólido cristalino (R=H), de color blanco pálido. Su análisis en <sup>1</sup>H-RMN muestra para el anillo de tosilato dos dobletes asignables a un sistema AB de protones a δ: 7,32 y δ: 7,77 ppm para el núcleo aromático sulfonado, y una señal a δ: 2,44 ppm, para el metilo de C-4 aromático.

#### 4.2.3 Obtención del 3-(3-(piperazin-1-il)propil)-1*H*-indol (15).



b) **Piperazina (2moles) –CH<sub>3</sub>CN-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>- 6 horas reflujo. 52% R=(H) ; 70 %(R=F)**

La reacción se lleva a cabo en condiciones de reflujo, obteniéndose un líquido de color café. Su análisis en <sup>1</sup>H-RMN muestra además de la desaparición de las bandas para el anillo de tosilato, señales para el anillo piperazínico a δ: 2,42 y 2,91 ppm, una señal singulete ancho a δ: 2,51 ppm para el protón N-H, se observa una señal triplete a δ: 2,76 ppm para el grupo metileno de C-1', vecino al C-3 indólico. Un multiplete a δ: 1,90 ppm da cuenta de los protones de C-2' de la cadena propílica conectora. La zona aromática viene representada por un sistema de dos dobletes, dos tripletes y un multiplete para la agrupación indólica.

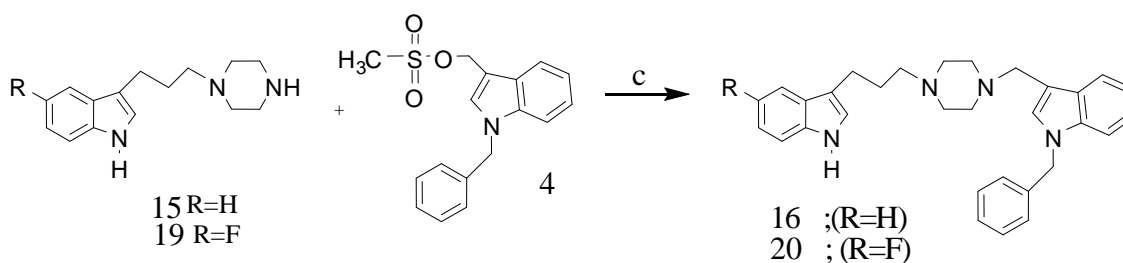
Por su parte el derivado triptofol C-5 fluorado (**17**) exhibió en  $^1\text{H-NMR}$  las bandas siguientes: un doblete de triplete a  $\delta$ : 6,90 ppm asignable al hidrógeno de C-6, y dos dobletes uno a  $\delta$ : 7,20 ppm y 7,22 ppm, para los dos hidrógenos (C-4 y C-7).

Su derivado fluor tosulado (**18**) presenta en  $^1\text{H-RMN}$  para el anillo de tosionato dos dobletes asignables a un sistema AB de protones a  $\delta$ : 7,81 (2H, d,  $J= 8,3$  Hz), 7,35 (2H, d,  $J= 8,3$  Hz), para el núcleo aromático sulfonato, y una señal a  $\delta$ : 2,47 (1H, s,  $-\text{CH}_3$ ), para el metilo de C-4 aromático. Por su parte el anillo indólico, presenta tres agrupamientos para sus señales aromáticas entre  $\delta$ : 6,9 y 7,30 ppm que dan cuenta de los protones de 4-H, 6-H y 7-H. Por su parte el compuesto (**19**)  $\text{R}=\text{F}$ , presentó una señal triplete ancha en  $^1\text{H-RMN}$  a  $\delta$ : 6.90 ppm asignable a C-6 y un multiplete a  $\delta$ : 7.10-7.40 para los protones C-2, C-4 y C-7, una señal singulete a  $\delta$ : 11,2 ppm para la señal N-H. A  $\delta$ : 3,07 ppm se observa una señal multiplete que integra para 6H y que da cuenta de la absorción de los protones piperazínico 3''-H, 5''-H y un grupo  $-\text{CH}_2-$  alfa al indol. Otra señal multiplete que también integra para 6H, incorpora los protones piperazínicos de 2''-H, 6''-H y el grupo  $-\text{CH}_2-$  gama al indol a  $\delta$ : 2,62-2,83 ppm. En  $^{13}\text{C-RMN}$  se aprecia una señal a  $\delta$ : 156,0 ppm con un  $^1J_{\text{C-F}}$  de 230,6 Hz.

#### 4.2.4 Reacción del indol mesilato (**4**) con la indolilpiperazina (**19**) y (**15**).

##### 4.2.4.1 Generación de los compuestos de sustitución 3-((4-(3-(1H-indol-3-il) propil) piperazin-1-il) metil)-1-bencil-1H-indoles **15** (a,b).

Como reacción final se procede a hacer reaccionar la indolilpiperazina (**15**) y (**19**) con el mesilato **4**.



**Reactivos y condiciones . c)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{N}(\text{Et})_3$ , 12h reflujo.**

La reacción toma lugar con un 27%, para (**16**)  $\text{R}=\text{H}$ , y 20 % para (**20**)  $\text{R}=\text{F}$ . El compuesto (**16**) ( $\text{R}=\text{H}$ ), exhibe en  $^1\text{H-RMN}$  un singulete a  $\delta$ : 3,76 ppm asignable al grupo Indol- $\text{CH}_2$ -fenilo, otro singulete a  $\delta$ : 5,25 ppm, para el grupo Pip- $\text{CH}_2$ -Indol. Se aprecia un singulete ancho, a  $\delta$ : 8,18 ppm, para el único NH presente. En la zona de campo alto se

aprecia una zona muy poblada de absorciones, donde se destaca un conjunto de tres señales: un triplete a  $\delta$ : 2,75 ppm asignable al grupo metileno alfa al anillo indólico; un segundo triplete a  $\delta$ : 2,46 ppm para la señal metileno gama al indol. Asimismo se observa una señal poco definida, con dos absorciones a  $\delta$ : 2,55 y 2,62 ppm para los protones del anillo piperazínico. En  $^{13}\text{C}$ -RMN se aprecia a campo alto ( $\delta$ : 57,3) la señal para el carbono gama-indólico, se observan además las señales piperazínicas a  $\delta$ : 51,6 y 52,0 ppm. En la zona a campo bajo se observan tres señales de intensidad mediana para los carbonos cuaternarios de C7-a, C7-a' y C1'''' aromático bencílico.

En espectroscopía IR, se observó una banda a  $\nu$ : 3240  $\text{cm}^{-1}$  para la función N-H indólica, bandas a 3030 y a 2923  $\text{cm}^{-1}$  para las tensiones C-H y aromáticos y alifáticos respectivamente.

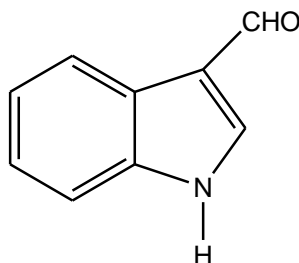
Por su parte, el derivado fluorado (**20**) mostró la señal N-H indólico a  $\delta$ : 8,55 ppm, además se observa un singulete a  $\delta$ : 3,79 ppm asignable al grupo Indol- $\text{CH}_2$ -fenilo, otro singulete a  $\delta$ : 5,24 ppm, para el grupo Pip- $\text{CH}_2$ -Indol. En la zona aromática, se apreció un cambio interesante al aparecer una señal de multiplicidad triplete de doblete a  $\delta$ : 6,87 ppm asignable al protón H-6. Asimismo se observan dos señales triplete a  $\delta$ : 2,46 ppm y a  $\delta$ : 2,67 ppm para los metilenos gama y alfa al anillo indólico respectivamente. Además se visualizan los dos pares de protones del anillo piperazínico a  $\delta$ : 2,58 ppm y a  $\delta$ : 2,67 esta última formando parte de la absorción de uno de los tripletes. El espectro IR, muestra también una banda a  $\nu$ : 3414  $\text{cm}^{-1}$ , y una banda destacada a 1579  $\text{cm}^{-1}$  para la tensión C=C.

En  $^{13}\text{C}$ - RMN se destaca la señal a  $\delta$ : 156.6 ppm para el acoplamiento  $^1\text{J}$  C-F con una constante de acoplamiento de 234 Hz. y señales doblete de compleja interpretación para las otros acoplamientos C-F.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

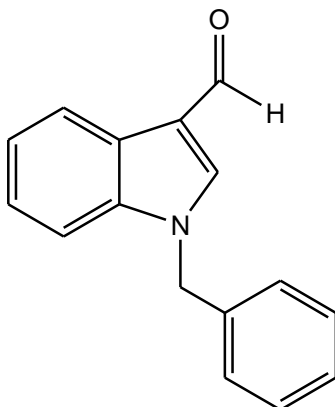
### 5.1 SERIE 1. 1-BENCIL-3-[(4-FENIL-1-PIPERAZINIL)METIL]-1*H*-INDOLES.

#### 5.1.1 1(*H*)-Indol-3-carboxaldehído (1).



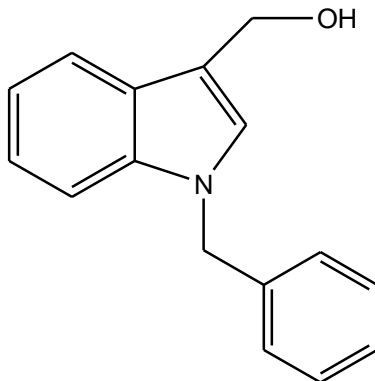
Se pesan (0,5grs, 4,27mmoles) de 1-*H*-Indol (1) y se solubilizan en DMF (2,5 mL), paralelamente se disuelve POCl<sub>3</sub> (0,4 mL; 4.36 mmoles) en DMF (2,5 mL) en un baño de agua-hielo. La mezcla se deja por una hora a temperatura ambiente, luego de este tiempo, la mezcla de POCl<sub>3</sub>-DMF se adiciona a la solución de Indol, a 0°C en un baño agua-hielo. La mezcla se agita por 30 min., tiempo después del cual la solución se vierte sobre agua-hielo. La solución finalmente se basifica con NaOH (solución concentrada 0.5 M) hasta pH: 12 generándose un precipitado blanco-amarillento que es filtrado al vacío. El sólido obtenido, se deja secar para dar 0.545 grs (88% de rendimiento)) de 3-formil-indol como producto puro. p.f. 181-182 °C ; IR(cm<sup>-1</sup>) : 3168 (N-H), 1634(C=O),1576(C=C) ; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,21 (m,2H, 5-H y 6-H), 7,49 (dd,1H, 7-H, *J*<sub>orto</sub> = 7,1 Hz, *J*<sub>meta</sub> =1,5 Hz), 8,1 (dd,1H,4-H, *J*<sub>orto</sub> = 6,7 Hz, *J*<sub>meta</sub> =1,9 Hz), 8,26 (s,1H, 2-H), 9,9(s,1H,CHO),12,1 (s,1H, NH), <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 112,4, 118,2, 121,1, 122,1, 123,4, 124,1, 137,0, 138,4, 184,9. Análisis Elemental C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO Teórico : C, 74,47; H, 4,86; N,9,65, Experimental, C, 73,66; H, 5,88; N, 9,69.

### 5.1.2 1-Bencil-1*H*-3-indol-carboxaldehído. (2).



Se pesan (0,5 grs ; 3,44 mmoles) de 3-formil-indol y se solubilizan en DMF (10 ml) paralelamente se prepara una solución de NaH (5,16 mmoles 60% en parafina) en DMF seca (3mL), se adiciona la solución de NaH sobre el formil indol en un baño de agua-hielo, y se agita generándose un cambio de color incoloro a rosado. Posteriormente a la mezcla anterior se le adiciona bromuro de bencilo (0,816 grs, 4,8 mmoles) agitándose la solución por 30 min sobre un baño de agua-hielo, la mezcla es vertida posteriormente sobre agua-hielo formándose un precipitado de color blanco-rosáceo la cromatografía en capa fina revela la formación de un solo producto de elevada pureza. (0,623 grs.) 77% de rendimiento. pf. 94-95 °C. IR.(cm<sup>-1</sup>) 3108 (C-H Arom.), 2815(C-H alif.), 1661(C=O), 1536 (C=C). <sup>1</sup>H- RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5,3(s,2H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 7,14-7,35 (m,8H, 5-H, 6-H, 7-H, y Ar-CH<sub>2</sub> ),7,7(s,1H, 2-H ), 8,3(m,1H, 4-H), 9,97(s,1H,CHO), <sup>13</sup>C- RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 50,4, 109,9,118,0, 121,7, 122,6, 123,7, 125,0, 126,8 (2C), 127,8, 128,7 (2C), 134,9, 137,0, 138,1, 184,2. EMAR (IE ) Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO,(M<sup>+</sup>) : 235,09971, Encontrado: 235,09946.

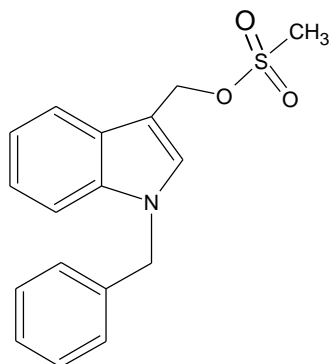
### 5.1.3 1-Bencil-1H-3-indolil-metanol. (3).



Se pesa N-bencil-3-formil-1H-indol (0,500 grs., 2,12 mmoles) se disuelven en etanol (30 ml) y se añade luego  $\text{NaBH}_4$  (0,500 grs. 13,22 mmoles) con agitación a  $0^\circ\text{C}$  por un período de 45 min. Posteriormente, se adiciona agua (30 ml) y se extrae con éter etílico (3x25 ml). Los extractos orgánicos reunidos fueron secados con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y purificados por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como mezcla eluyente Acetato de etilo / Hexano (1:1), obteniéndose (0,33 grs.) 65% de rendimiento. p.f.  $68-70^\circ\text{C}$ ; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3386 (O-H), 3030 (C-H Arom.), 2924-2860 (C-H Alif.), 1612 (C=C Arom.), 1555 (C=C Arom.), 1494 (C=C Arom.).  $^1\text{H}$ - RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,65 (d, 2H, - $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $J=5,1$  Hz), 4,83 (m, 1H, OH), 5,35 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 7,00 (t, 1H,  $J=7,4$  Hz, 5-H o 6-H), 7,09 (t, 1H,  $J=7,4$  Hz, 6-H o 5-H), 7,18-7,32 (m, 5H, - $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,38 (s, 1H, 2-H), 7,41 (d, 1H, 7-H,  $J=8,05$  Hz), 7,62 (1H, 5-H,  $J=7,9$  Hz),  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 49,8, 54,0, 109,8, 118,7, 119,0, 120,8, 121,2, (2x)126,9, 127,2, 127,9, (2x)128,2, 130,4, 136,4, 139,0. Análisis Elemental  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$ , Teórico : C, 80,98 ; H, 6,37 ; N, 5,90, Experimental, C, 80,56 ; H, 6,89; N, 6,13.

