



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

**“ESTUDIO DE SÍNTESIS Y ACOPLAMIENTO MOLECULAR
INDUCIDO DE NUEVOS DERIVADOS N-4-[4-(1*H*-INDOL-3-
CARBONIL)-1-PIPERAZINIL]FENIL}ARILAMIDAS
(AMINAS). HETERO BIS-LIGANDOS CON POTENCIAL
ACTIVIDAD SEROTONINERGICA 5-HT_{1A} EN LA
BUSQUEDA DE NUEVAS MOLECULAS
ANTIDEPRESIVAS.”**

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

NELSON JESUS PEREZ ANTIFIL

DIRECTOR DE TESIS
Dr. Hernán Armando Pessoa Mahana

PROFESOR PATROCINANTE:
Dr. Hernán Armando Pessoa Mahana

CODIRECTOR DE TESIS
Dr. Gerald Amilcar Zapata Torres

Santiago, Chile 2012

Para mi familia

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Solange y Nelson, y a mi hermana Jessenia por todo el apoyo, paciencia y cariño que me han dado en toda mi vida; gracias a ellos soy la persona que soy y que está dando frutos hoy.

A mi pareja Francisca (“cosita” o “pancha”). Gracias por todo el amor y comprensión. (Cielo: Algún día conseguiremos una libélula gigante para tenerla de mascota....lo prometo je je)

A mi queridísimo tutor Dr Hernán Pessoa, por dejarme trabajar con él y mostrarme la gran persona con calidez humana que hay detrás del académico; extendiendo el mismo comentario a los profesores Dr Claudio Saitz y Dr.Ramiro Araya.

Al Dr. Gerald Zapata por su gran aporte, se agradece por la seriedad y meticulosidad en el trabajo.

A mis queridas y bellas profesoras Jacqueline Pezoa y Carolina Jullian, por darme la oportunidad de trabajar con ellas en ayudantías (y por los desayunos de los viernes en la mañana).

A Paul Silva (“el negro”), gracias por **toda la ayuda** (la cual puede decirse que fue “algo significativo”) para desarrollar mi trabajo, pero más que un buen compañero de laboratorio agradezco haber conocido y ganado a un buen amigo.

A mis compañeros de laboratorio, Oney (“el cubano”), Christian (“gran jefe”), Max (“abuelito”), Christopher (“er nene”), Juan (“gato de yeso”), Claudia (“CO”), Jose (“Habibi”), Horacio (“Trululu”) y Cinthia (“Cinthia”) por los buenos momentos que hacían del trabajo de laboratorio más agradable y menos esclavizante.

Hablando de “esclavizante”; a los alumnos de unidad de investigación (“esclavos, esclavas o pollos”), por el granito de arena muy importante para este trabajo.

A mis amigos de la vida y universidad, Renee (“renacuaja”), Pablo (“pablote”) Andres (“oso”) y Pablo (“abuela”); gracias por la ayuda, consejos, amistad, apoyo, compañerismo etc.

A FONDECIT por el apoyo económico brindado a través del proyecto N° 1090169

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
AGRADECIMIENTOS.	III
TABLA DE DE CONTENIDOS	IV
INDICE DE FIGURAS	VIII
INDICE DE TABLAS	X
ABREVIATURAS DE SIGLAS	XI
ABREVIATURAS DE AMINOACIDOS	XII
RESUMEN	XIII
SUMMARY	XIV
1. INTRODUCCIÓN.	1
Neuroquímica de la depresión.	2
Receptores serotoninergicos.	3
Terapia antidepresiva.	5
Ligandos serotoninergicos.	9
HIPÓTESIS.	12
3. OBJETIVO GENERAL	12
4. OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
5. MATERIALES Y EQUIPOS.	13
Materiales.	13
Equipos.	14

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL	15
3-Formil-1 <i>H</i> -indol. (2a)	15
Acido 1 <i>H</i> -3-indolil-carboxílico (3a)	16
3-{[4-(4-Nitrofenil)-1-piperazinil]carbonil}-1 <i>H</i> -indol. (4a)	17
4-[4-(1 <i>H</i> -3-Indolil-carbonil)-1-piperazinil]anilina (5a)	18
N-{4-[4-(1 <i>H</i> -Indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil} benzamida. (6a)	19
N -(4-(4-(5-Fluor-1 <i>H</i> -indol-3-carbonil)-1-piperazinil)fenil)benzamida. (6c)	20
N-(4-(4-(5-Metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-carbonil)-1-piperazinil)fenil)benzamida. (6d)	21
4-Cloro-N-{4-[4-(1 <i>H</i> -indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil}benzamida. (6e)	22
Benzo[<i>b</i>]tiofen-2-carbonil {4-[4-(1 <i>H</i> -indol-3-carbonil)-1-Piperazinil]fenil}amida. (6f)	23
5-Nitro-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-carbonil {4-[4-(1 <i>H</i> -indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil}amida. (6g)	24
4,7-Dimetoxibenzo[<i>b</i>]tiofen-2-carbonil {4-[4-(1 <i>H</i> -indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil}amida. (6h)	25
4-[4-(1 <i>H</i> -3-Indolilcarbonil)-1-piperazinil]fenil(1 <i>H</i> -3-indolilmetil)amina (11a)	26
(4-[4-[(5-Fluoro-1 <i>H</i> -3-indolil)carbonil]-1-piperazinil]fenil)[(5-fluoro-1 <i>H</i> -3-indolil)metil]amina (11b)	27
3-({4-[4-(5-Fluoro-1 <i>H</i> -3-indolcarbonil)-1-piperazinil]-fenilamino}-metil)-5-ciano-1 <i>H</i> -indol. (11c)	28
4-[4-(1 <i>H</i> -3-Indolilmetil)-1-piperazinil]anilina. (7c)	29
7. RESULTADOS Y DISCUSIONES	30
1) Estudio sintético de de familia I.	30
o Obtención del derivado (2a).	31
o Obtención del derivado (3a).	32
o Obtención del derivado (4a).	33
o Obtención del derivado (5a).	35
o Obtención del derivado (6a).	36
o Obtención del derivado (6b).	37
o Obtención del derivado (6c).	37
o Obtención del derivado (6d).	38

o	Obtención del derivado (6e).	39
o	Obtención del derivado (6f).	39
o	Obtención del derivado (6g).	40
o	Obtención del derivado (6h).	40
2)	Estudio Sintético de Obtención para la familia II.	41
o	Obtención del derivado (11a).	42
o	Obtención del derivado (11b).	43
o	Obtención del derivado (11c).	44
3)	Estudio sintético exploratorio de la familia III*. Obtención del intermediario avanzado.	44
o	Obtención del derivado (7a).	45
Estudios de modelación y acoplamiento molecular en derivados seleccionados de la Familia I al receptor 5HT _{1A}		46
o	Modelación del receptor	46
o	Estudio de acoplamiento molecular de los Compuestos finales 6(a-d)	51
i.	Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 6a	52
ii.	Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 6b	53
iii.	Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 6c	54
iv.	Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 6d	55
o	Estudio de acoplamiento molecular de los Compuestos teóricos 8* (a-d)	56
i.	Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 8a*	57
ii.	Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 8b*	57

iii. Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 8c*	58
iv. Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 8d*	59
o Estudio de Docking de los Compuestos teóricos 9*(a-d)	60
i. Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 9a*	62
ii. Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 9b* y 9c*	62
iii. Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 9d*	63
8 CONCLUSIONES.	64
9. REFERENCIAS.	66
10. ANEXO.	70

INDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1.- Estructuras de los neurotransmisores monoaminergicos principales del SNC.	2
Figura 2.- Síntesis de la Serotonina endógena	3
Figura 3.- Estructura del receptor 5-HT _{1A}	4
Figura 4.- Proceso de hiporegulación	5
Figura 5.- Estructura de la Moclobemida	5
Figura 6.- Estructura de Antidepresivos triciclicos.	6
Figura 7.- Estructura de ISRS.	7
Figura 8.- Estructura de la Vilazodona	8
Figura 9.- Estructuras con núcleo Indólico.	9
Figura 10.- Estructura química de Buspirona	10
Figura 11.- Derivados diarilpiperazínicos	10
Figura 12.- 2-benzotiofenpiperazinas	11
Figura 13.- Familias de estudio	11
Figura 14.- Intermediario avanzado	11
Figura 15.- Esquema retrosintético para la obtención de la familia I	30
Figura 16.- Mecanismo propuesto de Formación del electrófilo de Vilsmeier	31
Figura 17.- Mecanismo propuesto de la Sustitución electrofílica aromática	32
Figura 18.- Mecanismo propuesto de la formación 4a	34
Figura 19.-Segudno mecanismo propuesto de la formación 4a	35

Figura 20.- Análogos 6b-c	36
Figura 21.- Análogos 6e-h	38
Figura 22.- Esquema retrosintético para la obtención de la familia II	41
Figura 23.- Mecanismo propuesto de formación de la imina	42
Figura 24.- Diagrama de Ramachandran del receptor modelado	47
Figura 25.- (A y B) Estructura tridimensional del receptor 5HT _{1A} modelado	48
Figura 26.- Orientación del compuesto 6 ^a	52
Figura 27.- Orientación del compuesto 6b	53
Figura 28.- Orientación espacial de los compuestos 8a* y 8b*	57
Figura 29.- Similitud de orientación de compuestos 8c* y 8d*	59
Figura 30.- (A y B) Orientación y superposición de los compuestos del grupo 9* en el receptor 5HT _{1A}	61

INDICE DE TABLAS

	Pagina
Tabla 1.- Antidepresivos misceláneos y mecanismo de acción general	8
Tabla 2.- Datos estadísticas del Diagrama de Ramachandran	48
Tabla 3 -Aminoácidos conservados en el receptor 5-HT _{1A} .	49
Tabla 4.-Resultados de acoplamiento molecular de los compuestos 6a-d	51
Tabla 5.-Resultados de acoplamiento molecular de los compuestos 8a-d*	56
Tabla 6.-Resultados de acoplamiento molecular de los compuestos 9a-d*	60

Abreviaturas

5-HT	5-hidroxitriptamina (Serotonina)
LCR	Líquido céfalo raquídeo
iMAO	Inhibidor de la Mono amino oxidasa
RAPG	Receptor Acoplado a Proteína G
TM	Transmembrana (dominio de transmembrana de GCPR)
EC	Extracelular (medio extracelular)
IC	Intracelular (medio intracelular)
ISRS	Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina
NA	Noradrenalina
DA	Dopamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DCC	Diciclohexilcarbodimida
DCU	Diciclohexilurea
OMS	Organización Mundial de la Salud
GI	Gastrointestinal
B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr.

Abreviaturas de aminoácidos

Gly	Glicina
Ala	Alanina
Val	Valina
Leu	Leucina
Ile	Isoleucina
Pro	Prolina
Phe	Fenilalanina
Tyr	Tirosina
Trp	Triptófano
Cys	Cisteina
Met	Metionina
Ser	Serina
Thr	Treonina
Lys	Lisina
Arg	Arginina
His	Histidina
Asn	Asparragina
Gln	Glutamina
Glu	Glutamato
Asp	Aspartato

Resumen

“ESTUDIO DE SÍNTESIS Y ACOPLAMIENTO MOLECULAR INDUCIDO DE NUEVOS DERIVADOS N-4-[4-(1H-INDOL-3CARBONIL)-1-PIPERAZINIL]FENIL} ARILAMIDAS(AMINAS). HETERO BIS-LIGANDOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD SEROTONINERGICA 5-HT_{1A} EN LA BUSQUEDA DE NUEVAS MOLECULAS ANTIDEPRESIVAS.”

Estudios de funcionalización del 1*H*-indol, condujeron a la familia de N-{4-[4-(1*H*-Indol-3-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-arilamidas 6(a-h) (Familia I) como potenciales ligandos provistos de acción serotoninérgica en el sistema nervioso central. La obtención de esta familia tomó lugar en una secuencia de 5 pasos, obteniéndose con rendimiento de un 66- 77% en la última etapa.

La secuencia sintética utilizada se basó en la reacción inicial de Vilsmeier-Haack para obtener el 3-formil-1*H*-indol (2), en un 97%, posterior oxidación a su derivado carboxílico (3) (70%) y tratamiento con N,N'-Diciclohexilcarbodimida y 4-nitro-fenilpiperazina, generó la 4-nitrofenilpiperazinilamida (4) con un 63%. La reducción de (4) generó la amina correspondiente (5) en un 50%, que fue reaccionada con una serie de haluros de aroilo para dar la familia 6(a-h). Como un aporte exploratorio se sintetizaron 3 nuevos hetero-bis-índoles reducidos 11(a-c) vía aminación reductiva del derivado amina (5) y formil indol (2).

Se realizaron estudios de modelación molecular del receptor (5HT_{1A}), acompañados de estudios de docking en los compuestos 6(a-d) obteniéndose los puntajes de docking favorables de interacción ligando-receptor. Asimismo, se complementó este estudio con el análisis de docking de 8 nuevas agrupaciones indólicas estructuralmente relacionadas a las anteriores, (derivados reducidos) exhibiendo una afinidad teórica mejorada.

Summary

“SYNTHESIS AND DOCKING STUDIES OF NEW N-{4-[4-(1H-INDOLE-3-CARBONYL)-1-PIPERAZINYL]-PHENYL}-ARYLAMIDE(AMINE). HETERO BIS-LIGANDS WITH POTENTIAL 5-HT_{1A} SEROTONERGIC ACTIVITY IN THE SEARCH OF NEW ANTIDEPRESSIVE MOLECULES”.

Functionalization studies on 1H-indol, led us to obtain a family of N-{4-[4-(1H-Indole-3-carbonyl)-1-piperazinyl]-phenyl}-arylamides 6(a-h) with potential serotonergic ligands in the central nervous system. The synthetic route was achieved in a five step sequence with a last-step yield between (66-77%).

The synthetic sequence was initially based on Vilsmeier-Haack reaction to afford the 3-formyl-1H-indole (2), in a 97% (yield), subsequent oxidation provided the carboxylic acid derivative (3) in 70% yield, which was reacted with N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide and 4-nitrophenylpiperazine giving the amide (4) (63% yield). Further reduction of (4) provided the corresponding amine (5) (50% yield) which was reacted with a series of aroylhalydes to give compounds 6(a-h). As an exploratory study 3 new reduced hetero-bis-indoles 11(a-c) were synthesized, through reductive amination between amine (5) and aldehyde(2).

A molecular modeling study was also carried out on the 5-HT_{1A} receptor along with docking studies for compounds 6(a-d), displaying a more favorable docking score. Likewise new docking analysis were carried out by using 8 new theoretical compounds bearing an indolic frameworks structurally related to family (I); these compounds showed improved affinities compared to family (I).

1.-INTRODUCCIÓN

La depresión endógena es un cuadro psiquiátrico caracterizado por la persistencia de un humor deprimido o pérdida de interés en actividades placenteras y se manifiesta a través de alteraciones afectivas, cognitivas, motoras y somáticas.^{1,2} La OMS la define como *“una psicosis afectiva en la que el ánimo se muestra marcadamente deprimido por la tristeza e infelicidad, con algún grado de ansiedad”*.

Esta alteración involucra un importante sesgo en la vida individual y evolución de las sociedades, con implicancia en las acciones cotidianas de los sujetos manifestándose tanto en la capacidad de responder a las demandas de la vida diarias, como por ejemplo; la baja eficiencia laboral por desganado o ausentismo que derivaría en un descenso de la productividad y su respectivo impacto en la sociedad.

La depresión es la quinta causa de discapacidad en el mundo y su prevalencia bordea el 15%. Los desordenes afectivos afectan al menos al 20% de mujeres y el 12% de hombres en algún momento durante su vida.⁵ Las mujeres son doblemente susceptibles a sufrir depresión y los síntomas generalmente se incrementan con la edad,⁶ a pesar de eso la tasa de suicidios es mayor en hombres que en mujeres.⁵ Grandes esfuerzos han sido llevados a cabo por la comunidad científica mundial, en esta área constatándose valiosos avances principalmente en las áreas de neurobioquímica, farmacología molecular y modelación molecular. Hay muchos mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad que aún permanecen sin dislumbrar.

La Química Médica es una ciencia interdisciplinaria que cumple un rol fundamental en la búsqueda de nuevos fármacos. En el caso específico de la depresión, constituye uno de los pilares aportando nuevas rutas de síntesis, estudiando relaciones estructura-actividad mejorando parámetros farmacocinéticos, de efectividad, o comienzo de la acción farmacológica, logrando mayor selectividad, potencia etc, además de disminuir efectos adversos presentes en los fármacos comercializados actualmente. Como mencionamos, su desarrollo se basa principalmente en la multidisciplinaria de los conocimientos implicados: bioquímica molecular, farmacología, química orgánica, fisicoquímica, química analítica, modelado y dinámica molecular, etc.

NEUROQUIMICA DE LA DEPRESION

Existe una gran evidencia que niveles anormales de neurotransmisores monoaminergicos, como la norepinefrina, dopamina y serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), que actúan en el sistema nervioso central se vinculan en la fisiopatología de la depresión ⁷ (Figura 1).



Figura 1.- Estructuras de los neurotransmisores monoaminergicos principales del SNC.

Principalmente se asigna al **sistema serotoninergico** como el principal responsable de los trastornos ansiosos y depresivos, esto porque se ha observado disminuciones del precursor de serotonina (aminoácido Triptofano) o aumento de sus metabolitos en el liquido cefalorraquídeo y se ha correlacionado con disminución del ánimo. Además el uso de fármacos que disminuyan su degradación y/o promuevan su permanencia en el espacio presinaptico ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) han revertido el cuadro depresivo.¹

La serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) es un neurotransmisor que media una amplia variedad de respuestas fisiológicas a nivel del SN y tracto GI.⁷ Las variaciones en sus niveles han sido asociadas a diversas patologías como bulimia, ansiedad, depresión, enfermedad de Parkinson, disfunción sexual, anorexia, etc.⁷

La serotonina es sintetizada a partir del aminoácido Triptofano como se había mencionado anteriormente, el cual es transportado a través de la barrera hematoencefalica hasta las neuronas por el transportador neural de aminoácidos.

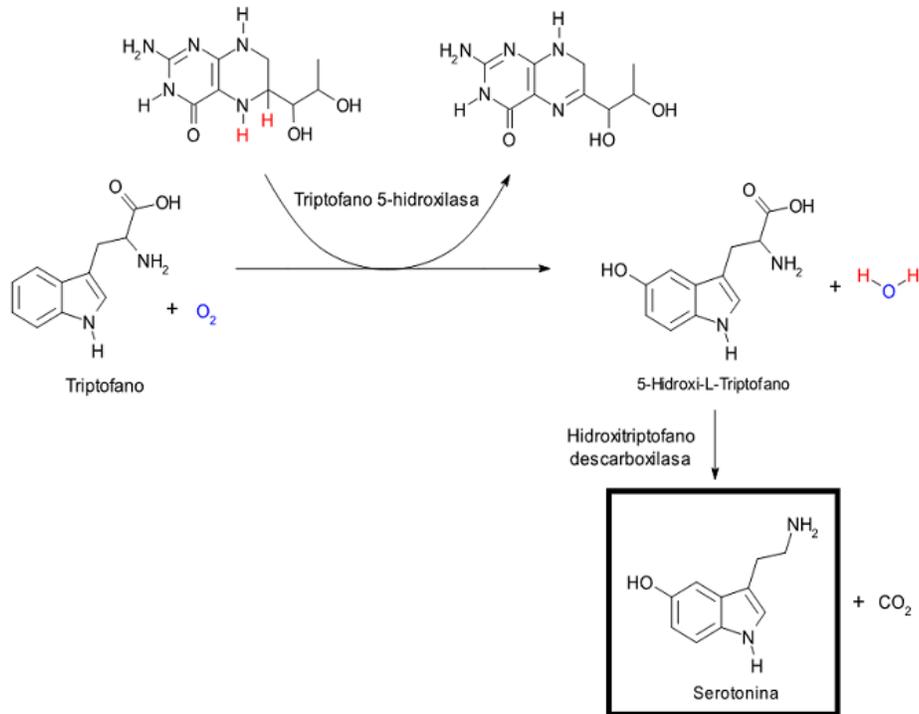


Figura 2.- Síntesis de la Serotonina endógena y enzimas participantes principales.

RECEPTORES SEROTONINERGICOS

La caracterización de subtipos de los receptores serotoninérgicos ha sido efectuada a un ritmo muy rápido, con el establecimiento de por lo menos 7 categorías principales de receptores 5HT (5-HT₁ – 5-HT₇), cada una de ellas en subtipos en función de sus propiedades farmacológicas o sus propiedades moleculares. Aparte del transportador de serotonina, existen unos receptores de serotonina presináptico claves (5HT_{1A} y 5HT_{1D}) y varios receptores serotoninérgicos postsinápticos (5-HT_{1A}, 5HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇).

El receptor 5-HT_{1A} ha sido el blanco farmacológico más estudiado para tratamientos antidepresivos y ansiosos ^{2,3}, el cual en el ser humano se encuentra acoplado a la proteína G, con 7 dominios de transmembrana (TM) y está formada por 422 aminoácidos. Se encuentra en el cuerpo y dendritas de la neurona del núcleo de rafe (presináptico/ somatodendrítico) y en nervios terminales (Postsináptico) ⁹. Su estructura tridimensional no ha sido posible obtenerla por el medio de cristalización como en la

mayoría de los receptores acoplados a proteína G, por lo que ha sido crucial su estudio mediante el uso de modelos computacionales mediante homología receptoral.

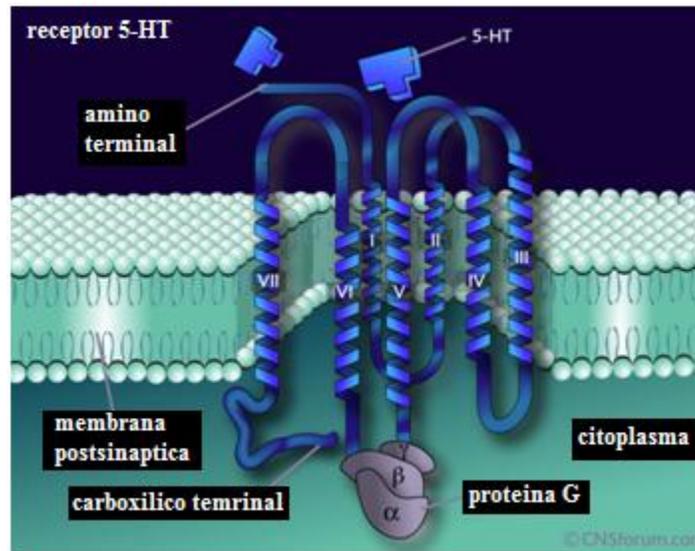


Figura 3.- Estructura del receptor 5-HT_{1A}. Dominios de transmembrana numeradas desde TM1 (I) a TM7 (VII)

En la década de los ochenta, se dio paso a la teoría de la “adaptación receptoral”. Según esta teoría, la activación persistente de receptores, como consecuencia de la administración de antidepresivos (ya sea inhibidor de la MAO o del transportador de serotonina) que lleva con relativa rapidez al aumento del neurotransmisor, conduce a los receptores a una hiporegulación (“down regulation”) (figura 4), fenómeno coincidente en el tiempo con el inicio del efecto terapéutico del antidepresivo.¹⁰ Esto se manifiesta por la tardanza en el comienzo del efecto antidepresivo tras la administración del fármaco. Esta correlación temporal entre los efectos clínicos y los cambios en la sensibilidad del receptor ha generado la hipótesis de que los cambios en la sensibilidad de los receptores pueden actuar realmente como mediador de los efectos clínicos de los fármacos antidepresivos, por lo que el estudio de la estructura y funcionamiento biomolecular de estos receptores es clave para dilucidar la fisiopatología de la depresión.⁴

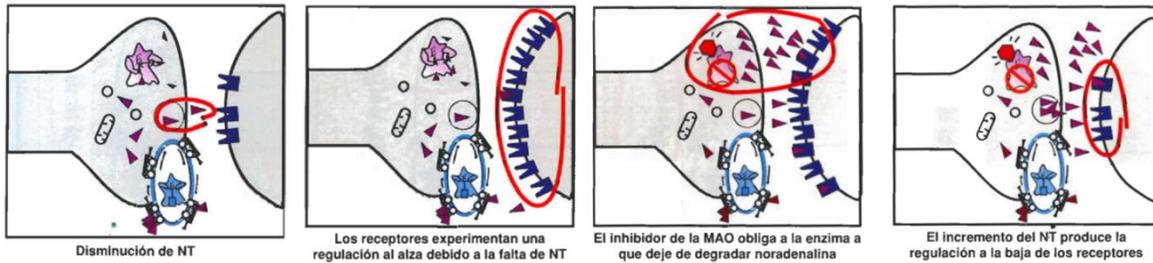


Figura 4.- Proceso de hiporegulación ("down regulation")

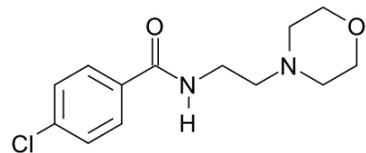
TERAPIA ANTIDEPRESIVA

A) Antidepresivos clásicos o de primera generación (inhibidores de la MAO y Antidepresivos Tricíclicos)

Estos antidepresivos fueron descubiertos hace ya unos 50 años por mera casualidad. Mucho después se estableció que estos fármacos actuaban bien inhibiendo la enzima monoaminoxidasa (MAO) o bloqueando la recaptación de noradrenalina y serotonina. Es curioso destacar que ninguno de los antidepresivos posteriores ha podido superar en ensayos clínicos la eficacia general de los fármacos de primera generación. Sin embargo, los fármacos más modernos son mucho más seguros y mejor tolerados.

i. Inhibidores de la Monoaminoxidasa (MAO)

Estos fármacos inhiben la enzima MAO, cuya función es metabolizar endobióticos tales como catecolaminas (serotonina, noradrenalina) y xenobioticos (fármacos) para favorecer su eliminación.^{1,7} Un inhibidor selectivo de la isoforma MAO-A se correlaciona más con un efecto antidepresivo, pues esta enzima actua mas en el SNC. Un ejemplo es el fármaco Moclobemida⁷ (Figura 5), un inhibidor MAO-A, cuyo principal efecto adverso es la crisis hipertensiva, causada por aumento de actividad noradrenergica.⁷



Moclobemida
4-cloro-N-(2-morfolinoetil)benzamida

Figura 5.- Estructura de la Moclobemida, antidepresivo inhibidor selectivo de la MAO-A

ii. Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Reciben su nombre por constituir tres anillos fusionados, además de poseer una cadena lateral aminada. Como principales exponentes se pueden mencionar la imipramina, nortriptilina y amitriptilina⁷ (**Figura 6**).

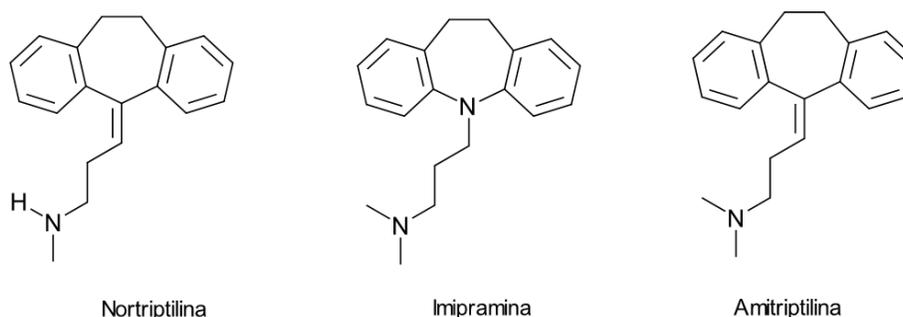


Figura 6.- Estructura de Antidepresivos tricíclicos. La imipramina y Amitriptilina se comercializan en Chile

Estos fármacos actúan inhibiendo la recaptación tanto de noradrenalina como de serotonina.^{1,7} Por estudios SAR se ha visto que dependiendo de la naturaleza del amino ya sea secundario o terciario va a ser más selectivos por el transportador de noradrenalina o de noradrenalina/serotonina respectivamente.

Aquellos que poseen una amina secundaria en su cadena lateral son inhibidores relativamente selectivos del transporte de noradrenalina, mientras que aquellos que tienen una amina terciaria en su cadena presentan una inhibición de la recaptación de noradrenalina pero también de serotonina.^{1,7}

Los principales efectos adversos de estos antidepresivos son sequedad de boca, hipotensión postural y aumento del riesgo de arritmias, estreñimiento, confusión (en ancianos principalmente), aumento de peso y somnolencia esto por los efectos que también produce antagonizando receptores muscarínicos α_1 adrenérgicos e histamínicos.^{1,7}

B) Antidepresivos de segunda generación (ISRS).

Estos fármacos incorporados aproximadamente hace 30 años, son la familia de antidepresivos más ampliamente prescritos en el mundo. Este grupo lo conforman principalmente 4 fármacos distintos que difieren entre sí por su estructura química, sus propiedades farmacológicas secundarias y farmacocinética: Fluoxetina, Sertralina,

Paroxetina y Citalopram (**Figura 7**), La mayoría de los países comercializan estos ISRS. Estos fueron mejor tolerados que los clásicos por poseer menores efectos adversos sobre la salud de los pacientes, además de no producir muerte por sobredosisificación.

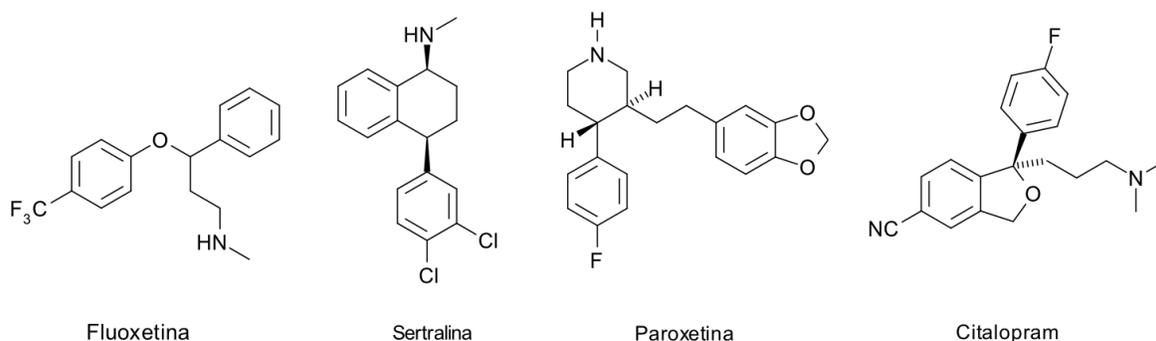


Figura 7.- Estructura de ISRS.

