

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

4. Indanilguanilhidrazones Sulfonamides com Antagonistes del Receptor 5-HT₆

(Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52, 6153–6157)

4. Indanilguanilhidrazones Sulfonamides com Antagonistes del Receptor de Serotonina 5-HT₆

Dins de l'àmbit dels lligands pel receptor de serotonina 5-HT₆ es considerà l'estudi d'un nou canvi estructural del grup amino de la posició 3 de les indenilsulfonamides **1** i **2**. Així, la substitució de la cadena flexible *N,N*-dimetilaminoetil, present en els agonistes **3** i **4**, o de l'amina cíclica, present en l'antagonista **5**, per un grup guanilhidrazona rígid ens conduí a la síntesi de les indanilguanilhidrazones sulfonamides **6**, les quals mostraren una elevada afinitat i presentaren una funcionalitat antagonista pel receptor 5-HT₆ (Figura 4.1).

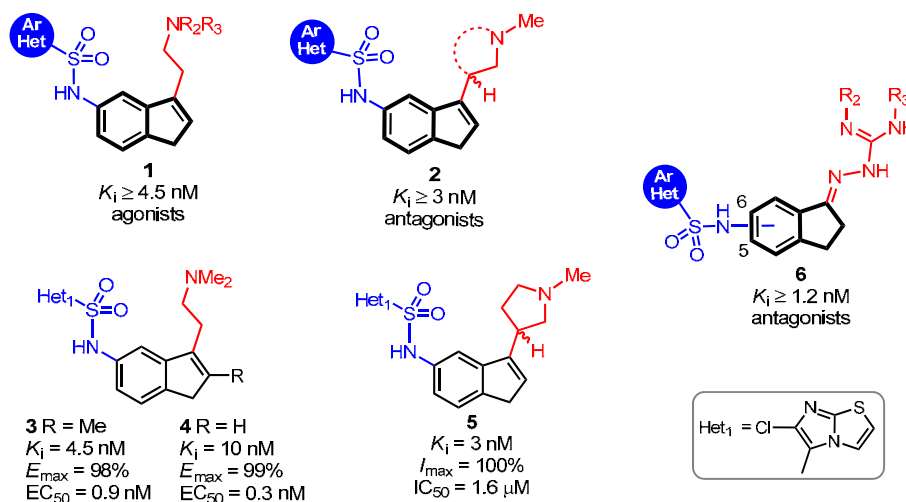


Figure 4.1. Indene-based frameworks targeting the 5-HT₆ serotonin receptor

Cal esmentar que estudis previs a la nostra recerca examinaren diferents guanilhidrazones de les indolcarbaldehid(alquilcetones) **9** i **10**, que incorporaven un grup sulfonamido en la posició 1 o 5 de l'indole, i les quals mostraven afinitats elevades pel receptor 5-HT₆, com són exemples els compostos **11–14** (Figura 4.2).

