

POCHODNE 2-(1-ARYLOSULFONYLOPIPERYDYN-2-YLO)ETYLU JAKO LIGANDY RECEPTORA 5-HT₇: SYNTEZA I ICH POWINOWACTWO DO RECEPTORÓW

5-HT_{1A}/5-HT_{2A}/5-HT₇/D₂



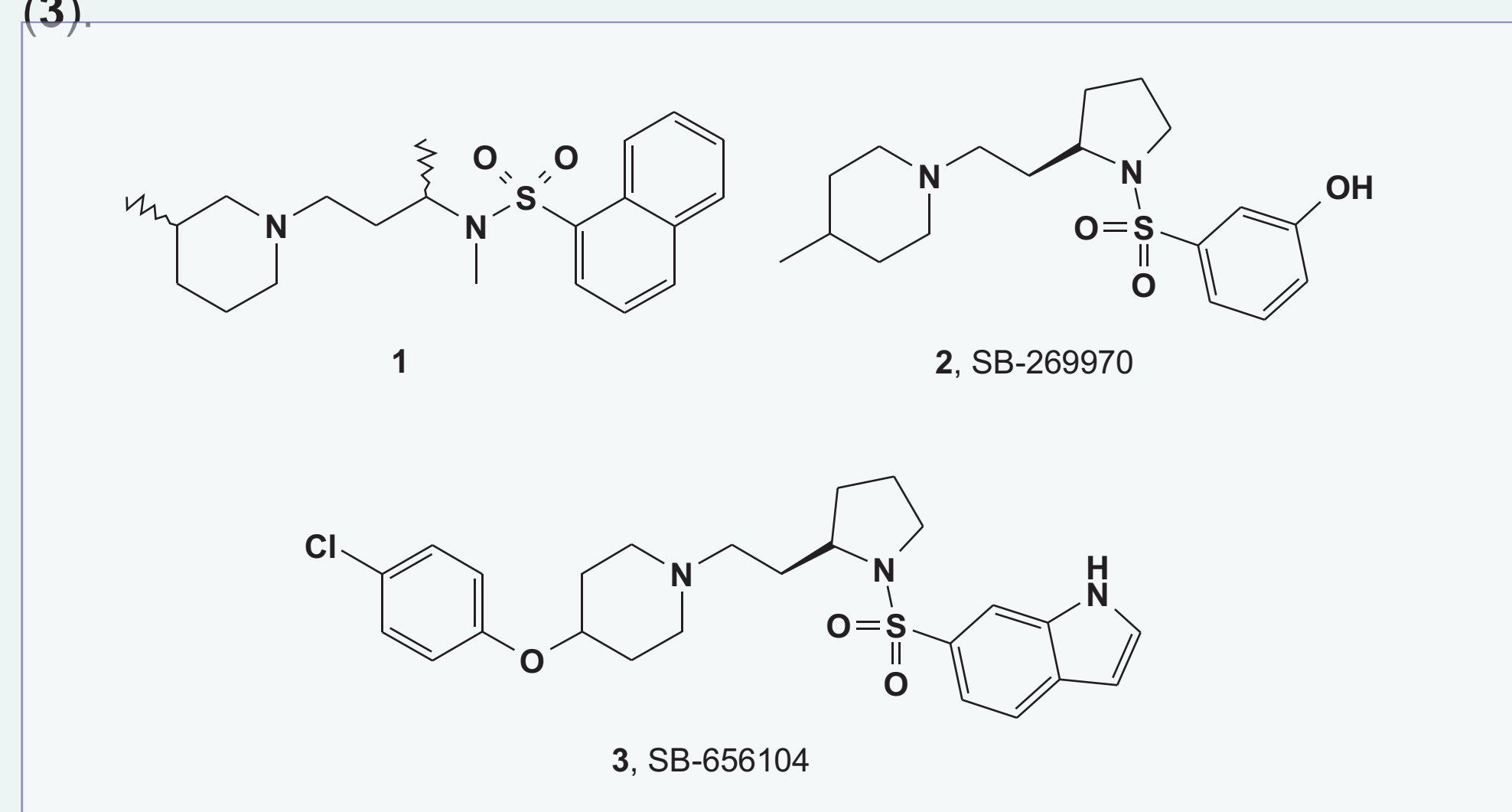
Ryszard Bugno, Andrzej J. Bojarski, Krystyna Nęcza, Aneta Koziół

Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków. E-mail: bugno@if-pan.krakow.pl