Aunque su eficacia es amplia, no son muy eficaces en la depresión grave (refractariedad) como otros fármacos de acción dual como los ATC, además poseen efectos secundarios que aunque no produzcan la muerte, son muy incómodos, como la disfunción sexual y cardíaca en tratamientos crónicos o trastornos del sueño y ansiedad.

C) Antidepresivos misceláneos

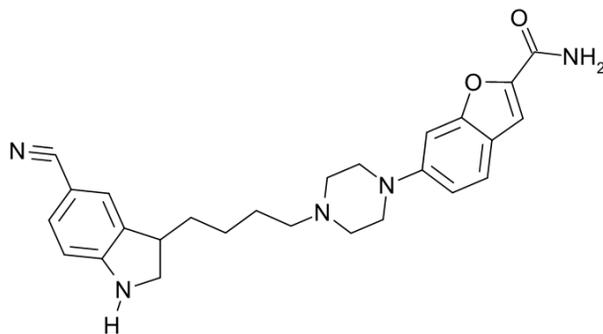
Los fármacos de última generación actúan con otros mecanismos de acción sobre los neurotransmisores distinto a los ISRS, además de actuar de manera diferente a los inhibidores de la MAO o a los ATC. Estos fármacos son los siguientes: Venlafaxina, trazodona, nefazodona, mianserina, mirtazapina y bupropion. El resumen de sus mecanismos de muestran en la **Tabla 1**.¹⁰

Tabla 1.- Antidepresivos misceláneos y mecanismo de acción general

Fármaco	Mecanismo de acción
Venlafaxina	Inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina (y posiblemente de dopamina)
Trazodona	Inhibición de la recaptación de serotonina con antagonismo del receptor 5-HT ₂ , potente antagonismo α ₁ y propiedades antihistamínicos
Nefazodona	Inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina con antagonismo del receptor 5HT ₂
Mianserina	Antagonismo de receptores alfa2 con potentes propiedades antagónicas sobre los receptores α ₁ , 5-HT ₂ y H ₁
Mirtazapina	Antidepresivo noradrenergico y serotoninergico específico. Antagonista α ₂ con potentes propiedades antagónicas 5-HT ₂ , 5-HT ₃ y H ₁
Bupropion	Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina.

D) Vilazodona, un nuevo antidepresivo

La Vilazodona, es un derivado indólico, sintetizado por T. Hendrich y col., corresponde a una nueva clase de fármaco antidepresivo, este bis-ligando clasificado como una indolalquilamina, combina propiedades inhibitoras selectivas de la recaptación de serotonina (ISRS) con actividad agonista parcial sobre los receptores 5-HT_{1A}.^{8,23,24}



Vilazodona

Figura 8.- Estructura de la Vilazodona. Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y agonista parcial sobre los receptores 5-HT_{1A}.

La estructura fue diseñada mediante el análisis SAR de distintos sustituyentes llegando a la conclusión de que la influencia de un grupo ciano en la posición 5 del indol, además del uso de arilpiperazinas (benzofurano-piperazina) y el grupo carboxamida son beneficiosos para mejorar la afinidad como inhibidor del transportador de serotonina ($IC_{50}=0,2$ nM) y como agonista parcial del receptor $5-HT_{1A}$ ($IC_{50}= 0,5$ nM) exhibiendo insignificantes afinidades por receptores $5-HT_{1D}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, hecho que le otorga selectividad.^{23,24}

LIGANDOS SEROTONINERGICOS

El núcleo indólico (heterocíclico bioactivo en el Sistema Nervioso Central; presente en la serotonina) ha sido muy estudiado en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, esto debido a su presencia endógena y su influencia en procesos fisiológicos además del SNC. En diversos fármacos se puede observar su estructura. Ejemplo de ello son las drogas indometacina (antiinflamatorio) y sumatriptan (antijaquecoso) Además de drogas de origen natural como la melatonina (inductor del sueño) y derivados del ácido lisérgico (para desordenes psiquiátricos)⁷ (**Figura 9**).

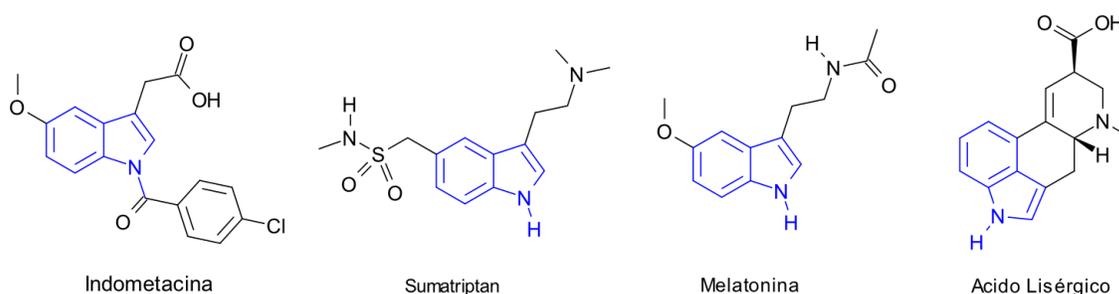
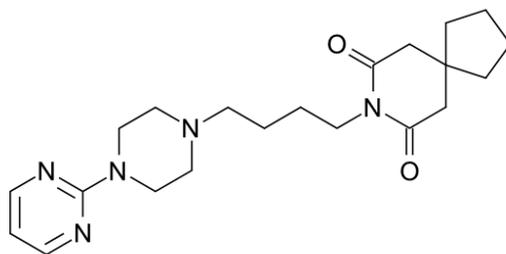


Figura 9.- Estructuras con núcleo Indólico. Indometacina (antiinflamatorio), Sumatriptan (antijaquecoso), melatonina (inductor del sueño) y ácido lisérgico (precursor del LCD).

Por otra parte experiencias previas han mostrado que ligandos con fracciones de arilpiperazinas han mostrado mucho interés en la investigación como agentes con actividad sobre el receptor $5-HT_{1A}$.^{14,20} Ejemplo de ello es la Buspirona (**Figura 10**), un agonista parcial en el receptor postsináptico $5-HT_{1A}$, usado como ansiolítico.^{2,21,22}



Buspirona

Figura 10.- Estructura química de Buspirona. Agonista parcial en el receptor postsináptico 5-HT_{1A}.

También Hay estudios que avalan actividad ansiolítica-antidepresiva de derivados de diarilpiperazinas (Manisha Khatri y cols. 2009) (**Figura 11**). Esto a través de acción sobre receptor 5-HT_{1A}.²⁵

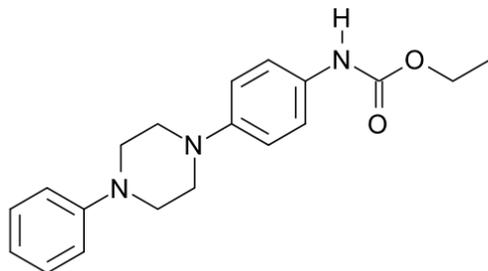


Figura 11.- Derivados diarilpiperazínicos. Enfocados al tratamiento ansioso-depresivo a través del receptor 5-HT_{1A}. Manisha Khatri y cols. 2009.

Monge y col. estudiaron la funcionalización de Benzotiofenos en C-3 conectadas a cadenas propil-arilpiperazinas de modo de conectar porciones moleculares que respondieran a efectos antagonistas al receptor presináptico 5HT_{1A} y como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.²⁶ En este mismo ámbito Pessoa-Mahana y cols.²² informaron la síntesis de una serie de derivados 2-benzotiofenalquilpiperazinas (**Figura 12**) mostrando afinidades micro molares por el receptor 5-HT_{1A}.

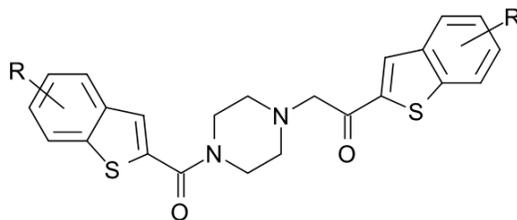


Figura 12.- 2-benzotiofenpiperazinas. Pessoa Mahana y col 2010

Considerando la información desplegada, nos interesó abordar la síntesis y estudios de acoplamiento molecular (“Docking”) de nuevos derivados hetero bis-ligandos de naturaleza indólica asociado a fenilpiperazinas y otras fracciones aromáticas. En la **figura 13** se muestran las dos familias de indolilarilpiperazinas a ser estudiadas.

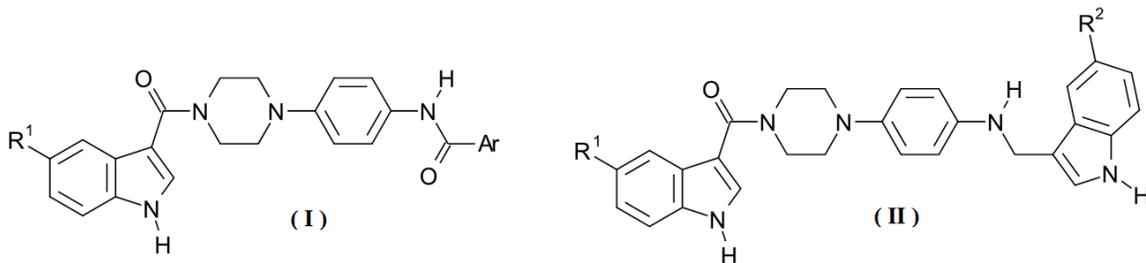


Figura 13.- Familias de estudio

Familia I (R^1 : H, Br, F, MeO) (Ar: C_6H_5 , C_6H_4Cl , C_8SH_5 , $C_8H_4SNO_2$, $C_{10}H_9SO_2$)

Familia II (R^1 : H, F) (R^2 : H, F, CN)

Además se abordó una ruta sintética exploratoria para la síntesis de una tercera familia con la síntesis del derivado intermediario de la **figura 14**.

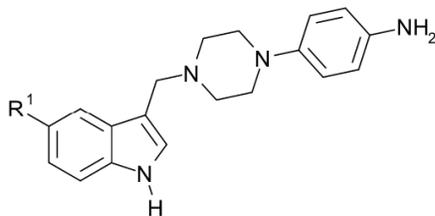


Figura 14.- Intermediario avanzado para nuevos derivados sintéticos (R^1 : H, Br, F, MeO)

2.- HIPÓTESIS

Basado en lo expuesto anteriormente y en estudios de modelación y acoplamiento molecular (docking), “N-4-[4-(1*H*-Indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil]arilamidas(aminas) tendrían interacciones favorables por el bolsillo hidrofílico en el receptor 5-HT_{1A}.

3.- OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y modelar nuevos bis-ligandos de naturaleza indólica con potencial actividad serotoninérgica antidepressiva, fundamentado principalmente en:

- La conocida bioactividad de derivados del núcleo indólico en receptores serotoninérgicos centrales.
- La comprobada acción farmacológica de esqueletos aril piperazínicos, como una molécula afín a Receptores Acoplados a Proteínas G (RAPG).

4.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i) Abordar la síntesis de las familias de compuestos I y II, caracterización de los productos obtenidos. Estudio exploratorio de anclaje molecular “docking” con algunos ligandos de la familia I y III exploratoria
 - **Familia 1**
 - N-(4-(4-(1*H*-indol-3-carbonil)-1-piperazinil)fenil)benzamidas.
 - **Familia 2**
 - (4-(4-((1*H*-indol-3-il)metilamino)fenil)-1-piperazinil)(1*H*-3-indolil)metanonas.
 - **Familia 3 exploratoria. Derivado avanzado**
 - 4-[4-(1*H*-3-Indolilmetil)-1-piperazinil]-anilina.
- ii) Estudios de acoplamiento molecular Inducido: Determinación del sitio de unión entre el receptor 5-HT_{1A} y la serie de arilpiperazinilindoles mediante un estudio teórico de acoplamiento molecular en el receptor 5HT_{1A} utilizando el programa Autodock 4,0. Determinación y descripción del modo de unión de los derivados de la serie arilpiperazinilindoles en algunos representantes de la familia (I) en estudio.

5.- MATERIALES Y EQUIPOS

Materiales.

Solventes.

Los solventes utilizados fueron proporcionados por Sigma-Aldrich, Merck (p.a.) y de grado técnico: Etanol, metanol, acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilacetamida, trimetilamina, ácido acético fueron de calidad Merck, diclorometano, acetato de etilo, hexano fueron adquiridos en grado técnico, purificados por destilación y posteriormente secado con sulfato de sodio anhidro. para su uso en cromatografía en capa fina y cromatografía en columnas.

Reactivos.

- 1*H*-indol (Aldrich 99%)
- 5-metoxi-1*H*-indol (Aldrich 99%)
- 5-Fuor-1*H*-indol (Aldrich 98%)
- 5-Bromo-1*H*-indol (Merck 98%)
- 5-Ciano-1*H*-indol (Aldrich 99%)
- Oxicloruro de fosforo (Merck 99%)
- N,N-Dimetilformamida (Merck 98%)
- 4-nitrofenilpiperazina (Aldrich 97%)
- N,N'-Diciclohexilcarbodimida (Merck 99%)
- 4-(Dimetilamino)piridina (Merck 99%)
- Hierro metálico (Merck 99%)
- Cianoborohidruro de sodio suspendido en un coloide (Merck 2 mmoles/gramo de coloide)
- Cloruro de benzoílo (Merck 99%)
- Cloruro de 2-carboxi-Benzotiofeno (puro, sintetizado en el laboratorio)
- Cloruro de 2-carboxi-5-nitrobenzotiofeno (puro sintetizado previamente en el laboratorio)
- Cloruro de 2-carboxi-4,7-dimetoxibenzotiofeno (puro sintetizado en el laboratorio)

Equipos.

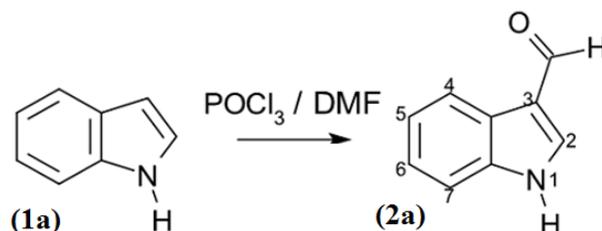
Los espectros de infrarrojo (IR) fueron medidos en un espectrofotómetro FT-IR Brüker IFS 55 utilizando discos de KBr como medio de dispersión y las señales medidas fueron expresadas en número de onda (cm^{-1}). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (^1H RMN y ^{13}C RMN) se realizaron en un espectrómetro Bruker modelo Advance DRX-300, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) al 99,8% o dimetil sulfóxido (DMSO-d_6) al 99,9%. Los desplazamientos químicos fueron expresados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento J en Hertz (Hz). El estándar interno utilizado para todos los espectros fue el tetrametil silano (TMS).

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

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

6.- DESARROLLO EXPERIMENTAL

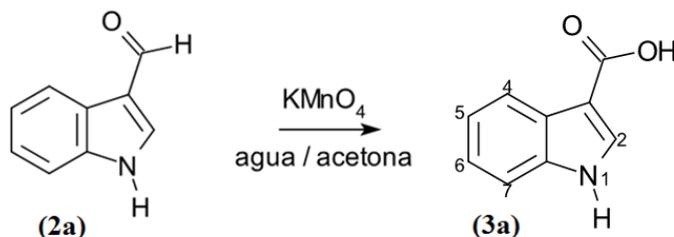
3-Formil-1H-indol. (2a)



Una solución de POCl₃ (0.93 mL, 10.24 mmoles) en 2,3 mL de dimetilformamida (DMF) se agitó por una hora en baño hielo. Paralelamente, se preparó una solución de indol (**1a**) (1 g, 8.54 mmoles) en DMF (4 mL). Transcurrida la hora de reacción se adicionó la solución de indol sobre la de POCl₃ agitándose luego por 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó agua helada (5 mL) y se agito por 5 minutos para luego basificar con NaOH 5M hasta llegar a un pH 13, momento en el cual el producto precipito para ser filtrado, obteniéndose un rendimiento del 97 % (1.2 g).

p.f: 181-182 °C; IR(cm⁻¹): 3168 (N-H), 1634 (C=O), 1576 (C=C); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.21 (m,2H, 5-H y 6-H), 7.49 (dd,1H, 7-H, *J*_{orto} = 7.1 Hz, *J*_{meta} =1.5 Hz), 8.1 (dd, 1H, 4-H, *J*_{orto} = 6.7 Hz, *J*_{meta} = 1.9 Hz), 8.26 (s, 1H, 2-H), 9.9 (s, 1H, CHO), 12.1 (s,1H, NH). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) : 112.4, 118.2, 121.1, 122.1, 123.4, 124.1, 137.0, 138.4, 184.9. Análisis Elemental C₉H₇NO Teórico: C, 74.47; H, 4.86; N,9.65. Experimental. C, 73.66 ; H, 5.88 ; N 9.69

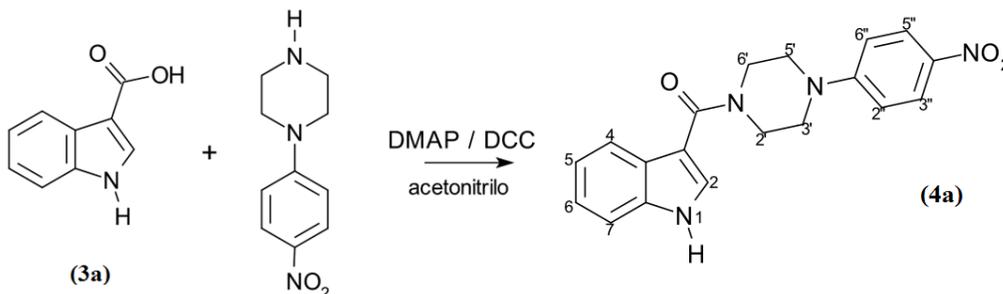
Acido 1H-3-indolil-carboxílico. (3a)



Una solución de 3-formilindol (1.0 g; 6,8 mmoles) y KMnO_4 (4.35 g; 27,55 mmoles) en acetona: agua 2:3 (100 mL) se dejó agitando por 3 horas a 80°C . Transcurrido ese tiempo se filtro sobre celita. A la solución obtenida se le redujo el volumen hasta aproximadamente 50 mL para luego acidificar a pH 2.0 con ácido clorhídrico concentrado. El producto precipito en un baño de hielo como compuesto puro siendo posteriormente filtrado. El rendimiento fue de 65% (712 mg).

p.f.: $199\text{-}200^\circ\text{C}$, IR (cm^{-1}): 3306 (N-H), 1639 (C=O). ^1H RMN (300 MHz DMSO-d_6): 7.17 (m, 2H, 5-H y 6-H), 7.47 (dd, 1H, 4-H, $J_{\text{meta}} = 2.4$ Hz; $J_{\text{orto}} = 6.2$ Hz), 8.0 (s, 1H, 2-H), 8.02 (d, 1H, 7-H, $J_{\text{orto}} = 5.0$ Hz) 11.81 (s, 1H, NH). ^{13}C -RMN (75 MHz DMSO-d_6): 105.9, 111.1, 119.4, 120.2, 121.3, 124.6, 131.1, 135.1, 165.0.

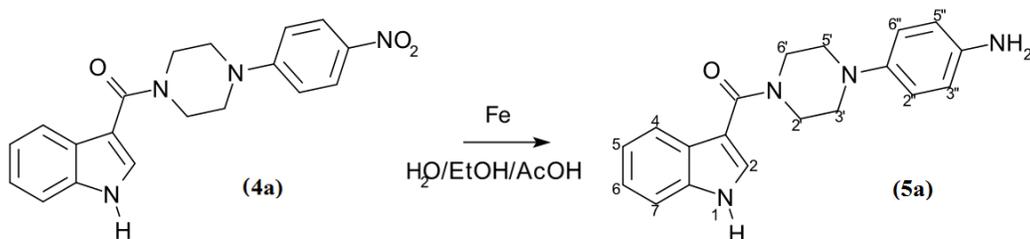
3-[[4-(4-Nitrofenil)-1-piperazinil]carbonil]-1*H*-indol. (4a)



Se disuelve ácido- 3-indolilcarboxílico (**3a**) (500 mg, 3,39 mmoles), p-nitrofenilpiperazina (703 mg, 3.39 mmoles), dimetilaminopiridina (DMAP), (456 mg, 3.73 mmoles), y dicitohexilcarbodimida (DCC) (831 mg, 4.07 mmoles) en 70 mL de acetonitrilo agitándose a 80°C por 3.0 horas a reflujo. Transcurrido ese tiempo se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 4), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentro al vacío. Posteriormente se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice eluída en fase móvil de acetato de etilo, obteniéndose el producto 4 puro con un 63% de rendimiento (745 mg).

p.f: 283.2- 285.1 °C. IR (cm⁻¹): 3327 (N-H), 1626 (C=O), 1576 (NO₂ asim.), 1314 (NO₂ sim.) ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 3.62 (m, 4H, H-Pip) , 3.84(m, 4H, H-Pip), 6.98 (d,2H, 2''-H y 6''-H,J = 9.4 Hz), 7.13 (m, 2H, 5-H y 6-H), 7.45 (d, 1H, 4-H, J = 7.6 Hz), 7.69 (d, 1H, 2-H, J = 2.7 Hz), 7.75 (d, 1H, 7-H, J = 7.6 Hz), 8.07 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, J = 9.4 Hz), 11.81 (s, 1H, N-H). ¹³CRMN: (75 MHz, DMSO-d₆): 2x(47.7), 2x(48.9), 110.7, 2x(113.2), 2x(113.8), 121.6, 123.2, 126.9, 127.3, 129.4, 137.1, 138.6, 155.7, 158.2, 167.3.

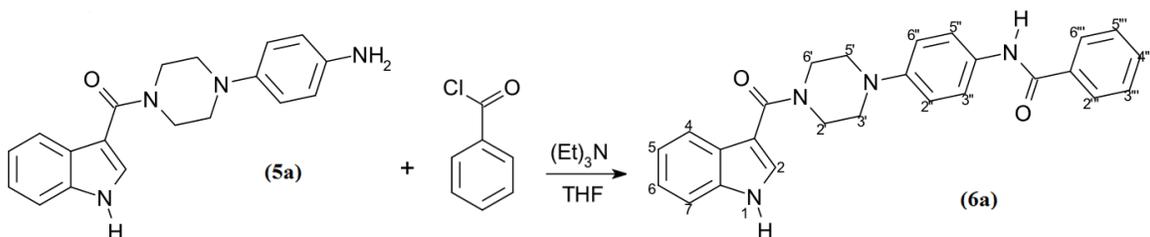
4-[4-(1*H*-3-Indolilcarbonil)-1-piperazinil]anilina (5a)



A una solución de agua: etanol: ácido acético 1:1:1 (50 mL), se adicionó nitrofenilpiperazinilindol **4a** (900 mg, 2.57 mmoles) y Fe⁰ (1,15 g, 20,56 mmoles). La mezcla se deja agitando por 50 minutos a 70°C, transcurrido este tiempo, se agregó 100 mL de agua y se neutraliza con hidróxido de sodio 5M. Posteriormente se extrae con acetato de etilo (50 mL x 4), se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra al vacío. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice (fase móvil Acetato de etilo: hexano: metanol 4:1:1.) obteniéndose el producto **5a** como un líquido viscoso con 50% de rendimiento (412 mg).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 2.94 (s.ancho, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.74 (s.ancho, 4H, 2'-H y 6'-H), 6.51 (d, 2H, 3''-H y 5''-H o 2''-H y 6''-H, J = 8.7 Hz), 6.79 (d, 2H, 2''-H y 6''-H o 3''-H y 5''-H, J = 8.7Hz), 7.13 (m, 2H, 5-H y 6-H), 7.45(d,1H, 4-H, J = 7.6 Hz), 7.70 (d,1H, 7-H, J = 8.1 Hz), 7.72 (s, 1H, 2-H), 11.63 (s, 1H, NH). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 2x(43.0), 2x(50.2), 108.7, 111.1, 2x(114.1), 2x(117.8), 119.2, 119.5, 121.19, 124.8, 127.1, 134.6, 141.4, 141.5, 165.0.

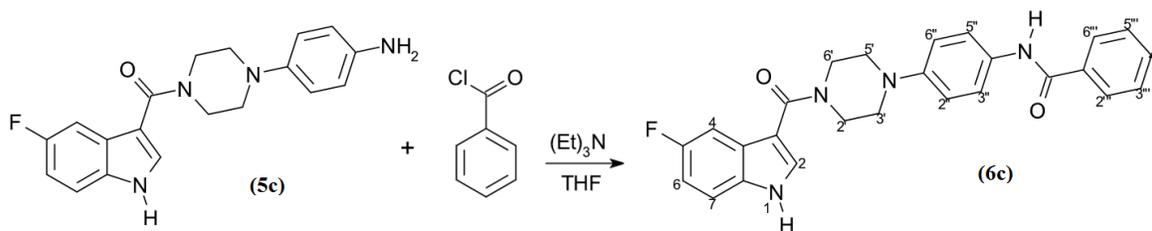
N-{4-[4-(1*H*-Indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil} benzamida. (6a)



A una solución de la amina **5a** (500 mg, 1,56 mmoles) en THF (40 mL), se agregó trietilamina (0.26 mL, 1,87 mmoles), luego se adicionó gota a gota cloruro de benzoilo (0.21 mL, 1,87 mmoles). Se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 horas y se adicionó agua (60 mL), posteriormente el crudo de la reacción fue extraído con acetato de etilo (4x50mL) se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo sólido fue purificado por cromatografía en columna en gel de sílice con fase móvil acetato de etilo: hexano: metanol (4:1:1). El producto puro obtenido presentó rendimiento de 75% (496 mg).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 3.17 (m, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.79 (m, 4H, 2'-H y 6'-H), 6.98 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, $J = 9.0$ Hz), 7.17 (m, 2H, 5-H y 6-H), 7.45-7.54 (m, 4H, 2-H, 4-H, 7-H, 4'''-H), 7.65 (d, 2H, 3''- y 5''-H, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (m, 2H, 3'''-H y 5'''-H), 7.93 (d, 2H, 2'''-H y 6'''-H, $J = 8.2$), 10.1 (s, 1H, NHCO), 11.63 (s, 1H, NH). ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6): 2x (39.3), 2x (49.2), 109.4, 112.0, 2x (116.2), 120.1, 120.4, 2x (121.7), 122.1, 125.7, 2x (127.4), 128.0, 128.2, 2x(128.5), 131.1, 134.7, 135.5, 147.4, 165.4, 166.0. p.f 256 – 259 °C. IR (cm^{-1}): 3418(N-H), 3310(N-H), 1643 (C=O), 1591(C=O). Análisis Elemental $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Teórico: C, 73.56; H, 5.70; N, 13.20. Experimental. C, 73.28; H, 7.95; N 12.7.

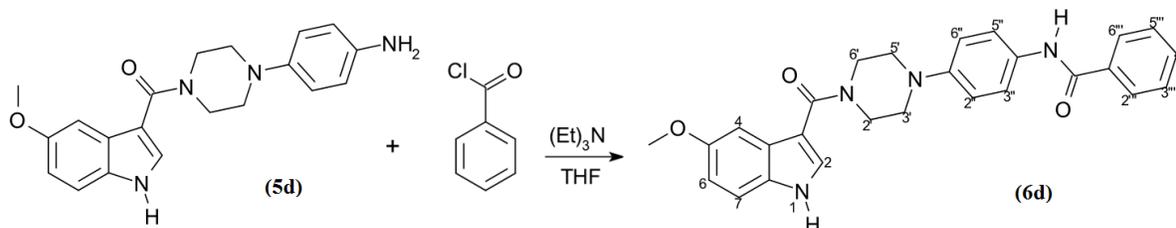
N-(4-(4-(5-Fluor-1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil)fenil)benzamida. (6c)



A una solución de la amina **5c** (600 mg, 1,56 mmoles) en THF (40 mL), se agregó trietilamina (0.29 mL, 2.12 mmoles), y se adiciono gota a gota cloruro de benzoilo (0.24 mL, 2.12 mmoles). La mezcla, se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 horas y posteriormente se adiciono agua (60 mL), posteriormente el crudo de la reacción fue extraído con acetato de etilo (4 x 50mL) se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentro en un evaporador rotatorio. El residuo sólido fue purificado por cromatografía en columna en gel de sílice con fase móvil acetato de etilo: hexano: metanol (4:1:1). El producto puro obtenido presentó rendimiento de 73% (504 mg.)

p.f. : 270 - 272 °C. IR (cm⁻¹): 3450 (N-H), 3227 (N-H), 1688 (C=O), 1611(C=O). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 3.18 (s.ancho, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.81 (s.ancho,4H, 2'-H y 6'-H), 6.98 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, J = 8.4 Hz), 7.50 (m, 5H, 4-H, 6-H, 3'''-H, 4'''-H y 5'''-H), 7.67 (d, 2H, 3''- y 5''-H, J = 8.4 Hz), 7.85 (s,1H, 2-H), 7.96 (d, 3H, 7-H, 2'''-H y 6'''-H, J_{orto} = 6.6 Hz), 10.10 (s, 1H, NHCO), 11.79 (s, 1H, NH). ¹³C-RMN (DMSO-d₆): 2x(39.5), 2x(48.7), 104.4 (d, ²J_{C-F}= 25.3 Hz), 108.9 (d, ⁴J_{C-F} = 4.4 Hz), 109.9 (d, ²J_{C-F}= 26.6Hz), 112.7 (d, ³J_{C-F} = 9.4 Hz), 2x(115), 2x(121.0), 126.04 (d, ³J_{C-F} = 10.6 Hz), 129.2, 130.4, 130.7, 130.9, 131.7, 2x(132.3), 134.3, 2x(146.9), 157.2 (d, ¹J_{C-F} = 233 Hz), 164.7, 164.9. Análisis Elemental C₂₆H₂₃FN₄O₂. Teórico: C, 70.57; H, 5.24; N,12.66. Experimental: C, 69.90; H, 7.80; N 9.40.

