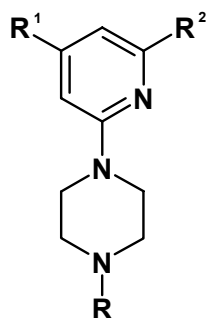


WPLYW MODYFIKACJI STRUKTURY 4,6-DIPODSTAWIONYCH 2-(4-ALKILO-1-PIPERAZYNYLO)PIRYDYN NA SELEKTYWNOŚĆ 5-HT_{1A} / 5-HT_{2A}

Ryszard Bugno, Sijka Czaraczewa-Minol, Maria H. Paluchowska

Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

Zaprojektowana nowa seria ligandów receptorów serotoninowych stanowi kontynuację badań wpływu uwarunkowań strukturalnych na naturę oddziaływania i przestrzennego dopasowania syntetyzowanych struktur w topograficznym modelu receptora 5-HT_{2A}.¹⁻³ Prezentowana grupa związków nawiązuje do opisanych przez nas wcześniej 4,6-di(heteroarylo)-2-(4-metylo-1-piperazy-nylo)pirymidyn⁴ - selektywnych antagonistów receptorów 5-HT_{2A}, a także w zakresie modyfikacji hydrofobowego fragmentu cząsteczki - do stabilizujących kompleksy aktywne z receptorami 5-HT_{1A} 4-alkilo-1-arylopiperazyn.⁵



R = H, CH₃, C₆H₁₃

R¹ = Ph, *p*-OCH₃Ph, 2-tienyl, 2-furyl

R² = CH₃, Ph, *p*-OCH₃, *p*-ClPh, 2-pirydył, 2-tienyl

Szereg nowych 2-(4-alkilo-1-piperazynylo)pirydyn otrzymano w reakcji cyklizacji odpowiednich α,β -nienasyconych ketonów w obecności 2-(1-benzotriazolylo)acetonitrylu i N-metylopiperazyny lub N-benzylpiperazyny.⁶ Rozbudowy terminalnego fragmentu alkilowego dokonano poprzez redukcję odpowiednich pochodnych N-benzylowych, a następnie redukcyjne N-alkilowanie wolnych zasad.

Dla wszystkich badanych związków określono powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}. Otrzymane związki w badaniach *in vitro* charakteryzowały się zróżnicowaną selektywnością 5-HT_{1A}/5-HT_{2A}. Przedyskutowano wpływ wprowadzanych zmian strukturalnych na powinowactwo oraz selektywność prezentowanych pirydyn do tych receptorów.

¹ Mokrosz J. L. et al., *Pharmazie* **1994**, *49*, 801. ² Mokrosz M. J. et al., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1995**, *328*, 659. ³ Mokrosz J. L. et al., *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 973. ⁴ Mokrosz M. J. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *13*, 1635. ⁵ Mokrosz J. L. et al., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1995**, *328*, 143. ⁶ Katritzky A. R. et al., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6210.