

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

1. Introducció

1. Introducció

El punt de partida de la present Tesi Doctoral se situa entorn de l'estudi d'“Estructures basades en (*Z*)-estilbens: disseny, síntesi i examen de quimioteques dirigides a l'obtenció de nous compostos bioactius a nivell de sistema nerviós central”, en el marc d'una col·laboració amb la indústria farmacèutica mitjançant un projecte de transferència. L'àmbit de la Química Terapèutica presenta la dificultat i a la vegada l'atractiu de la seva naturalesa multidisciplinària, a causa de la seva situació privilegiada en la frontera entre diverses branques de la Química, Biologia i Nanomedicina. El seu marcat caràcter integrador està determinat pel descobriment de nous coneixements, progrés científic, interès social i condicionat per la seva utilitat.[1–3] Els avenços científics i tecnològics del segle XXI, la situen en una cruïlla de camins amb els seus reptes, possibilitats i noves vies d'investigació, desenvolupament i innovació (I+D+i).

A l'inici del projecte al 2002, es van abordar dues actuacions complementàries. La primera, decidir per on començar el treball sobre compostos amb activitat biològica potencial relacionats amb (*Z*)-estilbens i heteroanàlegs. La segona, examinar les estratègies sintètiques del *scaffold* prioritzat i la viabilitat per generar diversitat química. Per això es van analitzar diversos punts com ara informació bibliogràfica fins al 2002 i selecció del *scaffold*, activitat biològica, accessibilitat sintètica i la seva viabilitat per produir diversitat química. D'altra part, la seva aplicabilitat i utilitat potencial estava enfocada envers compostos bioactius a nivell del sistema nerviós central com eines farmacològiques.

Per a la selecció del *scaffold* es realitzà un estudi bibliogràfic sobre (*Z*)-estilbens di- i trisubstituïts (Figura 1.1). La química dels (*E*)-estilbens és la més desenvolupada tant des d'un punt de vista bàsic com aplicat en els camps de la Química Mèdica i dels materials funcionals.

La cerca bibliogràfica fins al 2002 es va dur a terme utilitzant les bases de dades *SciFinder*, *ScienceDirect* i *Integrity Prouis*. [4] La informació sobre (*Z*)-estilbens bioactius que es trobaven en diferents fases de desenvolupament clínic, Fases I a III, [4a] es resumeix en els punts següents: (i) Sulindac sulfona, un nou agent antitumoral; (ii) Combretastatina i inhibidors de la fosfodiesterasa IV (PDA IV) com exemples de

(Z)-estilbens amb activitat biològica; (iii) *cis*-estilbens di- i trisubstituïts, en menor extensió els seus heteroanàlegs, com antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs); (iv) *cis*-estilbens com inhibidors de la H⁺/K⁺ ATPasa; i (v) (Z)-estilbens amb activitats biològiques diverses.

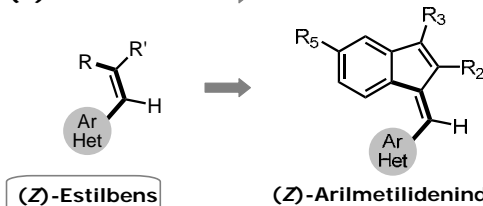
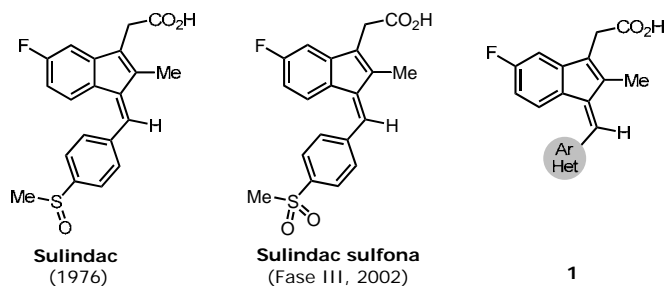
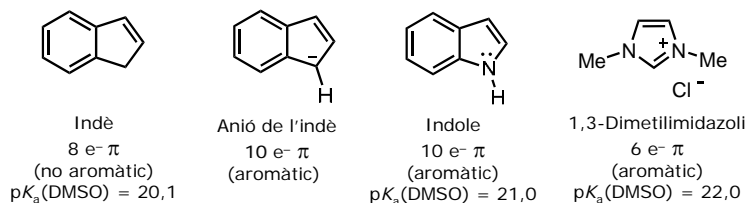
La informació dels derivats d'estilbens s'examinà amb detall atès que és una família de compostos directament relacionada amb els nostres treballs d'investigació sobre "aza-anàlegs de l'(E)-estilbè" que fan referència a la seva síntesi[5a-c] i propietats per a la seva aplicació com materials funcionals[5c,d] i inhibidors enzimàtics com a eines farmacològiques.[6]