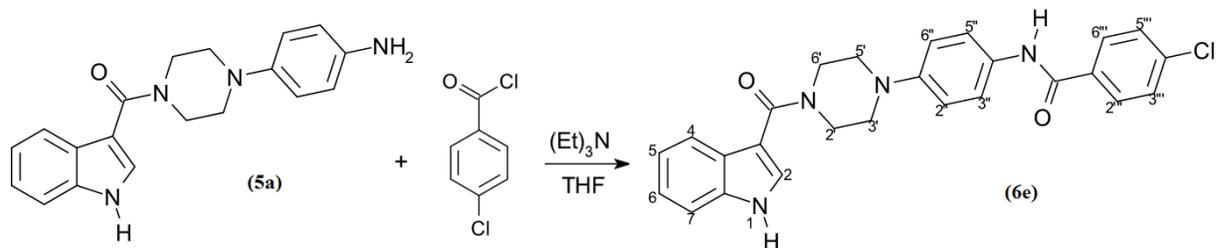
N-(4-(4-(5-Metoxi-1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil)fenil) benzamida. (6d)



A una solución del metoxiaminoindol **5d** (600 mg, 1,71 mmoles) en THF (40 mL), se agregó trietilamina (0.28 mL, 2.05 mmoles), y se adicionó gota a gota cloruro de benzoílo (0.24 mL, 2.05 mmoles). Se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 horas y se adiciono agua (60 mL), posteriormente el crudo de la reacción fue extraído con acetato de etilo (4 x 50mL) se seco con sulfato de sodio anhidro, se filtro y se concentro en un evaporador rotatorio. El residuo sólido fue purificado por cromatografía en columna en gel de sílice con fase móvil acetato de etilo: hexano: metanol (4:1:1). El producto puro (**6d**) obtenido presentó un rendimiento de 66% (513 mg).

IR (cm⁻¹): 3383 (N-H indol o amida), 3247 (N-H amida o indol), 3098 (C-H Arom), 1688 (C=O), 1640 (C=O). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : 3.18 (s.ancho, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.78 (s, 3H, Ar-OMe), 3.80 (s.ancho, 4H, 2'-H y 6'-H), 6.83 (dd, 1H, 6-H, J_{orto} = 8.8 y J_{meta} = 2.3 Hz), 6.98 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, J = 8.9 Hz), 7.23 (d, 1H, 4-H, J_{meta} = 2.0 Hz), 7.37 (d, 1H, 7-H, J = 8.8 Hz), 7.52 (m, 2H, 3'''-H y 5'''-H), 7.68 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, J = 8.9 Hz), 7.72 (d, 1H, 2-H, J = 2.6 Hz), 7.90 (m, 3H, 2'''-H, 4'''-H y 6'''-H), 10.11 (s, 1H, NHCO), 11.5(s(1H, NH). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 2x(42.0), 2x(50.1), 55.0, 101.2, 108.9, 111.7, 112.2, 2x(115.6), 2x(121.1), 126.1, 2x(127.0), 2x(127.8), 127.9, 128.7, 130.3, 132.1, 134.6, 146.8, 153.7, 164.5, 165.3. Análisis Elemental C₂₇H₂₆N₄O₃. Teórico: C, 71.35; H, 5.77; N, 12.33. Experimental. C, 70.5; H, 8.3; N 10.2.

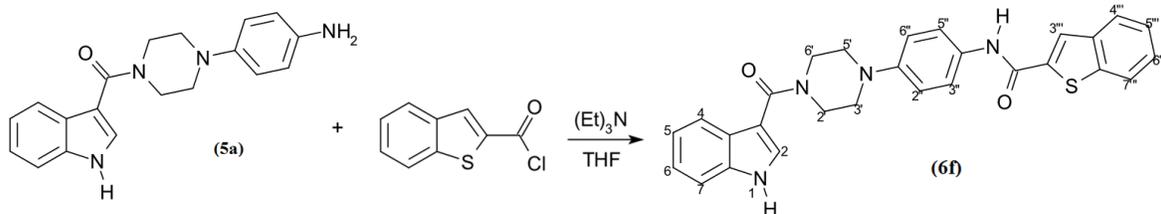
4-Cloro-N-{4-[4-(1*H*-indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil} benzamida. (6e)



A una solución de la amina **5a** (500 mg, 1,56 mmoles) en THF (40 mL), se agrega trietilamina (0.26 mL, 1,87 mmoles), se agrega gota a gota cloruro de para-clorobenzoilo (328 mg, 1.87 mmoles). Se deja agitar a temperatura ambiente por 3 horas y se adiciona agua (60 mL), posteriormente el crudo de la reacción es extraído con acetato de etilo (4 x 50 mL) se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo sólido es purificado por cromatografía en columna en gel de sílice con fase móvil acetato de etilo: hexano: metanol (4:1:1). El producto puro obtenido presentó rendimiento de 75 % (536 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 3.22 (s.ancho, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.80 (s.ancho, 4H, 2'-H y 6'-H), 6.97 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.14 (m, 2H, 5-H y 6-H), 7.46 (d, 1H, 4-H, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.58 (d, 2H, 3'''-H y 5'''-H, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.63 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.70 (m, 2H, 2-H y 7-H), 7.97 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, $J = 8.6\text{ Hz}$), 10.15 (s, 1H, NHCO), 11.63 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DMSO-d_6): 40.1, 50.5, 110.8, 113.3, 2x(117.4), 121.4, 121.7, 2x(122.9), 123.4, 127.1, 129.3, 2x(129.7), 2x(130.7), 132.0, 134.9, 136.8, 137.5, 148.8, 165.2, 167.1. HRMS: Masa exacta calculada: 458.150954. Experimental: 458.14934.

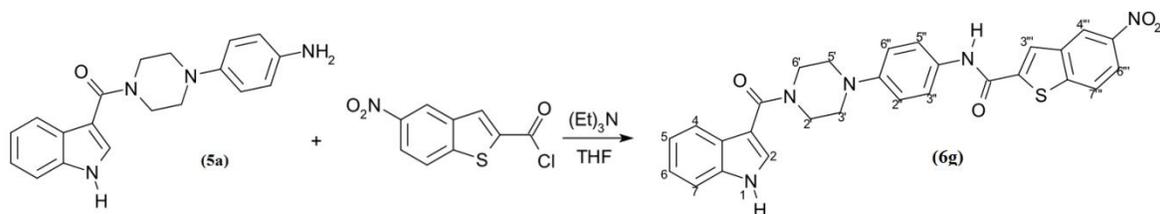
Benzo[*b*]tiofen-2-carbonil {4-[4-(1*H*-indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil}amida. (6f)



A una solución de la amina **5a** (500 mg, 1,56 mmoles) en THF (40 mL), se agregó trietilamina (0.26 mL, 1,87 mmoles), y gota a gota cloruro de 2-benzotiofencarbonilo (368 mg, 1,87 mmoles). La solución se deja agitar a temperatura ambiente por 3 horas y se adiciona agua (60 mL), posteriormente el crudo de la reacción es extraído con acetato de etilo (4 x 50mL) se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo sólido es purificado por cromatografía en columna en gel de sílice con fase móvil acetato de etilo: hexano: metanol (4:1:1). El producto puro obtenido (**6f**) presentó rendimiento de 77 % (577 mg).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 3.19 (s. ancho, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.80 (s. ancho, 4H, 2'-H y 6'-H), 6.99-8.06 (m, 13H, 2-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 2''-H, 6''-H, 3''-H, 5''-H, 4'''-H, 5'''-H, 6'''-H, 7'''-H), 8.33 (s, 1H, 3'''-H), 10.39 (s, 1H, N-HCO), 11.66 (s, 1H, NH). ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO-d_6): 2x(38.6), 2x(47.9), 108.3, 111.0, 2x(115.2), 119.0, 119.4, 2x(120.6), 120.7, 121.1, 121.7, 124.0, 124.3, 124.6, 125.5, 127.0, 129.4, 134.4, 138.0, 138.8, 139.2, 146.5, 158.9, 165.0. HRMS: Masa exacta calculada: 480.161997. Experimental: 479.97532.

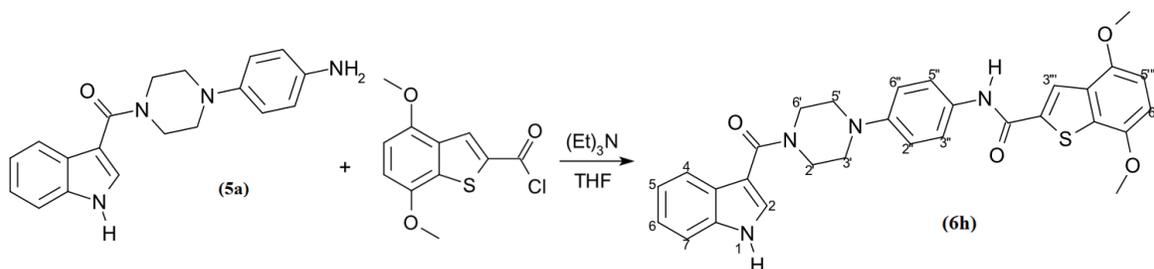
5-Nitro-benzo[*b*]tiofen-2-carbonil {4-[4-(1*H*-indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil}amida. (6g)



A una solución de la amina **5a** (500 mg, 1,56 mmoles) en THF (40 mL), se agregó trietilamina (0.26 mL, 1,87 mmoles), y gota a gota cloruro de 5-nitro-2-benzotiofencarbonilo (452 mg, 1,87 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y se adiciono agua (60 mL), posteriormente el crudo de la reacción fue extraído con acetato de etilo (4 x 50 mL) se seco con sulfato de sodio anhidro, se filtro y se concentro en un evaporador rotatorio. El residuo sólido fue purificado por cromatografía en columna en gel de sílice con fase móvil acetato de etilo: hexano: metanol (4:1:1). El producto puro (**6g**) obtenido presentó rendimiento de 76% (622 mg).

p.f. : 292 – 294 °C 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 3.21 (s.ancho, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.77 (s.ancho, 4H, 2'-H y 6'-H), 6.99 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, $J = 9.0$ Hz), 7.15 (m, 2H, 5-H y 6-H), 7.46 (d, 1H, 4-H, $J = 7.6$ Hz), 7.63 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, $J = 9.0$ Hz), 7.73 (m, 2H, 2-H y 7-H), 8.23-8.26 (m, 2H, 6'''-H y 7'''-H), 8.31 (d, 1H, 7'''-H, $J_{orto} = 9.0$ Hz), 8.47 (s, 1H, 3'''-H), 8.91 (d, 1H, 4'''-H, $J_{meta} = 2.0$ Hz), 11.57 (s, 1H, NHCO) 11.64 (s, 1H, N-H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6): 2x(40.2), 2x(50.3), 110.8, 113.3, 117.4, 2x(121.3), 121.4, 121.7, 122.2, 2x(122.9), 123.3, 125.4, 127.0, 127.1, 129.3, 131.5, 136.8, 140.3, 145.2, 146.6, 147.4, 149.1, 160.4, 167.2.

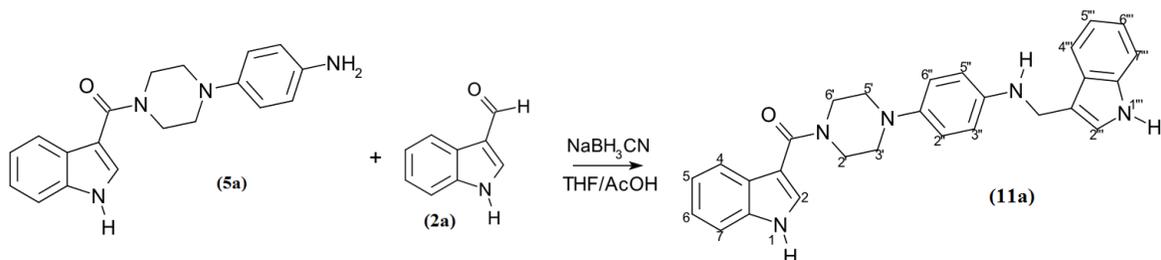
4,7-Dimetoxibenzo[*b*]tiofen-2-carbonil {4-[4-(1*H*-indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil}amida. (6h)



A una solución de la amina **5a** (500 mg, 1,56 mmoles) en THF (40 mL), se agrega trietilamina (0.26 mL, 1,87 mmoles), y gota a gota de cloruro de 4,7-dimetoxi-2-benzotiofencarbonilo (480 mg, 1,87 mmoles). La solución se agita a temperatura ambiente por 3 horas y se adiciona agua (60 mL), posteriormente el crudo de la reacción es extraído con acetato de etilo (4 x 50mL) se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra en un evaporador rotatorio. El residuo sólido es purificado por cromatografía en columna en gel de sílice con fase móvil acetato de etilo: hexano: metanol (4:1:1). El producto puro obtenido (**6h**) presentó rendimiento de 72 % (607 mg.).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 3.58 (s. ancho, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.75 (s.ancho, 4H, 2'-H y 6'-H), 3.88 (s, 3H, ArOMe), 3.89 (s, 3H, ArOMe), 6.85 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, $J = 8.8$ Hz), 7.60 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (d, 2H, 5'''-H y 6'''-H, $J = 10\text{Hz}$), 7.13-7.20 (m, 2H, 5-H y 6-H), 7.45 (d,1H, 4-H, $J = 7.2$ Hz), 7.72 (m, 2H, 2-H y 7-H), 8.4 (s, 1H, 3'''-H), 10.36 (s, 1H, NHCO), 11.63 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, DMSO- d_6): 2x(41.5), 2x(48.2), 2x(56.2), 109.3, 112.0, 115.6, 115.8, 2x(116.7), 119.8, 120.9, 121.8, 2x(121.9), 122.6, 125.4, 126.1, 127.3, 128.6, 132.4,133.6, 136.5, 143.5, 147.9, 148.2, 168.5, 170.2.

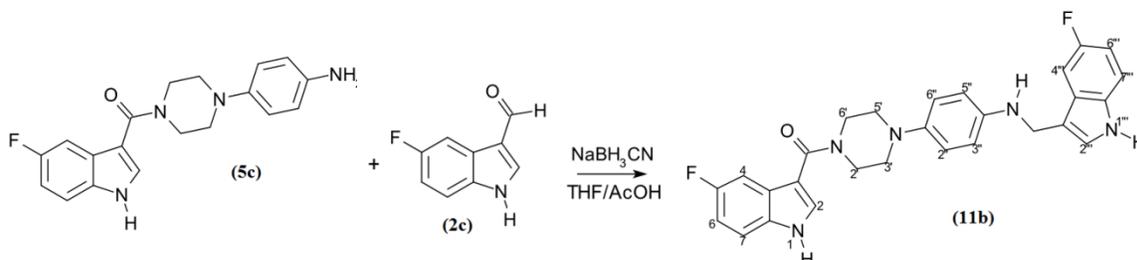
4-[4-(1*H*-3-indolilcarbonil)-1-piperazinil]fenil(1*H*-3-indolilmetil)amina (11a)



A una solución del amino **5a** (500 mg, 1.56 mmoles) en THF (60 mL) se agregó ácido acético glacial (2.0 mL) y 3-formilindol **2a** (151 mg, 1.04 mmoles) la mezcla se dejó agitando por 5 minutos en campana de extracción. Posteriormente, se adicionó NaBH_3CN (164 mg., 2.6 mmoles) y se continuó agitando por 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, el crudo de reacción se trasvasió a un matraz de 500 mL y se agregó agua (100mL) y NaOH 5M hasta llegar a un pH=8. Finalmente se extrajo con acetato de etilo (4 x 50mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio. El crudo obtenido, se purificó por columna cromatográfica fase móvil (acetato de etilo: hexano: metanol) (2: 0,5: 0,3). El producto **11 a** se obtuvo con un 80% de rendimiento (374 mg.).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 3.0 (s. ancho, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.76 (s. ancho, 4H, 2'-H y 6'-H), 4.33 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.60 (s, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NH}$), 6.64 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.77 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, $J = 8.7\text{ Hz}$), 6.83 (dd, 1H, 7'''-H, $J_{\text{orto}} = 8.9$ y $J_{\text{meta}} = 1.80\text{ Hz}$), 6.89-7.13 (m, 4H, 5-H, 6-H, 5'''-H y 6'''-H), 7.22 (s, 1H, 2'''-H), 7.37 (d, 1H, 7-H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.51 (d, 1H, 4'''-H, $J = 7.7$), 7.64 (d, 1H, 4-H, $J = 7.8$), 7.69 (d, 1H, 2-H, $J = 2.4\text{ Hz}$), 10.89 (s, 1H, N-H o N'''-H), 11.53 (s, 1H, N'''-H o N-H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6): 39.5, 2x(39.8), 2x(50.0), 101.58, 109.2, 111.3, 111.9, 112.3, 112.7, 112.9, 2x(113.2), 2x(118.4), 118.5, 121.1, 123.2, 126.4, 126.6, 128.4, 130.5, 136.1, 141.9, 143.5, 154.2, 165.9.

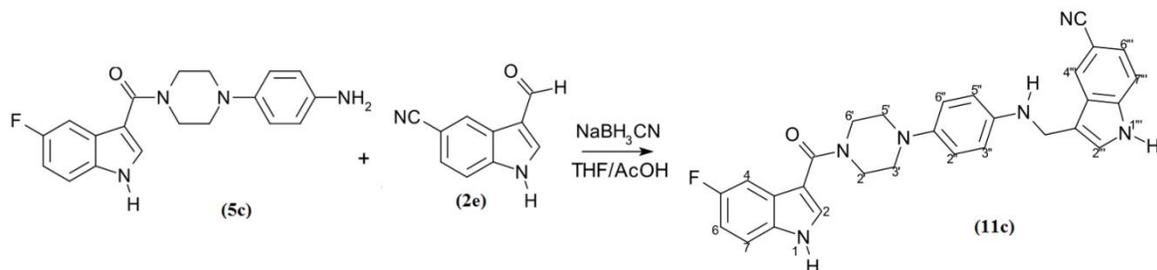
(4-{4-[(5-Fluoro-1*H*-3-indolil)carbonil]-1-piperazinil}fenil)[(5-fluoro-1*H*-3-indolil)metil]amina (11b).



A una solución del 5-fluoroaminoindol **5c** (500 mg, 1.47 mmoles) en THF (60 mL) se agregó ácido acético glacial (2.0 mL) y 5-fluoro-3-formilindol **2c** (161 mg, 0.98 mmoles) se agitando por 5 minutos en campana de extracción. Posteriormente, se adicionó NaBH₃CN (153 mg, 2.45 mmoles) agotándose por 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, el crudo de reacción se trasvasijo a un matraz de 500 mL y se agrego 100 mL de agua y NaOH 5M hasta llegar a un pH = 8. Luego se extrajo con Acetato de etilo (4 x 50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentro en evaporador rotatorio. Finalmente, el crudo obtenido, se purifico por columna cromatografica con una fase móvil formada por acetato de etilo: hexano: metanol (2: 0,5: 0,3). El producto se obtuvo con un 78% (371 mg) de rendimiento.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.94 (s.ancho, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.77 (s.ancho, 4H, 2'-H y 6'-H), 4.31 (s, 2H, -CH₂-), 4.53 (s, 1H, C₆H₅NH), 6.63 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, J = 8.8 Hz), 6.76 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, J = 8.8 Hz), 7.38 (d, 1H, 2'''-H, J = 3.0 Hz), 7.83 (s, 1H, 2-H), 6.92 (td, 1H, 6'''-H, J_{orto} = 9.2 y J_{meta} = 2.6 Hz), 7.03 (td, 1H, 6-H, J_{orto} = 9.0 y J_{meta} = 1.8 Hz), 7.46 (d, 1H, 7-H o 7'''-H, J = 9.1 Hz), 7.48 (d, 1H, 7'''-H o 7-H, J=8.1 Hz), 7.20 (dd, 1H, 4'''-H o 4-H, J_{orto} = 9.2 y J_{meta} = 2.0 Hz), 7.31-7.36 (m, 1H, 4-H o 4'''-H), 10.99 (s, 1H, N-H o N'''-H), 11.77 (s, 1H, N'''-H o N-H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 39.8, 2x(41.3), 2x(51.1), 103.4, 103.5 (d, ²J_{C-F} = 24.0 Hz), 103.7, 105.0 (d, ²J_{C-F} = 24.5 Hz), 109.4 (d, ²J_{C-F} = 26.3 Hz), 109.5 (d, ⁴J_{C-F} = 4.2 Hz), 109.6 (d, ⁴J_{C-F} = 4.2 Hz), 110.4 (d, ²J_{C-F} = 26.3 Hz), 112.3 (d, ³J_{C-F} = 10.2 Hz), 113.2 (d, ³J_{C-F} = 9.6 Hz), 125.5, 125.8, 126.5 (d, ³J_{C-F} = 10.7 Hz), 126.8 (d, ³J_{C-F} = 10.1 Hz), 2x(129.7), 2x(132.8), 141.8, 142.8, 156.7 (d, ¹J_{C-F}=230 Hz), 157.7 (d, ¹J_{C-F}=233 Hz), 165.5.

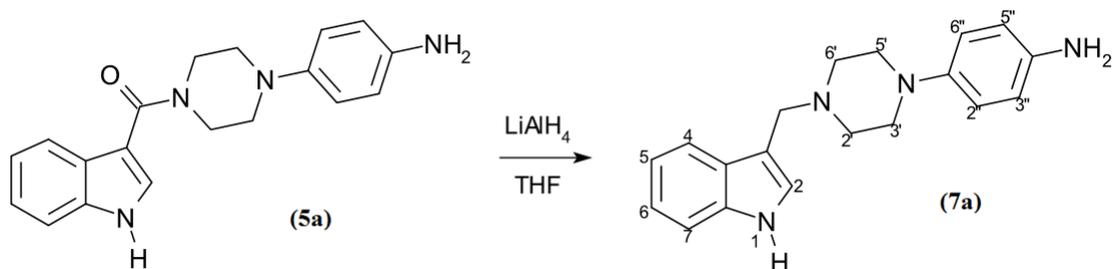
3-({4-[4-(5-Fluoro-1*H*-3-indolcarbonyl)-1-piperazinil]-fenilamino}-metil)-5-ciano-1*H*-indol. (11c)



A una solución del 5-fluoroamino derivado **5c** (500 mg, 1.56 mmoles) en THF (60 mL) se agregó acético glacial (2.0 mL) y 5-ciano-3-formilindol **2e** (167 mg, 0.98 mmoles) la mezcla se deja agitando por 5 minutos en campana de extracción. Posteriormente, se adicionó NaBH_3CN (153 mg, 2.45 mmoles) y se agitó por 24 horas más a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, al crudo de reacción se le agregó agua (100mL) y NaOH 5M hasta llegar a un pH=8. Posteriormente se extrajo con acetato de etilo (3 x 50mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio. Finalmente el crudo obtenido, se purificó por columna cromatográfica fase móvil (acetato de etilo: hexano: metanol) (2: 0,5: 0,3). El producto se obtuvo con un 77% de rendimiento (371 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 2.93 (s.ancho, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.75 (s.ancho, 4H, 2'-H y 6'-H), 4.20 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.66 (s, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$), 6.48 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, $J = 8.8$ Hz), 6.70 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, $J = 8.8$ Hz), 7.0 (dt, 1H, 6-H, $J_{\text{orto}} = 10.5$, $J_{\text{meta}} = 2.50$ Hz), 7.41 (dd, 6'''-H, $J_{\text{orto}} = 9.0$, $J_{\text{meta}} = 1.50$ Hz), 7.47 (d, 1-H, 7-H, $J = 8.8$ Hz), 7.78 (s, 1H, 2-H), 8.30 (s, 1H, 2'''-H), 7.6 (d, 1H, 7'''-H, $J = 7.7$ Hz), 11.74 (s, 1H, $\text{N}''''\text{-H}$ o N-H), 11.99 (s, 1H, N-H o $\text{N}''''\text{-H}$). HRMS: Masa exacta calculada: 492.207387. Experimental: 492.20707.

4-[4-(1*H*-3-Indolilmetil)-1-piperazinil]anilina. (7c)



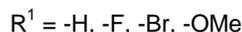
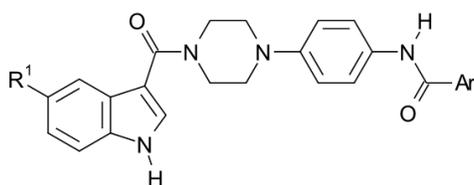
A una solución de la amina **5** (500 mg, 1.56 mmoles) en THF anhidro (50 mL) se adiciono LiAlH_4 (300 mg, 7.8 mmoles) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente por 3 horas en ambiente nitrógeno. Transcurrido ese tiempo se le agregó lentamente metanol 50(mL), seguido de agua a 0°C (50mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x50mL) y se purifico por cromatografía en columna con fase móvil (acetato de etilo: metanol) 1:1. El producto se obtuvo con rendimiento de 65%.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 2.51 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.92 (s.ancho, 4H, 3'-H y 5'-H), 3.71 (s.ancho, 4H, 2'-H y 6'-H), 6.47 (d, 2H, 3''-H y 5''-H, $J = 8.7$ Hz), 6.64 (d, 2H, 2''-H y 6''-H, $J = 8.7$ Hz), 6.99 (t, 1H, 5-H o 6-H, $J = 6.8$ Hz), 7.1 (t, 1H, 6-H o 5-H, $J = 7.5$ Hz), 7.25 (s, 1H, 2-H), 7.36 (d, 1H, 5-H, $J = 7.9$ Hz), 7.66 (d, 1H, 7-H, $J = 7.5$ Hz), 10.98 (s, 1H, NH). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6): 2x(51.5), 2x(53.5), 53.7, 111.2, 112.7, 2x(116.7), 2x(119.5), 2x(120.2), 122.5, 126.3, 129.1, 137.2, 142.8, 144.2.

7.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En relación a los argumentos expuestos y dado nuestro objetivo central de obtener nuevos ligandos con actividad serotoninérgica en los receptores 5-HT_{1A}, se plantea la síntesis de cuatro familias de compuestos indólicos de naturaleza bis-ligandos. Este interés radica en la reconocida bioactividad de derivados del **núcleo indólico** en receptores serotoninérgicos centrales y por otra parte la sustentada acción farmacológica del esqueleto arilpiperazínico, en 5-HT_{1A} y otros receptores acoplados a proteína G (GPCR) como el β_2 adrenérgico¹¹. Se efectuaron estudios de modelación y acoplamiento molecular (Docking), los que fundamentaron teóricamente nuestro estudio sintético entregando información valiosa de interacción de grupos funcionales y residuos aminoacídicos del receptor.

I) Estudio sintético de de familia I.



La familia I muestra fue diseñada mediante el siguiente esquema retrosintético de la **figura 15**.

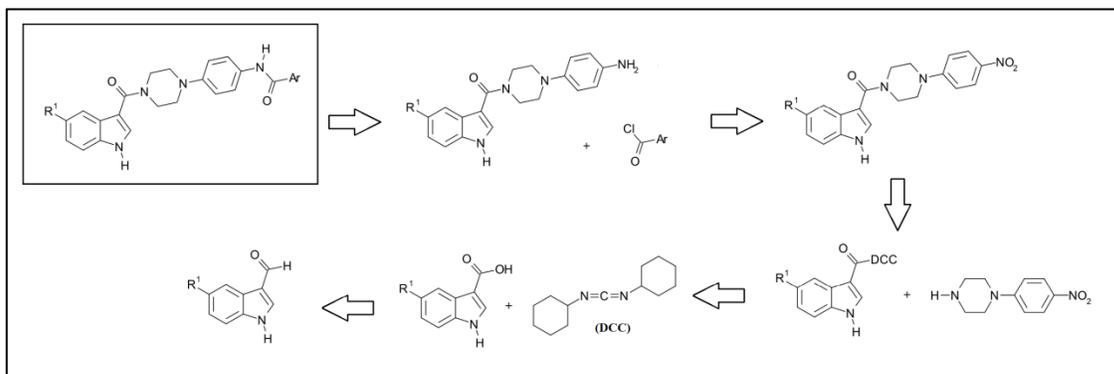
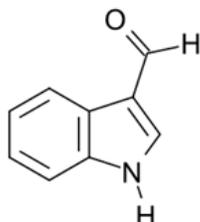


Figura 15.- Esquema retrosintético para la obtención de la familia I (Ar: Aromático, DCC: Diciclohexilcarbodiimida).

En relación al esquema retrosintético planteado, la síntesis de la familia (I), toma lugar inicialmente con la formilación del 1*H*-indol (1a), para obtener el 3-formil-1*H*-indol (2a),

1) Obtención del derivado (2a). 3-formil-1*H*-indol.



Por tratamiento del 1*H*-indol (**1**) bajo condiciones de reacción de Vilsmeier usando oxiclورو de fosforo en dimetilformamida (DMF), se generó el 3-formil-1*H*-indol (**2**), en un 95% de rendimiento. El producto formado exhibió una banda en IR: 1634 cm^{-1} correspondiente al grupo carboxaldehído incorporado en C-3 al anillo de indol. En ^1H -RMN: se aprecia una señal singlete a: δ : 9.9 ppm asignable al próton aldehídico. como tambien su señal en ^{13}C -RMN a 184,9 ppm . Se propone que el mecanismo involucrado en la reacción, se inicia con la formación del “electrófilo de Vilsmeier”, (**Figura 16**) que a través de una sustitución electrofílica aromática, conduce al 3-formilindol (**2**) (**Figura 17**).