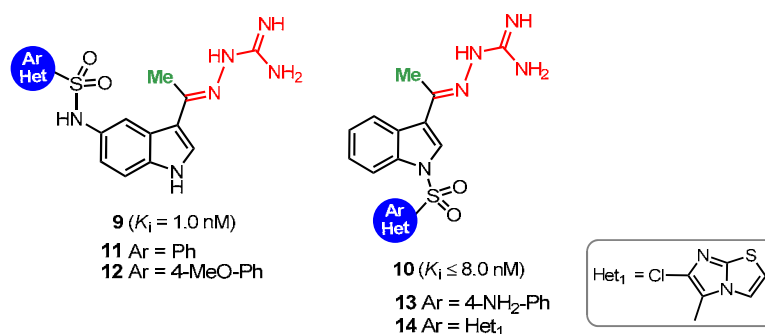
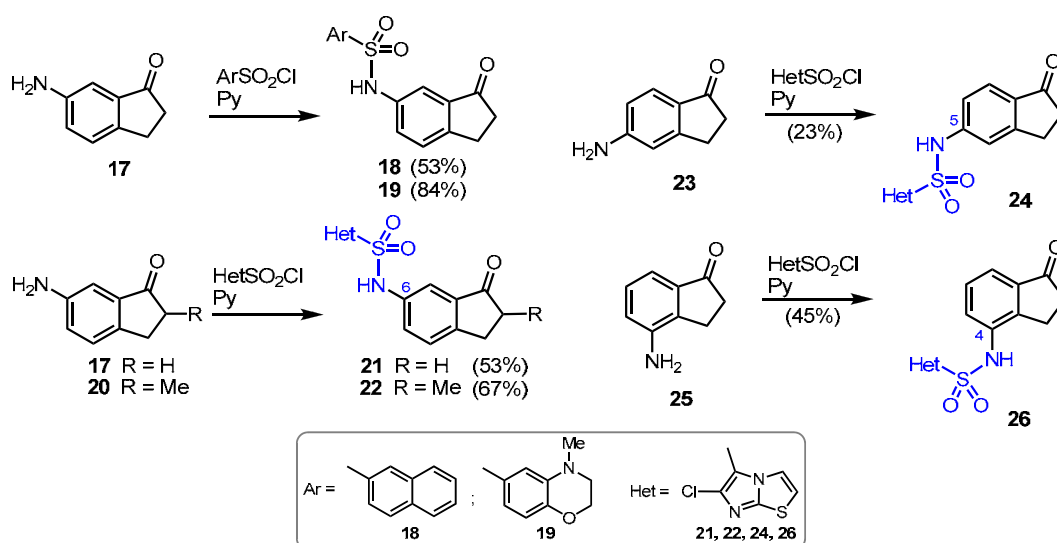


Figure 4.2. 5-HT₆ indolylsulfonamide guanilhydrazones **9** and **10**; e.g. **11–14**

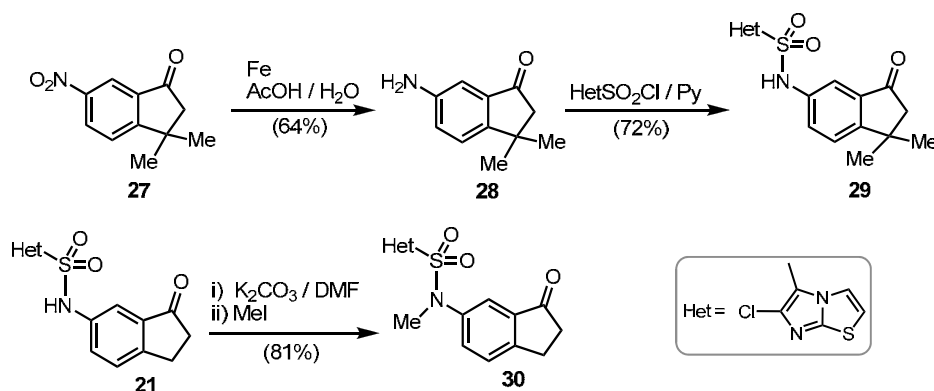
Una selecció d'indanilguanilhidrazones sulfonamides **6** es varen sintetitzar a partir de les aminoindanones adequades seguint els procediments que es representen als Esquemes 4.1–4.5.

La preparació dels derivats de guanilhidrazona s'inicià amb la sulfonilació de l'aminoindanona **17** amb els clorurs de sulfonil adients, proporcionant les indanones sulfonamides **18** i **19**. Aplicant el mateix protocol experimental, la reacció de les aminoindanones **17**, **20**, **23** i **25** amb el clorur de 6-cloroimidazo[2,1,*b*][1,3]tiazole-5-sulfonil ens conduí a les indanones sulfonamides **21**, **22**, **24** i **26**, respectivament (Esquema 4.1).