Entre la diversitat estructural dels estilbens, sens dubte el resultant més rellevant estava relacionat amb el Sulindac (MK-231), fàrmac que fou llançat al mercat a la dècada dels '70s pels laboratoris Merck-Sharp & Dohme. Es tracta del Sulindac sulfona un nou agent antineoplàsic que actua com inductor de l'apoptosi (Figura 1.1).[4a,7,8] En el mateix any, es descriu una biblioteca de compostos **1** anàlegs al Sulindac identificats també com inhibidors tumorals.[9]

Valorant els antecedents, la dificultat rau en l'elecció de l'estructura prototipus. Els (Z)-arilmetilidenindens podien ésser un inici ja que el fragment estructural "cis-estilbè" s'integra en el *scaffold*. A més, la química de sistemes basats en indens i l'estudi de les seves propietats biològiques estan menys explorats que la d'altres famílies de compostos, la qual cosa permetria desenvolupar temes específics d'investigació amb probabilitat raonable d'èxit.

L'indè ofereix l'atractiu d'ésser un sistema carbocíclic no-aromàtic amb una acidesa inusual a causa del caràcter aromàtic de l'anió indenil –la base conjugada posseeix 10 electrons π (4n+2)–, de manera que la força impulsora de l'aromaticitat modula molts aspectes de la química de l'indè i derivats. L'indè i l'indole, encara que són estructuralment diferents, tenen valors similars de pK_a, 20,1 i 21,0 en dimetilsulfòxid, respectivament.[10] La seva acidesa és comparable a les sals heteroaromàtiques de N,N'-dialquilimidazoli, la família més representativa de "líquids iònics" (*green solvents*), un altre exemple d'acidesa d'àtoms d'hidrogen units a àtoms de carboni (Figura 1.2).[11]

Selecció del Scaffold

(Z)-Estilbens → **Estructures Basades en Indens...**Recerca bibliogràfica: ... **(Z)-Arilmetilidenindens**i) **Activitat biològica**ii) **Síntesi**iii) **Estructura****Figura 1.1.** (Z)-Estilbens i (Z)-arilmetilidenindens—indens.

La síntesi dels derivats de l'indè és de complexitat variable i permet aprofundir en l'estudi de reaccions clàssiques i buscar alternatives per a la seva preparació. En aquest sentit, les aproximacions sintètiques per a la preparació "d'indens funcionalitzats" s'han explorat molt menys que les de sistemes heteroaromàtics, com per exemple els derivats de l'indole.[12]

Per començar, s'escollí el 2-metilindè ja que permetia accedir a *cis*-indens com únic producte, o bé com producte majoritari. Les possibilitats de generar diversitat química es van encaminar envers una varietat de subunitats "mòduls moleculars" per les posicions 1, 3 i 5 de l'indè (Figura 1.2). Concretament, es prepararen els (Z)-aril(heteroaril)metilidenindens **2–5** que incorporen la cadena de *N,N'*-dimetilaminoetil –grup actiu a nivell de sistema nerviós central– a la posició 3 de l'indè.

Els compostos **4** i **5** es van examinar *in vitro* en un ventall de 64 poblacions de receptors i cap d'ells presentà afinitats apreciables. D'altra banda, l'estudi d'afinitat pels receptors de serotonina 5-HT₆ dels compostos **2–5** mostrà un desplaçament del

radiolligand tot i ser molt baix. A la llum d'aquests resultats per a l'etapa següent de disseny es considerarà la possibilitat de redirigir l'estudi cap al receptor 5-HT₆ com a diana farmacològica.[12]

