

Contribució a l'Estudi dels Receptors de Serotonina. Molècules Basades en Indens i Indans

Sara López Pérez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U

B

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

**Contribució a l'Estudi dels Receptors de Serotonina.
Molècules Basades en Indens i Indans**

SARA LÓPEZ PÉREZ
Barcelona, 2010

3. *N*-[(3-Aminoetil)indenil]sulfonamides: Modificació del Grup Aminoetil

(Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009, 17, 7387–7397)

3. *N*-[(3-Aminoetil)indenil]sulfonamides: Modificació del Grup Aminoetil

Estudis estructura–afinitat de lligands pel receptor de serotonina 5-HT₆ han examinat la influència de la cadena *N,N*-dimetilaminoetil en la posició 3 del nucli de l'indole, sintetitzant-se anàlegs conformacionalment rígids de *N*₇-arenosulfonilindoles, com l'antagonista **6** ($K_i = 1$ nM) i l'agonista **7** ($K_i = 2$ nM). Tanmateix, els *N*₇-arenosulfonilindoles sense la cadena bàsica **9** ($K_i = 12$ nM) i **10** ($K_i = 10$ nM) ens indicaven que el grup aminoetil de les triptamines no era necessari per mantenir l'afinitat del lligand pel receptor 5-HT₆.

Amb aquests antecedents, el següent pas en la nostra recerca sobre lligands pel receptor 5-HT₆ basats en indens, se centrà en la influència sobre l'afinitat del grup *N,N*-aminoetil present en les indenilsulfonamides tipus **12**, com per exemple, els agonistes **14** i **15**. Així, es dissenyaren i sintetitzaren exemples seleccionats de *N*-(inden-5-il)sulfonamides tipus **16** amb una amina cíclica en posició 3 de l'indè i de *N*-(inden-5-il)sulfonamides tipus **17**, simplificades en la seva estructura. Els compostos **16** i **17** presentaren valors de $K_i \geq 3$ nM i ≥ 43 nM respectivament, tot i que amb una potència com antagonistes a nivell micromolar (Figura 3.1).