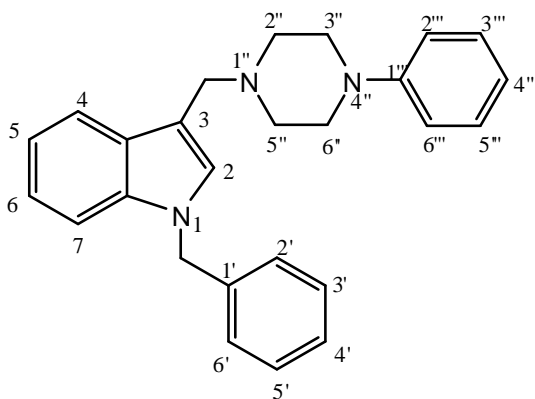


#### 5.1.4 1-bencil-1*H*-3-indolil)metil-metansulfonato (4)



Se pesan (0,5 grs.; 2,107 mmoles) de 1-Bencil- 1*H*-3- indolil-metanol, se disuelven en 20 ml de CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>, posteriormente en un baño de agua-hielo se agrega Et<sub>3</sub>N (0,32 ml; 2,31 mmoles) y cloruro de mesilo (0,18ml; 2,317mmoles) agitándose por 60 minutos, observándose un cambio de coloración de blanquecino a rosado, el crudo se rotavapora obteniéndose un solo compuesto de características más apolares (placa cromatográfica) y en rendimiento cuantitativo. Este mesil derivado demostró ser muy inestable, siendo necesario ocuparlo como crudo de reacción inmediatamente una vez obtenido.

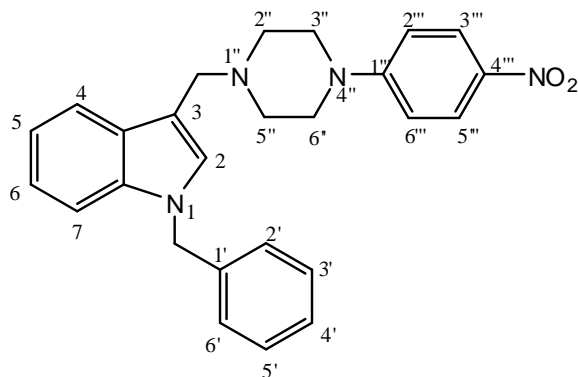
#### 5.1.5 1-Bencil-3-[(4-fenil-1-piperazinil)metil]-1*H*-Indol. (5)



Se pesa (1-bencil-1*H*-indol-3-il)metil metansulfonato (0,66 grs, 2,09 mmoles), se agrega N(Et)<sub>3</sub> (0,255 grs, 2,53 mmoles) agitándose en CH<sub>3</sub>CN seco (30 mL). Posteriormente se agrega 1-fenilpiperazina (0,410 grs, 2,53 mmoles) y se somete a reflujo con agitación por 24 horas, luego de este tiempo se agrega agua (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x30 mL), se secan los extractos con sulfato de sodio

anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio, para dar un crudo de aspecto sólido y color café-oscuro. Posteriormente se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice con una mezcla de Acetato de etilo/hexano/Metanol (2:0.5:0.3). Para dar 0.120 grs, 15 % de un producto puro. (sólido color beige claro) de un producto puro. pf. 108-110°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3057-3021 (C-H Arom), 2940-2802 (C-H alif.), 1601(C=C arom), 1555(C=C arom), 1504 (C=C arom),739 (C-H arom. defor) ; <sup>1</sup>H-RMN; (CDCl<sub>3</sub>) : 2,68 (4H,m, 2''-H y 6''-H Pip,, J= 4,8 Hz), 3,19(t,4H, 3''-H y 5''-H Pip, J= 4,8 Hz), 3,79 (s, 2H, Indol-CH<sub>2</sub>-Pip), 5,28(s, 2H, Indol-CH<sub>2</sub>-Fenil), 6,82 (t,1H, 4'''-H, J= 7,3 Hz), 6,90 (d,2H,2'''-H y 6'''-H, J=7,9 Hz)), 7,10-7,30(m,11H, 2-H, 5-H, 6-H, 7-H; 2'-H-6'-H (bencílicos); 3'''-H y 5'''-H), 7,76 (d,1H, 4-H, J=7,2 Hz), <sup>13</sup>C-RMN: (CDCl<sub>3</sub>) δ: (2x)49,1, 49,9, (2x)52,9, 53,4, 109,6, 111,3, (2x)115,9, 119,3, 119,5, 119,7, 121,8, (2x)126,8, 127,6, 127,9, 128,6, (2x)128,7, (2x)129,0, 136,6, 137,4, 151,4. Análisis Elemental C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub> Teórico : C, 81,85; H, 7,13; N,11,01, Experimental, C, 79,04; H, 7,82; N, 10,59.

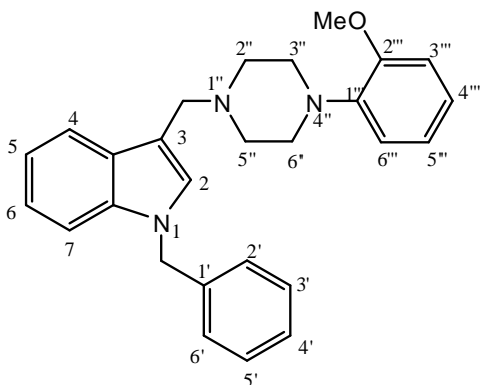
### 5.1.6 1-Bencil-3-[(4-4-nitrofenil-1-piperazinil)metil]-1H-Indol. (6)



Se pesan (1-bencil-1H-indol-3-il) metil metansulfonato (0,66 grs, 2,09 mmoles), se adiciona N(Et)<sub>3</sub> (0,255 grs, 2,53 mmoles) y se agitan en CH<sub>3</sub>CN (40 mL). Posteriormente se agrega 4-nitrofenilpiperazina (0,524 grs, 2,53 mmoles) y se calienta a reflujo por 24h. Posteriormente se agrega agua (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x30 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio, para dar un crudo de aspecto amarillento. Posteriormente se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/ hexano / MeOH (2:0.5: 0.3). Para dar (0,25 grs., 28 %) de un producto puro. pf. 92-94°C. IR (cm<sup>-1</sup>) : 3059 (C-H arom), 2917(C-H alif.), 1597(NO<sub>2</sub>.asim.),1327 (NO<sub>2</sub>.sim.). <sup>1</sup>H- RMN: (CDCl<sub>3</sub>): δ : 2,65 (t, 4H, 2''-H y 6''-H Pip, J= 5,0 Hz), 3,42 (t, 4H, 3''-H y 5''-H Pip, J= 5,0 Hz), 3,78(s, 2H, Indol-

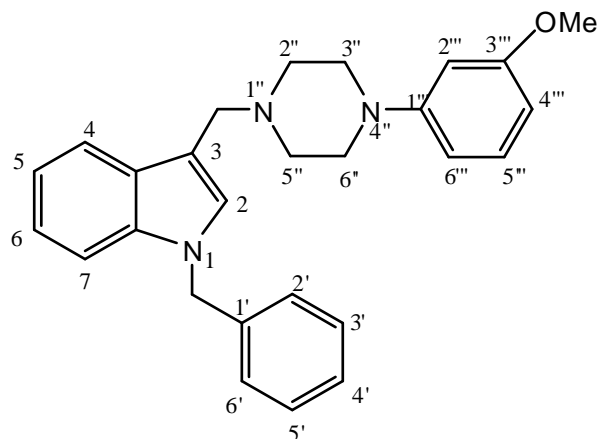
$\text{CH}_2$ -Pip), 5,29(s, 2H, Indol- $\text{CH}_2$ -Fenil), 6,77(d,2H, Ar- $\text{NO}_2$ ,2''-H y 6''-H, J= 9,5Hz), 7,20-7,32 (m,9H, 2-H, 5-H,6-H,7-H,y 5H -Bencilo), 7,76 (d,1H, 4-H, J= 7,8 Hz), 8,09 (d,2H,Ar- $\text{NO}_2$ , 3''-H y 5''-H, J= 9,5Hz),  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  : (2x)47,0, 50,0, (2x)52,4, 53,4, 109,7, 110,9, (2x)112,5, 119,4, 119,6, 121,9, (2x)125,9, (2x)126,6, 127,6, 127,9, 128,5, (2x)128,7, 136,7, 137,4, 138,2, 154,8. Análisis Elemental  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ , Teórico: C, 73,22; H, 6,14; N,13,14, Experimental, C, 72,50; H, 5,74; N, 12,93.

### 5.1.7 1-Bencil-3-[[4-(2-metoxifenil)1-piperazinil]metil]-1H-indol (7)



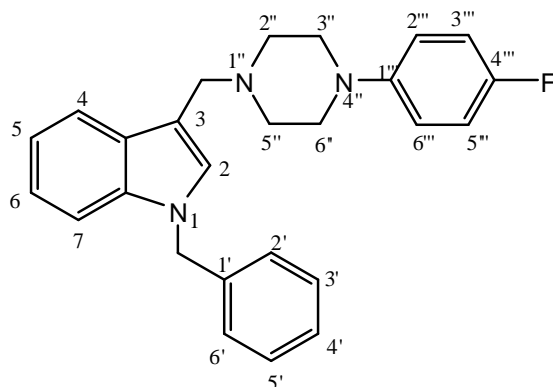
Se pesa (1-bencil-1H-indol-3-il)metil metansulfonato (0.660 grs, 2.09.mmoles) , se adiciona  $\text{N}(\text{Et})_3$  (0.255 grs, 2.53 mmoles) y se agita en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 mL). Posteriormente se agrega 2-metoxifenilpiperazina (0,49 grs, 2.53mmoles) y se calienta a reflujo por 24h. Posteriormente se agrega agua (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x30 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio, para dar un crudo de aspecto cafe. Posteriormente se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/ hexano / metanol (2:0.5: 0.3). Para dar (0.25 grs , 28 %) de un producto puro como sólido de color beige. pf. 91-93°C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3024 (C-H arom.), 2987-2801 (C-H alif.), 1583 (C=C arom.) 1496(C=C arom.),1453 (C-H asim.  $\text{CH}_3$ ), 1385 (C-Hsim.  $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ - RMN: 2,72(s,ancho, 4H, 2''-H y 6''-H Pip), 3,08 (s,ancho, 4H, 3''-H y 5''-H Pip), 3,79(s, 2H, Indol- $\text{CH}_2$ -Pip), 3,81(s, 3H, ArOMe), 5,24(s,2H, Indol- $\text{CH}_2$ -Fenil), 6,79-6,96 (m, 4H, Ar-OMe), 7,08-7,26 (m, 9H, 2-H, 5-H, 6-H,7-H, y Ar- $\text{CH}_2$ ), 7,77 (dd,1H, 4-H,  $J_o$ = 6,6 Hz,  $J_m$ = 2,1 Hz),  $^{13}\text{C}$ -RMN : ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  : 50,0, (2x)50,7, (2x)53,3, 53,5, 55,3, 109,7, 111,2, 111,5, 118,3, 119,3, 119,8, 121,0, 121,8, 122,8, (2x)126,9, 127,6, 128,0, (2x)128,7, 128,9, 136,7, 137,6, 141,5, 152,3. Análisis Elemental  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ , Teórico: C, 78,80; H, 7,10; N,10,21, Experimental, C,76,93; H, 7,57; N, 10,04.

### 5.1.8 1-Bencil-3-[[4-(3-metoxifenil)1-piperazinil]metil]-1H-indol (8)



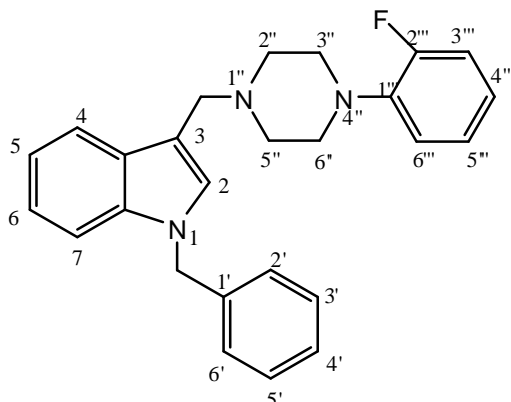
Se pesa (1-bencil-1H-indol-3-il)metil metansulfonato (0,660 grs, 2,09 mmoles), se adiciona  $N(Et)_3$  (0,255 grs, 2,53 mmoles) agitándose en  $CH_3CN$  (40 mL). Posteriormente se agrega 3-metoxifenilpiperazina (0.49 grs, 2.53mmoles) calentándose a reflujo por 24h. Posteriormente se agrega agua (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x30 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio, para dar un crudo de aspecto cafe. Posteriormente se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/ hexano / MeOH (2: 0.5: 0.3) para dar 0.180 grs, 21 % de un producto puro como sólido de color beige. pf. 90-92°C. IR ( $cm^{-1}$ ): 3085 (C-H arom.), 2997-2813 (C-H alif.), 1605 (C=C arom.) 1496 (C=C arom.), 1451 (C-H asim.  $CH_3$ ), 1385 (C-Hsim.  $CH_3$ ).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  : 2,67 (t, 4H, 2''-H y 6''-H Pip, J= 4,9 Hz), 3,19 (t, 4H, 3''-H y 5''-H Pip, J= 4,9 Hz), 3,76 (s, 3H, ArOMe), 3,78 (s, 2H, Indol- $CH_2$ -Pip), 5,29(s, 2H, Indol- $CH_2$ -Fenil), 6,31-6,62 (m,3H, 2'''-H , 6'''-H, 4'''-H), 7,04-7,38 (m, 10H, 2-H, 5-H, 6-H, 7-H, 5H -Bencilo, 5'''-H), 7,77 (d,1H, 4-H, J= 7,0 Hz),  $^{13}C$ -RMN : ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  :(2x)49,0, 50,0, (2x)52,9, 53,4, 55,1, 102,4, 104,3, 108,8, 109,7, 111,3, 119,3, 119,7, (2x)121,8, (2x)126,8, 127,6, 127,9, 128,7, 128,8, 129,7, 136,7, 137,5, 152,8, 160,5, Análisis Elemental  $C_{27}H_{29}N_3O$ , Teórico : C, 78,80 ; H, 7,10; N,10,21, Experimental, C,77,98; H, 7,11; N, 9,76.

### 5.1.9 1-Bencil-3-[[4-(4-fluorofenil)1-piperazinil]metil]-1H-indol (9)



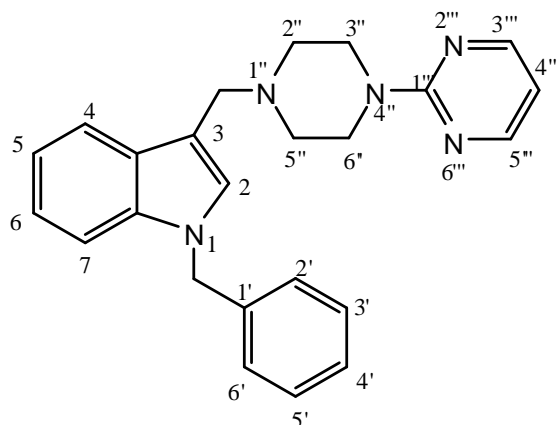
Se pesa (1-bencil-1H-indol-3-il)metil metansulfonato (0,660 grs, 2,09.mmoles), se adiciona  $N(Et)_3$  (0,255 grs, 2,53 mmoles) agitándose en  $CH_3CN$  (40 mL). Posteriormente se agrega 4-fluorfenilpiperazina (0.455 grs, 2.53mmoles) y se calienta a reflujo por 24h, se agrega agua (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x30 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra en un evaporador rotatorio, para dar un crudo de aspecto cafe. Posteriormente se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/ hexano / MeOH (2:0.5: 0.3). Para dar 0,190 grs, 22.6 % de un producto puro sólido de color beige. pf. 90-92 °C. IR ( $cm^{-1}$ ): 3060 (C-H arom.), 2917-2767 (C-H alif.), 1612(C=C arom.), 1513(C=C arom.).  $^1H$ -RMN: ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  : 2,81 (t, 4H, 2''-H y 6''-H Pip, J= 4,8 Hz), 3,24 (t, 4H, 3''-H y 5''-H Pip, J= 4,8 Hz), 3,92 (s, 2H, Indol- $CH_2$ -Pip), 5,41(s, 2H, Indol- $CH_2$ -Fenil), 6,86-7,48 (m, 13H, 2-H, 5-H, 6-H, 7-H, 5H -Bencilo, 2'''-H, 3'''-H -, 5'''-H, 6'''-H), 7,88 (d,1H, 4-H, J= 7,1 Hz),  $^{13}C$ -RMN : ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  :50,0, (2x)50,1, (2x)52,8, 53,2, 109,7, 111,1,(2x)115,4 (d,  $^2J=21$  Hz), (2x) 117,8(d,  $^3J= 7,6$  Hz), 118,9, 119,3,121,8, (2x)126,8, 127,6, 128,0, 128,6, (2x)128,7, 136,6, 137,4, 148,0 (d, $^4J=8,4$  Hz), 157,0(d, $^1J_{C-F}= 239$  Hz), Análisis Elemental  $C_{26}H_{26}N_3F$ , Teórico : C, 78,17 ; H, 6,56; N,10,52. Experimental, C,73,97; H, 6,43; N, 9,81.