Estructures Basades en Indens: Disseny i Síntesi

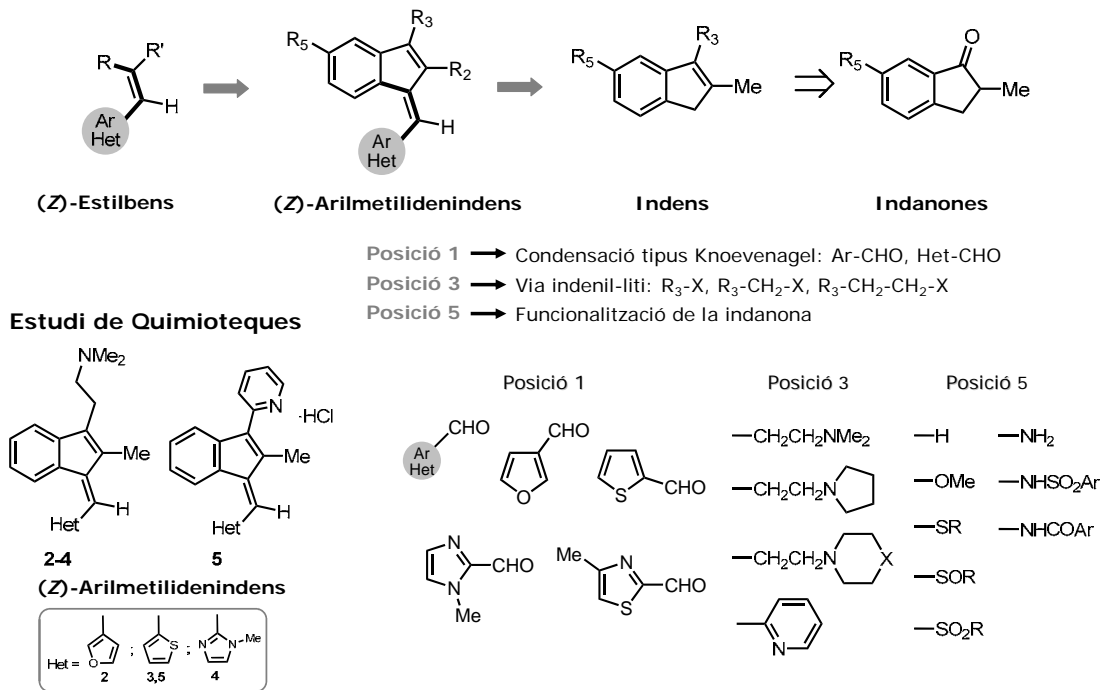


Figura 1.2. Selecció del *scaffold*: de (Z)-estilbens a (Z)-aril(heteroaril)metilidenindens.

Els receptors de serotonina es divideixen en varies famílies, 5-HT₁ a 5-HT₇, i subfamílies. El primer receptor 5-HT₆ que es va clonar fou el de rata al 1993 i tres anys després es va descriure la clonació del receptor 5-HT₆ humà. Al 2003, es reuneixen en un treball els estudis sobre el receptor 5-HT₆ des de la perspectiva de la Química Mèdica.[13] En aquesta revisió, es detallen les relacions estructura–afinitat de diverses triptamines pels receptors 5-HT₆ a l'examinar les modificacions en diferents dominis estructurals que modulen l'afinitat, p. ex. l'agonista conegut com **EDMT** i la N₁-sulfoniltriptamina **MS-245** (Figura 1.3).[13] En el mateix any, diverses companyies farmacèutiques desenvolupaven programes d'investigació dedicats al descobriment de nous agents selectius pel receptor 5-HT₆ i es publicaren dues patents d'invenió. Les 5-sulfonamidotriptamines desenvolupades per ESTEVE, p. ex. el compost agonista **E-6837**[14] i les N₁-sulfoniltriptamines dels laboratoris Wyeth, p. ex. l'agonista **WAY-181187**.[15]

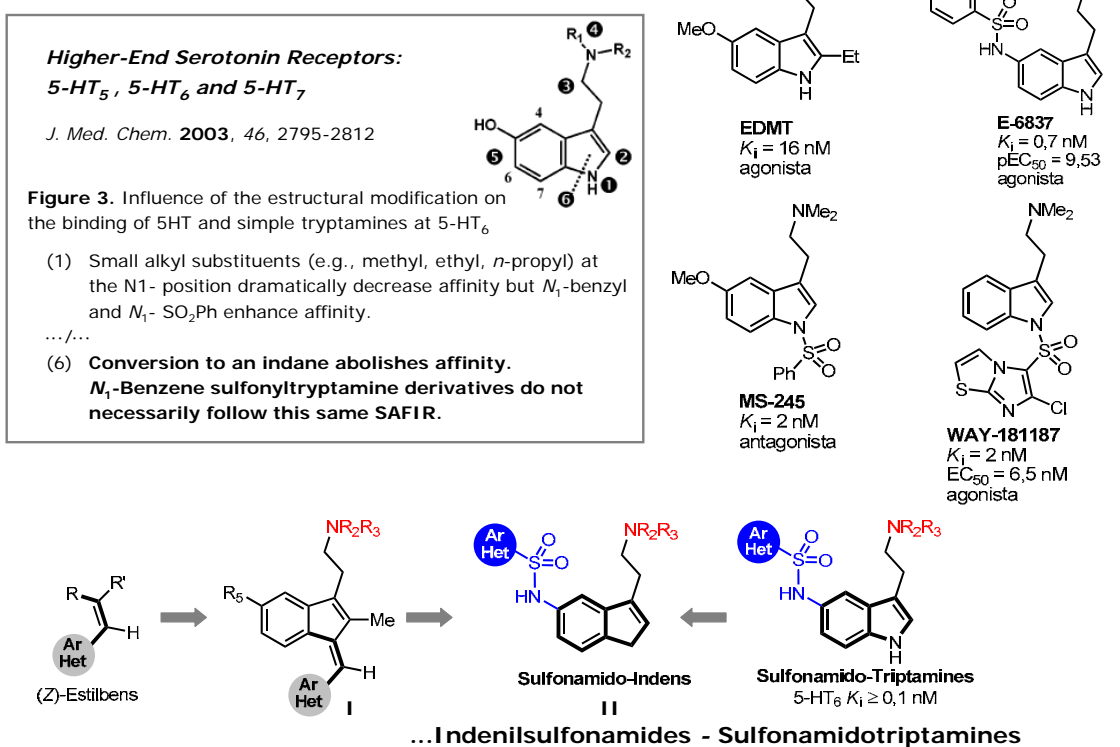
Lligands pel receptor 5-HT₆...