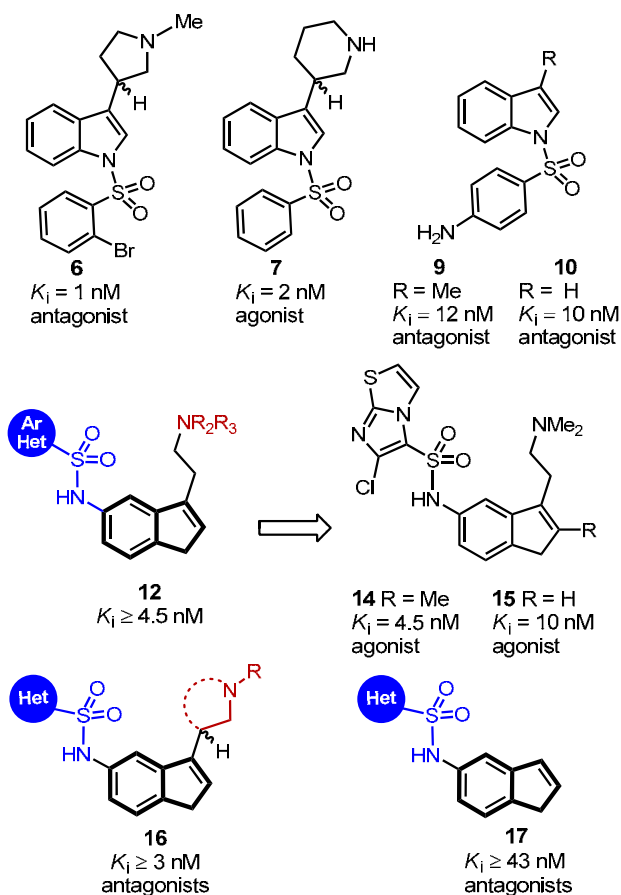


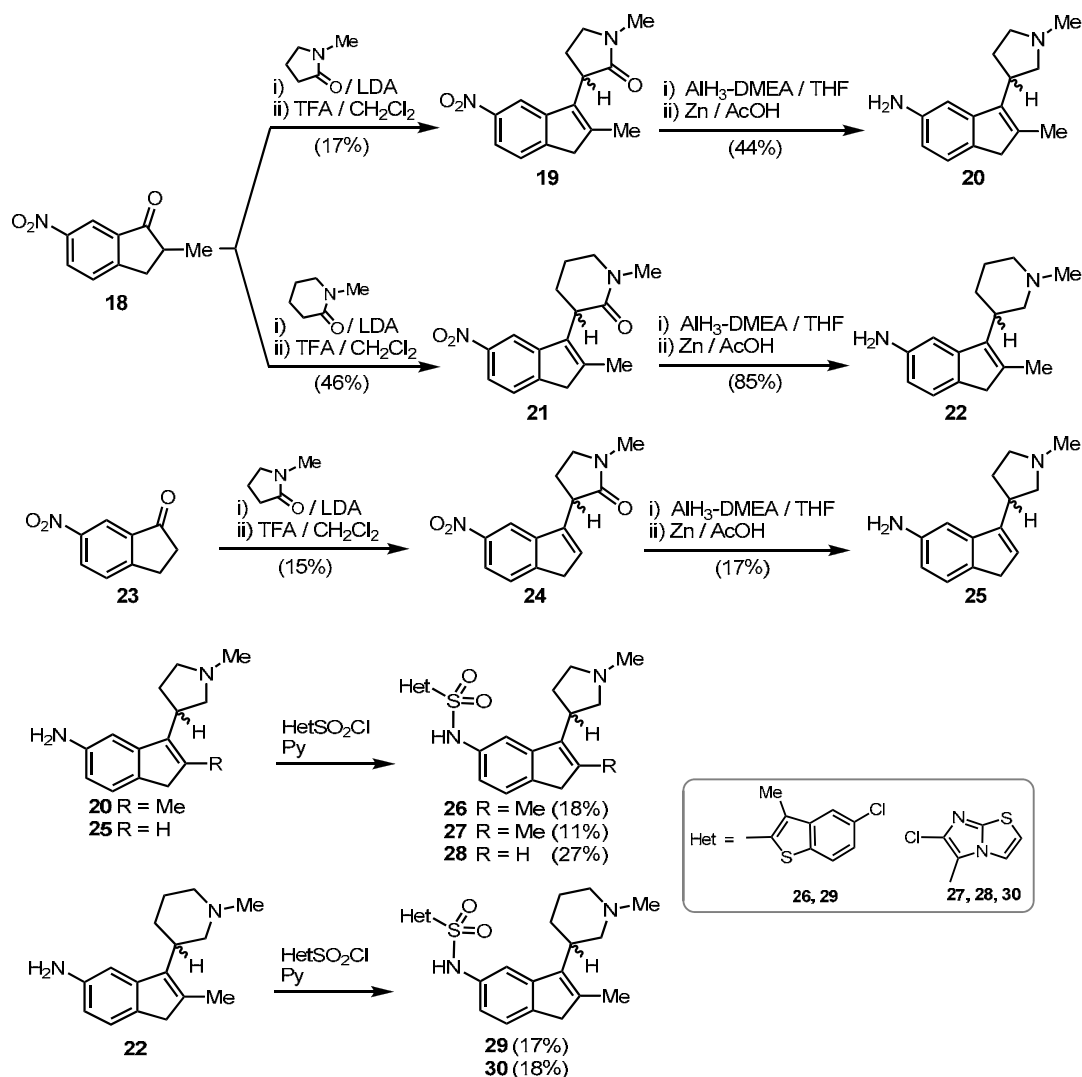
Figure 3.1

La síntesi de les indenilsulfonamides restringides **16** es dugué a terme seguint els procediments representats a l'Esquema 3.1, utilitzant 6-nitroindanones convenientment

substituídes per preparar les corresponents indenamines, intermedis claus que ens permeteren diversificar la preparació dels compostos **16**.