Wstęp

Ośrodkowe receptory serotoninowe stanowią punkt uchwytu wielu leków psychotropowych, a wśród nich podtyp 5-HT₇ jest coraz częściej wskazywany jako cel dla poszukiwań nowych terapii depresji, lęku, zaburzeń snu i nastroju.¹⁻⁵

Oprócz licznych artykułów dotyczących nowych ligandów 5-HT₇R, zarejestrowano szereg patentów zgłoszonych przez firmy farmaceutyczne, które prowadząc badania przesiewowe (HTS) własnych bibliotek związków, zapoczątkowały powstanie większości klas ligandów. Jeden z pierwszych selektywnych antagonistów 5-HT₇R (**1**) został zidentyfikowany w badaniach HTS biblioteki związków GlaxoSmithKline.⁶ Uzyskana „struktura wiodąca” jest prekursorem selektywnych ligandów 5-HT₇R z klasy pochodnych sulfonamidowych, do której należą takie związki jak np.: SB-269970 (**2**) czy SB-656104 (**3**).

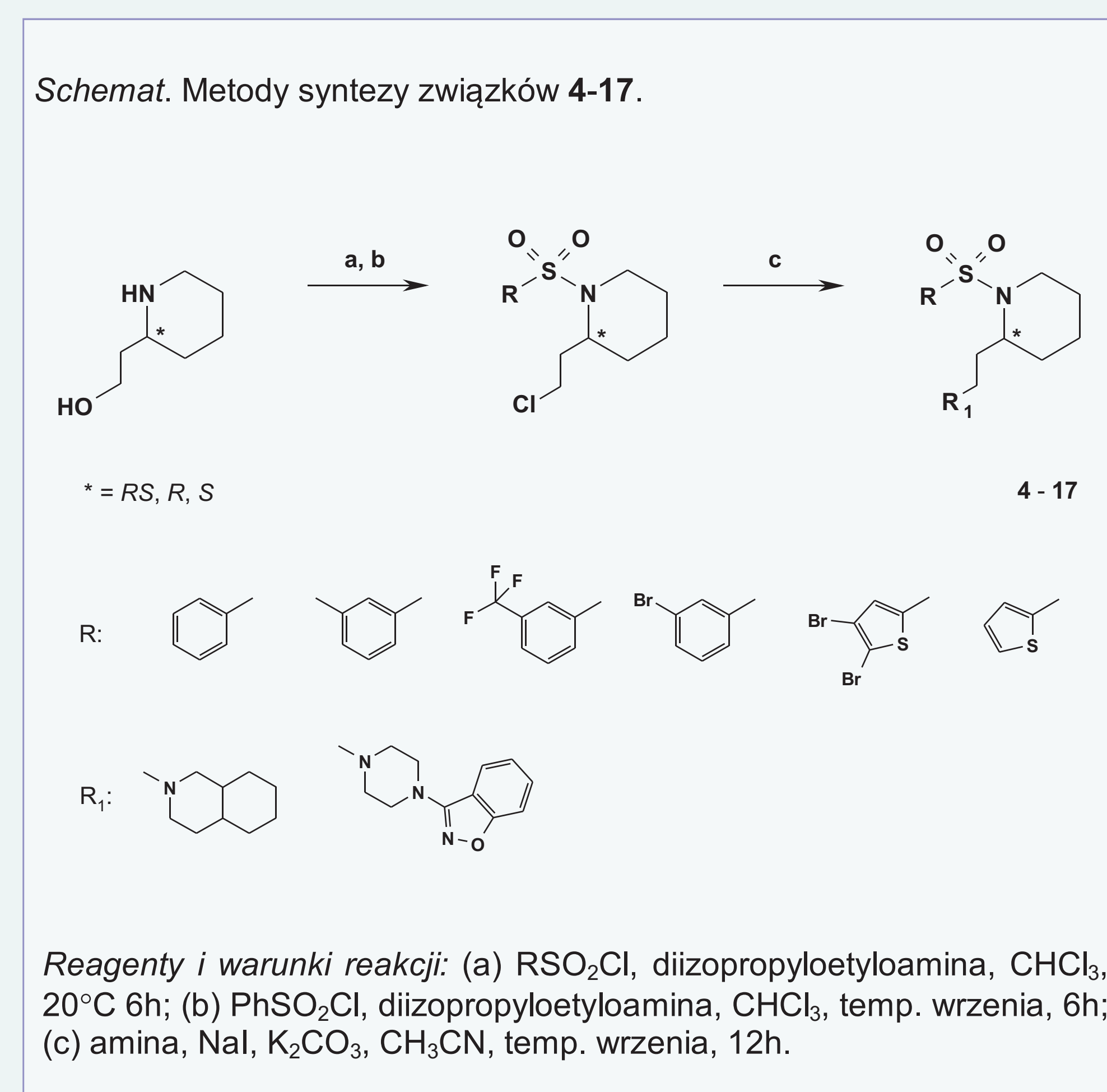


Prezentowane związki **4-17**, pod względem strukturalnym, należą do tej grupy ligandów. W zaprojektowanej serii pochodnych 2-(1-arylo-sulfonylopiperydyn-2-ylo)etylu zastosowano różne typy aromatycznych podstawników połączonych z grupą sulfonową oraz przeprowadzono modyfikacje w terminalnym fragmencie aminowym.

