

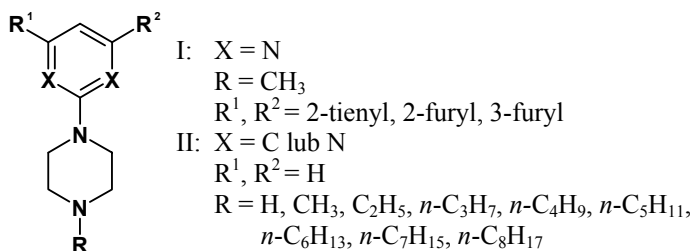
WPLYW MODYFIKACJI STRUKTURY 4,6-DIPODSTAWIONYCH 2-(4-ALKILO-1-PIPERAZYNYLO)PIRYDYN NA SELEKTYWNOŚĆ 5-HT_{1A} / 5-HT_{2A}

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

Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

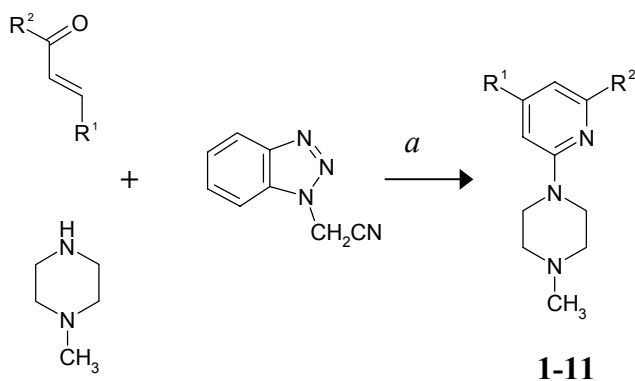
WSTĘP

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-piperazylo)pirymidyn⁴ (I) – 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-arylo- piperazyn (II).⁵



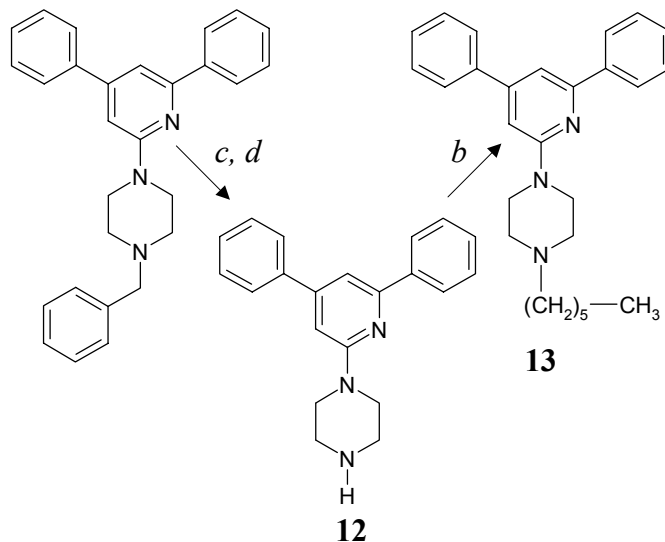
SYNTEZA BADANYCH ZWIĄZKÓW

Szereg nowych pochodnych układu 2-(4-alkilo-1-piperazylo)pirydyny otrzymano w reakcji cyklizacji odpowiednich α,β -nienasyconych ketonów z 2-(1-benzotriazolyl)acetonitrylem i N-metylopiperazyną lub N-benzylpiperazyną metodą opisaną przez Katritzkiego.⁶



(a): etanol, 48h, temp. wrzenia

Rozbudowy terminalnego fragmentu alkilowego dokonano poprzez redukcję odpowiedniej pochodnej N-benzylowej, a następnie redukcyjne N-alkilowanie wolnej zasady **12**.



(b): H₂ (1-4atm), Pd/C, MeOH/AcOH, 4h, 50°C
(c): heksanal, benzotriazol, benzen, 1h, temp. wrzenia
(d): NaBH₄, THF, 3h, temp. pokojowa

Struktura nowych związków **1-13** została potwierdzona widmami ¹H NMR (60MHz), a wolne zasady zostały przeprowadzone w fumarany lub chlorowodorki i w tej postaci użyte do badań *in vitro*.

BADANIA RECEPTOROWE

Dla otrzymanych związków określono powinowactwo do serotoninowych receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}.