### 5.1.10 1-Bencil-3-([4-(2-fluorofenil)1-piperazinil]metil)-1H-indol (10)



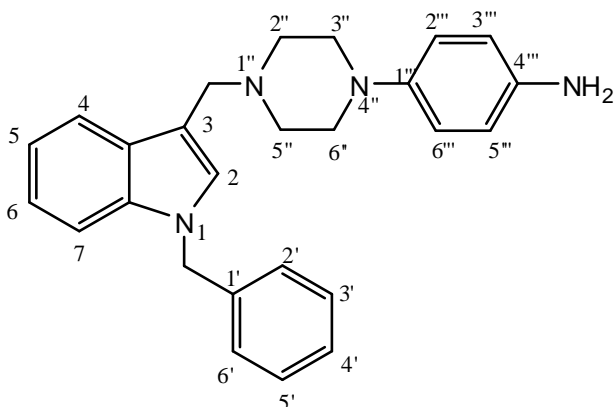
Se pesa (1-bencil-1H-indol-3-il)metil metansulfonato (0,60 grs, 2,09 mmoles), se adiciona  $N(Et)_3$  (0,255 grs, 2,53 mmoles) y se agita en  $CH_3CN$  (40 mL). Posteriormente se agrega 2-fluorfenilpiperazina (0,455 grs, 2,53mmoles) y se somete a calentamiento a reflujo por 24h. Posteriormente se agrega agua (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x30 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio, para dar un crudo de aspecto cafe. Posteriormente se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/ hexano / MeOH (2:0.5: 0.3). Para dar 0.200 grs , 24 % de un producto puro.(solido blanco). pf. 128-130 °C. IR ( $cm^{-1}$ ): 3050 (C-H Arom.), 2928-2773 (C-H Alif.), 1605 (C-C Arom), 1576 (C=C arom).  $^1H$ -RMN: ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  : 2,71 (t, 4H, 2''-H y 6''-H Pip, J= 4,6 Hz), 3,11 (t, 4H, 3''-H y 5''-H Pip, J= 4,6 Hz), 3,80 (s, 2H, Indol- $CH_2$ -Pip), 5,29(s, 2H, Indol- $CH_2$ -Fenil), 6,82-7,3 (m, 13H, 2-H, 5-H, 6-H, 7-H, 5H -Bencilo, 3'''-H -6'''-H), 7,77 (d,1H, 4-H, J= 7,0 Hz),  $^{13}C$ -RMN : ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  :49,9, (2x)50,5, (2x)53,1, 53,4, 109,6, 111,3, 116,0 (d, $^2J=21$  Hz), 118,9 (d,  $^3J=3,0$  Hz), 119,3, 119,7, 121,8, 122,2(d,  $^2J= 8$  Hz), 124,3 (d,  $^4J=3,5$ Hz), (2x)126,8, 127,6, 127,9, (3x)128,7, 136,6, 137,4, 140,2 (d,  $^3J=8,4$  Hz), 155,7(d, $^1J_{C-F}= 245,9$  Hz). Análisis Elemental  $C_{26}H_{26}N_3F$ . Teórico: C, 78,17 ; H, 6,56; N,10,52. Experimental, C,77,94; H, 6,60; N, 10,56.

### 5.1.11 1-Bencil-3-[(4-2-pirimidil-1-piperazinil)metil]-1*H*-indol.(11)



Se pesa (1-bencil-1*H*-indol-3-il)metil metansulfonato (0,660 grs, 2,09.mmoles), se adiciona  $N(Et)_3$  (0,255 grs, 2,53 mmoles) se agita en  $CH_3CN$  (40 mL). Posteriormente se agrega 2-pirimidilfenilpiperazina (0,415 grs, 2,53mmoles) y se calienta a reflujo por 24h, se agrega agua (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x30 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra en un evaporador rotatorio, para dar un crudo caferoso. Posteriormente se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/ hexano / MeOH (2:0.5: 0.3).). Para dar 0.150 grs, 18.6 % de un producto puro (solido). pf. 103-105°C. IR ( $cm^{-1}$ ): 3025 (C-H Arom.), 2984-2767 (C-H Alif.), 1581 (C=C Arom), 1494 (C=C arom).  $^1H$ -RMN:  $\delta$ : 2,57 (t, 4H, 2''-H y 6''-H Pip, J= 5,0 Hz), 3,76 (s, 2H, Indol- $CH_2$ -Pip), 3,83 (t, 4H, 3''-H y 5''-H Pip, J= 5,0 Hz), 5,29(s, 2H, Indol- $CH_2$ -Fenil), 6,44 (t,1H, 4'''-H Pir, J=4,7 Hz), 7,10-7,30 (m, 9H, 2-H, 5-H, 6-H, 7-H, 5H – Bencilo), 7,77 (d,1H, 4-H, J= 7,2 Hz), 8,28 (d,2H, 3'''-H y 5'''-H, J= 4,7 Hz),  $^{13}C$ -RMN : ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  : (2x)43,7, 50,0, (2x)52,9, 53,6, 109,5, 109,6, 111,4, 119,3 119,8, 121,8, (2x)126,8, 127,6, 127,8, 128,6, 2(x)128,7, 136,7, 137,5, (2x) 157,6, 161,6, Análisis Elemental  $C_{24}H_{25}N_5$ , Teórico: C, 75,17; H, 6,57; N,18,26, Experimental, C,73,83; H, 6,62 ; N, 17,70.

### 5.1.12 4-(4-((1-bencil-1H-indol-3-il)metil)piperazin-1-il)anilina (12)

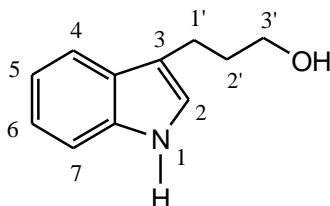


Se pesa (0,250 grs, 0,586mmoles) de 1-Bencil-3-[(4-4-nitrofenil-1-piperazinil)metil]-1H-Indol, (0,197 grs, 3,516 mmoles) de  $\text{Fe}^0$  y se agita en una mezcla EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ / $\text{CH}_3\text{COOH}$  (1:1:1) a  $50^\circ\text{C}$  durante 1 hora, posteriormente se agrega 8 ml de una solución de NaOH (1 M) hasta alcanzar pH 9-10 y se extrae con acetato de etilo (3x50 mL), se secan los extractos con sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentra en un evaporador rotatorio para dar un crudo de color café oscuro. Posteriormente se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/hexano /MeOH (2:0.5:0.3), para dar 0,150 grs, 64.5 % de un producto sólido puro de color café. pf.  $46-47^\circ\text{C}$ . IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (N-H), 2925(C-H), 1612 (C-N), 1513 (c=C) arom.  $^1\text{H}$ -RMN( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  : 2,68 (t, 4H, 2''-H y 6''-H Pip, J= 4,5 Hz), 3,05 (t, 4H, 3''-H y 5''-H Pip, J= 4,9 Hz), 3,50 (s, ancho, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,77 (s, 2H, Indol- $\text{CH}_2$ -Pip), 5,27(s, 2H, Indol- $\text{CH}_2$ -Fenil), 6,60(d,2H, 3'''-H y 5'''-H, J= 8,8 Hz), 6,78 (d,2H, 2'''-H y 6'''-H, J= 8,7 Hz), 7,12-7,30 (m, 9H, 2-H, 5-H, 6-H, 7-H, 5H -Bencilo), 7,77 (d,1H, 4-H, J= 7,2 Hz).  $^{13}\text{C}$ -RMN : ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 49,5, (2X) 50,9, (2X)53,2, 53,4, 109,7,111,4, (2X)116,2, (2X) 118,5, 119,3, 119,7, 121,8,(2X), 125,0, 126,8,127,6, 128,0, (2X)128,8,136,6, 137,5, 140,0, 144,6. Análisis Elemental  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4$ , Teórico: C, 78,75; H, 7,12; N,14,13, Experimental, C, 75,14; H,7,52; N, 13,34.



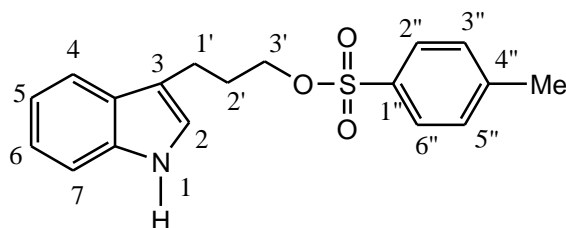
## 5.2 SERIE 2. 3-((4-(3-(1*H*-3-indolil)propil)-1-piperazinil)metil)-1-bencil-1*H*-indoles .

### 5.2.1 3-(1*H*-3-Indolil)-1-propanol. (13)



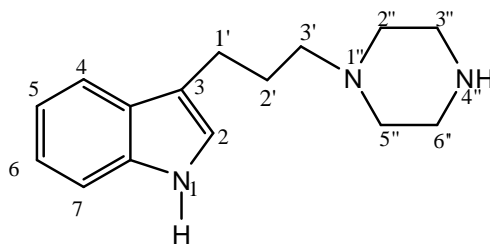
Una solución de clorhidrato de fenilhidrazina (0.5 g; 3.5 mmoles) en NN-DMA (6 ml), se adiciona  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 4% p/p (6 ml; 0,03 mmoles). La mezcla se calienta a  $100^\circ\text{C}$  y se adiciona 3,4-dihidro-2*H*-pirano (0,32 ml; 3.5 mmoles), continuando el calentamiento por 2 horas. Una vez terminada la reacción, se agrega agua (50 ml) y el producto formado es extraído con AcOEt (3x35 ml), y lavado con agua (3x35 ml). Finalmente la fase orgánica es secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentrada al vacío por evaporación rotatoria. El crudo obtenido presenta un aspecto semisólido de color caramelo, que se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (AcOEt). Se obtienen 451.0 mg (75,0%) de producto puro. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3417 (N-H), 3329 (O-H), 3055 (C-H Arom), 2926 (C-H alif.).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.02 (m, 2H, 2'-H), 2,19 (s.a. 1H,OH), 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,  $J_o=8,0$  Hz,  $J_m=1,1$  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).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 21,8, 33,3, 63,0, 111,6, 116,2, 119,3, 119,5, 121,9, 122,3, 127,9, 136,8. Análisis Elemental:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ . Calculado: C (75,40%), H (7,48%), N (7,99%). Encontrado: C (75,35%), H(7,35%), N (7,89%).

### 5.2.2 3-(3-Indolil)-propil-4-metilbencensulfonato. (14)



A una solución de triptofol (**13**) (0,5 g; 2,56 mmol) en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se adiciona cloruro de tosilo (0,60 g; 3,1 mmol), luego se agrega trietilamina (0,31 g; 3,1 mmol). Se deja reaccionando con agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Transcurrido este tiempo se concentra el producto por evaporación rotatoria. El crudo obtenido es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 2:1) obteniéndose 0,55 grs. (65%) de producto puro. p.f.: 84°C-86°C. IR cm<sup>-1</sup>: 3386 (N-H), 3038 (C-H arom.), 2929-2903(C-H alifático). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,05 (m, 2H, 2'-H), 2,44 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 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). <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>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(10,84%).

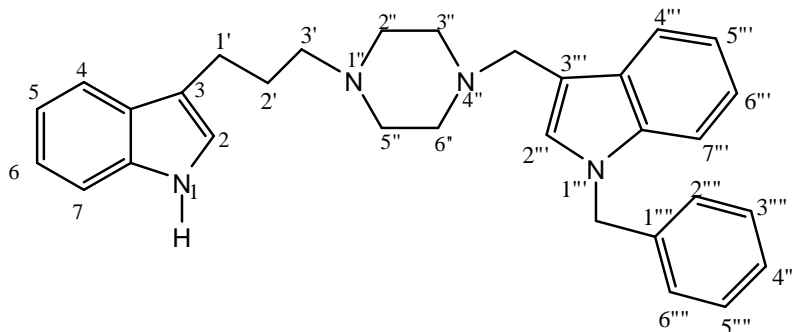
### 5.2.3 3-(3-(piperazin-1-il)propil)-1H-indol (**15**)



A una solución de tosilo **14** (0,5 g; 2,84 mmol) en 50 ml de CH<sub>3</sub>CN seco se adiciona carbonato de potasio (0,41 g; 3,0 mmol), y piperazina en una relación molar de 2:1. (0,49 g; 5,68 mmoles). La mezcla orgánica se deja con agitación en condiciones de reflujo por 6 horas. Transcurrido este tiempo, a la mezcla se le adiciona agua y se extrae con AcOEt (3x50 ml), los extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en evaporador rotatorio. se concentra el producto por evaporación rotatoria. El crudo es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH, N(Et)<sub>3</sub>) (18: 3:1), obteniéndose 0,50 g (72%) de producto puro. p.f.: 80°C-82°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3409 -3295(N-H indol y N-H pip.), 3054 (C-H Arom.), 2937-2840 (C-H Alif.). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,91 (q, 2H, 2'-H, 7,6 Hz), 2,40-2,53 (m, 7H, N-H, 3'-H, 2''-H y 6''-H), 2,76 (t, 2H, 1'-H, *J* = 7,6 Hz), 2,91 (t, 4H, 3''-H y 5''-H, *J* = 4,9 Hz), 6,93 (s, 1H, 2-H), 7,09 (t, 1H, 6-H, *J* = 7,0 Hz), 7,16 (t, 1H, 5-H, *J* = 7,0 Hz), 7,31 (d, 1H, 4-H *J* = 7,9 Hz), 7,59 (d, 1H, 7-H,

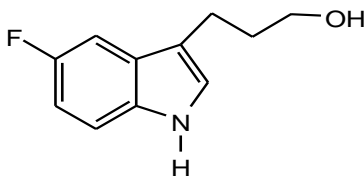
$J = 7,8$  Hz), 8,49 (s, ancho 1H, N-H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ): 22,9, 27,0, (2x) 45,8, (2x) 54,3, 58,9, 111, 116,1, 118,8, 118,9, 121,1, 121,7, 127,5, 136,3, Análisis Elemental:  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3$ . Calculado: C (74,03%), H (8,70%), N (17,27%), Encontrado: C (73,63%), H (8,58%), N (16,69%).

