



UNIVERSIDAD DE CHILE

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Química Orgánica y Fisicoquímica
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

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 receptoral	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. Aripiperazinas de cadena larga	12
1.10.2. Ligandos 1H-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 conformeros 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:	IRSNs venlafaxina y duloxetina.....	8
Figura 11:	ISRNs 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, β-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 ^1H -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 ^1H -RMN de protones aromáticos de 7f, medidos en ppm.....	33
Figura 39:	Espectro ^1H -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 ^1H -RMN de protones aromáticos de 7g, medidos en ppm.....	34
Figura 42:	Espectro ^1H -RMN de protones alifáticos de 7h, medidos en ppm.....	35
Figura 43:	Espectro ^1H -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 ^1H -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 ^1H -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 ^1H -RMN de protones aromáticos de 8c, medidos en ppm.....	39
Figura 50:	Espectro ^1H -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 ^1H -RMN de protones aromáticos de 8e, medidos en ppm.....	41
Figura 53:	Espectro ^1H -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 ^1H -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 ^1H -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 ^1H -RMN de protones aromáticos de 8i, medidos en ppm.....	46
Figura 60:	Espectro ^1H -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-hidroxipropil)-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 $\text{S}_{\text{N}}2$ 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