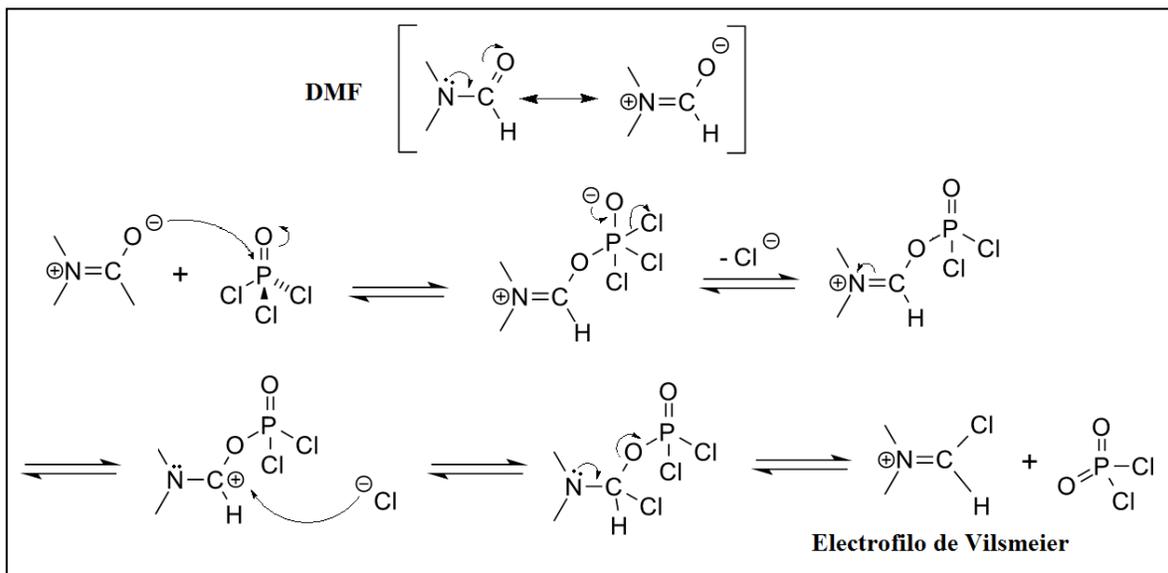


Figura 16.- Mecanismo propuesto de Formación del electrófilo de Vilsmeier. A partir de Dimetilformamida (DMF) y Oxiclورو de Fosforo

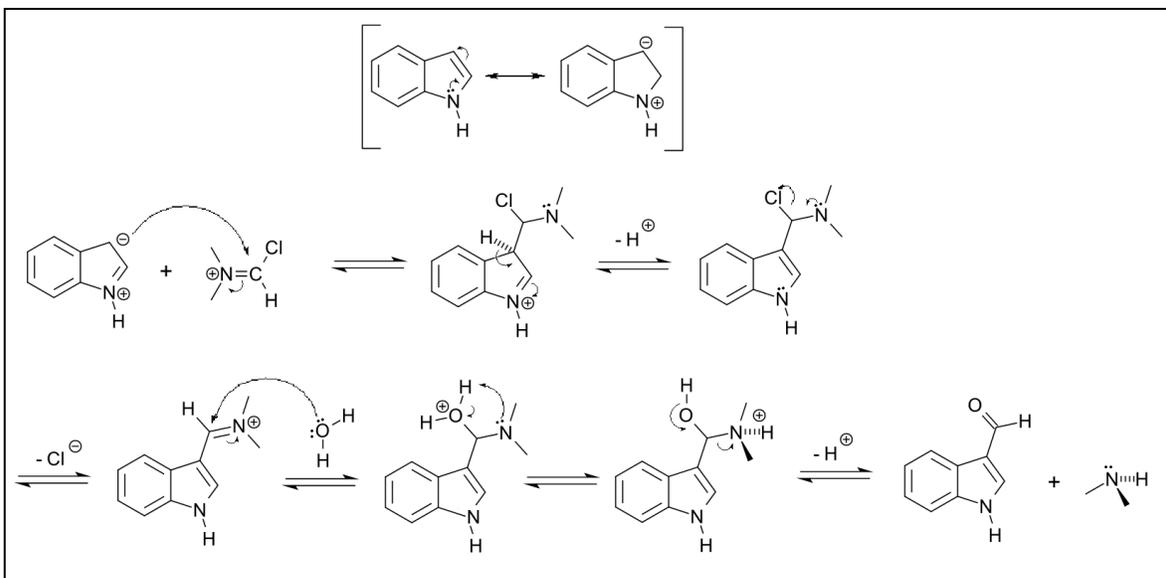
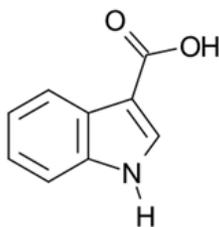


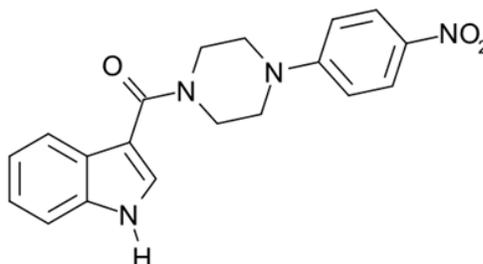
Figura 17.- Mecanismo propuesto de la Sustitución electrofílica aromática. del Reactivo de Vilsmeier en el C-3 del indol.

2) Obtención del derivado (3a). ácido 3-indolil-carboxílico.



En la etapa siguiente se procede a oxidar el grupo aldehído del 3-formilindol, con permanganato de potasio, en acetona acuosa a reflujo por 4 horas. El producto obtenido exhibe en espectroscopía de $^1\text{H-RMN}$ un singulete a δ : 11.81 ppm que intercambia con D_2O y una señal en $^{13}\text{C-RMN}$ a δ : 165.00 ppm para el grupo carboxilo.

3) Obtención del derivado (4a). 3-[[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]carbonil]-1H-indol.



La síntesis tomó lugar por tratamiento del ácido 3-indolilcarboxílico (**3a**) en presencia de dimetilaminopiridina (DMAP), y Diciclohexilcarbodiimida (DCC) en acetonitrilo a reflujo. La reacción se completa en 3 horas, generando un producto de intenso color amarillo.

La reacción se conduciría bajo el mecanismo de Steglich por reacción del ácido carboxílico con la DCC para dar un aducto que posteriormente deriva a un intermediario reactivo que reacciona en presencia de 4-dimetilaminopiridina para generar una especie de alta reactividad electrofílica que es finalmente atacada por la arilpiperazina para dar la amida correspondiente.²⁸ (**Figura 18**)

No obstante la reacción podría alternativamente cursar por reacción primaria entre el ácido carboxílico y la DMAP, generando por reacción ácido-base una especie carboxilato de mayor nucleofilia que reaccionaría con la DCC induciendo así un buen grupo saliente para la sustitución nucleofílica con 4-nitrofenilpiperazina. (**Figura 19**)

El producto formado muestra ausencia de la señal del protón carboxílico a δ : 11.81 ppm, y la presencia de dos dobletes a δ : 8.07 ppm y δ : 6.98 ppm asignables al sistema AB 1,4-disustituído correspondiente al núcleo aromático arilpiperazínico respectivamente. Asimismo, se aprecian dos señales multipletes a δ : 3.62 y δ : 3.82 ppm asignables a los protones del anillo piperazínico. En IR se aprecian las típicas bandas del grupo nitro a δ : 1576 y 1314 cm^{-1} . En ^{13}C -RMN se observa una señal a δ : 167.3 ppm para el carbono amidico a δ : 167.3 ppm para el carbono amidico.

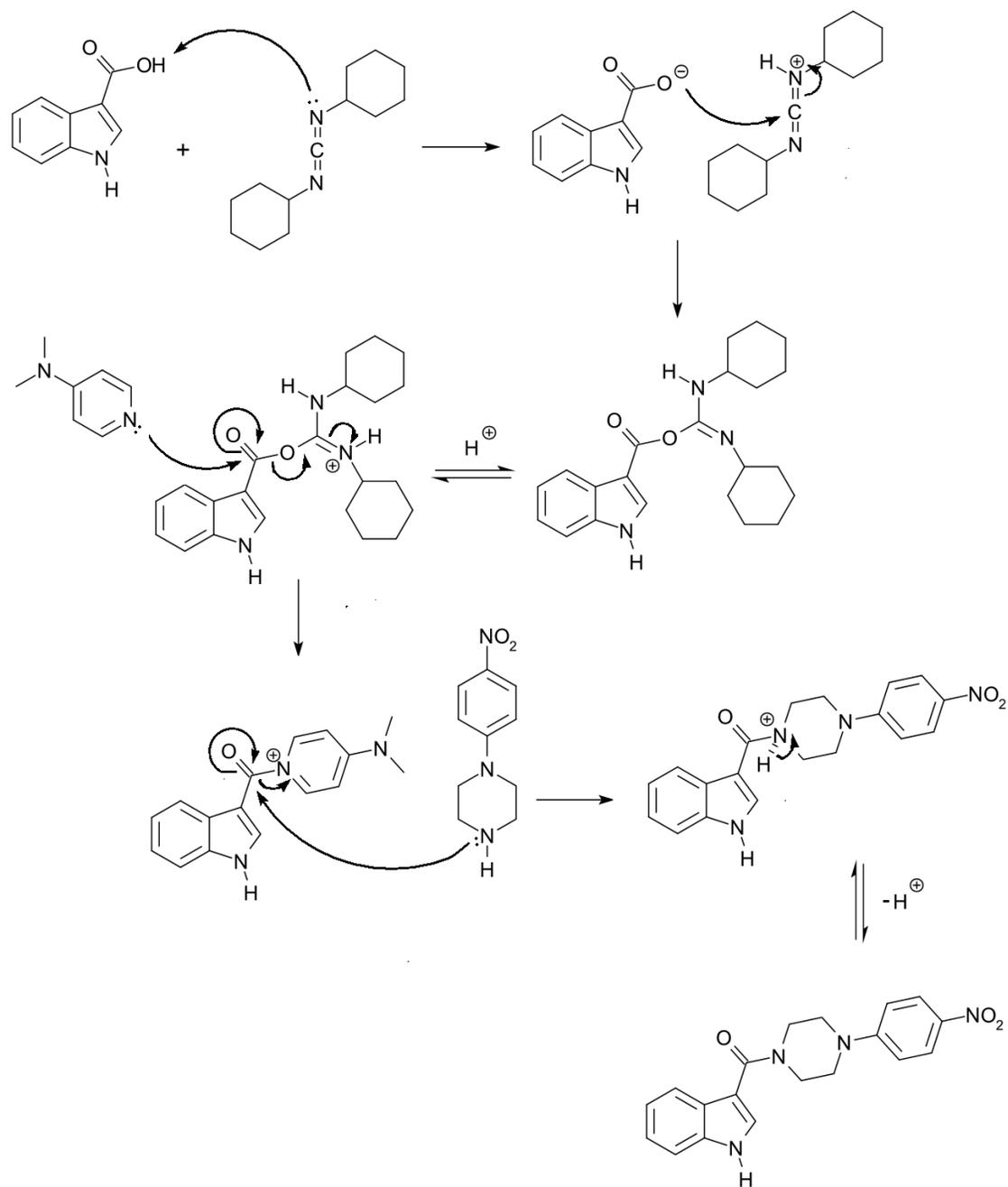


Figura 18.- Mecanismo propuesto de la formación del compuesto (4a). DCU: Diciclohexilurea

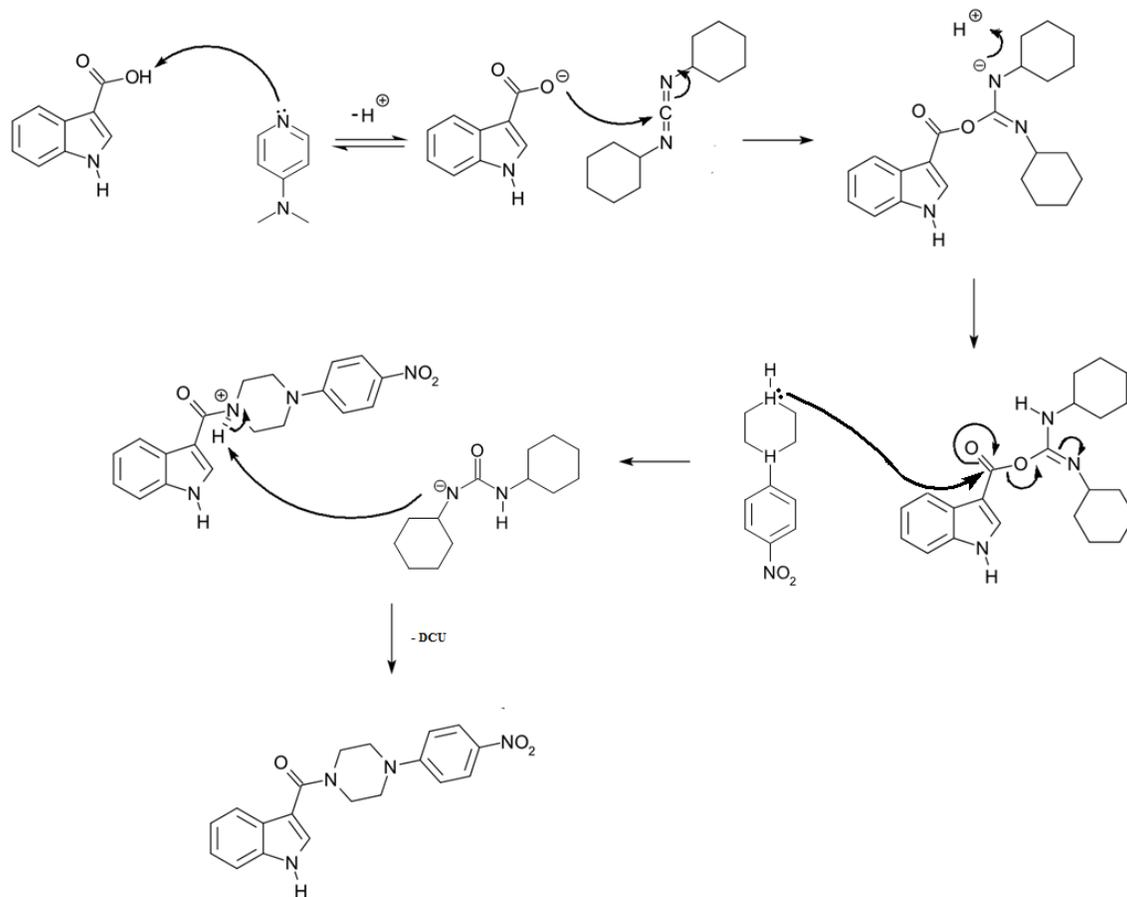
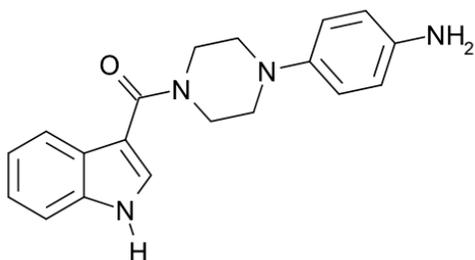


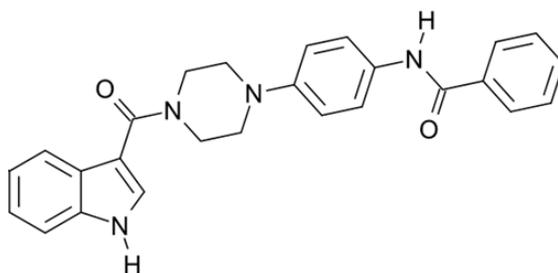
Figura 19.- Segundo mecanismo propuesto de formación compuesto (4a). DCU: Diciclohexilurea

4) Obtención del derivado (5a). 4-[4-(1H-3-indolil-carbonil)-1-piperazinil]anilina.



Esta etapa toma lugar por medio de la reducción con hierro metálico en medio acético, calentamiento (60°C) por 50 minutos. A medida que la reacción avanza, la solución heterogénea toma un color verde oscuro y que al ser purificada por cromatografía en columna genera un compuesto de aspecto líquido viscoso de color café que tiende a solidificar. El $^1\text{H-RMN}$ se destacan el grupo amino como un singlete ancho a δ : 4.4-4.9 que intercambia con D_2O , en conjunción con dos dobles a δ : 6.73 ppm y δ : 6.51 ppm para el patrón de acoplamiento AB del sistema anilínico 1,4-disustituído.

5) N-(4-(4-(1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil)fenil)benzamida. (6-a)



Por tratamiento del 4-aminoamidoindol (**5a**), con cloruro de benzoilo en presencia de trietilamina, en tetrahidrofurano anhidro (THF), se genera como producto final la bisamida (**6a**). Algunas señales indiscutibles de su presencia, corresponden a la existencia de dos señales en ^{13}C -RMN a δ : 166.0 y 165.4 ppm, asignables a los carbonilos amídicos. Por su parte se observa también dos señales singulete en ^1H -RMN para el correspondiente NH-indólico y el NH-benzamida, a δ : 11.64 ppm y δ : 10.09 ppm respectivamente.

Con el propósito de obtener nuevos bis-ligandos, se decidió funcionalizar primeramente el núcleo indólico a nivel del carbono C-5 con grupos electrón donador/atractor. (Br, F/ OMe), obteniéndose los derivados **6(b-d)**. Los procedimientos sintéticos fueron análogos al recientemente descrito para la obtención de 6-a, obteniéndose los respectivos compuestos finales **6(b-d)** (figura 20).

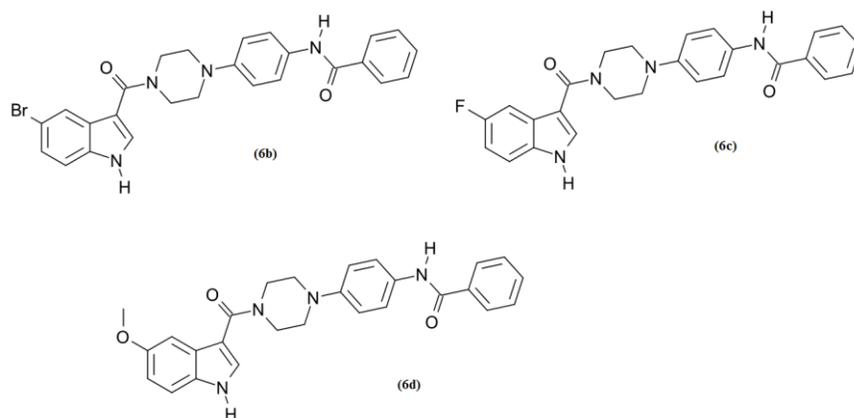
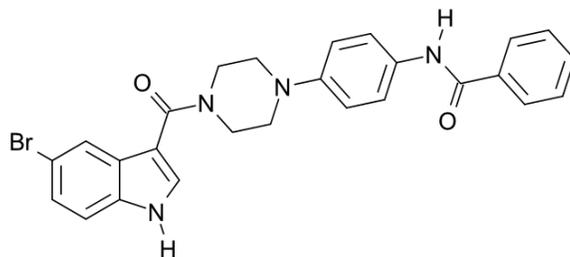


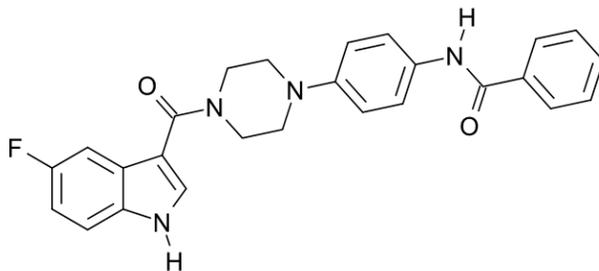
Figura 20.- Análogos 6b-c. Se obtuvieron a partir de la misma ruta sintética que (6a), pero con una sustitución diferente en C5 del indol.

6) Obtención del derivado (6b) N-(4-(4-(5-bromo-1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil)fenil)benzamida.



Este compuesto resultó ser un sólido de color café claro, y se obtuvo con un rendimiento de 55%, presentando un $^1\text{H-RMN}$ que mostró señales a δ : 10.3 ppm para el N-H indólico, y δ : 3.26 y 3.62 ppm, asignables a los grupos metilenos piperazínicos. En la zona aromática se aprecia un multiplete a δ : 7.40-8.30 ppm para los protones aromáticos. En el IR : se aprecia la absorción del N-H de la amida a aproximadamente 3400 cm^{-1} y una señal de absorción más fina a 3071 cm^{-1} , y una señal intensa y ancha a 1687-1660 para las dos señales carbonílicas. La purificación de este compuesto resultó ser muy dificultosa, por lo que no fue posible asignarle completamente las señales espectrales y caracterizarlo completamente. Por tanto no se incluye en la parte experimental.

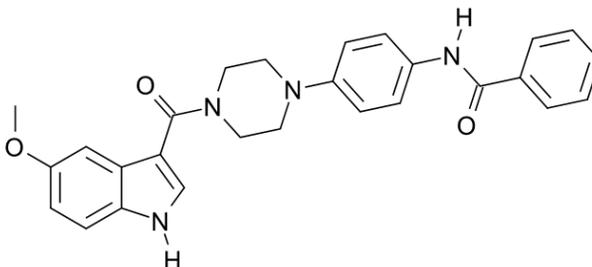
7) Obtención del derivado (6c) N-(4-(4-(5-Fluor-1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil)fenil)benzamida.



Este compuesto resultó ser un sólido de color blanco, y se obtuvo con un rendimiento de 57%, presentando un $^1\text{H-RMN}$ que mostró señales a δ : 11.8 ppm (N-H indólico) y una señal singlete a δ : 10.1 ppm asignable al grupo N-H de la benzamida y dos señales singlete ancho a δ : 3.22 y 3.84 ppm para los metilenos piperazínicos. La porción aromática se aprecia en un multiplete entre δ : 6.8 -8.1. En IR se aprecia una señal a 3227 cm^{-1} para la absorción de la función N-H indólico, que se sobrepone con la absorción de la

amida (hombro), por su parte los grupos carbonilos amídicos aparecen a: 1688 cm^{-1} y 1611 cm^{-1} .

8) Obtención de derivado (6d). N-(4-(4-(5-metoxi-1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil)fenil)benzamida.



Sólido de color blanco, obtenido en la última etapa con un rendimiento de un 50% presentando en ^1H -RMN dos señales singlete a δ : 11.55 y 10.11 ppm asignables al N-H indólico y al protón benzamídico, una señal singlete para el grupo metoxi a δ : 3.78 ppm, y dos señales piperazínicas a δ : 3.80 y 3.18 ppm como singlete ancho. La zona aromática viene representada por una compleja zona de señales entre δ : 7.98 -6.81 ppm. En el espectro IR, se observan bandas a 3383 cm^{-1} y 3247 cm^{-1} para las absorciones del N-H amídico e indol respectivamente.

Como aporte adicional, una segunda estrategia incluyó variar la porción de amida terminal, mediante la reacción de diferentes haluros de ácido con la 4-amino-fenilpiperazinil-indol **5a**, obteniéndose la formación de los derivados biamídicos (**6e-h**) (Figura 21).

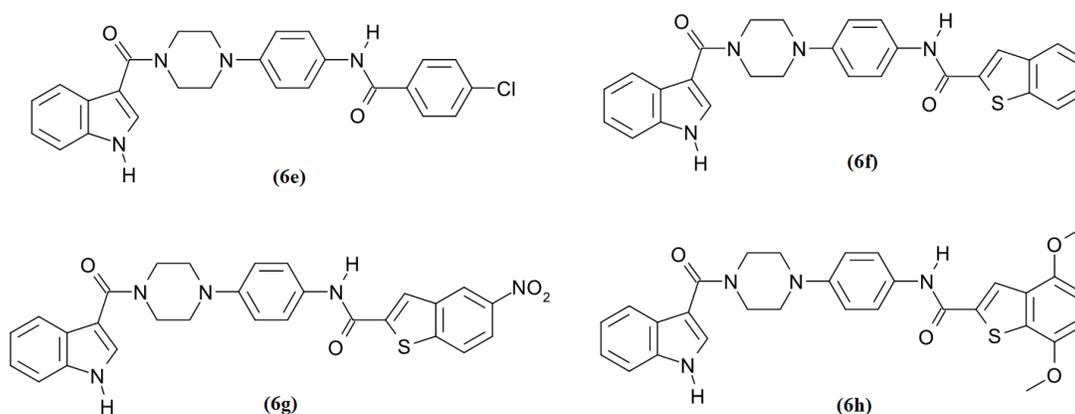
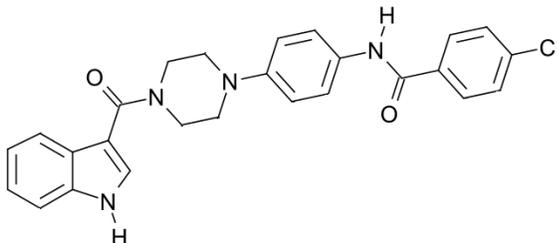


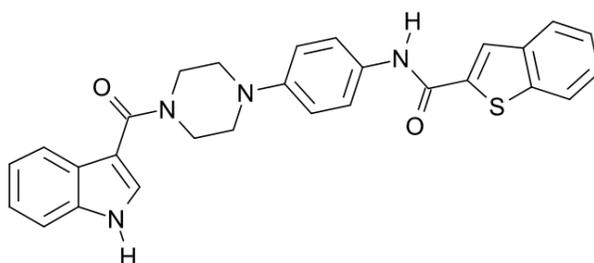
Figura 21.- Análogos 6e-h. Se obtuvieron a partir de la misma ruta sintética que (6a), pero con distintos haluros de aroilo en la última etapa.

9) Obtención del derivado (6e). 4-Cloro-N-{4-[4-(1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-benzamida.



Por tratamiento del 4-aminomidoindol (**5**), con el cloruro de para-clorobenzoílo en presencia de trietilamina, en tetrahidrofurano anhidro (THF), se generó como producto final la biamida (**6e**). Algunas bandas fundamentales que permitieron caracterizarlo fueron: el ^1H -RMN exhibió señales a δ : 11.63 y 10.15 ppm para los N-H indólico y amídico respectivamente, además se destacan dos señales como singletes anchos del anillo piperazínico a δ : 3.77 y 3.15 ppm. En la zona aromática es posible asignar los cuatro dobletes pertenecientes a los dos grupos fenilos 1,4-disustituídos. Un par de dobletes pertenecientes a los hidrógenos de la porción 4-cloro-benzamida se aprecian a δ : 7.97 y 7.59 ppm, por su parte el otro sistema AB se ubica a δ : 7.63 y 6.97 ppm. En ^{13}C -RMN, se observan las dos señales carbonílicas de amidas a 167.2 y 165.3 ppm.

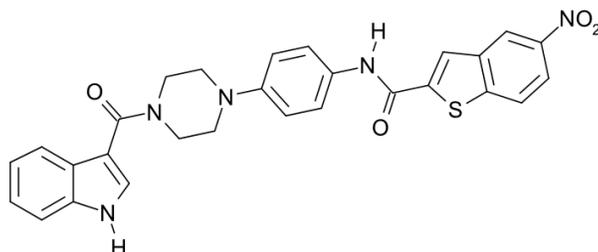
10) Obtención del derivado (6f). Benzo[b]tiofencarbonil-{4-[4-(1H-indole-3-carbonyl)-1-piperazinil]-fenil}-amida (6f)



Por tratamiento del 4-aminoindol (**5a**), con el cloruro del ácido 2-carboxi-benzotiofénico sintetizado previamente en el laboratorio, en presencia de trietilamina, utilizando tetrahidrofurano anhidro (THF), genera como producto final la biamida **6f**. En ^1H -RMN se observan dos señales de protones N-H a δ : 11.66 y 10.39 ppm para el indol y la amida respectivamente, se observaron las señales correspondientes al núcleo

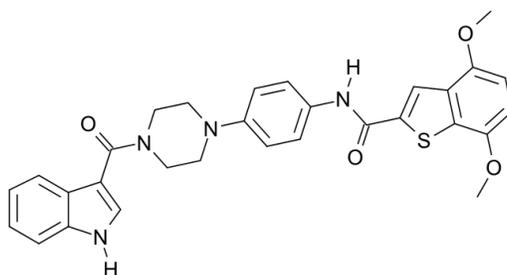
piperazínico a δ : 3.80 y 3.19 ppm. En ^{13}C -RMN 165.0 y 159.0 ppm asignables a los funciones amidas presentes.

11) Obtención del derivado (6g). 5-Nitro-benzo[b]tiofen-2-carbonil{4-[4-(1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil]-fenil}-amida.



Por tratamiento del 4-aminomidoindol **5**, con el cloruro del 5-nitro-2-benzotiofencarbonil sintetizado previamente en el laboratorio, en presencia de trietilamina, utilizando tetrahidrofurano anhidro (THF), genera como producto final la biamida **6g**. Los datos espectrales fundamentales que permitieron caracterizar este compuesto, son: El espectro de ^1H -RMN exhibió señales a δ : 11.64 y 10.57 ppm para los N-H indólico y amídico respectivamente, se observa además claramente un sistema AB de protones como dos dobletes a δ : 7.64 y 7.0 ppm para el grupo fenilo 1,4-disustituído. Se observaron además las señales correspondientes al núcleo piperazínico a δ : 3.76 y 3.16 ppm, como singlete ancho. En ^{13}C -RMN se observan dos señales a campo bajo asignables a los grupos carboxamida a δ : 167.0 y 160.0 ppm.

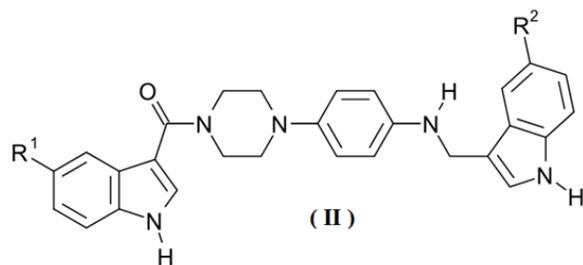
12) Obtención del derivado (6h). 4,7-Dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-carbonil{4-(1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil}-fenil}-amida.



Por tratamiento del 4-aminomidoindol (**5**), con el cloruro de ácido del 4,7-dimetoxi-2-carboxi benzotiofeno sintetizado previamente en el laboratorio, en presencia de trietilamina, utilizando tetrahidrofurano anhidro (THF), genera como producto final la biamida **6h**. Este compuesto se obtuvo en bajo rendimiento 20% donde las señales más

destacadas que confirman su existencia son: ^1H - RMN dos señales de protones N-H a δ : 11.63 y 10.36 ppm para el indol y la amida respectivamente. Se aprecia una compleja zona aromática a δ : 7.72-6.72 ppm que da cuenta de la absorción de los anillos de fenilo benzotiofeno e indólico.