#### 5.2.4 3-((4-(3-(1H-indol-3-il)propil)piperazin-1-il)metil)-1-bencil-1H-indol. (16)



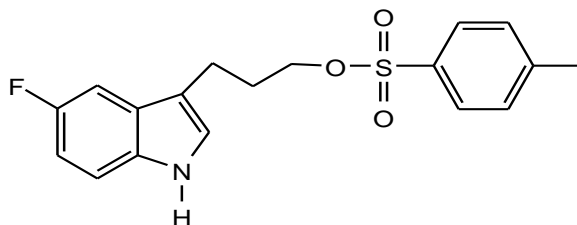
Se pesa 1-bencil-1H-indol-3-il)metil metansulfonato (**4**) (0,660grs, 2,09.mmoles), y se adiciona  $\text{N}(\text{Et})_3$  (0,255 grs, 2,53 mmoles) agitándose en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 mL). Posteriormente se agrega 3-(3-(piperazin-1-il)propil)-1H-indol (**15**) (0,615 grs, 2,53 mmoles) y se calienta a reflujo por 24h. Transcurrido este tiempo, se agrega agua (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x30 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra en un evaporador rotatorio, para dar un crudo cafe. Posteriormente se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/ hexano / MeOH (2:0.5: 0.3). Para dar 0,261 grs, 27 % de un producto puro (solido). p.f. 108-110 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3240 (N-H), 3030 (C-H arom.), 2923 (C-H alif.)  $^1\text{H}$ -RMN( $\text{CDCl}_3$ ): 1,91 (q, 2H,  $J = 7,6$  Hz, 2'-H), 2,46(t, 2H,  $J = 8,2$  Hz, 3'-H), 2,55 (m,4H, Pip), 2,62 (m,4H,Pip), 2,75 (t,2H, , 1'-H,  $J = 7,50$  Hz), 3,76 (s,2H, Indol- $\text{CH}_2$ -fenilo), 5,25 (s, 2H, Pip- $\text{CH}_2$ -Indol), 6,93 (s,1H,2''-H), 7,05-7,18 (m,7H, 2-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 2'''-H y 6'''-H), 7,23-7,32 (m,5H, 5'''-H , 6'''-H y 3'''-H, 4'''-H y 5'''-H), 7,57 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, 7'''-H), 7,71(d, 1H,  $J = 7,7$  Hz, 4'''-H), 8,15 (s,1H, NH),  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 22,0, 26,1, 49,1, (2x)51,7, (2x) 52,0, 52,2, 57,3, 108,8, 109,8, 110,1, 115,1, 117,9, 118,1, 118,4, 118,6, 120,1, 120,9, (2x)125,9, 126,5, 126,6, 126,7, 127,3, (3x)127,8,135,3, 135,7,136,5. (Análisis Elemental:  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4$ , Calculado: C (80,48%), H (7,41%), N (12,11%). Encontrado: C (78,38%), H (7,21%), N (11,36%).

### 5.2.5 3-(5-Fluor-3-Indolil)-propanol. (17)



Una solución de clorhidrato de 4-fluorfenilhidrazina (250 mg, 1.54 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (3 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 4% (2.5 ml) se calienta a 100 °C, y se le adicionan 3,4-dihidro-2*H*-dihidropirano (0,15 mL 1.54 mmol). La mezcla se mantiene a esta temperatura por 2 horas, tras lo cual se adiciona 25 mL de H<sub>2</sub>O y se extrae con AcOEt (2 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y concentra en un evaporador rotatorio para dar origen a un producto oleoso que fue purificado mediante columna cromatográfica en gel de sílice, utilizando (AcOEt), obteniéndose 0,155 g de producto puro, como líquido oleoso 52%. IR (cm<sup>-1</sup>) v: 3629-3250 (O-H y N-H), 3060 (C-H Arom.), 2939 (C-H alif.), 1581 (C=C Arom.). <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>): 1,92 (2H, q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH, J = 7,38 Hz) ppm, 2,21 (1H, sa, -OH), 2,76 (2H, t, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, J = 7,47 Hz), 3,68 (2H, t, -CH<sub>2</sub>-OH, J = 6,45 Hz), 6,90 (1H, dt, J = 9,1 y 2,5 Hz), 6,96 (1H, d, 2-H, J= 2,0 Hz), 8,28 (1H, sa, -NH-), 7,20 (1H, d, J= 8,6 Hz, H-4 o H-7), 7,22 (1H, d, J= 8,4 Hz, H-7 o H-4), <sup>13</sup>C-RMN : 21,3, 32,7, 62,4, 103,7 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 23,2 Hz), 110,1(d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 26,3 Hz), 111,8 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9,6 Hz), 115,8 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 4,8 Hz), 123,4, 127,8 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9,6 Hz), 132,9, 157,6 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 234 Hz), (Análisis Elemental: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>FNO, Calculado: C (68,38 %), H (6,26 %), N (7,25 %), Encontrado: C (67,93%), H (6,91 %), N (8,29 %).

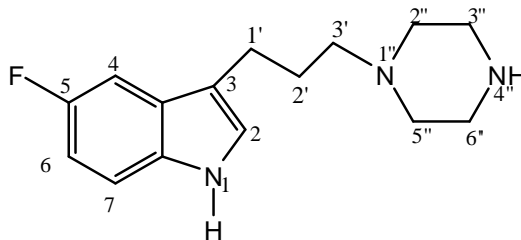
### 5.2.6 3-(5-fluor.3-Indolil)-propil-4-metilbencensulfonato (18)



Se disuelve fluortriptofol (**17**) (0,350 g, 1,81 mmol) en diclorometano seco (20 mL), se adiciona trietilamina (0,30 mL 2,17 mmol), cloruro de tosilo (0,414 grs., 2,17 mmol) y dimetilaminopiridina (DMAP) en concentración catalítica. La reacción se agitó por 18 h tras lo cual se concentró y purificó en columna cromatográfica en gel de sílice utilizando

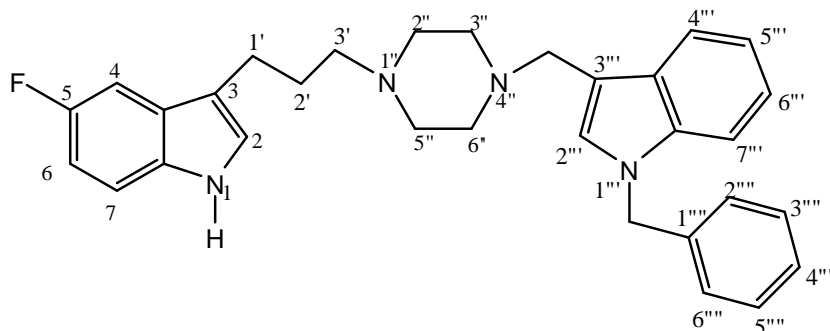
AcOEt/n-Hex (1:2) como medio eluyente. Se obtuvieron 0,32 g, 51% de un sólido café claro. Pf, 75-77°C, IR (cm<sup>-1</sup>): 3391 (N-H), 1396 (asim,SO<sub>2</sub>), 1356 (sim,SO<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN(DMSO-d<sub>6</sub>): 2,02 (2H, q, -CH<sub>2</sub>-betaindol, J = 7,0 Hz), 2,47 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2,77 (2H, t, -CH<sub>2</sub>-alfaindol, J = 7,3 Hz), 4,09 (2H, t, -CH<sub>2</sub>-gamaindol, J = 6,2 Hz), 6,94 (2H, m, 2-H y 6-H), 7,13 (1H, dd, J= 9,6 y 2,4 Hz, 4-H), 7,28 (1H, dd, J= 8,7 y 4,4 Hz, 7-H), 7,35 (2H, d, J= 8,3 Hz), 7,81 (2H, d, J= 8,3 Hz), 8,05 (1H, sa, -NH-), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 21,2, 22,1, 29,3, 70,3, 103,9 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 23,2 Hz), 110,8(d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>= 26,3 Hz), 112,2 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>= 9,7 Hz), 114,9 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub>= 4,8 Hz), 124,0, 127,9 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>=9,5 Hz), (2x)128,3, (2x) 130,3, 133,2,133,4, 145,2, 158,0 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=234 Hz), EMAR : (EI) Calculado para : C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>3</sub>S = 347,09914, Encontrado : 347,09929.

### 5.2.7 5-fluoro-3-(3-(1-piperazinil)propil)-1H-indol (19)



A una solución de fluortosilato (**18**) (0,52 g; 1,50 mmol) en 50 ml de CH<sub>3</sub>CN seco se adiciona carbonato de potasio (0,248 g; 1,8 mmol), y piperazina en relación molar 2:1. La mezcla orgánica se deja con agitación en condiciones de reflujo por 6 horas. Transcurrido este tiempo, se adiciona agua y se extrae la mezcla con AcOEt (3x50 ml), los extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran en evaporador rotatorio. El crudo es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH, N(Et)<sub>3</sub>) (18: 3:1), obteniéndose 0,294 g (75%) de producto puro, p.f.: 168-170°C, IR(cm<sup>-1</sup>) : 3387- 3240 (N-H pip y N-H indol), 3030 (C-H Arom.), 2976-2938 (C-H Alif.), 1475 (C=C Arom.), <sup>1</sup>H-RMN(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,86(m,2H, 2'-H), 2,62-2,83 (m,6H, 2''-H, 6''-H y -CH<sub>2</sub>- gama al indol), 3,02-3,08 (m, 6H, 3''-H, 5''-H y -CH<sub>2</sub>- alfa al indol), 3,60 (s,1H,N-H), 6,87 (m,1H, 6-H), : 7,10-7,40 (m,3H, 2-H, 4-H,7-H), 11,2 (s1H,N-H), <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 21,4, 25,6, (2x) 48,3, (2x) 51,6, 56,3, 102,3 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22,9 Hz), 108,4 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>= 26,2 Hz), 111,8 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>= 9,8 Hz), 113,7(d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub>= 4,6 Hz), 123,7, 126,7 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>= 9,4 Hz), 132,2, 156 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>= 231 Hz), EMAR : (EI) Calculado para : C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+1)= 262,1719, Encontrado : 262,1718.

### 5.2.8 1-Bencil-3-((4-(3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil)piperazin-1-il)metil)-1H-indol (20)



Se pesa 1-bencil-1H-indol-3-il)metil metansulfonato (4) (0,660grs, 2,09.mmoles), y se adiciona N(Et)<sub>3</sub> (0,255 grs, 2,53 mmoles) agitándose en CH<sub>3</sub>CN (40 mL). Posteriormente se agrega 5-fluoro-3-(3-(1-piperazinil)propil)-1H-indol (19) (0,661 grs, 2,53mmoles) y se calienta a reflujo por 24h. Posteriormente se agrega agua (50 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x30 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra concentra en un evaporador rotatorio, para dar un crudo café. Posteriormente se purifica por columna cromatográfica de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo/ hexano / MeOH (2:0.5: 0.3).). Para dar 0.201 grs , 20 % de un producto puro (solido). pf: 106-108 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3414 (N-H), 3006 (C-H arom.), 2933 (C-H alif.), 1579 (C=C). <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>): 1,87 ( q, 2H, J= 7,6 Hz, 2'-H), 2,46(t, 2H, J= 7,9 Hz, 3'-H), 2,58 (m,4H, Pip), 2,67 (m, 6H,-CH<sub>2</sub>-Pip, y 1'-H), 3,80 (s,2H, Indol-CH<sub>2</sub>-fenilo), 5,24 (s, 2H, Pip-CH<sub>2</sub>-Indol), 6,87 (td,1H, 6-H, Jo= 9,0 Hz, Jm =2,4 Hz), 6,93 (s, 1H, 2''-H), 7,08-7,29 (m,11H,2-H, 4-H, 7-H, 5'''-H, 6'''-H, 7'''-H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7,68 (d,1H, J= 7,1 Hz, 4'''-H), 8,55 (s,ancho, 1H, N-H), <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 22,3, 25,7, 49,1, (2x)51,1, (2x) 51,5, 51,8, 56,9, 102,7 (d,<sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 23,2 Hz), 108,9, 109,1(d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>= 26,3 Hz), 109,2, 110,8(d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>= 9,7 Hz), 115,0 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub>= 4,8 Hz), 118,6, 121,0 , 122,3, (2x)125,9, 126,7,126,8, 126,9(d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>= 9,6 Hz), 127,6, 127,7, (2x) 127,8, 132,0, 135,7, 136,4, 156,6(d,<sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=234 Hz), (Análisis Elemental: C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>4</sub>, Calculado: C (77,47%), H (6,92%), N (11,66%), Encontrado: C (77,71%), H (7,18%), N (11,62%).

## 6. CONCLUSIONES.

1. Se obtuvo el 3-formil-indol (1) por estudio de reacción de funcionalización de Vilsmeier-Haack en indoles con un 88 % de rendimiento.
2. Se obtuvo el derivado reducido 3-hidroximetil-indol (3) por reacción con  $\text{NaBH}_4$  /EtOH en un 65 % de rendimiento.
3. La síntesis del O-Mesil-derivado (4) presentó algunas dificultades sintéticas respecto de su purificación. Este derivado fue caracterizado solo por  $^1\text{H}$ -RMN y utilizado como crudo "in situ".
4. Se obtuvo una serie de derivados de 1-bencil-3-[(4-fenil-1-piperazinil)metil]-1*H*-indoles (5-12), con rendimientos entre 15 a 28% por sustitución nucleofílica con arilpiperazinas comerciales.
5. Se diseñó y se llevo a cabo la síntesis de una segunda familia de 3-((4-(3-(1*H*-3-indolil)propil)-1-piperazinil)metil)-1-bencil-1*H*-indoles.
6. Se sintetizo el 3-(1*H*-3-Indolil)-1-propanol y 3-(5-fluor-3-Indolil)-propanol (13 y 17), por reacción de fenilhidrazina con 3,4-dihidro-2*H*-pirano en un 75 y 52% de rendimiento respectivamente.
7. Se obtuvo los correspondientes tosilatos de 3-(1*H*-3-Indolil)-1-propanol y 3-(5-fluor-3-Indolil)-propanol (14 y 18) en un 65 y 51% de rendimiento respectivamente.
8. Se sintetizo el 3-piperazinil indol (19), que fué conectado con el mesil derivado (4) para dar lugar a la serie de 3-((4-(3-(1*H*-3-indolil)propil)-1-piperazinil)metil)-1-bencil-1*H*-indoles (16 y 20) con rendimientos de 21 y 20% respectivamente.

