

NOWE POCHODNE 1,2,3,4-TETRAHYDROIZOCHINOLINY O WYSOKIM POWINOWACTWIE DO RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH 5-HT_{1A}

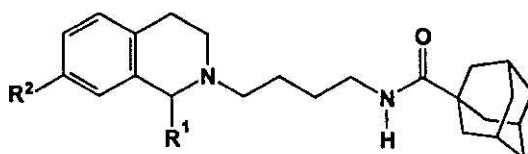
B. Duszyńska, A. Koziół, M. Nowak, A. J. Bojarski

Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

Stosując układ 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny (THIQ) jako bioizoster 1-arylopiperazyny, udało nam się zsyntezować wiele połączeń o wysokim powinowactwie do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, wykazujących w większości cechy częściowych agonistów [1]. Badania przedkliniczne wskazują, że tego typu aktywność można bezpośrednio powiązać z działaniem przeciwlękowym. Potwierdzają to m.in. wyniki otrzymane dla analogu buspironu – związku MM-199, w którym fragment 1-(2-pirymidylo)piperazyny zastąpiono układem 1,2,3,4-tetrahydro-izochinoliny [2].

Prowadząc badania zależności pomiędzy strukturą a aktywnością (SAR) dla pochodnych THIQ jako nowej klasy ligandów receptorów 5-HT_{1A}, wyznaczyliśmy cechy strukturalne istotne dla wysokiego powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A} oraz selektywności oddziaływania względem receptorów 5-HT_{2A} [1, 3].

Kontynuując badania w tej grupie związków, zaprojektowano krótką serię pochodnych 2-adamantiloaminobutylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny, w których do układu THIQ wprowadzono dodatkowe podstawniki w pozycje 1 i 7.

R¹: fenył; *p*-chlorofenyłR²: acetyl; *p*-chlorobenzoil

Dla wszystkich nowych połączeń wyznaczono metodami radioizotopowymi *in vitro* powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{2A}. Otrzymane wyniki zostaną przedyskutowane w odniesieniu do uzyskanych wcześniej rezultatów analizy SAR dla tej grupy połączeń.

Literatura

- [1] M. J. Mokrosz, A. J. Bojarski, B. Duszyńska, E. Tatarczyńska, A. Kłodzińska, A. Dereń-Wesołek, S. Czarakcziewa-Minól, E. Chojnacka-Wójcik, *Bioorg. Med. Chem.*, 7 (1999) 287.
- [2] A. Dereń-Wesołek, E. Tatarczyńska, E. Chojnacka-Wójcik, *J. Psychopharmacol.*, 12 (1998) 380.
- [3] A. J. Bojarski, M. J. Mokrosz, S. Czarakcziewa-Minól, A. Koziół, A. Wesołowska, E. Tatarczyńska, A. Kłodzińska, E. Chojnacka-Wójcik, *Bioorg. Med. Chem.*, 10 (2002) 87.