Figura 1.3. Lligands pel receptor 5-HT₆ al 2003: triptamines i sulfonamidotriptamines.

Entre els lligands pels receptors 5-HT₆ ens varem centrar en derivats de l'indole i en particular en les 5-(arilsulfonamido)triptamines. L'intercanvi "indole a indè" implica la modificació d'un *scaffold* heteroaromàtic π-excedent per l'indè no-aromàtic: substitució d'un nitrogen pirròlic –NH– amb hibridació sp² pel grup –CH₂– amb hibridació sp³. No es compleix el criteri clàssic de semblança electrònica, nombre d'electrons totals o de valència, tractant-se d'un exemple de bioisosterisme "no clàssic", és a dir qualsevol altre criteri que no sigui la distribució electrònica del grup isòster tal com mida, acidesa, polaritat, etc. A més, segons les relacions estructura–afinitat dels derivats de la triptamina pels receptors 5-HT₆ proposades per Glennon,[13] observem que en el sisè punt s'indica que la substitució d'un indole per un indà (¿i/o un indè?), anul·la l'afinitat 5-HT₆ (Figura 1.3).

Arribats a aquest punt i com extensió lògica de l'estudi anterior sobre estructures basades en indens, compostos **2–4**, es considerarà la incorporació d'un grup sulfonamido a la posició 5.

Es prepararen dos compostos prototipus, la (*Z*)-benzilidenindensulfonamida **6** i la indenilsulfonamida **7**. L'assaig *in vitro* enfront al receptor 5-HT₆ d'aquests compostos mostrà una afinitat moderada per a **6** ($K_i = 216,5$ nM) i un augment significatiu per a **7** ($K_i = 50,6$ nM), exhibint ambdós una activitat agonista (Figura 1.4).[12] Un resultat particularment rellevant atès que la gran majoria dels lligands amb afinitat 5-HT₆ descrits presentaven una activitat antagonista 5-HT₆.

La identificació de la indenilsulfonamida **7** com un nou lligand agonista 5-HT₆ ens proporcionà el fil conductor del treball cap a l'estudi de *N*-[3-(aminoetil)inden-5-il]sulfonamides **II** que va permetre prosseguir amb la relativament poc estudiada “química de l'indè” i localitzar la diana farmacològica en el “receptor serotoninèrgic 5-HT₆”.

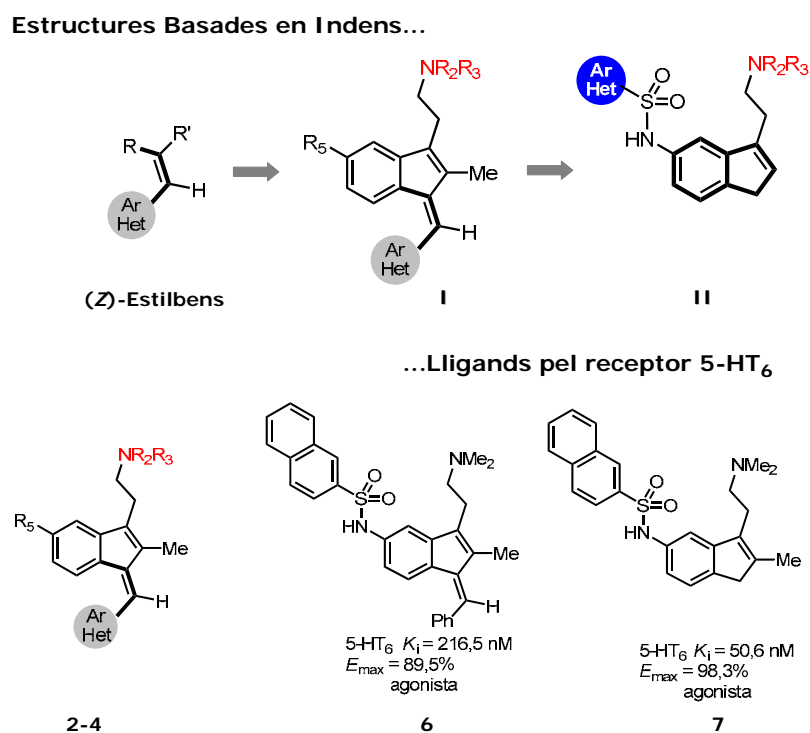


Figura 1.4. Identificació de nous lligands pel receptor de serotonina 5-HT₆.