## 7. REFERENCIAS

- 1.- [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/)
- 2.- Goldberg DO, Lecrubier Y. Form and Frequency of Mental Disorders across Centers; 1995. En: ***The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope***. [www.who.int/home\\_page/index.es.shtml](http://www.who.int/home_page/index.es.shtml).
- 3.- Pessoa-Mahana H.; Araya R.; Saitz B. C. y 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
- 4.- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ; The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. ***Journal of Medical Genetics*** 2005, 42:193-204.
- 5.- 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.
- 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.- Elhwuegi A. S. Review article Central monoamines and their role in major depression. ***Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*** 2004, 28, 435-451.
- 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



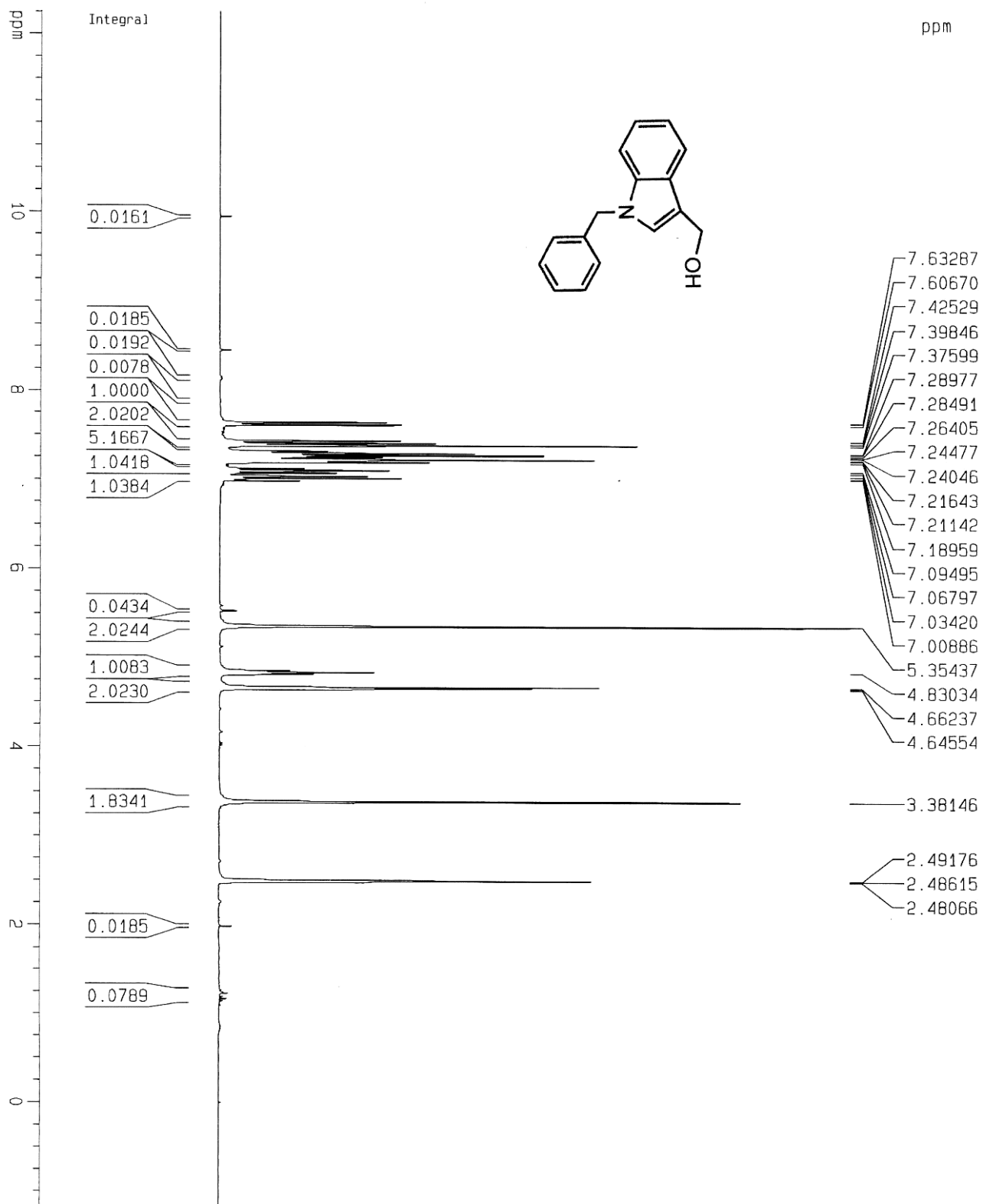
- Derivatives as Potent and Selective 5-HT<sub>1A</sub> Serotonin Receptor Ligands. **J. Med. Chem.** **2008**, 51, 4529–4538.
- 10.-Snyder S Mood Modifiers. Chapter 4. **Drugs and the Brain. New York: Scientific American Books 1996** (pp. 91-119).
- 11.-Nestler E, Hyman S, Malenka R; Mood and emotion, Chapters 8, 9 y 15. **Molecular Neuropharmacology McGraw-Hill 2001** (pp. 167-190; 191-200; 327-354).
- 12.-Brunton L. L.; Lazo J. S. Parker K. L. Goodman y Gilman **Las bases farmacológicas de la Terapéutica 11<sup>a</sup> ed. Mc Graw Hill, 2006**, pp 429-447.
- 13.-Fuller, Serotonin uptake inhibitors: uses in clinical therapy and in laboratory research. **Prog. Drug Res., 1995**, 45, pp 167-204.
- 14.-Hopkins C., Czekaj M., Kaye S., Gao Z., Pribish J., Pauls H., Liang G., Sides K., Cramer D., Cairns J., Luo Y., Lim H., Vaz R., Rebello S., Maignan S., Dupuy A., Mathieu M.,and Levell J.. Design, synthesis, and biological activity of potent and selective inhibitors of mast cell tryptase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** , **2005**, 15, pp 2734–2737.
- 15.-Deborah A., Evrard D., Zhou P., Yi S., Zhou S., Smith D., Sullivan K., Hornby G., Schechter L., Andree T. And Mewshaw R.. Studies towards the next generation of antidepressants. Part 4: Derivatives of 4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclohexylamine with affinity for the serotonin transporter and the 5-HT<sub>1A</sub> receptor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **2005**, 15, pp 911–914.
- 16.-Dawson L., Watson J., Vilazodone: A 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Agonist/Serotonin Transporter Inhibitor for the Treatment of Affective Disorders. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, **2009**, 15, pp 107–117.

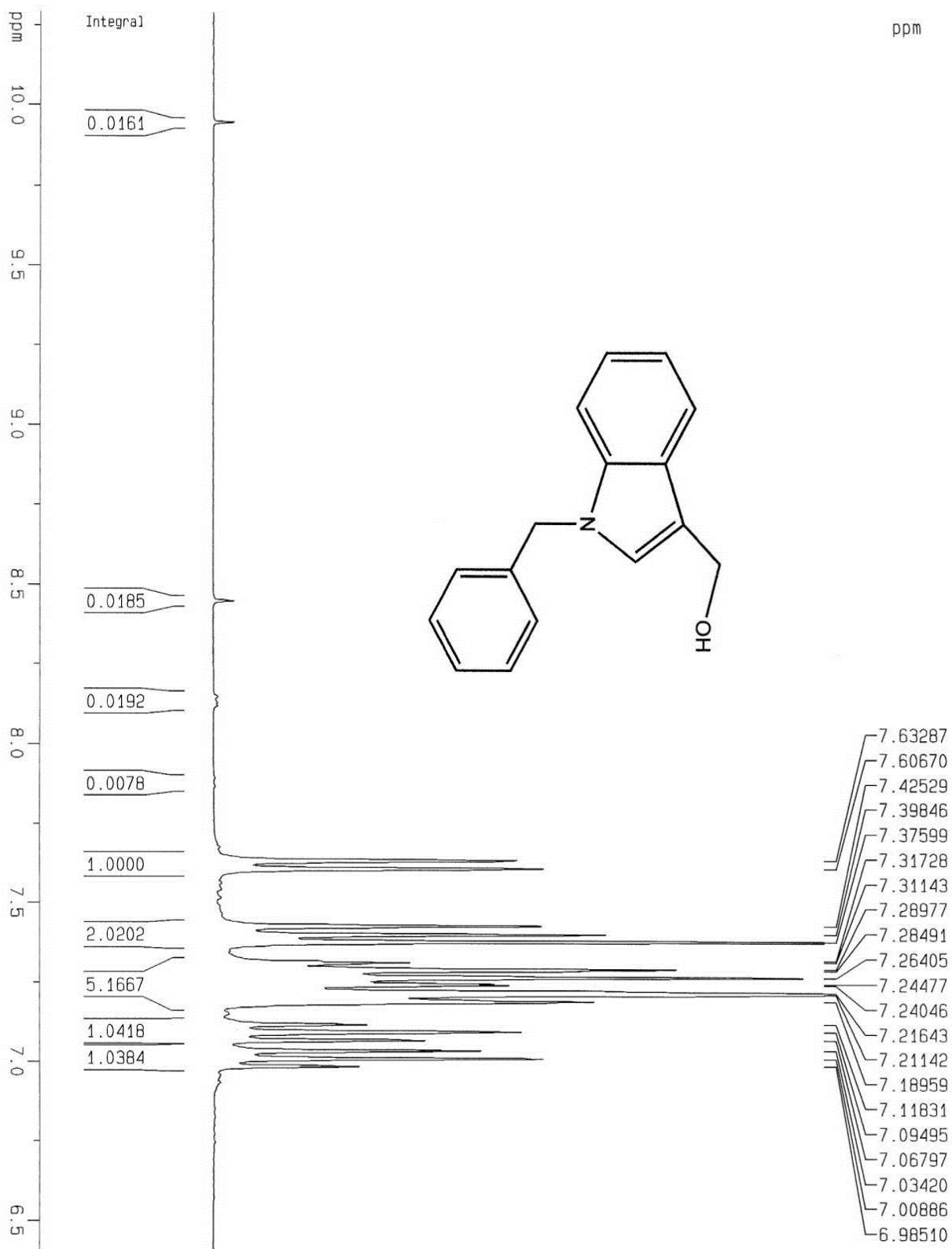
- 17.- Heinrich T., Bo'ttcher H., Bartoszyk G., Greiner H., Seyfried C, and Amsterdam C. Indolebutylamines as Selective 5-HT<sub>1A</sub> Agonists. **J. Med. Chem.** **2004**, 47, pp 4677-4683.
- 18.- Park C., Kim S., Park W., Park N., Seong C.. Synthesis and structure–activity relationship of 1H-indole-3-carboxylic acid pyridine-3-ylamides: A novel series of 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** , **2008**, 18, pp 3844–3847.
- 19.- Nirogi R., Deshpande A., Kambhampati R., Badange R., Kota L., Daulatabad A., Shinde A., Ahmad I., Kandikere V., Jayarajan P., Dubey P.. Indole-3-piperazinyll derivatives: Novel chemical class of 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** **2011**, 21, pp 346–349.
- 20.- Nandhakumar R., Suresh T., Jude a., kannan r., Mohan P. Synthesis, antimicrobial activities and cytogenetic studies of newer diazepino quinoline derivatives *via* Vilsmeier–Haack reaction. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2007, 42, pp 1128-1136.
- 21.- Pessoa-Mahana H.; Kosche C. J.; Ron H. N.; Recabarren-Gajardo G.; Saitz B. C.; R. Araya-Maturana; y Pessoa-Mahana. C. D. Solvent free microwave synthesis of 3-[4-benzo[b] thiophene-2- carbonyl)- 1 piperazinyll -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.
- 22.- Nguyen H., Lavrenov S., Sundar S., Nguyen D., Tseng M., Marconett C., Kung J., Staub R., Preobrazhenskaya M., Bjeldanes L., Firestone G. 1-Benzyl-indole-3-carbinol is a novel indole-3-carbinol derivative with significantly enhanced potency of anti-proliferative and anti-estrogenic properties in human breast cancer cells. **Chemico-Biological Interactions** **2010**, 186, 255–266.

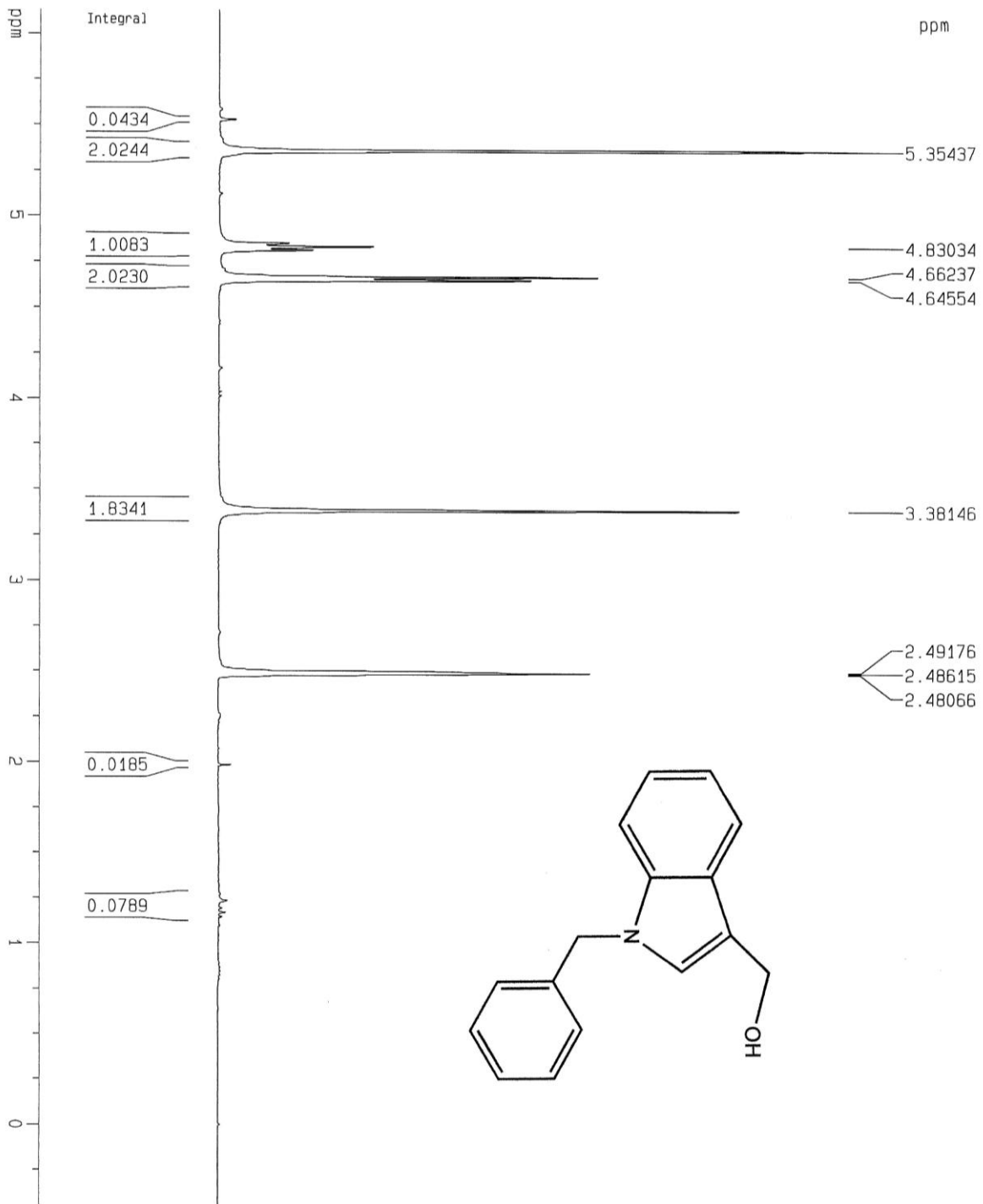
- 23.-** Silverstein R., Ryskiewicz E., Chaikin S. 2-Pyrrolealdehyde, 3-Hydroxymethylindole and 2-Hydroxymethylpyrrole. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76 (17), pp 4485–4486.
- 24.-** Kiyoi T., York M., Francis S., Edwards D., Walker G., Houghton A., Cottney J., Baker J., Adam J.. Design, synthesis, and structure–activity relationship study of conformationally constrained analogs of indole-3-carboxamides as novel CB1 cannabinoid receptor agonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** **2010**, 20, pp. 4918–4921.

