



UNIVERSIDAD DE CHILE

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Química Orgánica y Físicoquímica
Laboratorio de Mecanismos de Reacciones Orgánicas

**“ESTUDIO DE SÍNTESIS DE ARILPIPERAZINIL-
ACETILPIPERAZINIL-PROPIl-1H-INDOLES COMO
POTENCIALES LIGANDOS DE ACCIÓN MULTI-
RECEPTORIAL”**

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

CARLA DANIELA VALENZUELA GUTIÉRREZ

DIRECTOR DE TESIS
DR. HERNÁN PESSOA MAHANA

PROFESOR PATROCINANTE
DR. HERNÁN PESSOA MAHANA

Santiago de Chile.
Septiembre de 2016

DEDICATORIA

Esta memoria se la dedico a todos mis seres queridos: familia, amigos, pololo y compañeros, por todo su apoyo en esta carrera muy larga, pero muy gratificante. Espero ejercer como Química Farmacéutica lo mejor posible y desarrollar todo lo aprendido de ustedes.

**“Pasión.
Ese es el secreto en la carrera de cada uno.
Ni la educación
ni ocultos talentos innatos.
La pasión.”
Bobby Unser**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres por apoyarme en mis decisiones, por darme la oportunidad de elegir esta carrera y aguantarme hasta ahora que ya la estoy finalizando; y también a mis familiares que me apoyaron aún sin vernos por culpa de mis estudios, en especial mis tíos Manolo y Roberto.

A mis amigos de carrera: Carlos, Natalia, Juan, Rodolfo, Ninoska, Alejandra, Rodrigo y todos con los que compartí buenos momentos en la U y en la vida.

A Claudio por todo su amor y apoyo incondicional en estos tiempos tesísticos.

A mi estimado profesor Dr. Hernán Pessoa por su paciencia, disposición y por darme la oportunidad de trabajar con él en su laboratorio y enseñarme química orgánica y chistes.

A mis compañeros del 4to piso del Cerutti: mis tacas del laboratorio de mecanismos: Christopher, Paul, Juan Pablo, Leyla, Carlos, Nelson, Horacio, Cinthia, Oney; y los otros tacas: Braulio, Claudio, Sandra, Renzo, Gabriel, Gustavo. Y los esclavos.

A mis amigas del liceo: Constanza, Montserrat, Tamara, Ma Isabel, Nicole, Daniela, Ma Teresa. Me alegra que haya continuado nuestra amistad aunque nuestros caminos profesionales sean muy distintos.

A los equipos de trabajo de CV 246, 500 y 447, de los cuales aprendí muchísimo en mi pronto camino como QF, en especial a Natalia, Mario y Cecilia.

Al proyecto FONDECYT 1130347.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iv
TABLA DE CONTENIDOS.....	v
ABREVIATURAS	x
ABREVIATURAS DE AMINOÁCIDOS	x
RESUMEN.....	xii
SUMMARY	xiv
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Consideraciones generales.....	1
1.2. Enfermedad depresiva.....	¡Error! Marcador no definido.
1.3. Depresión: Aspectos bioquímicos.....	2
1.4. Serotonina.....	2
1.4.1. Ciclo metabólico de la serotonina	3
1.4.2. Sinapsis serotoninérgica	4
1.4.3. 5-Hidroxitriptamina: Interacción receptorial.....	5
1.5. Dopamina	6
1.6. Fármacos antidepresivos	7
1.7. Principales blancos terapéuticos de 5-HT vinculados con la enfermedad depresiva.....	9
1.8. Periodo de latencia: Un significativo problema a resolver.....	10
1.9. Desafíos actuales: Búsqueda de nuevas moléculas multireceptoriales potencialmente antidepresivas.....	12
1.10. Ligandos con actividad serotoninérgica	12
1.10.1. Arilpiperazinas de cadena larga	12
1.10.2. Ligandos 1 <i>H</i> -indólicos en actividad SERT	14
1.11. Importancia del receptor D ₂ en el tratamiento antidepresivo	15
1.12. Fármaco con múltiples blancos farmacológicos: Vortioxetina	15
1.13. Estudios previos en nuestro laboratorio de trabajo.....	16
2. HIPÓTESIS.....	17
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	17
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO	17
3. MATERIALES Y EQUIPOS.....	17
3.1. Materiales.....	18
3.1.1. Solventes.....	18
3.1.2. Reactivos.....	18

3.2. Equipos.....	19
4. RESULTADOS.....	20
4.1. Obtención de 3-(3-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -indoles (2a,b).....	21
4.2. Síntesis de derivados <i>p</i> -toluensulfonil propilindólicos (3a,b)	23
4.3. Reacción de desplazamiento nucleofílico del grupo tosilo en con <i>N</i> -Boc-piperazina (4a,b)	25
4.4. Reacción de hidrólisis. Obtención de 3-(3-(1-piperazinil)propil)-1 <i>H</i> -indoles (5a,b).	26
4.5. Síntesis de 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1 <i>H</i> -indoles. (6a,b).....	27
4.6. Reacciones de desplazamiento nucleofílico: Síntesis de Familia I: (7a-i)	27
4.6.1. 3-(3-{4-[(4-nitrofenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1 <i>H</i> -indol (7a).....	28
4.6.2. 3-(3-{4-[(4-fluorofenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil} propil) -1 <i>H</i> -indol (7b).....	29
4.6.3. 3-(3-{4-[(4-metoxifenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil} propil)-1 <i>H</i> -indol (7c).....	30
4.6.4. 3-(3-{4-[(2-metoxifenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil) -1 <i>H</i> -indol (7d)	31
4.6.5. 3-(3-{4-[(4-trifluorometil-fenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil-propil)-1 <i>H</i> -indol (7e).	32
4.6.6. 3-(3-{4-[(pirimidil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1 <i>H</i> -indol (7f).....	33
4.6.7. 3-(3-{4-[(2-fluorobenzil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil} propil)-1 <i>H</i> -indol (7g)	35
4.6.8. 3-(3-{4-[(2-fluorofenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil} propil)-1 <i>H</i> -indol (7h).....	36
4.6.9. 3-(3-{4-[(3-hidroxifenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil} propil)-1 <i>H</i> -indol (7i).....	36
4.7. Reacciones de desplazamiento nucleofílico: Síntesis de Familia II: (8a-i)	37
4.7.1. 5-fluoro-3-(3-{4-[(4-nitro-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil} propil)-1 <i>H</i> -indol (8a)	38
4.7.2. 5-fluoro-3-(3-{4-[(4-fluorofenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil} propil)-1 <i>H</i> -indol (8b).....	39
4.7.3. 5-fluoro-3-(3-{4-[(4-metoxifenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1 <i>H</i> -indol (8c)	40
4.7.4. 5-fluoro-3-(3-{4-[(2-metoxifenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1 <i>H</i> -indol (8d).....	41
4.7.5. 5-fluoro-3-(3-{4-[(4-trifluorometilfenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1 <i>H</i> -indol (8e)	42
4.7.6. 5-fluoro-3-(3-{4-[(pirimidil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil} propil)-1 <i>H</i> -indol (8f)	43
4.7.7. 5-fluoro-3-(3-{4-[(2-fluorobenzil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1 <i>H</i> -indol (8g).....	44
4.7.8. 5-fluoro-3-(3-{4-[(2-fluorofenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1 <i>H</i> -indol (8h).....	45
4.7.9. 5-fluoro-3-(3-{4-[(3-hidroxifenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1 <i>H</i> -indol (8i)	46
5. DISCUSIONES	48
5.1. Estudios previos.	48
5.2. Afinidades hipotéticas de nuestras familias (I) y (II).....	50
5.3. Actividad en ensayos farmacológicos para enfermedad de Alzheimer.....	51
5.4. Resumen de nuestra secuencia sintética.....	51
6. CONCLUSIONES	52
7. PROYECCIONES	52
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	55
8.1. Obtención del derivado 3-(3-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -indol.....	53
8.2. Obtención del derivado 5-Fluoro-3-(3-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -indol.....	55
8.3. Obtención del derivado 3-(3- <i>p</i> -toluensulfonil)propil-1 <i>H</i> -indol.....	54

8.4. Obtención del derivado 5-fluoro-3-(3- <i>p</i> -toluensulfonil)propil-1 <i>H</i> -indol	57
8.5. Obtención del derivado 3-(3-(4- <i>ter</i> -butilcarbonil)piperazinil)propil-1 <i>H</i> -indol	55
8.6. Obtención del derivado 5-fluoro-3-(3-(4- <i>ter</i> -butilcarbonil)piperazinil)propil-1 <i>H</i> -indol	58
8.7. Obtención del derivado 3-(3-(1-piperazinil)propil)-1 <i>H</i> -indol	59
8.8. Obtención del derivado 5-fluoro-3-(3-(1-piperazinil)propil)-1 <i>H</i> -indol.....	59
8.9. Obtención del derivado 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1 <i>H</i> -indol.....	60
8.10. Obtención del derivado 5-fluoro-3-{3-[4-(cloroacetil)-1-piperazinil]propil}-1 <i>H</i> -indol	61
8.11. Obtención del producto final 7-a.....	62
8.12. Obtención del producto final 8-a.....	63
8.13. Obtención del producto final 7-b.....	63
8.14. Obtención del producto final 8-b.....	64
8.15. Obtención del producto final 7-c.....	65
8.16. Obtención del producto final 8-c.....	66
8.17. Obtención del producto final 7-d.....	67
8.18. Obtención del producto final 8-d.....	67
8.19. Obtención del producto final 7-e.....	68
8.20. Obtención del producto final 8-e.....	69
8.21. Obtención del producto final 7-f.....	70
8.22. Obtención del producto final 8-f.....	70
8.23. Obtención del producto final 7-g.....	71
8.24. Obtención del producto final 8-g.....	72
8.25. Obtención del producto final 7-h.....	73
8.26. Obtención del producto final 8-h.....	73
8.27. Obtención del producto final 7-i.....	74
8.28. Obtención del producto final 8-i.....	75
9. REFERENCIAS.....	76

Índice de figuras

Figura 1:	Estructura de 5-hidroxitriptamina, serotonina.....	3
Figura 2:	Vías serotoninérgicas en el cerebro humano.....	3
Figura 3:	Biosíntesis de 5-hidroxitriptamina a partir de triptófano.....	4
Figura 4:	Ruta metabólica serotoninérgica a niveles pre y postsinápticos.....	5
Figura 5:	Distancias intramoleculares observadas para confórmeros de la 5-HT protonada.....	5
Figura 6:	Vista esquemática de 5-HT unida al modelo de receptor 5-HT _{1A}	6
Figura 7:	Estructura de dopamina.....	6
Figura 8:	Antidepresivos tricíclicos clomipramina, amitriptilina e imipramina.....	7
Figura 9:	ISRSs fluoxetina, paroxetina y escitalopram.....	7
Figura 10:	IRSs venlafaxina y duloxetina.....	8
Figura 11:	ISRSs reboxetina, maprotilina y atomoxetina.....	8
Figura 12:	Moclobemida y tranilcipromina.....	8
Figura 13:	Trazodona, mirtazapina y bupropión.....	9
Figura 14:	Serotonina y sus respectivos receptores, presinápticos y postsinápticos.....	10
Figura 15:	Pindolol, -bloqueador no selectivo y antagonista de autorreceptores 5-HT _{1A}	11
Figura 16:	Las azapironas gepirona y buspirona.....	11
Figura 17:	Vilazodona, un reciente antidepresivo de tipo indolalquilamina.....	11
Figura 18:	F-15,599, una nueva molécula con un pronto desarrollo a nivel clínico.....	12
Figura 19:	Flesinoxan e ipsapirona.....	13
Figura 20:	Modelo de la conjugación del par de electrones libre del N en fenilpiperazinas.....	13
Figura 21:	Principales residuos del receptor 5-HT _{1A} involucrados en la interacción con derivados arilpiperazínicos.....	14
Figura 22:	Indoles vilazodona y un derivado con sus afinidades a 5-HT _{1A} y SERT.....	14
Figura 23:	Compuesto obtenido por Timms y cols.....	15
Figura 24:	Vortioxetina (LU AA21004).....	15
Figura 25:	Estructuras arilpiperazinilindólicas (1-6) obtenidas en nuestro laboratorio.....	16
Figura 26:	Intermediario inicial obtenido a partir de fenilhidrazina.....	21
Figura 27:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 2a, medidos en ppm.....	22
Figura 28:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 3b, medidos en ppm.....	24
Figura 29:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 4a, medidos en ppm.....	25
Figura 30:	Espectro ¹³ C-RMN de carbonos aromáticos de 5b, medidos en ppm.....	26
Figura 31:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 7a, medidos en ppm.....	28
Figura 32:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 7b, medidos en ppm.....	29
Figura 33:	Espectro ¹³ C-RMN de carbonos aromáticos de 7b, medidos en ppm.....	29
Figura 34:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 7c, medidos en ppm.....	30
Figura 35:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 7d, medidos en ppm.....	31

Figura 36:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 7e, medidos en ppm.....	32
Figura 37:	Espectro ¹³ C-RMN de carbonos alifáticos de 7e, medidos en ppm	32
Figura 38:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 7f, medidos en ppm.....	33
Figura 39:	Espectro ¹ H-RMN de protones alifáticos de 7f, medidos en ppm	33
Figura 40:	Espectro ¹³ C-RMN de carbonos aromáticos de 7f, medidos en ppm.....	34
Figura 41:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 7g, medidos en ppm.....	34
Figura 42:	Espectro ¹ H-RMN de protones alifáticos de 7h, medidos en ppm	35
Figura 43:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 7i, medidos en ppm.....	36
Figura 44:	Espectro ¹³ C-RMN de carbonos alifáticos de 7i, medidos en ppm	36
Figura 45:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 8a, medidos en ppm.....	37
Figura 46:	Espectro ¹³ C-RMN de protones aromáticos de 8a, medidos en ppm	38
Figura 47:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 8b, medidos en ppm.....	38
Figura 48:	Espectro ¹³ C-RMN de protones aromáticos de 8b, medidos en ppm	39
Figura 49:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 8c, medidos en ppm.....	39
Figura 50:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 8d, medidos en ppm.....	40
Figura 51:	Espectro ¹³ C-RMN de protones aromáticos de 8d, medidos en ppm	40
Figura 52:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 8e, medidos en ppm.....	41
Figura 53:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 8f, medidos en ppm.....	42
Figura 54:	Espectro ¹³ C-RMN de protones aromáticos de 8f, medidos en ppm	42
Figura 55:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 8g, medidos en ppm.....	43
Figura 56:	5-Fluoro-3-[3-(4-{2-fluorobenzil}-1-piperazinil)propil]-1 <i>H</i> -indol.....	44
Figura 57:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 8h, medidos en ppm.....	44
Figura 58:	Espectro ¹³ C-RMN de protones aromáticos de 8h, medidos en ppm	45
Figura 59:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 8i, medidos en ppm.....	46
Figura 60:	Espectro ¹ H-RMN de protones aromáticos de 8i, medidos en ppm.....	46
Figura 61:	Estructuras moleculares (1-6) con buena afinidad serotoninérgica	47,48
Figura 62:	Farmacóforos presentes en nuestras familias sintetizadas.....	49
Figura 63:	Estructuras analizadas en estudios celulares vinculados con Alzheimer	50

Índice de esquemas

Esquema 1:	Retrosíntesis que ilustra los productos intermediarios esperados.....	20
Esquema 2:	Ruta sintética a partir del compuesto inicial	20
Esquema 3:	Mecanismo de la condensación de fenilhidrazina y 3,4-dihidropirano.....	21
Esquema 4:	Formación de 3-(3-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -indol.....	22
Esquema 5:	Reacción entre 2(a-b) y cloruro de tosilo en medio básico	23
Esquema 6:	Sustitución nucleofílica de tipo SN ₂ con <i>N</i> -Boc piperazina	24
Esquema 7:	Hidrólisis de (4a,b) con ácido trifluoroacético.....	25
Esquema 8:	Anclaje de cloruro de cloroacetilo en (5a,b)	26

Esquema 9:	Obtención de producto final 7a.....	27
Esquema 10:	Obtención de producto final 7b.....	28
Esquema 11:	Obtención de producto final 7c.....	29
Esquema 12:	Obtención de producto final 7d.....	31
Esquema 13:	Obtención de producto final 7e.....	31
Esquema 14:	Obtención de producto final 7f.....	32
Esquema 15:	Obtención de producto final 7g.....	34
Esquema 16:	Obtención de producto final 7h.....	35
Esquema 17:	Obtención de producto final 7i.....	36
Esquema 18:	Obtención de producto final 8a.....	37
Esquema 19:	Obtención de producto final 8b.....	38
Esquema 20:	Obtención de producto final 8c.....	39
Esquema 21:	Obtención de producto final 8d.....	40
Esquema 22:	Obtención de producto final 8e.....	41
Esquema 23:	Obtención de producto final 8f.....	42
Esquema 24:	Obtención de producto final 8g.....	43
Esquema 25:	Obtención de producto final 8h.....	44
Esquema 26:	Obtención de producto final 8i.....	45

Abreviaturas

5-HT:	5-hidroxitriptamina, serotonina, receptor de serotonina.
AcOEt:	Acetato de etilo.
ATC:	Antidepresivos tricíclicos.
BDZ:	Benzodiazepina.
Boc:	<i>ter</i> -b utoxicarbonil.
DAT:	Transportador selectivo de dopamina.
DMA:	Dimetilacetamida.
DMAP:	Dimetilaminopiridina.
DMSO- <i>d</i> ₆ :	Dimetilsulfóxido deuterado.
FDA:	Food and Drug Administration.
GABA:	Ácido gamma-aminobutírico.
GPCR:	Receptores acoplados a proteína G.
H ₂ SO ₄ :	Ácido sulfúrico.
HCl:	Ácido clorhídrico.
IC ₅₀ :	Concentración Inhibitoria máxima (50%).
iMAO:	Inhibidores de monoamino oxidasa.
IR:	Infrarrojo.
IRSN:	Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina.

ISRS:	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
K _i :	Constante de inhibición.
MAO:	Monoamino oxidasa.
MDMA:	3,4-metilendioxiamentanfetamina.
MeOH:	Metanol.
MTT:	Ensayo de bromuro de 3-(4,5-dimetitiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio.
N(Et) ₃ :	Trietilamina.
Na ₂ SO ₄ :	Sulfato de sodio.
NET:	Transportador selectivo de noradrenalina.
NMDA:	N-Metil- <i>D</i> -aspartato.
OCDE:	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico.
RMN:	Resonancia magnética nuclear.
SERT:	Transportador de serotonina.
SN ₂ :	Sustitución nucleofílica de tipo 2.
SNC:	Sistema nervioso central.
TD:	Triptófano descarboxilasa.
TDAH:	Trastorno de déficit atencional con hiperactividad.
TEA:	Trietilamina.
TH:	Triptófano hidroxilasa.
THF:	Tetrahidrofurano.
TsCl:	Cloruro de tosilo.
VMAT:	Transportador vesicular de monoaminas.

Abreviaturas de Aminoácidos

Arg:	Arginina
Asp:	Aspartato
Cys:	Cisteína
Glu:	Glutamato
Leu:	Leucina
Phe:	Fenilalanina
Pro:	Prolina
Ser:	Serina
Thr:	Treonina
Trp:	Triptófano
Tyr:	Tirosina

RESUMEN

“ESTUDIO DE SÍNTESIS DE ARIL-PIPERAZINIL ACETIL-PIPERAZINIL-PROPILO-1H-INDOLES COMO POTENCIALES LIGANDOS DE ACCIÓN MULTIRECEPTORIAL”

El presente trabajo de memoria informa sobre la preparación de dos familias de derivados indólicos polifuncionalizados: 3-(3-{4-[(aril-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1H-indoles (**Familia I**) y 5-fluoro-3-(3-{4-[(aril-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1H-indoles (**Familia II**) como multiligandos potencialmente bioactivos en el sistema serotoninérgico (5-HT_{1A} / SERT) y dopaminérgico (D₂). En el diseño de estas familias se consideraron los aspectos siguientes:

- La presencia de agrupaciones indólicas, que exhiben actividad SERT, conectadas a esqueletos de arilpiperazinas de cadena larga, afines a 5-HT_{1A} y D₂.
- La longitud de cadena (3 átomos de carbono entre los grupos farmacofóricos).
- La presencia de uno o más nitrógenos protonables.

La estrategia consideró la aplicación inicial de la síntesis de Fischer en una variedad de fenilhidrazinas C-4 sustituidas (sustratos comerciales), para dar lugar en un solo paso a los intermediarios 3-(3-hidroxiopropil)-1H-indol (**1a**) y 5-fluoro-3-(3-hidroxiopropil)-1H-indol (**1b**), con posterior derivatización en sus tosilatos (**2a,b**). El tratamiento con *N*-Boc-piperazina condujo a los derivados (**3a,b**), que fueron hidrolizados y tratados con cloruros de cloroacetilo para generar (**5a,b**). Finalmente las familias (**I**) y (**II**) tomaron lugar por tratamiento de (**5a,b**) en reacciones de sustitución nucleofílica con una serie de arilpiperazinas. Las síntesis de estas familias fueron llevadas a cabo en una secuencia de 6 pasos, con rendimientos que fluctuaron entre 27-80% para la familia (**I**) y 28-76% para la familia (**II**).

Por último, algunos derivados indólicos de las familias (**I**) y (**II**) se sometieron a un *screening* exploratorio para determinar su capacidad de inhibir depósitos β -amiloides en una línea celular neuronal (PC-12), una condición inherente a la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos 3-(3-{4-[(pirimidil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1H-indol (**7f**) y 3-(3-{4-[(4-trifluorometil-fenil-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1H-indol (**7e**) mostraron un efecto inhibitorio significativo sobre los depósitos β -amiloides. Tales resultados impulsan a llevar a cabo más experimentos para el desarrollo de nuevos ligandos indólicos de múltiples blancos, que actuarían en la depresión y la enfermedad de Alzheimer.

SUMMARY

“A SYNTHETIC STUDY OF ARYLPIPERAZINYLACETYL-PIPERAZINYLPROPYL-1H-INDOLS AS POTENTIAL LIGANDS WITH MULTITARGET ACTIVITY”.

The present thesis report the synthesis of a series of polifunctionalized indole derivatives: 3-(3-{4-[(4-aryl-1-piperazinyl)acetyl]-1-piperazinyl}propyl)-1*H*-indols (**Family I**) and 5-fluoro-3-(3-{4-[(4-aryl-1-piperazinyl)acetyl]-1-piperazinyl}propyl)-1*H*-indols (**Family II**) as potential multiligands biologically actives in the serotonergic (5-HT_{1A} / SERT) and dopaminergic (D₂) systems. These families were designed according the following general precepts:

- Functionalized indols displaying SERT activity were connected to long-chain arylpiperazines recognized as bioactive 5-HT_{1A} ligands.
- An alkylic-connecting length chain n = 3 linking the pharmacophoric entities.
- The existence of at least one protonable nitrogen.

The total synthesis took place through a six steps sequence, by reaction of commercial phenylhydrazines in a Fischer condensation, to afford 3-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol (**1a**) y 5-fluoro-3-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol (**1b**), which were tosylated to give (**2a,b**) and subsequently reacted with *N*-Boc-piperazine to provide (**3a,b**). Hydrolysis and treatment with 2-chloroacetyl chloride conducted to the (**5a,b**) intermediaries which were finally reacted with a series of commercial available arylpiperazines in nucleophilic displacement reactions to give Families (**I**) and (**II**) in yields of 27-80% and 28-76% respectively.

Finally some indols derivatives of Families (**I**) and (**II**) were subjected to an exploratory screening on their capacity to inhibit β -amyloid deposit in a neuronal cultive (PC-12), a condition inherent to Alzheimer's disease. Compounds 3-(3-{4-[(pirimidyl-piperazin-1-yl)acetyl]-piperazin-1-yl}propyl)-1*H*-indol (**7f**) and 3-(3-{4-[(4-trifluoromethyl-phenyl-piperazin-1-yl)acetyl]piperazin-1-yl-propyl)-1*H*-indol (**7e**) showed an significant inhibitory effect on β -amyloid deposit, such outstanding results impulse to carry out further experiments for developing novel indolic multitarget ligands acting in both depression and Alzheimer's disease.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Consideraciones generales.

Los trastornos siquiátricos y neurodegenerativos siempre han representado, tanto para el individuo como para la sociedad, un severo problema, estimándose que una de cada cuatro personas en el mundo será afectada por un desorden mental o neurológico en algún momento de su vida. Actualmente más de 500 millones de personas en el mundo padecen algún tipo de anormalidad neurológica, situando de esta forma a los trastornos mentales y neurodegenerativos entre las principales causas de enfermedad y discapacidad en el mundo¹.

La depresión constituye una patología extremadamente frecuente en la sociedad actual afectando aproximadamente a 350 millones de personas, presentándose una notoria pérdida de productividad acompañada de un gasto sustancial de recursos médicos^{2,3}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que en el año 2020 la depresión podría llegar a ser la segunda causa de morbilidad, discapacidad o muerte prematura a nivel mundial, condición levemente inferior a las enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes e hipertensión.

Respecto de nuestro país, los chilenos cursan cada vez con mayor frecuencia cuadros depresivos y ansiosos, hecho que impacta no solo a su entorno social afectivo, sino también a la incapacidad laboral que genera. En Chile una de cada tres personas sufre problemas de salud mental en algún momento de su vida. Santiago encabeza a las capitales con mayor número de trastornos ansiosos y depresivos en el mundo (17-25%), lo cual se ha traducido en un aumento explosivo en el consumo de antidepresivos. Además Chile es el país de la OCDE donde más ha aumentado la tasa de suicidios después de Corea del Sur⁴, hecho detectado principalmente los últimos años por un aumento importante de patologías mentales observadas en niños, jóvenes y adultos jóvenes⁵.

1.2. Depresión.

La enfermedad depresiva cursa principalmente con síntomas de pérdida de interés o placer en las actividades normales diarias y sentimiento de tristeza. Adicionalmente los síntomas pueden incluir sensación de culpa, baja autoestima, trastornos del sueño y/o apetito, baja energía, entre otros.

La depresión mayor se clasifica en 3 subtipos:

- Típica: Se caracteriza por insomnio repentino a mitad de la noche, pérdida de apetito y peso y alejamiento social por más de un mes.

- Atípica: Tiene síntomas de hipersomnia, apetito incrementado por grasas y carbohidratos y sobredramatización a la crítica, pero a diferencia de la depresión típica existen cortos periodos de placer al comer y comprar de forma compulsiva.
- Psicótica: En este tipo se piensan ideas delirantes, es la menos común y a menudo la más severa e inhabilitante.

La depresión mayor puede presentarse como una enfermedad aislada o bien comórbidamente con otras enfermedades tales como demencia, diabetes, cáncer y enfermedades coronarias. Aunque existe una predisposición genética a la depresión mayor, el estrés es un gran predictor de episodios depresivos⁶.

1.3. Aspectos bioquímicos de la depresión.

Interesantes avances y nuevos hallazgos en biología y farmacología molecular han llevado a caracterizar esta enfermedad como producto de un desorden neuroquímico, específicamente asociado a un déficit de neurotransmisores, así en los años 60's se enunció la hipótesis conocida como teoría monoaminérgica⁷ y que fundamentalmente estipulaba que esta patología estaría vinculada a una *“disminución en la biodisponibilidad de neurotransmisores monoaminérgicos”* tales como serotonina, noradrenalina y dopamina⁸. A comienzo de los años 80's se pudo refinar aún más esta hipótesis, sosteniéndose que la depresión respondería principalmente a una deficiencia de la actividad serotoninérgica cerebral, asociada específicamente a su receptor 5-HT_{1A}⁹. Esta teoría, denominada **hipótesis serotoninérgica**, se apoyó en los valiosos resultados exhibidos por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)¹⁰⁻¹², fármacos que generaban un incremento en la actividad serotoninérgica cerebral con efectos clínicamente comprobados.

1.4. Serotonina.

La serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) corresponde químicamente a un heterociclo de tipo indólico funcionalizado con un grupo hidroxilo en C-5 y una cadena de etilamino en C-3. Es un neurotransmisor que participa en variados procesos fisiológicos tales como humor, emociones, sueño, ciclo circadiano, funciones neuroendocrinas, percepción del dolor, etc. jugando asimismo un rol de elevada importancia en trastornos neuropsiquiátricos tales como ansiedad y depresión.

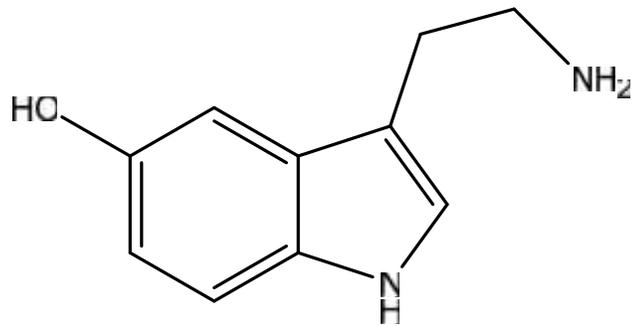


Figura 1: Estructura de 3-(2-aminoetil)-5-hidroxi-1H-indol, serotonina.

El cerebro posee aproximadamente 10^{11} neuronas, de las cuales 250.000 son serotoninérgicas¹³. Los núcleos del rafe, que son conjuntos de neuronas localizadas en el tronco encefálico, son el principal centro serotoninérgico del cerebro, el que se proyecta conectándose a la corteza cerebelosa, la médula espinal, el núcleo estriado, el núcleo accumbens, el hipocampo, la amígdala, entre otros núcleos cerebrales de importancia.

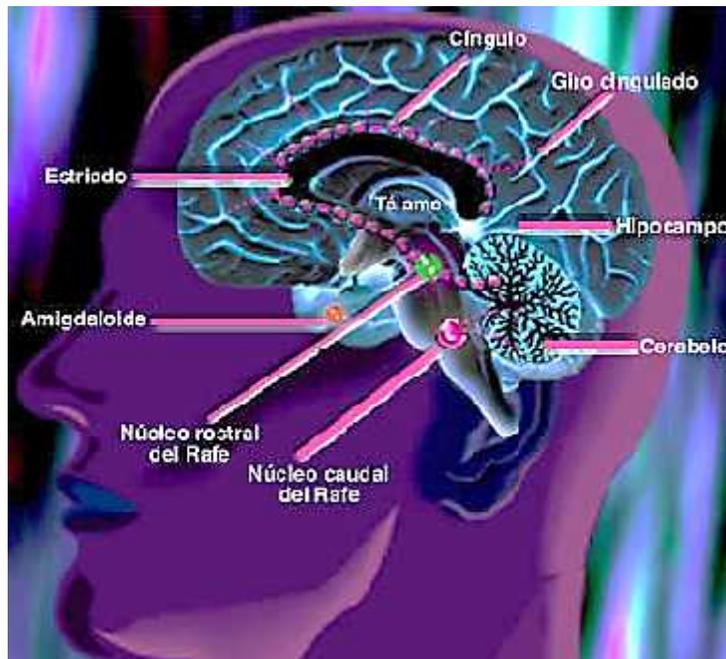


Figura 2: Vías serotoninérgicas en el cerebro humano.

1.4.1. Ciclo metabólico de la serotonina.

La serotonina total en el ser humano se encuentra distribuida en el sistema nervioso central (2%), en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal (93%) y en las plaquetas (5%)¹⁴.

A nivel de SNC su biosíntesis toma lugar a partir del aminoácido esencial triptófano gracias a enzimas presentes en el citoplasma de neuronas serotoninérgicas, mediante una secuencia de reacciones que implica hidroxilación mediante la triptófano hidroxilasa (TH) y luego descarboxilación por la descarboxilasa de los aminoácidos (TD). La serotonina es posteriormente concentrada y almacenada en vesículas localizadas en axones, cuerpos celulares y dendritas.

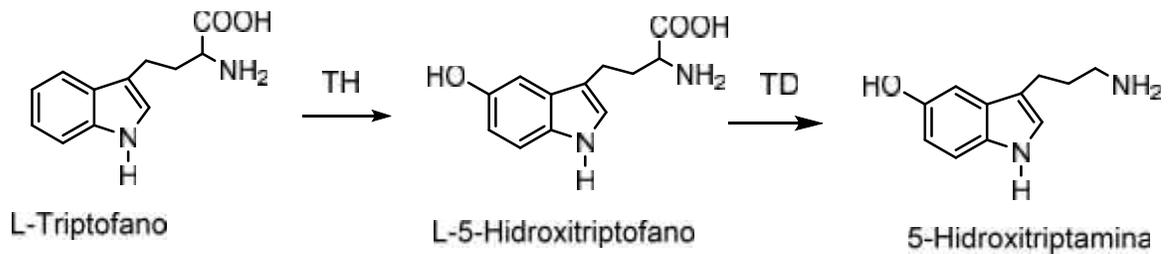


Figura 3: Biosíntesis de 5-hidroxitriptamina a partir de triptófano.

El almacenamiento de serotonina en la vesícula sináptica está mediado por el transportador vesicular de monoaminas (VMAT).

1.4.2. Sinapsis serotoninérgica.

Cuando la neurona presináptica es estimulada por despolarización se produce liberación de serotonina en el espacio intersináptico. Este neurotransmisor puede acoplarse al receptor correspondiente y posteriormente ser degradado o bien recaptado por la neurona serotoninérgica presináptica mediante un transportador de serotonina (SERT). Este transportador pertenece a la familia de transportadores selectivos de recaptación de monoaminas, donde se incluyen el de noradrenalina (NET) y de dopamina (DAT), los cuales captan la monoamina mediante el gradiente de sodio y cloruro. Estos transportadores selectivos también son capaces de permitir el ingreso de otras monoaminas, aunque con menor eficiencia.

Una vez que la serotonina es recaptada al citoplasma neuronal, el neurotransmisor puede ser transportado hacia vesículas sinápticas vía VMAT o degradado por las monoamino oxidasas (MAO). Las MAO son enzimas mitocondriales que regulan los niveles de monoaminas en tejidos neuronales que también inactivan monoaminas circulantes y de la dieta como la tiramina. Tienen 2 isoformas A y B: MAO_A oxida serotonina, noradrenalina y dopamina, MAO_B oxida en especial dopamina.

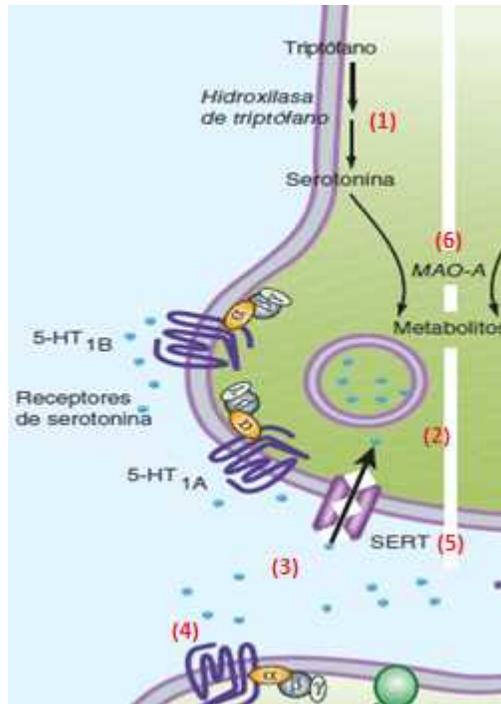


Figura 4: Ruta metabólica serotoninérgica a niveles pre y postsinápticos.

En resumen, la acción del neurotransmisor involucra: 1) biosíntesis, 2) almacenamiento en vesículas sinápticas, 3) exocitosis al espacio intersináptico, 4) acción en los receptores pre y postsinápticos, 5) recaptación y finalmente 6) almacenamiento y/o degradación⁶.

1.4.3. Serotonina: Interacción receptorial.

Estructuralmente, la 5-HT bajo su forma salina (pH: 7,4 fisiológico) posee una cadena aminoetil flexible, presentándose la posibilidad de formación de dos conforméres: uno extendido en relación a su núcleo indólico y otro plegado respectivamente (Formas A y B)¹⁵.

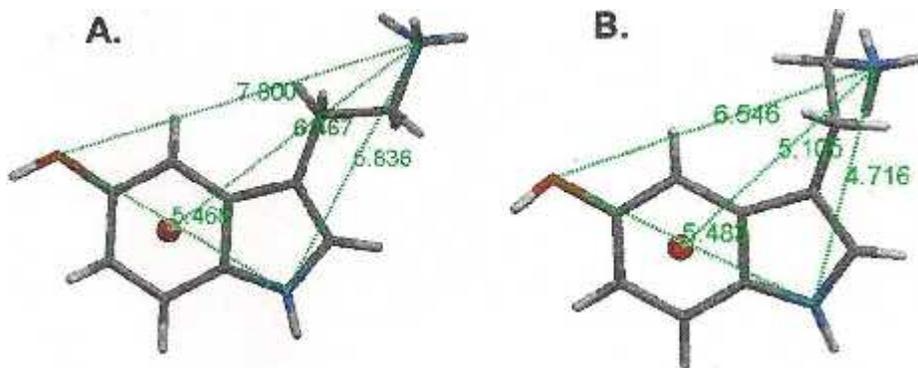


Figura 5: Distancias intramoleculares observadas para conforméres de la serotonina protonada: A, como hidrogenoxalato. B, como picrato monohidratado.

