

# 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](http://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](http://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](http://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

## **2. Estructures basades en Indens com a Lligands pel Receptor de Serotonina 5-HT<sub>6</sub>**

**2.1. Disseny i Síntesi de Nous Lligands pel Receptor 5-HT<sub>6</sub>**  
(*Organic & Bioorganic Chemistry*, **2008**, 6, 3759–3810)

## 2. Estructures Basades en Indens com a Lligands pel Receptor de Serotonina 5-HT<sub>6</sub>

### 2.1. Disseny i Síntesi de Nous Lligands pel Receptor 5-HT<sub>6</sub>

En els darrers anys, el nostre grup de recerca ha centrat l'atenció en l'estudi de lligands pel receptor de serotonina 5-HT<sub>6</sub>; sintetitzant, per aplicació d'una selecció estructural, diferents indenilsulfonamides com per exemple el compost **13**, un agonista del receptor 5-HT<sub>6</sub>.

En aquest context, ens proposàrem com inici de la Tesi Doctoral, el disseny i síntesi de les indenilsulfonamides **14–17** representades a la Figura 2.1.1.

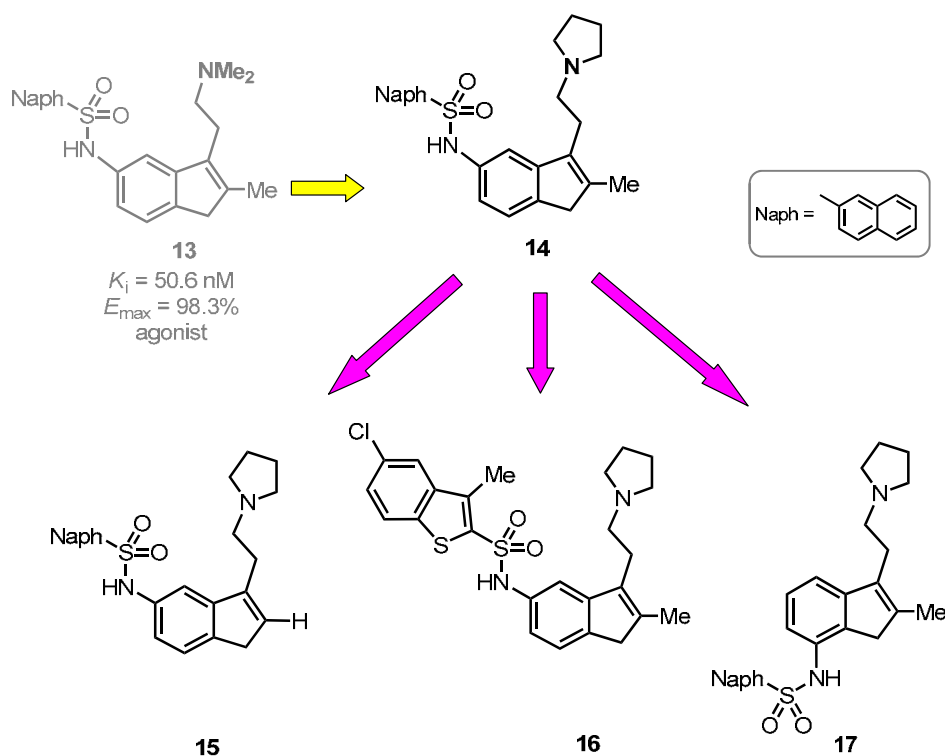
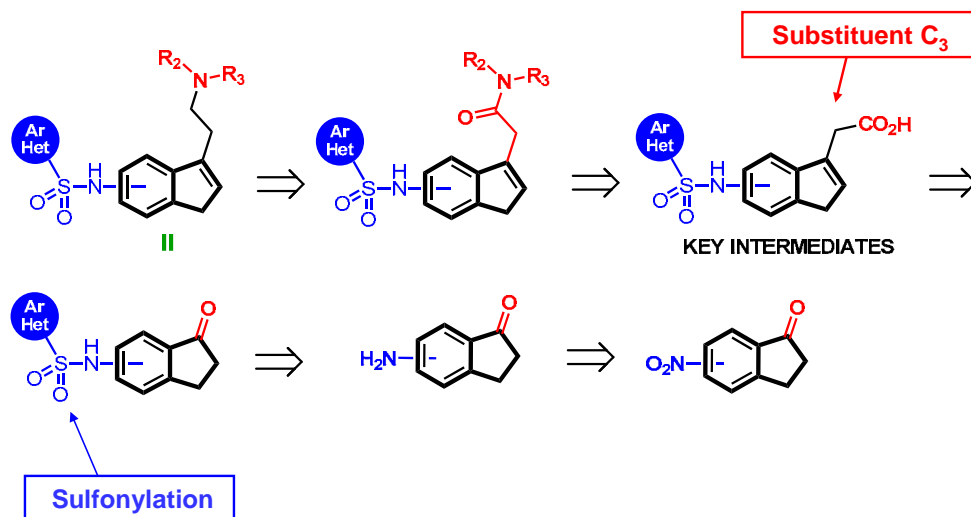


Figure 2.1.1

L'accés als compostos **14–17**, com exemples de les indenilsulfonamides **II**, es plantejà, inicialment, mitjançant l'aplicació de la **via específica A** representada a l'Esquema 2.1.1, on els àcids [(sulfonilamino)indenil]acètics són els intermedis claus.

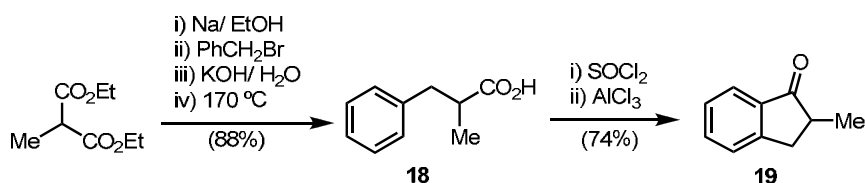
Segons aquesta retrosíntesi, les indenilsulfonamides **II** se sintetitzaren a partir de les corresponents indanones sulfonamides, que alhora provenien de les 1-indanones, com a compostos de partida.