Synteza

Syntezę docelowych związków **4-17** (Schemat) rozpoczęto od reakcji piperidyno-2-etanolu i piperidyno-3-metanolu z dwukrotnym nadmiarem molowym odpowiednich pochodnych chlorków kwasów sulfonowych. Następnie, otrzymane chlorki alkilowe poddano reakcji 3-piperazyn-1-ylobenzo[d]izoksazolem (**4-9**) lub *trans*-perhydroizochinoliną (**10-17**) w środowisku zasadowym w obecności jodku sodu jako katalizatora. Docelowe sulfonamidy **4-15** wyizolowano jako mieszaniny racemiczne, natomiast stereoizomery **16** (*S*) i **17** (*R*) otrzymano w wyniku analogicznej reakcji (Schemat), używając jako substraty wyjściowe *R*-i *S*-piperidyno-2-etanol.

Struktury nowych związków **4-17** zostały potwierdzone widmami ¹H NMR, a wolne zasady zostały przeprowadzone w chlorowodorki (**4-9**) lub fumarany (**10-17**), i w tej postaci użyte do badań *in vitro*. Wzór i masę cząsteczkową otrzymanych soli obliczono na podstawie analizy elementarnej.



Badania farmakologiczne *in vitro*

Powinowactwo związków do receptorów wyznaczono metodą wypierania specyficznego radioliganda z materiału biologicznego przez badaną substancję w stężeniach od 10⁻³ do 10⁻¹¹ M.

Receptor	Materiał biologiczny	Radioligand	Wiązanie niespecyficzne
5-HT _{1A}	Hipokamp	[³ H]-8-OH-DPAT (170 Ci/mmol, NEN Chemicals)	5-HT
5-HT _{2A}	Kora	[³ H]-ketanseryna (60 Ci/mmol, NEN Chemicals)	Metysergid
h5-HT _{7(b)}	HEK-293	[³ H]-5-CT (102.0 Ci/mmol, Amersham)	5-HT
D ₂	Prążkowie	[³ H]-spiperone (15.0 Ci/mmol, Perkin-Elmer)	Butaklamol

Stałą powinowactwa (*K_i*) obliczono z równania Chenga i Prusoffa. Wartości przedstawione w tabeli stanowią średnią wyznaczoną z przynajmniej trzech niezależnych eksperymentów.

Tabela. Struktura i powinowactwo badanych związków.

Nr	Struktura	R ¹	*	<i>K_i</i> [nM]			
				5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₇	D ₂
4	A		<i>RS</i>	105	19	11	12
5	A		<i>RS</i>	197	18	5.6	140
6	A		<i>RS</i>	246	39	1	46
7	A		<i>RS</i>	481	131	21	295
8	A		<i>RS</i>	66	16	2.7	33
9	A		<i>RS</i>	112	45	1.5	35
10	B		<i>RS</i>	2966	6000	44	6970
11	B		<i>RS</i>	13800	3630	38	2858
12	B		<i>RS</i>	12860	2460	34	6440
13	B		<i>RS</i>	13350	19430	146	9016
14	B		<i>RS</i>	>10000	2804	126	>10000
15	B		<i>RS</i>	1159	1621	8	1547
16	B		<i>S</i>	886	4606	175	NT
17	B		<i>R</i>	509	23200	8	NT

NT – nie testowano

Piśmiennictwo:

- Guscott M. et al. *Neuropharmacology*. **2005**, 48(4), 492-502.
- Wesołowska A. et al. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, 555(1), 43-7.
- Hedlund P. B. et al. *Neurosci. Lett.* **2007**, 414(3), 247-51.
- Mnie-Filali O. et al. *Drug News Perspect.* **2007**, 20(10), 613-8.
- Pittalà V. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, 7(9), 945-60.
- Forbes I. T. et al. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 655-7.
- Kołaczowski M. et al. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6732-41.
- Lovell P. J. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 342-5.