Sus interacciones con el receptor 5-HT_{1A} se pueden resumir como sigue:

- El grupo amino forma puente de hidrogeno asistido por carga con Asp82 y/o Asp116.
- El grupo hidroxilo interacciona con los hidroxilos de Ser198 y Thr200¹⁵.
- El N-H del indol también interacciona con Ser199 mediante un puente de hidrógeno¹⁶.

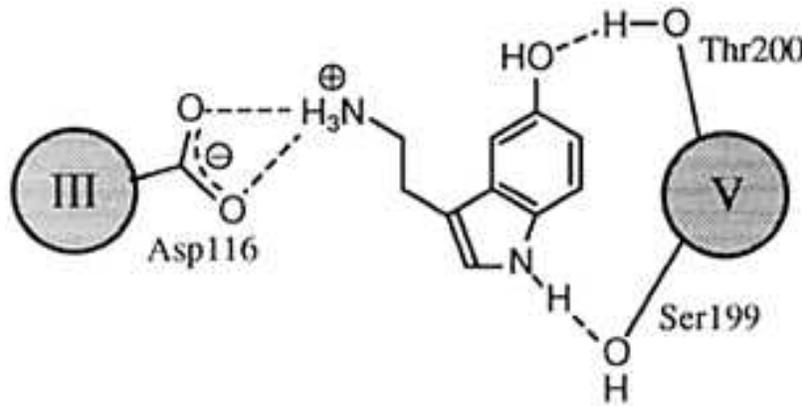


Figura 6: Vista esquemática de 5-HT unida al modelo de receptor 5-HT_{1A}, donde las líneas punteadas representan enlaces de puentes de hidrogeno con los residuos esenciales Asp116 (hélice III), Ser199 y Thr200 (ambas en hélice V)¹⁶.

1.5. Dopamina.

Otro neurotransmisor que participa en la teoría monoaminérgica de la depresión es la dopamina, 3,4-dihidroxi-2-feniletilamina, que es una monoamina involucrada en la regulación de la conducta motora, comportamiento, cognición y la afectividad. Tiene como blanco dos tipos de receptores ligados a proteínas G metabotrópicas: los activadores de la adenilato ciclasa (D₁, D₅) y los inhibidores de la adenilato ciclasa (D₂, D₃, D₄). Su receptor D₂ es un blanco potencial en el tratamiento de desórdenes neurológicos tales como esquizofrenia, depresión y ansiedad^{17,18}.

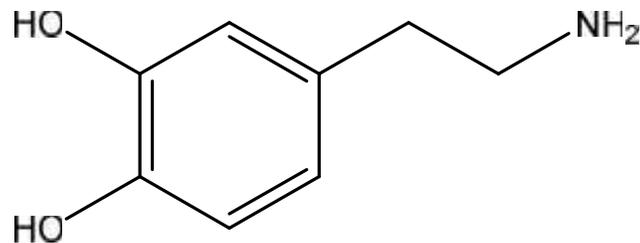


Figura 7: Estructura de la dopamina.

La dopamina participa en el trastorno depresivo mayor. Las personas con depresión a menudo presentan incapacidad para experimentar placer, síntoma conocido como anhedonia, condición vinculada a la disminución en la liberación de dopamina¹⁹.

1.6. Fármacos antidepresivos.

El arsenal terapéutico actual disponible se puede clasificar según el mecanismo de acción en:

- Inhibidores de recaptación de monoaminas:

- Antidepresivos tricíclicos (ATC): Son efectivos en depresión pero poseen un estrecho margen terapéutico y tienen gran cantidad de efectos adversos como visión borrosa, taquicardia y constipación, por no ser selectivos a monoaminas, si no también ser anticolinérgicos.

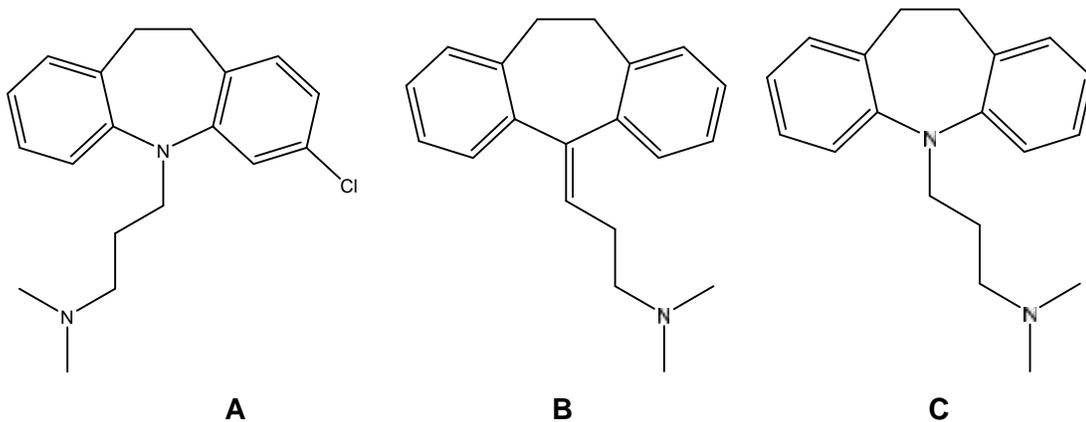


Figura 8: Antidepresivos tricíclicos clomipramina (A), amitriptilina (B) e imipramina (C).

- **Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS):** Son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la depresión y trastornos de ansiedad, presentando menores efectos adversos que los ATC.

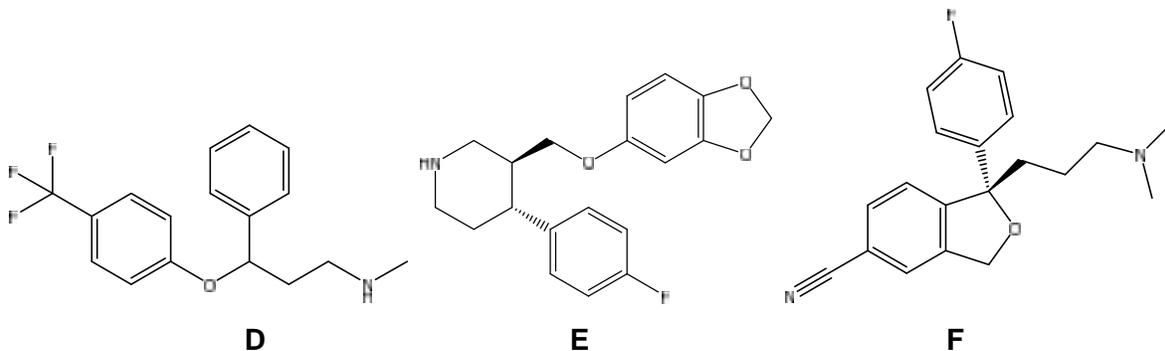


Figura 9: Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina fluoxetina (D), paroxetina (E) y escitalopram (F).

- Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN): Se utilizan en tratamiento de depresión atípica.

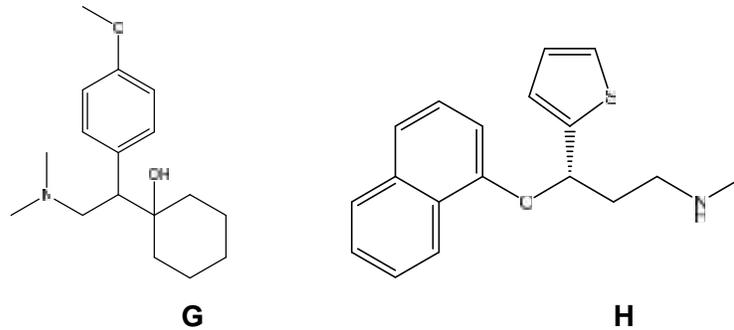


Figura 10: IRSNs venlafaxina (G) y duloxetina (H).

- Inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina (ISRN): Son utilizados en el trastorno de déficit atencional con hiperactividad (TDAH).

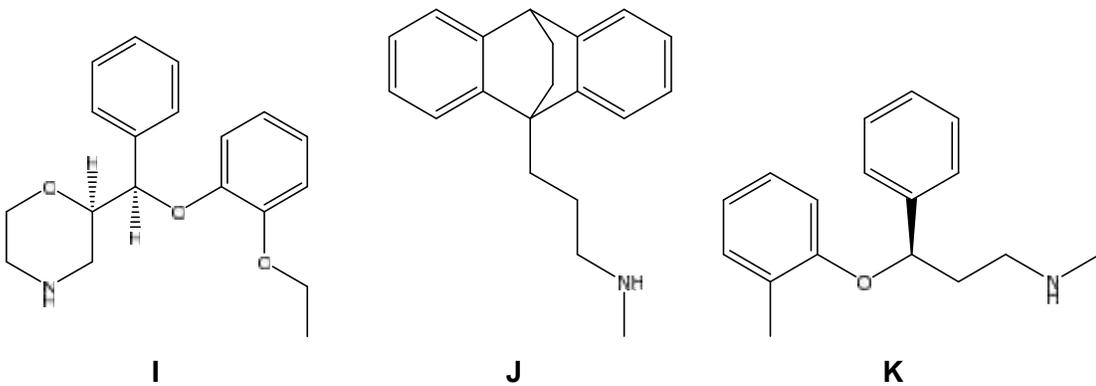


Figura 11: ISRNs reboxetina (I), maprotilina (J) y atomoxetina (K).

- Inhibidores de monoaminoxidasa A (iMAO_AS): Corresponden a fármacos que vía bloqueo enzimático impiden la metabolización de arilaminas. Su efecto adverso más serio lo constituye un eventual síndrome serotoninérgico al ser potenciada su acción por administración conjunta con ISRS, y/o en presencia de tiramina no degradada, un simpaticomimético indirecto⁶.

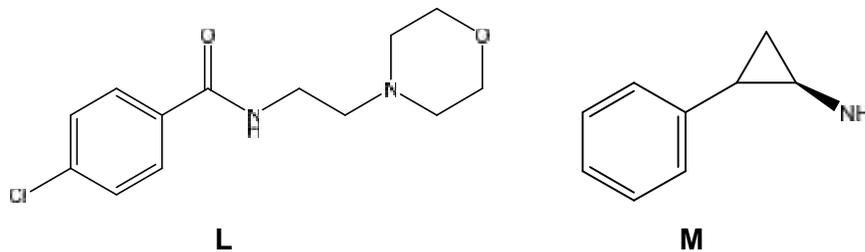


Figura 12: Moclobemida (L), como ejemplo de inhibidor reversible selectivo por MAO_A, y tranilcipromina (M), un iMAO irreversible no selectivo.

- Antidepresivos atípicos: Actúan mediante diversos mecanismos al ser afines a diversos receptores, donde algunos de ellos además presentan actividad como ISRS.

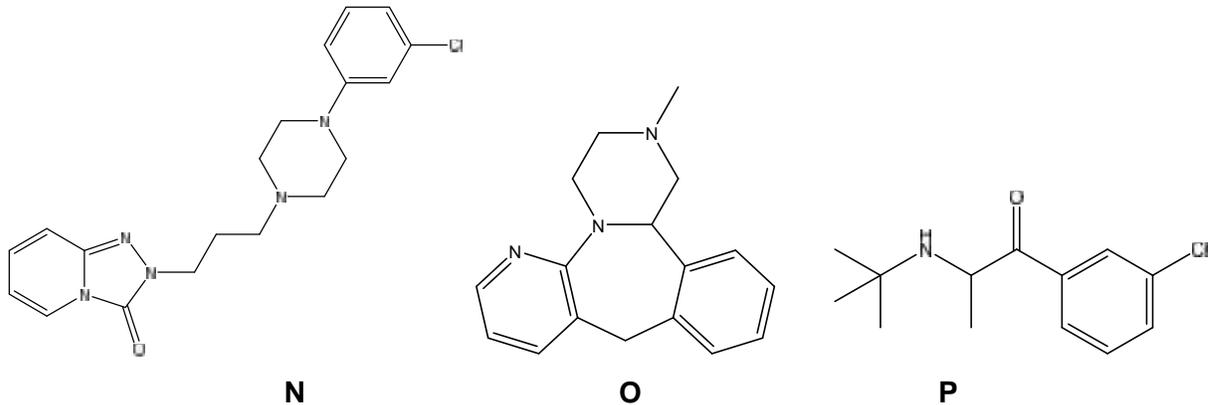


Figura 13: Trazodona (N) y mirtazapina (O) son antagonistas de 5-HT_{2A}, entre otros receptores. Bupropión (P) es un inhibidor de recaptación de dopamina y noradrenalina.

Los antidepresivos más utilizados son los ISRS, los cuales inhiben la recaptura de serotonina en forma específica aumentando en forma indirecta la concentración en el espacio interneuronal, sin embargo solo el 50% de los pacientes responden a esas drogas, donde la remisión efectiva va del orden del 30%, pudiendo tomar de 4-6 semanas a meses²⁰.

1.7. Principales blancos terapéuticos de 5-HT vinculados con la enfermedad depresiva.

SERT: Es una proteína con 630 residuos aminoacídicos. Es blanco de estimulantes como cocaína, anfetamina, MDMA, y medicamentos como ISRS, ATC y anorexígenos, que permiten indirectamente el aumento de la serotonina circulante al disminuir su recaptación.

Receptores serotoninérgicos: Se han descrito 7 familias de receptores 5-HT₁₋₇ de los cuales se han caracterizado 15 sub receptores⁶ pertenecientes a los receptores de tipo acoplados a proteína G (GPCRs), a excepción de 5-HT₃ que es ionotrópico. De los GPCRs el **receptor 5-HT_{1A}** es uno de los más estudiados, el cual se encuentra acoplado a proteína G de tipo Gi, vinculándose a una inhibición de la adenilato ciclasa. Su modelo de receptor consiste en 7 estructuras -hélice transmembrana conectados por 3 *loops* intra y extracelulares¹⁶. Existen dos tipos de receptores 5-HT_{1A}:

- Los receptores presinápticos, o autorreceptores, **inhiben la liberación de 5-HT en la sinapsis mediante un feedback negativo** al permitir la apertura de los canales de K⁺,

hiperpolarizando la célula y reduciendo la velocidad de descarga. Se encuentran en las neuronas serotoninérgicas del cerebro medio, en el hipocampo, amígdala y áreas corticolímbicas. Existen antagonistas de los receptores 5-HT_{1A} pre-sinápticos como pindolol, un β -bloqueador adrenérgico, utilizados para potenciar a algunos antidepresivos.

- Los receptores postsinápticos están presentes también en el hipocampo, amígdala y áreas corticolímbicas. Antidepresivos como los iMAO, ATC e ISRS elevan la señalización postsináptica de 5-HT_{1A} en humanos²¹. Los agonistas 5-HT_{1A} postsinápticos también tienen efectos ansiolíticos, los que podrían estar involucrados indirectamente el complejo GABA_A/BDZ²². El receptor 5-HT_{1A} también se ha propuesto como blanco en antipsicóticos atípicos¹⁸.

El autorreceptor 5-HT_{1B} tiene un efecto similar a 5-HT_{1A} al inhibir la liberación de 5-HT desde vesículas²³ y tiene mayor afinidad por antagonistas β -adrenérgicos como propranolol. Los receptores 5HT_{2C} están preferentemente localizados en interneuronas GABA no serotoninérgicas y sus agonistas permiten la excitación de rutas GABAérgicas, disminuyendo la liberación de serotonina¹³.

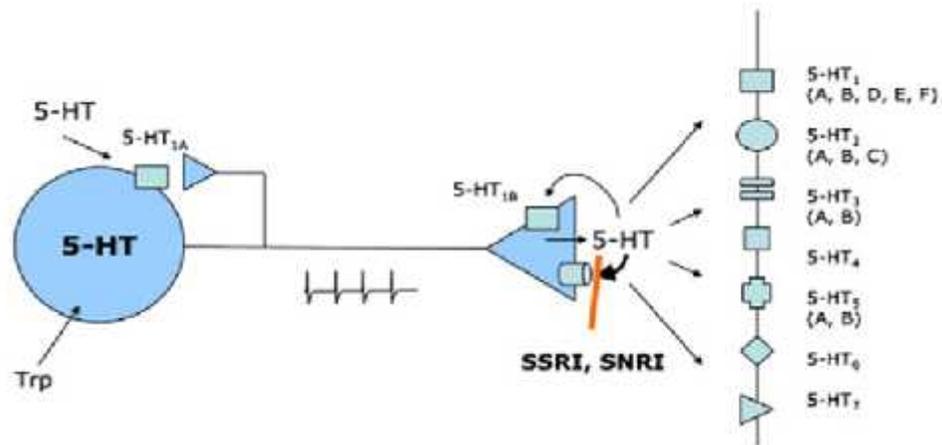


Figura 14: Serotonina y sus respectivos receptores, presinápticos y postsinápticos.

1.8. Periodo de latencia: Un significativo problema a resolver.

Un problema importante que se presenta actualmente con el tratamiento antidepresivo actual, incluyendo los ISRSs, son las aproximadamente 2-3 semanas de tratamiento que se requieren antes de observar mejoría clínica. Este "periodo de latencia" se genera por la ocupación del receptor autosómico 5-HT_{1A} (presináptico) por parte de serotonina u otro ligando, acción que gatilla un *feedback* negativo, inhibiendo o disminuyendo la liberación de 5-HT disponible para actividad postsináptica.

La administración crónica de ISRS genera un aumento local de la concentración de 5-HT en el espacio intersináptico, desensibilizando gradualmente los autorreceptores¹³, **generándose una regulación a la baja de estos receptores presinápticos**, ya sea por degradación o internalización dentro de la misma neurona, manteniéndose así concentraciones altas de 5-HT y una buena actividad postsináptica.

La estrategia actual se enfocaría en desarrollar nuevos compuestos que modulen las respuestas vía antagonismo de receptores presinápticos 5-HT_{1A}²⁴ o bien agonistas selectivos a receptores 5-HT_{1A} postsinápticos²⁵, ojalá en una única estructura.

A la fecha se ha desarrollado:

- La combinación de un ISRS con pindolol, que conduce a un efecto más rápido que la administración de ISRS como único fármaco²⁶.

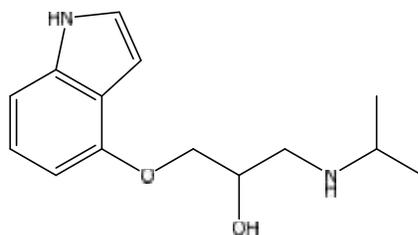


Figura 15: Pindolol, -bloqueador no selectivo y antagonista de autorreceptores 5-HT_{1A}.

- Gepirona y bupirona son agonistas parciales 5-HT_{1A}. Tienen menor eficacia que los ISRS, se unen preferentemente a los receptores presinápticos y poseen baja afinidad¹³ en los receptores postsinápticos al ser comparados con serotonina²⁷.

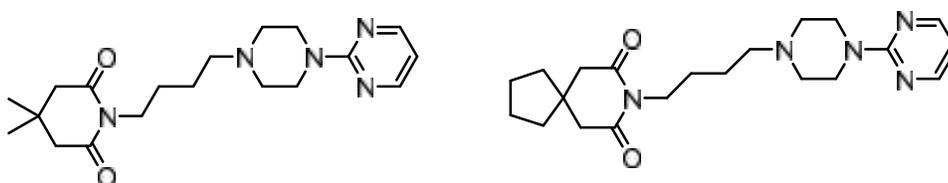


Figura 16: Las azapironas gepirona y bupirona, respectivamente.

- Vilazodona (*Viibryd*®) presenta efecto dual: Es agonista parcial del receptor 5-HT_{1A} postsináptico y además tiene efecto ISRS. Su efecto antidepresivo toma lugar en una semana²⁴.

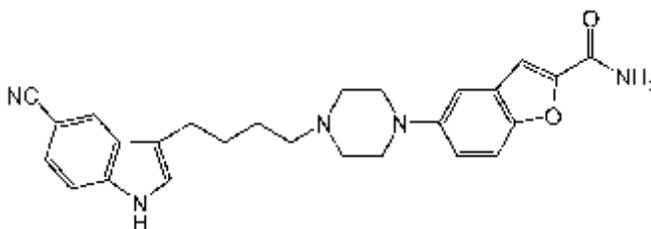


Figura 17: Vilazodona, un reciente antidepresivo de tipo indolalquilamina.

- F-15,599 es un ligando 8 veces más selectivo por los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos que los presinápticos, superando a otros agonistas serotoninérgicos en estudios de depresión. Posee selectividad funcional sobre 5-HT_{1A}, al inducir un efecto antidepresivo en vez de ansiolítico¹³.

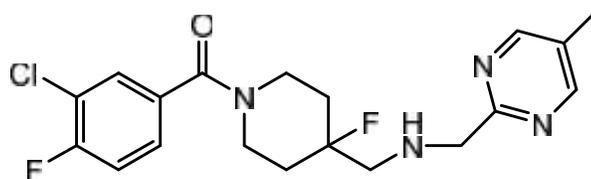


Figura 18: F-15,599, una nueva molécula con un pronto desarrollo a nivel clínico.

1.9. Desafíos actuales: Búsqueda de nuevas moléculas multirreceptoriales potencialmente antidepresivas.

En la actualidad, existe una necesidad urgente de disponer de nuevos agentes farmacológicos híbridos, en lo posible con acción *multitargets*, que ejerzan idealmente un mecanismo de acción antidepresivo dual o aun triple, exhibiendo afinidad tanto a nivel de los receptores 5-HT_{1A} como a los transportadores de serotonina, y también a receptores de dopamina y/o adrenalina²⁸⁻³⁰. El desafío es por tanto el **diseño de una molécula única capaz de presentar múltiple actividad farmacológica**. Estos *multitargets* pueden ser diseñados como una molécula con múltiples blancos o que exhiba dos o más actividades farmacológicas en una enfermedad multifactorial³¹.

1.10. Ligandos con actividad serotoninérgica.

1.10.1. Arilpiperazinas de cadena larga.

Diversas familias de compuestos, entre ellas las arilpiperazinas³⁰, han demostrado poseer marcada afinidad por el receptor 5-HT_{1A}. Los estudios realizados con estas familias han permitido identificar y caracterizar algunos parámetros estructurales^{32,33} que se deben considerar para construir ligandos con actividad serotoninérgica específica a nivel de estos receptores. En un contexto general estos son:

- La polaridad y efecto electrodonor del sustituyente, y su posición en el anillo benzénico: Así es como el grupo O-CH₃ en la posición C-2 (*orto*-), es una función que favorece fuertemente la afinidad con el receptor 5-HT_{1A} siendo no obstante desfavorable en la posición *para*-³⁴.
- La presencia de uno o más nitrógenos protonables que permitan formar puentes salinos con el receptor, así en condiciones fisiológicas el nitrógeno básico (alifático) de la piperazina se encuentra parcialmente protonado¹⁸ (pK_a ~ 9-10).

- La longitud de la cadena conectora entre los grupos farmacofóricos (3 o 4 átomos de carbono). Ej: la cadena metilénica en el nitrógeno básico de la arilpiperazina es importante en la gran afinidad por 5-HT_{1A} en flesinoxan e ipsopirona.

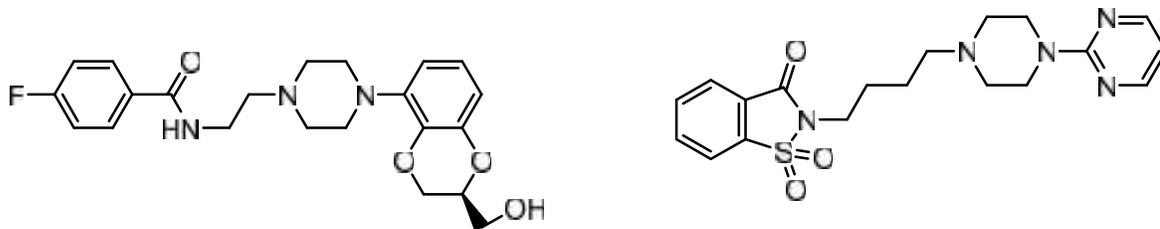


Figura 19: Flesinoxan e ipsapirona, moléculas que poseen cadena de dos y cuatro carbonos respectivamente entre sus núcleos farmacofóricos.

También se debe considerar la conformación de las fenilpiperazinas. Se ha determinado que su estructura bioactiva favorece una conformación donde el par de electrones solitario del N anilínico se halla prácticamente perpendicular al plano del anillo aromático, participando activamente con resonancia en el sistema ¹⁶.

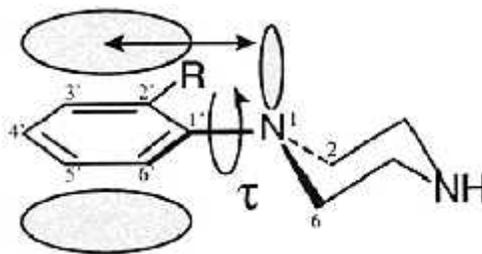


Figura 20: Modelo esquemático de la conjugación del par de electrones libre del nitrógeno con el sistema π -aromático, el que estabiliza la conformación coplanar en fenilpiperazinas¹⁶.

Principales sitios de unión a receptores serotoninérgicos de arilpiperazinas (*docking*):

- Nitrógeno básico protonado forma interacciones salinas con Asp116.
- Anillo aromático: Interacciones π - π con Trp161 y Phe362.

Estas interacciones parecen ser esenciales para su actividad biológica¹⁶.

En general un agonista 5-HT_{1A} debiera portar un grupo hidrofóbico, un grupo positivo ionizable, un aceptor de puentes de hidrogeno y un anillo aromático. Un antagonista 5-HT_{1A} tendría diferencias con lo anterior a nivel de las interacciones hidrofóbicas donde se añadiría un puente de hidrogeno con Tyr390¹⁵.

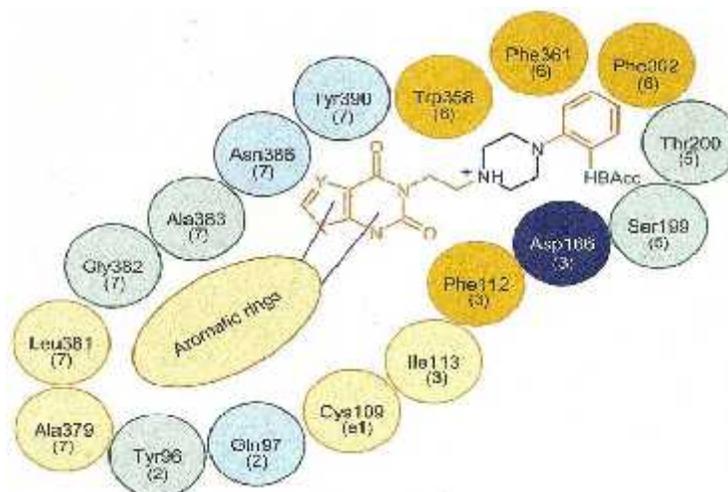


Figura 21: Esquema bidimensional que muestra los principales residuos del receptor 5-HT_{1A} involucrados en la interacción con derivados arilpiperazínicos, sin discriminar su perfil de unión¹⁵.

Las arilpiperazinas también actúan como ligandos dopaminérgicos D₂, ya sea como agonistas *full* o parcial, o bien como antagonistas en el caso de algunos neurolépticos¹⁷. También son afines a los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT₇ serotoninérgicos y 1 adrenérgicos.

1.10.2. Ligandos 1H-indólicos en actividad SERT.

Se ha visto que el núcleo indólico presente en la serotonina es un esqueleto con demostrada afinidad en SERT/5-HT_{1A}^{25,35}, que se encuentra asimismo en numerosos compuestos de diverso origen, exhibiendo una amplia y potente actividad biológica³⁶⁻³⁹.

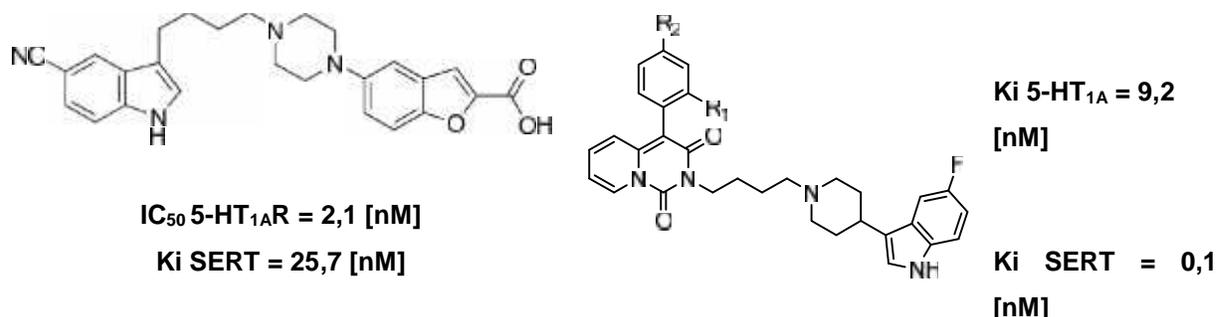


Figura 22. Los compuestos indólicos vilazodona y un derivado 3-(4-piperidinil)-1H-indólico (R₁ = F; R₂= H), con sus respectivas afinidades a 5-HT_{1A} y SERT.

Timms y colaboradores⁴⁰ diseñaron nuevos derivados indólicos como moléculas con actividad SERT / 5-HT_{1D} con el propósito de superar el lento comienzo de acción y actuar como *multitarget*. Los compuestos obtenidos exhibieron muy buena afinidad por el transportador SERT y moderada en los receptores 5-HT_{1D} y 5-HT_{1B} (5-HT_{1D}: Ki = 56nM; 5-HT_{1B}: Ki = 281nM, SERT: IC₅₀ = 0,11nM).

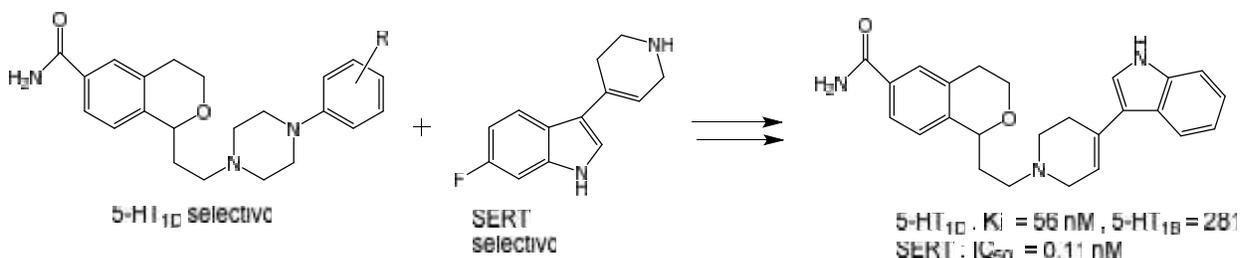


Figura 23. Compuesto obtenido por Timms y cols. con actividad por el receptor 5-HT_{1D} y SERT.

1.11. Importancia del receptor D₂ en el tratamiento antidepresivo.

Los receptores D₂ además de participar como potenciales blancos de depresión, ansiedad y esquizofrenia también son responsables de la eficacia de los antipsicóticos típicos¹⁷. Se ha planteado que sintetizar antagonistas D₂ unidos a ISRS mejoraría los síntomas negativos de la esquizofrenia y disminuiría la depresión sin exacerbar efectos adversos extrapiramidales³¹.

1.12. Fármaco con múltiples blancos farmacológicos: Vortioxetina.

La vortioxetina es una tioarilpiperazina que constituye un ejemplo de un fármaco que actúa de forma multimodal: es el primero dentro de una nueva categoría denominada “estimulador e inhibidor de la serotonina”⁴¹. Sus acciones farmacológicas son:

- Inhibidor de la recaptación de serotonina ($K_i = 1,6 \text{ nM}$)
- Inhibidor de la recaptación de noradrenalina ($K_i = 113,0 \text{ nM}$)
- Agonista parcial del receptor 5-HT_{1A} ($K_i = 15,0 \text{ nM}$)
- Agonista parcial del receptor 5-HT_{1B} ($K_i = 33,0 \text{ nM}$)
- Antagonista del receptor 5-HT_{1D} ($K_i = 54,0 \text{ nM}$)
- Antagonista del receptor 5-HT_{3A} ($K_i = 3,7 \text{ nM}$)
- Antagonista del receptor 5-HT₇ ($K_i = 19,0 \text{ nM}$)⁴²

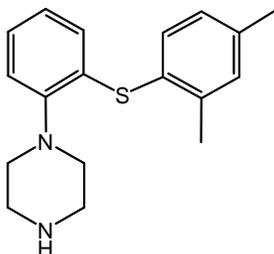


Figura 24: Vortioxetina (LU AA21004).

El 30 de septiembre del 2013 fue aprobada⁴³ para el tratamiento de la depresión mayor bajo el nombre comercial de *Brintellix*® por laboratorios Lundbeck.

1.13. Estudios previos en nuestro laboratorio de trabajo.

Estudios recientes de síntesis y afinidad receptorial llevados a cabo en nuestro laboratorio^{26,34,44} en las moléculas de naturaleza indólica indolilpropil-arilpiperazinas y bis-indolilpropilpiperazinas funcionalizadas (1-6) dieron lugar a afinidades en 5-HT_{1A} y SERT en magnitud nanomolar (K_i / IC₅₀).

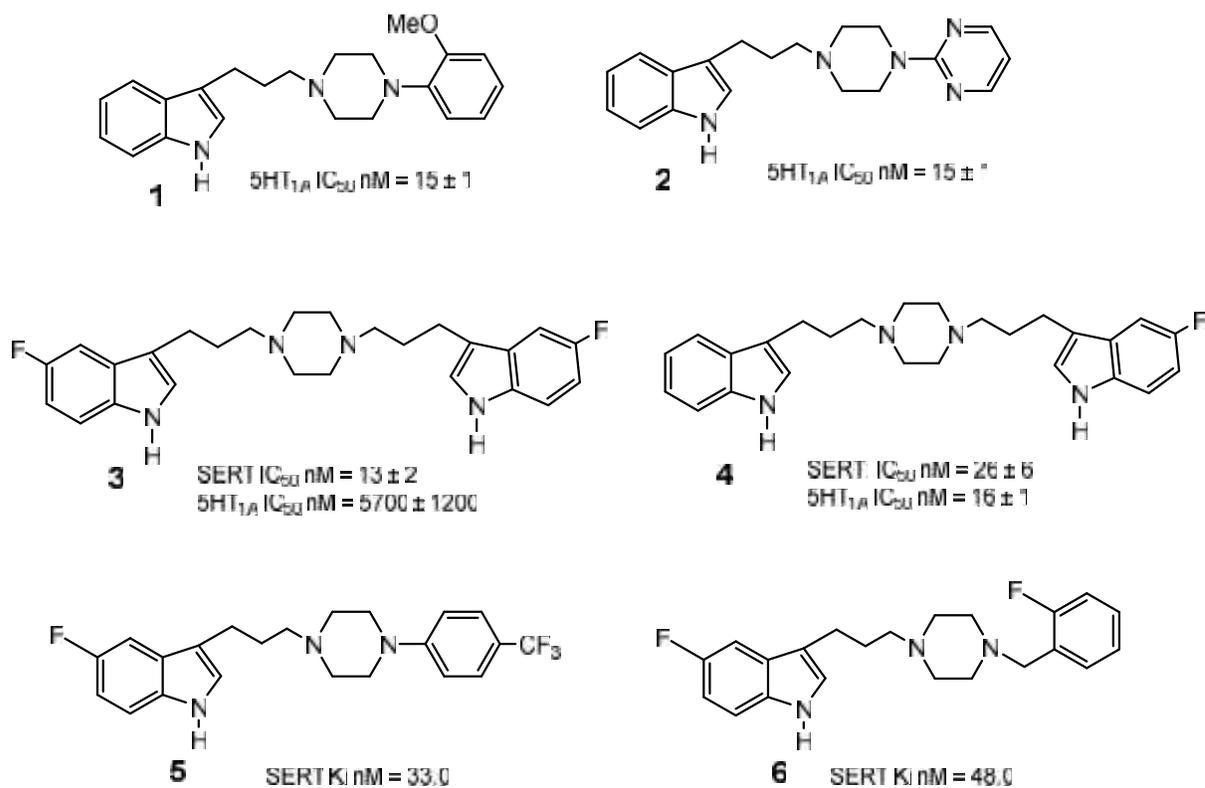


Figura 25: Estructuras arilpiperazinilindólicas (1-6) obtenidas en estudios previos en el laboratorio de mecanismos de reacción.