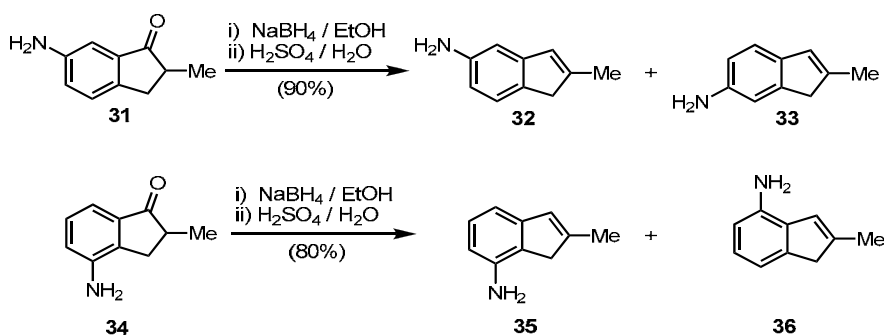
La preparació de les indenilsulfonamides **16** s'inicià amb l'addició aldòlica de la sal lítica de la *N*-metil-2-pirrolidinona sobre la nitroindanona **18**, i la posterior deshidratació àcida per proporcionar la (inden-3-il)pirrolidin-2-ona **19**. La reducció del grup amido i nitro ens conduí a la (pirrolidin-3-il)inden-5-amina **20**. De forma anàloga, per condensació aldòlica de la sal lítica de la *N*-metil-2-piperidona amb el nitroderivat **18** obtinguérem la (inden-3-il)piperidin-2-ona **21**, la qual després de doble reducció ens donà la (piperidin-3-il)inden-5-amina **22**. Seguint amb el mateix procediment de dues etapes, la nitroindanona **23** va ser transformada en el compost **25**.

Finalment, per reacció de les inden-5-amines **20**, **22** i **25** amb el clorur de sulfonil adequat obtinguérem les *N*-(inden-5-il)sulfonamides restringides **26–30**.



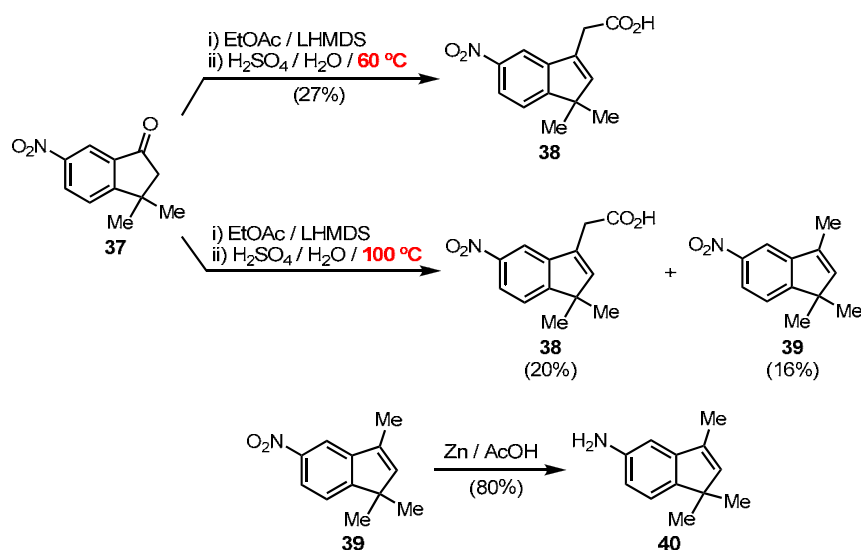
Scheme 3.1. Synthesis of 16-type indenylsulfonamides

Les inden-5-amines precursors de les indenilsulfonamides simplificades **17** varen ser preparades mitjançant dues rutes sintètiques utilitzant, com a productes de partida, aminoindan-1-ones o nitroindan-1-ones. Així, la reducció de l'aminoindanona **31** amb borhidrur sòdic, i la posterior deshidratació amb àcid sulfúric ens proporcionà una barreja isomèrica de les indenamines **32** i **33**, amb bons rendiments (90%). Utilitzant el mateix procediment experimental, l'aminoindanona **34** proporcionà la barreja de les indenamines **35** i **36** amb un rendiment del 80% (Esquema 3.2).