II) Estudio Sintético de Obtención para la familia II. (11-a ; 11-b, 11-c)



- 11a (R¹ =H; R² = H)
 11b (R¹ = F; R² = F)
 11c (R¹ =F, R² = CN)

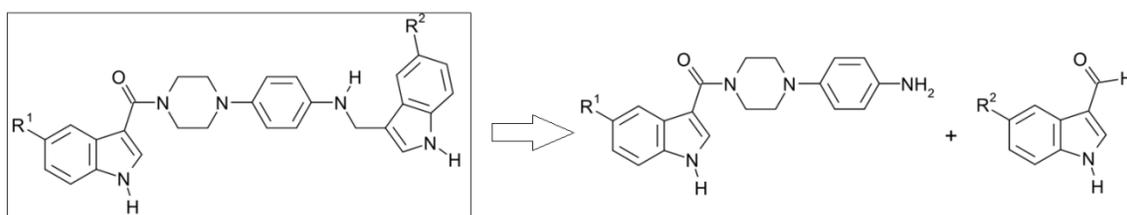


Figura 22.- Esquema retrosintético para la obtención de la familia II. Familia I en rectángulo

Como se aprecia en el esquema retrosintético de la **figura 22**, la desconexión es similar a la de la familia (I), diferenciándose solamente en el conector carbonílico. Para la obtención de esta familia se realizaron diversos ensayos para conectar la segunda agrupación indólica a la porción anilínica proveniente de la reducción del grupo nitro. Se ensayaron diversos medios de reacción y variados medios reductores en el intento de generar la aminación reductiva.

Finalmente por reacción de la anilina (**5**) con el aldehído (**2**), bajo condiciones de aminación reductiva (NaBH_3CN - AcOH - THF) se generó el producto esperado. En esta reacción, la amina **5** reacciona primero con el grupo carbonilo del 3-formilindol (**2**), de manera reversible, debido al equilibrio amina-carbonilo / imina. Este equilibrio fue favorecido hacia la formación de la imina condicionando el pH. El mecanismo de formación de imina propuesto se puede observar en la **figura 23**

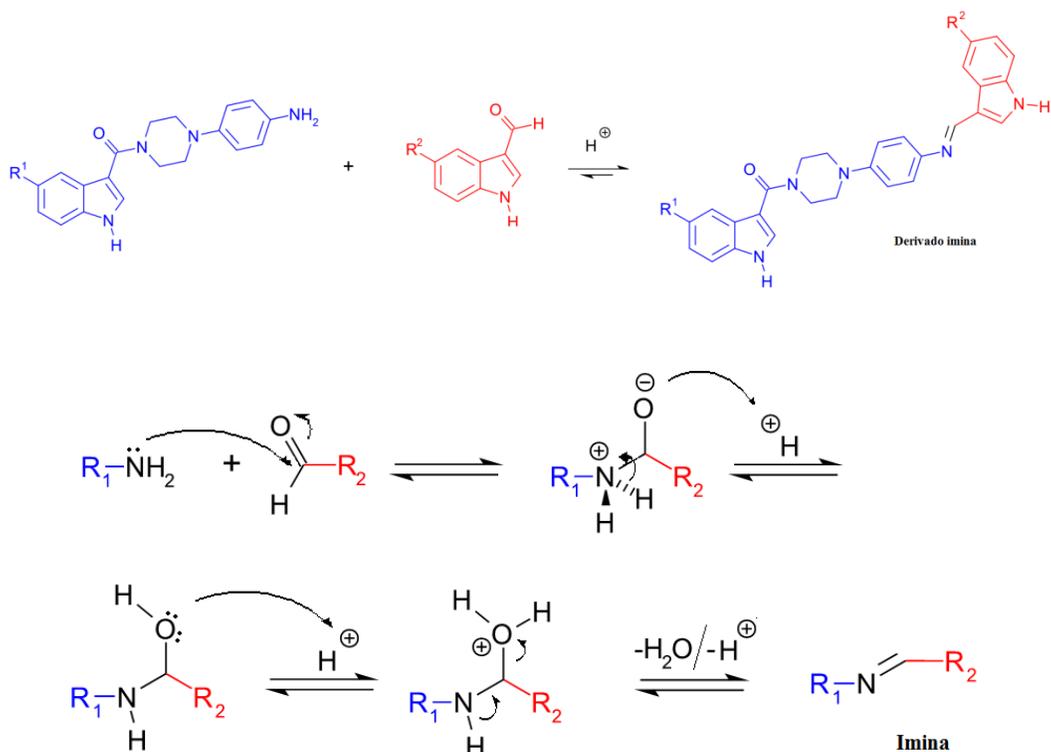
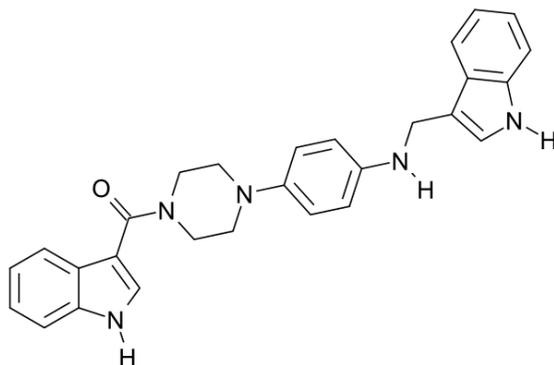


Figura 23.- Mecanismo propuesto de formación de la imina. Básicamente la aminación reductiva transcurre vía formación primaria de una imina a través de una reacción de condensación en medio ácido suave.

En una etapa siguiente esta imina es selectivamente atacada por el cianoborohidruro de sodio de manera directa, esto debido a que el intermediario imina era inestable y no se podía separar por cromatografía en gel de sílice,

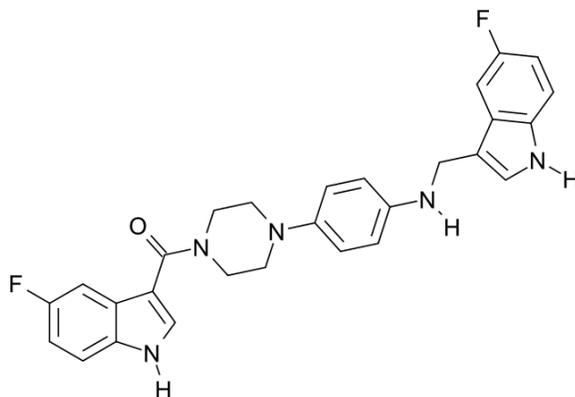
13) Obtención del derivado (11a) 4-[4-(1*H*-3-indolilcarbonil)-1-piperazinil]fenil(1*H*-3-indolilmetil)amina (R₁= R₂= H).



Generado por tratamiento del 4-aminomidoindol (**5**), con el 3-formil-1*H*-indol (**1**) en medio ácido acético, tetrahidrofurano. Las bandas fundamentales que permitieron caracterizarlo

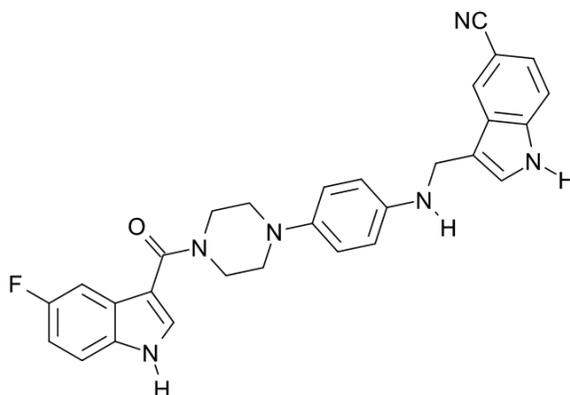
fueron: El ^1H -RMN exhibió señales a δ : 11.50 y 10.89 ppm para los N-H indólicos, además se destacan dos señales como singletes anchos del anillo piperazínico a δ : 3.76 y 2.95 ppm. La señal de protón metileno de la reducción aparece a δ : 4.34 ppm, ^{13}C RMN: se aprecia una señal a δ : 165.9 ppm, asignable al carbonilo amidico.

14) Obtención del derivado (11b) (4-{4-[(5-fluoro-1*H*-3-indolil)carbonil]-1-piperazinil}fenil)[(5-fluoro-1*H*-3-indolil)metil]amin (**R1=R2=F**).



Generado por tratamiento del fluor-4-aminoindol derivado (**5**), con 5-fluor-3-formil-1*H*-indol en medio ácido acético, tetrahidrofurano. Las bandas fundamentales que permitieron caracterizarlo fueron: El ^1H -RMN exhibió señales a δ : 11.77 y 10.94 ppm para los N-H indólicos, además se destacan dos señales como singletes anchos del anillo piperazínico a δ : 3.77 y 2.94 ppm. La señal de protón metileno de la reducción aparece a δ : 4.31 ppm, en la zona aromática de gran complejidad, se aprecia un sistema AB de dos dobletes a δ : 6.76 y 6.63 ppm para el fenilo 1,4-disustituído. En ^{13}C RMN: se aprecia una señal a δ : 165.5 ppm, asignable al carbonilo amídico.

15) Obtención del derivado (11c) 3-({4-[4-(5-Fluoro-1*H*-3-indolcarbonil)-1-piperazinil]-fenilamino}-metil)-5-ciano-1*H*-indol (**R1= F; R2= CN**).



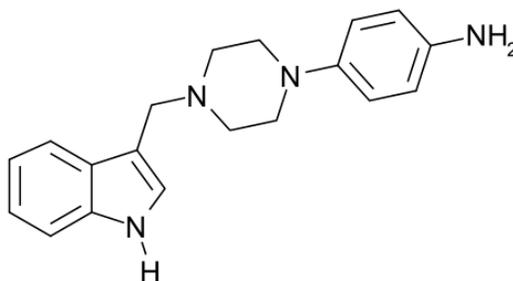
Sintetizado por reacción del fluor-4-aminoindol derivado (**5**), con el 5-ciano-3-formil-1*H*-indol en medio ácido acético, tetrahidrofurano (THF). Las bandas más destacadas que permitieron caracterizarlo fueron: El ¹H-RMN exhibió señales a δ: 11.99 y 11.46 ppm para los N-H indólicos. Se destacan asimismo las dos señales como singletes anchos del anillo piperazínico a δ: 3.75 y 2.93 ppm. La señal de protón metileno de la reducción aparece a δ. 4.19 ppm, la zona aromática se observa como un multiplete a δ: 7.81 - 7.35 ppm.

III) Estudio sintético exploratorio de la familia III*. Obtención de intermediario avanzado.

Finalmente, dada la flexibilidad sintética de las familias de índoles ya estudiadas, nos pareció interesante abrir una nueva variante sintética nominada como familia III* estructuralmente muy relacionada a I y II. Este estudio se fundamenta en la posibilidad de tener un nitrógeno básico protonable a pH fisiológico y otorgarle mayores grados de libertad conformacional de manera de generar mayores probabilidades de interacción molecular ligando-receptor.

Esto se logró con la reducción de la amida del intermediario 5 con hidruro de litio y aluminio en condiciones anhidras, obteniéndose un líquido viscoso parduzco con un rendimiento de 68%.

16) Obtención del derivado (7a) 4-[4-(1*H*-3-Indolilmetil)-1-piperazinil]anilina.



Su caracterización espectral entregó $^1\text{H-RMN}$ una señal singlete a δ : 10.98 ppm para el N-H indólico. El grupo metilenindólico producto de la reducción aparece a δ : 3.67 ppm como un singlete. Las señales piperazínicas aparecen a δ : 2.88 ppm y 2.51 ppm. La zona aromática permite distinguir claramente los acoplamientos existentes de cada anillo. Así es como la porción anilínica se aprecia como un sistema AB con desplazamientos químicos de δ : 6.64 y 6.47 ppm. El anillo indólico exhibe dos dobletes a δ : 7.66 y 7.36 ppm para 7-H y 4-H respectivamente, un singlete a δ : 7.25 ppm para 2-H y dos tripletes a δ : 7.08 y 6.99 ppm para 5-H y 6-H.

Con este resultado damos por terminada la parte sintética exponiendo a continuación el capítulo de Modelación Molecular y Docking.

Estudios de modelación y de acoplamiento molecular de derivados seleccionados de la Familia I al receptor 5HT_{1A}

Algunas décadas atrás, la síntesis de nuevos compuestos con capacidad de generar efectos farmacológicos se realizaba con escasos conocimientos, en el mejor de los casos, estaban guiados por estudios cuantitativos del efecto que diversas modificaciones introducidas en la estructura de distintos fármacos o ligandos endógenos conocidos podrían generar. En gran medida, esto era la consecuencia lógica del desconocimiento existente sobre la estructura de los receptores. Esto ha sido mejorado debido a los avances en variadas disciplinas, como la farmacología, y bioquímica molecular entre otras, que han hecho posible la identificación de numerosas macromoléculas dianas y al conocimiento de su secuencia de nucleótidos o aminoácidos, Nuevas metodologías, han permitido cristalizar, purificar y clonar receptores, además con un importante componente químico-teórico, matemático, y computacional, hacen uso de esta información para crear modelos tridimensionales de receptores y ligandos, estudiar sus preferencias conformacionales, dilucidar la naturaleza y magnitud de las fuerzas interatómicas que lideran su interacción.

En esta tesis se efectuaron estudios de modelación receptorial y de acoplamiento inducido (docking) para una familia de ligandos derivados de estructuras indólicas, con el propósito de evaluar las interacciones moleculares que se establecen entre los compuestos sintetizados con ciertos residuos aminoacídicos, del receptor 5-HT_{1A} con el fin de visualizar las interacciones a nivel molecular y predecir que compuestos podrían mostrar mejores afinidades para el receptor en un eventual estudio biológico por correlacionar.

Modelación del receptor

Se realizó la modelación por homología al receptor 5HT_{1A}, debido a que su estructura tridimensional no ha sido obtenida por métodos de cristalización y análisis estructural con difracción de rayos X y resonancia magnética nuclear (¹H, ¹³C, ¹⁵N) como han sido descritos otros receptores acoplados a proteína G.

Para la obtención del modelo se utilizó la secuencia de aminoácidos del receptor 5-HT_{1A} humana (422 aminoácidos) ya conocida.¹³ Se probaron como plantillas diversos RAPG con un porcentaje de identidad comparables al receptor 5-HT_{1A}. Luego de los alineamientos se escogieron entre 16 receptores probados con estructura tridimensional conocida, los receptores con código PDB: 2RH1 y 3NY9 (los cuales pertenecen a receptores β 2 adrenérgicos), como plantillas por tener mayor identidad de secuencia al receptor 5-HT_{1A} humano. La construcción del molde se realizó con los programas **modeller9v9** y con **clustalW2**. Se modeló en base al receptor 3 NY9 con **clustalW2** mostrando buenos parámetros en el diagrama de Ramachandran (**Figura 24**) con un 93,5 % de regiones “muy favorecidas” (246 aminoácidos) y un 0,4 % de regiones “poco favorecidas” (1 aminoácido, Glu285) (**ver Tabla 2**). Además se validó el modelo del receptor con el docking de serotonina, molécula con afinidad ya conocida, mostrando interacciones conocidas por otros autores.

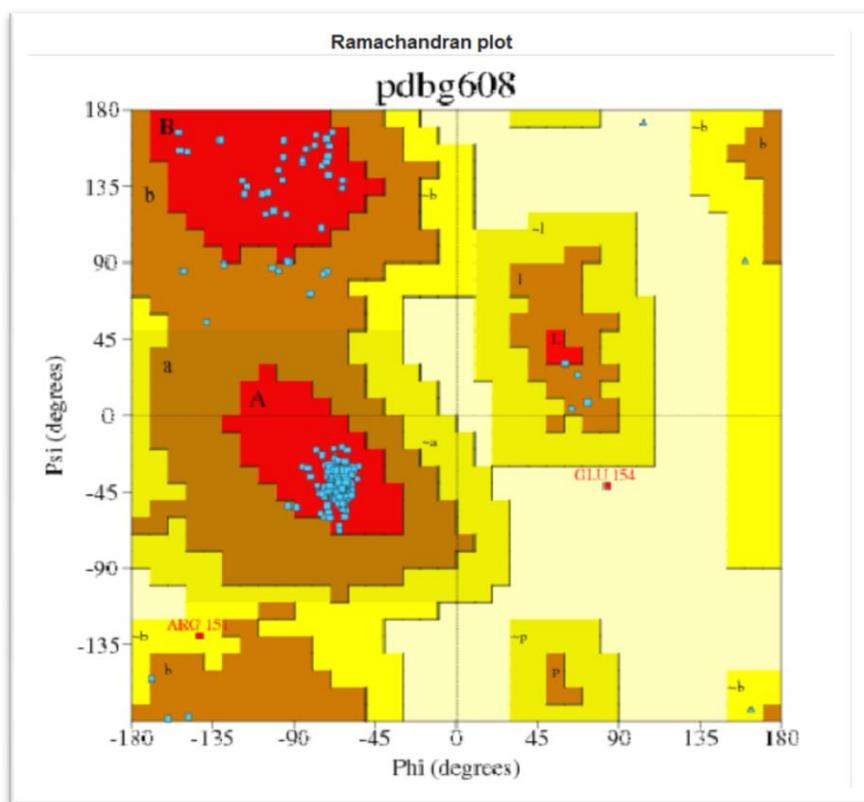


Figura 24.- Diagrama de Ramachandran del receptor modelado. Se observa un único aminoácido desfavorecido. El Glu²⁸⁵ (en diagrama GLU154).

	Numero de residuos (total de 263)	% (Total 100%)
Regiones muy favorecidas	246	93.5 %
Regiones permitidas adicionales	15	5.7 %
Regiones generosamente permitidas	1	0.4 %
Regiones no permitidas	1	0.4 %
	Residuos finales	2
	Residuos de glicina	14
	Residuos de Prolina	12

Tabla 2.- Datos estadísticas del Diagrama de Ramachandran

La forma tridimensional del receptor 5-HT_{1A} obtenido se muestra a continuación en la **Figura 25**.

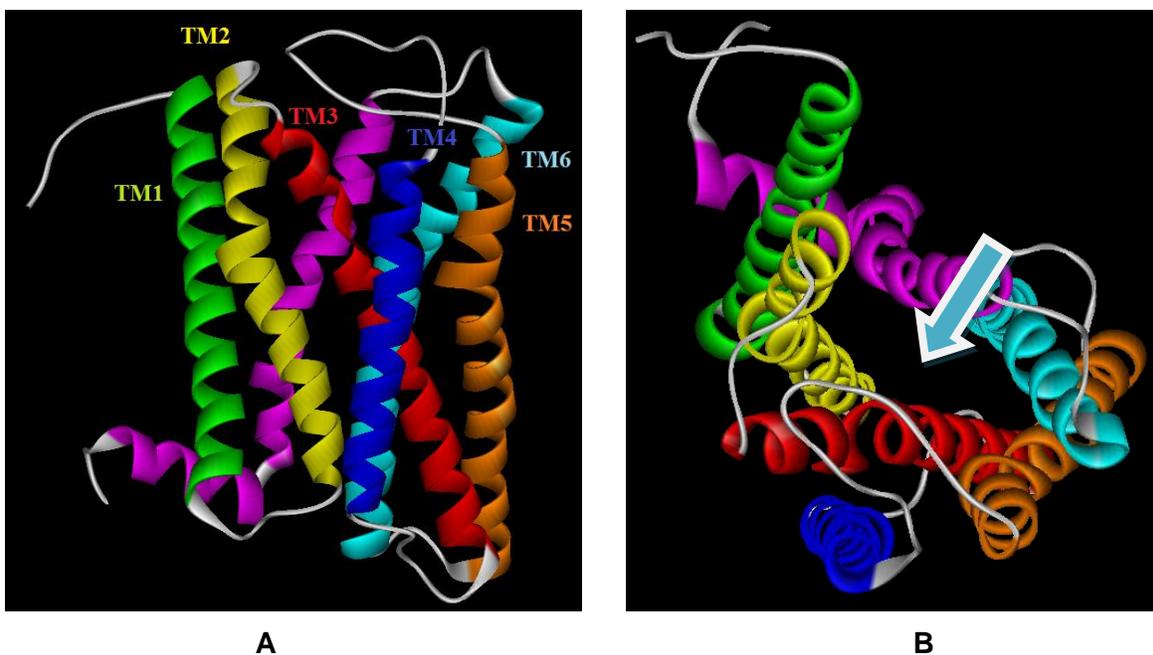


Figura 25.- Estructura tridimensional del receptor 5HT_{1A} modelado.- (A) Vista lateral, (B) Vista desde medio extracelular. Para su mejor comprensión se le asigno un color a cada hélice de transmembrana (verde: TM1; amarillo: TM2; rojo: TM3; azul: TM4; naranja: TM5; celeste: TM6; violeta: TM7). En la vista extracelular se observa la presencia del bolsillo hidrofílico (flecha celeste) donde interactúan los ligandos que tienen afinidad por este receptor.

El receptor 5-HT_{1A} es una proteína de 422 aminoácidos, que se encuentra organizado en 7 α-hélices indicadas, con 3 lazos extracelulares (vista lateral hacia arriba) y 3 lazos intracelulares (vista lateral hacia abajo).

Se puede visualizar en la **Figura 25-B** desde la vista Extracelular, el bolsillo hidrofílico. Esta es la zona clave y discriminadora que va a ser determinante en la interacción con el ligando. En ella participan principalmente las transmembranas TM2, TM3, TM5 y TM6, además del lazo extracelular E2. Los aminoácidos que suelen estar involucrados en el sitio de unión del receptor y que van a interactuar con el ligando están presentes en los alrededores de este bolsillo. Algunos de ellos se presentan a continuación en la **Tabla 3**.¹⁹

Aminoácido	Ubicación en el receptor
<i>Numeración de Ballesteros</i>	Transmembrana (TM) / Lazo Extracelular (E)
Asp ¹¹⁶	TM3
Phe ¹¹²	TM3
Ile ¹¹³	TM3
Cys ¹⁸⁷	E2
Ser ¹⁹⁹	TM5
Thr ²⁰⁰	TM5
Trp ³⁵⁸	TM6
Phe ³⁶¹	TM6
Phe ³⁶²	TM6
Tyr ³⁹⁰	TM7

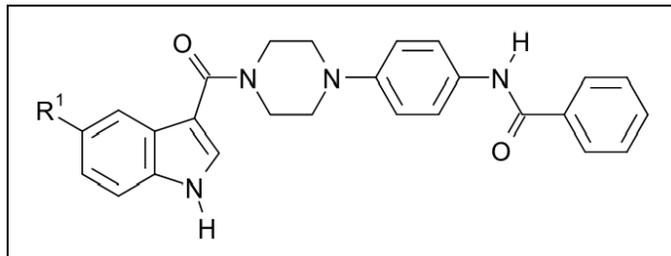
Tabla 3.- Aminoácidos conservados en el receptor 5-HT_{1A}. Aminoácidos claves que se orientan hacia el bolsillo hidrofílico

Se evaluó el acoplamiento establecido por los compuestos de la Familia I (6a-d) con el receptor 5-HT_{1A} además de algunos que se podrían obtener de la familia exploratoria, análogos de la serie 6a-d. Esto para comparar y predecir cuales podrían presentar mejores afinidades y evaluar la influencia de los grupos carbonilos ya sea estando presentes en la Familia I, y su ausencia como en las familias exploratorias, teniendo en conocimiento que su ausencia podría dirigir la protonación a uno de los nitrógenos piperazínicos a pH fisiológico (pH = 7.4) y a su vez entregar mayor grado de conformaciones, si hubiera la necesidad de futuros cambios en la síntesis y mejorar así posteriores ensayos farmacológicos.

Los ligandos se construyeron y optimizaron mediante cálculos de minimización energética basado en la Teoría de las funcionales de Densidad, utilizando B3LYP implementado en el programa **Gaussian 98**. Estas optimizaciones se realizaron asumiéndose en el vacío y utilizando moléculas cargadas con protonación del nitrógeno piperazínico (pKa ≈ 6.5), el cual se ve favorecido a pH fisiológico (pH 7.4) en los últimos dos grupos de estudio. En el caso del primer grupo cómo existe una función amida se asume su protonación pero en menor proporción. Los estudios de docking se realizaron con el programa **Autodock4.1**.

Varios trabajos de literatura mencionan que ligandos con actividad conocida, ya sea agonista o antagonista, y que se unen al receptor 5-HT_{1A}, como la serotonina y numerosos ligandos exógenos, se ubican en las cercanías del aminoácido Asp¹¹⁶.²³⁻²⁶ Hecho que se reprodujo con nuestras moléculas. Asimismo diferentes autores señalan que existe una interacción de tipo puente de hidrógeno con el oxígeno del Asp¹¹⁶ y el nitrógeno protonado de la piperazina,¹⁶ la cual es reforzada por la interacción electrostática que existe entre el oxígeno del aspartato y el nitrógeno cargado.^{17,19} en el caso de aquellos ligandos con el grupo carbonilo indólico de C-3 reducido.

Estudio de acoplamiento molecular de los compuestos finales 6(a-d)



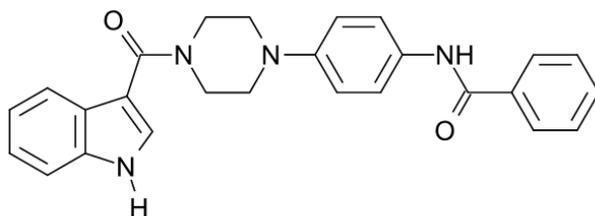
Estos compuestos, sintetizados y pertenecientes a la familia I mostraron interacciones ligando - receptor que favorecen su afinidad con el receptor 5HT_{1A} mostrando puntajes de docking favorables (negativos) que se muestran a continuación (Tabla 3).

Compuesto (R ¹)	Puntaje de docking	observaciones
6a (H)	-9.79	Indol orientado hacia la TM2
6b (Br)	-7.97	Indol orientado hacia la TM5
6c (F)	-8.53	Indol orientado hacia la TM5
6d (MeO)	-7.12	Indol orientado hacia la TM5

Tabla 4.- Resultados de acoplamiento molecular de los compuestos 6a-d

Sin considerar al compuesto 6a que tiene una orientación distinta, los derivados de este grupo orientan a la porción indólica hacia el medio IC (TM2), dirigiéndose hacia la (TM 5), esto influenciado por la sustitución en el carbono 5 del indol, favoreciendo una interacción electrostática o de puentes de hidrógeno con Ser¹⁹⁹ de la TM3. El Asp¹¹⁶ de la TM3 está relativamente cerca a estos compuestos, a una distancia promedio de 4 Å, Para los cuatro compuestos mencionados, la interacción con el Asp¹¹⁶, previamente descrita no está muy favorecida, debido al bajo porcentaje de protonación del Nitrógeno piperazínico. Pero de igual manera este residuo de Asp¹¹⁶ se orientó hacia los ligandos.

Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 6a



Como se muestra en la **Figura 26**, El compuesto **6a** se orienta con su grupo indólico hacia la TM2 y el grupo fenilo terminal hacia la TM5. Esta orientación, constituyó la excepción en comparación a su grupo, que puede ser explicado por las interacciones que se forman con el lazo E2 y la TM2. Entre ellas destacan una interacción puente de hidrógeno entre la Ile¹⁸⁹ del lazo extracelular E2 y el carbonilo de la benzamida terminal (2.96 Å), un puente de hidrógeno entre el carbonilo del residuo Ala⁹³ de la TM2 con el N-H del núcleo indólico del compuesto (2.00 Å). Además hay interacciones de tipo puente de hidrógeno formado por el N-H indólico de la molécula, con el N-H indólico del residuo de Trp²⁸¹ de la TM7 a 3.04 Å. Esta interacción podría favorecer la disposición del indol hacia la TM2, debido a que la TM7 se encuentra lateral a TM2.

Se destaca también que el residuo de Ile¹¹³ de la TM3 se orienta en una interacción de tipo CH -- π hacia el anillo aromático de la arilpiperazina a una distancia de 3,49 Å, al igual que entre la Thr²⁰⁰ de la TM5 y el fenilo terminal del compuesto a 3.31 Å

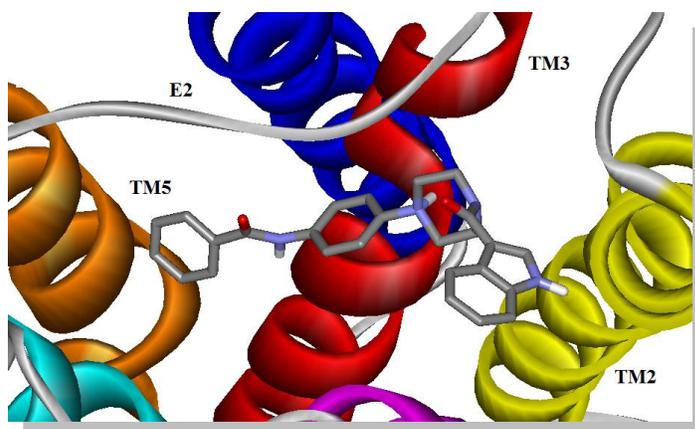
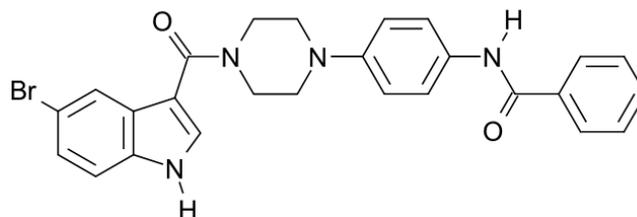


Figura 26.- Orientación del compuesto 6a

Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 6b



Esta molécula se orientó de manera tal que el indol se proyectó hacia la TM5 (**Figura 27**), mientras que la parte benzamídica terminal hacia la TM2. En Este caso aumentan las interacciones con el núcleo indólico, favoreciendo así esta conformación característica de este grupo estudiado.

Entre las interacciones más destacadas se pueden mencionar la del puente de hidrógeno entre el C--H del residuo Val¹¹⁷ de la TM3 con el F de la posición 5 del indol del compuesto (1.9 Å). Se produjeron interacciones de tipo π -- π con el núcleo pirrolico del indol del compuesto con las Phe³⁶¹ y Phe³⁶² de la TM6, a una distancia promedio de 2,3 Å. Hay una interacción entre la Thr²⁰⁰ de la TM5 de tipo OH -- HC con el indol del compuesto a 3Å.

