

# NOWE POCHODNE INDOLU - ANALOGI MMPIP - ALLOSTERYCZNEGO MODULATORA METABOTROPOWEGO RECEPTORA GLUTAMINIANERGICZNEGO mGluR<sub>7</sub>

Marcin Trela, Ryszard Bugno

Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, ul. Smętna 12  
www.if-pan.krakow.pl

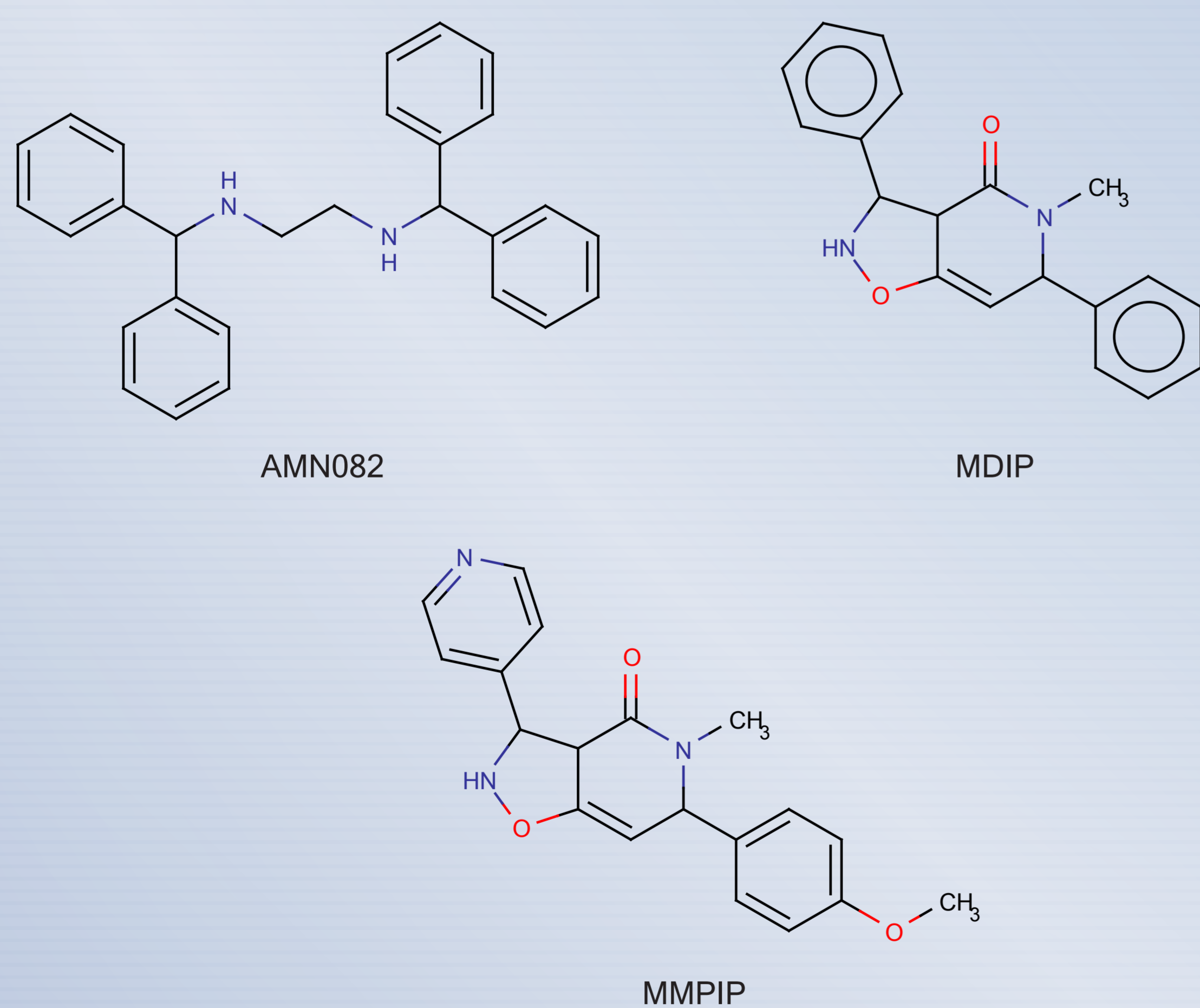
## WPROWADZENIE

W najnowszych badaniach nad projektowaniem leków antydepresyjnych istotną rolę odgrywają metabotropowe receptory glutaminergiczne (mGluR). Badania skupiają się głównie na I i II grupie tych receptorów, tj. mGlu<sub>1</sub> i mGlu<sub>5</sub> oraz mGlu<sub>2</sub> i mGlu<sub>3</sub>. Receptory mGlu<sub>4</sub>, mGlu<sub>7</sub> i mGlu<sub>8</sub> należące do III grupy metabotropowych receptorów glutaminergicznych są szczególnie obiecujące, choć najmniej poznane z powodu ograniczonej liczby aktywnych ligandów.