Scheme 3.2. Synthesis of isomeric mixtures **32+33** and **35+36**

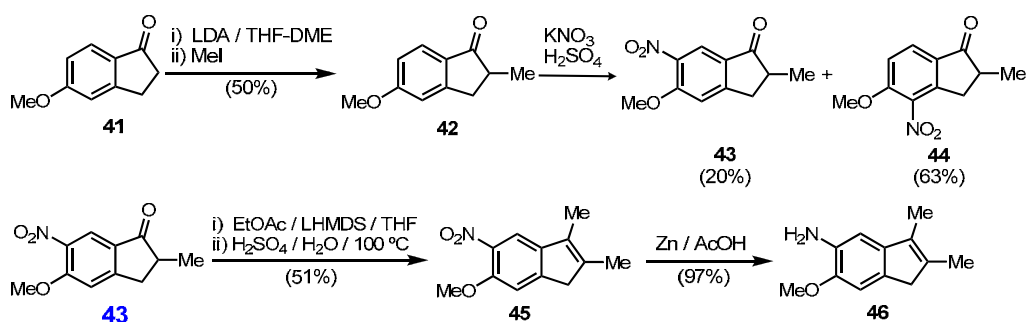
Per altra part, com s'ha explicat anteriorment en la present Tesi Doctoral, la conversió de la nitroindanona **37** a l'àcid indenilacètic **38** sota les condicions de condensació aldòlica, es va dur a terme amb un rendiment del 27% (veure Apartat 2.2, Capítol 2). Per tal de millorar aquest resultat, augmentàrem la temperatura de deshidratació, observant com es formava el compost **38** amb un rendiment més baix juntament amb el producte descarboxilat **39**, el qual per reducció del seu grup nitro, amb zinc en el si d'àcid acètic, ens proporcionà la indenamina **40** (Esquema 3.3).



Scheme 3.3. Synthesis of indenamine **40**

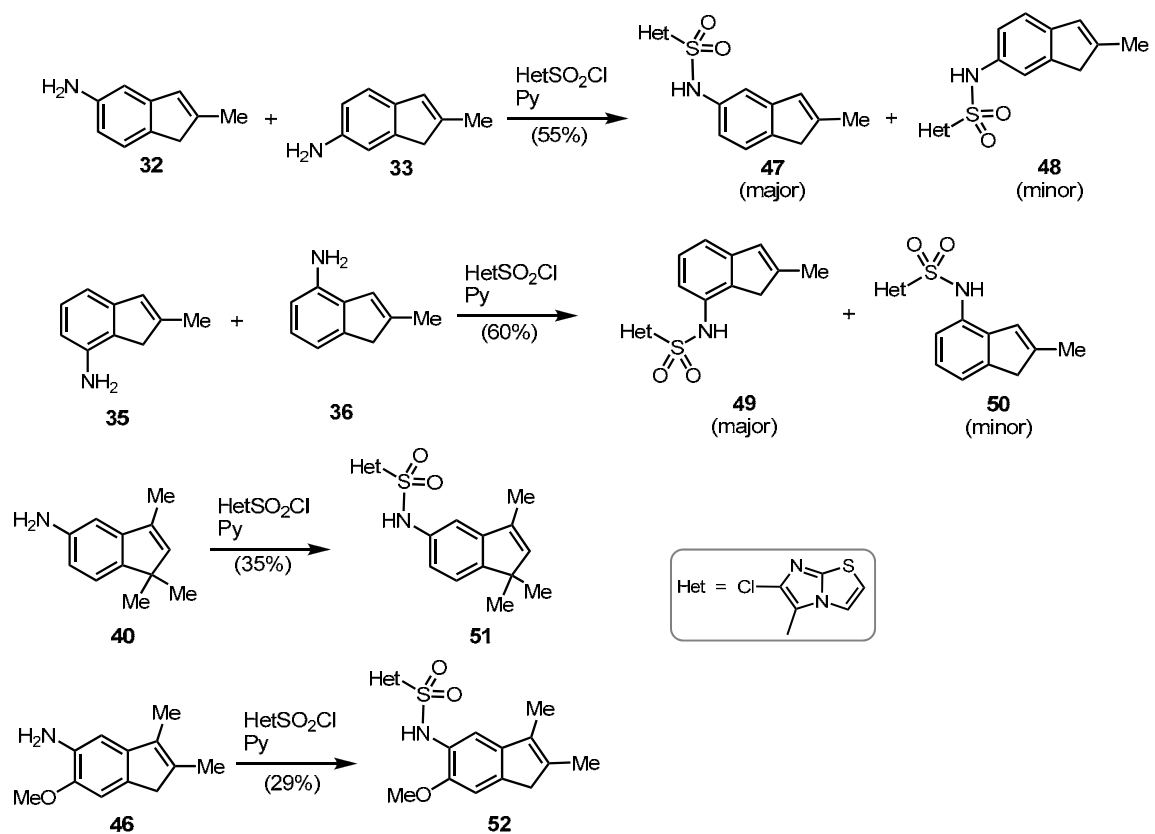
L'α-alkilació de la 5-metoxindan-1-ona **41** conduí a la indanona **42**, la qual per nitració ens proporcionà la barreja de les nitroindanones **43** i **44**. Per condensació aldòlica del compost **43** amb la sal lítica d'acetat d'etil s'obtingué el nitroindè descarboxilat **45**, que sota condicions reductores rendí la inden-5-amina **46** (Esquema 3.4).

