

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



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U

B

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

PROGRAMA DE DOCTORAT DE QUÍMICA ORGÀNICA EN LA INDÚSTRIA
QUÍMICO-FARMACÈUTICA

BIENNI 2006-2008.

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

Memòria presentada per Sara López Pérez
per optar al títol de doctor per la Universitat de Barcelona

Directores de la Tesi:

Dra. Ma Ermitas Alcalde Pais

Dra. Ma Neus Mesquida Estévez

Sara López Pérez

Juliol de 2010

El treball descrit a la present Memòria ha estat realitzat al Laboratori de Química Orgànica del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica de la Universitat de Barcelona i ha estat subvencionat per:

- *Beca de postgrau* (2004-07) concedida pels laboratoris ESTEVE.
- *Beca Predoctoral per a la Formació de Personal Investigador* (FI), Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Generalitat de Catalunya, des de 2008.

El present treball d'investigació ha estat finançat per:

- Laboratoris ESTEVE.
- Projectes FBG2004/05-302663 i FBG2006/07-303647 Fundació Bosch i Gimpera-Universitat de Barcelona.
- Grup de Recerca Consolidat 2005SGR158 i 2009SGR562, AGAUR, Generalitat de Catalunya.

La present Tesi Doctoral es presenta com a *Compendi de publicacions*, en estar publicats els resultats que es descriuen. D'acord amb la normativa vigent, després de l'apartat d'*Introducció* (Capítol 1), en el qual es presenten els treballs publicats i se'n justifica la temàtica, s'inclou un resum global dels resultats obtinguts amb la seva discussió (Capítols 2, 3 i 4). Després d'un apartat de *Conclusions* (Capítol 5), es presenten com a *Annex I* (Capítol 6, Apartat 6.3) les còpies completes dels treballs.

Índex

1.	Introducció	3
1.1	Objectius Concrets.....	11
2.	Estructures Basades en Indens com a Lligands pel Receptor de Serotonina 5-HT₆	21
2.1.	Disseny i Síntesi de Nous Lligands pel Receptor 5-HT ₆ (<i>Organic & Bioorganic Chemistry</i> , 2008 , 6, 3759–3810)	21
2.2.	Indenilsulfonamides com Agonistes del Receptor 5-HT ₆ (<i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 2009 , 52, 675–687)	29
3.	<i>N</i>-[(3-Aminoetil)indenil]sulfonamides: Modificació del Grup Aminoetil (<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , 2009 , 17, 7387–7397).....	41
4.	Indanilguanilhidrazones Sulfonamides com Antagonistes del Receptor 5-HT₆ (<i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 2009 , 52, 6153–6157)	51
5.	Conclusions	59
6.	Annex I	67
6.1.	Receptor de Serotonina 5-HT ₆	67
6.2.	Glossari.....	73
6.3.	Publicacions.....	79
	▪ <i>Organic & Biomolecular Chemistry</i> , 2008 , 6, 3795–3810.	
	▪ <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 2009 , 52, 675–687.	
	▪ <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , 2009 , 17, 7387–7397.	
	▪ <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> 2009 , 52, 6153–6157.	
6.4.	Patents	
	▪ World Patent WO 2007/ 054257 A2.	
	▪ World Patent WO 2008/ 015137 A2.	
7.	Annex II: Menció Europea al Títol de Doctor	i