Asimilando la información obtenida y en conexión con nuestros objetivos, el presente trabajo de tesis se enfoca a la obtención de nuevas estructuras heterocíclicas que porten las agrupaciones farmacofóricas indolilpropil-piperazinas conectadas a la agrupación arilpiperazínica como eventuales ligandos de acción múltireceptorial.

2. HIPÓTESIS

Conforme a nuestro interés: “**Nuevas estructuras heterocíclicas que porten las agrupaciones farmacofóricas indolilpropilpiperazinas y arilpiperazinas actúan como ligandos multireceptoriales**”.

2.1. OBJETIVO GENERAL: Estudio de síntesis de dos familias de 3-(3-{4-[(aril-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1*H*-indoles como ligandos potencialmente afines a SERT y a los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y dopaminérgicos D₂.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

2.2.1. Sintetizar y caracterizar los siguientes arilpiperazinil-acetil-piperazinil-propil-1*H*-indoles.

Familia (I):

3-[3-(4-{[4-(4-nitrofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
3-[3-(4-{[4-(4-fluorofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
3-[3-(4-{[4-(4-metoxifenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
3-[3-(4-{[4-(2-metoxifenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
3-[3-(4-{[4-(4-trifluorometilfenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
3-[3-(4-{[4-(2-pirimidil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
3-[3-(4-{[4-(2-fluorobenzil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
3-[3-(4-{[4-(2-fluorofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
3-[3-(4-{[4-(3-hidroxifenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol

Familia (II):

5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(4-nitrofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(4-fluorofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(4-metoxifenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(2-metoxifenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(4-trifluorometilfenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(2-pirimidil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(2-fluorobenzil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(2-fluorofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol
5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(3-hidroxifenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol.

2.2.2. Caracterización farmacológica de las series propuestas mediante ensayos de unión por competencia con radioligandos para SERT y 5-HT_{1A}.

1.

3. MATERIALES Y EQUIPOS.

3.1. Materiales.

3.1.1. Solventes.

Los solventes utilizados fueron adquiridos a Sigma-Aldrich y Merck en Grado Reactivo Analítico (p.a.) que corresponden a:

- Acetato de etilo 99,8% para cromatografía líquida. Merck.
- n-Hexano 98,0% para cromatografía de gas. Merck.
- Diclorometano 99,5% para análisis. Merck.
- N,N-dimetilacetamida 99,0% para síntesis. Merck.
- Trietilamina 99% para síntesis. Merck.
- Acetonitrilo 99,9% para cromatografía líquida. Merck.
- Tetrahidrofurano 99,5% para análisis. Merck.
- Éter etílico 99,7% para análisis. Merck.
- Metanol 99,8% para análisis. Merck.
- Etanol absoluto 99,9% para análisis. Merck.
- Alcohol isopropílico 99,7% para análisis. Merck.
- Acetona 99,8% para cromatografía líquida. Merck.

De grado técnico, purificados por destilación y posterior secado con sulfato de sodio anhidro para su uso en cromatografía en capa fina y para cromatografía en columnas se utilizó acetato de etilo, n-hexano y diclorometano.

3.1.2. Reactivos.

- Clorhidrato de fenilhidrazina 98% para análisis. Merck.
- Clorhidrato de 4-flúor-fenilhidrazina 97% para análisis. Merck.
- 3,4-Dihidro-2*H*-pirano 98% para síntesis. Merck.
- H₂SO₄ 95-97% para análisis, Merck.
- Cloruro de *p*-toluensulfonilo 98% para síntesis. Merck.
- *ter*-Butil piperazina-1-carboxilato 97%. Sigma-Aldrich.
- 2-Dimetilamino piridina 99% Sigma-Aldrich.
- Carbonato de potasio 99,4% para análisis. BiosLab Chile.
- Ácido trifluoroacético >99% para síntesis. Merck.
- Cloruro de cloroacetilo para síntesis. Merck.

- 1-(4-Nitrofenil)-piperazina 97%. Sigma-Aldrich.
- 1-(4-Fluorofenil) piperazina 98% Sigma-Aldrich.
- Diclorhidrato de 1-(4-metoxifenil) piperazina 90%, grado técnico. Sigma-Aldrich.
- 1-(2-Metoxifenil) piperazina 98%. Sigma-Aldrich
- 1-(4-Trifluorometilfenil) piperazina 98%. Sigma-Aldrich.
- Diclorhidrato de 1-(2-pirimidil) piperazina 98%. Sigma-Aldrich.
- 1-(2-Fluorobenzil) piperazina 96%. Sigma-Aldrich.
- 1-(2-Fluorofenil) piperazina 97%. Sigma-Aldrich.
- 1-(3-Hidroxifenil) piperazina 97%. Sigma-Aldrich.

3.2. Equipos.

Para la etapa de purificación se utilizó sílica gel 60 (0,063-0,200 mm) para columna cromatográfica y placas de aluminio CCM sílica gel 60 F₂₅₄ para análisis cromatográfico.

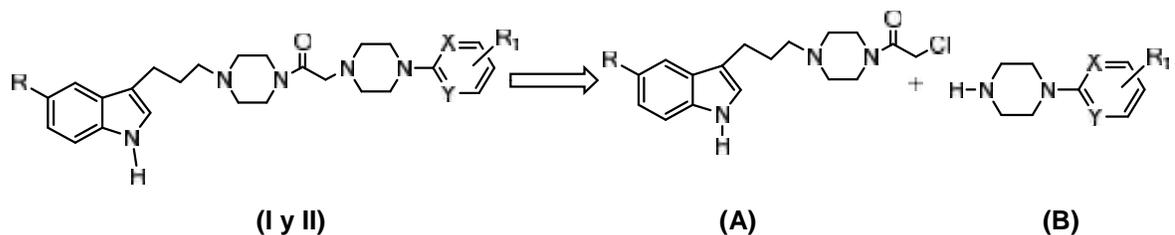
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (¹H-RMN y ¹³C-RMN) se realizaron en un espectrómetro Bruker modelo Advance DRX-300, utilizando dimetil sulfóxido (DMSO-*d*₆) al 99,9% o cloroformo deuterado (CDCl₃) al 99,8%. Los desplazamientos químicos fueron expresados en ppm () y las constantes de acoplamiento J en Hertz (Hz). El estándar interno utilizado para todos los espectros fue el tetrametilsilano (TMS).

La determinación de los puntos de fusión se realizó en una placa calefactora Reichert 2102. Los datos obtenidos se expresan en °C.

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).

4. RESULTADOS

A modo de inicio se expone el diseño retrosintético que se utilizó como punto de partida para racionalizar la obtención de los compuestos propuestos.



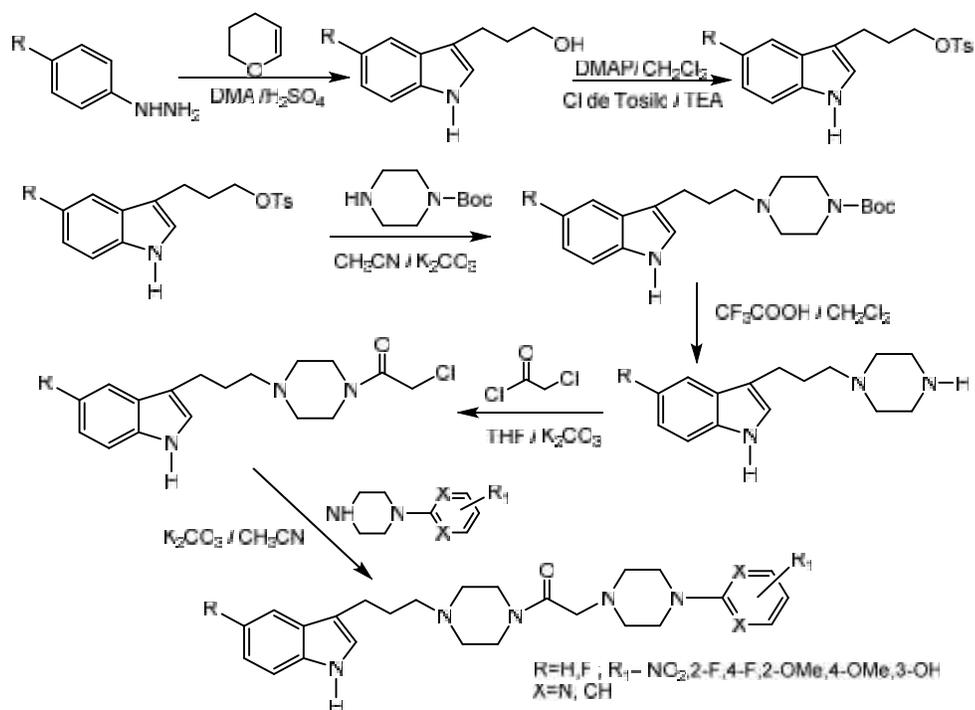
Familia (I): $R = H$; $X, Y = C, N$; $R_1 = CF_3, F, NO_2, OMe, OH$.

Familia (II) $R = F$; $X, Y = C, N$; $R_1 = CF_3, F, NO_2, OMe, OH$.

Esquema 1: Retrosíntesis que ilustra los productos intermediarios esperados.

Básicamente, los esqueletos de arilpiperazinil-acetilpiperazinil-propilindoles **(I y II)** se desconectan en la agrupación de cloroacetil-piperazinilpropilindol **(A)** como componente electrofílico y sus correspondientes arilpiperazinil derivados **(B)** obtenidos como sustratos comerciales que se utilizarán como conectores nucleofílicos.

Esquema Sintético: El siguiente esquema representa la secuencia de reacciones para la obtención de los derivados propuestos conforme al esquema retrosintético anterior. La ruta planteada consiste de 6 pasos sintéticos que iremos comentándolos a continuación en sus aspectos experimentales.



Esquema 2: Ruta sintética a partir del compuesto inicial.

4.1. Obtención de 3-(3-Hidroxipropil)-1H-indoles (2a-2b)

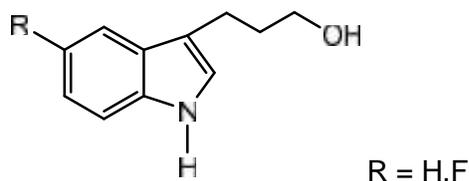
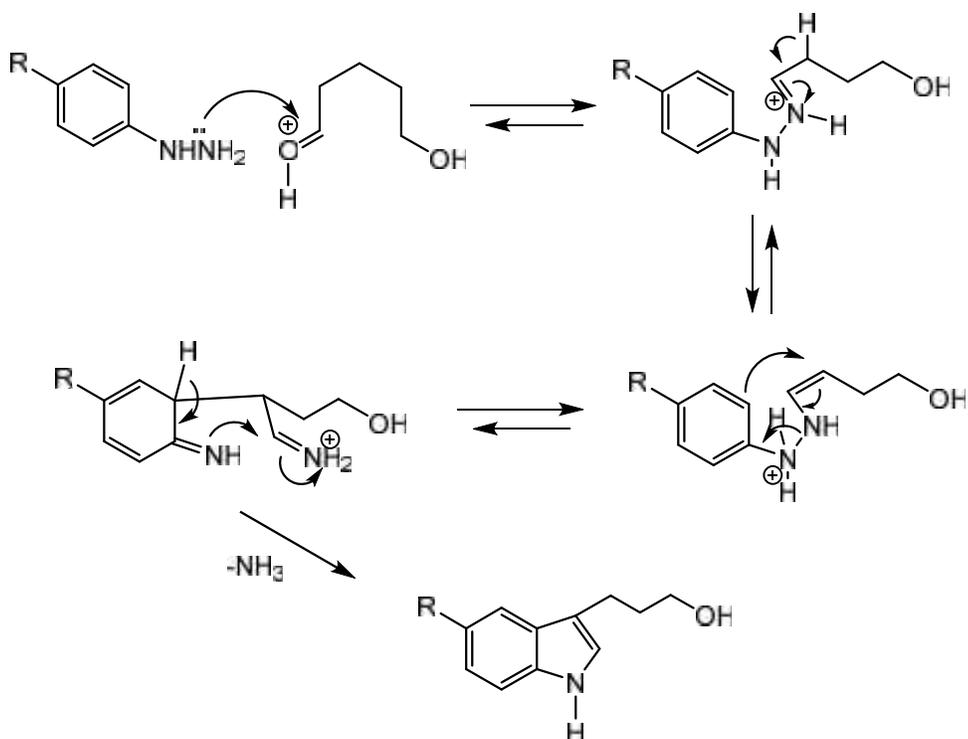


Figura 26: Intermediario inicial obtenido a partir de fenilhidrazina.

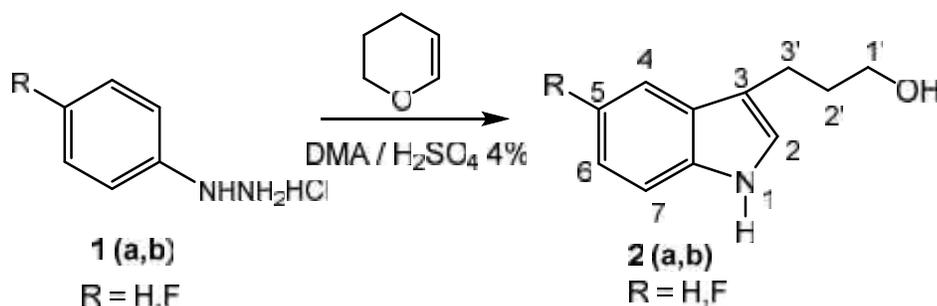
A continuación se expone la secuencia sintética y su mecanismo de reacción para la obtención del derivado indólico **2a** ($R=H$). La síntesis se inicia por condensación de Fischer entre fenilhidrazina y 3,4-dihidropirano en medio ácido para generar en un solo paso el 3-(3-hidroxipropil)-1*H*-indol **2a**, siendo un líquido de aspecto viscoso.

El mecanismo general de la reacción tomaría lugar a través del siguiente esquema:



Esquema 3: Mecanismo de la condensación de fenilhidrazina y 3,4-dihidropirano.

Este compuesto, una vez purificado por cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt), exhibió los siguientes valores espectroscópicos para su caracterización: En IR se aprecian bandas a ν : 3417 cm^{-1} (tensión N-H) y una banda ancha a ν : 3329 cm^{-1} (tensión O-H). En $^1\text{H-RMN}$ se observaron tres tripletes a δ : 2,01 ppm, 2,87 y 3,72 ppm asignables a los hidrógenos presentes en la cadena alifática conectada por C-3 con el núcleo del indol. Estas señales corresponden a los acoplamientos de los hidrógenos 2'-H, 3'-H y 1'-H de la cadena metilénica respectivamente.



Esquema 4: Formación de 3-(3-Hidroxipropil)-1H-indol.

Por su parte el núcleo indólico exhibió señales a δ : 6,93 ppm (como singulete para el protón de 2-H), δ : 7,14 ppm (como triplete para 6-H), un triplete de doblete a δ : 7,22 ppm para

5-H, una señal a : 7,34 ppm (como doblete para 7-H), un doblete en : 7,64 ppm para 4-H y una señal ancha en : 8,17 ppm asignable al protón N-H.

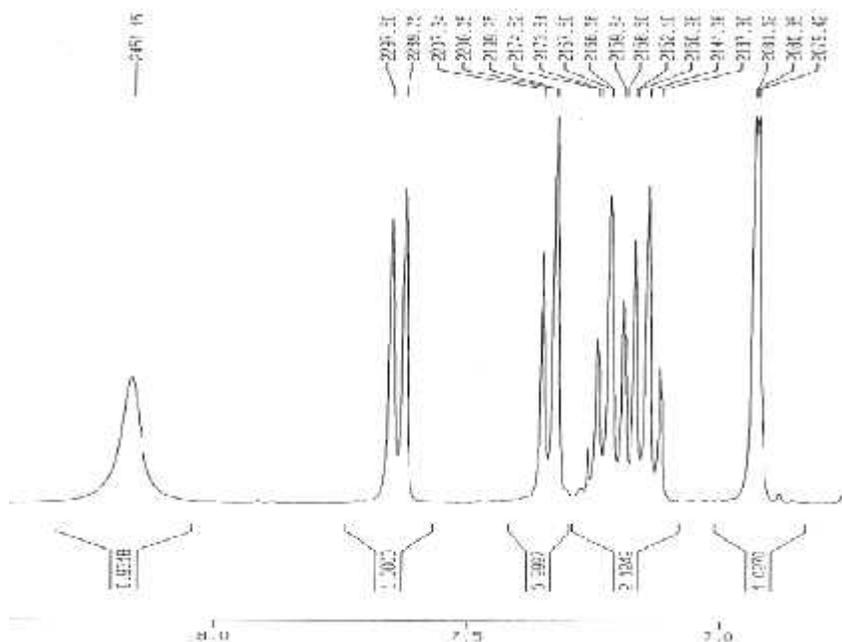
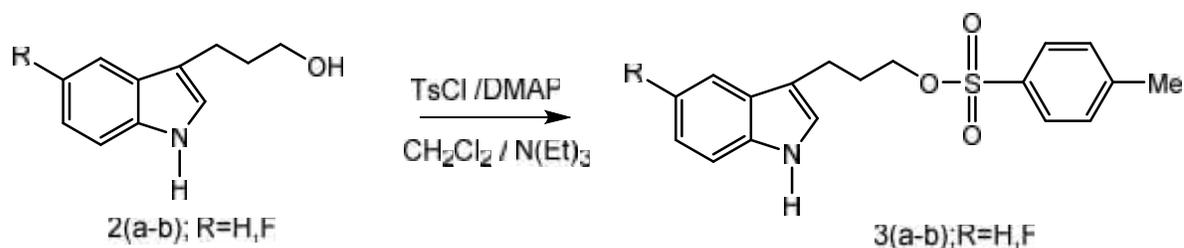


Figura 27: Espectro ^1H -RMN en CDCl_3 de protones aromáticos de **2a**, medidos en ppm.

El derivado 5-fluoro-3-(1-hidroxipropil)-1*H*-indol **2b** se obtuvo utilizando el mismo procedimiento sintético anterior, a diferencia del sustrato fenilhidrazínico utilizado (C-5 fluorado). Este derivado exhibió señales en ^1H -RMN a : 1,92, 2,76 y 3,68 ppm para la cadena metilénica de 2'-H, 3'-H y 1'-H respectivamente. En relación a las señales aromáticas se apreciaron absorciones a : 6,90 ppm como triplete de doblete (asignable a 6-H), una señal a : 6,96 ppm (doblete asignable a 2-H), a : 7,20 ppm (doblete 4-H) y una señal a : 7,22 ppm (doblete 7-H) que dan cuenta del patrón de señales del núcleo indólico. El protón N-H se detectó como un singulete ancho a : 8,3 ppm. En espectroscopía de ^{13}C -RMN se observaron todas las señales para los carbonos de este derivado, resaltando una señal doblete a : 157,6 ppm con $^1J_{\text{C-F}} = 234$ Hz.

4.2. Síntesis de derivados *p*-toluensulfonil propilindólicos (**3a-b**)

La siguiente reacción correspondió a la obtención de los derivados tosilados. La reacción tomó lugar por reacción de **2a** y **2b** con cloruro de *p*-toluensulfonilo (tosilo) en CH_2Cl_2 en presencia de $\text{N}(\text{Et})_3$ y DMAP. Se obtuvieron los derivados **3a** y **3b**, que fueron purificados por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando como fase móvil hexano-AcOEt (2:1) con rendimientos de 70% para ambos derivados tosilados.



Esquema 5: Reacción entre 2(a,b) y cloruro de tosilo en medio básico.

Estos compuestos fueron caracterizados espectroscópicamente, observándose como se esperaba en IR la desaparición de la señal de la banda ancha a ν : 3329 cm^{-1} , característica de la tensión O-H de alcoholes primarios. Se aprecia además la banda de absorción del grupo N-H a ν : 3386 y 3391 cm^{-1} en compañía de la banda de absorción particular de la agrupación de sulfonato a ν : 1356 cm^{-1} .

Sus espectros de $^1\text{H-RMN}$ dan cuenta de las señales de absorción siguientes: para el compuesto **3a**: : 2,05, 2,82 y 4,09 ppm, asignables a los metilenos correspondientes a la cadena propílica indólica, en compañía de un singulete a : 2.44 ppm para el metilo de carácter aromático del tosilo. Por su parte los núcleos indólicos de ambos productos exhibieron señales en el rango : 6,92-7,77 ppm como un conjunto de dobletes y tripletes (**3a**) y como una serie de dobletes y multipletes a : 6,94-7,81 ppm para el derivado fluorado **3b**.

En $^{13}\text{C-RMN}$ se aprecian la señales totales esperadas, destacándose el acoplamiento directo C-F del compuesto **3b** como doblete a : 158 ppm con $^1J_{\text{C-F}} = 234$ Hz.

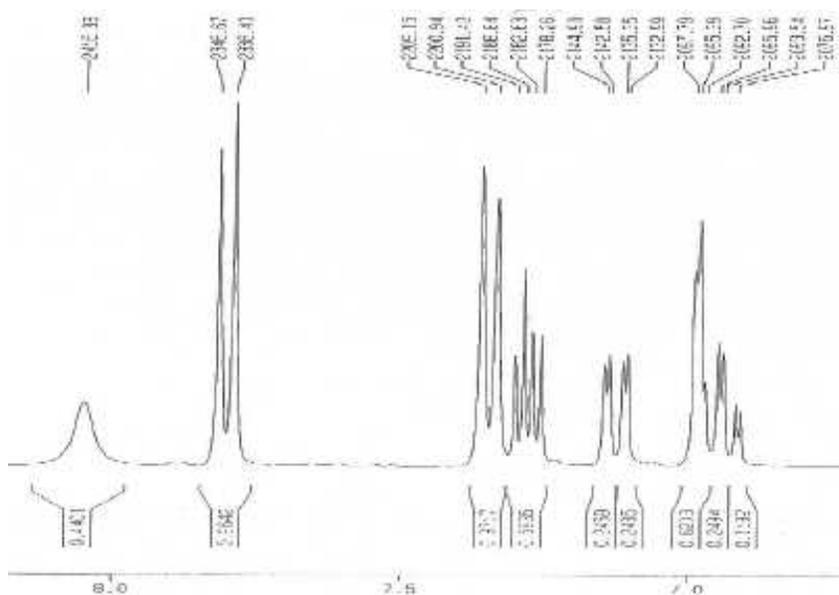
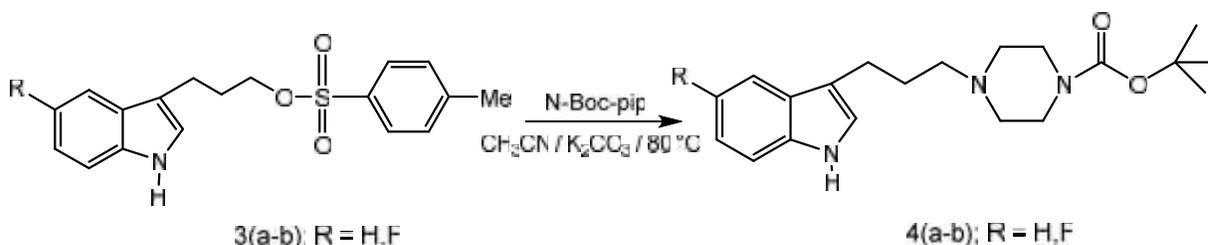


Figura 28: Espectro $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 de protones aromáticos de **3b**, medidos en ppm.

4.3. Reacción de desplazamiento nucleofílico del grupo tosilo en 3(a,b) con N-Boc-piperazina (4a,b)

El paso siguiente correspondió al tratamiento de los derivados tosilados **3(a,b)** con *N*-terbutoxi-carbonil (*N*-Boc) piperazina en acetonitrilo anhidro en presencia de base y temperatura.



Esquema 6: Sustitución nucleofílica de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ con N-Boc piperazina.

La reacción cursa con rendimientos de 89% y 91% para los derivados **4(a,b)** respectivamente. El derivado de *N*-Boc **4a** exhibió las siguientes bandas aromáticas: un patrón de acoplamiento de dos tripletes de doblete a : 6,95 y 7,05 ppm para los hidrógenos 6-H y 5-H, un doblete fino a : 7,1 ppm para 2-H, y dos dobletes para los hidrógenos 4-H y 7-H a : 7,32 y 7,49 ppm. Por su parte el derivado C-5 fluorado (**4b**), exhibió el patrón de señales $^1\text{H-RMN}$ esperadas para el anillo indólico fluoro sustituido consistentes en: una señal doblete de triplete a : 6.89 ppm para el protón de C-6, un doblete de doblete a : 7,25 ppm para 4-H y otro doblete de doblete a : 7,32 ppm para el protón de 7-H; por su parte el protón de 2-H aparece como un doblete fino a : 7,19 ppm.

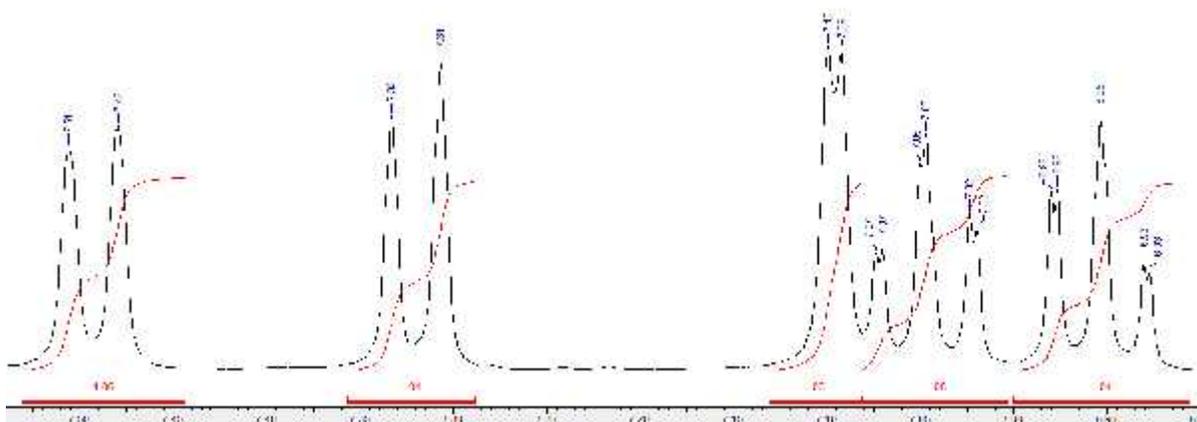


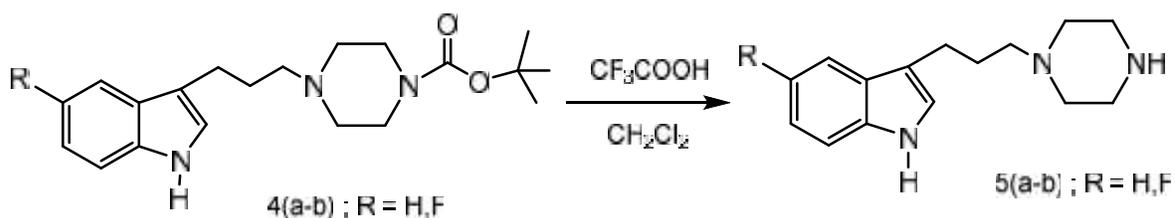
Figura 29: Espectro $^1\text{H-RMN}$ de protones aromáticos en DMSO de **4a, medidos en ppm.**

En $^{13}\text{C-RMN}$ se aprecia en **4a** una señal a : 154.3 ppm para la función carbamato además del patrón de 8 señales aromáticas asignables al anillo indólico. A campo alto de **4b**

se observa el típico sistema de seis acoplamientos C-F como dobletes, siendo el más destacable un doblete a δ : 157.0 ppm con $^1J_{C-F} = 230$ Hz para el acoplamiento de un enlace de distancia.

4.4. Reacción de hidrólisis de 3-(3-(4-N-Boc)piperazinil)propil-1H-indoles. Obtención de 3-(3-(1-piperazinil)propil)-1H-indoles 5(a,b).

Por tratamiento de **4(a,b)** con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente se obtuvieron los respectivos productos de hidrólisis 3-(3-(1-piperazinil)propil)-1H-indoles **5(a,b)** en rendimientos cuantitativos.



Esquema 7: Hidrólisis de 4(a,b) con ácido trifluoroacético.

Este método corresponde al más utilizado para hidrolizar grupos *N*-Boc a su correspondiente amina, no obstante también se describe HCl / EtOH/ THF como medio alternativo⁴⁶. Estos compuestos serían posteriormente purificados por cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla eluyente CH₂Cl₂ / MeOH / N(Et)₃ 18:3:1, no obstante, en esta oportunidad se utilizó el crudo para la obtención de los derivados siguientes.

El derivado **5a** (R=H) exhibió el siguiente patrón de bandas en ¹H-RMN: en la zona de campo alto se aprecia un quintuplete a δ : 1,79 ppm asignable al grupo metileno de la cadena propílica de C-2', un triplete a δ : 2,36 asignable al un grupo -CH₂- vecino al N piperazínico, un multiplete a δ : 2,47 ppm integrable para 4 protones asignable a dos grupos metilénicos del anillo piperazínico, y un triplete a δ : 2,76 ppm asignable al grupo -CH₂- vecino al indol. A δ : 2,97 ppm se encuentran ambos metilenos vecinos a la piperazina libre.

Para el compuesto **5a** se aprecia en la zona aromática el esperado sistema de dos dobles dobletes a δ : 7,50 ppm y δ : 7,34 ppm para los hidrógenos 7-H y 4-H y dos tripletes de dobletes a δ : 6,96 ppm y δ : 7,06 ppm asignables a los hidrógenos de 6-H y 5-H. El protón indólico de 2-H aparece como una señal de doblete a δ : 7,11 ppm. Su derivado fluorado **5b** es muy similar en la zona alifática, presentándose cambios solo en la parte aromática, donde los protones aparecen a δ : 6,87-7,49 ppm y el N-H a δ : 11,2 ppm. Por su parte en ¹³C-RMN se observó el desdoblamiento típico de los acoplamientos C-F, detectándose un doblete a δ : 157 ppm con $^1J_{C-F} = 231$ Hz, en adición a las demás señales esperadas.

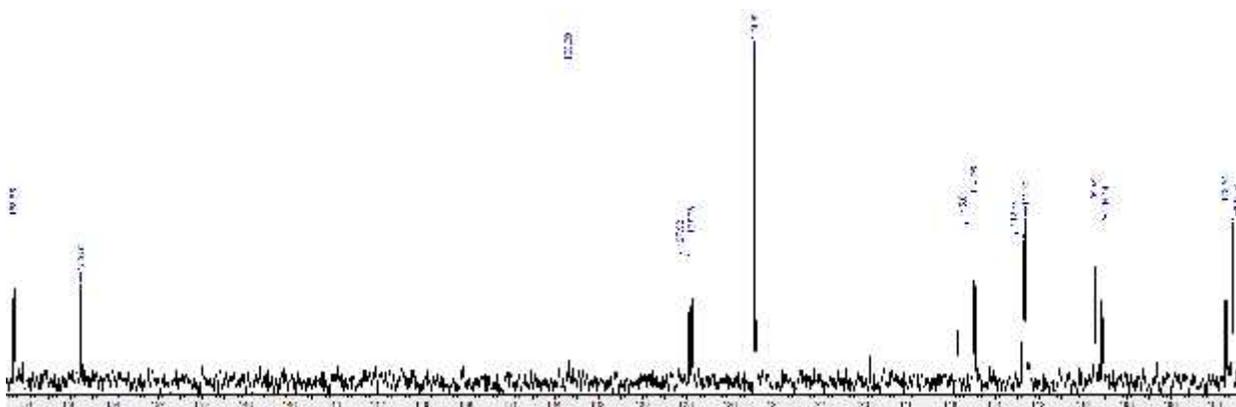
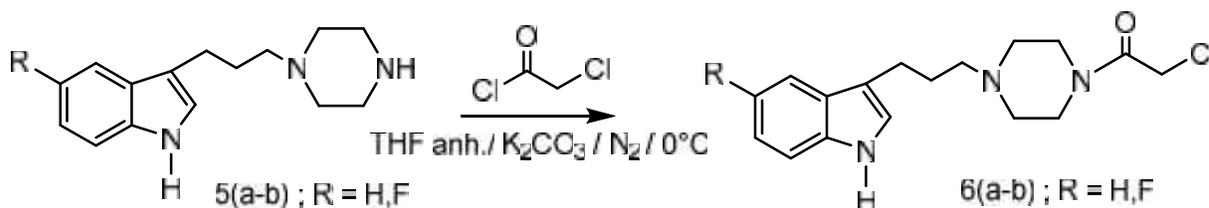


Figura 30: Espectro ^{13}C -RMN de carbonos aromáticos en DMSO de 5b, medidos en ppm.

4.5. Síntesis de 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1H-indoles. 6(a,b)

Estos compuestos se sintetizaron por tratamiento de los piperazinil propilindoles **5(a,b)** con cloruro de cloroacetilo en tetrahidrofurano anhidro por 3 horas.



Esquema 8: Anclaje de cloruro de cloroacetilo en 5(a,b).

Los compuestos obtenidos **6(a,b)** resultaron ser sólidos café pálido. El derivado **6a** exhibió un IR de ν : 3397 cm^{-1} al igual que su derivado fluorado **6b** para el grupo N-H del indol. En ^1H -RMN se destacan los singuletes en δ : 4,39 y 4,44 ppm asignables al grupo metileno vecino al cloro de **6a** y **6b** respectivamente. Los metilenos piperazínicos exhiben dos señales como singuletes anchos a δ : 2,71 y 3,56 ppm para **6a**, el fluoro derivado **6b** exhibe multipletes a δ : 3,02 y 3,65 ppm. El espectro ^{13}C -RMN exhibe para **6a** la típica señal a δ : 165,1 ppm para el carbonilo amídico, y δ : 165,23 ppm para su fluoro derivado **6b**, en compañía de las 8 bandas para el sistema aromático. El grupo metileno vecino al cloro se aprecia como singulete a δ : 42,3 ppm en **6a** y δ : 42,3 ppm para **6b**.

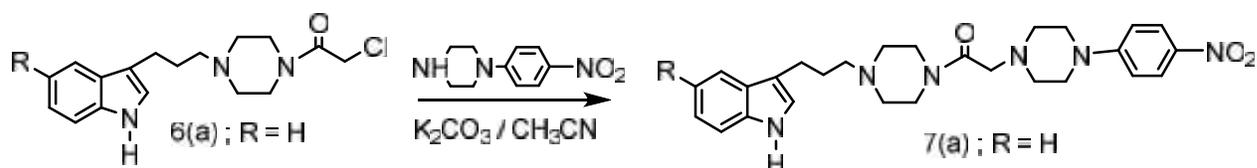
4.6. Reacciones de desplazamiento nucleofílico: Síntesis de Familia I: 3-(3-{4-[(4-aril-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1H-indoles. 7(a-i)

A continuación se describirá la obtención de las familias de productos finales **7(a-i)** y **8(a-i)** por reacción del intermediario **6(a,b)** con una serie de arilpiperazinas comerciales

funcionalizadas bajo un mecanismo probablemente de tipo SN₂, dada las características del sustrato.

4.6.1. 3-(3-{4-[(4-NITROFENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL}PROPIL)-1H-INDOL (7a).

Por reacción de **6a** con 4-nitrofenilpiperazina en medio básico a reflujo por 18 horas se obtuvo el compuesto **7a**.



Esquema 9: Obtención de producto final 7a.

El sólido obtenido de aspecto fuertemente amarillo presenta una banda al IR a ν : 3320 cm⁻¹ asignable a la tensión N-H secundaria, propia del N-H indólico. Además se apreció una fuerte banda a 1655 cm⁻¹ asignable al carbonilo amídico acompañada de las bandas de absorción asimétricas y simétricas de tensión del grupo nitro a ν : 1599 cm⁻¹ y 1321 cm⁻¹. Su espectro ¹H-RMN exhibió una señal de doblete a campo bajo a δ : 8,05 ppm y un segundo doblete inserto en un multiplete a δ : 7,04 ppm para los hidrógenos de 3-H - 5-H y 2-H - 6-H del grupo nitrofenilo, respectivamente.