## **8. Anexo**

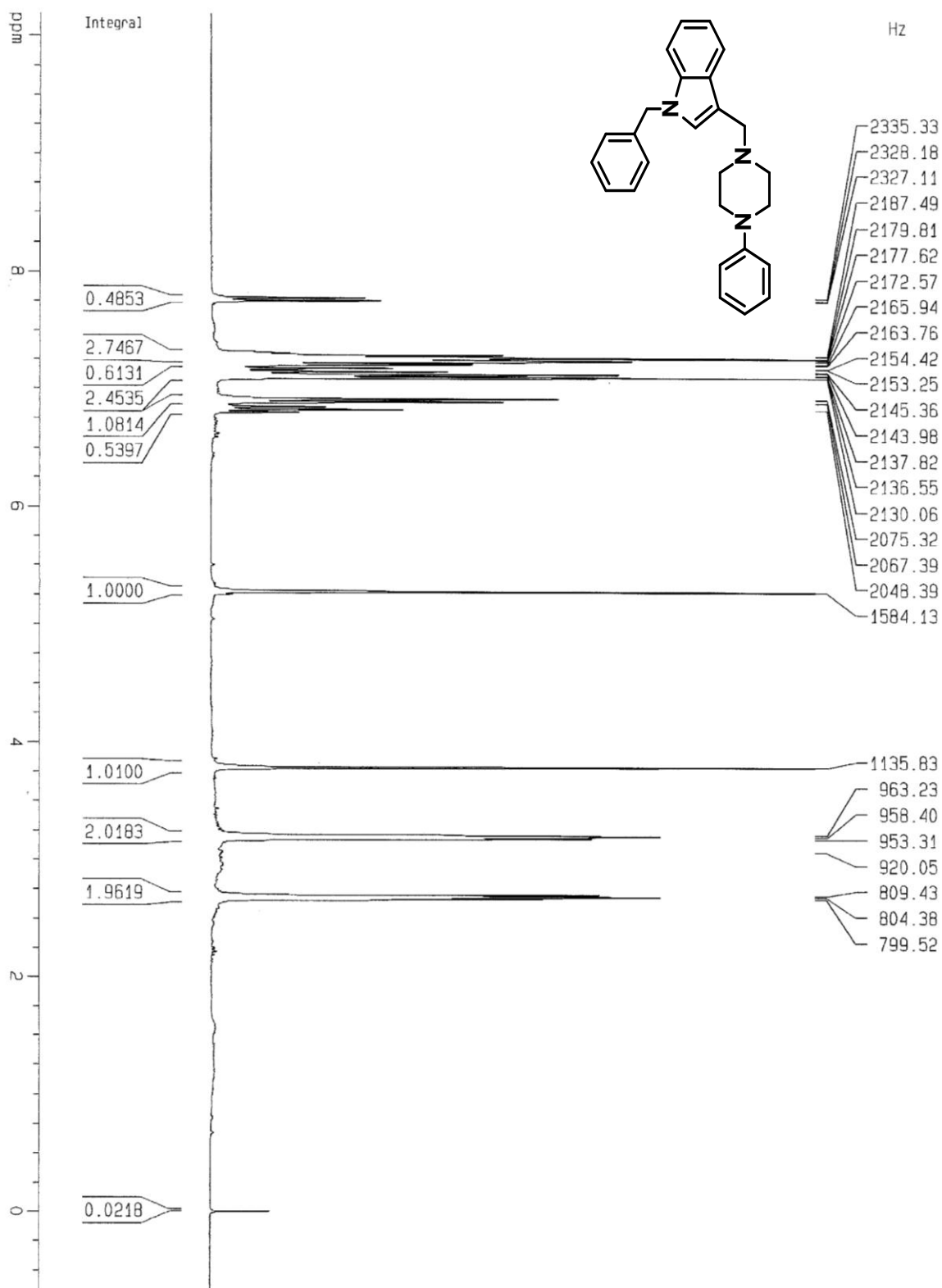
### 8.1 1-Bencil-1H-3-indolil-metanol. (3).





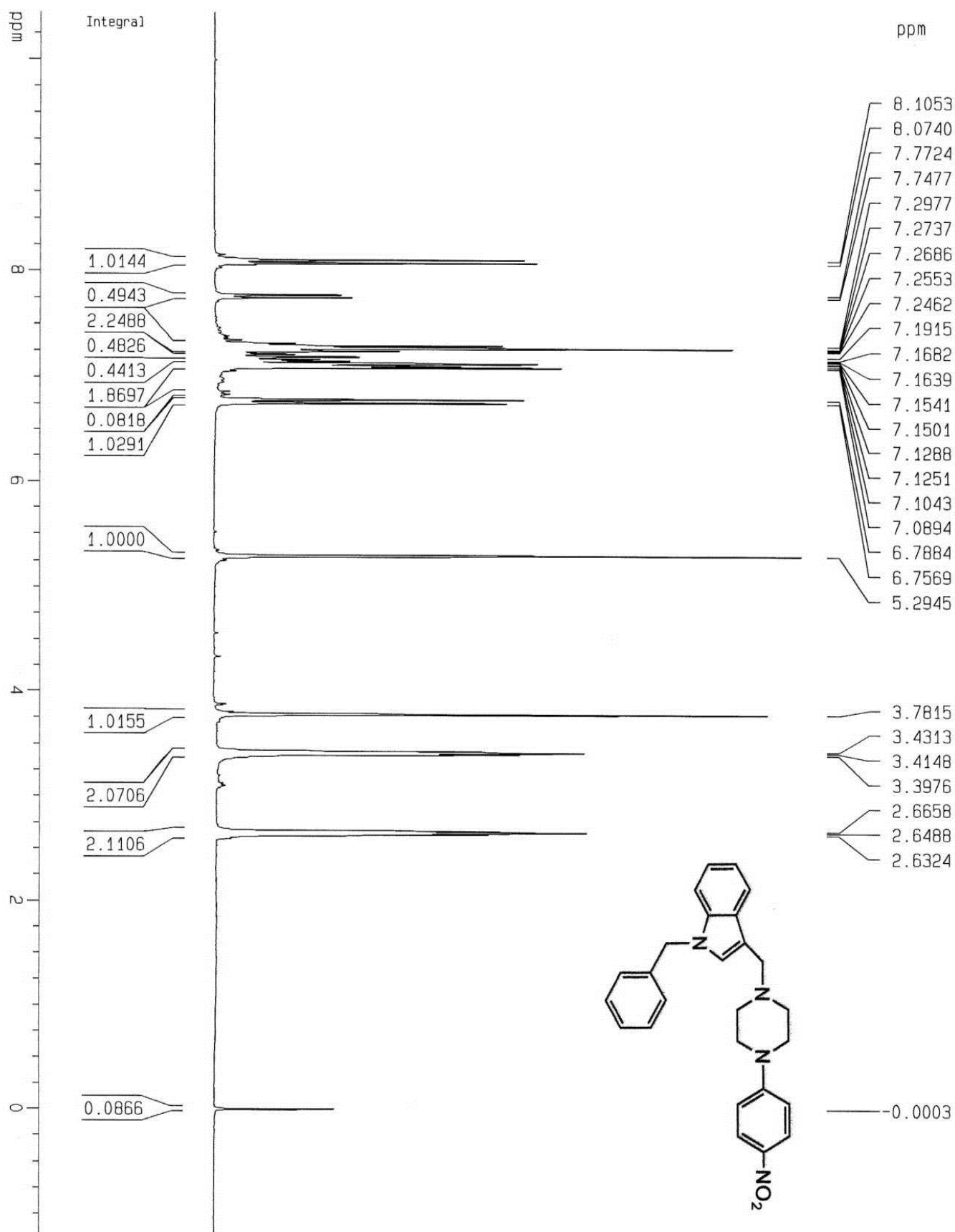


8.2 1-Bencil-3-[(4-fenil-1-piperazinil)metil]-1H-Indol (5).

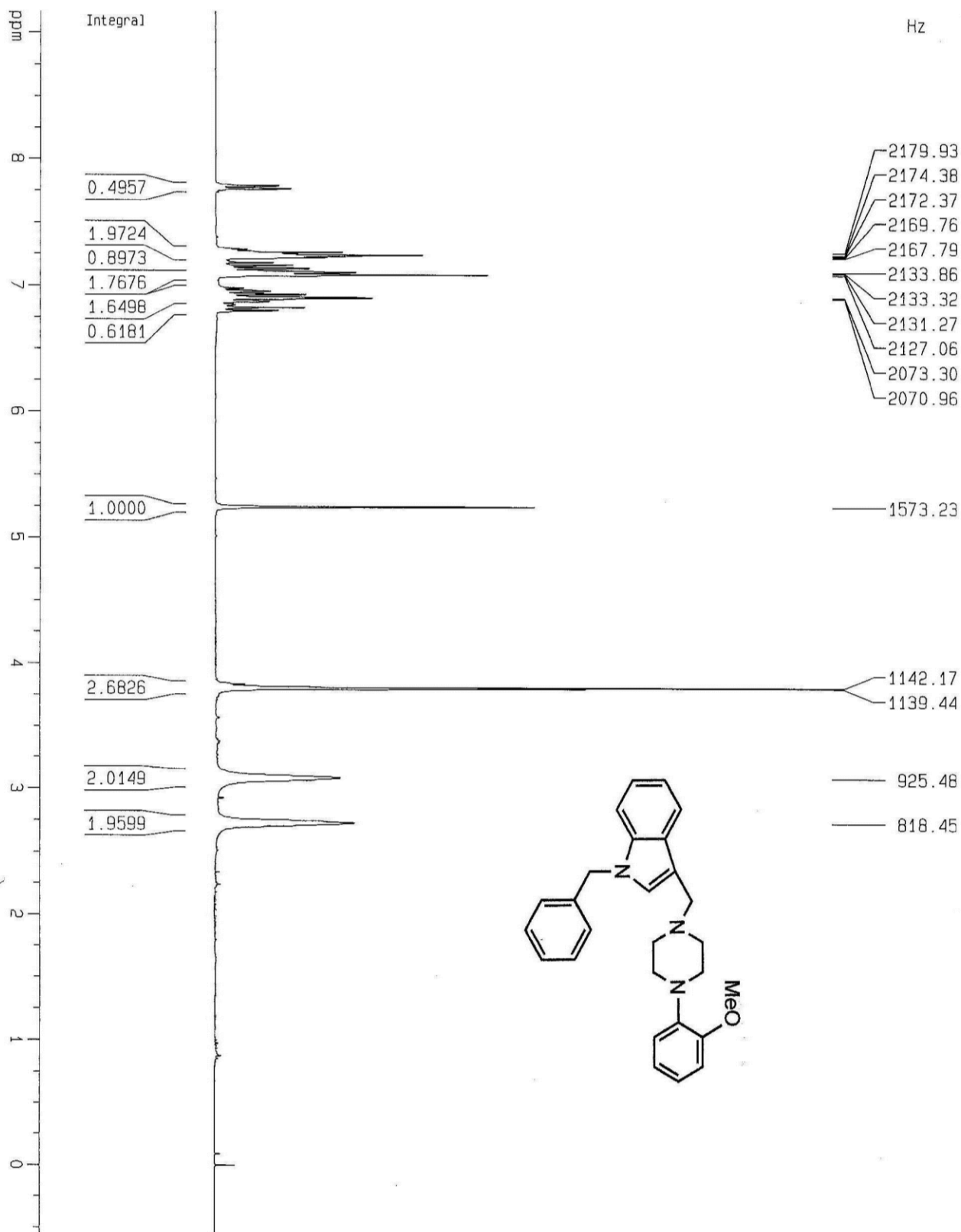


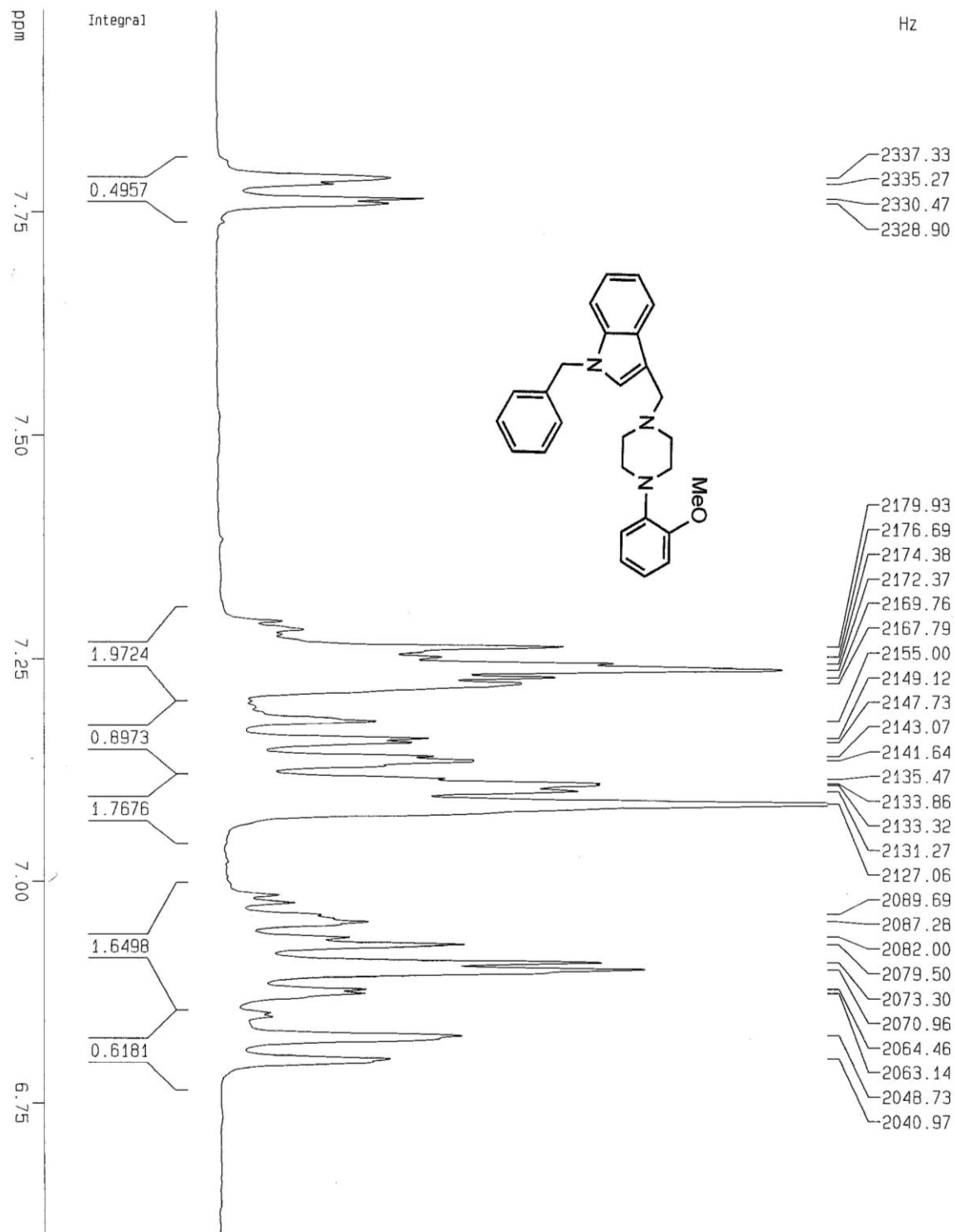


8.3 1-Benzil-3-(4-(4-nitrofenil)-1-piperacinilmetil)-1H-indol (6).