Referències i Notes

- 1 Avançar al mateix ritme del “diluvi d’informació” en ciència i tecnologia és una tasca complexa en què les tècniques d’aprenentatge automàtic (*machine learning*) jugaran un paper crucial:[2] (a) *The data deluge*. The Economist. Feb 25th 2010 (edició impresa); veure la pàgina web: <http://www.datadeluge.com/2010/03/economist-data-deluge.html>. (b) *Handling the cornucopia*. The Economist. Feb 25th 2010 (edició impresa).
- 2 *Data-Intensive Scientific Discovery*. T. Hey, S. Tansley, K. Tolle, Eds. Microsoft Research, Redmond, WA, USA. 2009.
Entre les múltiples ressenyes d’aquest llibre, citarem: (a) P. Nielsen. A guide to the day of big data. *Nature*, **2009**, *462*, 722–723. (b) J. P. Collins. Sailing on an ocean of 0s and 1s. *Science*, **2010**, *327*, 1455–1456.
- 3 En els últims anys, el progrés en I+D+i de nous fàrmacs s’ha tractat en revistes científiques de prestigi internacional, en formats tals com articles de fons, de revisió i editorials. El paper de la Química Mèdica es discuteix des de diverses perspectives, defugint una visió generalista: (a) T. Hoffmann, C. Bishop. The future of discovery chemistry: *quo vadis?* Academic to industrial – the maturation of medicinal chemistry to chemical biology. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 260–264. (b) S. M. Paul, D. S. Mytelka, C. T. Dunwiddie, C. C. Persinger, B. H. Munos, S. R. Lindborg, A. L. Schacht. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry’s grand challenge. *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 203–214. (c) H. Zhao. Scaffold selection and scaffold hopping in lead generation: a medicinal chemistry perspective. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 149–155.
- 4 El portal *Integrity* reuneix les dades biològiques, químiques i farmacològiques d’un gran nombre de compostos amb activitat biològica demostrada: (a) Al 2002, *Integrity Prouis: Integrity*® (<http://www.integrity.prouis.com>). (b) Al 2010, *Thomson Reuters Integrity*™ (<http://go.thomsonreuters.com/integrity>).
- 5 (a) E. Alcalde, I. Dinarès, L. Pérez-García, T. Roca. An advantageous synthesis of 2-substituted benzimidazoles using polyphosphoric acid. 2-Pyridyl-1*H*-benzimidazoles, 1-alkyl-(1*H*-benzimidazol-2-yl)pyridinium salts, their homologues and vinylogues. *Synthesis* **1992**, 395–398; (b) E. Alcalde, T. Roca. Heterocyclic betaines. 14. (*E*)-1-Alkyl-[2-(imidazol-2-ylidene)ethylidene]dihydropyridines with a betaine character. An improved protocol for a Knoevenagel-type condensation for synthesis of (*E*)-1-alkyl-[2-(1*H*-imidazol-2-yl)vinyl]pyridinium salts. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4834–4838; (c) E. Alcalde, I. Dinarès, J.-M. Pons, T. Roca. Heterocyclic betaines. 19. Unconventional extended π -systems containing pyridinium and benzimidazolate subunits. Synthesis and characterization. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 639–643; (d) E. Alcalde, T. Roca, J. Redondo, B. Ros, J. L. Serrano, I. Rozas. Heterocyclic betaines. 20. Unconventional extended π -systems containing imidazolium(pyridinium) and benzimidazolate subunits. Synthesis and structural aspects. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 644–648.
- 6 E. Alcalde, I. Dinarès, L. Pérez-García. The betaine pool: molecular guests in medicinal chemistry and molecular hosts in supramolecular chemistry. *Il Farmaco* **1999**, *54*, 297–308; (b) E. Alcalde, I. Dinarès, N. Mesquida, L. Pérez-García. The facets of the heterocyclic betaine pool. *Targets in Heterocyclic Systems*, **2000**, *4*, 379–403.
- 7 Sulindac sulfona: *aposulind*, *exisulind* (FGN-1). Exisulind és un inhibidor de la fosfodiesterasa monofosfat de guanosina cíclica. El 2002, agent antineoplàsic en assaigs de fase II/III desenvolupat per Cell Pathways, Horsham Pa. (E.E.U.U).[8]
- 8 Veure la pàgina web:
<http://www.biomedsearch.com/nih/Exisulind-Aptosyn-FGN-1-Prevatac/15230629.html>