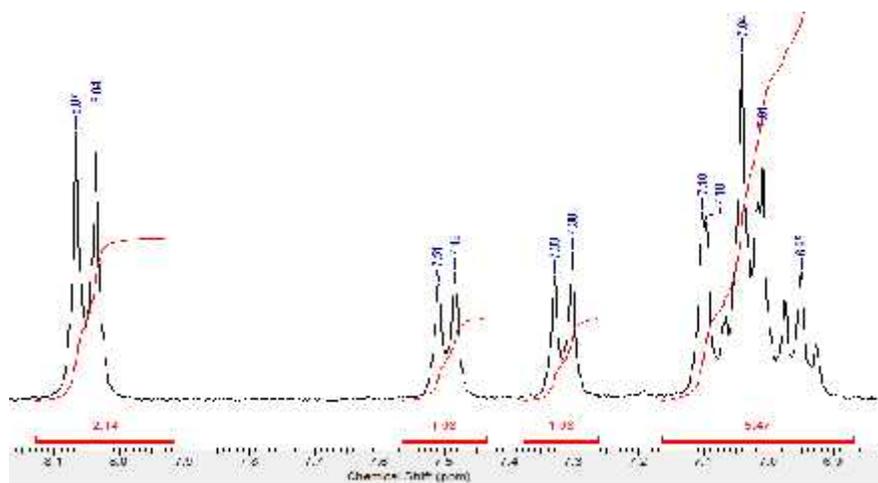


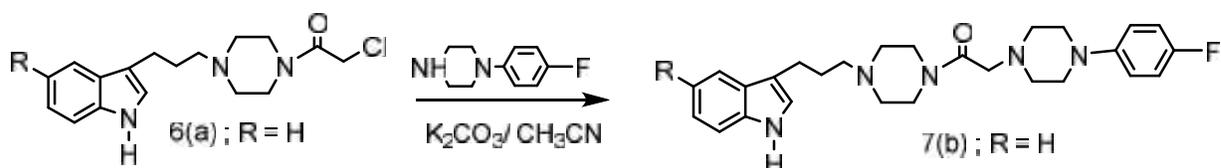
Figura 31: Espectro ¹H-RMN de protones aromáticos de 7a en DMSO, medidos en ppm.

El patrón de absorción de los hidrógenos indólicos se presentó como dos dobletes a δ : 7,50 ppm y δ : 7,32 ppm asignables a los hidrógenos de 7-H y 4-H del anillo bencénico, acompañado de dos pseudos-tripletes a δ : 6,96 ppm y δ : 7,04 ppm para 6-H y 5-H respectivamente y un doblete fino δ : 7,10 ppm para 2-H. Su ¹³C-RMN nos muestra una señal

a : 167,6 ppm para la señal del carbono amídico y dos señales intensas a : 126,1 y 113,1 ppm para los C-H del anillo de 4-nitrofenilo.

4.6.2. 3-(3-{4-[(4-FLUOROFENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL} PROPIL)-1H-INDOL (7b).

El compuesto **7b** se obtuvo por reacción de **6a** con 4-fluorofenil piperazina comercial en medio básico a reflujo por 18 horas.



Esquema 10: Obtención de producto final 7b.

En las figuras siguientes se presentan los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del producto obtenido. La zona aromática del espectro de protones resulta ser compleja, detectándose claramente las absorciones correspondientes a los hidrógenos indólicos 4-H y 7-H a : 7,50 ppm y 7,33 ppm y la absorción del protón 2-H indólico a : 7,10 ppm como doblete fino. El resto de las señales aromáticas se presentan como un multiplete que integra para 6 hidrógenos y que incluye a las señales indólicas de los hidrógenos 5-H y 6-H junto a las señales aromáticas de los hidrógenos del sistema de 4-fluorofenilpiperazina.

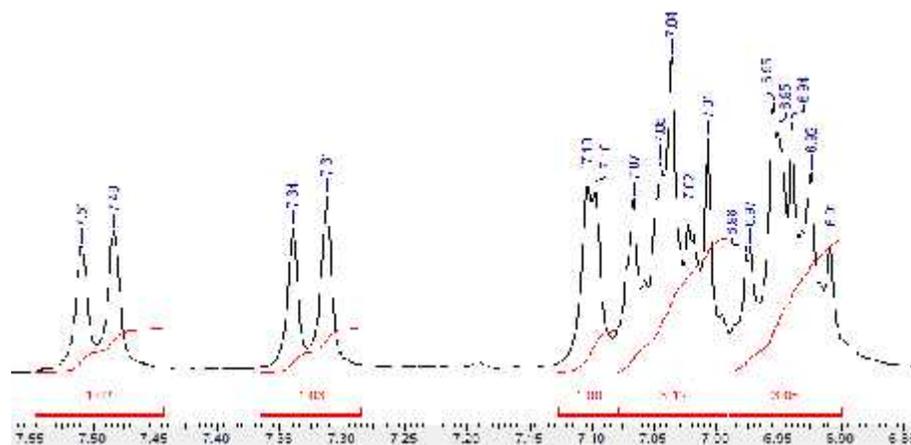


Figura 32: Espectro ^1H -RMN de protones aromáticos de 7b, medidos en ppm.

La siguiente figura muestra el espectro de ^{13}C -RMN del producto final en relación a su zona de absorción aromática. Se aprecia el carbono amídico a : 167,7 ppm y la secuencia de dobletes para las absorciones C-F a : 156,5 ppm con un $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 235$ Hz, un doblete fino a : 148,4 ppm con un $^4\text{J}_{\text{C-F}} = 2,3$ Hz; un doblete a : 117,6 ppm con $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 7,5$ Hz y otra señal doblete a : 115,7 ppm $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 21$ Hz, de campo bajo a campo alto.

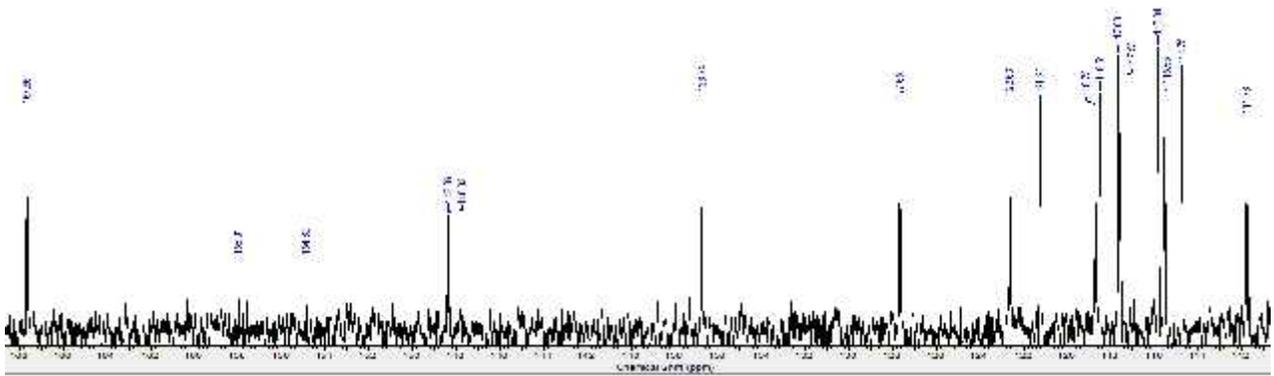
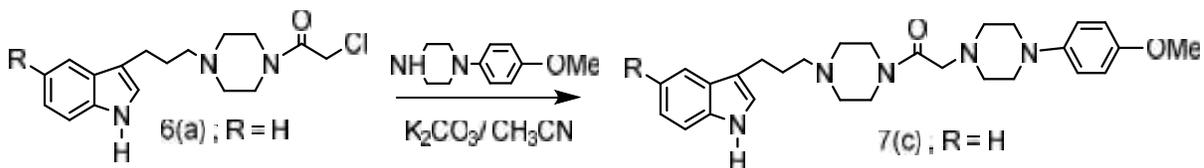


Figura 33: Espectro ^{13}C -RMN de carbonos aromáticos de **7b**, medidos en ppm.

4.6.3. 3-(3-{4-[(4-METOXIFENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL} PROPIL)-1H-INDOL (**7c**).

De forma análoga, el compuesto **7c** se obtuvo por reacción del derivado piperazínico indólico **6a** con diclorhidrato de 4-metoxifenil piperazina en medio básico.



Esquema 11: Obtención de producto final **7c**.

El compuesto obtenido resultó ser un sólido de color crema y exhibió las siguientes características espectroscópicas: en IR se observó una señal mediana a ν : 3280 cm^{-1} para el (N-H), una señal intensa a 1645 cm^{-1} asignable al carbono amídico y otra señal intensa a ν : 1250 cm^{-1} para la función éter.

En el espectro ^1H -RMN se destacan las siguientes absorciones: un singlete para N-H a δ : 10,8 ppm, un doblete a δ : 7,50 ppm y otro a δ : 7,33 ppm para los hidrógenos de C-7 y C-4 respectivamente, un singlete ancho para 2-H a δ : 7,1 ppm y dos tripletes para 5-H y 6-H a δ : 7,05 y δ : 6,95 ppm. Finalmente se destaca un doblete AB a δ : 6,88 ppm y δ : 6,81 ppm para los hidrógenos del sistema de 4-metoxipiperazina. Por su parte el espectro de ^{13}C -RMN exhibió las 13 señales aromáticas esperadas para los carbonos aromáticos de **7c** en compañía de la señal del carbono amídico.

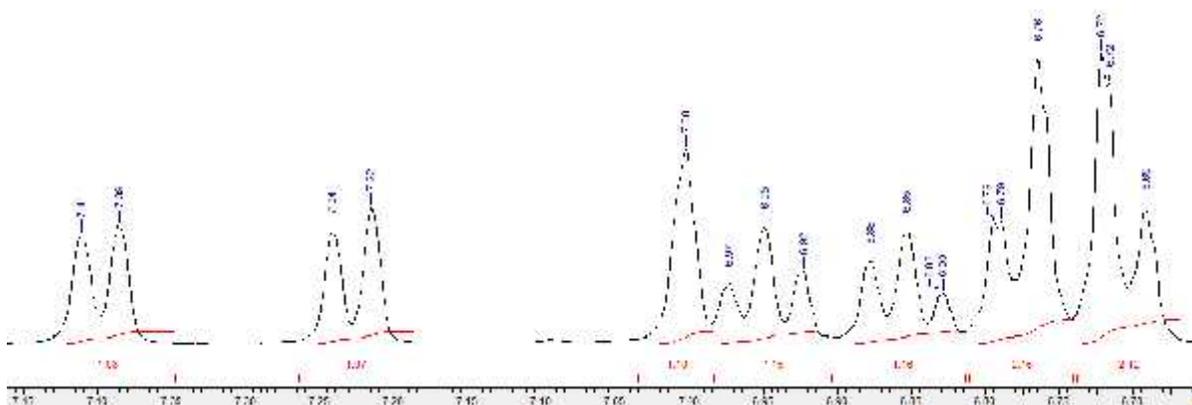
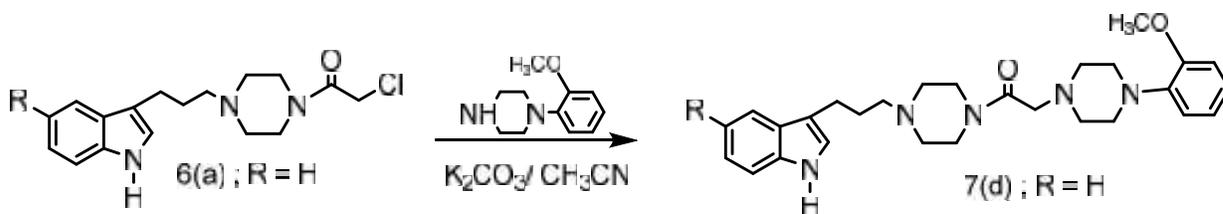


Figura 34: Espectro $^1\text{H-RMN}$ de protones aromáticos de **7c**, medidos en ppm.

Al comparar los desplazamientos químicos de los compuestos **7a** y **7c** se observó una notoria diferencia en los valores observados para sistema AB del anillo de fenilo 1,4-disustituído: (δ : 8,06 ppm y δ : 7,03 ppm R= 4- NO_2) y (δ : 6,88 ppm y δ : 6,81 ppm R= 4-OMe). Esto se debe principalmente al efecto electrónico inverso (resonante-aceptor) del grupo nitro versus el grupo metoxilo (resonante-donor).

4.6.4. 3-(3-{4-[(2-METOXIFENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL} PROPIL)-1H-INDOL (**7d**).

Este compuesto se obtuvo por reacción entre el arilo comercial 2-metoxifenil piperazina y el intermediario cloroacetilpiperazinil propilindol **6a**, bajo las mismas condiciones que las demás sustituciones.



Esquema 12: Obtención de producto final **7d**.

Este derivado exhibe un grupo metoxilo donador en C-2 del anillo de fenilo, además del efecto de la piperazina fuertemente donadora, lo que conduce a que los hidrógenos presentes reciban un efecto apantallante de electrones, absorbiendo a campo más alto y con un desplazamiento químico similar. Su espectro aromático en $^{13}\text{C-RMN}$ muestra las 15 señales que incluyen el carbono amídico a δ : 167,2 ppm.

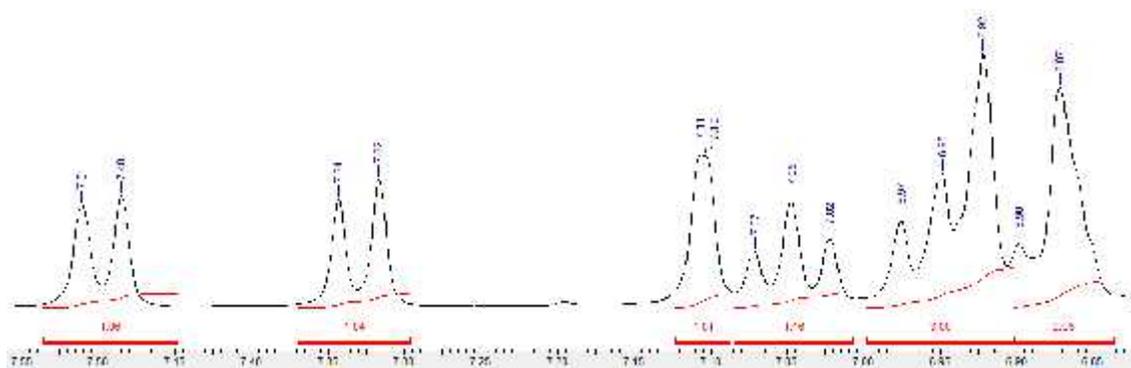
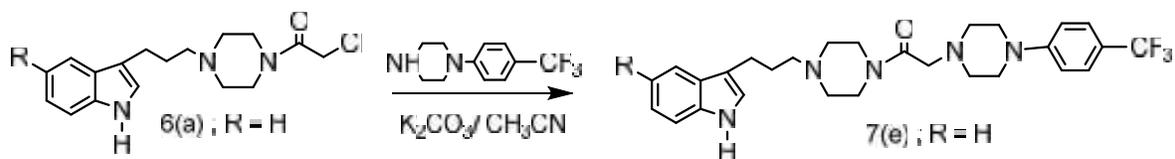


Figura 35: Espectro ^1H -RMN de protones aromáticos de 7d, medidos en ppm.

Es sabido que las arilpiperazinas con un sustituyente metoxilo en C-2 exhiben elevadas afinidades en el receptor 5-HT_{1A} , describiéndosele interacciones con su residuo aminoacídico de Ser^{5.42}, siendo así el grupo *o*-metoxi un aceptor de puente de hidrógeno²³.

4.6.5. 3-(3-{4-[(4-TRIFLUOROMETIL-FENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL-PROPIl}-1H-INDOL (7e).



Esquema 13: Obtención de producto final 7e.

El compuesto **7e** porta un sustituyente altamente atractor (CF_3) conectado en C-4 al sistema de arilpiperazina. En tal sentido su espectro deberá exhibir un sistema de doblete muy diferenciado en desplazamiento químico para esos hidrógenos, hecho que se comprueba al constatar una señal doblete a δ : 7,49 ppm para los hidrógenos del anillo de fenilo 3-H y 5-H (*orto*- al grupo CF_3) junto con el protón 7-H del anillo de indol, en adición a un multiplete a δ : 7,04 ppm asignable a los hidrógenos 2-H y 6-H (*orto*- al N-piperazínico) junto al protón indólico (5-H).

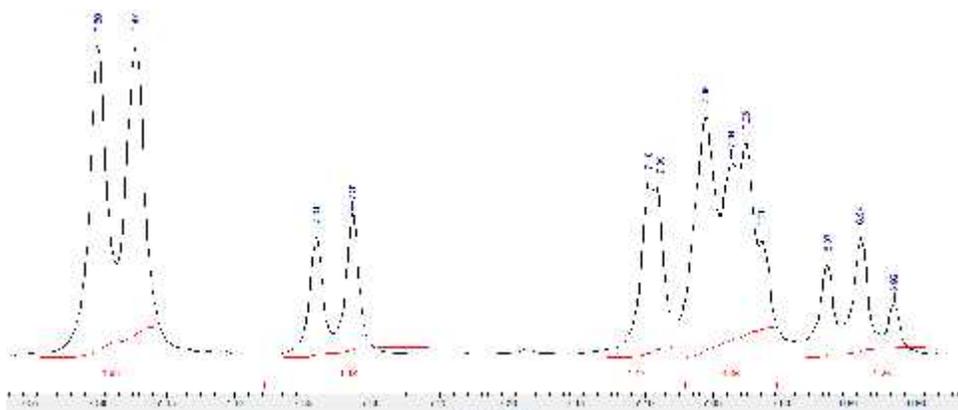


Figura 36: Espectro ^1H -RMN de protones aromáticos de 7e, medidos en ppm.

Su espectro IR exhibe una señal mediana a 3407 cm^{-1} para N-H, una banda intensa a 1664 cm^{-1} para el carbonilo amídico, una banda intensa a 1612 cm^{-1} para C=C y otra banda intensa a 1330 cm^{-1} para el grupo CF_3 . En ^{13}C -RMN (DMSO) se destacan las 12 señales esperadas para los carbonos aromáticos en compañía de una señal a 121,9 ppm asignable al grupo CF_3 además de las 8 señales para el resto de los carbonos alifáticos.

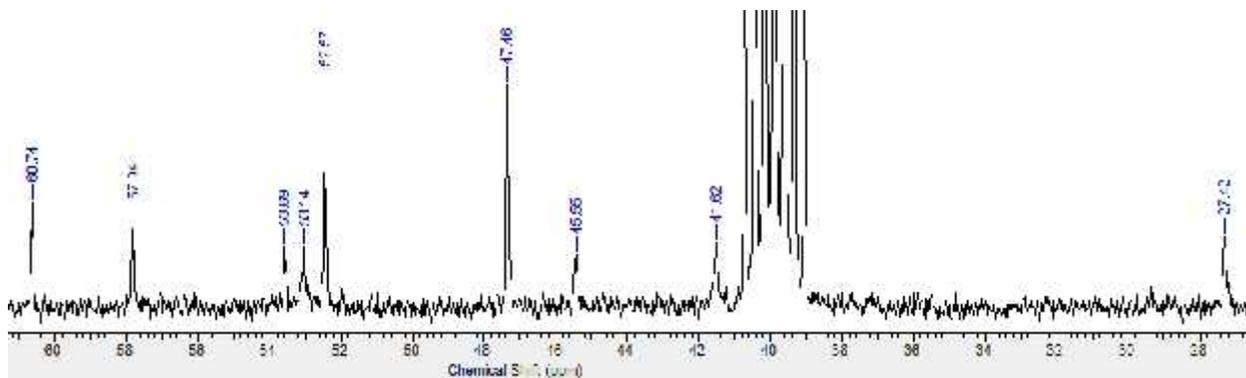
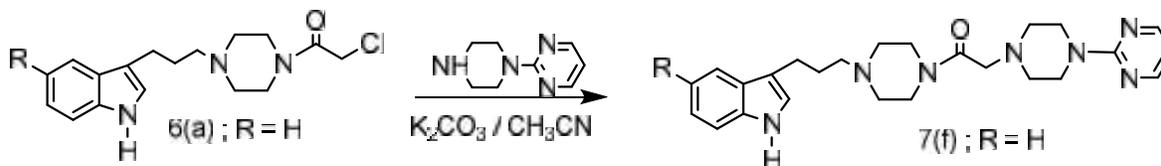


Figura 37: Espectro ^{13}C -RMN de carbonos alifáticos de 7e, medidos en ppm.

4.6.6. 3-(3-{4-[(PIRIMIDIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL}PROPIL)-1H-INDOL (7f).



Esquema 14: Obtención de producto final 7f.

El derivado **7f** se obtiene por reacción de **6a** con diclorhidrato de 2-pirimidil piperazina, presentando un anillo heterocíclico pirimidínico como sustituyente en C-4 del anillo piperazínico, lo que conduce a la existencia de dos tipos de protones para este anillo: un doblete para los 2 hidrógenos tipo imínicos 3-H y 5-H químicamente equivalentes y desapantallados por la polarización normal del grupo imina en $8,35\text{ ppm}$, y un triplete a $6,61\text{ ppm}$ para el hidrógeno de 4-H de la pirimidina.

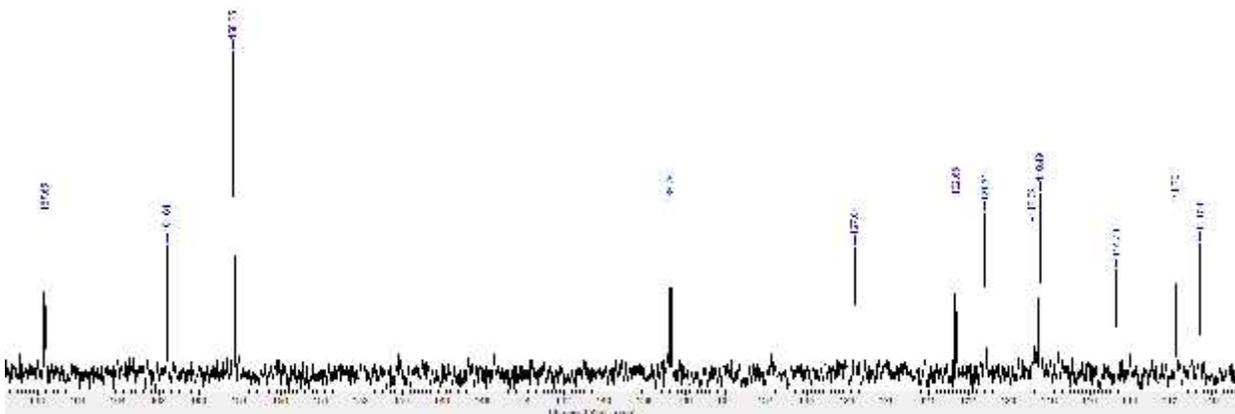
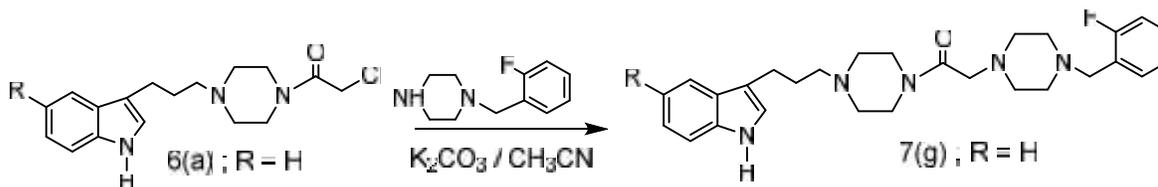


Figura 40: Espectro ^{13}C -RMN de carbonos aromáticos de 7f, medidos en ppm.

4.6.7. 3-(3-{4-[(2-FLUOROBENZIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL} PROPIL)-1H-INDOL (7g).



Esquema 15: Obtención de producto final 7g.

Espectroscópicamente este derivado exhibe, como es de esperar, un patrón de acoplamiento más complejo, debido a la participación del flúor en los acoplamientos aromáticos que desdobra las señales. En este se aprecia el típico patrón de dos dobletes anchos, dos tripletes y un doblete en compañía de multipletes para la porción fluorarílica.

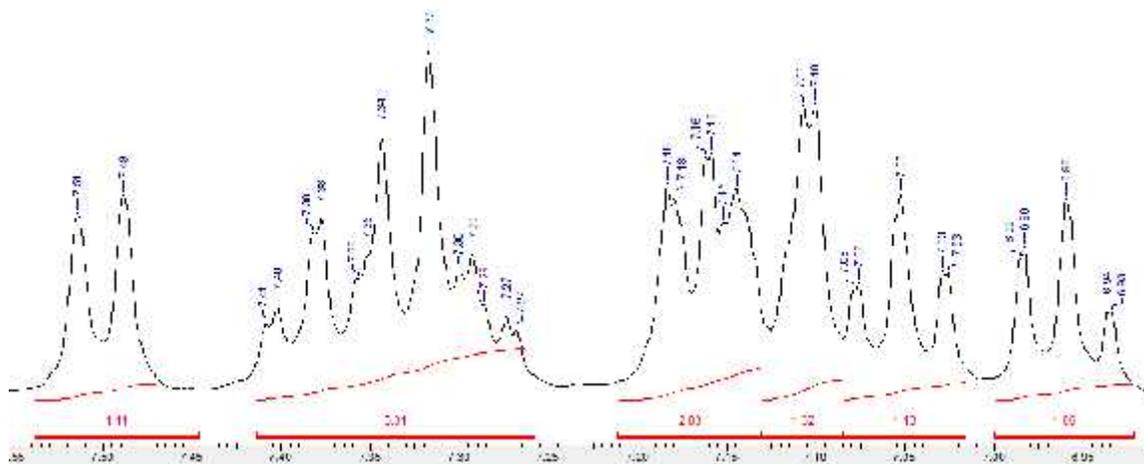
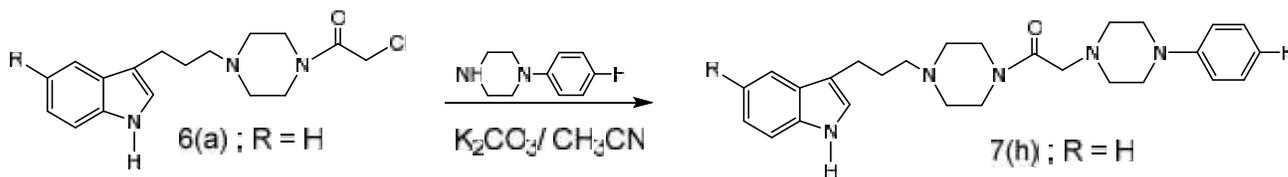


Figura 41: Espectro ^1H -RMN de protones aromáticos de 7g, medidos en ppm.

Respecto de su ^{13}C -RMN, este presenta los acoplamientos de doblete de $^1\text{J}_{\text{C-F}} - ^4\text{J}_{\text{C-F}}$ observándose la gran magnitud de la constante de acoplamiento para $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 245 \text{ Hz}$.

4.6.8. 3-(3-{4-[(2-FLUOROFENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL} PROPIL)-1H-INDOL (7h).



Esquema 16: Obtención de producto final 7h.

Este compuesto presenta una zona alifática sin gran solapamiento de señales, detectándose claramente las absorciones de la cadena propílica a δ : 1,81 ppm como quintuplete, un multiplete a δ : 2,34 ppm que integra para 6H e incluye 4 hidrógenos correspondientes al primer par de metilenos del anillo piperazínico unido a la cadena propilénica, y el CH₂ terminal de la cadena propílica. Por su parte el metileno unido al indol se presenta como un triplete a δ : 2,70 ppm. Es interesante destacar la no equivalencia de los protones del anillo piperazínico amídico en contraste con el anillo piperazínico conectado al anillo de fenilo.

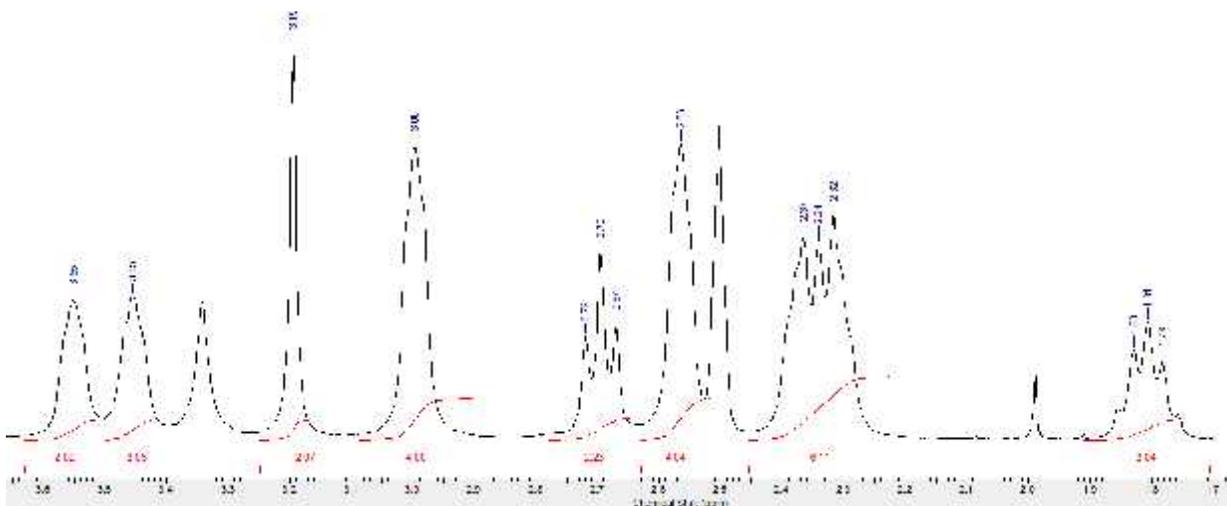
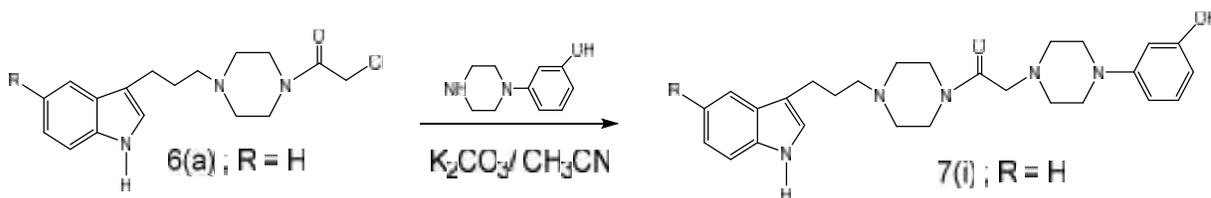


Figura 42: Espectro ¹H-RMN de protones alifáticos de 7h, medidos en ppm.

4.6.9. 3-(3-{4-[(3-HIDROXIFENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL} PROPIL)-1H-INDOL (7i).



Esquema 17: Obtención de producto final 7i.

Este compuesto exhibe un grupo hidroxilo en posición *meta*, es decir un grupo electrón donador que apantallará junto con el nitrógeno piperazínico los hidrógenos del anillo de fenilo, que absorben a valores de δ : 6,20-6,37 ppm. El hidrógeno a campo más alto se observa a δ : 6,21 ppm como doblete de doblete asignable al hidrógeno de 6-H, siendo el protón más desapantallado, mientras que 5-H aparece como triplete inserto en δ : 7,04 ppm.

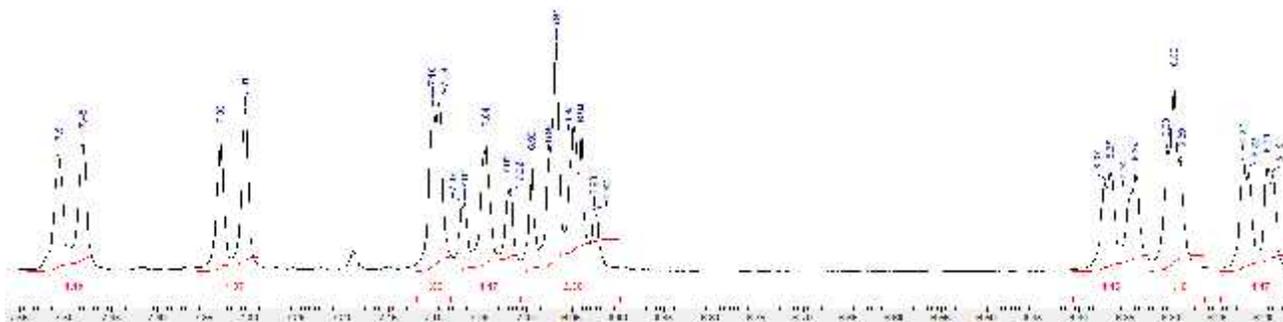


Figura 43: Espectro ^1H -RMN de protones aromáticos de 7i, medidos en ppm.

En sus señales de ^{13}C -RMN es posible de apreciar las seis señales que corresponden al grupo 3-hidroxifenil: δ : 158,5, 152,8, 129,9, 107,0, 106,6 y 102,9 ppm. Las demás señales son del grupo indol y carbonilo, este último al igual que en las demás moléculas corresponde a la señal de campo más bajo, a δ : 167,64 ppm.

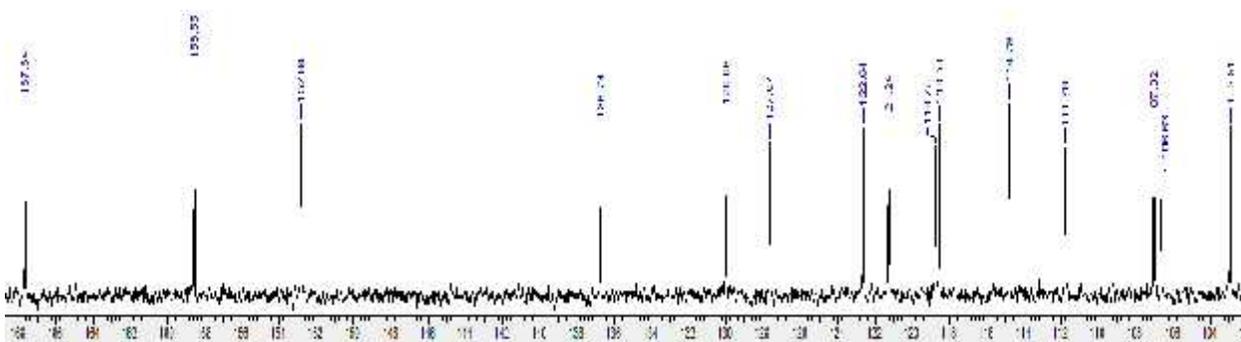
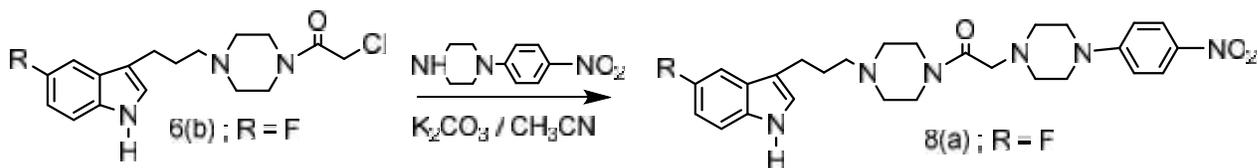


Figura 44: Espectro ^{13}C -RMN de carbonos alifáticos de 7i, medidos en ppm.

4.7. Síntesis de Familia II: 5-fluoro-3-(3-{4-[(4-aryl-1-piperazinil)acetil]-1-piperazinil}propil)-1H-indoles

Esta familia corresponde a los 5-fluoroindolil derivados, los que serán analizados en forma más general en función de la gran similitud estructural con la serie no fluorada.

4.7.1. 5-FLUORO-3-(3-{4-[(4-NITRO-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL} PROPIL)-1H-INDOL (8a).



Esquema 18: Obtención de producto final 8a.

En la representación focalizada de la zona aromática localizada entre 8,10-6,82 ppm se aprecian los dos dobletes A_2X_2 para los protones vecinos al grupo nitro: uno a δ : 8,03 ppm y otro doblete a δ : 6.97 ppm para los hidrógenos vecinos a al grupo amino. También se visualizan las señales características del indol, desdobladas por efecto del flúor, así 7-H se aprecia como un cuadruplete a δ : 7,3 ppm, 4-H como un doblete muy cercano a 2-H, el que absorbe como un singulete a δ : 7,2 ppm. Finalmente 6-H se aprecia como un triplete a δ : 6,8 ppm.

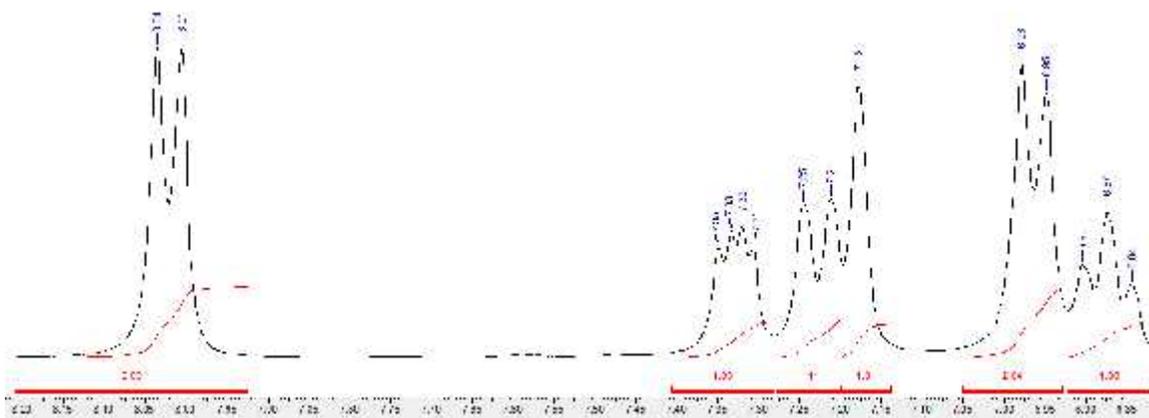


Figura 45: Espectro ^1H -RMN de protones aromáticos de 8a, medidos en ppm.