► **Route A** : [(Sulfonylamino)indenyl]acetic acids as key intermediates



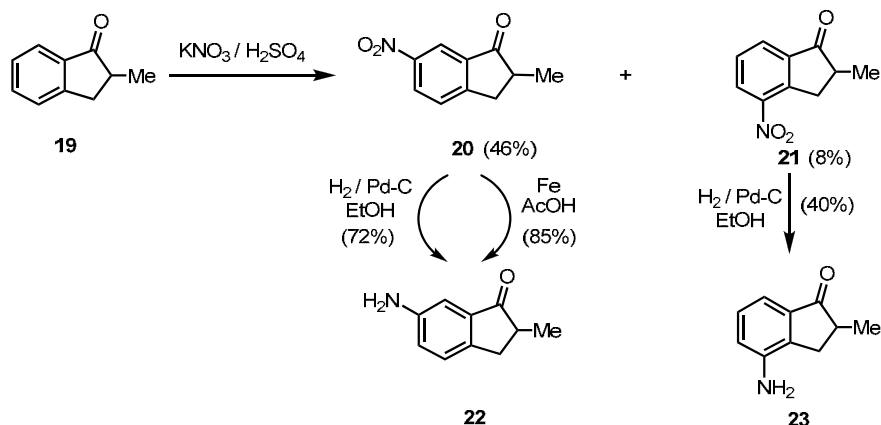
**Scheme 2.1.1.** Route A: retrosynthesis

La preparació de les indanones de partida s'inicià amb una síntesi malònica per donar l'àcid propanoic **18**, el qual es convertia en el clorur d'àcid corresponent que, sota condicions de reacció de Friedel-Crafts, proporcionà la 2-metilindan-1-ona **19** (Esquema 2.1.2).



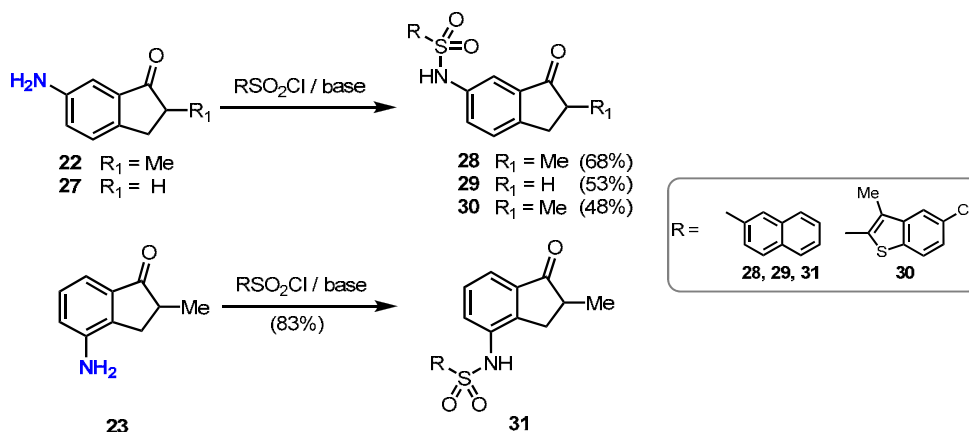
**Scheme 2.1.2.** Route A: indanones as starting materials

La nitració de la indanona **19** proporcionà una barreja d'isòmers, **20** i **21**, els quals per hidrogenació catalítica donaren lloc a les aminoindanones **22** i **23** amb rendiments del 72% i 40% respectivament. Cal fer esment, però, que quan volguérem escalar aquesta última reacció a 35 mmols, s'observava la reducció simultània del grup carbonil amb la conseqüent disminució dels rendiments. Davant d'això, s'avaluaren diferents agents reductors i condicions de reacció, assolint els millors resultats per tractament amb ferro en medi àcid de la nitroindanona **20**, que conduïa al compost **22** amb un rendiment del 85%, alhora que ens permetia l'escalat fins 40 mmols (Esquema 2.1.3).



**Scheme 2.1.3.** Route A: synthesis of aminoindan-1-ones

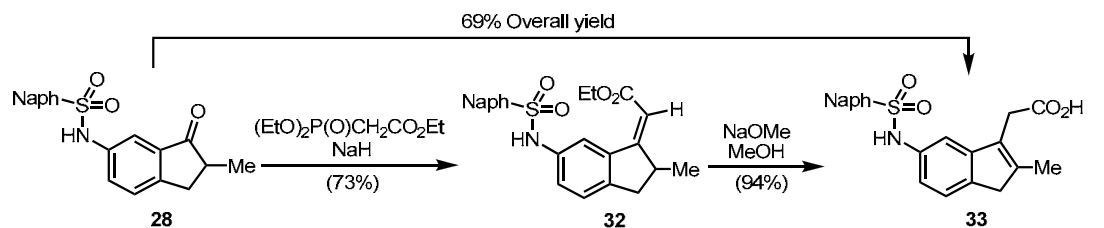
La sulfonilació de les aminoindanones **22**, **23** i **27** amb els clorurs d'arilsulfonil, derivats del naftalè i del benzotiofè, ens proporcionà les indanones sulfonamides **28–31** amb rendiments variables entre el 48% i el 83% (Esquema 2.1.4).



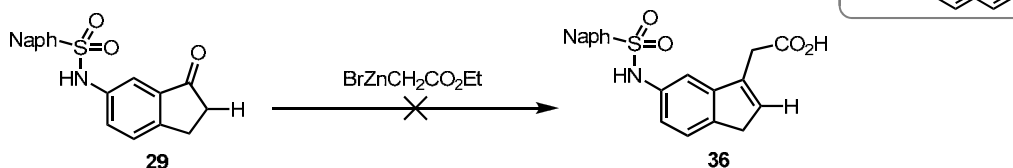
**Scheme 2.1.4.** Route A: synthesis of indanone sulfonamides

La síntesi dels àcids [(sulfonilamino)indenil]acètics s'abordà, prèviament al meu treball d'investigació, mitjançant la reacció de Horner-Wadsworth-Emmons, resultant satisfactòria per la preparació de l'èster intermedi **32**, el qual es transformà en l'àcid **33** amb un rendiment global del 69%; però, l'extensió d'aquesta reacció a altres indanones sulfonamides presentà dificultats que varen fer que es descartés. Com a mètode alternatiu, s'examinà l'addició de reactius organometàl·lics sobre indanones. En primer lloc, la reacció de Reformatsky entre la indanona sulfonamida **29** i el bromozincacetat d'etil ( $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ) tampoc resultà satisfactòria (Esquema 2.1.5).

> HORNER-WADSWORTH-EMMONS REACTION



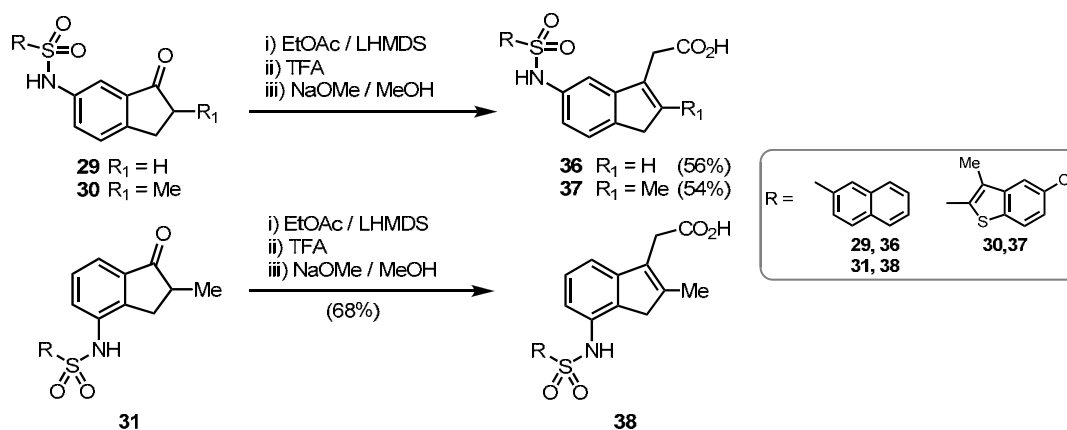
> REFORMATSKY REACTION



**Scheme 2.1.5.** Route A: antecedents of synthesis of [(5-sulfonylamino)-3-indenyl]acetic acids

Aleshores, s'estudià la condensació aldòlica entre el compost **29** i la sal lítica de l'acetat d'etil, seguida de deshidratació amb àcid trifluoroacètic i d'hidròlisi/isomerització amb metòxid sòdic en metanol, obtenint-ne l'àcid **36** amb un rendiment del 56%. Aquesta metodologia es va estendre a les indanones **30** i **31** proporcionant els intermedis **37** i **38** (Esquema 2.1.6).