Allosteryczna modulacja mGluR stwarza możliwość na bardziej selektywne oddziaływanie z poszczególnymi podtypami rodziny mGluR i zwiększoną tolerancję w stosunku do kompetycyjnych agonistów/antagonistów. Dodatkowo, pozytywna allosteryczna modulacja jest bliższa fizjologicznej aktywacji receptora, co w rezultacie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia desensytyzacji receptora i/lub nietolerancji. Zatem, pojawiająca się możliwość oddziaływania z mGluR poprzez pozytywną lub negatywną allosteryczną modulację daje nadzieje na rozwój nowych, bezpieczniejszych dla pacjentów metod leczenia chorób OUN.

Bardzo obiecujące wyniki otrzymano dla selektywnych allosterycznych modulatorów mGluR<sub>7</sub>. Dotychczas odkryto ich zaledwie kilka (rysunek poniej). Pierwszy znany selektywny allosteryczny agonista - AMN082 i antagonist - MDIP zostały wyodrębnione na podstawie badań przesiewowych bibliotek związków, podczas gdy MMPIP w procesie modyfikacji struktury MDIP.<sup>1,2</sup>

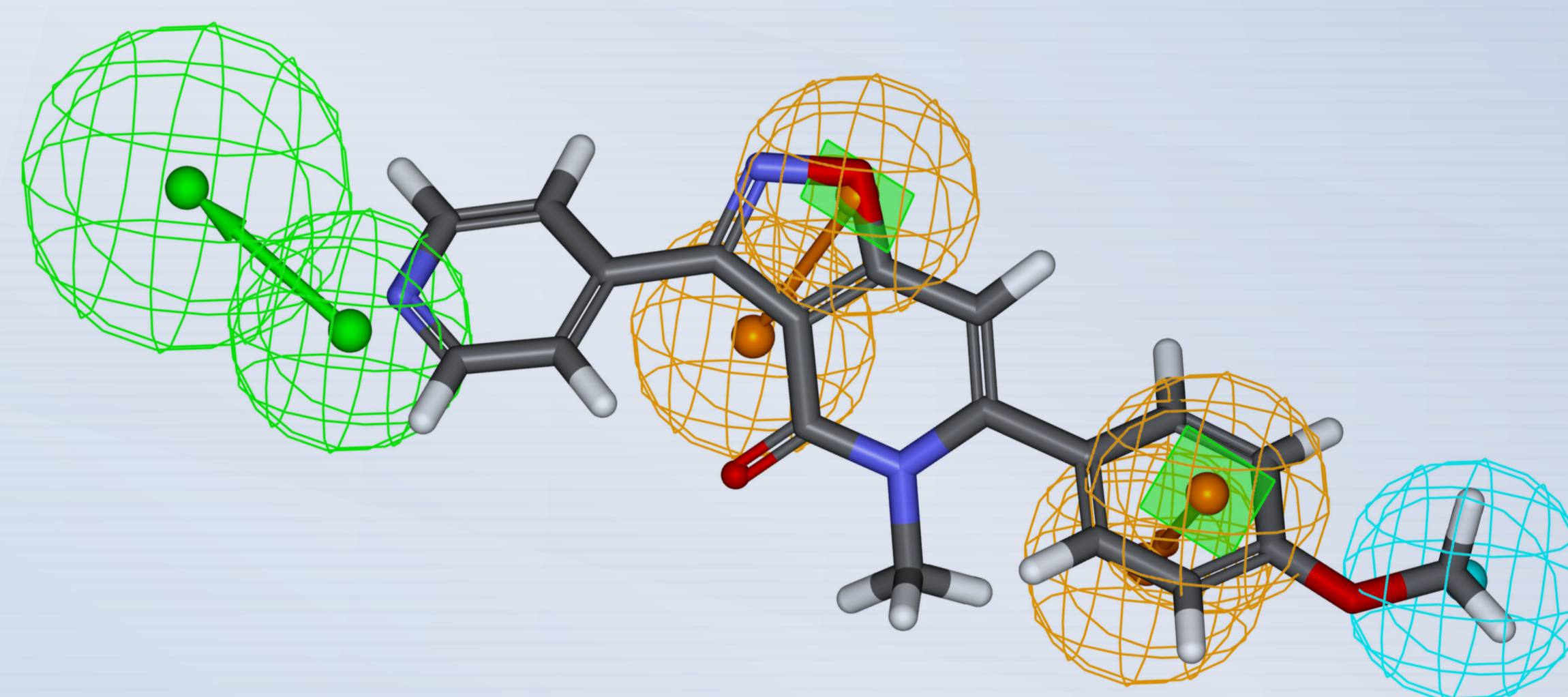
Neurofarmakologiczne i neurochemiczne badania funkcji mGluR<sub>7</sub> wykazały potencjalne terapeutyczne zastosowanie selektywnych allosterycznych agonistów mGluR<sub>7</sub><sup>3</sup> w leczeniu epilepsji,<sup>4</sup> lęku, depresji<sup>5,6</sup> i uzależnień lekowych.<sup>7</sup> Wielu cennych informacji dostarczyły badania zwierząt pozbawionych genetycznie mGluR<sub>7</sub> (knockout). Tak zmodyfikowane myszy posiadają osłabioną pamięć, obniżony poziom lęku i większą podatność na wywoływanie napadów drgawkowych.<sup>8</sup>