En el espectro de ^{13}C -RMN se observa en la zona aromática el esperado sistema de dobletes a δ : 157,0 ppm ($^1J_{\text{C-F}} = 231$ Hz) para el enlace C-F geminal, dos dobletes asignados a los carbonos *orto*-flúor a δ : 103,3 ($^2J_{\text{C-F}} = 23,4$ Hz) y δ : 109,2 ppm ($^2J_{\text{C-F}} = 25,7$ Hz), dos dobletes más pequeños asignables a los carbonos *meta*-flúor a δ : 112,6 ($^3J_{\text{C-F}} = 9,8$ Hz) y δ : 127,8 ppm ($^3J_{\text{C-F}} = 9,8$ Hz), y finalmente un solo doblete para el carbono 4-fluoro en δ : 115,0 ppm ($^4J_{\text{C-F}} = 5,3$ Hz). Se detecta también la señal del carbonilo amídico a δ : 167,6 ppm.

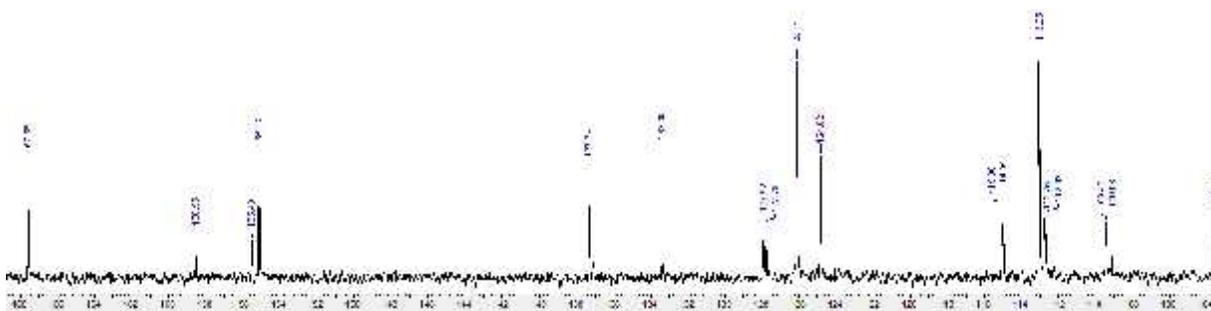
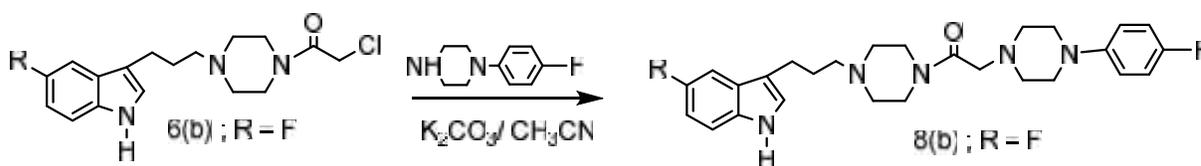


Figura 46: Espectro ^{13}C -RMN de protones aromáticos de 8a, medidos en ppm.

4.7.2. 5-FLUORO-3-(3-{4-[(4-FLUOROFENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL} PROPIL)-1H-INDOL (8b).



Esquema 19: Obtención de producto final 8b.

Este derivado difluorado posee en su zona aromática los 4 hidrógenos pertenecientes al sistema indólico. Entre : 7,15-7,37 ppm absorben los tres hidrógenos 2-H, 4-H, 7-H; el protón 6-H se halla incluido en un multiplete a : 6,90 ppm. Por su parte el sistema de 4-fluorarilo despliega sus hidrógenos a : 6,90-7,02 ppm. Además las señales alifáticas se presentan a : 1,77-3,54 ppm con las multiplicidades antes comentadas.

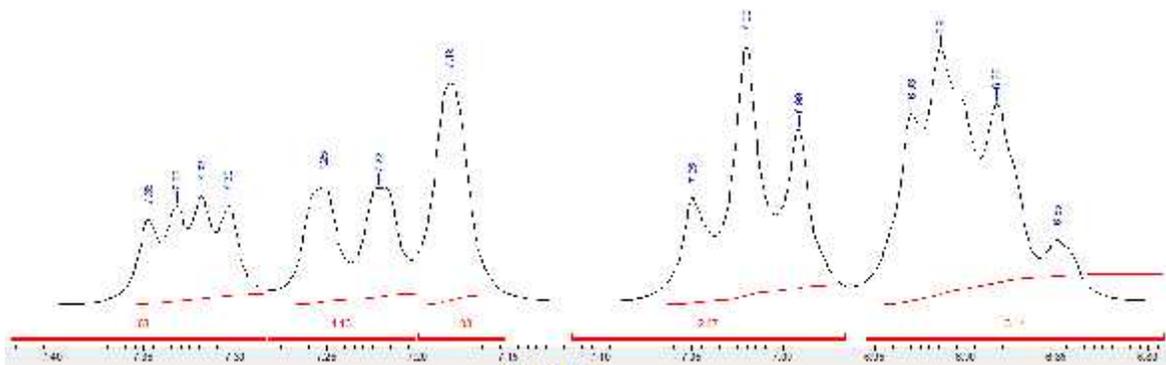


Figura 47: Espectro ^1H -RMN de protones aromáticos de 8b, medidos en ppm.

La señal más baja en ^{13}C -RMN de este espectro se presenta a : 167,7 ppm, correspondiendo al carbonilo amídico. Posteriormente se aprecia una señal doblete ancha a : 157,0 ppm para el carbono-flúor geminal (^1J) del anillo indólico. Muy cercano a este doblete aparece un segundo sistema de doblete a : 156,5 ppm asignable al acoplamiento C-F geminal (^1J) del anillo fluoro bencénico. Los carbonos o-fluoroindólicos aparecen a : 103,4 ppm y

109,2 ppm (2J) y (2J) y los dos carbonos *o*-fluorobencénicos a : 115,7 ppm (2J) como señal única. El resto de las señales se despliegan según espectro adjunto.

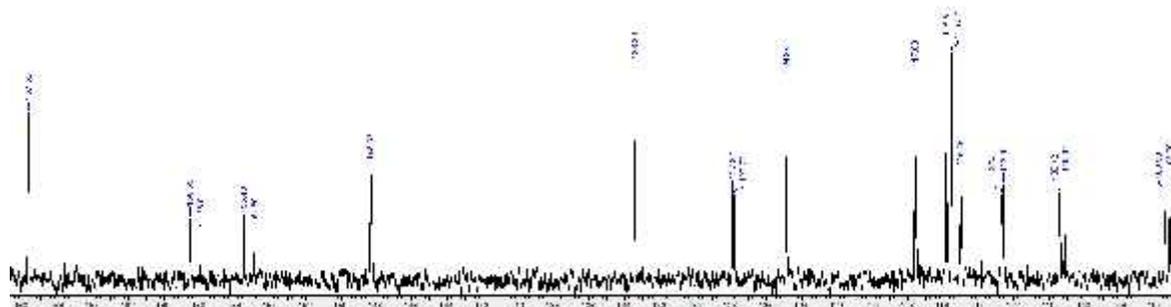
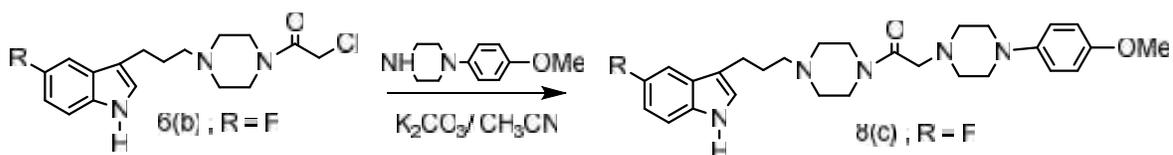


Figura 48: Espectro ^{13}C -RMN de protones aromáticos de 8b, medidos en ppm.

4.7.3. 5-FLUORO-3-(3-{4-[(4-METOXIFENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL}PROPIL)-1H-INDOL (8c).



Esquema 20: Obtención de producto final 8c.

Este compuesto es muy similar a los ya descritos, con un patrón de absorción indólico a : 7,37 ppm y 7,15 ppm para 3 hidrógenos del sistema indólico (7-H, 4-H, 2-H); el protón 6-H faltante se halla a : 6,75-6,95 ppm junto a un doble doblete no claramente definido para el sistema AB de protones 4-metoxibencénicos. En ^{13}C -RMN aparece el patrón de señales esperadas para la zona aromática y alifática.

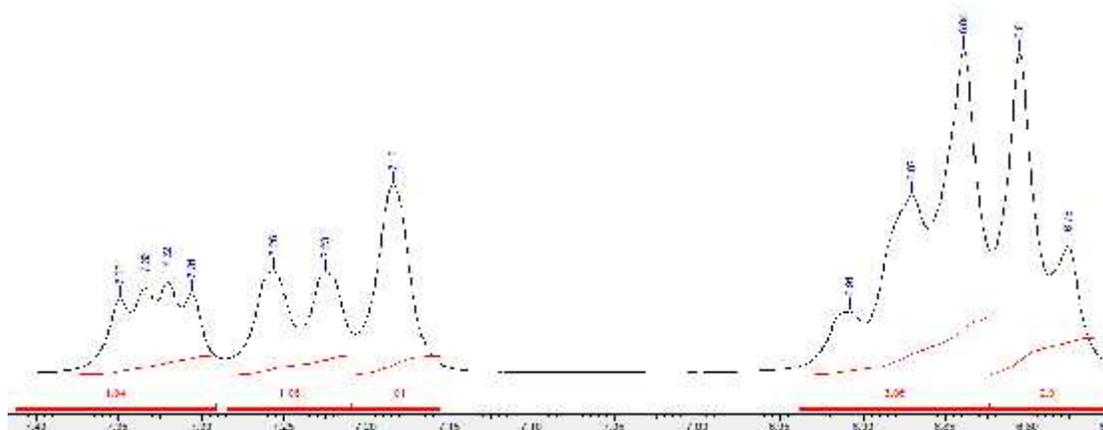
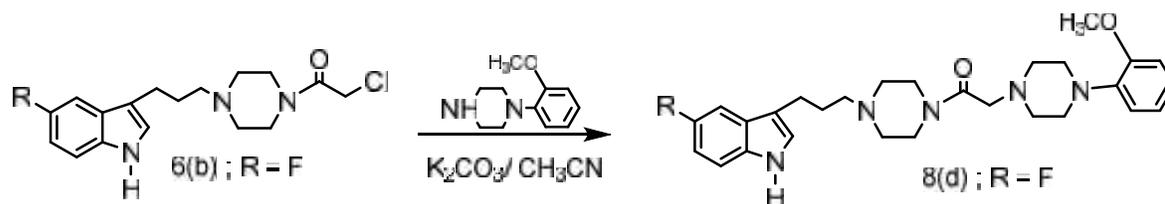


Figura 49: Espectro 1H -RMN de protones aromáticos de 8c, medidos en ppm.

4.7.4. 5-FLUORO-3-(3-{4-[(2-METOXIFENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL}PROPIL)-1H-INDOL (8d).



Esquema 21: Obtención de producto final 8d.

Este compuesto presenta el mismo patrón de absorciones para la agrupación indólica (ver zona de δ : 7,17 a 7,35 ppm), el protón 6-H se inserta al igual que los casos anteriores en una señal de multiplete que se despliega entre δ : 6,84 y 6,97 ppm, zona en la que se absorben los cuatro hidrógenos del sistema 2-metoxibencénico.

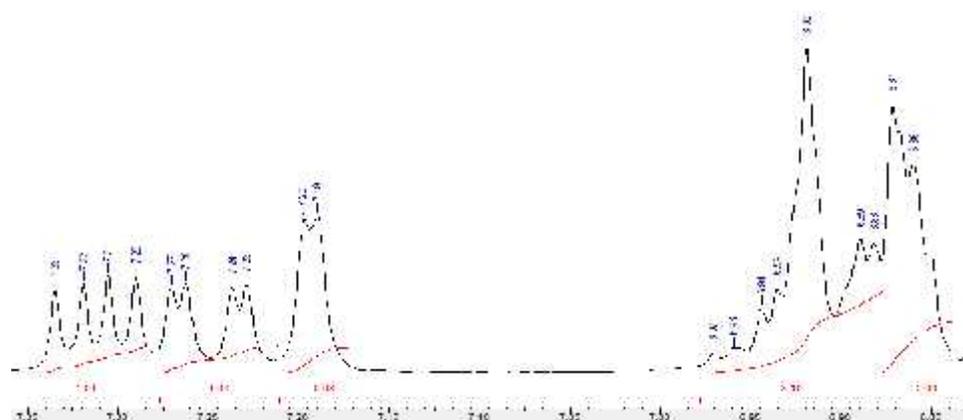


Figura 50: Espectro $^1\text{H-RMN}$ de protones aromáticos de 8d, medidos en ppm.

En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ se destacan, además de las señales carbonílicas y fluorindólicas ya conocidas, el patrón de señales del 2-metoxifenil piperazina, que posee señales para sus 4 hidrógenos entre δ : 112,34 y 122,87 ppm y también para los dos carbonos cuaternarios en δ : 141,6 y 152,42 ppm.

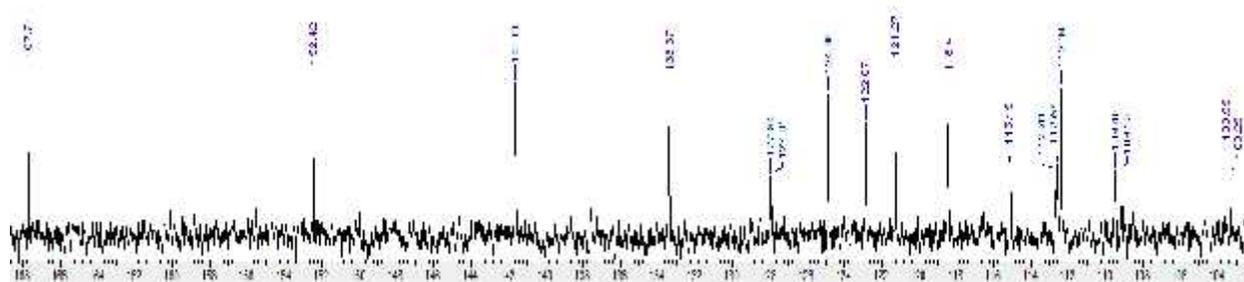
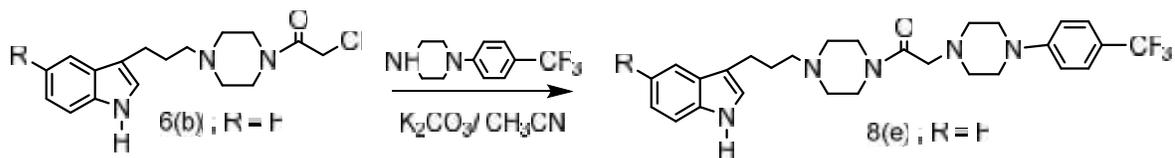


Figura 51: Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ de protones aromáticos de 8d, medidos en ppm.

4.7.5. 5-FLUORO-3-(3-{4-[(4-TRIFLUOROMETILFENIL)-1-PIPERAZINIL]ACETIL}-1-PIPERAZINIL)PROPIL)-1H-INDOL (8e).



Esquema 22: Obtención de producto final 8e.

Además de las 4 señales de absorción pertenecientes al sistema indólico, se visualizan dos dobletes a δ : 7,48 ppm y δ : 7,03 ppm correspondientes al sistema AB del anillo 4- trifluorometilfenilpiperazina. En relación a sus señales alifáticas aparecen 7 señales entre δ : 1,75 y 3,55 ppm que integran 24 hidrógenos: la cadena polimetilénica conectora del indol con la piperazina (6H), los 8 metilenos piperazínicos (16H) y el grupo metileno alfa al carbonilo (2H).

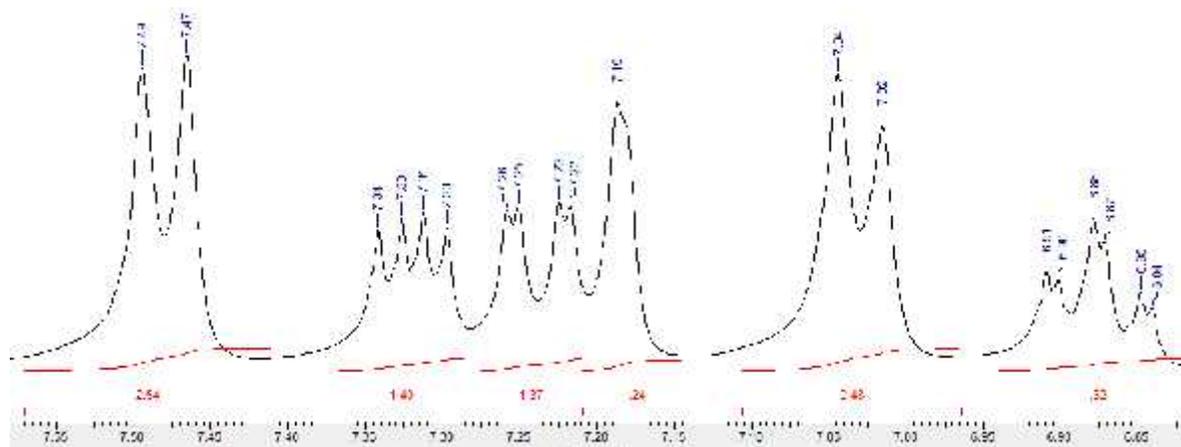
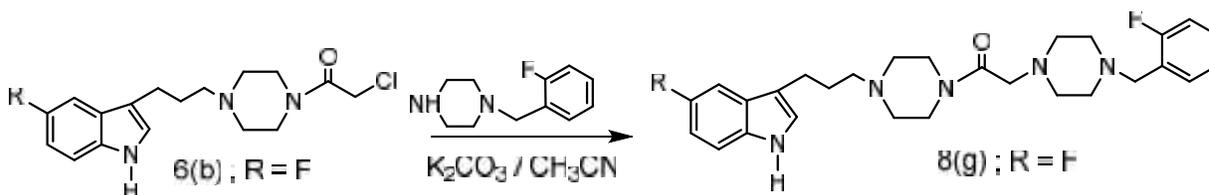


Figura 52: Espectro ^1H -RMN de protones aromáticos de 8e, medidos en ppm.

En el caso de las señales del ^{13}C -RMN aparecen 4 cuartetos de muy débil intensidad producto del acoplamiento a distancia de los carbonos del anillo arílico con el grupo trifluorometilo. Una de las señales aparece a δ : 122,3 ppm y da cuenta del acoplamiento $^1\text{J}_{\text{C-F}}$ de 231 Hz. A δ : 130,6 ppm está la señal del carbono geminal con $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 86$ Hz, a δ : 124,3 ppm están las señales para los carbonos *orto* con $^3\text{J}_{\text{C-F}}$ de 54 Hz, a δ : 126 ppm otro cuartete para los carbonos *meta* con $^4\text{J}_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz, y finalmente una señal singulete a campo bajo a δ : 153,7 ppm.

4.7.7. 5-FLUORO-3-(3-{4-[(2-FLUOROBENZIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL}PROPIL)-1H-INDOL (8g).



Esquema 24: Obtención de producto final 8g.

Este compuesto exhibe para la agrupación indólica en 1H -RMN un nítido triplete de doblete a δ : 6,89 ppm para el hidrógeno 6-H de la agrupación indólica y señales a δ : 7,12-7,40 ppm asignables a los hidrógenos 7-H, 4-H y 2-H. Por su parte el anillo 2-fluoro-bencílico se visualiza como un multiplete solapado con las señales indólicas.

El espectro de ^{13}C -RMN el carbonilo amídico se posiciona a δ : 168,0 ppm y la señal del metileno conector de la piperazina y el grupo bencilo aparece a δ : 53,0 ppm. Las demás señales se analizan en la parte experimental.

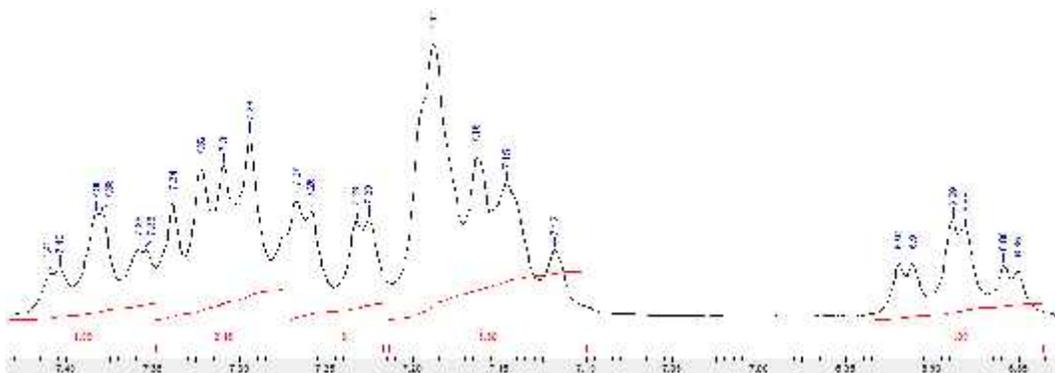
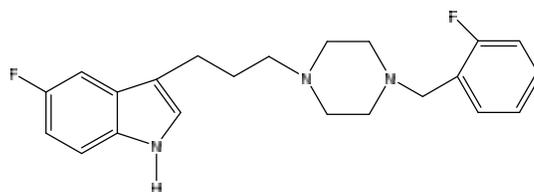


Figura 55: Espectro 1H -RMN de protones aromáticos de 8g, medidos en ppm.

Estas moléculas poseen dos anillos piperazínicos libres, a diferencia de los casos anteriores, donde una piperazina se encontraba unida directamente a la porción aromática de 2-fluoro benceno. En este caso, este aislamiento del puente metilénico conduce a la existencia de un centro básico extra y a una menor rigidización estructural, otorgando a la estructura mayores grados de libertad conformacional. Por otro lado el átomo de flúor acidifica los hidrógenos vecinos debido a su gran electronegatividad, los que podrían tener algún grado de ventaja o incidencia en su unión dipolar a residuos aminoacídicos.

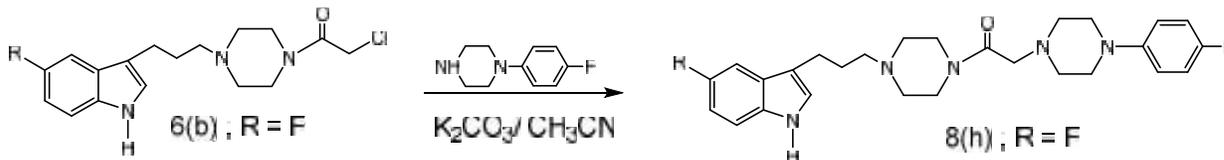
Experimentalmente, la presencia de un átomo de flúor en la porción indólica (C-5) se asocia a buena afinidad SERT³⁶. En la figura siguiente se destaca la actividad farmacológica de uno de nuestros derivados anteriormente sintetizados.



$K_i = 48 \text{ nM}^{44}$

Figura 56: 5-Fluoro-3-[3-(4-(2-fluorobenzil)-1-piperazinil)propil]-1H-indol.

4.7.8. 5-FLUORO-3-(3-(4-[(2-FLUOROFENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL)PROPIL)-1H-INDOL (8h).



Esquema 25: Obtención de producto final 8h.

En este espectro, al analizarse de campo bajo a campo alto, se detecta un cuartete a : 7,31 ppm que corresponde al protón indólico 7-H, seguido de un doblete de doblete a : 7,25 asignado a 4-H, luego se visualiza un doblete ancho a : 7,2 ppm para 2-H, todas estas absorciones asignables al núcleo indólico. En el rango : 7,15 y 6,93 ppm se encuentra un cúmulo de señales que integran para 4 hidrógenos del grupo 2-fluorofenilo. Finalmente se aprecia una señal 6-H del indol a : 6,89 ppm como un triplete de doblete. Las señales alifáticas presentan las absorciones características a campo alto entre : 1,73-3,56 ppm.

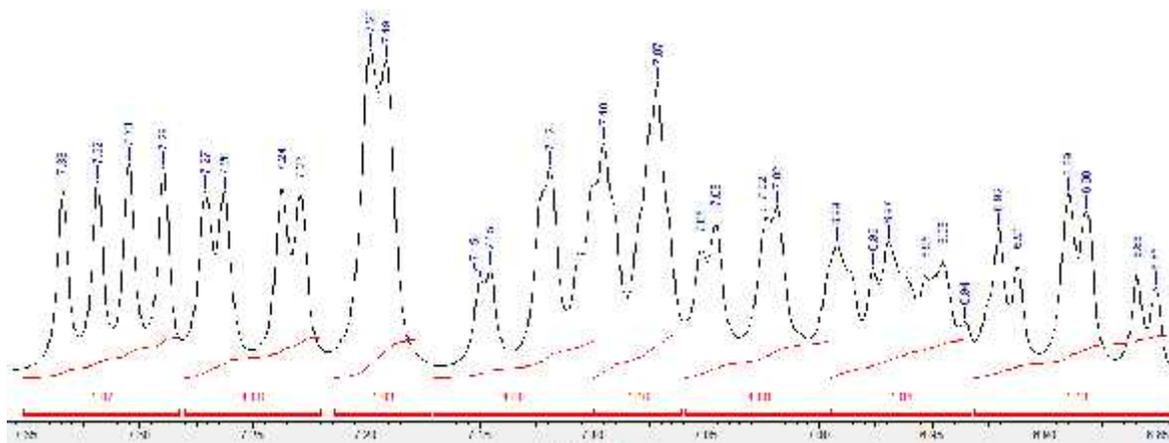


Figura 57: Espectro ¹H-RMN de protones aromáticos de 8h, medidos en ppm.

Su espectro de ^{13}C -RMN es similar a **8g**, ya que presenta todos los dobletes del indol y del 2-fluorofenil, y los dos singuletes del indol entre el rango de : 103,3 y 158,6 ppm. El desplazamiento químico de la absorción C-F geminal (1J) aparece un campo ligeramente más bajo, a : 157,0 ppm ($^1J_{\text{C-F}} = 230,9$ Hz), que su equivalente del 2-fluorofenil a : 155,4 ppm ($^1J_{\text{C-F}} = 243,7$ Hz). Las señales más intensas a : 167,7, 133,4 y 124,9 ppm fueron asignadas a los carbonos: carbonílico, C-3 y C-2 respectivamente.

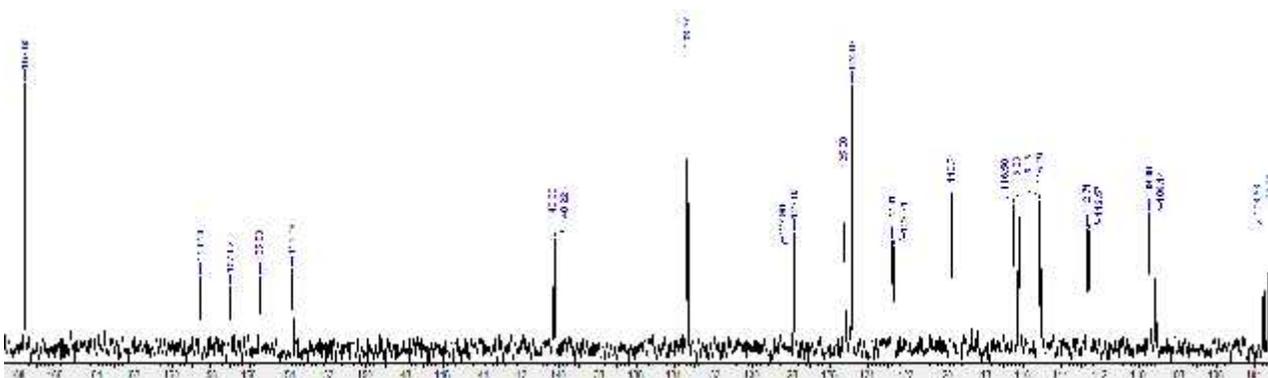
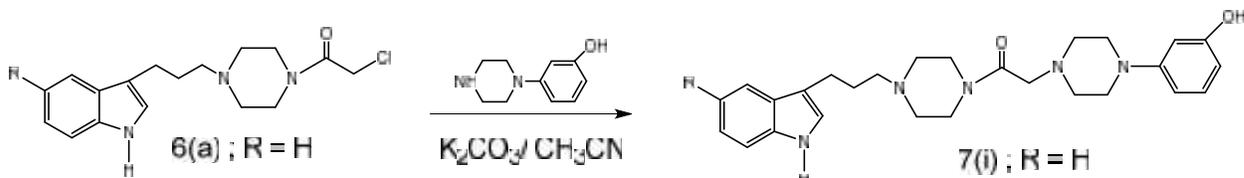


Figura 58: Espectro ^{13}C -RMN de protones aromáticos de **8h**, medidos en ppm.

4.7.9. 5-FLUORO-3-(3-{4-[(3-HIDROXIFENIL-1-PIPERAZINIL)ACETIL]-1-PIPERAZINIL}PROPI)-1H-INDOL (**8i**).



Esquema 26: Obtención de producto final **8i**.

El compuesto **8i**, sólido de color crema, presentó las siguientes señales de campo bajo a campo alto: una señal a : 7,31 ppm asignable al hidrógeno 7-H del indol, luego se aprecia una señal a : 7,25 ppm como un doblete de doblete para 4-H, (indólico), una señal doblete ancho a : 7,19 ppm para 2-H (indólico). Una señal triplete a : 6,97 ppm asignable al protón 5-H del anillo fenólico y que está vecino a un triplete de doblete correspondiente al protón 6-H indólico. Desplazados a campo más alto se sitúa un conjunto de señales asignables a los hidrógenos fenólicos 4-H, 2-H y 6-H respectivamente.

5. DISCUSIONES

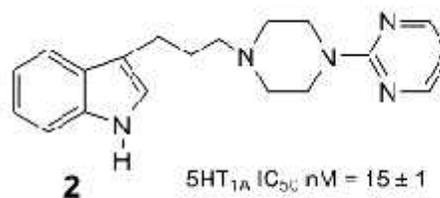
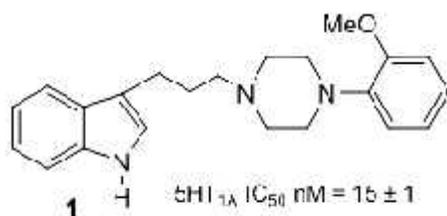
5.1. Estudios previos.

En analogía con los objetivos anteriores, las estructuras sintetizadas en esta memoria y expuestas en las 2 familias anteriormente descritas representan un estudio enfocado a generar moléculas con **afinidades múltiples**, es decir ligandos multifuncionales que sean capaces de unirse a variados blancos terapéuticos. Estas moléculas conocidas también como *moléculas promiscuas*, según las bases de la polifarmacología presentarían las ventajas siguientes:

- Respuestas terapéuticas aditivas o sinérgicas.
- Características mejoradas del componente terapéutico (ejemplo: permeabilidad de la barrera hematoencefálica).
- Farmacocinética y farmacodinamia más predecibles.
- Duración prolongada de la efectividad.
- Efectos adversos no incrementados.
- Mayor potencia a igual o menor dosis³¹.

Desde hace algunos años nuestro grupo de investigación se ha enfocado a la búsqueda de nuevas estructuras indólicas de tipo bis-ligandos que exhiban actividad en SNC, particularmente compuestos con afinidad por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} y las proteínas recaptadoras de 5-HT como dianas farmacológicas, como nuevos ligandos con potencial actividad antidepresiva.

En estudios farmacológicos recientes hemos obtenido cierta información respecto a cómo se relacionarían las estructuras indólicas con la actividad farmacológica en función de la afinidad a los blancos biológicos descritos. En tal sentido, a continuación se exponen algunas de las estructuras sintetizadas que han exhibido buena afinidad en términos nanomolares en las dianas que se indican.



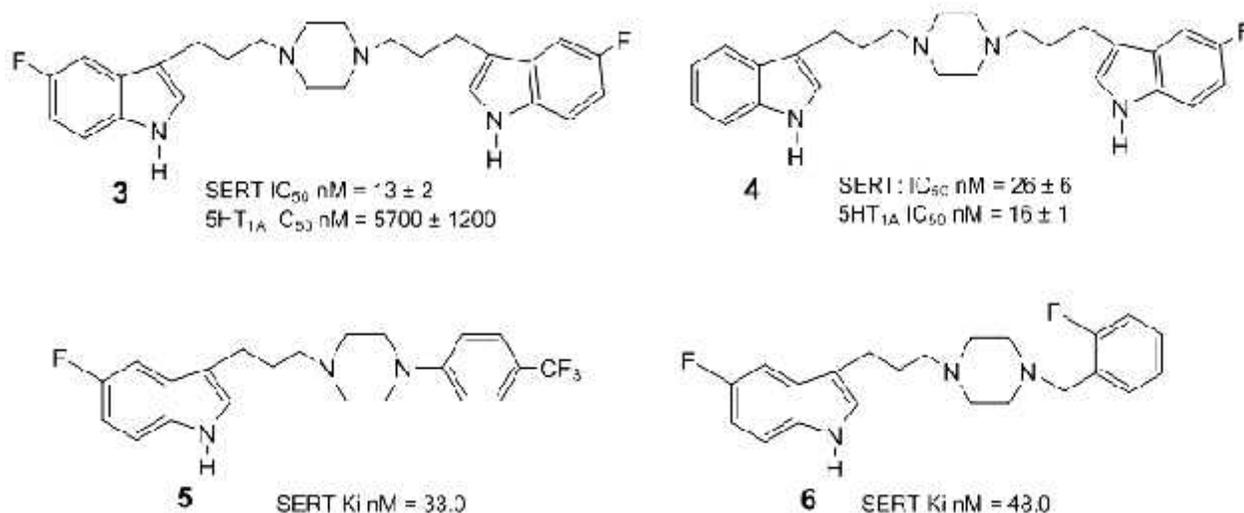


Figura 61: Estructuras moleculares (1-6) con afinidad serotoninérgica

Estructuras 1 y 2 (5-HT_{1A}): Representan indolilalquil-arilpiperazinas en las que su afinidad a los receptores 5-HT_{1A} fue de $IC_{50} = 15 \pm 1$ nM. En estudios paralelos de *docking* el derivado **1** presentó una buena afinidad a 5-HT_{1A}^{24,45}, unión sustentada fundamentalmente por la interacción coulombica entre el Asp116 y el nitrógeno protonado de la piperazina (N-1), y por interacción de su grupo 2-metoxi con un residuo Ser^{5,42} a través de un puente de hidrógeno. Por su parte la elevada afinidad del derivado **2** no puede explicarse en los términos anteriores, más bien se podría asignar en el estudio de *docking* alguna interacción de tipo *-stacking* en función de su carácter electroceptor.

Estructuras 3 y 4 (SERT): Respecto a los derivados indolilpiperazinil **3** y **4** su buena afinidad en SERT ($IC_{50} = 13 \pm 2$ nM y 26 ± 6 nM) puede discutirse con los valores entregados por su *docking*, donde para ambos su átomo de F en C-5 favorecería la afinidad por aumento en la polarizabilidad de los H vecinos y del enlace N-H debido a la naturaleza electroceptora de los F y/o la interacción directa del halógeno con un residuo de proteína (con Leu563). La lista siguiente representa las interacciones generales que tomarían lugar entre **3** y **4** y esta proteína:

- Coulombica entre N-H de piperazina protonada y Asp400.
- *-cación* entre un indol (primero) y Arg104.
- Enlace Van der Waals entre un indol (primero) y Pro403.
- Puente de hidrógeno entre N-H de un indol (segundo) y Glu494.
- *-cación* entre un indol (segundo) y Arg564.
- Directa (dipolo-dipolo) entre F de C-5 y Leu563.

- Puente de hidrógeno entre F de indol (segundo) y Thr490.