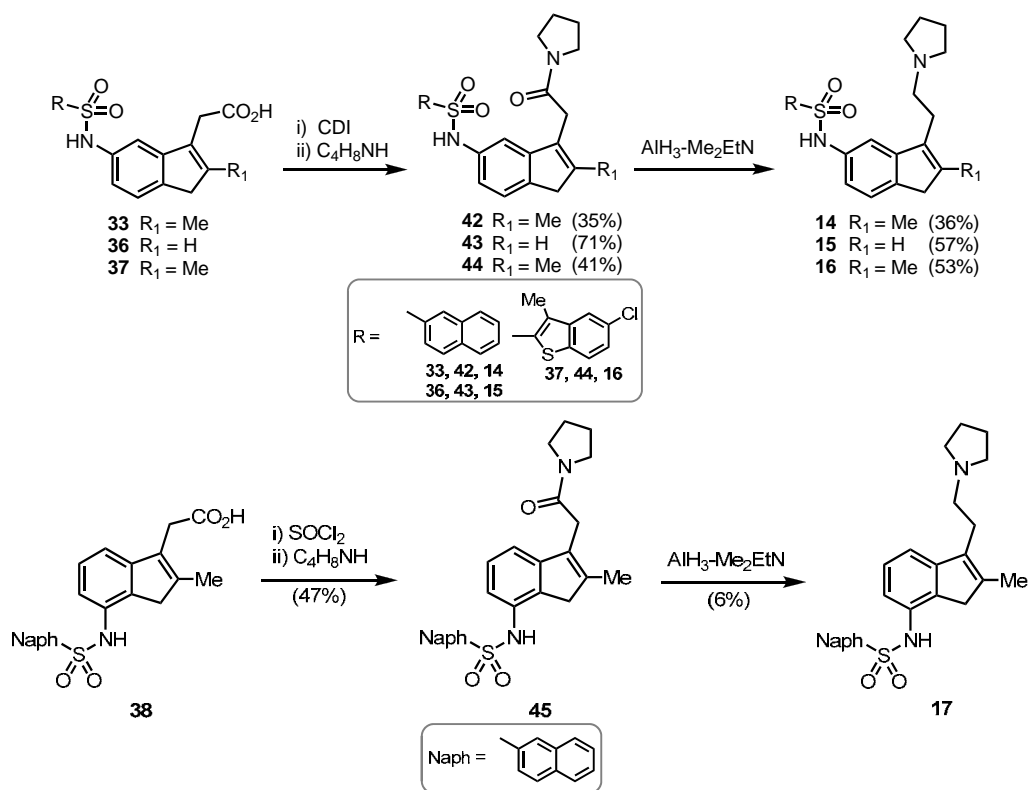
> The best synthetic option: ALDOL REACTION



**Scheme 2.1.6.** Route A: synthesis of [(5-sulfonylamino)-3-indenyl]acetic acids

Per reacció dels derivats activats dels àcids indenilacètics **33** i **36–38** amb la pirrolidina, es prepararen les amides **42–45** que, amb alà complexat amb una trialkilamina, i després d'un laboriós procés d'aïllament i purificació, es reduïren a les indenilsulfonamides objectiu **14–17** amb rendiments compresos entre el 6% i el 57%, no optimitzats però suficients per a la realització dels assajos biològics posteriors (Esquema 2.1.7).



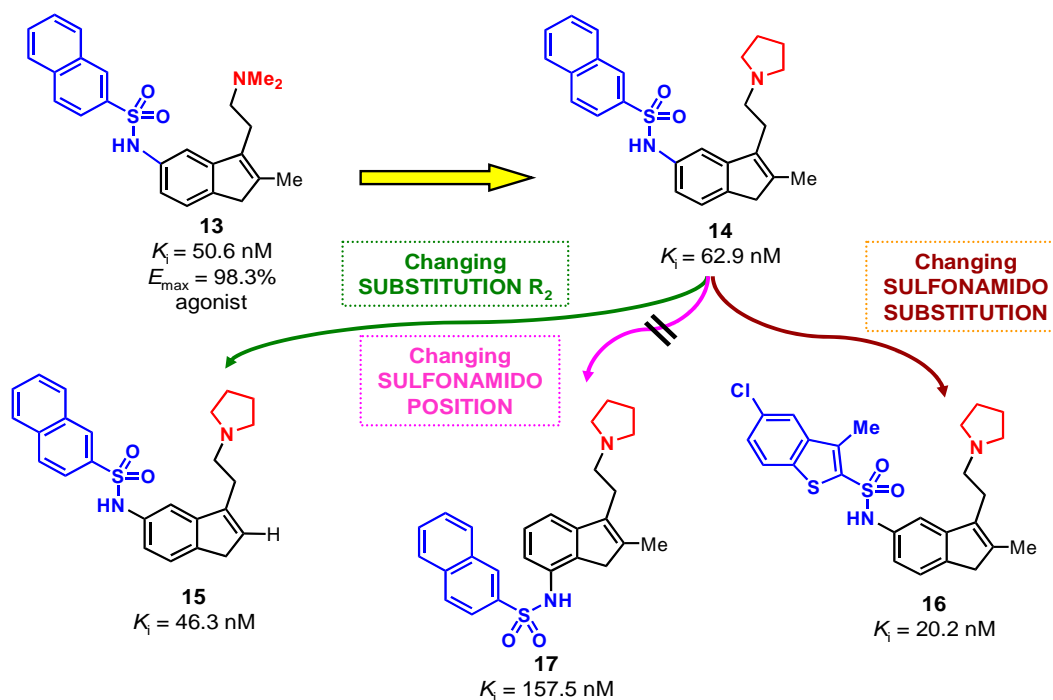


**Scheme 2.1.7.** Targeted 5-HT<sub>6</sub> ligands

➤ **Estudis d'Activitat Biològica:<sup>1</sup> Afinitat pel Receptor 5-HT<sub>6</sub>.**