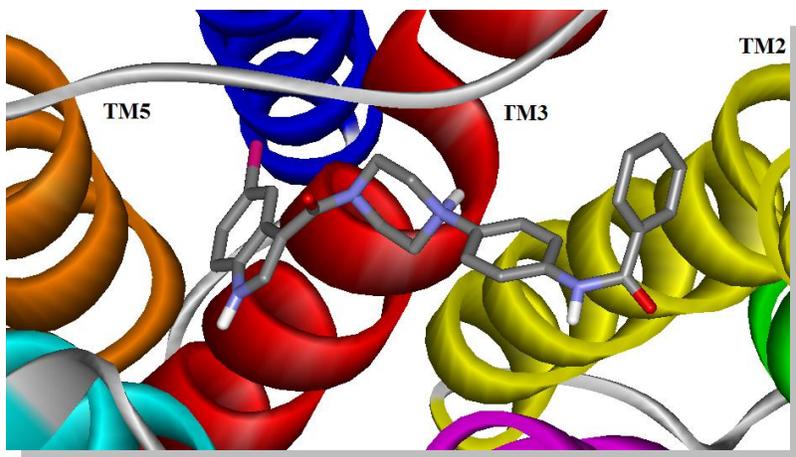
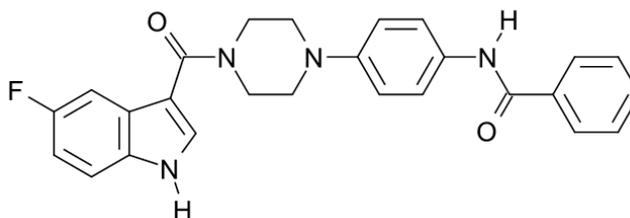


Figura 27.- Orientación del compuesto 6b.

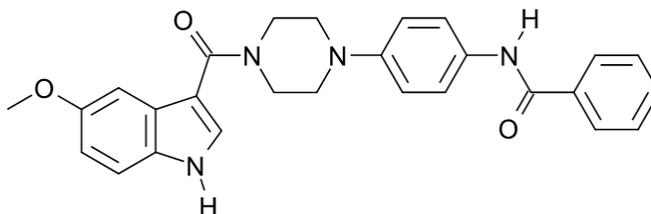
Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 6c



La orientación de este compuesto es muy similar al del compuesto bromado 6b, con la porción indólica orientándose hacia la TM5 y la porción benzamídica terminal hacia la TM2. En comparación a los tres ligando que se orientan de forma similar, este fue el que mostro el menor puntaje de docking por lo que representa la conformación más estable desde el punto de vista energético.

Entre las interacciones que más se destacan por correlacionarse a las que se registran por bibliografía, está la del residuo Thr²⁰⁰ de la TM5 haciendo una interacción de tipo CH -- HC con un hidrógeno del núcleo indólico de la molecula (2.9 Å), la Phe¹¹² se orienta hacia el fenilo intermedio de la molecula por interacciones CH -- HC a 3 Å. La Ile¹¹³ a 2.8 Å se orienta hacia el núcleo indólico también por interacciones de tipo CH -- HC. Las Phe³⁶¹ y Phe³⁶² de la TM6 que se orientan hacia las porciones piperazina e indol respectivamente a una distancia promedio de 2.8 Å, mostrando interacciones de tipo CH - - CH. El residuo Trp³⁵⁸ muestra un puente de hidrogeno entre el NH de residuo con el N-piperazínico a una distancia de 3.7 Å. Se observa tambien un puente de hidrogeno entre el carbonilo de la Asn³⁸⁶ de la TM7 con el NH piperazínico y el -F del compuesto con el H-O de la Ser¹⁹⁹ de la TM3 a 3.3 Å

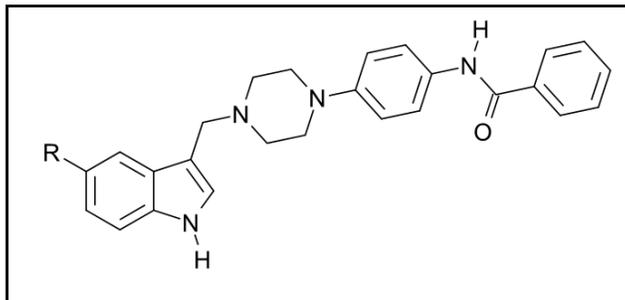
Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 6d



De forma similar este derivado se orientó de la misma manera que los compuestos 6b y 6c y exhibiendo interacciones con los mismos residuos aminoacídicos descritos, y que se destacan a continuación:

A una distancia de 2,9 Å se visualiza un puente de hidrogeno entre la Ser¹⁹⁹ de la TM5 con el metoxilo de C-5 del compuesto 6d. El residuo Asn³⁵⁶ se orientó hacia el ligando de forma de generar un puente de hidrogeno con su N-H y el carbonilo de la benzamida terminal. El Trp²⁵⁶ está a 2.51 Å de distancia haciendo una interacción de tipo NH- π con el indol del compuesto. El residuo Tyr²⁵⁹ de la TM7 hace un puente de hidrogeno con el carbonilo de la benzamida terminal a 2,1 Å. La Ile189 del lazo E2 realizó interacción de tipo CH -- HC con la piperazina a una distancia de 1.65 Å.

Estudio de acoplamiento molecular de los compuestos teóricos 8*(a-d).



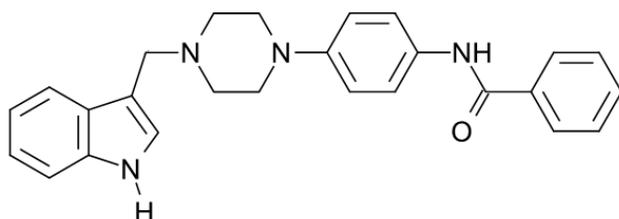
Este grupo de compuestos proviene de la ruta exploratoria, exhibiendo ausencia del grupo carbonilo amidicoindólico. El propósito de estudiar esta familia es la información que producirá el cambio de una función amida, por una metilamino en términos de nuevas interacciones moleculares ligando-receptor generadas por las nuevas conformaciones espaciales y capacidad de protonación del N piperazínico.

Compuesto (R ¹)	Puntaje de docking	Observaciones
8a* (H)	-8,82	Indol orientado hacia TM2
8b* (Br)	-9,03	Indol orientado hacia TM2
8c* (F)	-9.6	Indol orientado hacia TM5
8d* (MeO)	-9.5	Indol orientado hacia TM5

Tabla 5.- Resultados de acoplamiento molecular de los compuestos 8*a-d

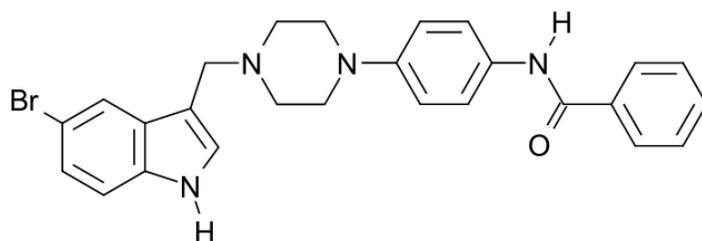
Como se muestra en la **tabla 5** los puntajes de docking fueron más bajos en comparación al grupo anterior, este resultado conllevaría a un eventual beneficio en términos de favorecer y reforzar las interacciones con el receptor. Asimismo es interesante de destacar que de las cuatro moléculas, dos presentan una orientación inversa en el sitio de unión (ver **tabla 5**). El derivado fluorado mostró mejor puntaje de docking al igual que en el caso anterior. A continuación se muestra las principales interacciones de los compuestos de este grupo.

Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 8a*



El núcleo indólico de esta molécula se orientó hacia la TM2, esto debido al favorecimiento de ciertas interacciones, entre las que se pueden mencionar la del residuo Tyr⁹⁶ de la TM2 que forma interacciones de tipo π -- π a 3.96 Å con el anillo pirrolico del compuesto, un puente de hidrogeno se observa entre el NH indólico y el carbonilo del residuo Ala⁹³ de la TM2 y la Cys¹⁸⁷ que hace una interacción de tipo Pip-H -- O=C a 3.3 Å.

Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 8b*



Tanto este compuesto como el anterior 8a*, se orientan de la misma manera (Figura 28)

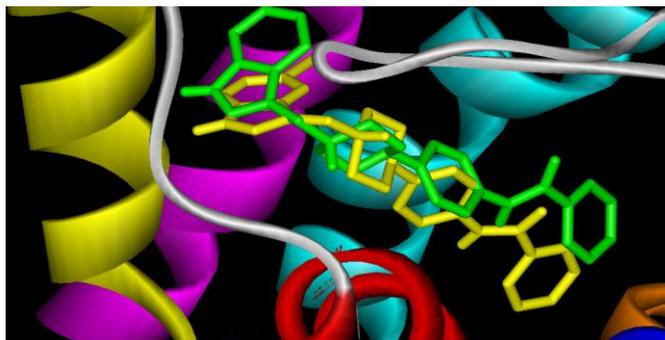
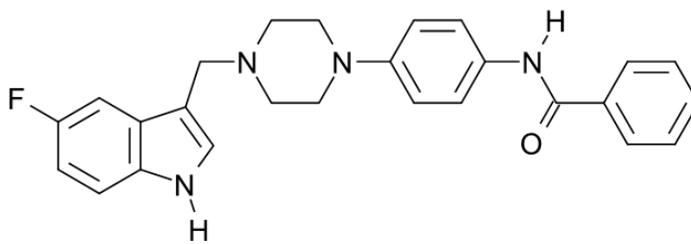


Figura 28.- Orientación espacial de los compuestos 8a* y 8b*. 8a* (R¹=H) (en verde) y 8b* (R¹=Br) (en amarillo), se visualiza una correlación de orientación del indol hacia la TM2 (TM en amarillo),

Se observa muchas interacciones del núcleo indólico y las TM2 y TM7, lo que favorece la orientación descrita como en el caso anterior. Entre estas interacciones destaca interacciones de tipo Br - HC del compuesto 8b* con los residuos Asn³⁸⁶ (3.16 Å) y Ala³⁸³ (3.6 Å) de la TM7. El residuo Tyr⁹⁶ hace interacciones de tipo π - π con el núcleo indólico a 4.3 Å.

Se destaca también interacción con el residuo de Phe³⁶² con la benzamida terminal de tipo CH -- π a 2.8 Å. La Ile¹¹³ hace interacción de tipo CH-HC con la piperazina a 2.9 Å y el residuo Ile¹⁸⁹ que se orienta hacia la benzamida terminal gracias a una orientación de tipo CH- π a 2.85 Å.

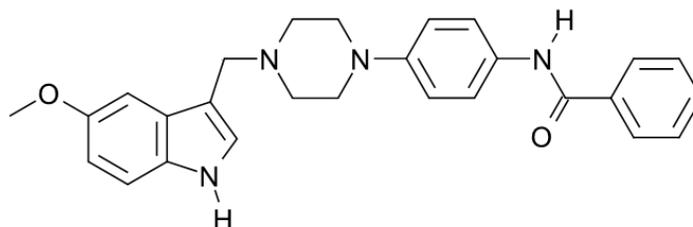
Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 8c*



Este compuesto muestra al indol orientado hacia la TM5 esto favorecido principalmente por la interacción del Asp¹¹⁶ de la TM3 con el N piperazínico protonado, formando una interacción iónica a 2.8 Å. La porción indólica también se mantiene orientada hacia la TM5 a interacciones favorecidas con varios residuos entre los que destacan la Ser199 que forma una interacción de tipo F-HO a una distancia de 3.2 Å, El residuo Phe³⁶¹ y Phe³⁶² que hace interacción de tipo CH - HN a 2.9 Å. y 1.68 Å respectivamente.

Se destacan las interacciones con la benzamida terminal que se orienta hacia la TM2. El residuo Trp³⁸⁷ de la TM7, a 1.8 Å llevando a cabo una interacción de tipo NH - HC.

Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 8d*



Este compuesto mostró la misma orientación que el compuesto anterior **8c***, mostrando la misma orientación espacial como se muestra a continuación (**Figura 29**)

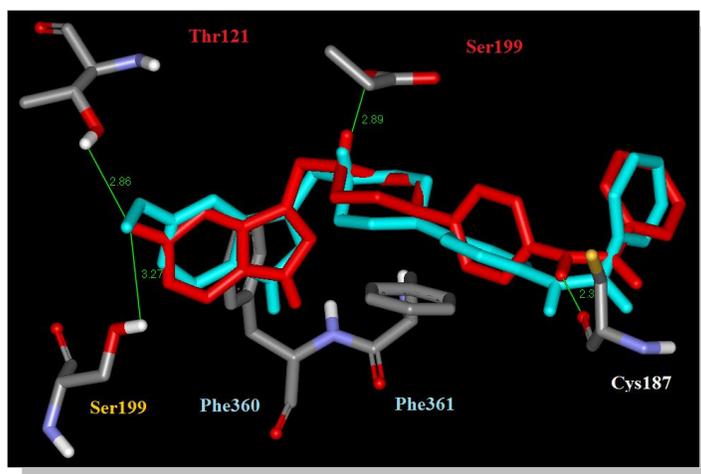


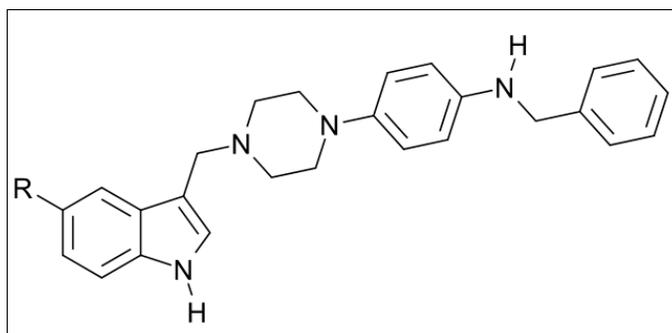
Figura 29.- Similitud de orientación de compuestos 8c* y 8d*. El compuesto fluorado 8c* (rojo) y metoxilado 8d* (celeste) mostraron una orientación y disposición espacial muy similares. Las interacciones con los aminoácidos también fueron similares. En el esquema se muestran las distancias con respecto al compuesto fluorado 8c*

Entre las interacciones que destacan la orientación del indol hacia la TM5 están la que ocurren con la Ser¹⁹⁹ formando puentes de hidrogeno con el metoxilo (3.9 Å). La Phe³⁶¹ se orienta hacia el indol haciendo una interacción de tipo CH -- HC (1.64 Å) mientras que la Phe³⁶² realiza una interacción con su nube π con el NH del indol a 4.5 Å. La interacción con el Asp¹¹⁶ fue a 2.8 Å formando interacciones de tipo puente de hidrogeno e iónica.

Se destaca también la presencia de la Cys¹⁸⁷ del lazo EC2 interaccionando a 2.12 Å con el carbonilo de la benzamida terminal a 2.12 Å (CH -- O=C). El anillo de benceno

intermedio de la molécula interacciona con el residuo de Ile¹¹³ formando una interacción de tipo CH -- HC a 1.85 Å mientras que con la Ile¹⁸⁹ del lazo E2 formando una interacción de tipo CH -- π. También se aprecia una interacción entre la piperazina y la Asn³⁸⁹ de tipo CH -- O=C a 2.27 Å.

Estudio de Docking de los compuestos teóricos 9*(a-d)



Debido a que el grupo anterior exploratorio mostró mejores resultados con respecto al grupo 1, se planteó un tercer grupo con base en la suposición de la reducción del segundo carbonilo benzamídico terminal.

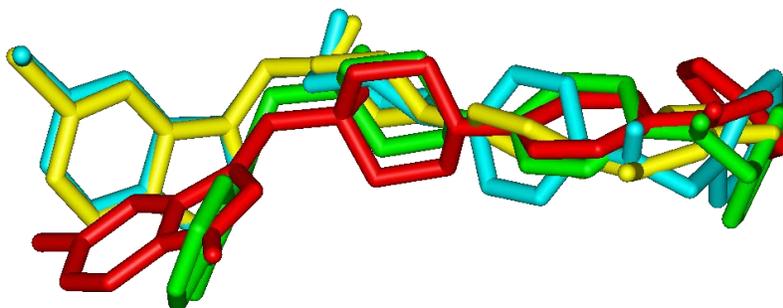
Compuesto (R)	Puntaje de Docking
9a* (H)	- 10,2
9b* (Br)	-11,07
9c* (F)	- 10,5
9d* (MeO)	- 10,21

Tabla 6
Resultados de acoplamiento molecular de los compuestos 9*a-d

En esta ocasión los 4 compuestos se orientaron con el indol hacia la TM5, mostrando orientaciones espaciales muy similares, como se puede ver en la imagen de sus superposiciones (**Figura 30**). La **Tabla 6** muestra puntajes de docking mucho más bajos, lo que indica que este grupo son los que más se favorecen en interacciones con el receptor 5HT_{1A} de los 3 grupos estudiados.



30-A



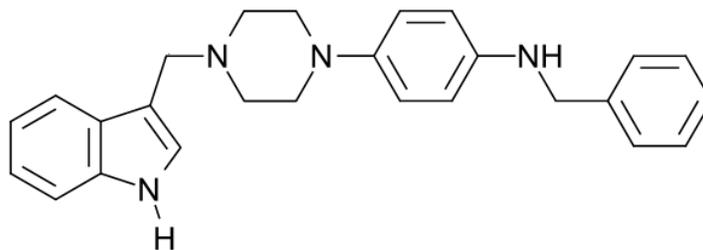
30-B

Figura 30

- (A) **Orientación del grupo 9* en el receptor 5HT_{1A}.** Los 4 compuestos se orientan de tal manera que el núcleo indólico se orienta hacia al TM5 (naranja) y el grupo benzamídico terminal hacia al TM2 (amarillo).
- (B) **Superposición de los compuestos 9(a-d)* en el receptor 5-HT_{1A}.** Aquí se muestra la superposición de las 4 moléculas del tercer grupo de estudio, mostrando orientaciones muy similares entre si en el receptor 5HT_{1A} (5H-derivado 9a* verde) (5Br-derivado 9b* amarillo) (5F-derivado 9c* rojo) (5MeO-derivado 9d* celeste).

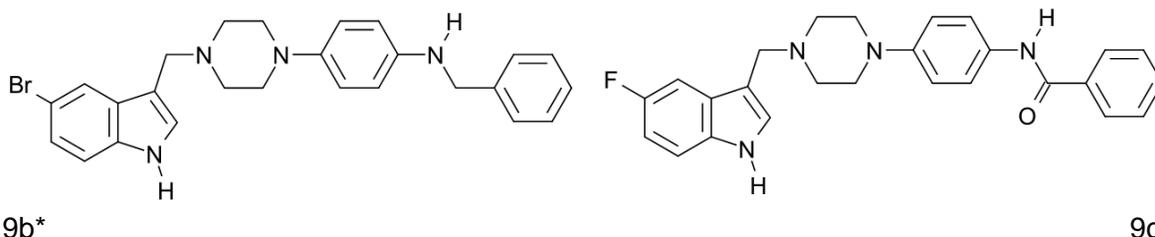
En los 4 compuestos de este grupo se apreció como principal interacción ligando-receptor entre el Asp¹¹⁶ (numeración de Ballesteros-Weinstein) de la TM3 del receptor y la piperazina protonada a pH fisiológico lo que concuerda con estudios de monoaminas y moléculas similares y afines interaccionando con el receptor acoplado a la proteína G¹⁵. Junto con los estudios del otro grupo teórico, se avala la importancia de la reducción del carbolino indólico-piperazínico principalmente, pues esto favorece la interacción principal con el bolsillo hidrofílico del receptor 5HT_{1A} y con la segunda reducción del carbonílico benzamídico se favorece mucho más las opciones de torsión de la molécula, facilitando su estabilidad conformacional en el bolsillo hidrofílico del receptor. Esto valida realizar una ruta sintética para llegar a estos derivados bireducidos.

Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 9a*



Entre las interacciones que se destacan esta la de las Phe³⁶¹ y Phe³⁶² que se orientan a un promedio de distancia de 2.3 Å mediante interacciones de tipo CH -- HC y CH -- π. El residuo Trp³⁵⁸ realiza interacción de tipo CH – HC con la piperazina del ligando a 2.6 Å. La Cys¹⁸⁷ hace interacciones de tipo C=O -- HN con la amina del compuesto a 2.15 Å al igual que con la Asn²⁵⁵ a 2.27 Å de distancia. El residuo Ile¹¹³ realiza interacciones de tipo CH -- HC con la piperazina del ligando.

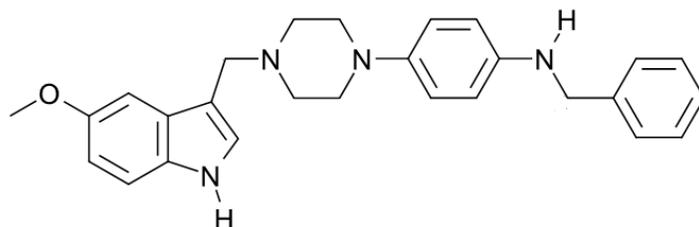
Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 9b* y 9c*



Estos ligandos mostraron casi las mismas interacciones con los residuos del receptor 5HT_{1A}, entre las que se pueden mencionar por ejemplo está entre la Ser¹⁹⁹ realizando interacción del OH, con el halógeno de cada compuesto en un promedio de 4 Å. Esta interacción no se describe en presencia del derivado 9a* con hidrógeno en dicha posición por lo que se podría asumir que este cambio favoreció la afinidad por el receptor, pues estas moléculas mostraron puntajes de docking más favorables en comparación al derivado 9a*

Los residuos de Phe³⁶¹ y Phe³⁶² se orientan en hacia el núcleo indólico de ambos derivados realizando interacciones de tipo CH -- HC y de tipo CH -- π. Se ubican a un promedio de 3.0 Å. También se destaca la interacción con la Ile¹¹³ de la TM3 formando interacción de tipo CH -- HC la piperazina a una distancia promedio de 1.85 Å

Estudio del complejo ligando receptor para el derivado 9d*



Para este ligando también aparecen las interacciones con los residuos típicos mencionados al para los compuesto 9b* y 9c*.

Entre las interacciones más interesantes que se observaron con este ligando, fueron las que estabilizaron al indol para que se orientara hacia la TM2, entre las que se puede mencionar, los puentes de hidrogeno que forma el metoxilo con la Ser¹⁹⁹ a 3.6 Å, y con el residuo Thr¹²¹ a 2.54 Å. Se destaca también una interacción de tipo π -- π entre el fenilo terminal del ligando con el residuo de Tyr⁹⁶ a 4.5 Å.

8.- CONCLUSIONES

- 1) Se sintetizó con altos rendimientos (95-98%) el derivado 3-formilindol (**2a**) y sus análogos 5-Br (**2b**), 5-F (**2c**) y 5-OMe (**2d**), utilizando la reacción de Vilsmeier-Haack
- 2) La transformación a los correspondientes derivados carboxílicos (**3a-d**) vía reacción de oxidación de **2(a-d)**, tomó lugar en rendimiento de (65-67%). Posterior reacción de (**3a-d**) con DCC (diciclohexilcarboxamida) y 4-nitrofenilpiperazina generó los compuestos **4(a-d)** con rendimientos de 66-77%.
- 3) La generación de los hetero bis-ligandos **6(a-h)** fue llevada a cabo por medio de la formación de la aminofenilpiperazinoindol (**5**) con haluros de aroilo para dar las bis-arilamidas terminales con rendimiento de (65-76%).
- 4) La reacción de Aminación reductiva entre la aminofenilpiperazinoindol (**5**) y el 3-formilindol (**2**) generó los hetero bis-índoles **11(a-c)** con rendimientos de reacción de un (77-80 %).
- 5) Se modeló el receptor 5-HT_{1A} mostrando un buen porcentaje de zonas favorecidas de interacción (93.5 % de regiones muy favorecidas y 5.7 % de regiones permitidas adicionales) a través del gráfico de Ramachandran.
- 6) Todos los ligandos que se ensayaron en acoplamiento molecular ("Docking") presentaron puntajes de docking favorables por lo que podrían ser utilizadas en ensayos farmacológicos de afinidad por este receptor.
- 7) Se efectuaron estudios de docking para los compuestos **6(a-d)**, observándose producto de la interacción ligando-receptor (5-HT_{1A}) puntajes de docking que ayudarían a predecir una buena afinidad ligando-receptor.
- 8) Los compuestos indólicos que presentaron halógenos en C-5, vieron favorecidos el número de interacciones ligando-receptor.

- 9) Se avala la ruta sintética exploratoria, dando hincapié a la importancia de un nitrógeno protonado a pH fisiológico, que favorece las interacciones con el receptor y probablemente su afinidad, esto al observar que la familia **6a-d** exhibió puntajes de docking menos favorables que el grupo **8* (a-d)**.
- 10) La reducción de ambos grupos carbonilos amídicos de **6(a-d)**, favoreció grados de libertad conformacional, que ayudó a su inserción en el bolsillo hidrofílico y a mayores interacciones con los residuos del receptor 5-HT_{1A}.
- 11) El grupo **9*(a-d)** constituye un aporte de estudio de futuras moléculas afines por el receptor 5HT_{1A} dado a que mostraron los puntajes de docking más favorables por lo que sería interesante proyectar rutas sintéticas para su obtención.

9.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brunton L. L.; Lazo J. S. Parker K. L. **Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica 11ª ed. Mc Graw Hill, 2006**, pp 429-447.
2. G. Caliendo, V. Santagada, E Perissutti and F. Fiorino Derivative as 5-HT_{1A} receptor ligands-past and present **Current Medicinal Chemistry, 2005**, 12, 1721-1753.
3. 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_{1A} Receptor Agonist. **Chem. Med Chem. 2009**, 4, 196-203
4. Stephen M. Srahl. **Psicofarmacologia de los antidepresivos. 1ª ed. Martin Dunitz Ltd, 1997**, pp 1 - 108.
5. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's. **Comprehensive textbook of psychiatry**. 7a edicion Lippincott Williams & Wilkins. 1999.
6. Balwin D, Birtwistle J.An. **Atlas of Depression**. 2002. Southampton UK. Parthenon. Publishing group.
7. Elhwuegi A. S. Review article Central monoamines and their role in major depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2004**, 28, 435-451.
8. <http://www.institutopsicofarmacologia.com/2009/05/vilazodona-un-nuevo-antidepresivo.html> (fecha de revisión 11-06-2012)
9. Savitz J., Lucki I., Drevets W. C. 5-HT receptor function in major depressive disorder. **Progress in Neurobiology, 2009**, 88, 17-31

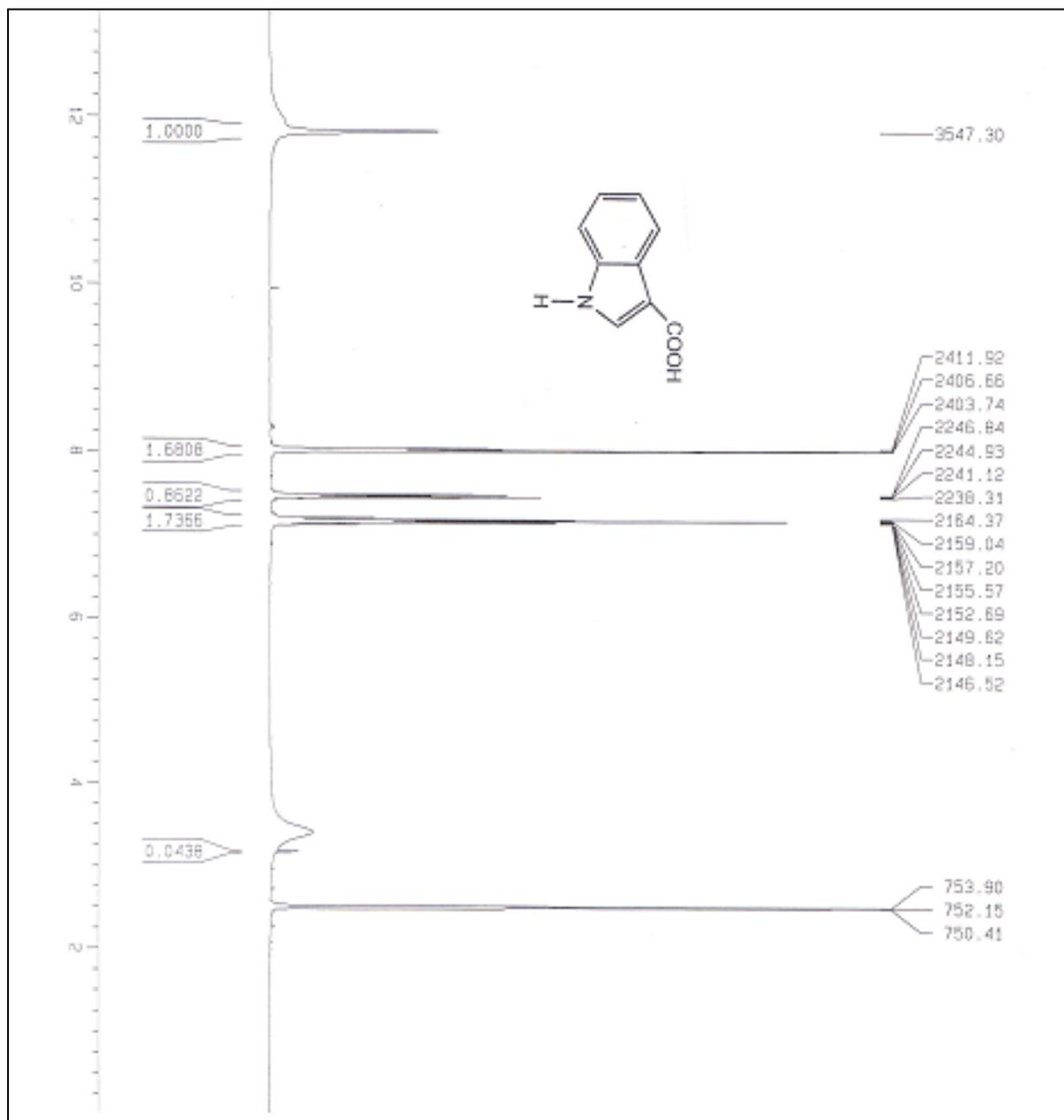
10. Baldessarini. Fármacos y tratamiento de los trastornos psiquiátricos. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill Interamericana, México, 1996; 459-490.
11. M. Zlatovic, V. Sukalovic, C. Schneider and G. Roglie. Interaction of arylpiperazine ligands with the hydrophobic part of the 5-HT_{1A} receptor binding site. *Bioorganic & Medical Chemistry*, 2006, 14, 2994-3001
12. 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_{1A} Serotonin Receptor Ligands. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4529–4538.
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/55956923?report=fasta> (revision: 22 Junio de 2012)
14. Pessoa-Mahana H., Acevedo R., Araya-Maturana R., y Saitz C. Synthesis of benzo[b]thiophene carboxamides connected to 4-Arylpiperazines through a benzylic Sacer: Potential Ligands with 5-HT_{1A} Binding Affinity. *Synthetic Communications* **2007**, 37, 3559-3567.
15. M. Nowak, M Kolaczowsky, M. Pawlowski and A. Bojaerski. Homology Modeling of the Serotonin 5-HT_{1A} Receptor Using Automated Docking of Bioactive. Compounds with Defined Geometry, *J. Med. Chem.* 2006, 49, 205-214Ss
16. López-Rodríguez, M. L.; Morcillo, M. J.; Fernández, E.; Rosado, M. L.; Pardo, L.; Schaper, K. Synthesis and structure-activity relationships of a new model of arylpiperazines. Study of the 5-HT-(1a)/alpha(1)-adrenergic receptor affinity by classical hansch analysis, artificial neural networks, and computational simulation of ligand recognition. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 198-207.
17. Seeber, M.; De Benedetti, P. G.; Fanelli, F. Molecular dynamics simulations of the ligand-induced chemical information transfer in the 5-HT_{1A} receptor. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, 43, 1520-1531.