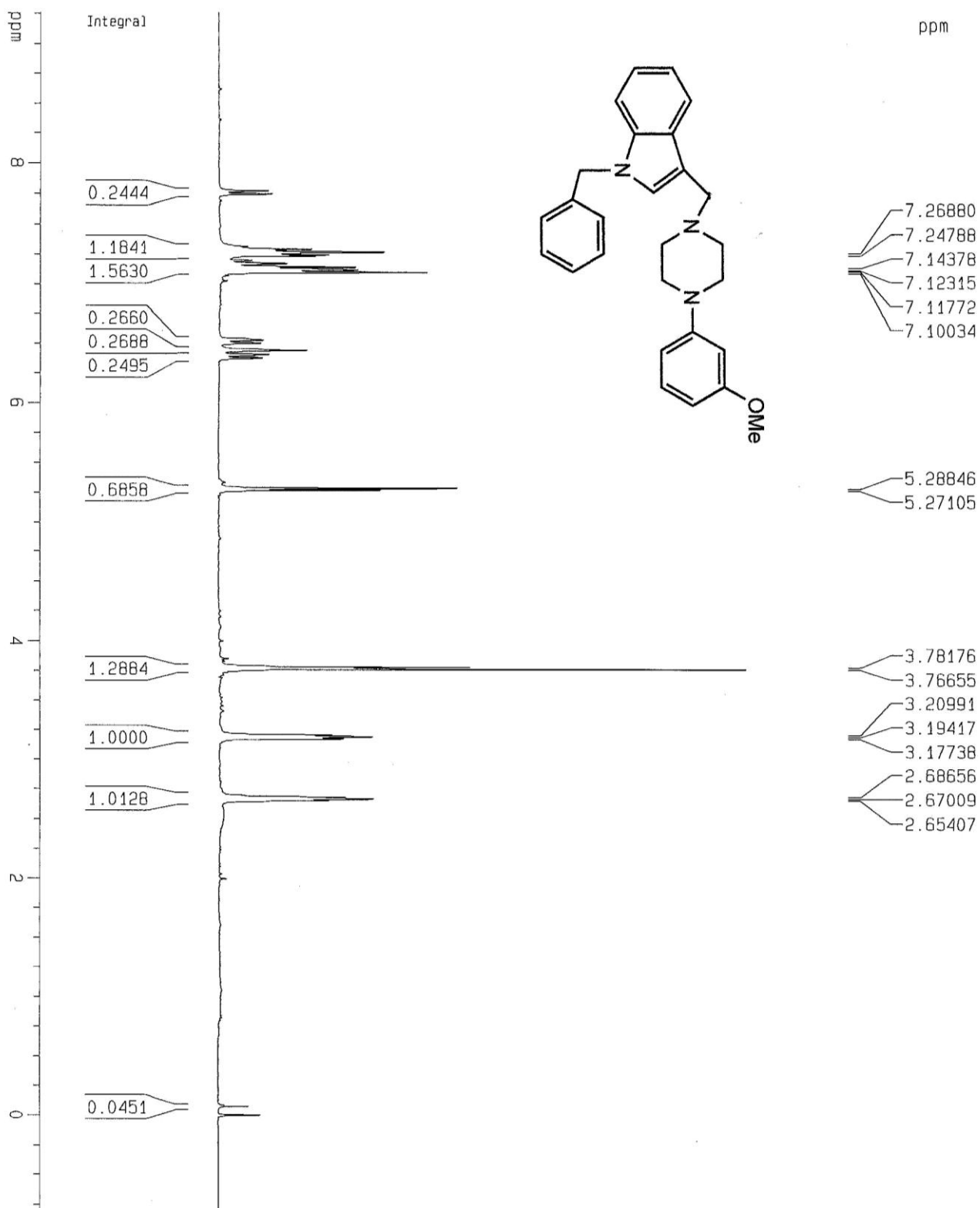


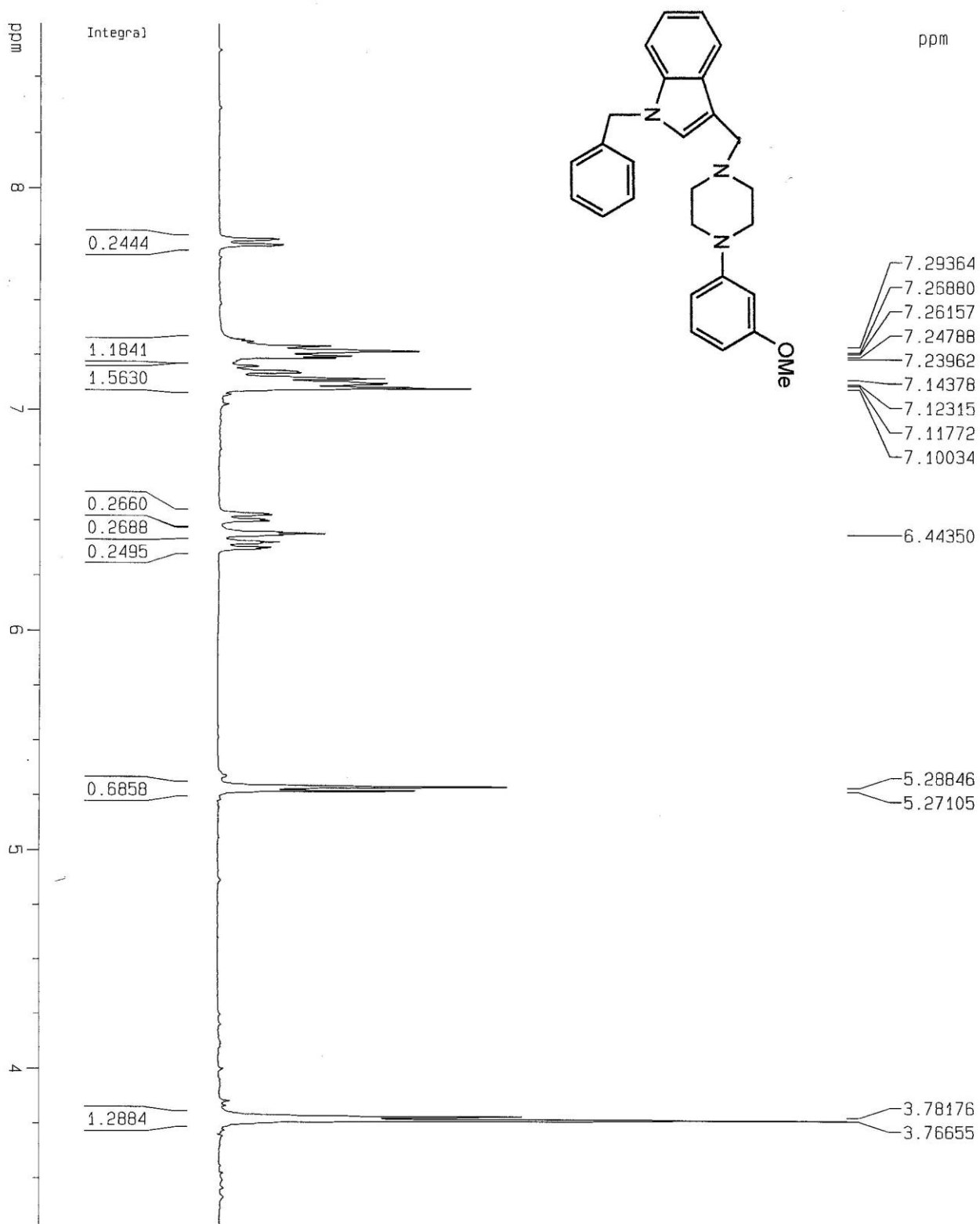
8.4 1- Bencil-3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperacinilmetil)-1H-indol (7).



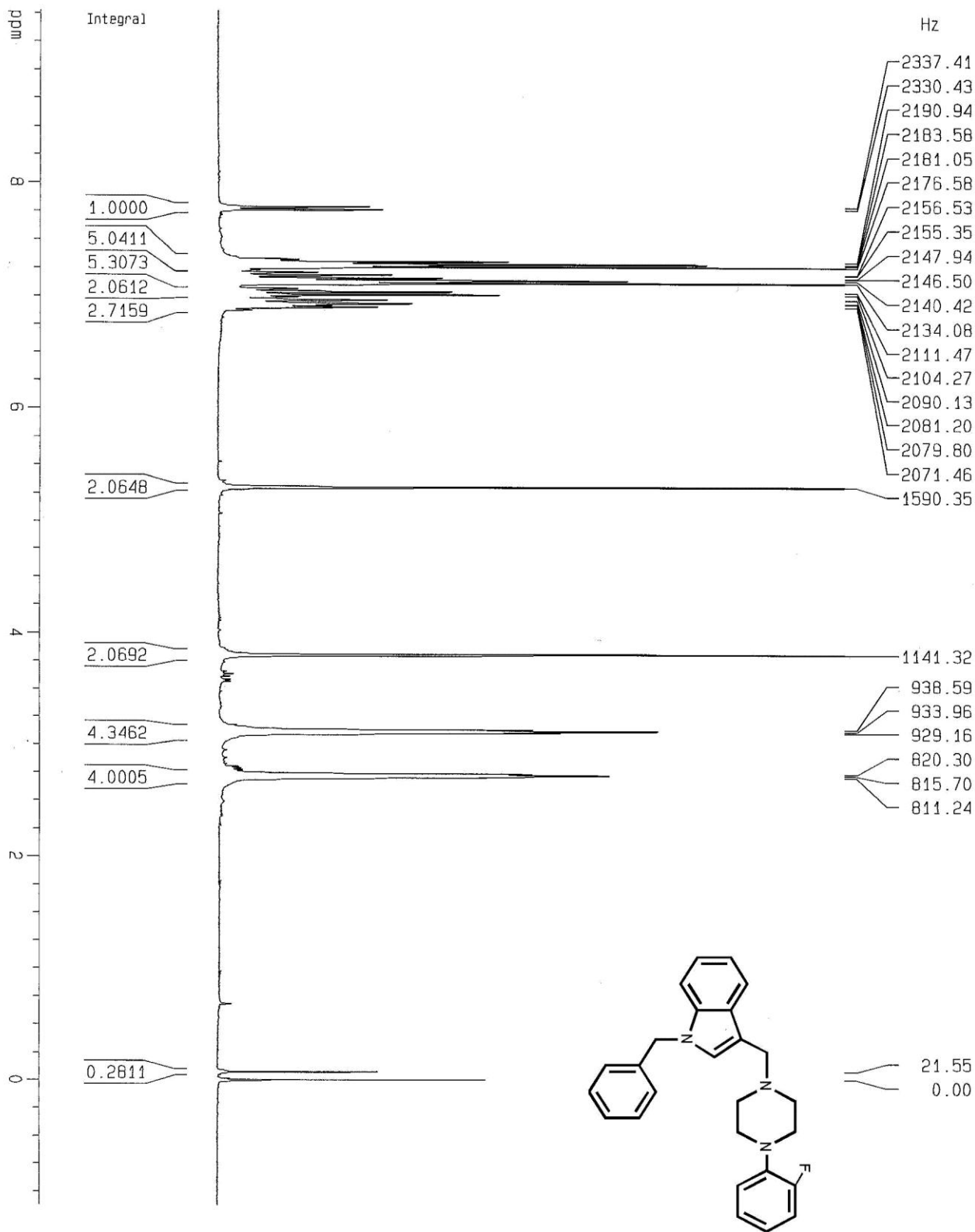


8.5 1- Bencil-3-(4-(3-metoxifenil)-1-piperacinilmetil)-1H-indol (8).