Dyskusja wyników

Struktury **4-9** z aromatycznym fragmentem benzoizoksazolowym w terminalnej części aminowej cząsteczki posiadają bardzo wysokie powinowactwo do 5-HT₇R, przy czym wiążą się one także do pozostałych, badanych typów receptorów. Natomiast związki z serii pochodnych perhydroizochinolin **10-17** charakteryzują się wysokim stopniem selektywności oddziaływania z receptorami 5-HT₇. Otrzymane wyniki są zgodne z ostatnio opracowanymi w naszym Zakładzie modelami farmakoforowymi zakładającymi, że brak aromatycznych grup w pobliżu protonowanego atomu azotu decyduje o specyficznym oddziaływaniu związku w tzw. selektywnej części kieszeni wiążącej receptora 5-HT₇.⁷

Modyfikacje aromatycznego podstawnika fragmentu sulfonylopiperydynowego w serii pochodnych benzoksazolo-piperazyn **4-9** (*K_i* = 1 - 21 nM) mają mniejszy wpływ na powinowactwo do 5-HT₇R niż w przypadku związków z ugrupowaniem perhydroizochinolin **10-17** (*K_i* = 8 - 175 nM).

W grupie arylopiperyzyn **4-9** związek **4** z niepodstawioną grupą fenylową wykazywał wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT₇ i D₂ (11 - 19 nM) oraz niższe, aczkolwiek nadal znaczące, w przypadku 5-HT_{1A} (105 nM). Pochodną **5** z podstawnikiem metylowym w pozycji C-3 pierścienia fenyłowego, w porównaniu do jej niepodstawionego analogu **4**, cechuje niższe powinowactwo do 5-HT_{1A}R (2-krotnie) i D₂R (12-krotnie), przy czym wysokość powinowactwa do pozostałych badanych receptorów została zachowana. Zastosowanie podstawnika *m*-Br (związek **3**) korzystnie wpłynęło na powinowactwo do 5-HT₇R oraz jednocześnie spowodowało obniżenie aktywności do pozostałych badanych receptorów. W przypadku pochodnej **7** z podstawnikiem *m*-CF₃ zaobserwowano znaczny spadek powinowactwa do wszystkich badanych receptorów z wyjątkiem 5-HT₇R (*K_i* = 21 nM).

Wskutek zamiany podstawnika fenyłowego (**4**) na tienyloowy, otrzymano związek **8** charakteryzujący się wysokim powinowactwem do wszystkich badanych receptorów (*K_i* = 2.7 - 66 nM). Jego 5,6-dibromopochodna **9**, wykazała niższe powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}.

Wśród selektywnych ligandów 5-HT₇R **10-17**, najwyższą aktywność wykazał związek z grupą 5,6-dibromotienyloową **15** (*K_i* = 8 nM). Co interesujące, jego niepodstawiony analog **14** posiadał prawie 16-krotnie niższe powinowactwo. Związek z podstawnikiem fenylowym **10** oraz jego *m*-metylowy (**11**) i *m*-bromowy (**12**) analog, charakteryzowały się porównywalną, wysoką wartością *K_i* (34-44 nM), natomiast pochodna **13**, z bardziej elektroakceptorową grupą *m*-CF₃, wykazała najniższe powinowactwo (*K_i* = 146 nM).

Badanie powinowactwa pary stereoizomerów **16** i **17** potwierdziło wcześniejsze doniesienia o wyraźnej preferencji przez miejsce wiążące 5-HT₇R konformacji *R* w grupie pochodnych z fragmentem 2-etylopiperydynowym.⁸ W testach *in vitro* wartość *K_i* wyznaczona zarówno dla racematu **15**, jak i dla izomeru *R* **17** była identyczna.

Wnioski

Otrzymano bardzo aktywne ligandy, zarówno selektywne do 5-HT₇R, jak i charakteryzujące się mieszanym profilem receptorowym: 5-HT_{1A}/5-HT_{2A}/D₂.

Zaobserwowano wyraźną preferencję miejsca wiążącego 5-HT₇R do oddziaływania z ligandami o konformacji *R* fragmentu 2-etylo-piperidynowego, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami dotyczącymi związków posiadających analogiczne strukturalnie łączniki alkilowe.⁸

Powinowactwo do 5-HT₇R struktur pozbawionych aromatycznej grupy w pobliżu zasadowego atomu azotu wykazuje większą wrażliwość na rodzaj podstawnika aryłowego połączonego poprzez grupę sulfonową z fragmentem piperidynowym.

Badania zależności struktura - powinowactwo prezentowanej serii związków dostarczają użytecznych informacji w poznawaniu geometrii miejsca wiążącego 5-HT₇R.