Les indenilsulfonamides **13–17** varen ser avaluades mitjançant un assaig d'afinitat competitiu pel receptor 5-HT<sub>6</sub>, utilitzant l'àcid dietilamida[<sup>3</sup>H]lisèrgic ([<sup>3</sup>H]-LSD) com a radiolligand. Dels valors de les constants d'afinitat (Figura 2.1.2), deduirem que:

- El canvi del grup dimetilamino en la indenilsulfonamida **13** ( $K_i = 50,6$  nM) per un grup pirrolidinil en els compostos **14** ( $K_i = 62,9$  nM) i **15** ( $K_i = 46,3$  nM) no implicava diferències importants en les afinitats.
- La substitució del grup metil en posició 2 del nucli per un àtom d'hidrogen, tampoc modificava, de forma significant, els valors de les  $K_i$ , com es pot observar en els compostos **14** i **15**.
- Comparant l'isòmer (inden-5-il)sulfonamida **14** amb la (inden-7-il)sulfonamida **17** ( $K_i = 157,5$  nM), s'observava un augment important dels valors de  $K_i$  amb la conseqüent pèrdua d'afinitat quan el grup sulfonamido es trobava en la posició 7 del nucli, fet que implicà que aquesta sèrie es descartés per a posteriors estudis.
- La substitució del naftalè en el grup sulfonamido en **14** per un grup heteroaromàtic en **16** comportava una disminució important de la  $K_i$  fins valors de 20,2 nM (Figura 2.1.2).



**Figure 2.1.2**

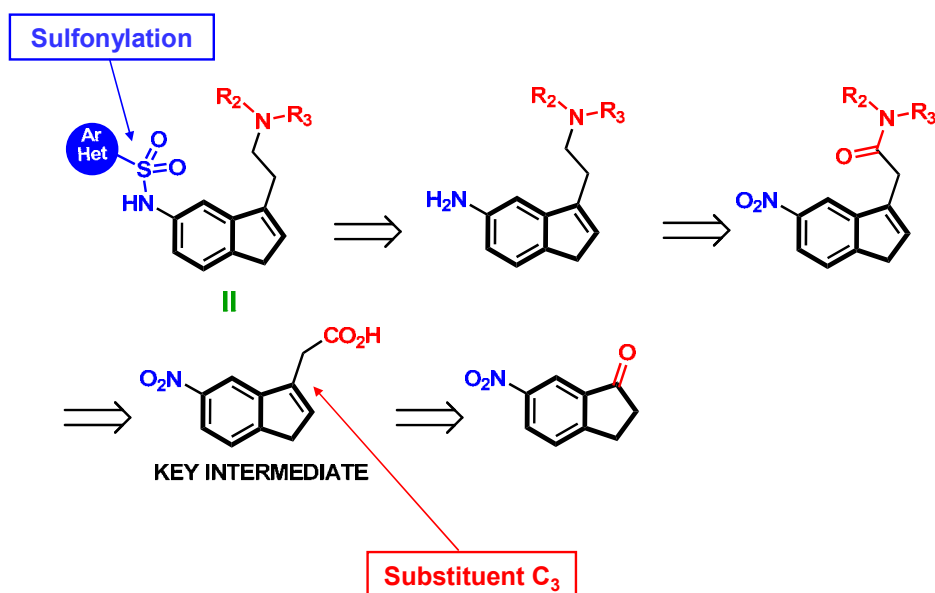
<sup>1</sup> Estudis d'activitat biològica portats a terme en el departament de farmacologia d'ESTEVE.

**2.2. Indenilsulfonamides com Agonistes del Receptor 5-HT<sub>6</sub>**  
(*Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 52, 675–687)

## 2.2. Identificació de Noves Indenilsulfonamides com Agonistes del Receptor de Serotonina 5-HT<sub>6</sub>

Com a extensió lògica del treball previ realitzat i tenint en compte que els canvis responsables de l'augment de l'afinitat dels compostos pel receptor de serotonina 5-HT<sub>6</sub> venien limitats per la química de l'indè, ens plantejàrem, per la preparació de les indenilsulfonamides **II**, l'aplicació d'una nova metodologia sintètica més general: la **via B**, representada a l'Esquema 2.2.1, i constituïda per quatre etapes a partir de les nitroindanones, en la que destacava la reacció de sulfonilació duta a terme en la darrera etapa, així com la presència dels àcids (5-nitro-3-indenil)acètics com intermedis claus.

► **Route B:** (5-Nitro-3-Indenyl)acetic acids as key intermediates

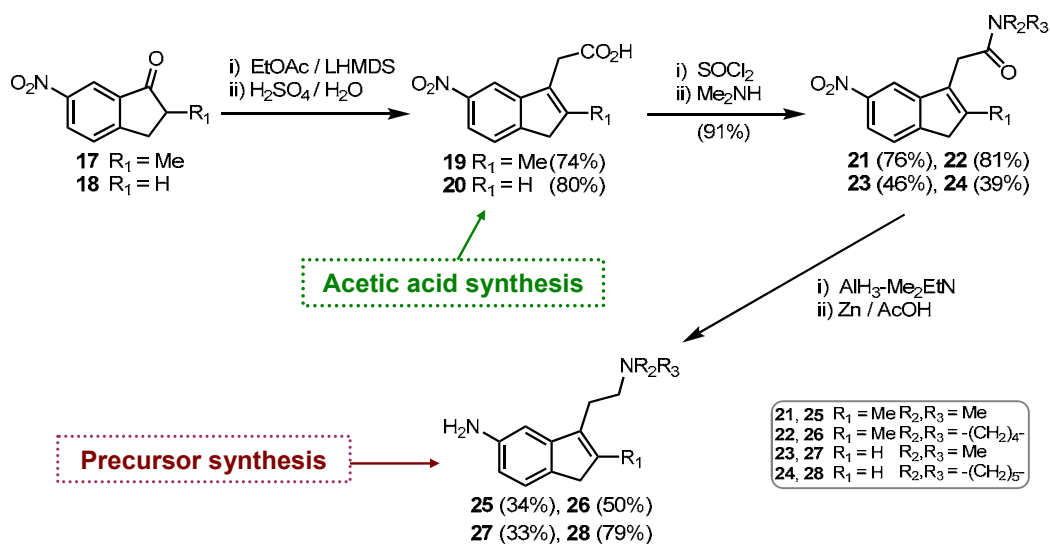


**Scheme 2.2.1.** Route B: retrosynthesis

Aquesta ruta sintètica s'inicià amb la transformació de les 6-nitroindanones **17** i **18** als àcids (5-nitro-3-indenil)acètics **19** i **20**, respectivament, per aplicació de la metodologia explicada prèviament, la reacció aldòlica de les indanones **17** i **18** amb la sal lítica de l'acetat d'etil, seguida de deshidratació i hidròlisi/isomerització amb àcid sulfúric, per obtenir els intermedis **19** i **20**, amb rendiments  $\geq 74\%$ , els quals eren transformats en les nitroacetamides corresponents **21–24**. Per últim, aquestes eren doblement reduïdes, primer el grup amido amb alà i després el grup nitro amb zinc en el

si d'àcid acètic, proporcionant les inden-5-amines precursors **25–28**, amb rendiments globals des de la nitroindanones compresos entre el 12% i el 30% (Esquema 2.2.2).