18. Nowak, M.; Kołaczkowski, M.; Pawłowski, M.; and Bojarski, A. J. Homology Modeling of the Serotonin 5-HT_{1A} Receptor Using Automated Docking of Bioactive Compounds with Defined Geometry. **J. Med. Chem.** **2006**, 49, 205-214.
19. Zlatovic, M. V.; Sukalovic, V. V.; Schneider, C.; and Roglic, G. M. Interaction of arylpiperazine ligands with the hydrophobic part of the 5-HT_{1A} receptor binding site. **Bioorg. Med. Chem.** **2006**, 14, 2994–3001.
20. M.Perez, P. Pauwels, I. Pallard-Sigogneau, C. Fourrier, P. Choplin, C.Palmier. Design and synthesis of new potent, silent 5HT1A antagonist by covalent coupling of aminopropanol derivates with selective serotonin reuptake inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998; 8, 3423-3428
21. Hernán Pessoa-Mahana H.; Araya R.; Saitz B. C. y Pessoa-Mahana C. D. A synthetic Overview of New Molecules with 5-HT_{1A} Binding Affinities **Mini Reviews in Medicinal chemistry** **2003**, 3, 77-93
22. 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 piperazinyl -1-benzo[b] thiophene-2-yl-1-propanonas. New Hetero bis-ligands with potential 5-HT_{1A}. serotonergic activity. **Heterocycles** **2008**, 75, 1913-1929.
23. Dawson L., Watson J., Vilazodone: A 5-HT_{1A} Receptor Agonist/Serotonin Transporter Inhibitor for the Treatment of Affective Disorders. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, **2009**, 15, pp 107–117.
24. Heinrich T., Böttcher H., Bartoszyk G., Greiner H., Seyfried C, and Amsterdam C. Indolebutylamines as Selective 5-HT_{1A} Agonists. **J. Med. Chem.** **2004**, 47, pp 4677-4683.

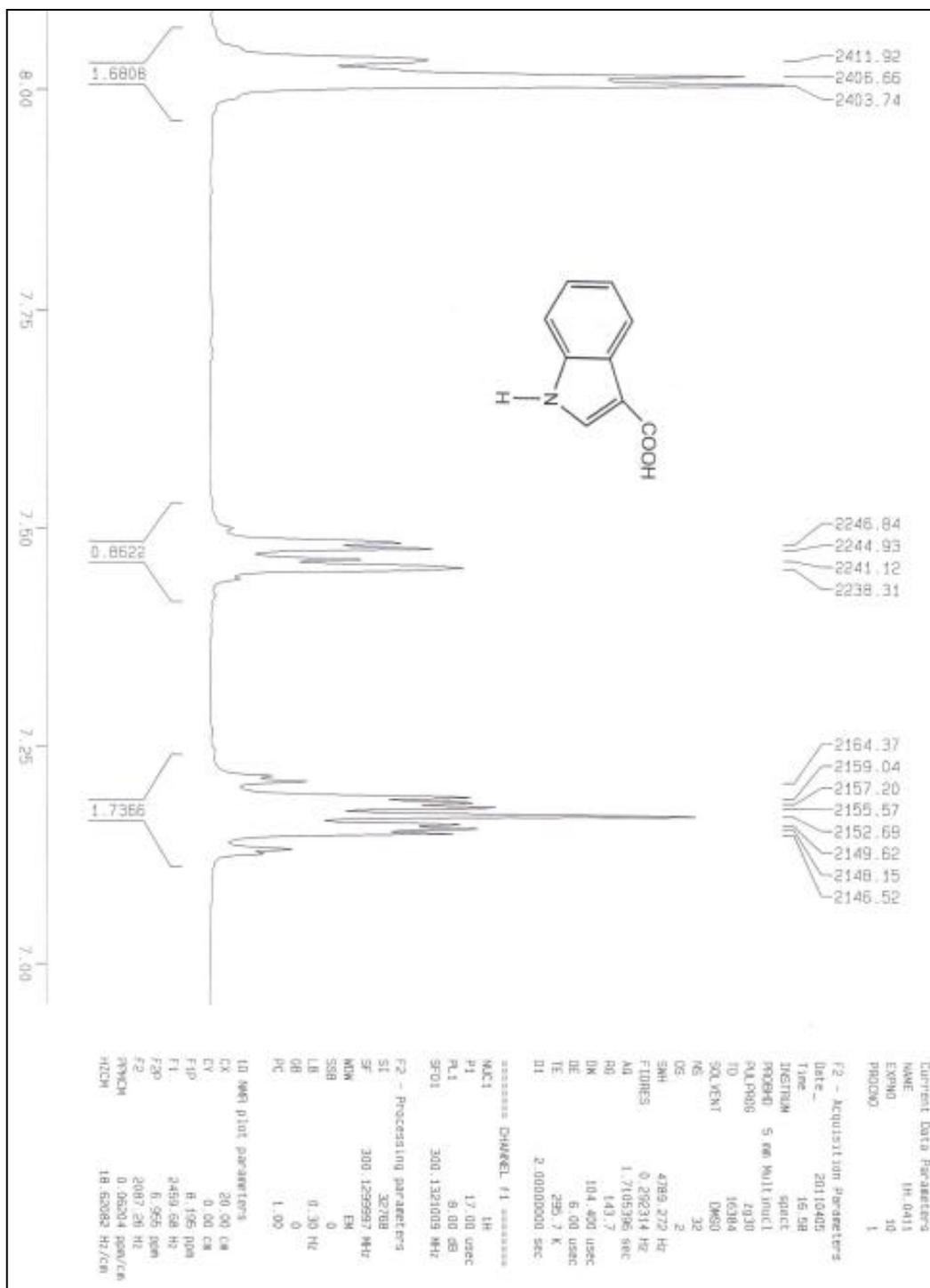
25. Khatri M.; Kumar Rai S.; Alam S.; Vij A.; Tiwari. M. Synthesis and pharmacological evaluation of new arylpiperazines {4-[4-(aryl) piperazine-1-yl]-phenyl} –amine derivatives: putative role of 5-HT_{1A}. ***Bioorganic and Medicinal Chemistry*** 2009, 17, 1890 – 1897
26. Esparza J.; Oficialdegui A.; Pérez-Silanes S.; Heras B.; Orús L.; Palop J.; Lasheras B.; Roca J.; Mourelle M.; Bosch A.; Del Castillo J.; Tordera R.; Del Río J.; Monge A. New 1-Aryl-3-(4-arylpiperazin-1-yl)propane derivatives, with dual action at 5-HT_{1A}, serotonin receptors and serotonin transporter, as new class of antidepressants. ***J. Med. Chem.*** 2001, 44, 418-428.
27. Faizul Azam,; Medapati Vijaya Vara Prasad. Molecular docking studies of 1-(substituted phenyl)-3-(naphtha [1, 2-*d*] thiazol-2-yl) urea/thiourea derivatives with human adenosine A_{2A} receptor. ***Bioinformation.*** 2011. 6(9), 330–334.
28. Steglisch, W.; Hofle, G. *Angew. Chem., Inter. Ed. Engl.*, 1969, 8, 981522

10.-ANEXOS

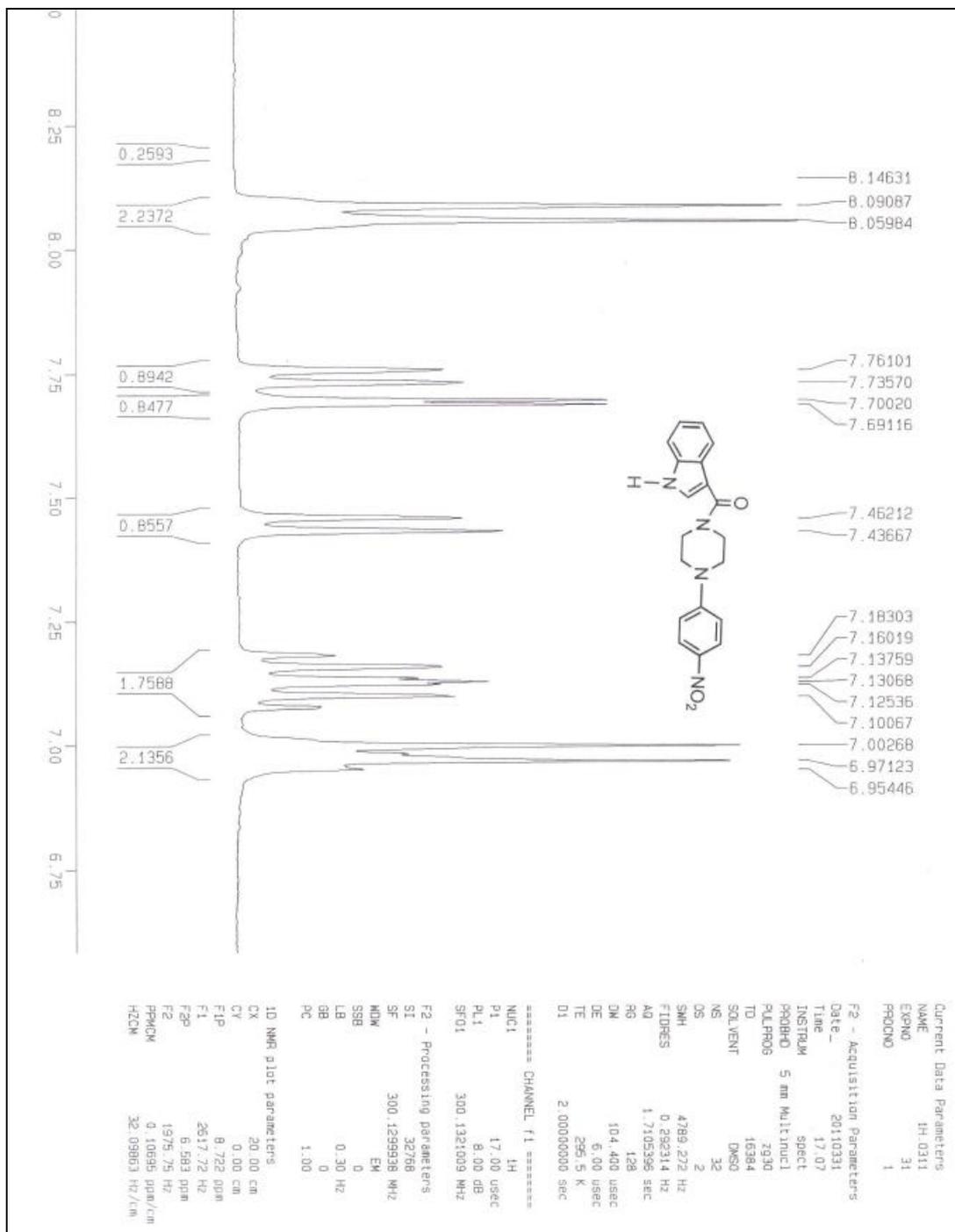
Acido 1H-3-indolil-carboxílico (3a).



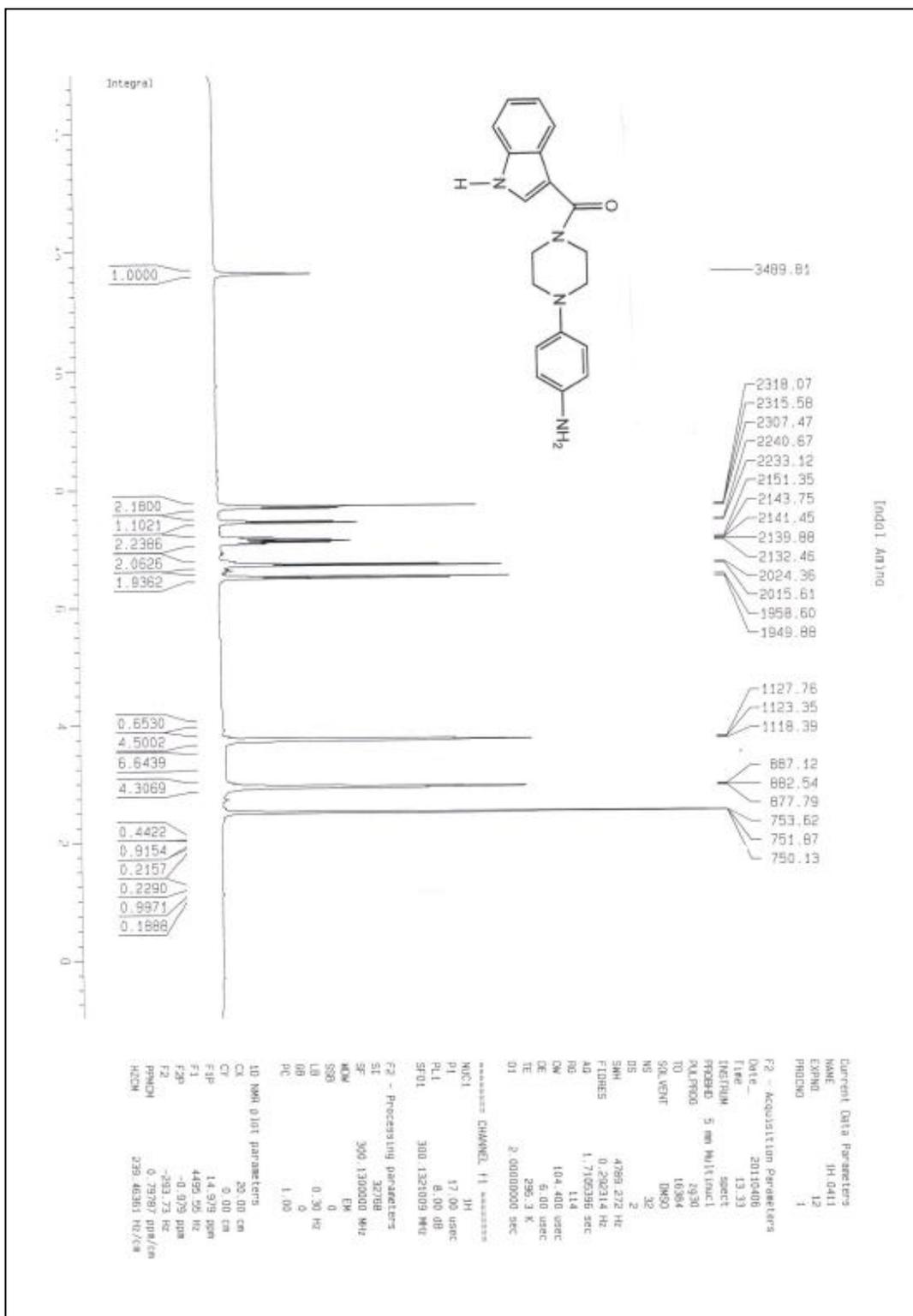
Acido 1H-3-indolil-carboxílico (3a). (Zona aromática)



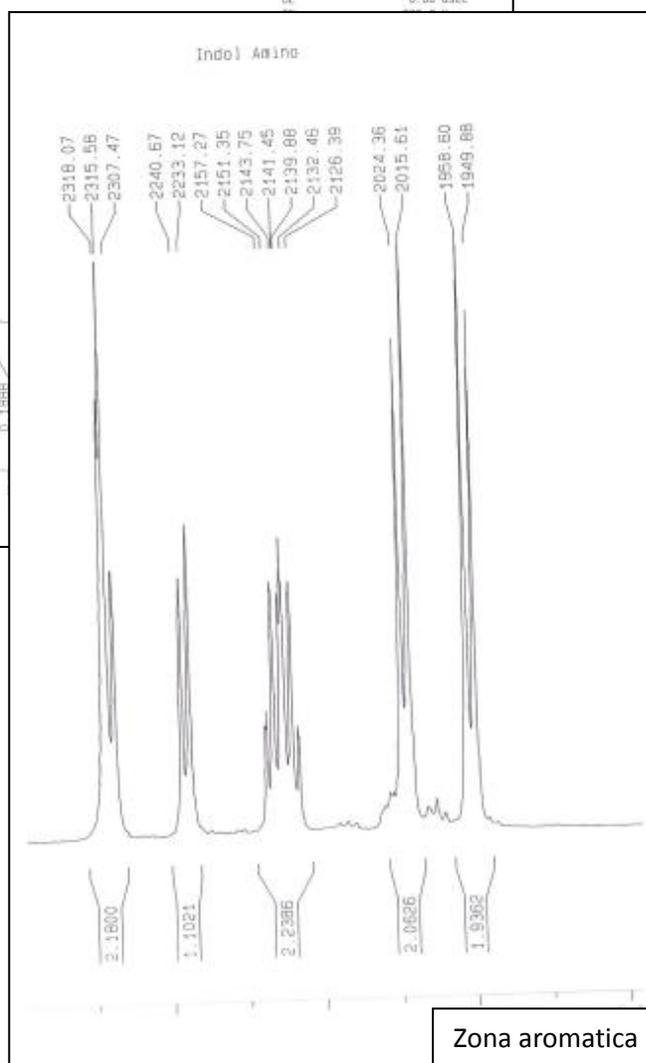
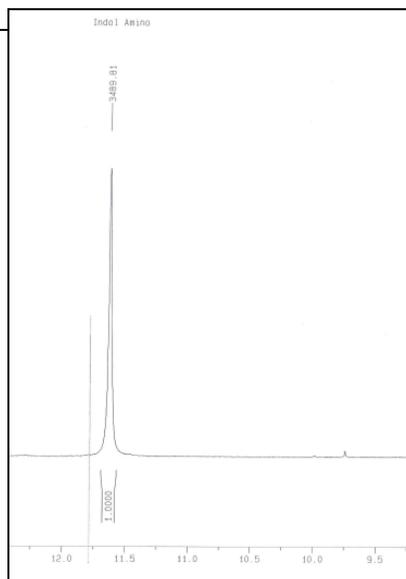
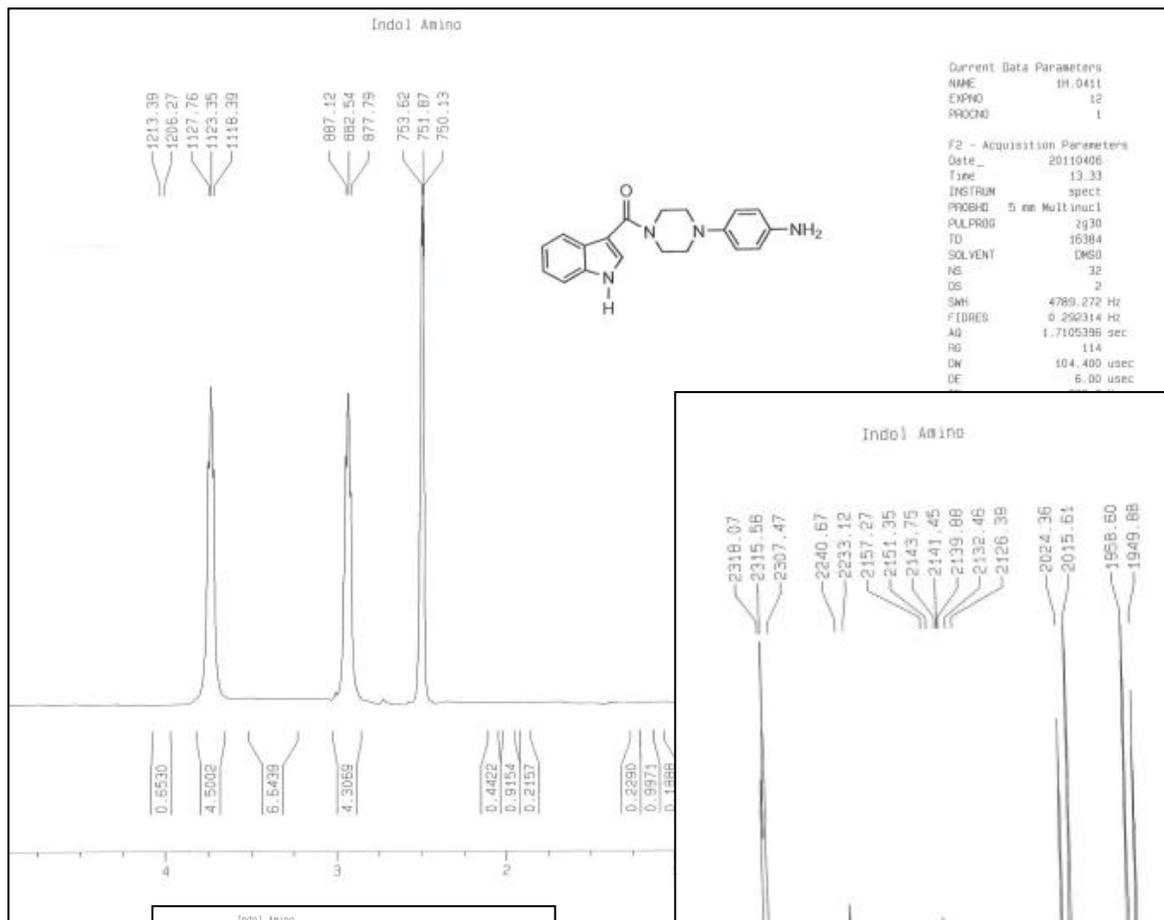
3-([4-(4-Nitrofenil)-1-piperazinil]carbonil)-1H-indol. (4a) (Zona aromatica)



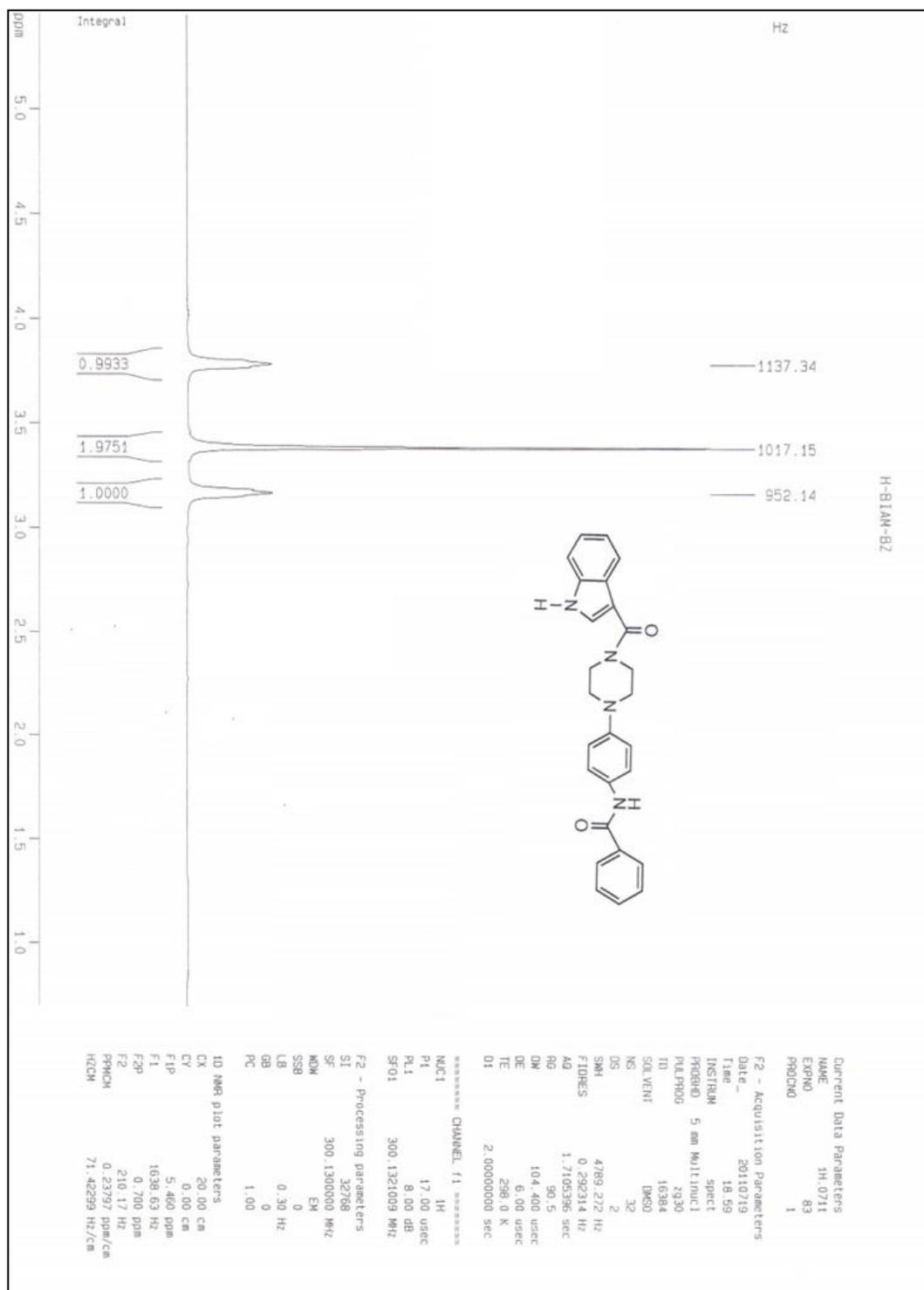
4-[4-(1*H*-3-Indolil-carbonil)-1-piperazinil]anilina (5a).



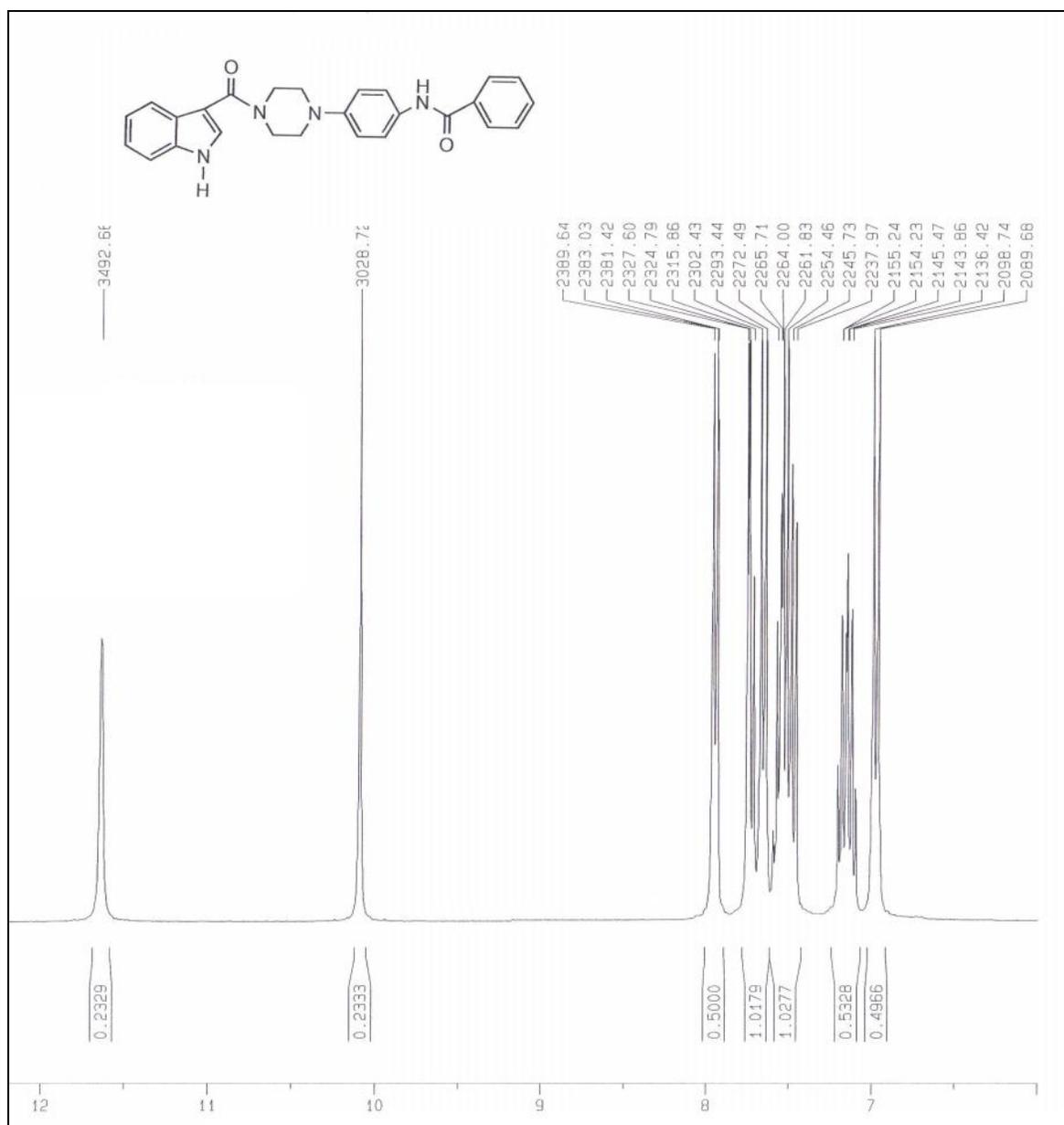
4-[4-(1*H*-3-Indolil-carbonil)-1-piperazinil]anilina (5a).