Cal dir, però, que les reaccions de descarboxilació dels àcids (3-indenil)acètics sota aquestes condicions experimentals no es continuaren estudiant, per no ser objectiu del nostre projecte.



Scheme 3.4. Synthesis of indenamine **46**

La sulfonilació, tant de les barreges isomèriques **32+33** i **35+36**, així com de les inden-5-amines **40** i **46** amb el clorur de 6-cloroimidazotiazole-5-sulfonil ens permeté la obtenció de les *N*-(indenil)sulfonamides estructuralment simplificades **47+48**, **49+50** i **51**, **52**, amb rendiments compresos entre el 29% i el 60% (Esquema 3.5).



Scheme 3.5. Synthesis of 17- type indenylsulfonamides

Les quantitats de les noves indenilsulfonamides obtingudes va ser variable però suficient per a la realització de les proves biològiques, de forma que els rendiments no es varen optimitzar.

➤ Estudis Espectroscòpics

Les estructures de les noves indenilsulfonamides descrites en el present Capítol han estat identificades i confirmades sense ambigüitat per mètodes espectroscòpics, sent de destacar l'estudi portat a terme amb les barreges isomèriques.

En el cas de la barreja dels isòmers **47** i **48**, els espectres de RMN de ^1H en CDCl_3 i $\text{DMSO}-d_6$, a 400 MHz, mostraven una superposició dels senyals. En canvi, l'estudi de RMN de ^1H en CDCl_3 a 600 MHz ens permeté la distinció dels compostos **47** i **48** amb la següent distribució isomèrica: 70% de **47** i 30% de **48**. Tot i així, encara que els desplaçaments químics ens deixaven preveure la identificació de cada isòmer, aquests no eren determinants, de forma que la constitució de cadascun d'ells va ser confirmada mitjançant experiments de NOESY 1D a 600 MHz, com s'esquematitza a la Figura 3.2. Així, irradiant l'àtom d'hidrogen H-4 en la (inden-5-il)sulfonamida **47**, es podia observar com es generava efecte NOE sobre el H-3, mentre que la irradiació de l'àtom d'hidrogen H-7 manifestava efecte NOE sobre els protons del grup metilè i sobre el H-6.

Pel que feia a la (inden-6-il)sulfonamida **48**, s'observava que quan irradiàvem el protó H-4 del nucli de l'indè, es generaven dos efectes NOE, un sobre el H-3 i l'altre sobre el H-5, alhora que la irradiació del protó H-7 mostrava un efecte NOE sobre el grup metilè. A més a més, es realitzaren experiments de COSY de la barreja **47+48** que ens corroboraven la constitució d'aquests isòmers.

En el cas de la barreja d'isòmers **49+50**, els espectres de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz mostraren una distribució isomèrica del 70% per **49** i 30% per **50**, i els experiments NOESY 1D i COSY a 500 MHz ens permeteren determinar la constitució dels compostos **49** i **50**, com queda reflectit a la Figura 3.2.