- 9 I.-M. Karaguni, K.-H. Glüsenkamp, A. Langerak, C. Geisen, V. Ullrich, G. Winde, T. Möröy, O. Müller. New indene-derivatives with anti-proliferative properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 709–713.
- 10 (a) F. G. Bordwell, G. E. Drucker, H. E. Fried. Acidities of carbon and nitrogen acids: the aromaticity of the cyclopentadienyl anion. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632–635. (b) F. G. Bordwell, H. E. Fried. Heterocyclic aromatic anions with $4n + 2$ π -electrons. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218–4223.
- 11 E. Alcalde, I. Dinarès, N. Mesquida. Imidazolium-based receptors. *Top. Heterocycl. Chem.*, 000-034. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010. DOI: 10.1007/7081_2010_34
- 12 E. Alcalde, N. Mesquida, J. Frigola, S. López-Pérez, R. Mercè. Indene-based scaffolds. Design and synthesis of novel serotonin 5-HT₆ receptor ligands. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3795–3810 i referències citades.
- 13 R. A. Glennon. Higher-End serotonin receptors: 5-HT₅, 5-HT₆, and 5-HT₇. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2795–2812.
- 14 R. Mercè, B. Andaluz, J. Frigola. Sulphonamide derivatives, their preparation thereof and the application of same as medicaments. Patent d'invenió WO 2003/042175 A1.
- 15 D. C. Cole, J. R. Stock, W. J. Lennox, P. Zhou. Indolylalkylamine derivatives as 5-hydroxytryptamine-6 ligands. Patent d'invenió WO 2003/053433 A1.

1.1. Objectius Concrets

A l'hora d'enfocar la present Tesi Doctoral en el marc del projecte de transferència "Estructures basades en (*Z*)-estilbens: disseny, síntesi i examen de quimioteques dirigides a la obtenció de nous compostos bioactius a nivell de sistema nerviós central", ens plantejarem el disseny i síntesi de nous lligands pel receptor de serotonina 5-HT₆.

Com extensió lògica del treball previ realitzat al nostre laboratori relatiu a compostos derivats de l'indè amb afinitat pel receptor 5-HT₆, les (*Z*)-arilmetilidenindens **I** i les *N*-[3-(aminoetil)inden-5-il]sulfonamides **II**, es considerarà aprofundir en l'estudi de les indenilsulfonamides **II** i els anàlegs de conformació rígida **III** que incorporen grups amino cíclics en la posició 3 de l'indè.

En la mateixa línia de recerca, per tal d'examinar altres canvis estructurals en el fragment *N,N*-aminoetil disubstituint de les indenilsulfonamides **II**, se sintetitzaren les indanilguanilhidrazones sulfonamides **IV** i les *N*-(piperazinilindanil)sulfonamides **V**.

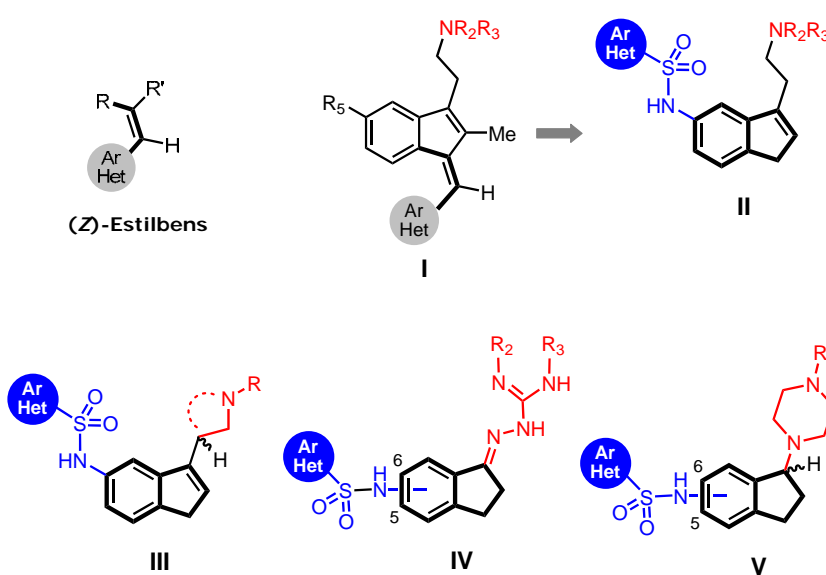


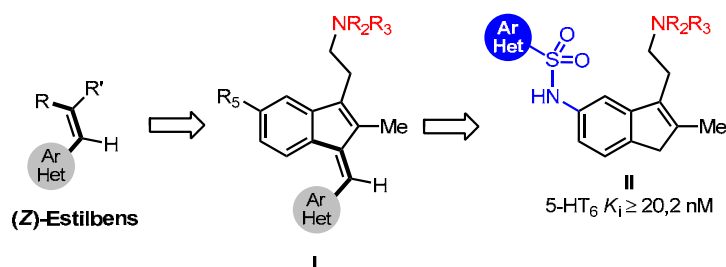
Figura 1.5

Els estudis d'activitat biològica dels compostos **I–V** s'han portat a terme en el departament de farmacologia dels laboratoris ESTEVE.