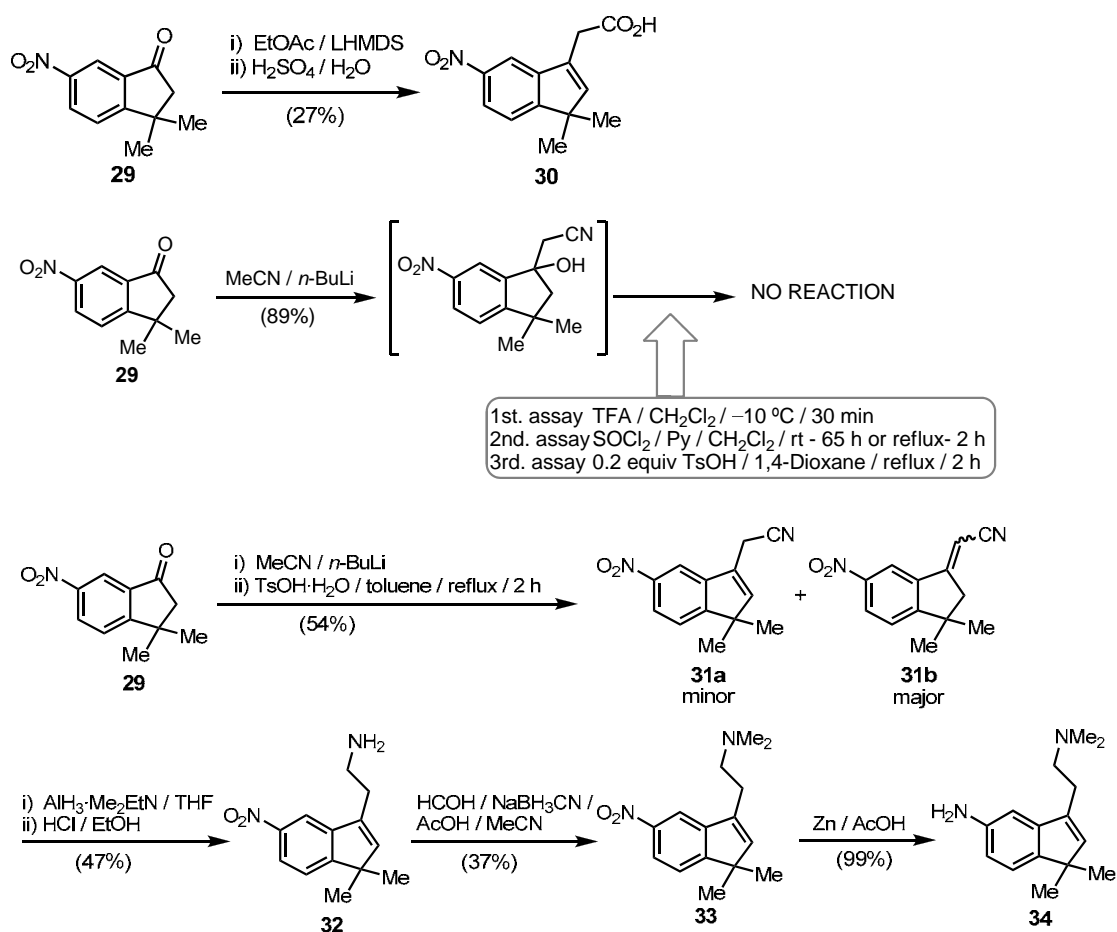
Cal fer esment, però, com es pot veure en els valors baixos dels rendiments globals obtinguts, que aquest protocol presentava com a limitació l'etapa de reducció del grup amido, la qual no permetia l'escalat per sobre de 6 mmols a causa del seu difícil procés d'aïllament i purificació.



**Scheme 2.2.2.** Route B: key intermediates

Seguint el mateix procediment experimental, es portà a terme la transformació de la 3,3-dimetil-6-nitroindanona **29** a l'àcid acètic **30** corresponent, però el rendiment fou pitjor. Per tal de millorar aquest resultat, s'aplicà la reacció aldòlica, en aquest cas, utilitzant la sal lítica de l'acetonitril, seguida de deshidratació àcida, que sota diferents condicions i reactius, únicament ens conduïren al carbinol intermedi.

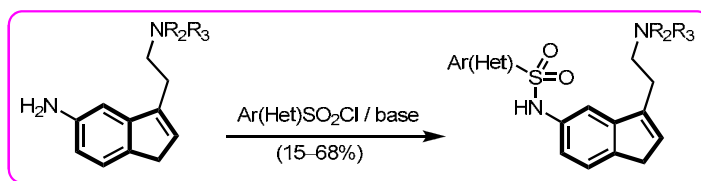
Aquest fet experimental implicà la necessitat d'optimitzar les condicions de deshidratació, les quals un cop assolides ens permeteren sintetitzar la barreja isomèrica dels acetonitrils **31a** i **31b**, que seguidament es convertí en la indenamina **32**, per finalment, i després d'una *N*-dimetilació reductora obtenir el compost **33** que va ser transformat, amb zinc en medi àcid, en el precursor **34** (Esquema 2.2.3).



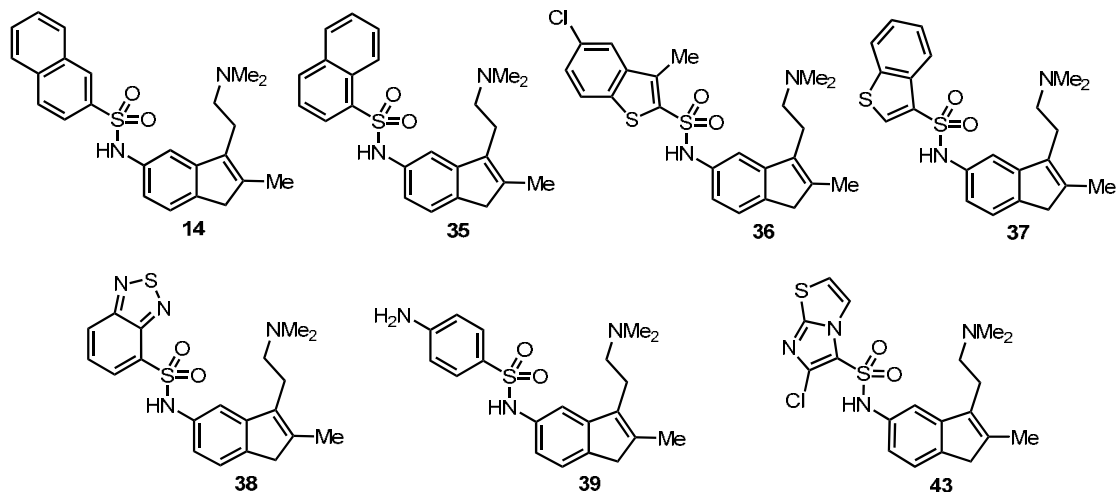
**Scheme 2.2.3.** Synthesis of inden-5-amine **34**