## CEL BADAŃ

Brak pełnej wiedzy na temat pozytywnych modulatorów mGluR III grupy przy istnieniu bezpośrednich dowodów eksperymentalnych na przeciwdepresyjne, przeciwłękowe i przeciwparkinsoniczne działanie tego typu związków, oznacza, że jest to temat niezwykle atrakcyjny zarówno pod względem naukowym jak i aplikacyjnym.

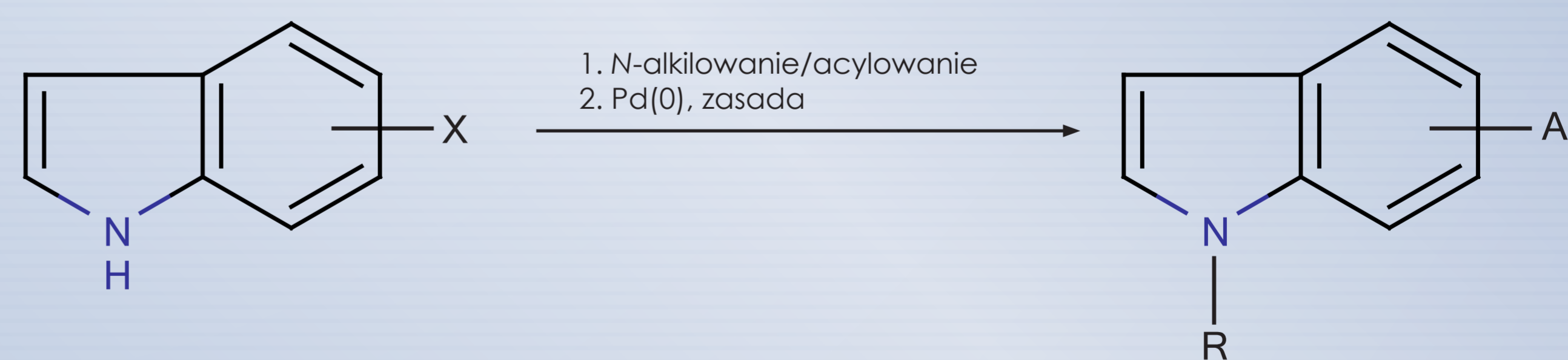
W ramach niedawno rozpoczętego projektu „Modulacja allosteryczna – nowa strategia w farmakoterapii. Identyfikacja własności psychotropowych ligandów receptorów glutaminianergicznych III grupy” (www.modall.pl) realizowanego w Instytucie Farmakologii PAN poszukiwane są między innymi nowe układy działające jako selektywne allosteryczne modulatory mGluR<sub>7</sub>. Korzystając z modelu części transbłonowej tego receptora oraz modeli farmakoforowych opartych na związkach MDIP i MMPIP (na poniższym rysunku) zaprojektowano serię pochodnych indolu.



MMPIP nałożony na model farmakoforowy miejsca allosterycznego dla mGluR<sub>7</sub>

## SYNTEZA

Z zaplanowanej serii dwunastu pochodnych do tej pory otrzymano, oczyszczono i potwierdzono strukturę czterech związków. Pochodne indolu sprzęgano z układami aromatycznymi w reakcji Suzuki-Miyaura z odpowiednimi kwasami aryloboranowymi oraz N-alkilowania i N-acylowania otrzymanych produktów pośrednich zgodnie ze schematem poniżej. Zsyntetyzowane związki znajdują się w fazie badań farmakologicznych. Zewzględunazakożeniaprojektu (komercjalizacja aktywnych ligandów) na schemacie przedstawiono ogólne schematy struktur związków.



Schemat syntezy pochodnych indolu

### Piśmiennictwo:

<sup>1</sup> Mitsukawa K., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2005, 102(51), 18712-7.

<sup>2</sup> Suzuki G., et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007, 323(1), 147-56.

<sup>3</sup> Mitsukawa K., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2005, 102(51), 18712-7.

<sup>4</sup> Sansig G., et al. J. Neurosci. 2001, 21(22), 8734-45.

<sup>5</sup> Callaerts-Vegh Z., et al. J. Neurosci. 2006, 26(24), 6573-82.

<sup>6</sup> Palucha A., et al. Psychopharmacology (Berl) 2007, 194(4), 555-62.

<sup>7</sup> Xi Z. X., Shen H., et al. J. Neurochem. 2003, 87(5), 1204-12.

<sup>8</sup> Li X., Gardner E. L., et al. Neuropharmacology 2008, 54(3), 542-51.