

## S-3/S-9 Chemia Biologiczna/Biotechnologia

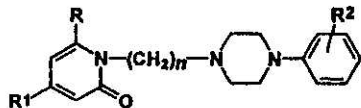
- S3/S9 P33 -

### POCHODNE 2-PIRYDONU O ZRÓŻNICOWANEJ SELEKTYWNOŚCI 5-HT<sub>1A</sub>/5-HT<sub>2A</sub>

Silka Czarakcziewa-Minol, Andrzej Bojarski, Ryszard Bugno,  
Maria H. Paluchowska

*Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii PAN, Kraków*

W poszukiwaniu ligandów receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> przeprowadzono wieloetapową syntezę nowych 4-alkilo-1-arylopiperazyn z układem 2-pirydonu. Terminalny fragment aromatycznego amidu rozbudowywano wprowadzając do niego podstawnik fenyłowy lub *p*-metoksyfenylowy w pozycję 4 i/lub 6. Modyfikowano również długość mostka alifatycznego łączącego układ aromatyczny z fragmentem arylopiperazynowym.



$n = 2, 3, 4$   
 $R, R^1 = H, C_6H_5$  i/lub  $p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$

Dla nowo otrzymanych związków określono powinowactwo do serotoninowych receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> oraz selektywność 5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>1A</sub>. Wyniki eksperymentów *in vitro* przedyskutowano w stosunku do zmian strukturalnych i związanych z nimi zmian własności fizykochemicznych badanych związków.

83

- S3/S9 P34 -

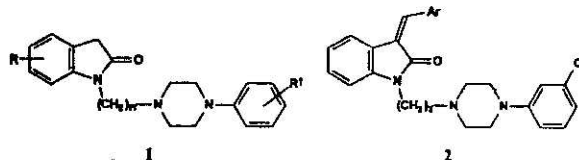
### 3-ARYLIDENOINDOLIN-2(1H)-ONY; LIGANDY RECEPTORÓW 5-HT<sub>2A</sub>

Maria J. Mokrosz<sup>a</sup>, Silka Czarakcziewa-Minol<sup>a</sup>, Aneta Kozioł<sup>a</sup>,  
Aleksandra Kłodzińska<sup>b</sup>, Ewa Chojnacka-Wójcik<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Zakład Chemii Leków, <sup>b</sup>Zakład Badań Nowych Leków, Instytut  
Farmakologii PAN, Kraków

Serotonina (5-HT) bierze udział w wielu fizjologicznych i patofizjologicznych procesach, a spośród siedmiu klas jej receptorów, podtypy 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> związane są z regulacją takich schorzeń jak depresja, lęk czy schizofrenia.

Nasze poprzednie badania nad 1-arylopiperazynowymi pochodnymi indolin-2(1H)-onu (1), zawierającymi podstawniki 4, 5 lub 6, doprowadziły do znalezienia szeregu ligandów o równoczesnej, wysokiej aktywności względem obu wspomnianych podtypów receptorów serotoninowych [1].



Obecne badania, polegające na wprowadzeniu podstawnika 3-arylidenowego do fragmentu indolin-2(1H)-onu (2) doprowadziły do otrzymania ligandów receptorów 5-HT<sub>2A</sub> ( $K_i \approx 30$  nM), o zróżnicowanej selektywności względem receptorów 5-HT<sub>1A</sub>. Potrząsania głową u myszy, wywoływane agonistą receptorów 5-HT<sub>2A</sub> ( $\pm$ )-DOI, są hamowane przez badane związki, co wykazuje na ich własności antagonistyczne względem tych receptorów.

I. Mokrosz M.J., Duszyńska B., Misztal S., Kłodzińska A.,  
Tatarczyńska E., Chojnacka-Wójcik E., Dziedzicka-Wasylewska M.,  
*Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 1998, 331, 325.