Zw.	R	R ¹	R ²	K _i [nM]		S _{2A/1A}
				5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	
1	CH ₃	Ph	Ph	2009	144	0.07
2	CH ₃	Ph	<i>p</i> -OCH ₃ Ph	2049	168	0.08
3	CH ₃	Ph	<i>p</i> -ClPh	3485	301	0.09
4	CH ₃	Ph	2-pirydył	2500	220	0.09
5	CH ₃	Ph	CH ₃	1958	128	0.06
6	CH ₃	<i>p</i> -OCH ₃ Ph	Ph	6270	292	0.05
7	CH ₃	<i>p</i> -OCH ₃ Ph	<i>p</i> -OCH ₃ Ph	1354	440	0.32
8	CH ₃	Ph	2-tienyl	3577	78	0.02
9	CH ₃	2-tienyl	Ph	3146	34	0.01
10	CH ₃	2-tienyl	2-tienyl	3668	64	0.02
11	CH ₃	2-furyl	Ph	1992	125	0.06
12	H	Ph	Ph	>10000	180	0.01
13	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Ph	Ph	5616	459	0.08

Wszystkie badane związki charakteryzują się stosunkowo dobrym powinowactwem do receptorów 5-HT_{2A} – stałe wiązania K_i mieszczą się w granicach 34-459 nM – natomiast wykazują niskie powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} ($K_i > 1354$ nM).

Ligandy **8-10** dysponujące conajmniej jednym podstawnikiem 2-tienylowym wykazują najwyższe powinowactwo do receptora 5-HT_{2A} i najwyższą selektywność $S_{2A/1A}$ z całej badanej serii, co potwierdza przypuszczenie, że istotnym elementem wpływającym na stabilizację kompleksu aktywnego z receptorem 5-HT_{2A} są *oddziaływania typu dipol-dipol, oraz kierunek i wartość lokalnych momentów dipolowych* wnoszonych przez te podstawniki. Związki **2-4, 6, 7, 11** mimo, że posiadają podstawniki o niezerowym momencie dipolowym cechują się porównywalnie mniejszym powinowactwem. Analiza stałych wiązań otrzymanych pochodnych, a także ich analogów pirymidynowych (I), pozwoliła wysunąć hipotezę o nierównocenności centrów wiążących receptora 5-HT_{2A}, na poniższym rysunku oznaczonych jako A i B.

Założono, że:

- Centra wykazują zdolność oddziaływania zarówno z akceptorami wiązań wodorowych jak i podstawnikami posiadającymi moment dipolowy o określonym kierunku, ale każde z nich preferuje inny typ wiązania.
- Związki posiadające zdolność tworzenia obu wymienionych wyżej typów oddziaływań zostają uwięzione przez miejsca wiążące receptora A i B w dwóch przeciwnych ułożeniach, tworząc dwie odmienne populacje kompleksów aktywnych, których rozkład statystyczny jest sterowany przez wartość lokalnego momentu dipolowego oraz relacje steryczne.

Wobec powyższych ustaleń można sugerować, że związki zawierające fragmenty jednoznacznie determinujące niżej energetyczne kompleksy ligand-receptor będą tworzyły bardziej asymetryczny rozkład statystyczny obu populacji.

W prezentowanej serii związków pochodna **9** wykazująca najwyższą wartość stałej wiązania z receptorem 5-HT_{2A} ($K_i = 34$ nM), posiada strukturę najbardziej preferowaną przez centra wiążące tego receptora. Podstawnik 2-tienylowy w pozycji 4 pierścienia pirydyny jest źródłem oddziaływania typu dipol-dipol (B), natomiast w pobliżu drugiego centrum wiążącego (A) znajduje się reprezentujący formalnie zerowy moment dipolowy fragment fenylowy oraz zasadowy atom azotu pirydyny, potencjalny akceptor wiązania wodorowego.

Analogiczny strukturalnie związek **11** posiadający podstawnik 2-furylowy wykazuje prawie czterokrotnie niższe powinowactwo do receptora 5-HT_{2A}, co prawdopodobnie wynika ze słabszej delokalizacji ładunku w pierścieniu heteroaromatycznym, a tym samym z mniejszego lokalnego momentu dipolowego.

Próba modyfikacji przedstawionych struktur poprzez odmetylowanie fragmentu piperazynowego (związek **12**) lub wprowadzenie do niego hydrofobowego podstawnika *n*-heksylowego (związek **13**) nie przyniosła spodziewanego efektu wzrostu powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A}.

Obserwowany zanik powinowactwa dla tego podtypu receptora w przypadku związku **12**, tłumaczyć można wysokim stopniem jonizacji ($pK_a = 8.85$), który ogranicza jego zdolność do penetracji do obszaru transmembranowego receptora.

Związki **8, 9, 10**, wykazujące najwyższe powinowactwo do receptora 5-HT_{2A} (poniżej 80 nM) są w toku badań *in vivo*.

Przeprowadzono analizę konformacyjną fragmentów heteroarylopirydynowych poddając rotacji podstawnik 2-tienylowy i 2-furylowy w pozycjach 4 lub 6 pierścienia pirydynowego. Obliczenia prowadzono przy użyciu metody PM3 (Mopac 6.0 w pakiecie SYBYL 6.6) zmieniając wartość odpowiedniego kąta torsyjnego co 10°. Zaobserwowano zachowanie koplanarności wszystkich analizowanych fragmentów oraz wyraźne obniżenie bariery rotacji dla podstawników heteroaromatycznych w pozycji 4 układu pirydyny

PIŚMIENNICTWO

- 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.