Per últim, la sulfonilació de les inden-5-amines **25–28** i **34**, permeté accedir a la preparació d'un ampli ventall de noves indenilsulfonamides. Concretament, se sintetitzaren els compostos, representats a la Figura 2.2.1 que inclouen:

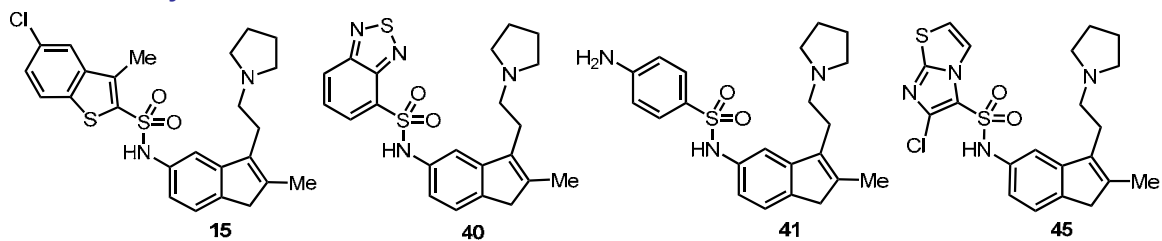
- i) Un metil en posició 2 i el grup *N, N*-dimetilaminoetil, com els compostos **14**, **35–39** i **43**, o el grup pirrolidiniletíl en posició 3, com els derivats **15**, **40**, **41** i **45**.
- ii) Un àtom d'hidrogen en posició 2 i diferents grups aminoetil en posició 3, com els compostos **44** i **46**.
- iii) Derivats del nucli 1,1-dimetilindè, com els compostos **47** i **48**.



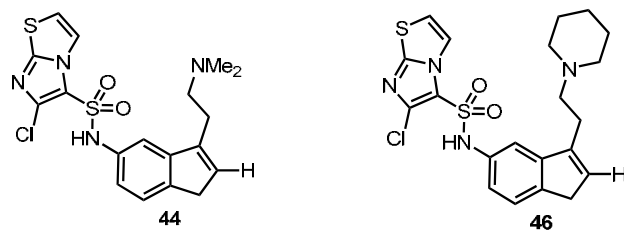
➤ 2-Me / 3-NMe<sub>2</sub>



➤ 2-Me / 3-Pyrrolidine



➤ 2-H



➤ 1,1-DiMe

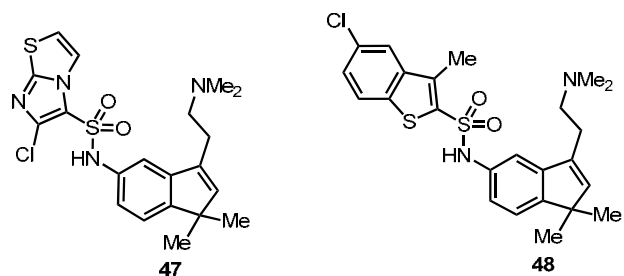
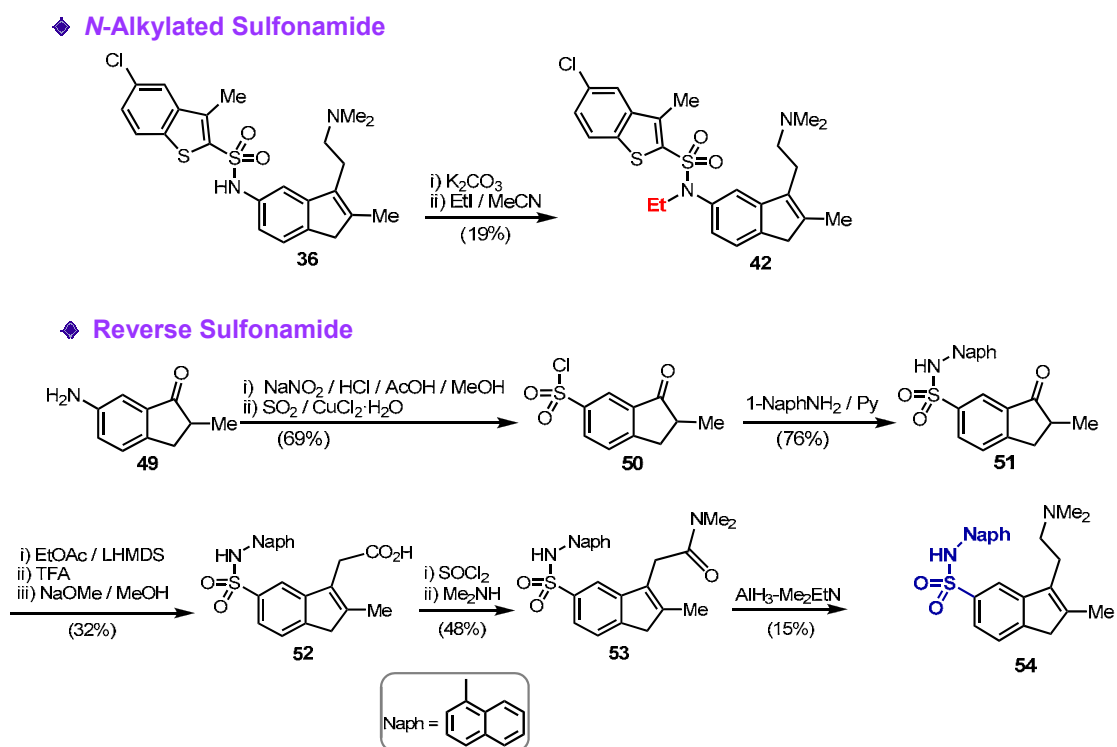


Figure 2.2.1

Per aprofundir en l'estudi de la influència que exercia la modificació estructural del grup sulfonamido de les indenilsulfonamides **II** sobre l'afinitat pel receptor 5-HT<sub>6</sub>, se sintetitzaren la sulfonamida *N*-alquilada **42** i la sulfonamida inversa **54**.

Així, per alquilació del compost **36**, amb iodur d'etil, es preparà la *N*-etil-*N*-indenilsulfonamida **42**.

Pel que feia a la indenilsulfonamida inversa **54**, aquesta s'obtingué mitjançant una via de cinc etapes, a partir de la 2-metilindanona **49**, la qual es va sotmetre a una diazotació seguida d'una clorosulfonilació, per donar el clorur de sulfonil **50**. La reacció d'aquest intermedi amb la 1-naftilamina conduí a la indanona sulfonamida **51**, que, novament, per condensació aldòlica, es convertí en l'àcid **52** i posteriorment en l'acetamida **53**, per finalment ser reduïda i donar el compost objectiu **54** (Esquema 2.2.4).