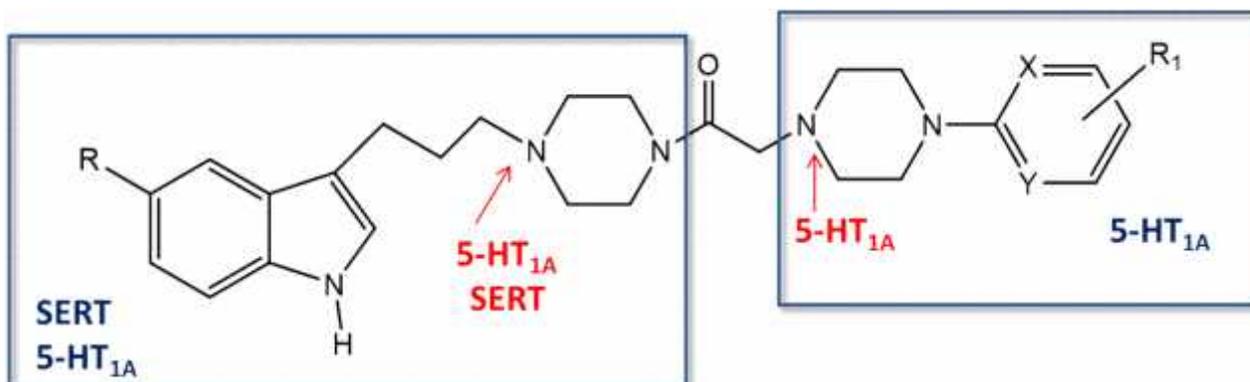
Estructuras 3 y 4: (5-HT_{1A}) (IC₅₀ = 5700 ± 1200 nM y IC₅₀ = 16 ± 1 nM respectivamente) Las principales interacciones entre moléculas y residuos aminoacídicos de 5-HT_{1A} se representan en el listado siguiente:

- Puente de hidrógeno entre N-H de piperazina protonada y Asp116.
- Interacción entre el núcleo indólico (primero) (monohalogenado) y Cys187.
- Interacción - entre un indol (primero) (monohalogenado) y Tyr96.
- Puente de hidrógeno entre indol (segundo) (monohalogenado) y grupo OH de Tyr195.

5.2. Afinidades hipotéticas de nuestras familias (I) y (II)

Al efectuar un análisis estructural comparativo de nuestras familias con las estructuras discutidas anteriormente, existen analogías estructurales evidentes que debieran conducir a interacciones ligando-receptor similares a las descritas esperando por ende una buena afinidad a estos receptores.

Nuestras familias:



Familia I: R= H; X,Y=C,N; R₁=CF₃, F, NO₂, OMe, OH

Familia II: R= F; X,Y=C,N; R₁=CF₃, F, NO₂, OMe, OH

Figura 62: Farmacóforos presentes en nuestras familias sintetizadas.

Así es como se observan las porciones estructurales farmacofóricas de indolilpropil piperazina y de arilpiperazina de reconocida bioactividad central, conectadas por una cadena oxoalquímica que probablemente mantenga a esta estructura rígida.

5.3. Actividad en ensayos farmacológicos para enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es la manifestación más común de demencia, afectando a 35 millones de personas en el mundo, por lo que este desorden neurodegenerativo constituye un problema mayor en salud pública.

Esta enfermedad causa deterioro progresivo de la memoria a causa del péptido β -amiloide, que forma especies oligoméricas tóxicas que se agregan como depósito extracelular formando las placas seniles, llevando finalmente a un estado de demencia, con incapacidad de regular las funciones vegetativas motoras esenciales. El tratamiento actual, basado en la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo y rivastigmina) o inhibidores del receptor *N*-metil-D-aspartico (NMDA o receptor ionotrópico de glutamato), proporciona solo alivio sintomático, requiriéndose nuevas drogas que modifiquen o detengan la enfermedad.

Recientes estudios han observado que un incremento en la señalización por serotonina como también moléculas que incrementen la concentración de 5-HT en el espacio intersináptico podrían constituirse en una posible estrategia terapéutica para disminuir el avance de la reacción, en este sentido la administración más bien crónica de inhibidores de la recaptación de serotonina. Asimismo el estudio de bloqueo de la capacidad de depósito de la insoluble e hidrofóbica proteína β -amiloide representa un blanco terapéutico de gran interés.

En relación a esta última estrategia nos pareció de interés estudiar algunas estructuras (6) de la Familias **(I)** y **(II)** que se muestran a continuación:

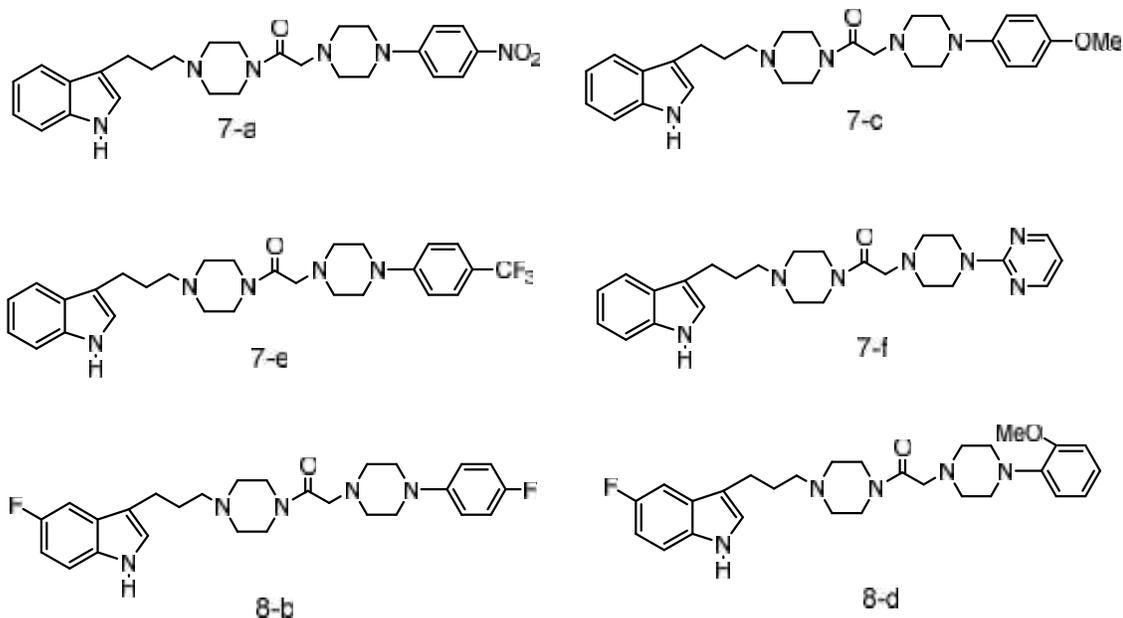


Figura 63: Estructuras analizadas en estudios celulares relacionados con Alzheimer

Se efectuaron dos ensayos: i) viabilidad celular (MTT), que mide la capacidad de inhibir la toxicidad del péptido β -amiloide en la neurona, en la que de nuestras moléculas solo una (**7f**) tuvo un valor cualitativo y en las otras no fue significativo; y ii) la medición del porcentaje de inhibición de la asociación del péptido β -amiloide (como unidad pentamérica) a la membrana PC-12 (línea celular), donde el derivado más promisorio fue nuevamente **7f** con un 57,9% de inhibición de la adhesión y los derivados **7e** y **8b** exhibieron valores de 88,9% y 88% respectivamente. En tal sentido aparentemente un anillo de naturaleza β -deficiente en este ensayo tendría buenas perspectivas.

5.4. Resumen de nuestra secuencia sintética.

- Se sintetizaron vía reacción de Fischer los intermediarios iniciales: 3-(3-Hidroxipropil)-1*H*-indol y su derivado C-5 fluorado con rendimientos entre 90 y 85% respectivamente.
- Se sintetizaron los intermediarios indólicos tosilados (**2a**; R = H) y (**2b**; R = F), con rendimientos de 70% para ambos productos.
- La reacción de desplazamiento nucleofílico de los derivados tosilados **2a** y **2b** con *N*-Boc piperazina cursó con rendimientos de 89% y 91% respectivamente.
- La hidrólisis de ambos derivados *N*-Boc-indólicos **3a** y **3b** cursó con rendimiento cuantitativo, para generar los indolpiperazinil derivados **4a** y **4b**.

- Los intermediarios avanzados **5a** 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1*H*-indol y **5b** 5-fluoro-3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1*H*-indol se obtuvieron en rendimientos de 45 y 51% al ser tratados con cloruro de cloroacetilo.
- Finalmente los derivados indolilcloroacetilados **5a** y **5b** por reacción con arilpiperazinas comerciales dieron lugar a la Familia **I** (nueve productos) y Familia **II**, (nueve productos), con rendimientos que fluctúan entre 27-80% para la Familia **I** y 28-76% para la Familia **II**.
- Los compuestos **6a** y **7a** (derivados 4-nitroarilpiperazínicos) así como **7f** y **8f** (derivados 2-pirimidinilpiperazínicos) exhibieron los mejores rendimientos. Por su parte los análogos **5a** y **5b** por reacción con 2-fluorobenzilpiperazina generaron **7g** y **8g** con los menores rendimientos.

6. CONCLUSIONES

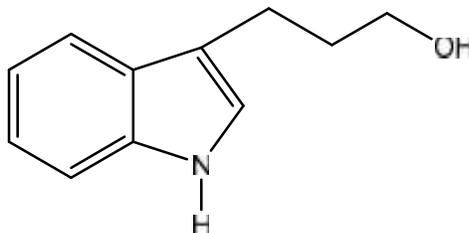
- En esta memoria se cumplieron los objetivos sintéticos propuestos, con la obtención final de dos familias de derivados indólicos polifuncionalizados **(I)** y **(II)** con un total de 18 compuestos finales caracterizados por espectroscopía IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN.
- En relación al estudio farmacológico, este no se realizó en esta oportunidad, postergándose temporalmente.

7. PROYECCIONES

- Los compuestos finales sintetizados exhiben núcleos potencialmente afines a SERT, al receptor 5-HT_{1A} y/o a D₂, constituyéndose potencialmente como ligandos *multi-targets*, ya que así tendrían una reconocida ventaja farmacológica en el tratamiento de la depresión.
- Existe una estrecha vinculación entre depresión y Alzheimer, ya que recientes estudios han constatado que en la E. de Alzheimer produce, entre otros efectos, un daño del núcleo rafe y sus proyecciones corticales serotoninérgicas. Asimismo, se ha visto que las fracciones solubles e insolubles del péptido β -amiloide están asociadas con un daño de la plasticidad neuronal y neurotransmisión serotoninérgica.
- En relación a lo expuesto, el compuesto 5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(2-pirimidil)1-piperazinil] acetil}1-piperazinil) propil]-1*H*-indol (**8f**) es de gran interés, ya que además de presentar las unidades farmacofóricas favorecedoras a nivel serotoninérgico, recientemente también exhibió interesantes resultados en ensayos primarios de viabilidad celular e inhibición de la adhesión del péptido β -amiloide en la línea celular PC-12.

8. PARTE EXPERIMENTAL

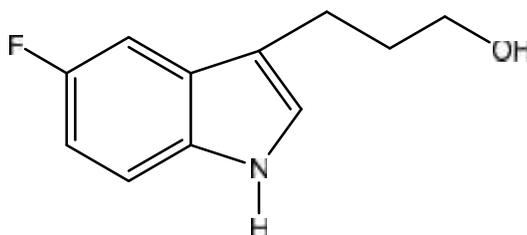
8.1. 3-(3-Hidroxiopropil)-1H-indol.



Se pesó 1,000 gr (0,007 moles) de fenilhidrazina que se solubilizó en dimetilacetamida (10 mL), a la solución resultante se le adicionó H_2SO_4 al 4% p/p (10 mL) y luego dihidropirano (0,63 mL; 0,007 moles). La mezcla se calentó a reflujo por 2 horas. Una vez transcurrido este tiempo la solución se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Finalmente la mezcla cruda se extrajo con AcOEt (3x 50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío en un evaporador rotatorio. El crudo orgánico fue posteriormente purificado por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando AcOEt, para dar 1,083 grs de producto (90%).

IR (cm^{-1}) ν : 3417 (N-H), 3329 (O-H) ancha, 3055 (C-H aromático), 2926 (C-H alifático). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,01 (q, 2H, In- CH_2 - CH_2 - CH_2 -OH, $J = 6,95$ Hz), 2,19 (s ancho, 1H, OH), 2,87 (t, 2H, In- CH_2 - CH_2 - CH_2 -OH, $J = 7,5$ Hz), 3,72 (t, 2H, - CH_2 OH, $J = 6,5$ Hz), 6,93 (s, 1H, 2-H), 7,14 (t, 1H, 6-H, $J = 7,4$ Hz), 7,22 (td, 1H, 5-H, $J_o = 8,0$ Hz, $J_m = 1,1$ Hz), 7,34 (d, 1H, 7-H, $J = 7,4$ Hz), 7,64 (d, 1H, 4-H, $J = 7,8$ Hz) y 8,17 (s, 1H, N-H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) : 21,8, 33,3, 63,0, 111,6, 116,2, 119,3, 119,5, 121,9, 122,3, 127,9 y 136,8. Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 75,40; H, 7,48; N, 7,99. Encontrado: C, 75,35; H, 7,42; N, 7,89.

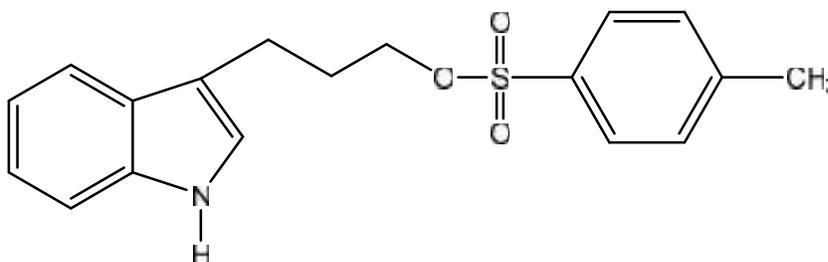
8.2. 5-Fluoro-3-(3-hidroxiopropil)-1H-indol.



Se pesó 1,000 gr (0,006 moles) de 5-fluoro-fenilhidrazina que se solubilizó en dimetilacetamida (10mL). A esta solución se adicionó H₂SO₄ al 4% p/p (10mL) y posteriormente dihidropirano (0,54 mL; 0,006 moles). Rendimiento de 85% (1,010 gr).

IR (cm⁻¹) ν : 3629-3250 (O-H y N-H), 3060 (C-H aromático), 2939 (C-H alifático), 1581 (C=C). ¹H-RMN (CDCl₃): : 1,92 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-OH, J = 7,4 Hz), 2,21 (s ancho, 1H, OH), 2,76 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-OH, J = 7,5 Hz), 3,68 (t, 2H, -CH₂-OH, J = 6,5 Hz), 6,90 (td, 1H, 6-H, J_o = 9,1 Hz, J_m = 2,5 Hz), 6,96 (d, 1H, 2-H, J = 2,0 Hz), 7,20 (d, 1H, 4-H, J = 8,6 Hz), 7,22 (d, 1H, 7-H, J = 8,4 Hz) y 8,28 (s ancho, 1H, -NH-). ¹³C-RMN: 21,3, 32,7, 62,4, 103,7 (d, ²J_{C-F} = 23,2 Hz), 110,1 (d, ²J_{C-F} = 26,3 Hz), 111,8 (d, ³J_{C-F} = 9,6 Hz), 115,8 (d, ⁴J_{C-F} = 4,8 Hz), 123,4, 127,8 (d, ³J_{C-F} = 9,6 Hz), 132,9 y 157,6 (d, ¹J_{C-F} = 234 Hz). Análisis Elemental calculado para C₁₁H₁₂FNO: C, 68,38; H, 6,26; N, 7,25. Encontrado: C, 68,33; H, 6,31; N, 7,29.

8.3. 3-(3-p-Toluensulfonil-propil)-1H-indol.

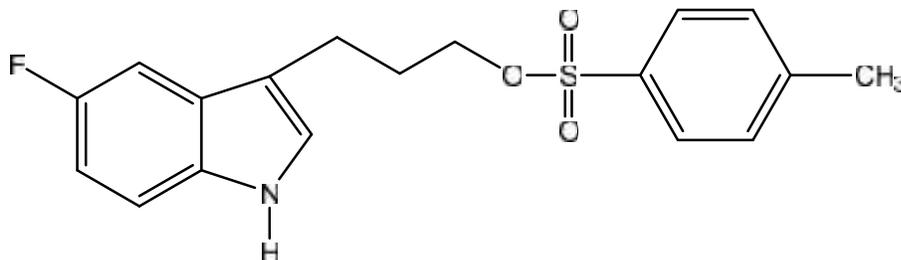


A una solución de 1,083 grs (0,0062 moles) de 3-(3-hidroxipropil)-1H-indol en diclorometano seco (30 mL) se adicionó trietilamina anhidra (0,85 mL; 0,0062 moles), cloruro de *p*-toluensulfonilo (1,175 gr; 0,0062 moles) y concentraciones catalíticas de 4-dimetil aminopiridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ por 20 horas. La mezcla resultante fue purificada en columna cromatográfica de gel de sílice y fase móvil de acetato de etilo y hexano (1:2) en polaridad creciente a AcOEt : Hex (1:1). Los extractos fueron concentrados al vacío dando un sólido de color naranja (1,421 gr) con 70% de rendimiento.

Pf: 84-86 °C. IR (cm⁻¹) ν : 3386 (N-H), 3038 (C-H aromático), 2929-2903 (C-H alifático), 1356 (sulfonato). ¹H-RMN (CDCl₃) : 2,05 (m, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-OTs), 2,44 (s, 3H, CH₃-Ts), 2,82 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-, J = 7,3 Hz), 4,09 (t, 2H, -CH₂-OTs, J = 6,2 Hz), 6,92 (d, 1H, 2-H, J = 2,1 Hz), 7,10 (t, 1H, 6-H, J = 7,0 Hz), 7,19 (t, 1H, 5-H, J = 7,5 Hz), 7,32 (d, 2H, 3-H y 5-H Ts, J = 8,5 Hz), 7,35 (d, 1H, 4-H, J = 9,5 Hz) 7,50 (d, 1H, 7-H, J = 7,8 Hz), 7,77 (d, 2H, 2-H y 6-H Ts, J = 8,5 Hz) y 7,87 (s ancho 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 21,3, 22,0, 29,5, 70,5, 111,6, 114,8, 119,0, 119,7, 122,2, 122,4, 127,6, (2x) 128,3, (2x) 130,2, 133,6, 136,8 y

145,1. Análisis Elemental calculado para $C_{18}H_{19}NO_3S$: C (65,63), H (5,81), N (4,25), S (9,73);
Encontrado: C (65,68), H (5,68), N (4,33), S (9,75).

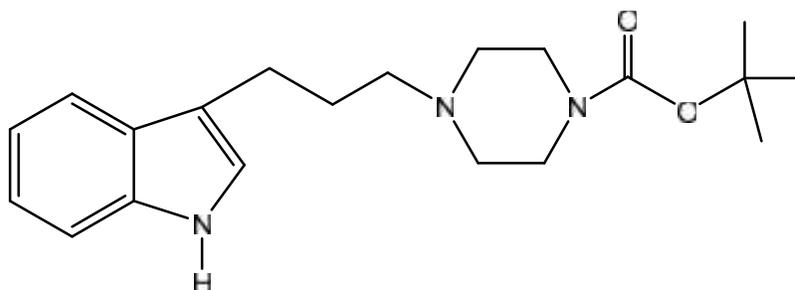
8.4. 5-Fluoro-3-(3-*p*-toluensulfonyl-propil)-1H-indol.



Se solubilizó 1,000 gr (0,005 moles) de 5-fluoro-3-(3-hidroxipropil)-1H-indol en diclorometano, luego se adicionó trietilamina (0,72 mL; 0,005 moles) y cloruro de *p*-toluensulfonylo (0,953 gr; 0,005 moles) y concentraciones catalíticas de 4-dimetilamino piridina. El rendimiento de la reacción fue de 70%, correspondiente a 1,260 grs de producto final.

Pf.: 75-77 °C. IR (cm^{-1}) ν : 3391 (N-H), 1396 (SO_2). 1H -RMN ($DMSO-d_6$): 2,02 (q, 2H, In- $CH_2-CH_2-CH_2-OTs$, $J = 7,0$ Hz), 2,47 (s, 3H, CH_3-Ts), 2,77 (t, 2H, In- $CH_2-CH_2-CH_2-OTs$, $J = 7,3$ Hz), 4,09 (t, 2H, $-CH_2-OTs$, $J = 6,2$ Hz), 6,94 (m, 2H, 2-H y 6-H), 7,13 (dd, 1H, 4-H, $J_o = 9,6$ Hz, $J_m = 2,4$ Hz), 7,28 (dd, 1H, 7-H, $J_o = 8,7$ y $J_m = 4,4$ Hz), 7,35 (d, 2H, 3-H y 5-H Ts , $J = 8,3$ Hz), 7,81 (d, 2H, 2-H y 6-H Ts , $J = 8,3$ Hz) y 8,05 (s ancho, 1H, -NH-). ^{13}C -RMN ($DMSO-d_6$) : 21,2, 22,1, 29,3, 70,3, 103,9 (d, $^2J_{C-F} = 23,2$ Hz), 110,8 (d, $^2J_{C-F} = 26,3$ Hz), 112,2 (d, $^3J_{C-F} = 9,7$ Hz), 114,9 (d, $^4J_{C-F} = 4,8$ Hz), 124,0, 127,9 (d, $^3J_{C-F} = 9,5$ Hz), (2x) 128,3, (2x) 130,3, 133,2, 133,4, 145,2 y 158,0 (d, $^1J_{C-F} = 234$ Hz). HRMS: (EI) calculado para $C_{18}H_{18}FNO_3S$ (M⁺): 347,09914. Encontrado: 347,09929.

8.5. 3-(3-(4-*ter*-Butil-carbonil)piperazinil)propil-1H-indol.

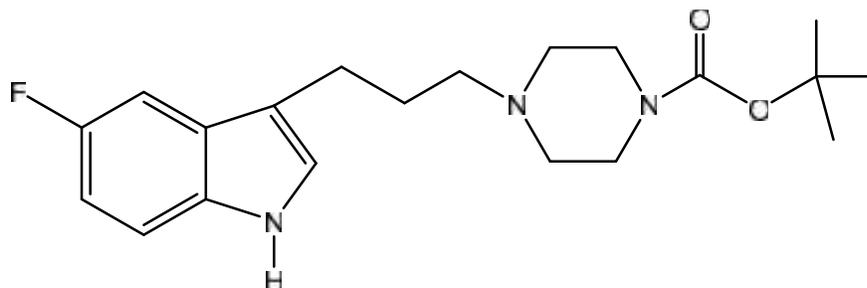


Se pesó 1,000 gr (0,003 moles) de 3-(3-*p*-toluensulfonyl)propil-1H-indol en acetonitrilo (30 mL). A esta solución se agregó carbonato de potasio (0,420 grs; 0,003 moles) y 0,565 gr (0,003 moles) de *ter*-butil piperazina-1-carboxilato (*N*-Boc piperazina). La mezcla fue

calentada a reflujo por 18 horas. Posteriormente se agregó agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente. El producto puro corresponde a un sólido color crema, obteniéndose 0,927 grs (89% de rendimiento).

Pf: 110-111 °C. IR (cm⁻¹) ν : 3325 (N-H señal ancha), 3051 (C-H Arom.), 2866 (C-H alif.), 1686 (NCOO^tBu), 1621 y 1476 (C=C Arom). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) : 1,39 (s, 9H, (CH₃)₃-O-CO-pip), 1,79 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,30 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip y (CH₂)₂-pip-propil), 2,68 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 8,0 Hz), 3,30 (t, 4H, (CH₂)₂-pip-N-COO-^tBu, J = 6,0 Hz), 6,95 (td, 1H, 6-H, J_o = 7,4 Hz, J_m = 0,9 Hz), 7,05 (td, 1H, 5-H, J_o = 7,5 Hz, J_m = 1,1 Hz), 7,10 (d, 1H, 2-H, J = 3,0 Hz), 7,32 (d, 1H, 4-H, J = 6,0 Hz), 7,49 (d, 1H, 7-H, J = 9,0 Hz) y 10,74 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,9, 27,5, (3x) 28,5, (2x) 43,9, (2x) 53,1, 58,1, 79,1, 111,8, 114,8, 118,5, 118,8, 121,2, 122,6, 127,7, 136,7 y 154,3 ppm.

8.6. 5-Fluoro-3-(3-(4-ter-butil-carbonil)piperazinil)propil-1H-indol.

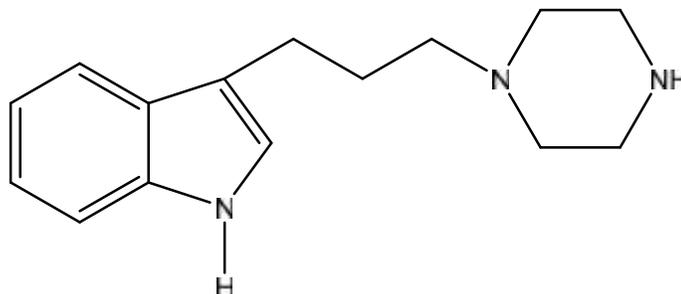


Se pesó 1,000 gr (0,003 moles) de 5-fluoro-3-(3-*p*-toluensulfonil)propil-1H-indol en acetonitrilo anhidro (30 mL). A esta solución se agregó carbonato de potasio (0,415 gr; 0,003 moles) y *ter*-butil piperazina-1-carboxilato (0,60 gr; 0,003 moles). Rendimiento: 91,2 % (0,950 gr).

Pf: 137-138 °C. IR (cm⁻¹) ν : 3325 (N-H señal ancha), 3052 (C-H Arom.), 2974 (C-H alif.), 1684 (NCOO^tBu), 1582 y 1469 (C=C Arom). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,39 (s, 9H, (CH₃)₃-O), 1,77 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,30 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip y (CH₂)₂-pip-propil), 2,65 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,4 Hz), 3,32 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-CO), 6,89 (td, 1H, 6-H, J_o = 9,1 Hz, J_m = 2,4 Hz), 7,19 (d, 1H, 2-H, J = 2,1 Hz), 7,25 (dd, 1H, 4-H, J_o = 10,1 Hz, J_m = 2,5 Hz), 7,32 (dd, 1H, 7-H, J_o = 8,7 Hz, J_m = 4,5 Hz) y 10,87 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,7, 27,4, (3x) 28,5, (2x) 44,0, (2x) 53,1, 57,9, 79,2, 103,4 (d, ²J_{C-F} = 22,6 Hz),

109,3 (d, $^2J_{C-F} = 26,4$ Hz), 112,6 (d, $^3J_{C-F} = 10$ Hz), 115,1 (d, $^4J_{C-F} = 4,5$ Hz), 124,9, 127,9 (d, $^3J_{C-F} = 10$ Hz), 133,4, 154,9 y 158,6 (d, $^1J_{C-F} = 231$ Hz) ppm.

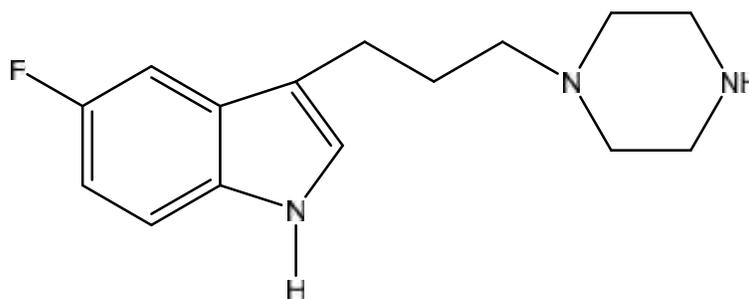
8.7. 3-(3-(1-Piperazinil)propil)-1H-indol.



A una solución de 3-(3-(4-*ter*butilcarbonil)piperazinil)propil-1*H*-indol (1,000 gr, 0,003 moles) en diclorometano (30 mL) se agregó ácido trifluoroacético (10 mL) y se agitó a 0°C por 3 horas en corriente de N₂. Una vez finalizada la reacción la mezcla se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) para dar 0,71 grs (rendimiento cuantitativo) de un producto viscoso.

IR (cm⁻¹) ν : 3409-3295 (N-H indol y N-H piperazinico), 3054 (C-H aromático), 2937-2840 (C-H alifático). ¹H-RMN (CDCl₃) : 1,79 (q, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,36 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,5 Hz), 2,47 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-propil), 2,52 (s ancho, 1H, pip-NH), 2,69 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂, J = 7,5 Hz), 2,97 (t, 4H, (CH₂)₂-NH, J = 4,8 Hz), 6,96 (td, 1H, 6-H, Jo = 7,5 Hz, Jm = 1,1 Hz), 7,06 (td, 1H, 5-H, Jo = 7,5 Hz, Jm = 1,2 Hz), 7,11 (d, 1H, 2-H, J = 2,1 Hz), 7,34 (dd, 1H, 4-H, Jo = 9,0 Hz, Jm =), 7,50 (dd, 1H, 7-H, Jo = 6,0 Hz, Jm =) y 10,8 (s, 1H, N-H). ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): 22,9, 27,0, (2x) 45,8, (2x) 54,3, 58,9, 111, 116,1, 118,8, 118,9, 121,1, 121,7, 127,5 y 136,3. Análisis Elemental calculado para C₁₅H₂₁N₃: C, 74,03; H, 8,70; N, 17,27. Encontrado: C, 74,61; H, 8,58; N, 17,22.

8.8. 5-Fluoro-3-(3-(1-piperazinil)propil)-1H-indol

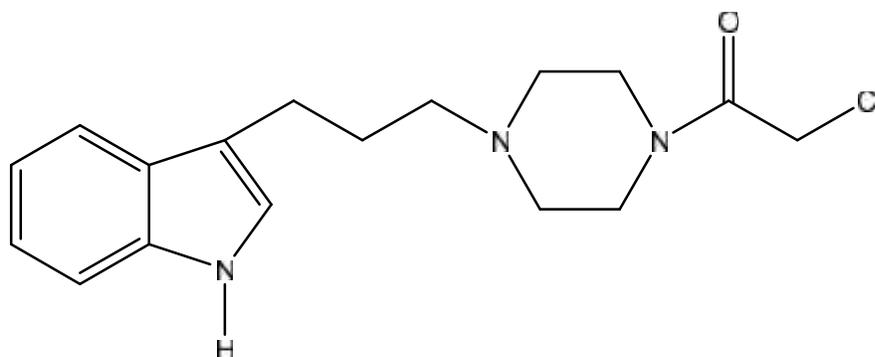


Se realizó hidrólisis ácida de 1,000 gr (0,003 moles) de 5-fluoro-3-(3-(4-Boc)piperazinil)propil-1*H*-indol primero solubilizando el reactante en diclorometano (30 mL) y

posteriormente agregando una solución concentrada de ácido trifluoroacético (10 mL) en un baño de hielo. El producto crudo fue un sólido claro puro, con rendimiento cuantitativo.

Pf.: 168-170 °C. IR (cm⁻¹) ν : 3387-3240 (N-H piperazínico y N-H indólico), 3030 (C-H aromático), 2976-2938 (C-H alifático), 1475 (C=C aromático). ¹H-RMN (CDCl₃) : 1,70 (q, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,29 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,5 Hz), 2,43 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-propil), 2,59 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂, J = 7,5 Hz), 2,97 (t, 4H, (CH₂)₂-NH, J = 5,1), 3,52 (s ancho, 1H, pip-NH), 6,82 (td, 1H, 6-H, J_o = 7,5 Hz, J_m = 2,6 Hz), 7,13 (d, 1H, 2-H, J = 2,1 Hz), 7,18 (dd, 1H, 4-H, J_o = 9,0 Hz, J_m =), 7,25 (dd, 1H, 7-H, J_o = 6,0 Hz, J_m =) y 10,7 (s, 1H, N-H). ¹³C-RMN (DMSO-d₆) : 22,6, 27,2, (2x) 43,7 (2x) 50,4, 57,7, 103,3 (d, ²J_{C-F} = 22,6 Hz), 109,3 (s, ²J_{C-F} = 26,4 Hz), 112,7 (d, ³J_{C-F} = 9,1 Hz), 114,9 (d, ⁴J_{C-F} = 4,5 Hz), 124,9, 127,8 (d, ³J_{C-F} = 10,5 Hz), 133,4 y 156 (d, ¹J_{C-F} = 230 Hz). HRMS (EI) calculado para C₁₅H₂₁FN₃⁺ (M+1) = 262,1719. Encontrado: 262,1718.

8.9. 3-{3-[4-(Cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1H-indol

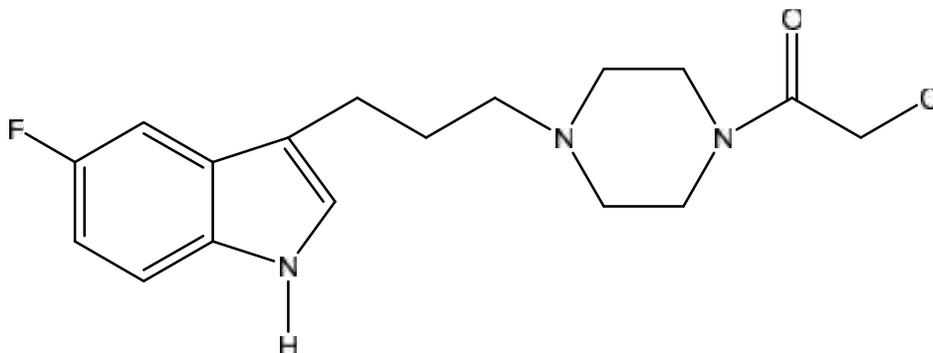


Se pesaron 0,50 gr de 3-(3-(1-piperazinil)propil)-1H-indol (0,002 moles) y se disolvieron en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) en atmósfera inerte y en un baño de hielo, manteniendo una agitación constante. Posteriormente se adicionó a esta mezcla K₂CO₃ (0,284 gr; 0,002 moles) y cloruro de 2-cloroacetilo (0,16 mL; 0,002 moles), manteniendo la reacción a 0°C por 30 min. Se continuó agitando a temperatura ambiente por 2 horas. Una vez terminada la reacción se adicionó agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3x50 mL). La reunión de los extractos fueron secados con Na₂SO₄ anhidro y concentrados en un evaporador rotatorio. El residuo orgánico obtenido fue purificado por cromatografía en columna en gel de sílice empleando acetato de etilo / metanol (5:1) como fase móvil, para dar un sólido claro (0,296 grs; 45% de rendimiento).

Pf: 74-75 °C. IR (cm⁻¹) ν : 3397 (N-H), 3032 (C-H Arom.), 2949 (C-H alif.), 1670 (CON), 1458 (C=C Arom). ¹H-RMN (DMSO-d₆) : 1,90 (m, 2H, In-CH₂-CH₂-Pip), 2,67 (m, 8H, In-

CH₂-CH₂-CH₂-Pip, (CH₂)₂-pip-propil y In-CH₂-CH₂-CH₂-Pip), 3,56 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-CO), 4,39 (s, 2H, CO-CH₂-Cl), 6,96 (t, 1H, 6-H, J = 7,5 Hz), 7,06 (t, 1H, 5-H, J = 7,5 Hz), 7,13 (s, 1H, 2-H), 7,35 (d, 1H, 4-H, J = 9,0 Hz), 7,51 (d, 1H, 7-H, J = 9,0 Hz) y 10,89 (s, 1H, N-H) ppm.¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,6, 26,2, (2x) 42,3, 51,9, (2x) 52,3, 57,1, 111,8, 114,1, 118,6, 118,7, 121,3, 122,8, 127,5, 136,8 y 165,1 ppm.

8.10. 5-Fluoro-3-{3-[4-(cloroacetil)-1-piperazinil]propil}-1H-indol

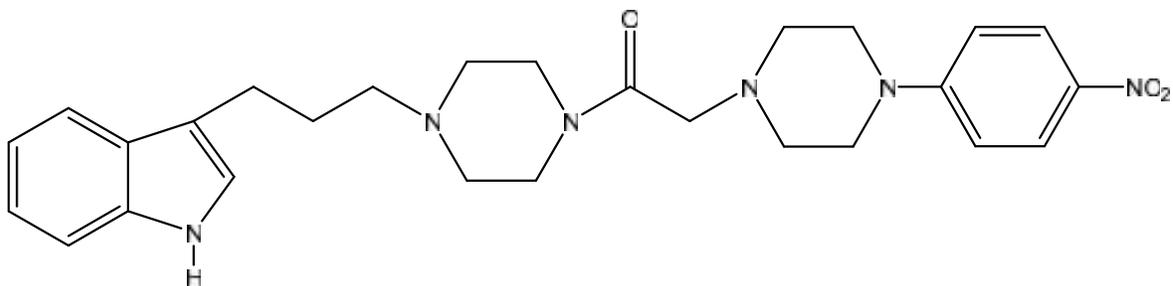


Se pesaron 0,500 gr (0,004 moles de 5-fluoro-3-(3-(1-piperazinil)propil)-1H-indol para solubilizar en tetrahidrofurano anhidro) (30 mL). Con un baño de hielo se adicionó carbonato de potasio (0,553 gr; 0,004 moles) y cloruro de cloroacetilo (0,32 mL; 0,004 moles). El rendimiento es de 51% (0,666 gr).