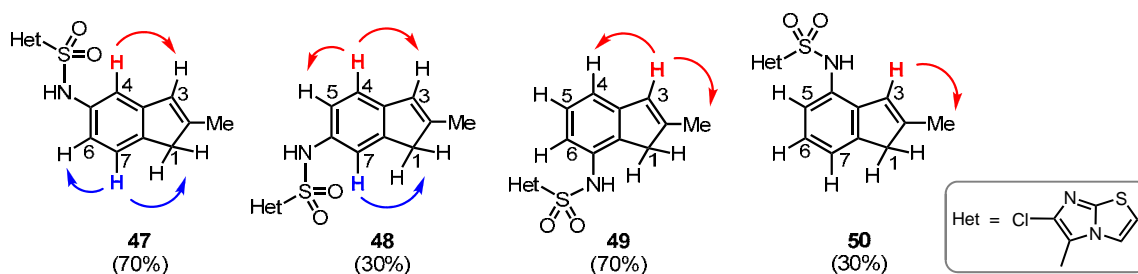


Figure 3.2. Isomer distribution and key NMR responses for the isomeric mixtures of *N*-(indenyl)sulfonamides **47+48** and **49+50**: 1D NOESY experiments

➤ **Estudis d'Activitat Biològica:¹ Afinitat, Funcionalitat i Selectivitat pel Receptor 5-HT₆.**

Les *N*-(inden-5-il)sulfonamides **26–30** que incorporaven l'amina restringida en posició 3 de l'indè, juntament amb les barreges d'isòmers **47+48**, **49+50** i els compostos **51** i **52** estructuralment simplificats, es varen sotmetre a assajos d'afinitat competitiu pel receptor 5-HT₆, utilitzant [³H]-LSD com a radiolligand. Dels resultats observats es podia concloure que:

- Les sulfonamides restringides **26** i **28–30** mostraven afinitats variables, destacant l'anàleg pirrolidínic **28** ($K_i = 3$ nM) amb el grup 3a-azapentalè. En canvi, pel derivat piperidínic **30** l'afinitat pel receptor fou més baixa ($K_i = 18$ nM) (Figura 3.3).
- Pel que feia als compostos sense cadena aminoètica o estructuralment simplificats, la barreja d'isòmers **47** (5-indenil, 70%) + **48** (6-indenil, 30%) i els compostos **51** i **52** (veure Figura 3.3) mostraven valors d'afinitat pel receptor moderats, compresos entre 43 i 80 nM. Mentre que, quan el grup sulfonamido es trobava en posició 7, com era el cas de la mescla isomèrica **49** (7-indenil, 70%) + **50** (4-indenil, 30%), les afinitats eren inapreciables, dada que concorda amb els estudis anteriors exposats en la present Memòria (veure Apartat 2.1, Capítol 2).

La funcionalitat de les indenilsulfonamides **28**, **30**, **47+48**, **51** i **52** s'avaluà mitjançant l'assaig de l'activitat de l'adenilciclasa, mostrant valors de $IC_{50} \approx 2$ μM. Els resultats indicaven que la indenilsulfonamida pirrolidínica **28** era capaç d'inhibir l'efecte de la serotonina amb una $I_{max} = 100\%$, tot i que amb una activitat antagonista moderada ($IC_{50} = 1,6$ μM).

Finalment, aquestes mateixos compostos, varen ser sotmesos a assajos de selectivitat enfront altres receptors serotoninèrgics i adrenèrgics, juntament amb el transportador de serotonina (SERT), sense que mostressin activitats significatives.

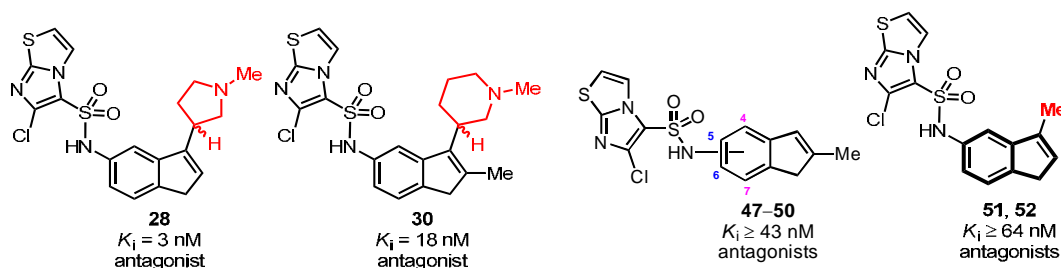


Figure 3.3

¹ Estudis d'activitat biològica portats a terme en el departament de farmacologia d'ESTEVE.