Scheme 2.2.4. *N*-Alkylated sulfonamide **42** and reverse sulfonamide **54**



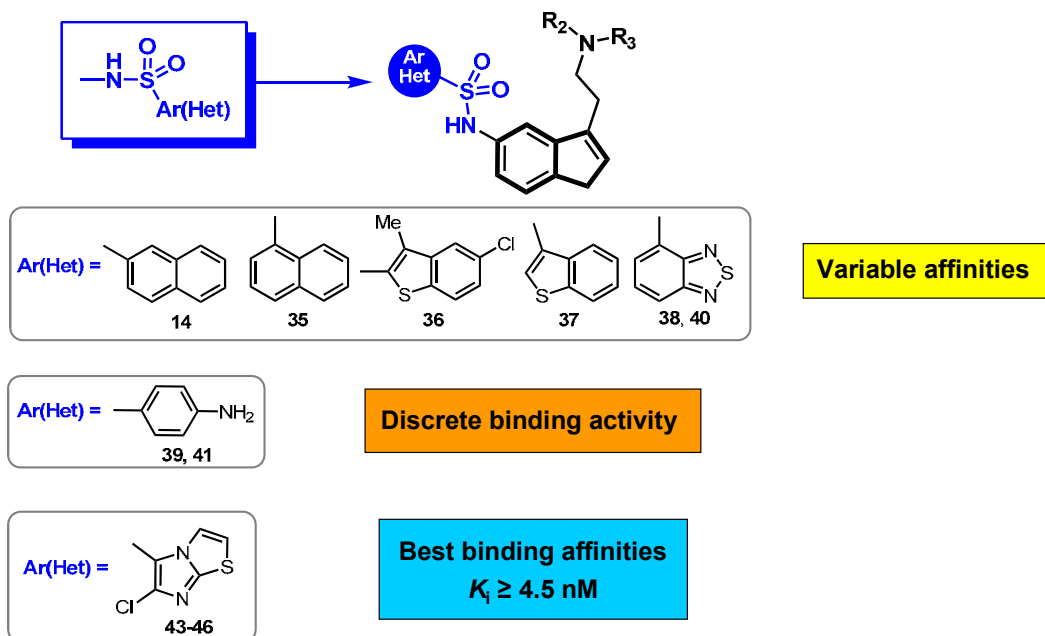
➤ **Estudis d'Activitat Biològica:<sup>1</sup> Afinitat, Funcionalitat i Selectivitat pel Receptor 5-HT<sub>6</sub>.**

Els compostos **14**, **15**, **35**, **37–48** i **54** es varen sotmetre a assajos competitius d'afinitat pel receptor 5-HT<sub>6</sub>, utilitzant [<sup>3</sup>H]-LSD com a radiolligand. Dels resultats obtinguts, que mostraven valors de  $K_i \geq 4,5$  nM, es dedüiren els determinants estructurals implicats en l'augment de l'afinitat, els quals es compendien en els següents apartats: (i) natura de la part aril(heteroarílica) del grup sulfonamido; (ii) modificació del grup sulfonamido; (iii) natura de la cadena aminoetílica de la posició 3 de l'indè; (iv) substitució de les posicions 1 i 2 de l'indè.

*Natura de la part aril(heteroarílica) del grup sulfonamido* (Figura 2.2.2).

- El canvi del grup 2-naftil en **14** ( $K_i = 51$  nM) per diferents grups heteroaromàtics implicaven afinitats variables.
- La síntesi dels compostos **39** i **41**, amb la introducció del grup *p*-aminofenil, mostraven afinitats sense rellevància.
- La presència d'un 3a-azapentalè, concretament el 6-cloroimidazo[2,1,*b*]tiazole, en els compostos **43–46** donava lloc a les millors afinitats pel receptor 5-HT<sub>6</sub>.

**The Nature of the Aryl(heteroaryl) Ring of the Sulfonamide.**

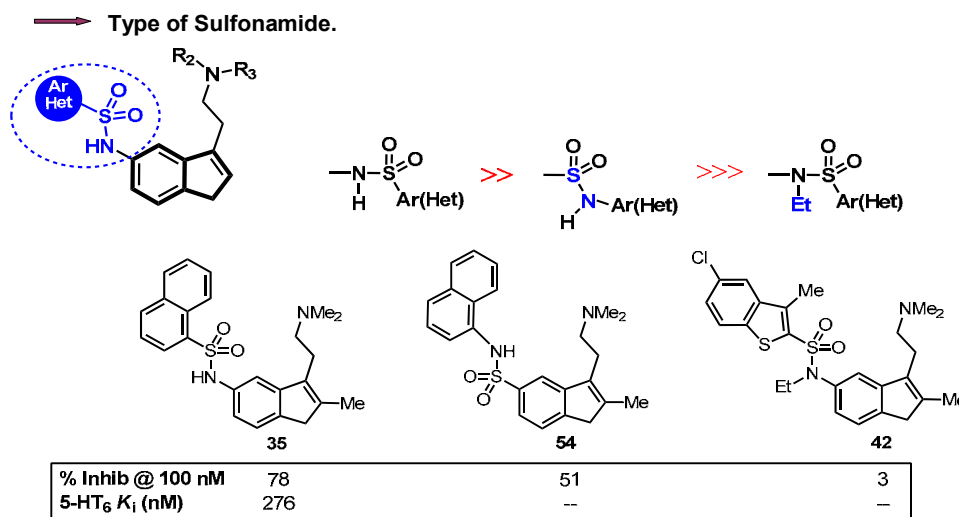


**Figura 2.2.2.** 5-HT<sub>6</sub> Receptor affinity

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

*Modificació del grup sulfonamido.*

L'anàleg *N*-etilsulfonamida **42** i la sulfonamida inversa **54** mostraven valors d'afinitats baixos que implicaren que aquests compostos es descartessin per a posteriors estudis (Figura 2.2.3).



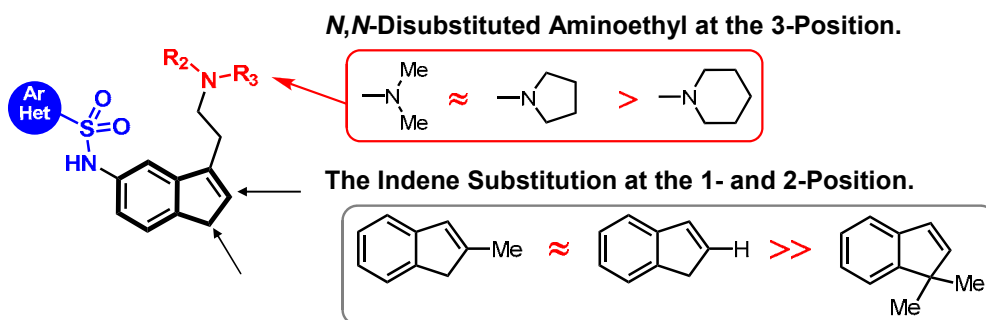
**Figure 2.2.3.** 5-HT<sub>6</sub> Receptor affinity of compounds **42** and **54**

*Natura de la cadena aminoètica de la posició 3 de l'indè.*

El grup dimetilamino mostrava una afinitat semblant al grup pirrolidinil i millors que el piperidinil, com es representa a la Figura 2.2.4.