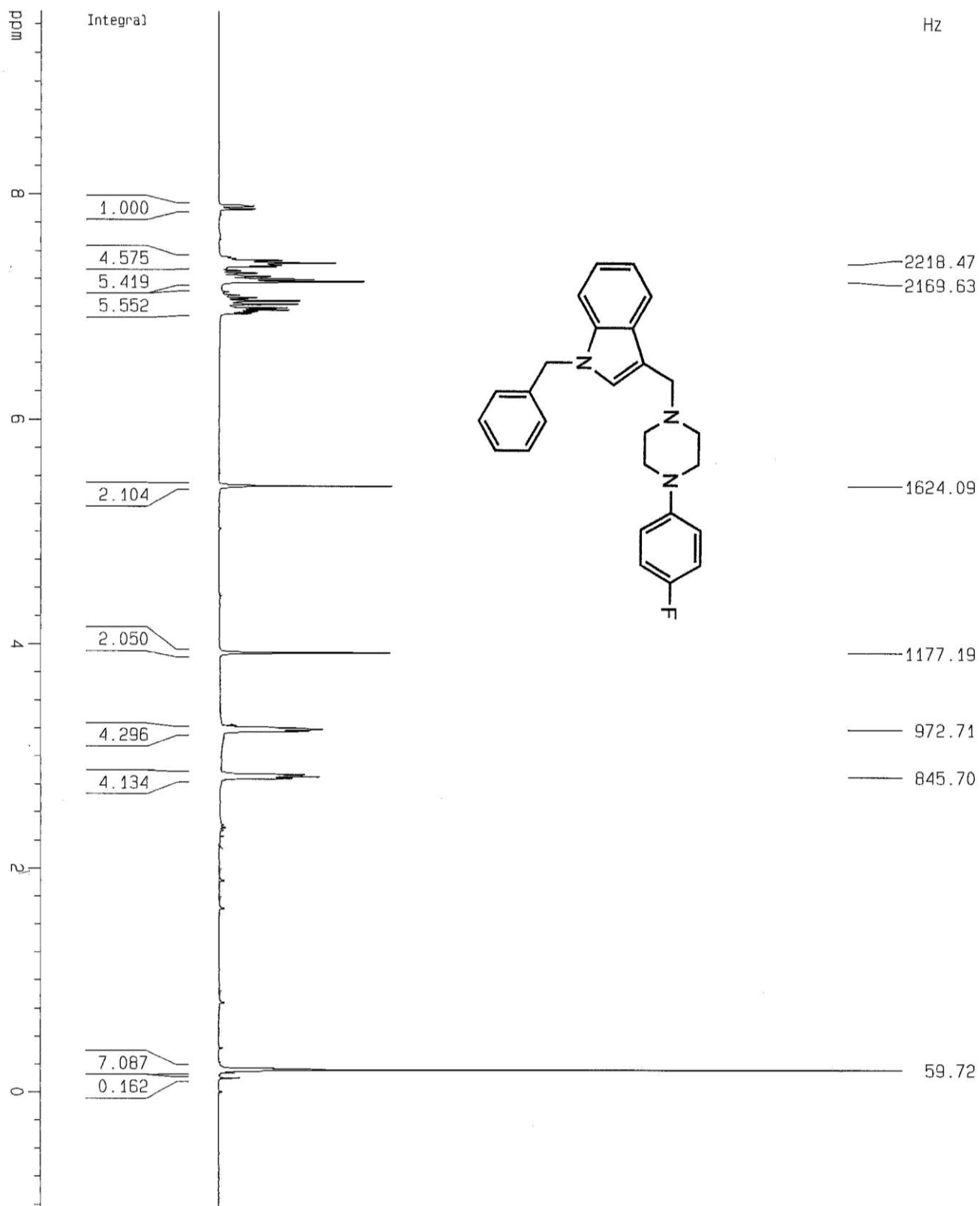




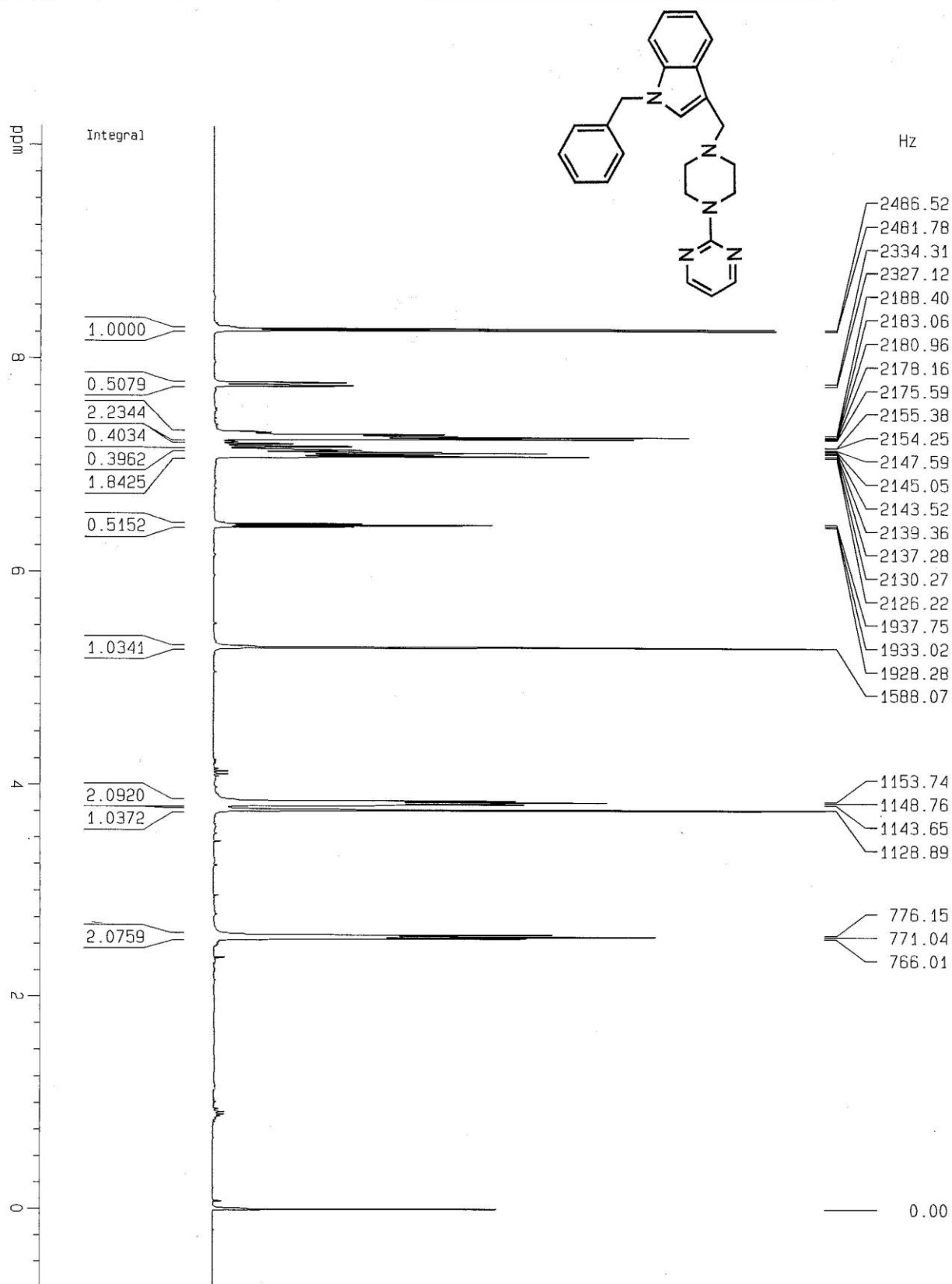
8.6 1- Bencil-3-(4-(2-fluorofenil)-1-piperacinilmetil)-1H-indol (9).



8.7 1- Bencil-3-(4-(4-fluorofenil)-1-piperacinilmetil)-1H-indol (10).

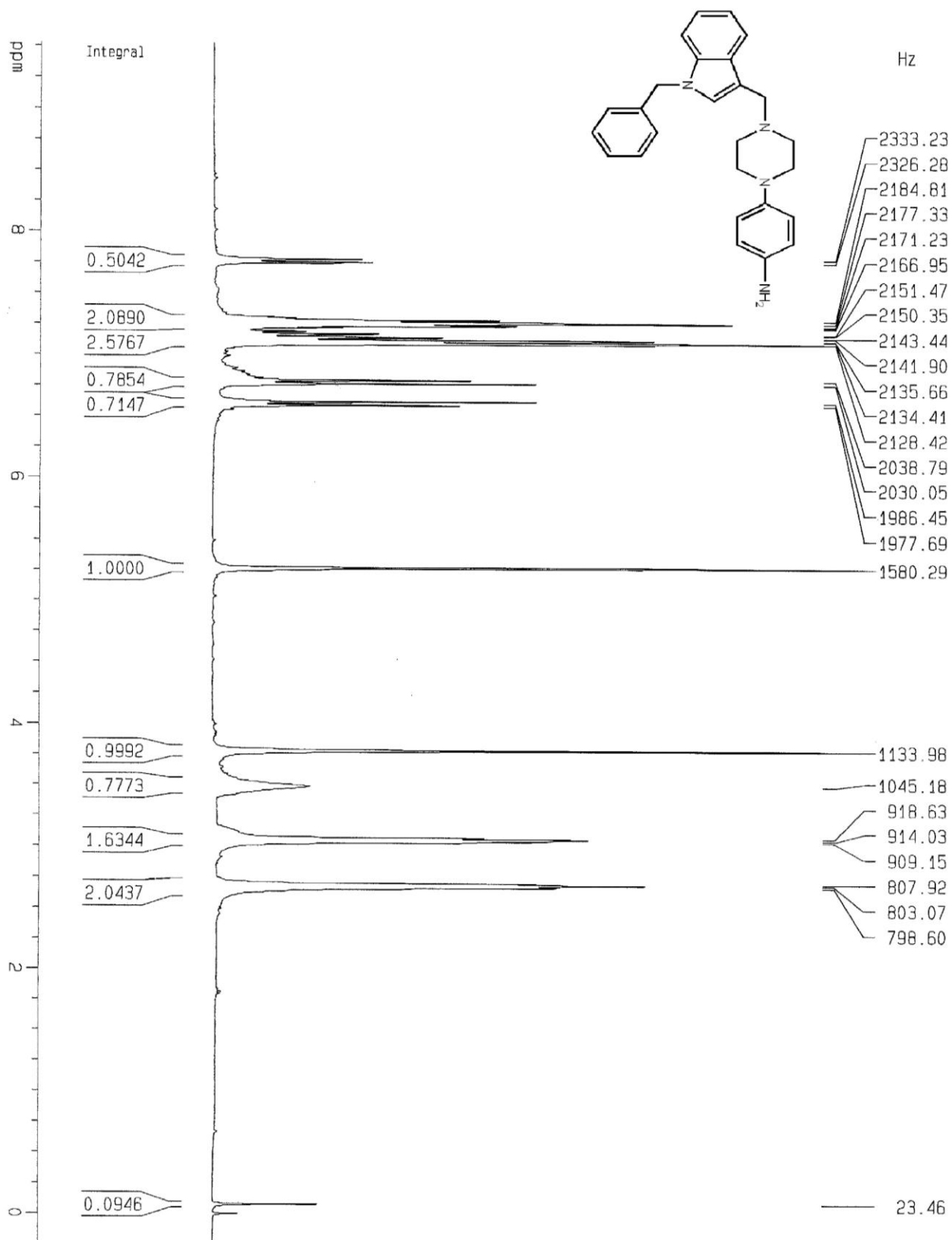


8.8 1- Bencil-3-(4-(2-pirimidinil)-1-piperacinilmetil)-1H-indol (11).

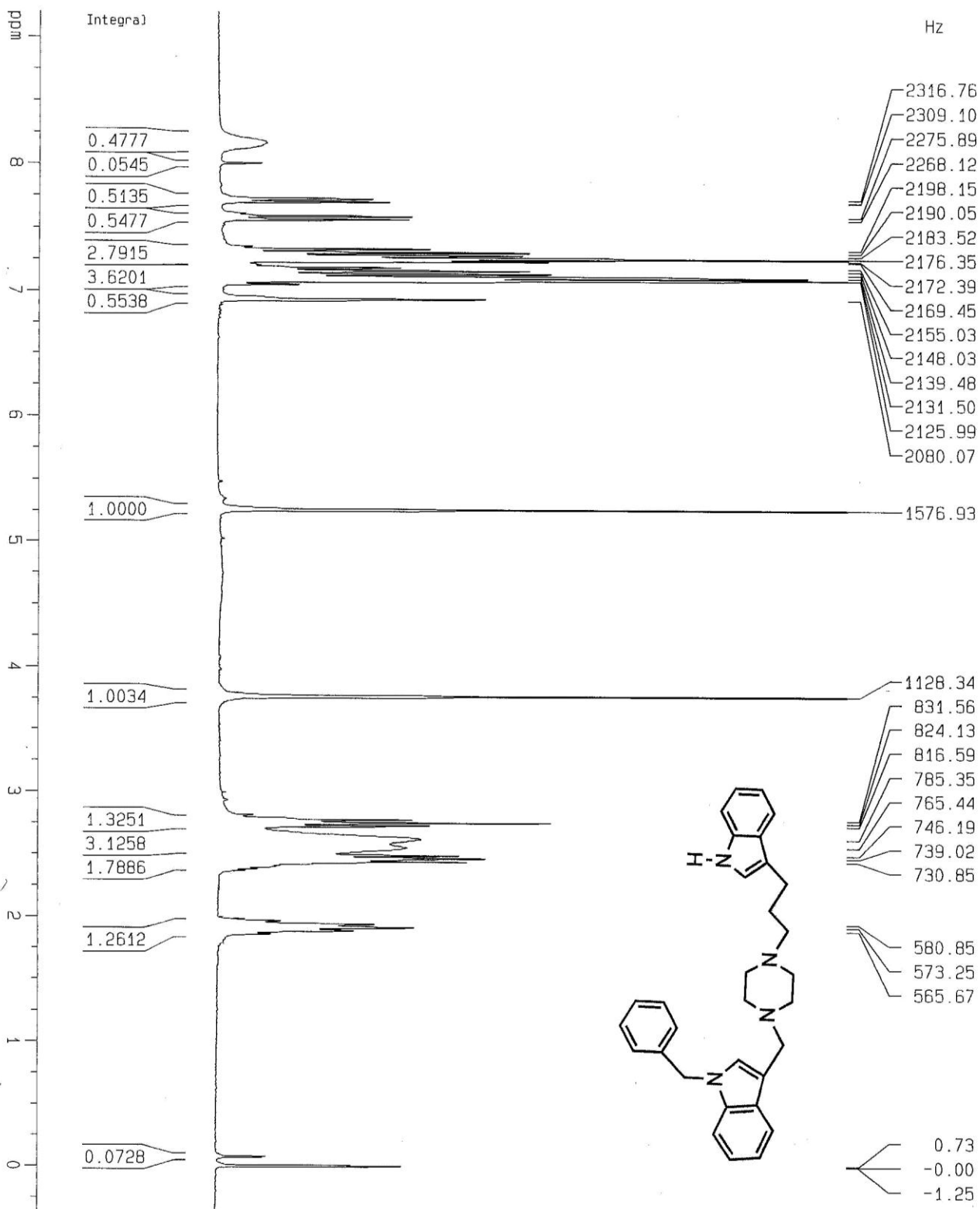


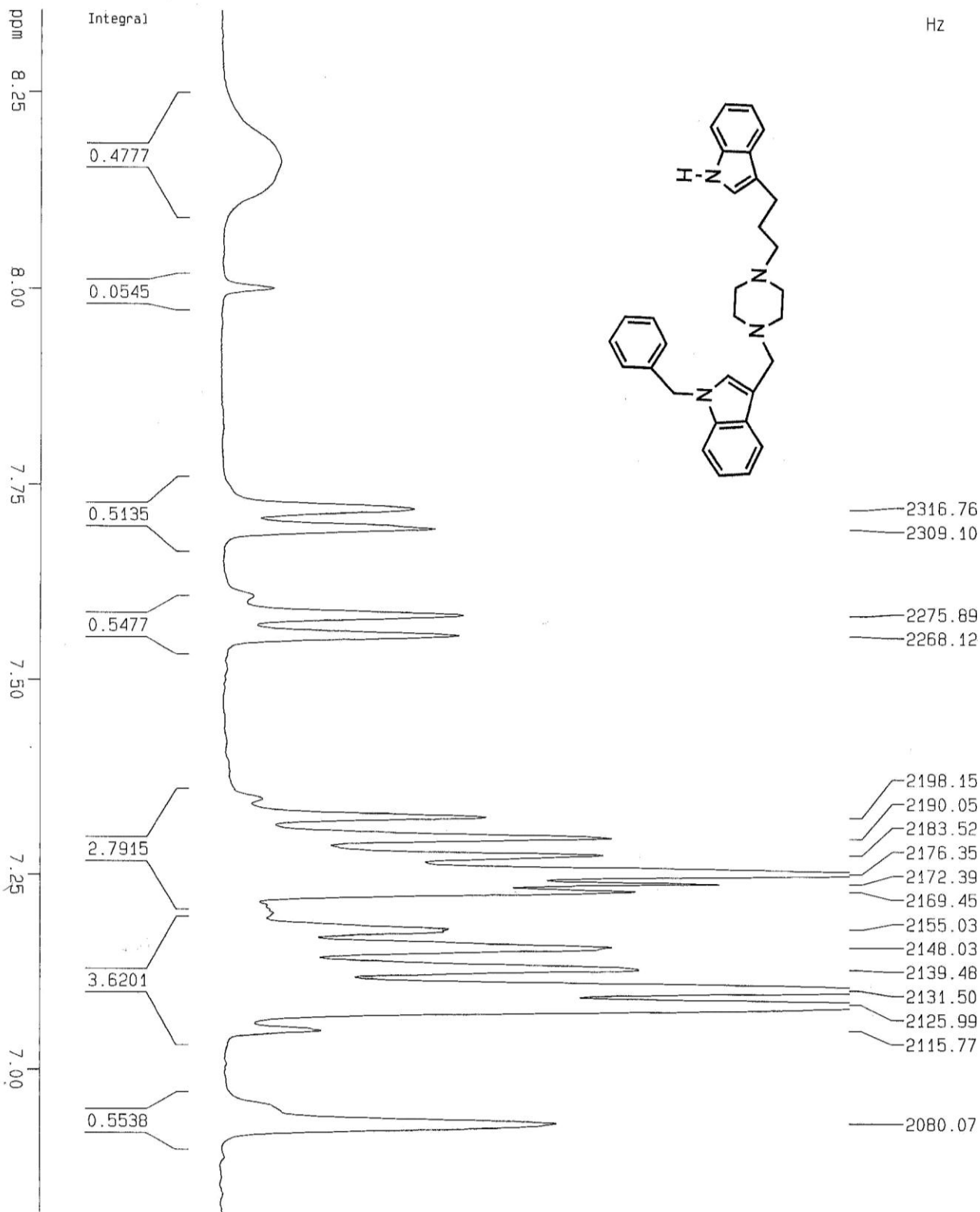


8.9 1- Bencil-3-(4-(4-aminofenil)-1-piperacinilmetil)-1H-indol (12).



8.10 3-((4-(3-(1H-3-indolil)propil)-1-piperazinil)metil)-1-Bencil-1H-Indol (16)





8.11 1-Bencil-3-((4-(3-(5-fluor-1H-3-indolil)propil)-1-piperazinil)metil)-1H-Indol (20)