Pf: 90-91 °C. IR (cm⁻¹) ν : 3305 (N-H), 3059 (C-H Arom.), 2953 (C-H alif.), 1672 (CON), 1581 y 1487 (C=C Arom).¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 2,03 (m, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,70 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,3 Hz), 3,02 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, (CH₂)₂-pip-propil), 3,65 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-CO), 4,44 (s, 2H, CO-CH₂-Cl), 6,91 (td, 1H, 6-H, J_o = 9,2 Hz, J_m = 2,4 Hz), 7,19 (d, 1H, 2-H, J = 2,0 Hz), 7,32 (m, 2H, 4-H, 7-H) y 11,00 (s, 1H, N-H) ppm.¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,5, 26,3, 42,3, 44,7, 52,1, 52,5, 57,1, 64,0, 103,41 (d, ²J_{C-F} = 22,6 Hz), 109,4 (d, ²J_{C-F} = 26,4 Hz), 112,7 (d, ³J_{C-F} = 9,8 Hz), 114,5 (d, ⁴J_{C-F} = 4,5 Hz), 125,0, 127,7 (d, ³J_{C-F} = 9,8 Hz), 133,4, 157,0 (d, ¹J_{C-F} = 231 Hz), 165,1 ppm.

Síntesis de 3-[3-(4-{[4-(aril-1-piperazinil)acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol derivados (7a-i, familia 1) y 5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(aril-1-piperazinil)acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol derivados (8a-i, familia 2)

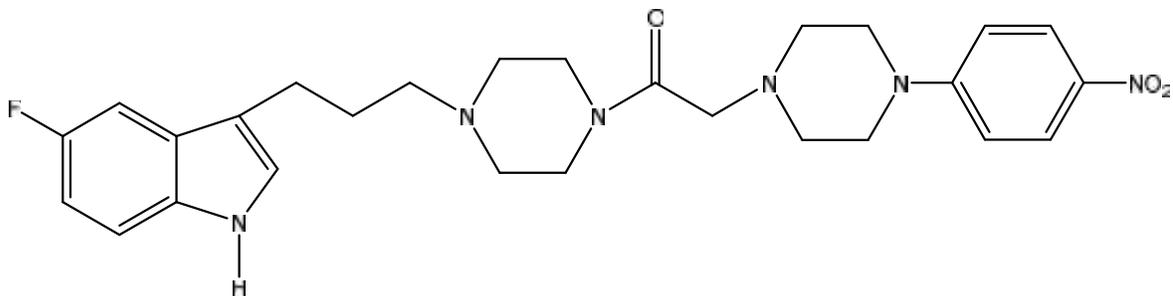
8.11. Procedimiento General: Obtención de 3-[3-(4-{[4-(4-nitrofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol como modelo. 7a.



A una solución de 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1H-indol (0,500 grs; 0,002 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó K_2CO_3 (0,276 grs; 0,002 moles) y 1-(4-nitrofenil) piperazina (0,414 grs; 0,002 moles) calentándose la mezcla a reflujo por 18 horas. Una vez finalizada la reacción se agregó agua destilada (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). La reunión de los extractos orgánicos fue secada con Na_2SO_4 anhidro, luego concentrada al vacío y finalmente purificada por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando como fase móvil AcOEt / MeOH (3:1) para dar 0,612 grs de un sólido amarillo (79,8% de rendimiento).

Pf: 182-183 °C. IR (cm^{-1}) ν : 3320 (N-H), 3057 (C-H Arom.), 2851 (C-H alif.), 1655 (CON), 1599 (NO_2 asim.), 1521 y 1477 (C=C Arom), 1321 (NO_2 sim.). 1H -RMN (DMSO- d_6) : 1,81 (q, 2H, In- CH_2 -**CH** $_2$ - CH_2 -Pip), 2,34 (m, 6H, In- CH_2 - CH_2 -**CH** $_2$ -Pip y $(CH_2)_2$ -pip-propil), 2,54 (m, 4H, $(CH_2)_2$ -pip-C), 2,69 (t, 2H, In-**CH** $_2$ - CH_2 - CH_2 -Pip, J = 7,4 Hz), 3,21 (s, 2H, CH_2 -CO), 3,45 (m, 6H, $(CH_2)_2$ -pip-Ar y CH_2 -N-CO), 3,55 (m, 2H, CH_2 -N-CO), 6,95 (t, 1H, 6-H, J = 7,1 Hz), 7,04 (m, 3H, 5-H, 2-H y 6-H C_6H_4 - NO_2), 7,10 (d, 1H, 2-H, J = 0,02 Hz), 7,32 (d, 1H, 4-H, J = 8,1 Hz), 7,50 (d, 1H, 7-H, J = 7,8 Hz), 8,05 (d, 2H, 3-H y 5-H C_6H_4 - NO_2 , J = 9,6 Hz) y 10,74 (s, 1H, N-H) ppm. ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) : 22,9, 27,5, 41,7, 45,6, (2x) 46,8, (2x) 52,4, 53,2, 53,8, 58,0, 60,5, 111,8, (2x) 113,1, 114,8, 118,5, 118,7, 121,2, 122,6, (2x) 126,1, 127,7, 136,8, 137,3, 155,2 y 167,6 ppm.

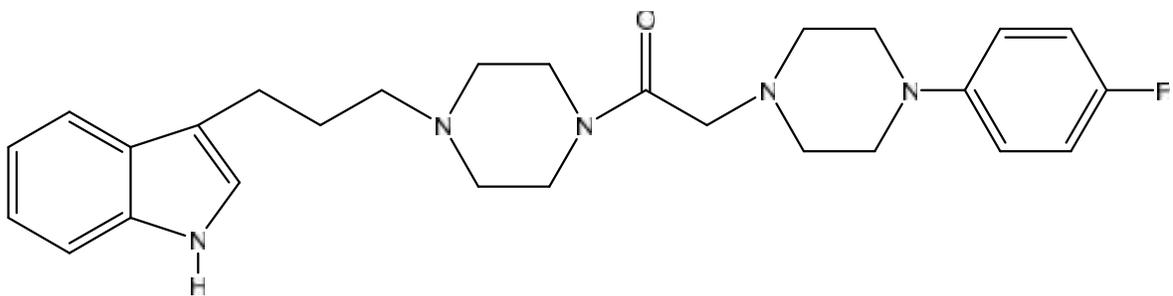
8.12. Obtención de 5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(4-nitrofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol. 8a.



A una solución de 5-fluoro-3-{3-[4-(cloroacetil)-1-piperazinil]propil}-1H-indol (0,500 grs; 0,0015 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó K_2CO_3 (0,207 grs, 0,0015 moles) y 1-(4-nitrofenil) piperazina (0,311 grs; 0,0015 moles) para dar 0,530 grs de un sólido amarillo oscuro (70,0 %).

Pf: 165-166 °C. IR (cm^{-1}) ν : 3224 (N-H), 3059 (C-H Arom.), 2928 (C-H alif.), 1654 (CON), 1591 y 1490 (C=C Arom), 1591(NO_2 asim) 1387(NO_2 sim). 1H -RMN (DMSO- d_6): : 1,78 (q, 2H, In- CH_2 -**CH** $_2$ - CH_2 -pip), 2,33 (m, 6H, In- CH_2 - CH_2 -**CH** $_2$ -pip, $(CH_2)_2$ -pip-propil), 2,52 (m, 4H, $(CH_2)_2$ -pip-C), 2,64 (t, 2H, In-**CH** $_2$ - CH_2 - CH_2 -pip, J = 6,6 Hz), 3,19 (s, 2H, CH_2 -CO), 3,41 (m, 8H, $(CH_2)_2$ -pip-Ar, $(CH_2)_2$ -pip-CO), 6,87 (t, 1H, 6-H, $J_o = 9,0$ Hz), 6,97 (d, 2H, 2-H y 6-H C_6H_4 - NO_2 , J = 9,0 Hz), 7,18 (s, 1H, 2-H), 7,23 (d, 1H, 4-H, J = 10,2 Hz), 7,33 (dd, 1H, 7-H, $J_o = 8,3$ Hz, $J_m = 4,4$ Hz), 8,03 (d, 2H, 3-H y 5-H C_6H_4 - NO_2 , J = 9,0 Hz) y 11,00 (s, 1H, N-H) ppm. ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) : 22,7, 27,4, 41,7, 45,6, (2x) 46,8, (2x) 52,4, 53,1, 53,7, 57,8, 60,4, 103,3 (d, $^2J_{C-F} = 23,4$ Hz), 109,2 (d, $^2J_{C-F} = 25,7$ Hz), 112,6 (d, $^3J_{C-F} = 9,8$ Hz), (2x) 113,1, 115,0 (d, $^4J_{C-F} = 5,3$ Hz), 124,8, (2x) 126,1, 127,8 (d, $^3J_{C-F} = 9,8$ Hz), 133,4, 137,3, 155,1, 157,0 (d, $^1J_{C-F} = 231$ Hz) y 167,6 ppm.

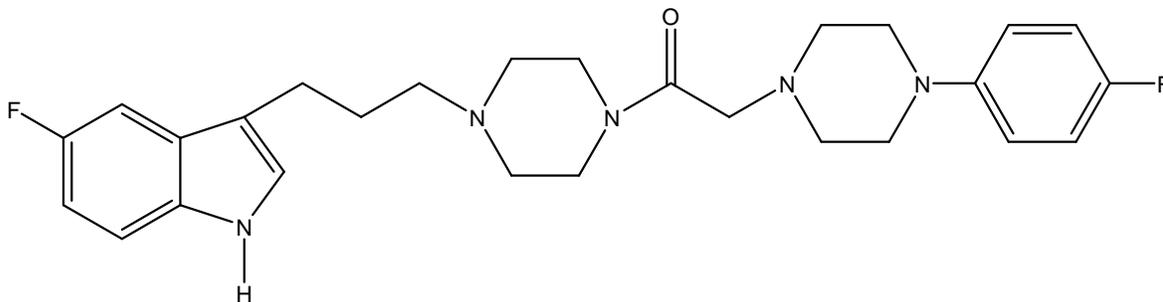
8.13. Obtención de 3-[3-(4-{[4-(4-fluorofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol. 7b.



Se solubilizaron 0,500 grs (0,002 moles) de 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1H-indol en acetonitrilo anhidro (30 mL). A esta solución fueron adicionados 0,276 grs de K₂CO₃ (0,002 moles) y 0,360 grs de 1-(4-fluorofenil) piperazina (0,002 moles) para dar finalmente 0,404 grs de producto (55,8%), que correspondió a un líquido viscoso de color café oscuro.

IR (cm⁻¹) ν : 3417 (N-H), 3037 (C-H Arom.), 2823 (C-H alif.), 1641 (CON), 1577 (C=C Arom). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,80 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-Pip), 2,34 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-Pip, (CH₂)₂-pip-propil), 2,54 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-C), 2,69 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-Pip, J = 7,4 Hz), 3,06 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-Ar), 3,19 (s, 2H, CH₂-CO), 3,46 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 3,55 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 6,95 (m, 3H, 6-H, 2-H C₆H₄-F y 6-H C₆H₄-F), 7,03 (m, 3H, 5-H, 3-H C₆H₄-F y 5-H C₆H₄-F), 7,10 (d, 1H, 2-H, J = 2,1 Hz), 7,33 (d, 1H, 4-H, J = 8,1 Hz), 7,50 (d, 1H, 7-H, J = 7,8 Hz) y 10,80 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,9, 27,5, 41,7, 45,7, (2x) 49,5, (2x) 52,9, 53,2, 53,8, 58,0, 60,9, 111,8, 114,8, (2x) 115,7 (d, ²J_{C-F} = 21 Hz), (2x) 117,6 (d, ³J_{C-F} = 7,5 Hz), 118,5, 118,7, 121,2, 122,6, 127,7, 136,7, 148,3 (d, ⁴J_{C-F} = 2,3 Hz), 156,5 (d, ¹J_{C-F} = 235 Hz) y 167,7 ppm.

8.14. Obtención de 5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(4-fluorofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol. 8b.



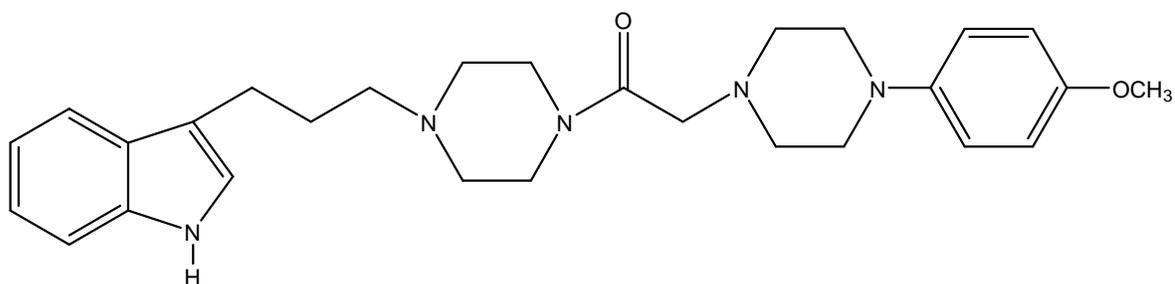
Se solubilizaron 0,500 grs de 5-fluoro-3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1H-indol (0,0015 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL), a esta solución se adicionó K₂CO₃ (0,207 grs, 0,0015 moles) y posteriormente 1-(4-fluorofenil) piperazina (0,270 gr; 0,0015 moles) para dar 0,292 grs de un sólido crema, que corresponden a un rendimiento de 41,8%.

Pf: 151-152 °C. IR (cm⁻¹) ν : 3230 (N-H), 3051 (C-H Arom.), 2940 (C-H alif.), 1649 (CON), 1508 (C=C Arom). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,77 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,32 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, (CH₂)₂-pip-propil), 2,53 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-C), 2,65 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,1 Hz), 3,05 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-Ar), 3,18 (s, 2H, CH₂-CO), 3,51 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 3,54 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 6,90 (t, 3H, 6-H, 2-H C₆H₄-F y 6-H C₆H₄-F), 7,02 (m,

2H, 3-H y 5-H C₆H₄-F), 7,18 (s, 1H, 2-H), 7,23 (d, 1H, 4-H, J = 9,0 Hz), 7,33 (dd, 1H, 7-H, J_o = 8,7 Hz, J_m = 4,7 Hz) y 11,01 (s, 1H, N-H) ppm.

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,7, 27,4, 41,7, 45,6, (2x) 49,4, (2x) 52,9, 53,2, 53,7, 57,8, 60,9, 103,4 (5F-In, d, ²J_{C-F} = 22,6 Hz), 109,2 (5F-In, d, ²J_{C-F} = 26,4 Hz), 112,7 (5F-In, d, ³J_{C-F} = 9,8 Hz), 115,0 (5F-In, d, ⁴J_{C-F} = 4,5 Hz), (2x) 115,7 (Ar-F, d, ²J_{C-F} = 21,8 Hz), (2x) 117,6 (Ar-F, d, ³J_{C-F} = 7,5 Hz), 124,8, 127,9 (5F-In, d, ³J_{C-F} = 9,8 Hz), 133,4, 148,3 (Ar-F, d, ⁴J_{C-F} = 2,2 Hz), 156,5 (Ar-F, d, ¹J_{C-F} = 235 Hz), 157,0 (5F-In, d, ¹J_{C-F} = 232 Hz) y 167,7 ppm.

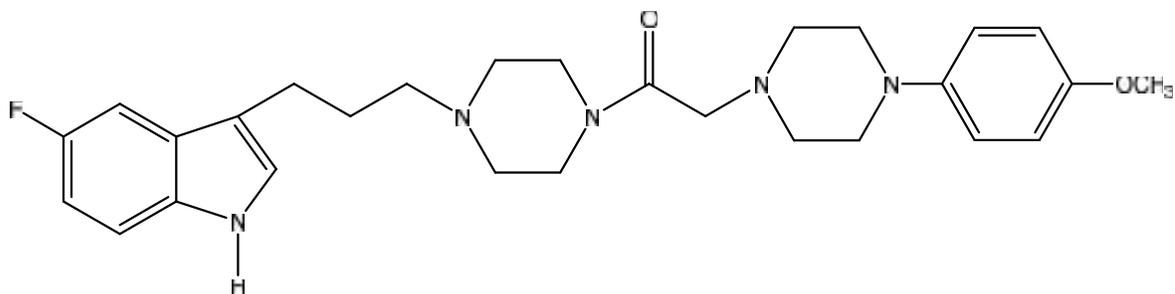
8.15. Obtención de 3-[3-(4-{[4-(4-metoxifenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol. 7c.



A una solución de 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1H-indol (0,500 grs; 0,002 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó K₂CO₃ (0,830 grs; 0,006 moles) y 0,530 grs de diclorhidrato de 1-(4-metoxifenil) piperazina (0,002 moles) para dar 0,547 grs de un sólido color crema, que correspondieron a un 73,5% de rendimiento.

Pf: 150-151 °C. IR (cm⁻¹) ν: 3280 (N-H), 3080 (C-H Arom.), 2989 (C-H alif.), 1645 (CON), 1511 (C=C Arom), 1250 (C-O). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,80 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,34 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip y (CH₂)₂-pip-propil), 2,54 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-C), 2,69 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,2 Hz), 3,00 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-Ar), 3,18 (s, 2H, CH₂-CO), 3,55 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-CO), 3,68 (s, 3H, CH₃-O-Ar), 6,81 (d, 2H, 3-H y 5-H o 2-H y 6-H C₆H₄-OCH₃, J = 8,3 Hz), 6,88 (d, 2H, 2-H y 6-H o 3-H y 5-H C₆H₄-OCH₃, J = 8,3 Hz), 6,95 (t, 1H, 6-H, J = 7,2 Hz), 7,05 (t, 1H, 5-H, J = 7,2 Hz), 7,10 (s, 1H, 2-H), 7,33 (d, 1H, 4-H, J = 7,8 Hz), 7,50 (d, 1H, 7-H, J = 7,8 Hz) y 10,79 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,4, 26,9, 41,2, 45,1, (2x) 49,6, (2x) 52,5, 52,7, 53,3, 55,1, 57,5, 60,6, 111,3, (2x) 114,2, 114,3, (2x) 117,3, 118,0, 118,2, 120,7, 122,1, 127,1, 136,2, 145,3, 152,8 y 167,2 ppm.

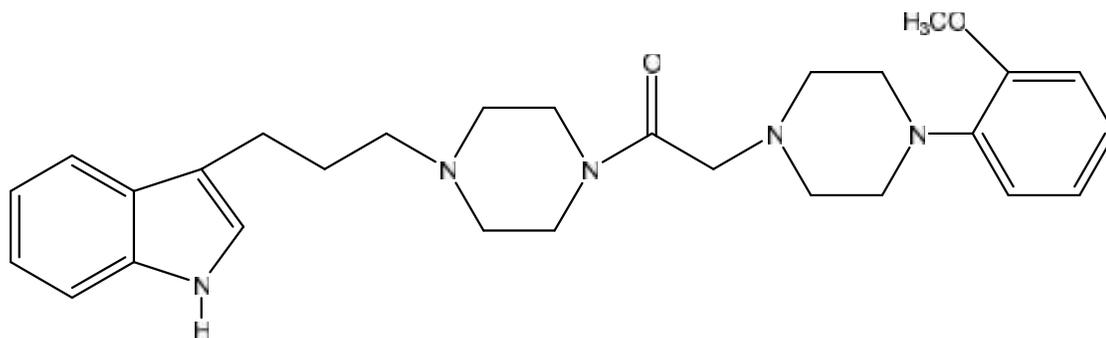
8.16. Obtención de 5-fluoro-3-[3-(4-{1-[4-(4-metoxifenil)piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol. 8c.



Del mismo modo que los productos anteriores se solubilizó la misma cantidad de 5-fluoro-3-{3-[4-(cloroacetil)-1-piperazinil]propil}-1H-indol (0,500 grs; 0,0015 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL), a la que se adicionó 0,630 grs de K_2CO_3 (0,0045 moles) y luego diclorhidrato de 1-(4-metoxifenil) piperazina (0,40 grs; 0,0015 moles). El peso final del producto fue 0,322 grs de un sólido blanco (43,3%).

Pf: 151-152 °C. IR (cm^{-1}) ν : 3290 (N-H), 3058 (C-H Arom.), 2987 (C-H alif.), 1643 (CON), 1511 (C=C Arom), 1251 (C-O). 1H -RMN (DMSO- d_6): : 1,77 (q, 2H, In- CH_2 -**CH** $_2$ - CH_2 -pip), 2,33 (m, 6H, In- CH_2 - CH_2 -**CH** $_2$ -pip, $(CH_2)_2$ -pip-propil), 2,53 (m, 4H, $(CH_2)_2$ -pip-C), 2,65 (t, 2H, In-**CH** $_2$ - CH_2 - CH_2 -pip, J = 6,8 Hz), 2,98 (m, 4H, $(CH_2)_2$ -pip-Ar), 3,17 (s, 2H, CH_2 -CO), 3,47 (m, 4H, $(CH_2)_2$ -pip-CO), 3,67 (s, 3H, CH_3 -O-Ph), 6,80 (d, 2H, 3-H y 5-H C_6H_4 - OCH_3 , J = 9,0 Hz), 6,87 (m, 3H, 6-H, 2-H y 6-H C_6H_4 - OCH_3), 7,18 (s, 1H, 2-H), 7,24 (d, 1H, 4-H, J = 9,5 Hz), 7,33 (dd, 1H, 7-H, $J_o = 8,4$ Hz, $J_m = 4,5$ Hz) y 11,00 (s, 1H, N-H) ppm. ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) : 22,7, 27,4, 41,7, 45,6, (2x) 50,1, (2x) 53,0, 53,2, 53,7, 55,6, 57,9, 61,0, 103,3 (d, $^2J_{C-F} = 22,6$ Hz), 109,2 (d, $^2J_{C-F} = 22,6$ Hz), 112,6 (d, $^3J_{C-F} = 7,5$ Hz), (2x) 114,7, 115,0 (d, $^4J_{C-F} = 5,2$ Hz), (2x) 117,8, 124,8, 127,8 (d, $^3J_{C-F} = 9,8$ Hz), 133,4, 145,8, 153,3, 157,0 (d, $^1J_{C-F} = 231$ Hz) y 167,7 ppm.

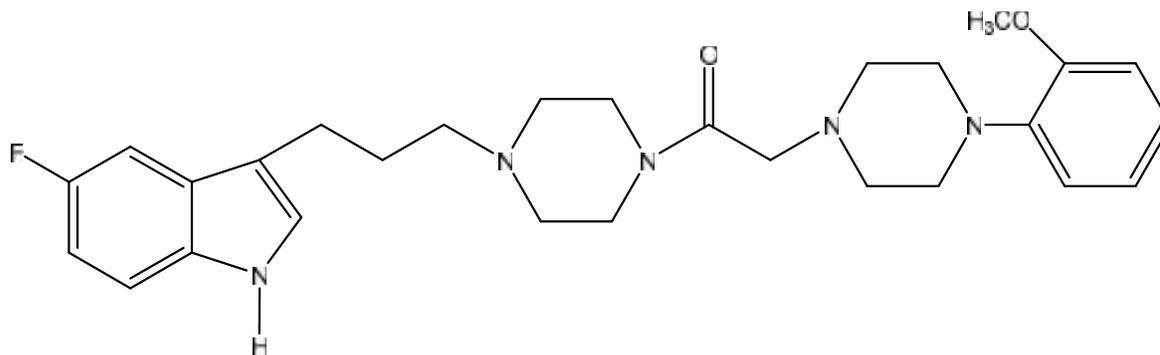
8.17. Obtención de 3-[3-(4-{[4-(2-metoxifenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol. 7d.



A una solución de 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1H-indol (0,500 grs; 0,002 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionaron 0,276 grs (0,002 moles) de K_2CO_3 y 0,385 grs (0,002 moles) de 1-(2-metoxifenil) piperazina. La reacción dio como producto 0,291 grs de un líquido café de consistencia viscosa (39,2%).

IR (cm^{-1}) ν : 3414 (N-H), 3055 (C-H Arom.), 2936 (C-H alif.), 1631 (CON y C=C Arom), 1240 (C-O). 1H -RMN (DMSO- d_6): : 1,81 (q, 2H, In- CH_2 -**CH** $_2$ - CH_2 -pip), 2,35 (m, 6H, In- CH_2 - CH_2 -**CH** $_2$ -pip y $(CH_2)_2$ -pip-propil), 2,54 (m, 4H, $(CH_2)_2$ -pip-C), 2,69 (t, 2H, In-**CH** $_2$ - CH_2 - CH_2 -pip, J = 7,2 Hz), 2,95 (m, 4H, $(CH_2)_2$ -pip-Ar), 3,18 (s, 2H, CH_2 -CO), 3,35 (m, 2H, CH_2 -pip-CO), 3,56 (m, 2H, CH_2 -pip-CO), 3,76 (s, 3H, CH_3 -O-Ar), 6,87 (m, 2H, 3-H y 5-H C_6H_4 -OCH $_3$), 6,95 (m, 3H, 6-H, 4-H C_6H_4 -OCH $_3$ y 6-H C_6H_4 -OCH $_3$), 7,05 (t, 1H, 5-H, J = 7,4 Hz), 7,11 (d, 2H, 2-H, J = 0,9 Hz), 7,33 (d, 1H, 4-H, J = 8,0 Hz), 7,50 (d, 1H, 7-H, J = 8,0 Hz) y 10,84 (s, 1H, N-H) ppm. ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) : 22,4, 26,9, 41,1, 45,1, (2x) 50,0, (2x) 52,7, 53,3, 55,3, 57,5, 59,7, 60,7, 111,3, 111,8, 114,2, 117,9, 118,0, 118,2, 120,7, 122,1, 122,4, 127,1, 136,2, 141,1, 151,9 y 167,2 ppm.

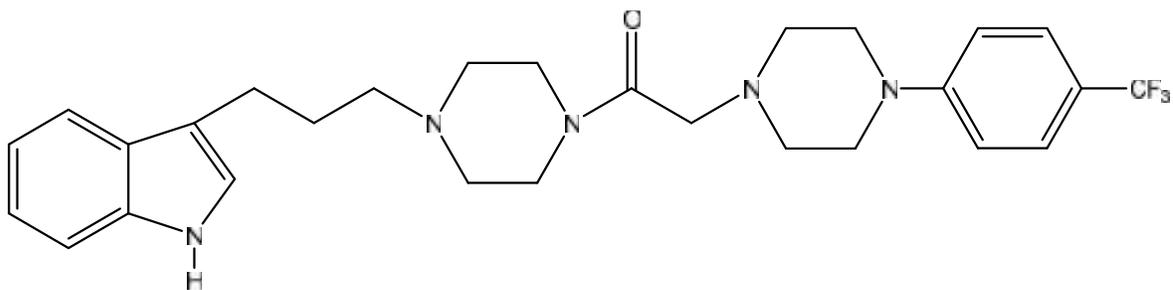
8.18. Obtención de 5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(2-metoxifenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol. 8d.



Se solubilizaron 0,500 grs de 5-fluoro-3-{3-[4-(cloroacetil)-1-piperazinil]propil}-1*H*-indol (0,0015 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL), luego se adicionó la base K₂CO₃ (0,207 grs, 0,0015 moles) y también 0,290 grs (0,0015 moles) de 1-(2-metoxifenil) piperazina para dar 0,493 grs de un sólido blanco ligeramente rosa, cantidad correspondiente a 67,8% de rendimiento.

Pf: 126-127 °C. IR (cm⁻¹) ν : 3282 (N-H), 3056 (C-H Arom.), 2936 (C-H alif.), 1626 (CON), 1500 (C=C Arom) 1263 (C-O). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,78 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,33 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, (CH₂)₂-pip-propil), 2,53 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-C), 2,66 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,4 Hz), 2,95 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-Ar), 3,18 (s, 2H, CH₂-CO), 3,46 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 3,56 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 3,76 (s, 3H, CH₃-O-Ph), 6,66 (m, 3H, 6-H, 3-H y 5-H C₆H₄-OCH₃), 6,93 (m, 2H, 4-H y 6-H C₆H₄-OCH₃), 7,19 (d, 1H, 2-H, J = 2,1 Hz), 7,25 (dd, 1H, 4-H, J_o = 10,0 Hz, J_m = 2,7 Hz), 7,32 (dd, 1H, 7-H, J_o = 8,9 Hz, J_m = 4,7 Hz) y 10,87 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,7, 27,4, 41,7, 45,7, (2x) 50,5, (3x) 53,2, 53,8, 55,8, 57,9, 61,2, 103,4 (d, ²J_{C-F} = 22,6 Hz), 109,3 (d, ²J_{C-F} = 26,4 Hz), 112,3, 112,6 (d, ³J_{C-F} = 9,8 Hz), 115,1 (d, ⁴J_{C-F} = 5,2 Hz), 118,4, 121,3, 122,9, 124,9, 127,8 (d, ³J_{C-F} = 9,8 Hz), 133,4, 141,6, 152,4, 157,0 (d, ¹J_{C-F} = 231 Hz) y 167,7 ppm.

8.19. Obtención de 3-[3-(4-{[4-(4-trifluorometilfenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol. 7e.

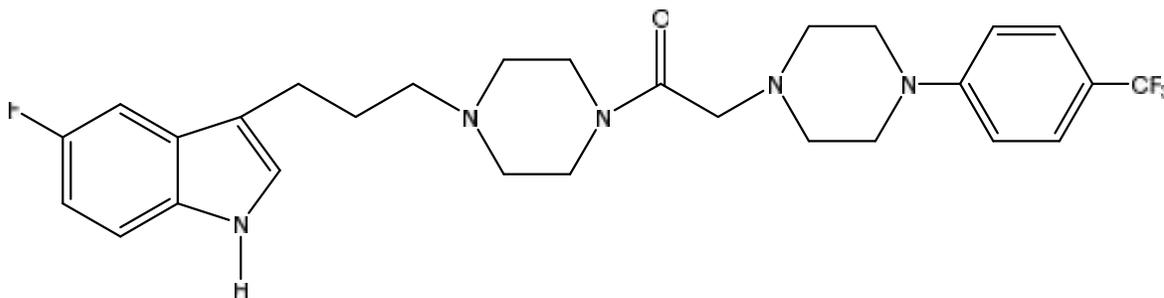


Del mismo modo anterior, después de solubilizar 0,500 grs (0,002 moles) de 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1*H*-indol en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó K₂CO₃ (0,276 grs; 0,002 moles) y 1-(4-trifluorometilfenil) piperazina (0,460 grs; 0,002 moles) cuya reacción dio 0,274 grs de un sólido café claro (34,1%).

Pf: 126 °C. IR (cm⁻¹) ν : 3407 (N-H), 3054 (C-H Arom.), 2925 (C-H alif.), 1664 (CON), 1612 (C=C Arom) y 1330 (CF₃). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,81 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,35 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip y (CH₂)₂-pip-propil), 2,54 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-C), 2,69 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,4 Hz), 3,20 (s, 2H, CH₂-CO), 3,26 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-Ar), 3,46 (m,

2H, CH₂-pip-CO), 3,56 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 6,94 (t, 1H, 6-H, J = 7,3 Hz), 7,04 (m, 3H, 5-H, 2-H C₆H₄-CF₃ y 6-H C₆H₄-CF₃), 7,10 (d, 2H, 2-H, J = 1,7 Hz), 7,33 (d, 1H, 4-H, J = 8,0 Hz), 7,49 (d, 3H, 7-H, 3-H C₆H₄-CF₃ y 5-H C₆H₄-CF₃, J = 8,4 Hz) y 10,87 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,9, 27,4, 41,6, 45,6, (2x) 47,5, (2x) 52,6, 53,1, 53,7, 57,9, 60,7, 111,8, 114,6, 118,5, 118,7, 121,2, 121,9 (c, ¹J_{C-F} = 271 Hz), 122,6, (2x) 125,2 (c, ³J_{C-F} = 57 Hz), (2x) 126,6 (c, ⁴J_{C-F} = 3,8 Hz), 127,6, 130,5 (c, ²J_{C-F} = 88 Hz), 136,8, **153,7** y 167,6 ppm.

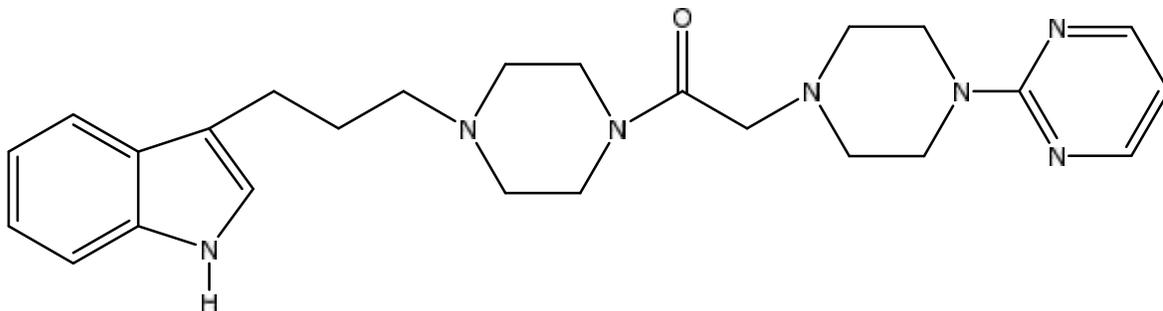
8.20. Obtención de 5-fluoro-3-[3-(4-[4-(4-trifluorometilfenil)1-piperazinil]acetil)1-piperazinil]propil]-1H-indol. 8e.



A una solución de 5-fluoro-3-{3-[4-(cloroacetil)-1-piperazinil]propil}-1H-indol (0,500 grs; 0,0015 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó K₂CO₃ (0,207 grs, 0,0015 moles) y 1-(4-trifluorometilfenil) piperazina (0,345 grs; 0,0015 moles) para dar 0,221 grs de un sólido amarillento (28,4%).

Pf: 73-74 °C. IR (cm⁻¹) ν: 3272 (N-H), 3056 (C-H Arom.), 2939 (C-H alif.), 1615 (CON), 1524 (C=C Arom). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,78 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,35 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, (CH₂)₂-pip-propil), 2,65 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, (CH₂)₂-pip-C), 3,19 (s, 2H, CH₂-CO), 3,25 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-Ar), 3,55 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-CO), 6,88 (td, 1H, 6-H, J_o = 9,2 Hz, J_m = 2,1 Hz), 7,03 (d, 2H, 2-H y 6-H C₆H₄-CF₃, J = 8,6 Hz), 7,19 (s, 1H, 2-H), 7,24 (dd, 1H, 4-H, J_o = 10,1 Hz, J_m = 2,3 Hz), 7,32 (dd, 1H, 7-H, J_o = 8,8 Hz, J_m = 4,7 Hz), 7,48 (d, 2H, 3-H y 5-H C₆H₄-CF₃, J = 8,7 Hz) y 10,98 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,7, 27,4, 41,7, 45,6, (2x) 47,5, (2x) 52,6, 53,2, 53,7, 57,8, 60,7, 103,3 (5F-In, d, ²J_{C-F} = 23,3 Hz), 109,2 (5F-In, d, ²J_{C-F} = 25,6 Hz), 112,6 (5F-In, d, ³J_{C-F} = 10,5 Hz), 115,0 (5F-In, d, ⁴J_{C-F} = 4,5 Hz), 122,3 (Ar-CF₃, c, ¹J_{C-F} = 230 Hz), (2x) 124,3 (Ar-CF₃, c, ³J_{C-F} = 54 Hz), 124,8, (2x) 126,6 (Ar-CF₃, c, ⁴J_{C-F} = 3,8 Hz), 127,8 (5F-In, d, ³J_{C-F} = 9,8 Hz), 130,6 (Ar-CF₃, c, ²J_{C-F} = 86 Hz), 133,4, **153,7**, 157,0 (5F-In, d, ¹J_{C-F} = 231 Hz) y 167,6 ppm.

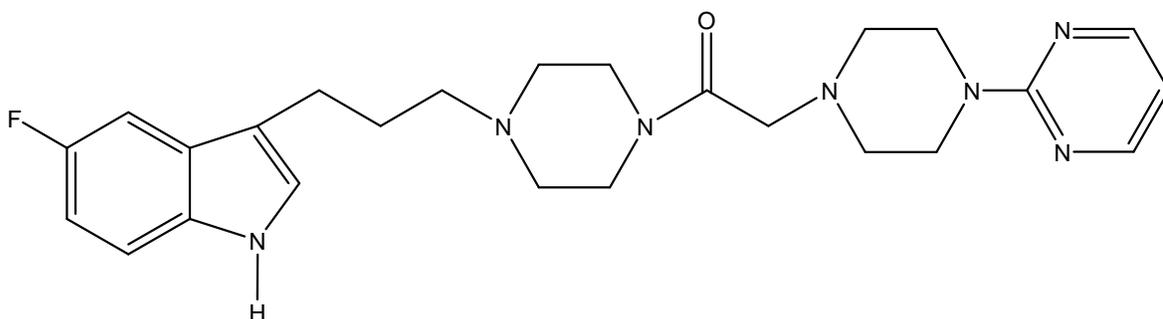
8.21. Obtención de 3-[3-(4-{[4-(2-pirimidil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol. 7f.