*Substitució de les posicions 1 i 2 de l'indè.*

S'observava que el grup metilè era millor que l'1,1-dimetil, alhora que el metil en posició 2 presentava afinitats semblants a aquells compostos que incorporaven un àtom d'hidrogen (Figura 2.2.4).

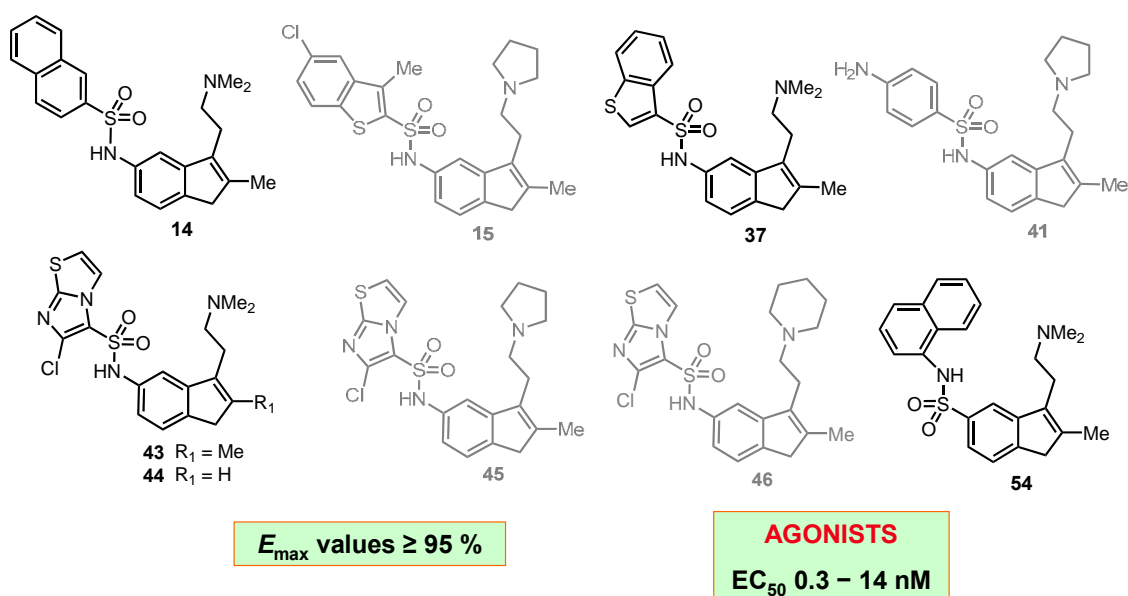


**Figure 2.2.4.** 5-HT<sub>6</sub> Receptor affinity

Les indenilsulfonamides **14**, **15**, **37**, **41**, **43–46** i la indenilsulfonamida inversa **54** se sotmeteren a assajos de funcionalitat per estimulació de la producció del monofosfat d'adenosina cíclic (AMP<sub>c</sub>). De tots ells, els compostos **14**, **37**, **43**, **44** i **54** actuaven com agonistes del receptor 5-HT<sub>6</sub>, mostrant valors de  $E_{\max} \geq 95\%$  i EC<sub>50</sub> amb valors compresos entre 0,3 i 14 nM (Figura 2.2.5).

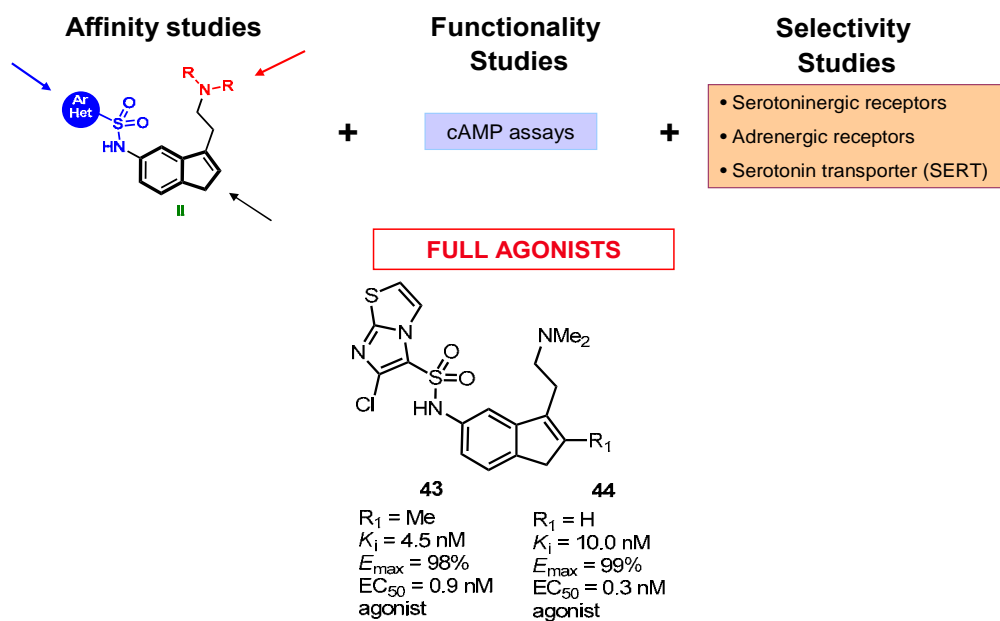
Per últim, es portaren a terme assajos de selectivitat amb **14**, **37**, **43**, **44** i **54** enfront altres receptors serotoninèrgics i adrenèrgics, així com pel transportador de serotonina (SERT), exhibint resultats poc significatius.

**In a Functional cAMP stimulation Assay: The Best Results ...**



**Figure 2.2.5.** 5-HT<sub>6</sub> Receptor functionality

Com a resum, els estudis d'afinitat, funcionalitat i selectivitat de les indenilsulfonamides **II** ens confirmaven l'abast de potents agonistes selectius, destacant com millors els compostos **43** i **44** caracteritzats per la presència del grup 6-cloroimidazotiazole com a substituent de la sulfonamida, així com del fragment *N,N*-dimetilamino sobre la cadena etílica de la posició 3, mentre que en la posició 2 podíem introduir tant un metil com un àtom d'hidrogen (Figura 2.2.6).



**Figura 2.2.6**

En el seu conjunt, les indenilsulfonamides **II** presenten interès com a candidats per posteriors estudis atesa la utilitat dels agonistes 5-HT<sub>6</sub> en la investigació del paper funcional i la rellevància terapèutica del receptor 5-HT<sub>6</sub>.