El resultat obtingut al llarg de la Tesi Doctoral s'han agrupat en tres parts que corresponen als Capítols 2, 3 i 4 de la present Memòria.

Capítol 2. S'exposen els resultats relatius a les indenilsulfonamides **II**.

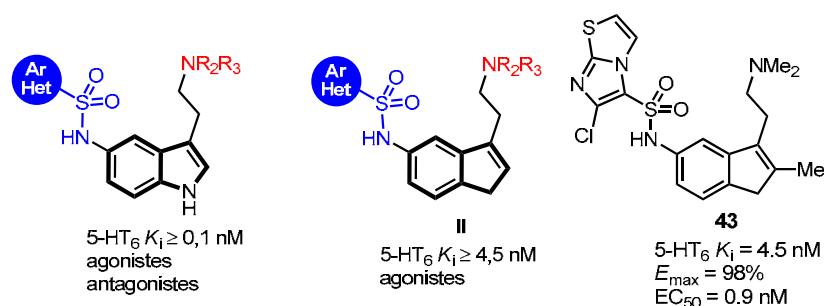
Capítol 2, Apartat 1. Una selecció de *scaffold* des de diversos (*Z*)-arilmetilideneindens **I** envers les simples indenilsulfonamides **II** permeté l'accés a nous lligands pel receptor de serotonina 5-HT₆, que mostraren afinitats amb valors de K_i fins a 20 nM. Es va determinar una via sintètica raonable per les indenilsulfonamides **II** objectiu amb els àcids (3-indenil)acètics com els intermedis clau i van ser examinades diverses aproximacions. La millor opció per preparar aquests intermedis avançats es basava en una condensació aldòlica entre indanones sulfonamides i la sal lítica de l'acetat d'etil, seguida immediatament per deshidratació amb àcid trifluoroacètic i hidròlisi/isomerització amb metòxid sòdic en metanol. Els àcids (3-indenil)acètics es transformaren en les corresponents acetamides, les quals foren reduïdes a les indenilsulfonamides **II** mitjançant un procediment optimitzat utilitzant alà complexat amb una trialkilamina (AlH₃-NMe₂Et).



Resultats publicats a:

- *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2008**, 6, 3795–3810.
Títol: *Indene-based scaffolds. Design and synthesis of novel serotonin 5-HT₆ receptor ligands.*
- Patent d'invenió WO 2007/054257 A2
Títol: *Indene derivatives, their preparation and use as medicaments.*

Capítol 2, Apartat 2. L'intercanvi "indole a indè" ha comportat el descobriment de les *N*-(inden-5-il)sulfonamides **II** que actuen com a agonistes del receptor de serotonina 5-HT₆. La varietat i complexitat de les indenilsulfonamides **II** requereix aproximacions sintètiques amb diverses etapes des de les nitroindanones envers les corresponents inden-5-amines clau, les quals ens permeten diversificar la preparació dels compostos **II** en la posició 5 del nucli de l'indè. La condensació aldòlica entre nitroindanones i la sal lítica de l'acetat d'etil, seguida de deshidratació i hidròlisi/isomerització amb àcid sulfúric, ens proporcionà els àcids (nitroindenil)acètics que es transformaren en les acetamides corresponents. La reducció del grup amido, amb AlH₃-NMe₂Et, i el grup nitro, amb zinc en àcid acètic, de les acetamides rendí les indenamines. Les noves indenilsulfonamides **II** exhibeixen afinitats variables pel receptor 5-HT₆ i l'avaluació de l'activitat biològica *in vitro* demostrà que aquests compostos són agonistes selectius del receptor 5-HT₆, amb una afinitat excel·lent. Els determinants estructurals implicats en l'augment de l'afinitat indicaren un efecte dirigent modulad per la naturalesa del nucli de l'indè, per la substitució en la cadena lateral aminoetil i especialment pel grup aril(heteroaril)sulfonil a la posició 5 de l'indè. Exemple representatiu de la família és la *N*-(inden-5-il)-5-imidazotiazolesulfamida **43**, amb una elevada afinitat i potent agonista selectiu del receptor 5-HT₆ ($K_i = 4,5$ nM, $EC_{50} = 0,9$ nM, $E_{max} = 98\%$).