Se solubilizaron de igual forma 0,500 gr de 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1H-indol (0,002 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL), a esta solución se adicionó K_2CO_3 (0,830 grs; 0,006 moles) y diclorhidrato de 1-(2-pirimidil) piperazina (0,474 grs; 0,002 moles) para dar como producto final 0,505 grs de un sólido color crema (72,2%).

Pf: 175-176 °C. IR (cm^{-1}) ν : 3373 (N-H), 3022 (C-H Arom.), 2937 (C-H alif.), 1632 (CON) y 1583 (C=N Arom), 1547 (C=C Arom). 1H -RMN (DMSO- d_6): : 1,81 (q, 2H, In- CH_2-CH_2 -pip), 2,35 (m, 6H, In- $CH_2-CH_2-CH_2$ -pip, $(CH_2)_2$ -pip-propil), 2,46 (m, 4H, $(CH_2)_2$ -pip-C), 2,69 (t, 2H, In- $CH_2-CH_2-CH_2$ -pip, $J = 7,4$ Hz), 3,18 (s, 2H, CH_2-CO), 3,46 (m, 2H, CH_2 -pip-CO), 3,56 (m, 2H, CH_2 -pip-CO), 3,71 (m, 4H, $(CH_2)_2$ -pip-Ar), 6,61 (t, 1H, 4-H $C_4H_3N_2$, $J = 4,7$ Hz), 6,95 (t, 1H, 6-H, $J = 7,4$ Hz), 7,04 (m, 1H, 5-H, $J = 7,2$ Hz), 7,10 (d, 2H, 2-H, $J = 1,7$ Hz), 7,32 (d, 1H, 4-H, $J = 8,1$ Hz), 7,50 (d, 1H, 7-H, $J = 7,7$ Hz), 8,35 (d, 2H, 3-H $C_4H_3N_2$ y 5-H $C_4H_3N_2$, $J = 4,7$ Hz) y 10,82 (s, 1H, N-H) ppm. ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) : 22,9, 27,4, 41,6, (2x) 43,8, 45,6, (2x) 52,7, 53,1, 53,7, 58,0, 60,8, 110,6, 111,8, 114,7, 118,5, 118,7, 121,2, 122,6, 127,6, 136,8, (2x) 158,4, 161,6 y 167,7 ppm.

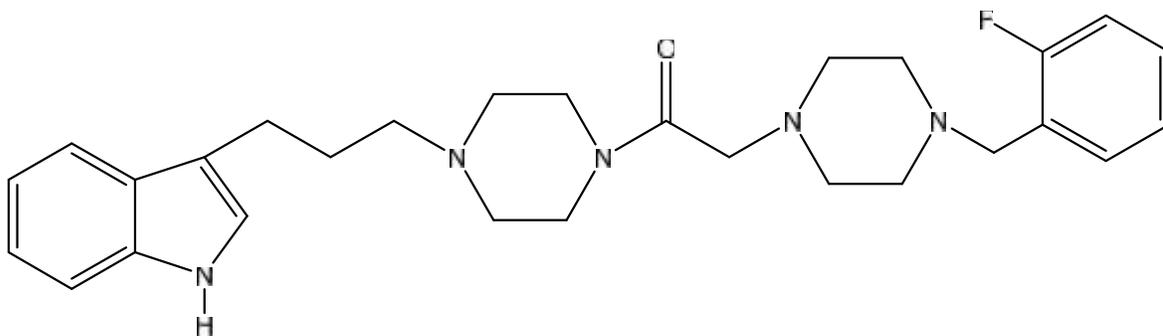
8.22. Obtención de 5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(2-pirimidil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol. 8f.



Después de solubilizar 5-fluoro-3-{3-[4-(cloroacetil)-1-piperazinil]propil}-1*H*-indol (0,500 grs; 0,0015 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó K₂CO₃ (0,630 grs; 0,0045 moles) y diclorhidrato de 1-(2-pirimidil) piperazina (0,356 grs; 0,0015 moles) para dar 0,535 grs de un sólido color crema (76,3%).

Pf: 173-174 °C. IR (cm⁻¹) ν : 3331 (N-H), 3023 (C-H Arom.), 2936 (C-H alif.), 1631 (CON) y 1584 (C=N Arom), 1546 (C=C Arom). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,78 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,35 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, (CH₂)₂-pip-propil), 2,45 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-C), 2,65 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,2 Hz), 3,18 (s, 2H, CH₂-CO), 3,46 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 3,55 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 3,71 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-Ar), 6,60 (t, 1H, 4-H C₄H₃N₂, J = 4,8 Hz), 6,88 (td, 1H, 6-H, J_o = 9,2 Hz, J_m = 2,3 Hz), 7,19 (d, 1H, 2-H, J = 1,5 Hz), 7,24 (dd, 1H, 4-H, J_o = 10,0 Hz, J_m = 2,2 Hz), 7,32 (dd, 1H, 7-H, J_o = 8,8 Hz, J_m = 4,8 Hz), 8,34 (d, 2H, 3-H y 5-H C₄H₃N₂, J = 4,8 Hz) y 10,96 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,7, 27,4, 41,6, (2x) 43,8, 45,6, (2x) 52,7, 53,1, 53,7, 57,8, 60,8, 103,3 (d, ²J_{C-F} = 22,6 Hz), 109,2 (d, ²J_{C-F} = 26,4 Hz), 110,6, 112,6 (d, ³J_{C-F} = 9,8 Hz), 115,0 (d, ⁴J_{C-F} = 5,2 Hz), 124,9, 127,8 (d, ³J_{C-F} = 9,8 Hz), 133,4, 157,0 (d, ¹J_{C-F} = 231 Hz), (2x) 158,3, 161,6 y 167,7 ppm.

8.23. Obtención de 3-[3-(4-{[4-(2-fluorobenzil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol. 7g.

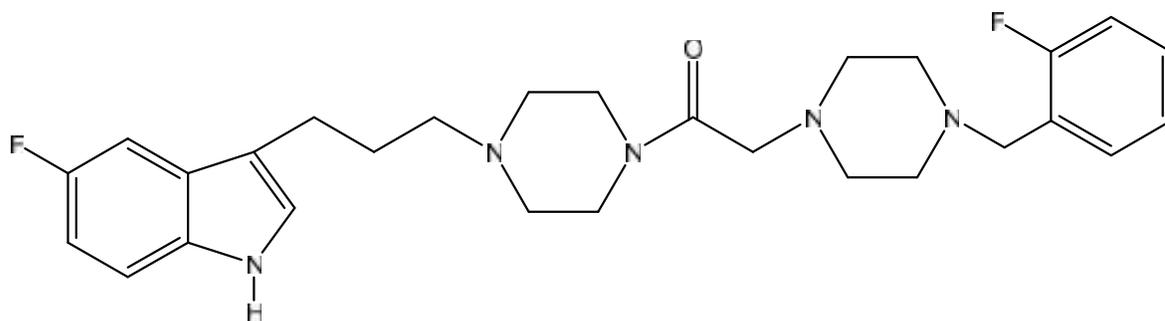


A una solución de 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1*H*-indol (0,500 grs; 0,002 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó la misma base, K₂CO₃ (0,276 grs; 0,002 moles), y 2-fluorobenzil-1-piperazina (0,33 mL; 0,002 moles) para dar 0,202 grs de un líquido café con un rendimiento correspondiente a 27,1%.

IR (cm⁻¹) ν : 3415 (N-H), 3055 (C-H Arom.), 2936 (C-H alif.), 1634 (CON), 1457 (C=C Arom). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,80 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,35 (m, 12H, (CH₂)₂-pip-propil, (CH₂)₂-pip-CH₂-Ar, (CH₂)₂-pip-C), 2,50 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 1,7 Hz), 2,69 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,4 Hz), 3,09 (s, 2H, CH₂-CO), 3,42 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-CO),

3,49 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6,96 (td, 1H, 6-H, Jo = 7,4 Hz, Jm = 0,8 Hz), 7,05 (td, 1H, 5-H, Jo = 7,5 Hz, Jm = 0,9 Hz), 7,10 (d, 1H, 2-H, J = 2,1 Hz), 7,17 (m, 2H, 4-H y 6-H C₆H₄-F), 7,34 (m, 3H, 4-H, 3-H C₆H₄-F y 5-H C₆H₄-F), 7,50 (d, 1H, 7-H, J = 7,7 Hz) y 10,77 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,9, 27,5, 41,7, 45,6, (3x) 52,9, 53,2, 53,8, (2x) 55,0, 58,0, 61,1, 111,8, 114,6, 115,6 (d, ²J_{C-F} = 21,9 Hz), 118,5, 118,7, 121,2, 122,6, 124,6 (d, ⁴J_{C-F} = 3,0 Hz), 125,0 (d, ²J_{C-F} = 14,3 Hz), 127,7, 129,5 (d, ³J_{C-F} = 8,3 Hz), 132,0 (d, ³J_{C-F} = 4,5 Hz), 136,8, 161,2 (d, ¹J_{C-F} = 245 Hz) y 167,7 ppm.

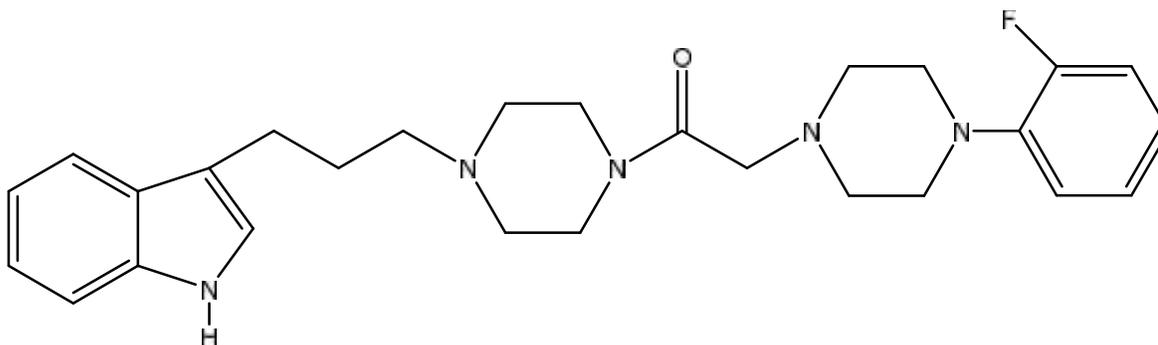
8.24. Obtención de 5-fluoro-3-[3-(4-[[4-(2-fluorobenzil)1-piperazinil]acetil]1-piperazinil)propil]-1H-indol. 8g.



Análogamente, a una solución de 5-fluoro-3-{3-[4-(cloroacetil)-1-piperazinil]propil}-1H-indol (0,5 grs; 0,0015 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó K₂CO₃ (0,207 grs, 0,0015 moles) y 1-(2-fluorobenzil) piperazina (0,25 mL; 0,0015 moles) para dar 0,177 grs de un líquido color café (23,0%).

IR (cm⁻¹) ν : 3421 (N-H), 3055 (C-H Arom.), 2936 (C-H alif.), 1630 (CON), 1457 (C=C Arom). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,78 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,35 (m, 12H, (CH₂)₂-pip-propil, (CH₂)₂-pip-CH₂-Ar, (CH₂)₂-pip-C), 2,50 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 1,7 Hz), 2,66 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,3 Hz), 3,10 (s, 2H, CH₂-CO), 3,35 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-CO), 3,50 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6,89 (td, 1H, 6-H, Jo = 9,2 Hz, Jm = 2,2 Hz), 7,16 (m, 3H, 2-H, 4-H C₆H₄-F y 6-H C₆H₄-F), 7,24 (dd, 1H, 4-H, Jo = 10,2 Hz, Jm = 2,3 Hz), 7,32 (m, 2H, 7-H, 3-H C₆H₄-F), 7,38 (td, 1H, 5-H C₆H₄-F, Jo = 7,5 Hz, Jm = 1,4 Hz) y 10,77 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃) : 22,8, 27,1, 41,8, 45,5, (2x) 52,7, (3x) 53,0, 53,6, 55,1, 58,0, 61,2, 103,7 (5F-In, d, ²J_{C-F} = 22,6 Hz), 110,1 (5F-In, d, ²J_{C-F} = 22,6 Hz), 111,7 (5F-In, d, ⁴J_{C-F} = 7,5 Hz), 115,2 (5F-In, d, ³J_{C-F} = 22,6 Hz), 116,2 (Ar-F, d, ³J_{C-F} = 4,5 Hz), 123,2, 123,9 (Ar-F, d, ⁴J_{C-F} = 3,7 Hz), 124,3 (Ar-F, d, ²J_{C-F} = 14,3 Hz), 127,8 (5F-In, d, ³J_{C-F} = 9,0 Hz), 128,8 (Ar-F, d, ²J_{C-F} = 8,3 Hz), 131,6 (Ar-F, d, ³J_{C-F} = 4,5 Hz), 132,9, 157,6 (5F-In, d, ¹J_{C-F} = 234 Hz), 161,4 (Ar-F, d, ¹J_{C-F} = 246 Hz), y 168,0 ppm.

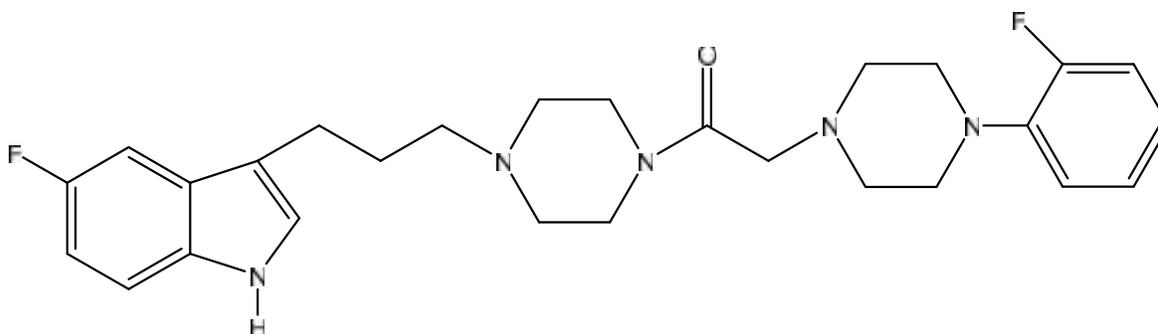
8.25. Obtención de 3-[3-(4-{[4-(2-fluorofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol. 7h.



Análogamente, en una solución de 3-{3-[4-(cloroacetil)1-piperazinil]propil}-1H-indol (0,500 grs, 0,002 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó K_2CO_3 (0,276 grs; 0,002 moles) y 2-fluorofenil-1-piperazina (0,32 mL; 0,002 moles) para dar 0,325 grs de un sólido blanquecino (44,8%).

Pf: 108 °C. IR (cm^{-1}) ν : 3399 (N-H), 3052 (C-H Arom.), 2939 (C-H alif.), 1655 (CON), 1499 y 1455 (C=C Arom). 1H -RMN (DMSO- d_6): : 1,81 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,34 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, (CH₂)₂-pip-propil), 2,56 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-C), 2,70 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,4 Hz), 3,00 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-Ar), 3,19 (s, 2H, CH₂-CO), 3,45 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 3,55 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 6,96 (m, 2H, 6-H, 4-H C₆H₄-F), 7,04 (dd, 2H, 5-H, 6-H C₆H₄-F, J_o = 7,4 Hz, J_m = 0,8 Hz), 7,11 (m, 3H, 2-H, 3-H C₆H₄-F y 5-H C₆H₄-F), 7,32 (d, 1H, 4-H, J = 8,1 Hz), 7,50 (d, 1H, 7-H, J = 7,8 Hz) y 10,75 (s, 1H, N-H) ppm. ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) : 22,9, 27,5, 41,7, 45,7, (2x) 50,6, (2x) 53,0, 53,2, 53,8, 58,0, 61,0, 111,8, 114,8, 116,4 (d, $^2J_{C-F}$ = 20,4 Hz), 118,5, 118,8, 119,7 (d, $^3J_{C-F}$ = 3,0 Hz), 121,2, 122,6, 122,8 (d, $^2J_{C-F}$ = 8,3 Hz), 125,3 (d, $^4J_{C-F}$ = 3,0 Hz), 127,7, 136,8, 140,3 (d, $^3J_{C-F}$ = 8,3 Hz), 155,4 (d, $^1J_{C-F}$ = 244 Hz) y 167,7 ppm.

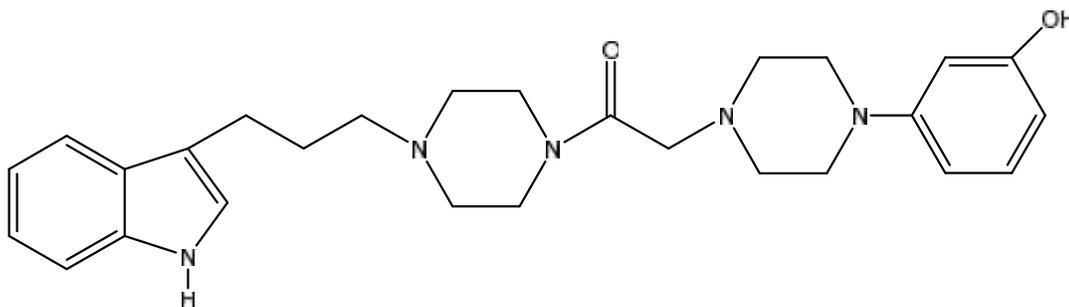
8.26. Obtención de 5-fluoro-3-[3-(4-{[4-(2-fluorofenil)1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1H-indol. 8h.



A una solución de 5-fluoro-3-{3-[4-(cloroacetil)-1-piperazinil]propil}-1*H*-indol (0,500 grs; 0,0015 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó K₂CO₃ (0,207 grs, 0,0015 moles) y 1-(2-fluorofenil) piperazina (0,24 mL; 0,0015 moles) para dar 0,270 grs de un liquido color crema de aspecto viscoso (37,8%).

IR (cm⁻¹) ν : 3273 (N-H), 3081 (C-H Arom.), 2938 (C-H alif.), 1652 (CON), 1499 y 1454 (C=C Arom). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,78 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,34 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-pip, (CH₂)₂-pip-propil), 2,57 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-C), 2,66 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,7 Hz), 3,00 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-Ar), 3,20 (s, 2H, CH₂-CO), 3,46 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 3,56 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 6,89 (td, 1H, 6-H, J_o = 9,2 Hz, J_m = 2,5 Hz), 7,00 (m, 2H, 4-H y 6-H C₆H₄-F), 7,11 (m, 2H, 3-H y 5-H C₆H₄-F), 7,20 (d, 1H, 2-H, J = 2,1 Hz), 7,25 (dd, 1H, 7-H, J_o = 8,8 Hz, J_m = 4,6 Hz) y 10,87 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,7, 27,4, 41,7, 45,7, 50,5, 50,6, (2x) 53,0, 53,2, 53,8, 57,9, 61,0, 103,4 (5F-In, d, ²J_{C-F} = 22,6 Hz), 109,3 (5F-In, d, ²J_{C-F} = 25,6 Hz), 112,6 (5F-In, d, ³J_{C-F} = 10,5 Hz), 115,1 (5F-In, d, ⁴J_{C-F} = 5,2 Hz), 116,3 (Ar-F, d, ²J_{C-F} = 20,3 Hz), 119,6 (Ar-F, d, ³J_{C-F} = 3,0 Hz), 122,7 (Ar-F, d, ³J_{C-F} = 7,5 Hz), 124,9, 125,2 (Ar-F, d, ⁴J_{C-F} = 3,0 Hz), 127,8 (5F-In, d, ³J_{C-F} = 9,8 Hz), 133,4, 140,2 (Ar-F, d, ²J_{C-F} = 8,3 Hz), 155,4 (Ar-F, d, ¹J_{C-F} = 243,7 Hz) y 157,0 (d, ¹J_{C-F} = 230,9 Hz) ppm.

8.27. Obtención de 3-[3-(4-{[4-(3-hidroxifenil)-1-piperazinil]acetil}1-piperazinil)propil]-1*H*-indol. 7i.

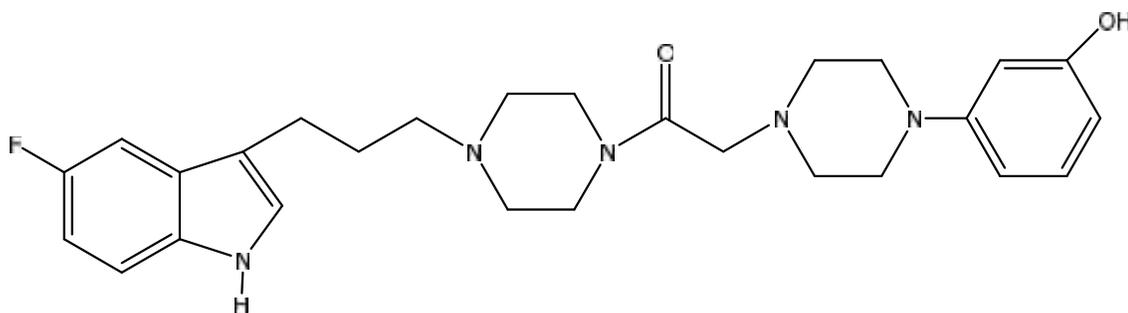


Se solubilizaron 0,500 grs de 3-{3-[4-(cloroacetil)-1-piperazinil]propil}-1*H*-indol (0,002 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL), luego se adicionó K₂CO₃ (0,276 grs; 0,002 moles) y 3-hidroxifenil-1-piperazina (0,356 grs; 0,002 moles) para dar 0,460 grs de un sólido color crema (67,3%).

Pf: 80-81 °C. IR (cm⁻¹) ν : 3402 (N-H), 3292 (O-H), 3050 (C-H Arom.), 2936 (C-H alif.), 1626 (CON), 1579 y 1456 (C=C Arom), 1245 (C-O). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,80 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,33 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-pip, (CH₂)₂-pip-propil), 2,51 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-C), 2,69 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,4 Hz), 3,06 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-Ar), 3,17 (s, 2H,

CH₂-CO), 3,45 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 3,55 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 6,21 (dd, 1H, 6-H C₆H₄-OH, Jo = 8,0 Hz, Jm = 1,7 Hz), 6,30 (t, 1H, 2-H C₆H₄-OH, Jm = 2,0 Hz), 6,36 (dd, 1H, 4-H C₆H₄-OH, Jo = 8,3 Hz, Jm = 1,7 Hz), 6,96 (m, 2H, 6-H, 5-H C₆H₄-OH), 7,04 (td, 1H, 5-H, Jo = 7,5 Hz, Jm = 1,1 Hz), 7,10 (d, 1H, 2-H, J = 2,1 Hz), 7,32 (d, 1H, 4-H, J = 8,1 Hz), 7,49 (d, 1H, 7-H, J = 7,5 Hz), 9,12 (s, 1H, H-O-Ar) y 10,75 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,9, 27,5, 41,7, 45,7, (2x) 48,7, (2x) 52,9, 53,2, 53,8, 58,0, 61,0, 102,9, 106,6, 107,0, 111,8, 114,8, 118,5, 118,8, 121,2, 122,6, 127,7, 130,0, 136,7, 152,8, 158,6 y 167,6 ppm.

8.28. Obtención de 5-fluoro-3-[3-(4-[[4-(3-hidroxifenil)1-piperazinil]acetil]1-piperazinil)propil]-1H-indol. 8i.



Una vez solubilizados 0,500 gr de 5-fluoro-3-[3-[4-(cloroacetil)-1-piperazinil]propil]-1H-indol (0,0015 moles) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó K₂CO₃ (0,207 grs, 0,0015 moles) y luego 1-(3-hidroxifenil) piperazina (0,267 grs; 0,0015 moles) para dar 0,510 grs de un sólido crema pálido, correspondientes a 71,5% de rendimiento.

Pf: 80-82 °C. IR (cm⁻¹) ν: 3400-3250 (N-H, O-H), 3065 (C-H Arom.), 2928 (C-H alif.), 1658 (CON), 1601 y 1455 (C=C Arom), 1248 (C-O). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): : 1,78 (q, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip), 2,33 (m, 6H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, (CH₂)₂-pip-propil), 2,52 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-C), 2,85 (t, 2H, In-CH₂-CH₂-CH₂-pip, J = 7,3 Hz), 3,06 (m, 4H, (CH₂)₂-pip-Ar), 3,18 (s, 2H, CH₂-CO), 3,46 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 3,55 (m, 2H, CH₂-pip-CO), 6,21 (dd, 1H, 6-H C₆H₄-OH, Jo = 8,0 Hz, Jm = 1,7 Hz), 6,30 (t, 1H, 2-H C₆H₄-OH, Jm = 1,9 Hz), 6,36 (dd, 1H, 4-H C₆H₄-OH, Jo = 8,3 Hz, Jm = 1,8 Hz), 6,89 (td, 1H, 6-H, Jo = 9,1 Hz, Jm = 2,4 Hz), 6,97 (t, 1H, 5-H C₆H₄-OH, J = 8,0 Hz), 7,19 (d, 1H, 2-H, J = 2,1 Hz), 7,25 (dd, 1H, 4-H, Jo = 10,2 Hz, Jm = 2,4 Hz), 7,31 (dd, 1H, 7-H, Jo = 8,9 Hz, Jm = 4,5 Hz), 9,12 (s, 1H, H-O-Ar) y 10,87 (s, 1H, N-H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) : 22,7, 27,4, 41,7, 45,7, (2x) 48,7, (2x) 52,9, 53,2, 53,8, 57,9, 61,0, 102,9, 103,4 (d, ²J_{C-F} = 22,6 Hz), 106,6, 107,0, 109,3 (d, ²J_{C-F} = 25,6 Hz), 112,6 (d, ³J_{C-F} = 9,8 Hz), 115,1 (d, ⁴J_{C-F} = 4,5 Hz), 124,9, 127,8 (d, ³J_{C-F} = 9,0 Hz), 130,0, 133,4, 152,8, 157,0 (d, ¹J_{C-F} = 230 Hz), 158,6 y 167,6 ppm.

9. REFERENCIAS

1. World Health Organization. Media centre: Mental disorders [en línea] <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/en/>> [consulta: 26 de abril de 2016].
2. Carta, M.G.; Aguglia, E.; Balestrieri, M.; Calabrese, J. R.; Caraci, F.; Dell'Osso, L. Di Sciascio, G.; Drago, F.; Faravelli, C.; Lecca, M.E.; Moro, M.F.; Nardini, M.; Palumbo, G.; Hardoy, M.C. The lifetime prevalence of bipolar disorders and the use of antidepressant drugs in bipolar depression in Italy. *J.of Affect. Disorders*.136, 775-780, 2012.
3. Pehrson, A.; Leiser, S.; Gulinello, M.; Dale, E.; Li, Y.; Waller, J.; Sanchez, C. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder—a review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine. *Eur J Pharmacol*, 2014.
4. Thakker-Varia, S.; Alder, J. Neuropeptides in Depression: Role of VFG. *Behavioural in Brain Research*, 197, 262-278, 2009.
5. CIPER Chile. Salud mental en Chile: la otra cara del malestar social [en línea] <<http://ciperchile.cl/2012/09/26/salud-mental-en-chile-la-otra-cara-del-malestar-social/>> [consulta: 27 de abril de 2016].
6. Pharmacology of serotonergic and central adrenergic neurotransmission. Miles Berger.
7. Bateman, D.N. *Medicine*, vol 40, 2, 100-102, 2012.
8. Saveanu, R.V.; Nemeroff, Ch.B. Etiology of Depression. *Genetic and Environmental Factors*. Psychiatric Clinics of North America. 35, 1, 51-71, 2012.
9. Price, J.; Cole, V. and Goodwin, G. M. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: Qualitative Study. *The British Journal of Psychiatry*. 195, 211-217, 2009.
10. Moret, Ch. and Isaac, M. Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. Copyright © NeuroBiz Ltd UK, 2007.
11. O'Leary, O.F.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Faster, better, stronger: Towards new antidepressant therapeutic strategies. *EurJ Pharmacol*, Article in Press, 2014.
12. Hayley, S. and Littelljohn, D. Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Vol 7, article 218, 1-18, 2013.
13. Francesc Artigas. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacology & Therapeutics* 137 (2013) 119–131.
14. Humphrey Rang. Rang & Dale's Pharmacology, 8th Edition. 2015. 187p.
15. Binding modes of chain arylpiperazines to 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT₇ receptors. Anna Bielenica. *Mini-reviews in Medicinal Chemistry*, 2013, 13, 1516-1539.
16. N⁴-unsubstitued-N¹-arylpiperazines as high-affinity 5-HT_{1A} receptor ligands. Wilma Kuipers Ineke van Wijngaarden, Chris G. Kruse, Marian ter Horst-van Amstel, Martin Th. M. Tulp, and Adriaan P. Jzermane. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, Vol. 38, No. 11 1942-1954.

17. N-[[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-ethyl]-phenyl]-arylamides with dopamine D₂ and 5-HT_{1A} activity: synthesis, testing and molecular modeling. Vladimir Sukalovic, Anca Elena Bogdan, Gordana Tovilovic, Djurdjica Ignjatovic, Deana Andric, Sladjana Kostic-Rajacic, and Vukic Soskic. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2013, 346, 708–717.
18. Interactions of N-[[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-ethyl]phenyl]-2-aryl-2yl acetamides and 1-[[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-ethyl]-phenyl]-3-aryl-2-yl ureas with D₂ and 5HT_{1A} receptors. Vladimir Sukalovic, Djurdjica Ignjatovic, Gordana Tovilovic, Deana Andric, Kaveh Shakib, Sladjana Kostic-Rajacic, Vukic Soskic. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 22 (2012) 3967–3972.
19. Scientific American. The dopamine side(s) of depression [en línea] <<http://blogs.scientificamerican.com/scicurious-brain/the-dopamine-sides-of-depression/>> [consulta: 18 de abril de 2016].
20. Combination/augmentation strategies for improving the treatment of depression. Chantal Moret. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2005 Dec; 1(4): 301–309.
21. Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol.* 2009;88(1):17-31
22. Antidepressant and anxiolytic-like activity of 7-phenylpiperazinylalkyl-1,3-dimethylpurine-2,6-dione derivatives with diversified 5HT_{1A} receptor functional profile. Anna Partyka, Grazyna Chłon-Rzepa, Anna Wasik, Magdalena Jastrzebska-Wiesek, Adam Bucki, Marcin Kołaczkowski, Grzegorz Satała, Andrzej J. Bojarski, Anna Wesołowska. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23 (2015) 212–221.
23. Serotonin. A never-ending story. Berend Olivier. *European Journal of Pharmacology* 753 (2015) 2-18.
24. Novel Mannich bases, 5-arylimidazoline-2,4-dione derivatives with dual 5HT_{1A} receptor and serotonin transporter activity. Anna Czopek, Marcin Kołaczkowski, Adam Bucki, Hanna Byrtus, Maciej Pawłowski, Agata Siwek, Andrzej J. Bojarski, Marek Bednarski, Dagmara Wrobel, y Anna Wesołowska. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2013, 346, 98–109.
25. Future directions for serotonin and antidepressants. Francesc Artigas. *ACS Chemical Neuroscience* 2013, 4, 5–8.
26. Synthesis, docking and pharmacological evaluation of novel homo- and hetero-bis-3-piperazinylpropylindole derivatives at SERT and 5HT_{1A} receptor. Hernan Pessoa-Mahana, Christian Gonzalez-Lira, Angelica Fierro, Gerald Zapata-Torres, C. David Pessoa-Mahana, Javiera Ortiz-Severin, Patricio Iturriaga-Vasquez, Miguel Reyes-Parada, Paul Silva-Matus, Claudio Saitz-Barria, Ramiro Araya-Maturana. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 21 (2013) 7604–7611.
27. Calm Clinic. How to Overcome Anxiety From Serotonin Deficiency [en línea] <<http://www.calmclinic.com/anxiety/causes/serotonin-deficiency>> [consulta: 10 de abril de 2016].
28. Ortiz, R., Ulrich, H., Zarate, C.A. Jr., Machado-Vieira, R. Purinergic system dysfunction in mood disorders: a key target for developing improved therapeutics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 3(57), 117-131, 2015.

29. Brown, E.S., Park, J., Marx, C.E., Hynan, L.S., Gardner, C., Davila, D., Nakamura, A., Sunderajan, P., Lo, A., Holmes, T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pregnenolone for bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*. 39(12), 2867-2873, 2014
30. Caliendo, G.; Santagada, V.; Perisutti, E.; Fiorino, F. Derivatives as 5-HT_{1A} Receptor Ligands-Past and Present. *Curr. Med. Chem.*, 12, 1721-1753, 2005
31. Multifunctional compounds: Smart molecules for multifactorial diseases. Yogita Bansal, Om Silakari. *European Journal of Medicinal Chemistry* 76 (2014) 31-42
32. Campos, K.R.; Woo, J. C. S.; Lee, S.; Tillyer, R. D.; Reidor, P. J. A practical synthesis for the core structure of a family of selective prostaglandin D₂ receptor antagonists. *Org. Lett.* 6, 1, 79-82, 2004
33. Anderson, N. G., et al. Process Development of 5-Fluoro-3-[3-[4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl] propyl]-1H-indole Dihydrochloride. *Organic Process Research & Development*, 1(4), 300-310, 1997
34. Synthesis, 5-hydroxitriptamine_{1A} receptor affinity and docking studies of 3-[3-(4-aryl-1-piperazinyl)-propyl]-1H-indole derivatives. Hernán Pessoa-Mahana, Catalina Ugarte Núñez, Ramiro Araya-Maturana, Claudio Saitz Barría, Gerald Zapata-Torres, Carlos David Pessoa-Mahana, Patricio Iturriaga-Vasquez, Jaime Mella-Raipán, Miguel Reyes-Parada, and Cristian Celis-Barros. *Chem. Pharm. Bull.* 60(5) 632–638 (2012).
35. Recent developments in the design of anti-depressive therapies: Targeting the serotonin transporter. S. G. Butler; M. J. Meegan. *Curr. Med. Chem.* 2008, 15, 1737.
36. Baumeister, D.; Barnes, G.; Giaroli, G.; Tracy, D. Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Ther Adv Psychopharmacol*, 4(4) 156– 169. 2014
37. Young, S. Tryptophan and inhibitors of tryptophan 2,3-dioxygenase as antidepressants. *Journal of Psychopharmacology*, 28(2) 168 –172. 2014
38. Humphrey, G.R. and Kueth, J.T. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. *Chem. Rev.* 106, 2875-2911, 2006
39. Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. John D. McCorvy, Bryan L. Roth. *Pharmacology & Therapeutics* 150 (2015) 129–142
40. Timms, G.; Boot, J.; Broadmore, R.; Carney, S.; Cooper, J.; Findlay, J.; Gilmore, J.; Mitchell, S.; Moore, N.; Pullar, I.; Sanger, G.; Tomlinson, R.; Tree, B.; Wedley, S. SAR Development of a selective 5-HT_{1D} antagonist/serotonin reuptake inhibitor lead using rapid parallel synthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 2469-2472, 2004
41. Jancin, B. Lu AA21004 Looks Promising for Depression". *Clinical Psychiatry News* 37 (12): 24–25. 2009
42. Bang-Andersen, B.; Ruhland, T.; Jørgensen, M, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethyl phenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Medicinal Chemistry* 54 (9): 3206–21. 2011

43. Synthetic approaches to the 2013 new drugs. Hong X. Ding, Carolyn A. Leverett d, Robert E. Kyne Jr., Kevin K.-C. Liu, Sarah J. Fink, Andrew C. Flick, Christopher J. O'Donnell. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23 (2015) 1895–1922
44. Synthesis and biological screening of novel indolalkyl arenes targeting the serotonin transporter. Claudia Ojeda-Gómez, Hernán Pessoa-Mahana, Patricio Iturriaga-Vásquez, Carlos David Pessoa-Mahana, Gonzalo Recabarren-Gajardo, y Claudio Méndez-Rojas. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2014, 347, 174–184.
45. New serotonin 5HT_{1A} receptor agonists endowed with antinociceptive activity *in vivo*. Margarita Valhondo, Isabel Marco, Mar Martín-Fontecha, Henar Vazquez-Villa, Jose A. Ramos, Reinhard Berkels, Thomas Lauterbach, Bellinda Benhamu, y María L. Lopez-Rodríguez. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013, 56, 7851–7861.
46. Solvent-free microwave synthesis of 3-(4-benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl)1-piperazinyl-1-benzo[*b*]thiophen-2-yl-1-propanones. New hetero bis-ligands with potential 5-HT_{1A} serotonergic activity. Hernan Pessoa-Mahana, Johann Kosche C., Nadia Ron H., Gonzalo Recabarren-Gajardo, Claudio Saitz B., Ramiro Araya-Maturana, y C. David Pessoa-Mahana. *Heterocycles*, Vol. 75, No 8, 2008. Pp. 1913 – 1929.
47. Cognition as a target in major depression: New developments. B. Solé. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Feb; 25(2): 231-47