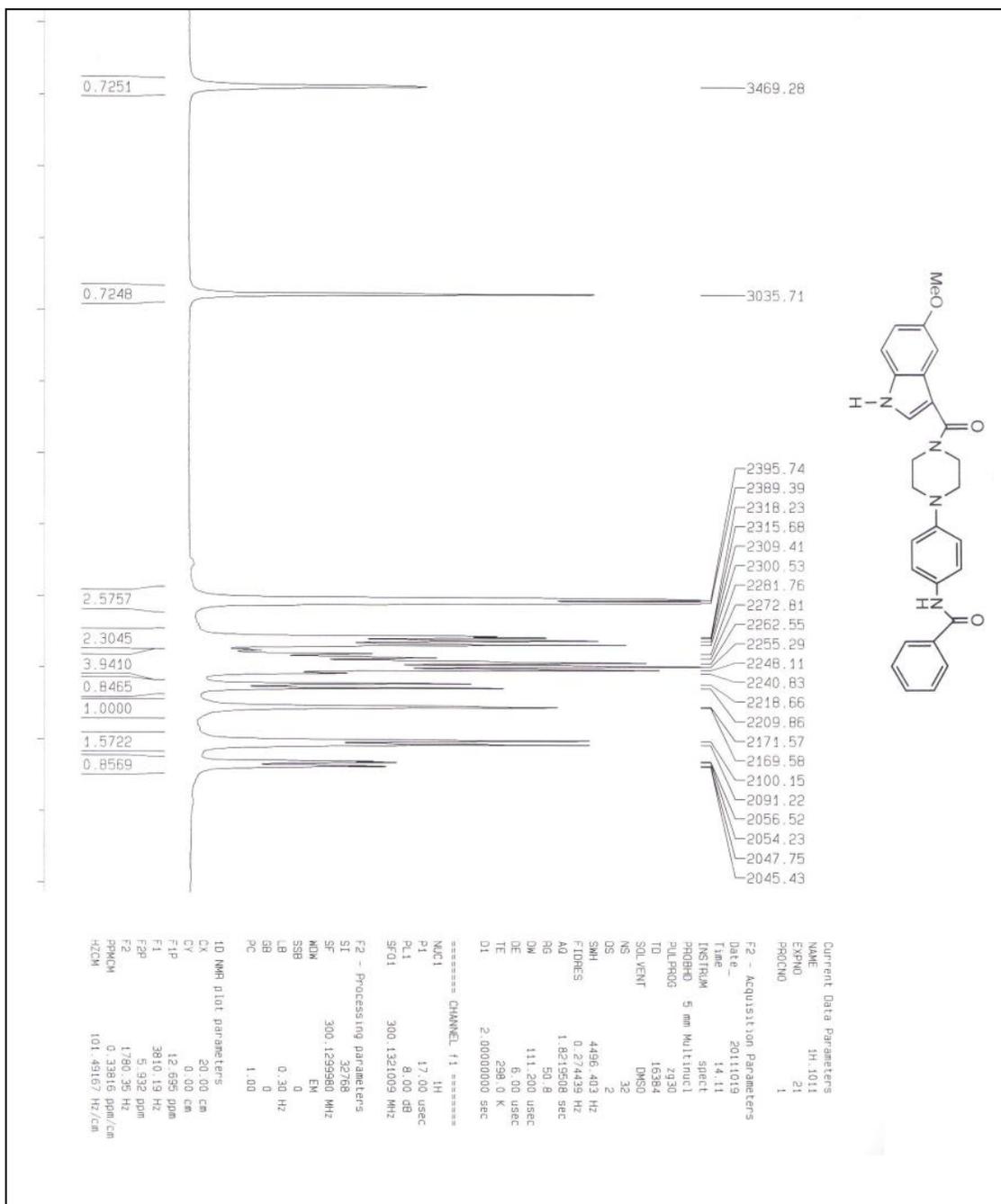
N-{4-[4-(1*H*-Indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil}benzamida. (6a)



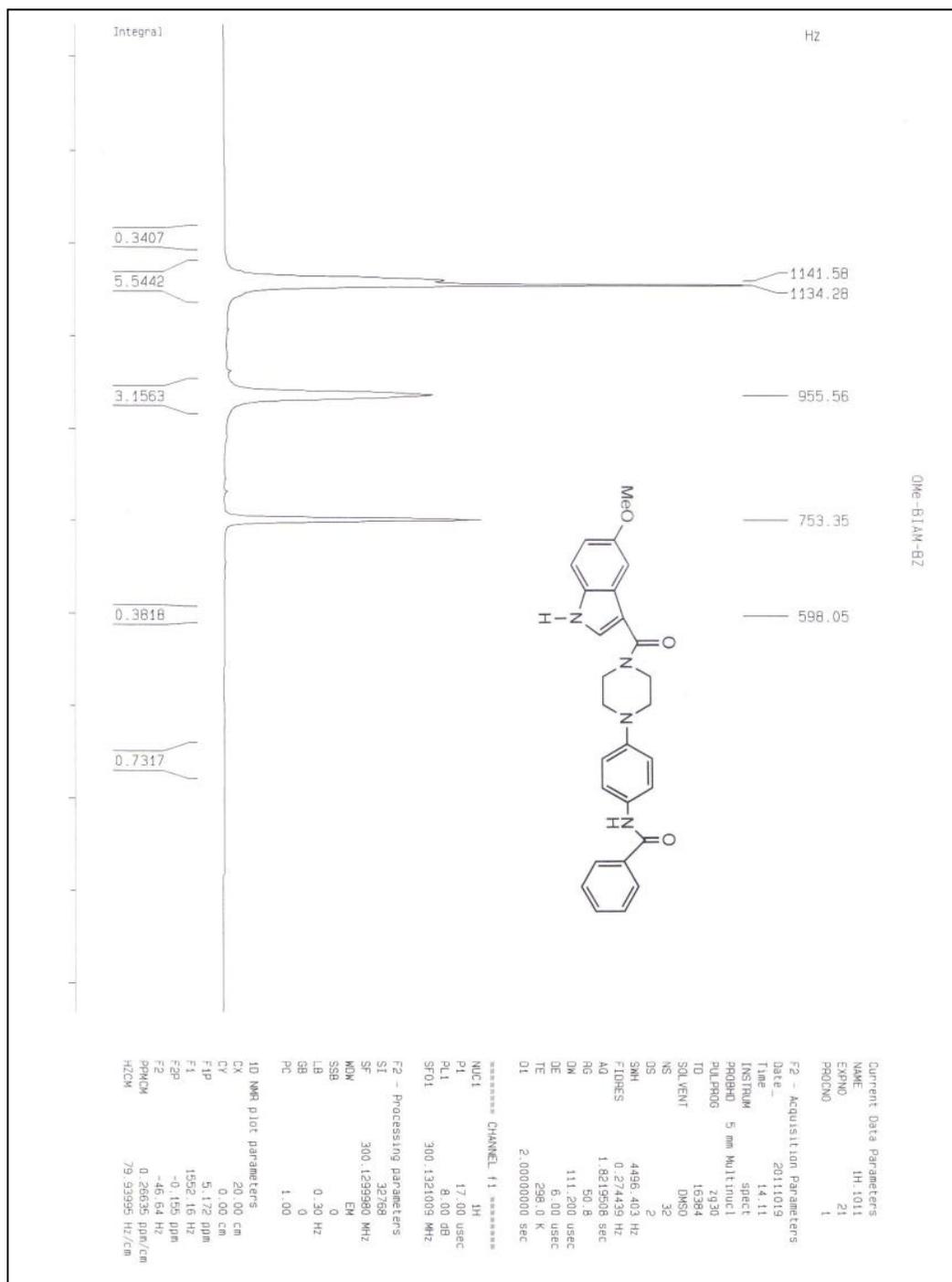
-[4-(1*H*-Indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil}benzamida. (6a) Zona aromatica



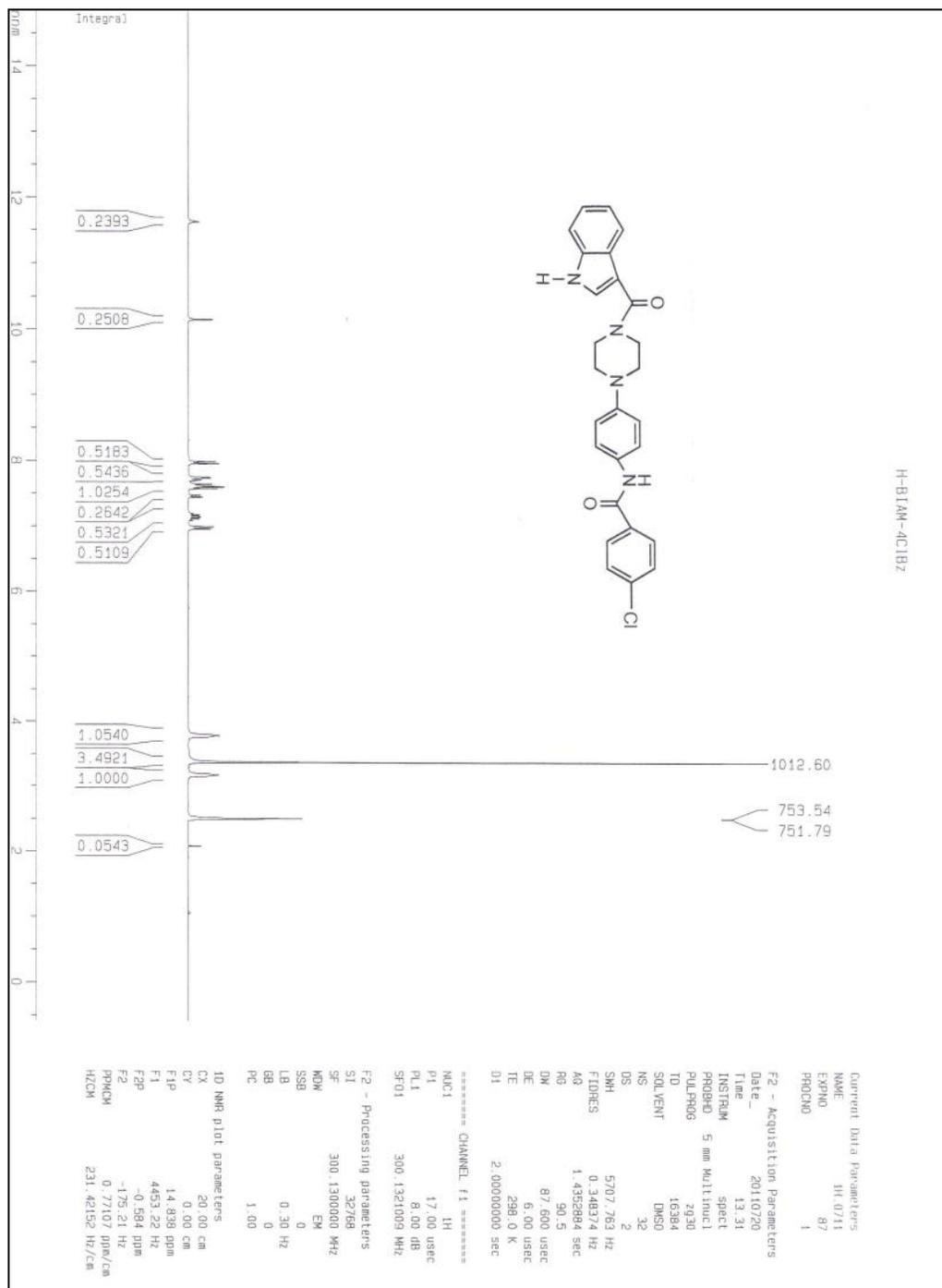
N-(4-(4-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-carbonil)-1-piperazinil)fenil) benzamida. (6d)



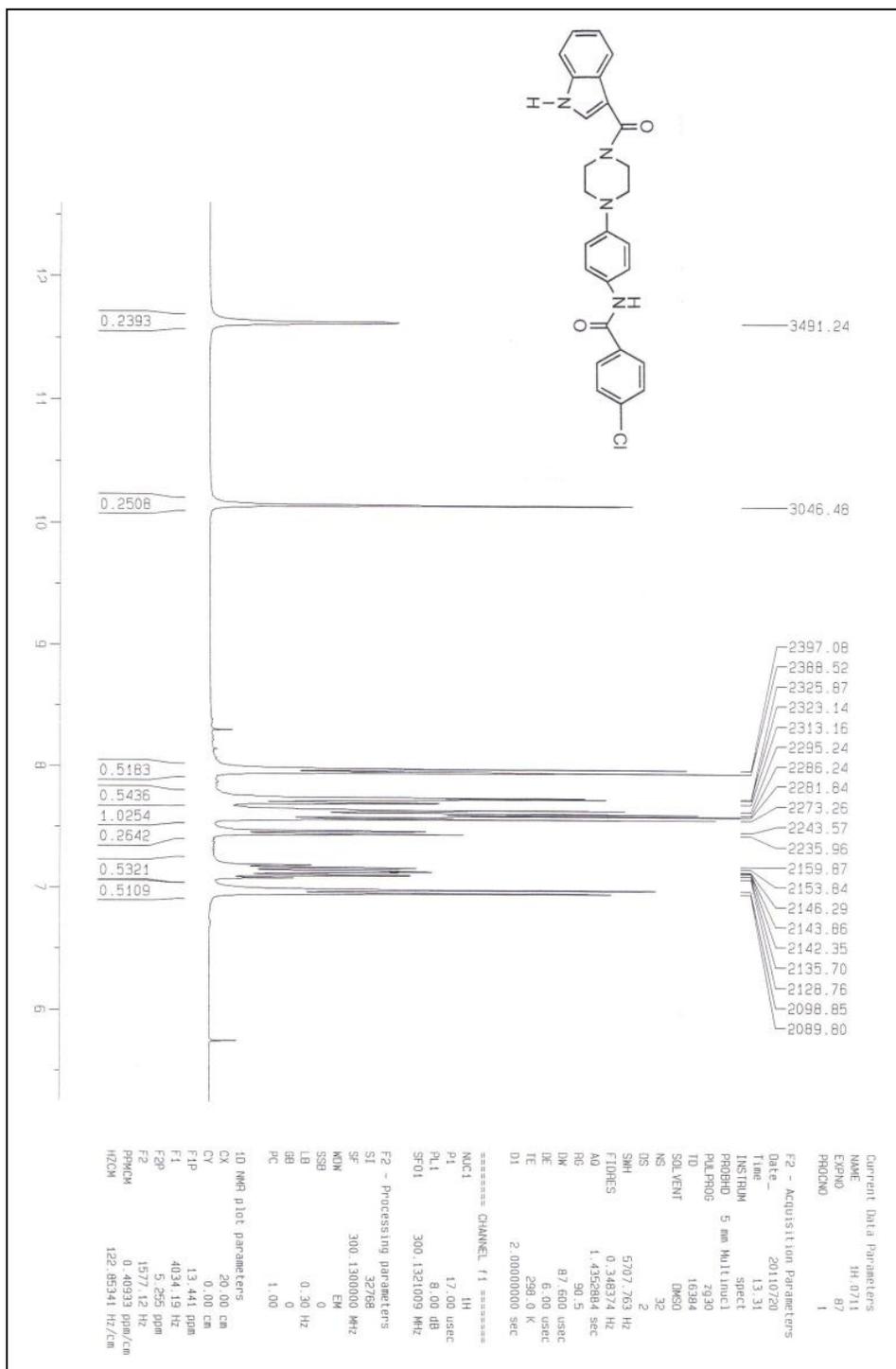
N-(4-(4-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-carbonil)-1-piperazinil)fenil) benzamida. (6d)



4-Cloro-N-{4-[4-(1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil} benzamida. (6e)

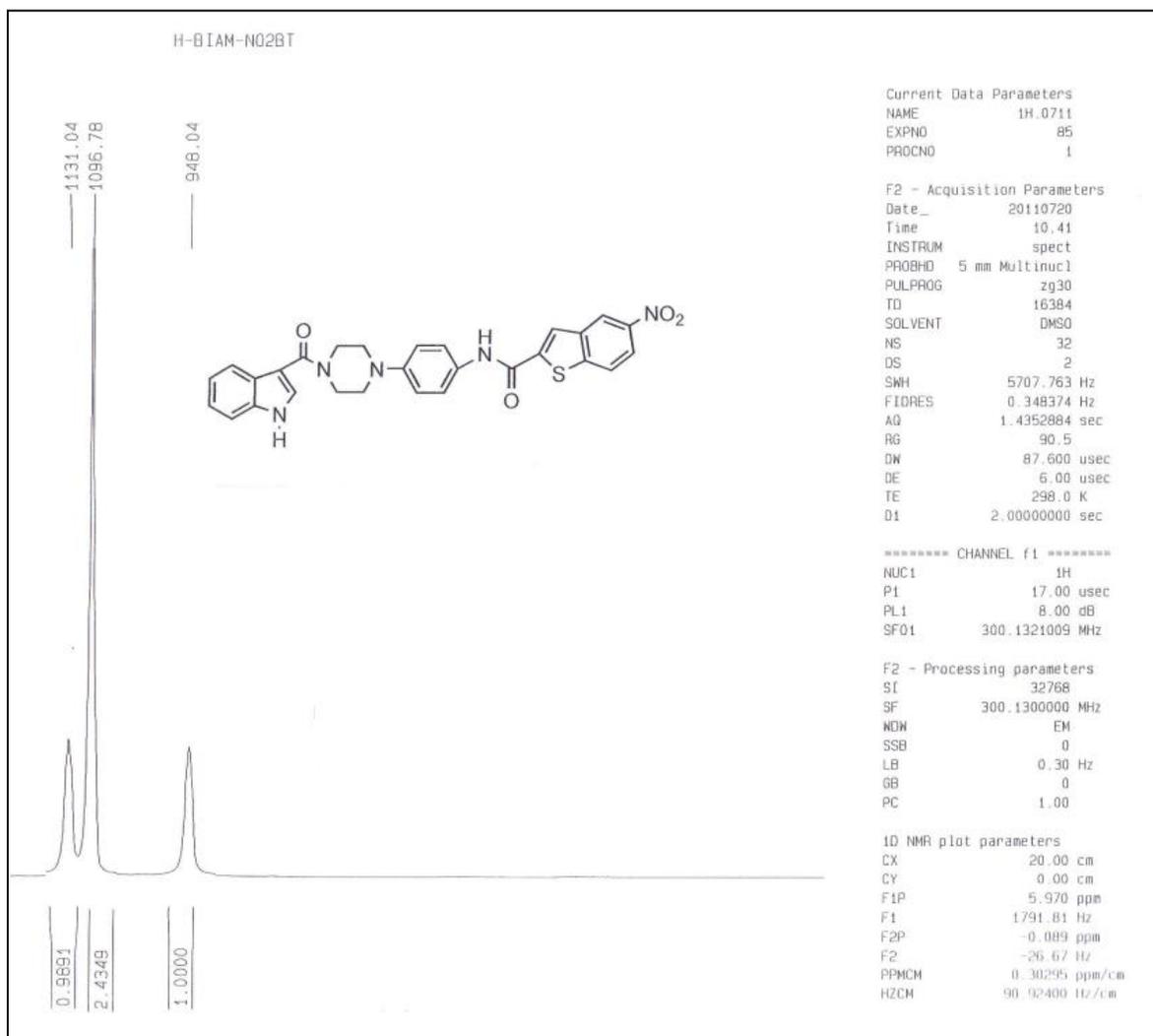


4-Cloro-N-{4-[4-(1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil} benzamida. (6e)

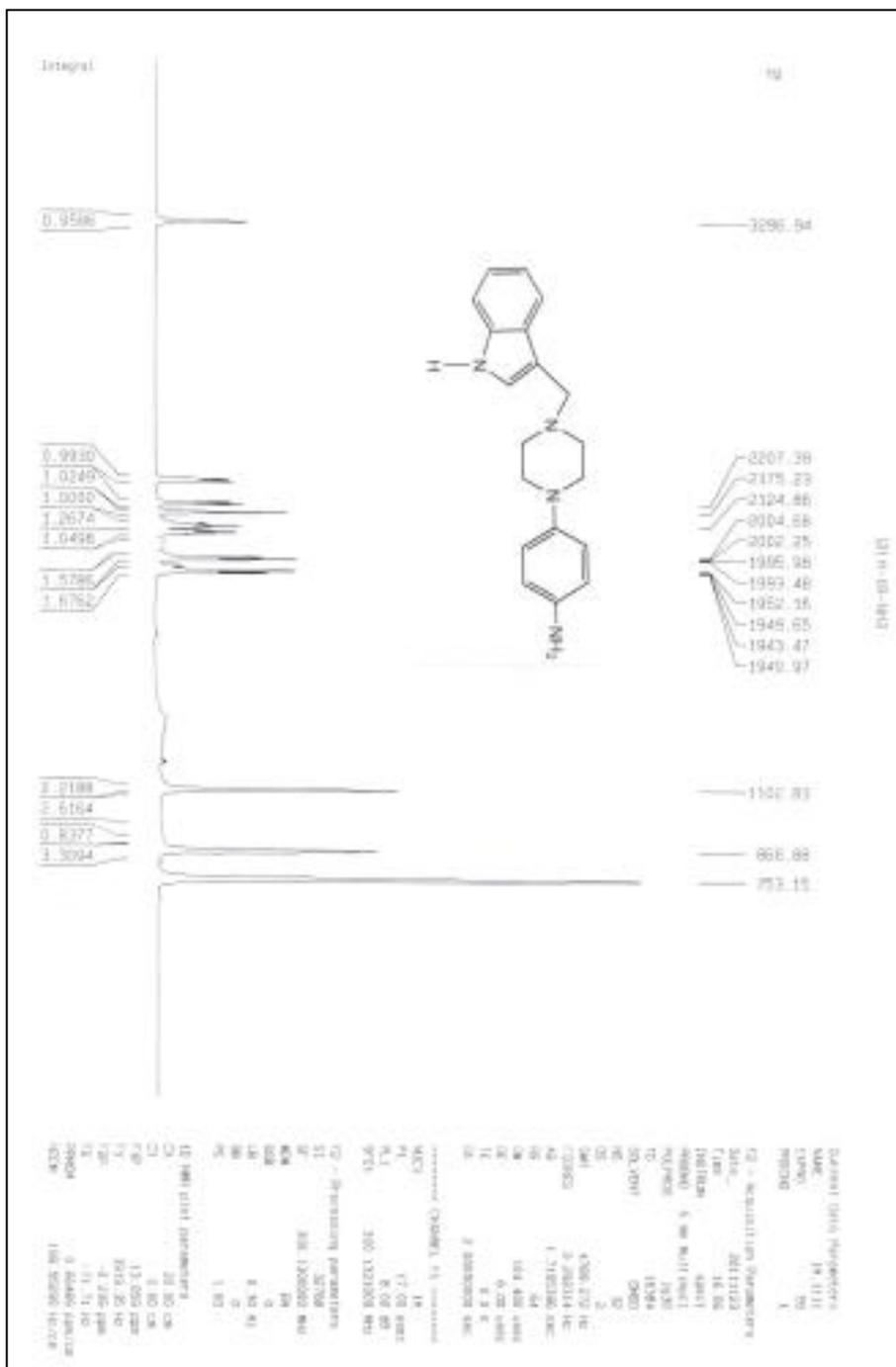


5-Nitro-benzo[b]tiofen-2-carbonil {4-[4-(1H-indol-3-carbonil)-1-piperazinil]fenil}amida. (6g)

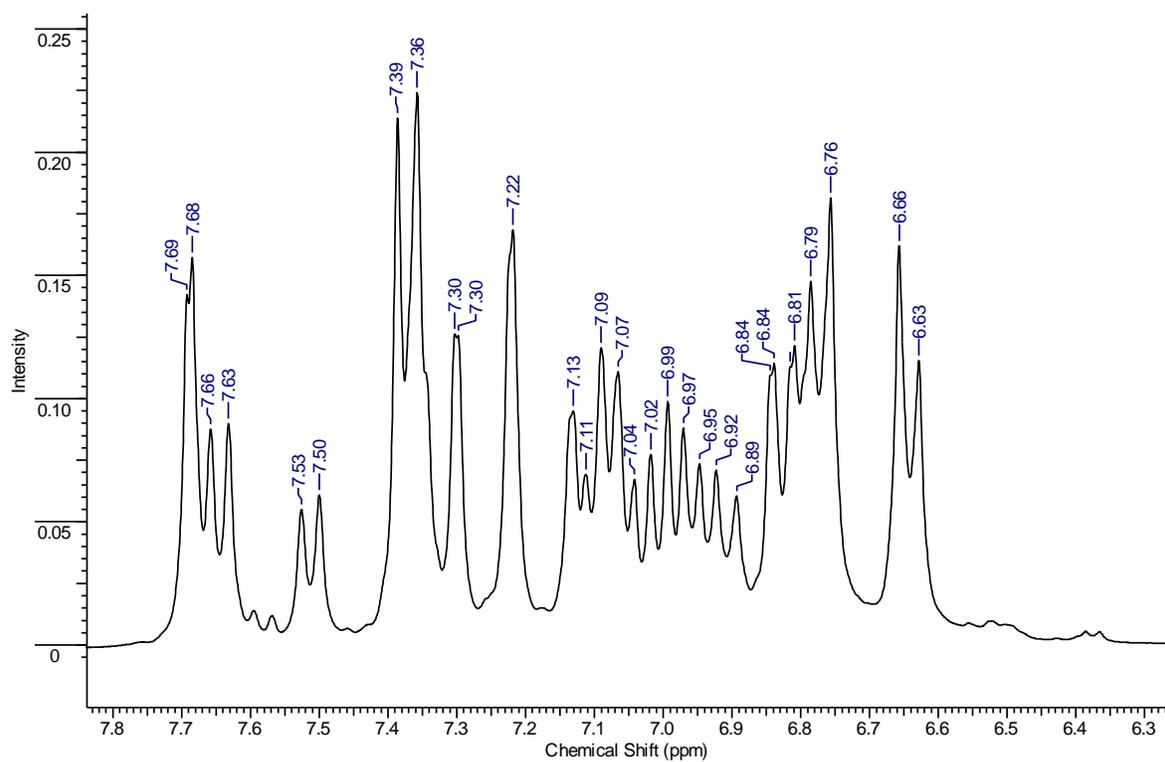
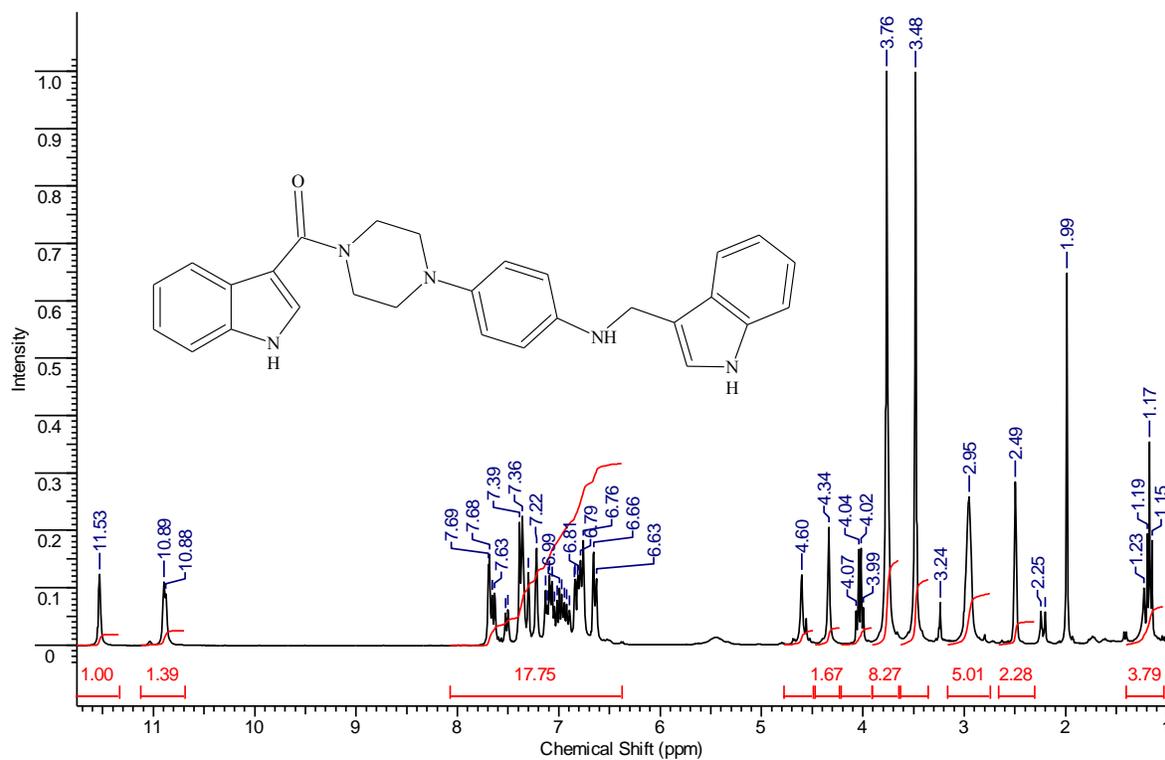
Zona alifativa



4-[4-(1*H*-3-Indolilmetil)-1-piperazinil]anilina. (7c).



4-[4-(1H-3-Indolilcarbonil)-1-piperazinil]fenil(1H-3-indolilmetil)amina (11a)



(4-{4-[(5-Fluoro-1*H*-3-indolil)carbonil]-1-piperazinil}fenil)[(5-fluoro-1*H*-3-indolil)metil]amina
(11b)

