

## SYNTEZA NOWYCH POCHODNYCH PIRYDO[1,2-*c*]PIRYMIDYNY, SELEKTYWNYCH LIGANDÓW RECEPTORA 5-HT<sub>1A</sub>

Franciszek Herold<sup>1</sup>, Agnieszka Ciesielska<sup>2</sup>, Andrzej Bojarski<sup>3</sup>,  
Gabriel Nowak<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Technologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny  
Akademii Medycznej w Warszawie, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

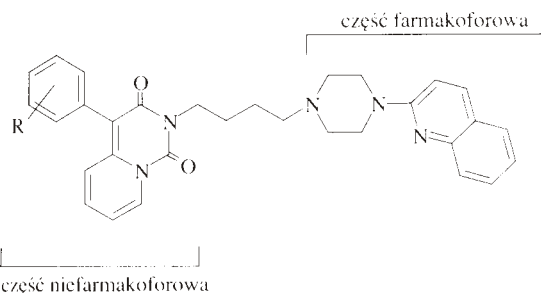
<sup>2</sup>Zakład Chemii, Instytut Farmaceutyczny, ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa

<sup>3</sup>Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk,  
ul. Smętna 12, 31-343 Kraków

<sup>4</sup>Katedra Cytobiologii i Histochemii, Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Poszukiwanie nowych selektywnych ligandów receptora 5-HT<sub>1A</sub> wykazujących jednocześnie aktywność inhibitora transportera 5-HT jest jednym z ważniejszych kierunków badań nad otrzymaniem nowej generacji leków o aktywności przeciwłękowej i przeciwdepresyjnej [1–4]. Badania te uzasadnione są istotną rolą receptora 5-HT<sub>1A</sub> w patomechanizmie depresji i lęku [1]. Przesłanką tych badań jest otrzymanie leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych pozbawionych latencji w uzyskaniu efektu terapeutycznego. Ważną rolę może tu odgrywać efekt agonistyczny pre- i postsynaptyczny wywołany przez ligand na receptory 5-HT<sub>1A</sub> [1,2].

Strukturami wiodącymi do badań były Buspiron i Tandospiron. W obrębie części farmakoforowej i niefarmakoforowej substancji wiodącej dokonano istotnych przeprojektowań [5]. W części niefarmakoforowej wprowadzono reszty pirydo[1,2-*c*]pirymidyny, natomiast w części farmakoforowej w miejsce podstawnika 2-pirymidylowego, podstawnik 2-chinolinowy i uzyskano następujące związki:



R = H, 2-Cl, 2-F, 2-Me, 2-MeO,  
4-Cl, 4-F, 4-Me, 4-MeO

Skład i budowę nowych związków potwierdzono analizą elementarną na C, H i N oraz badaniami <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR w roztworze.

Otrzymane związki w postaci chlorowodorków zostały przebadane na powinowactwo do receptora 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> oraz 5-HT-T.

Część związków wykazuje wysokie powinowactwo do receptora 5-HT<sub>1A</sub> średnie wartości powinowactwa do 5-HT-T i niskie do 5-HT<sub>2A</sub>. Związki gdzie R = H, R = 2-MeO i R = 4-F posiadają odpowiednio K<sub>i 5-HT<sub>1A</sub></sub> = 12nM, K<sub>i 5-HT<sub>1A</sub></sub> = 20nM i K<sub>i 5-HT<sub>1A</sub></sub> = 26nM oraz K<sub>i 5-HT-T</sub> = 91nM, K<sub>i 5-HT-T</sub> = 127nM, K<sub>i 5-HT-T</sub> = 80nM.

Piśmiennictwo:

1. Heiser J.F., Wilcox Ch. S., CNS Drugs 1998, 10, 343.
2. Heinrich T. et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 4684.
3. Mewshaw R. E. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 1338.
4. Takeuchi K. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2347.
5. Herold F., Król M., Kleps J., Nowak G., Eur. J. Med. Chem., 2006, 41, 125.