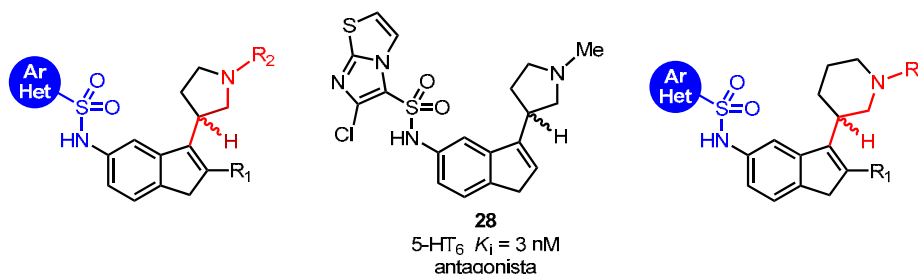


Resultats publicats a:

- *Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 52, 675–687.
Títol: *Indene-Based Scaffolds 2. An Indole–Indene Switch: Discovery of Novel Indenylsulfonamides as 5-HT₆ Receptor Agonists.*
- Patent d'invenió WO 2007/054257 A2
Títol: *Indene derivatives, their preparation and use as medicaments.*

Capítol 3. S'exposen els resultats relatius a les indenilsulfonamides III.

Estudis posteriors en la recerca sobre lligands pel receptor de serotonina 5-HT₆ van conduir al disseny i síntesi d'exemples seleccionats de *N*-(inden-5-il)sulfonamides amb una cadena lateral aminoetil restringida a la posició 3 de l'indè, alguns dels quals van exhibir una elevada afinitat, com l'anàleg pirrolidínic **28** ($K_i = 3$ nM). Les indenilsulfonamides conformacionalment rígides es prepararen a partir de nitroindanones i diferents lactams, adaptant les condicions de condensació aldòlica prèviament utilitzades per la síntesis dels àcids (3-indenil)acètics. D'altra banda, les *N*-(inden-5-il)sulfonamides amb una estructura abreujada, preparades utilitzant nitroindanones o aminoindanones com a productes de partida, mostraren valors de $K_i \geq 43$ nM. Aquests fets experimentals indicaren que ni el grup *N,N*-aminoetil disubstituint ni el grup aminoetil restringit en la posició 3 de l'indè són necessaris per la unió al receptor 5-HT₆. Una selecció d'aquests compostos van ser avaluats *in vitro* mitjançant l'assaig de l'activitat de l'adenilciclasa, posant de manifest que actuaven com a antagonistes del receptor 5-HT₆, encara que amb una potència moderada a nivell micromolar.



Resultats publicats a:

- *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, *17*, 7387–7397.

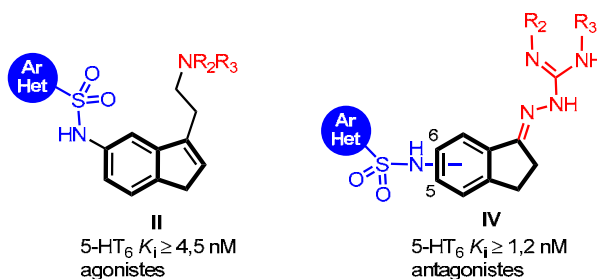
Títol: *Indene-based frameworks targeting the 5-HT₆ serotonin receptor: Ring constraint in indenylsulfonamides using cyclic amines and structurally abbreviated counterparts.*

- Patent d'invenió WO 2007/054257 A2

Títol: *Indene derivatives, their preparation and use as medicaments.*

Capítol 4. S'exposen els resultats relatius a les indanilsulfonamides **IV**.

El canvi de la cadena lateral *N,N*-aminoetil disubstituïda de les *N*-[3-(aminoetil)inden-5-il]sulfonamides **II**, agonistes del receptor de serotonina 5-HT₆, per un grup guanilhidrazona conformacionalment rígid a la posició 3 de l'indè va dur a la identificació de les indanilguanilhidrazones sulfonamides **IV**. Exemples seleccionats dels compostos **IV** se sintetitzaren per reacció d'indanones sulfonamides amb derivats d'hidrazina sota condicions àcides. Les indanilsulfonamides **IV** exhibiren una afinitat excel·lent i una resposta antagonista pel receptor 5-HT₆, amb valors de K_i i de IC_{50} en el rang nanomolar ($K_i \geq 1,2$ nM, $IC_{50} \geq 47$ nM i $I_{max} \leq 173\%$).



- Resultats publicats a:

- *Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 52, 6153–6157.
Títol: *Identification of Novel Indanylsulfonamide Guanylhydrazones as Potent 5-HT₆ Serotonin Receptor Antagonists*
- Patent d'invenió WO 2008/015137 A2
Títol: *Substituted indanyl sulfonamide compounds, their preparation and use as medicaments.*

Finalment, per substitució de la cadena lateral guanilhidrazona en les indanilsulfonamides guanilhidrazones **IV** per un grup piperazinil se sintetitzaren les *N*-(piperazinilindanil)sulfonamides **V**, algunes de les quals presentaren afinitats elevades pel receptor 5-HT₆ ($K_i \geq 5,7$ nM).

- Resultats publicats a:

- Patent d'invenió WO 2008/015137 A2
Títol: *Substituted indanyl sulfonamide compounds, their preparation and use as medicaments.*
- Article en revista científica: pendent de redacció