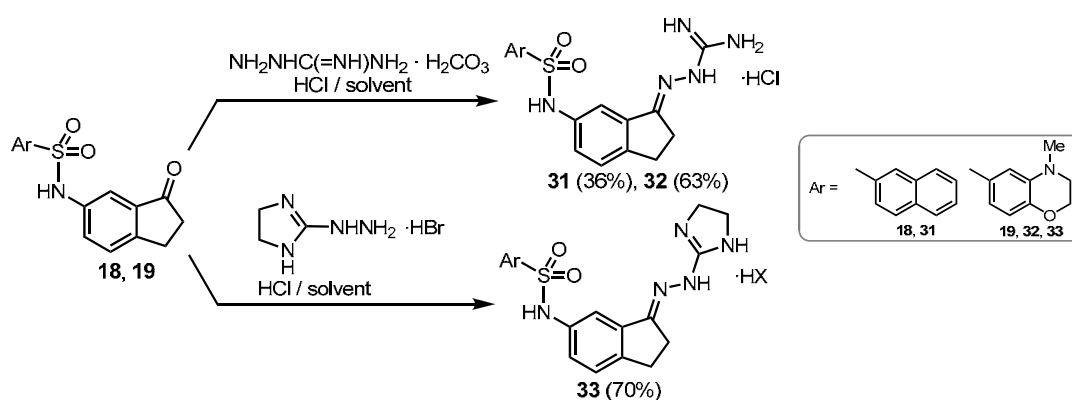
Scheme 4.1. Synthesis of indanone sulfonamides **18**, **19**, **21**, **22**, **24** and **26**

A més, per reducció de la nitroindanona **27** sintetitzàrem la aminoindanona **28**, que per sulfonilació proporcionà el compost **29**. D'altra banda, la *N*-alquilació de la indanona sulfonamida **21** ens va permetre obtenir la *N*-metil-*N*-(oxoindanil)sulfonamida **30** (Esquema 4.2).



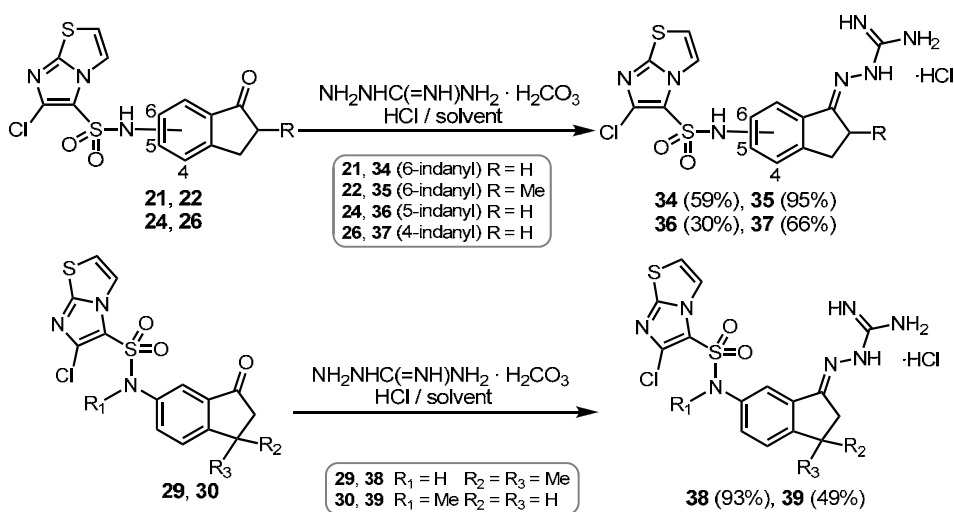
Scheme 4.2. Synthesis of indanone sulfonamides **29** and **30**

Les indanilguanilhidrazones sulfonamides objectiu varen ser preparades per reacció entre les indanones sulfonamides corresponents i els derivats d'hidrazines apropiats, sota condicions àcides. Així, la condensació dels compostos **18** i **19** amb una suspensió de l'hidroclorur d'aminoguanidina, aquest últim preparat a partir del bicarbonat d'aminoguanidina i un excés d'àcid clorhídric, proporcionà les indanilguanilhidrazones sulfonamides **31** i **32**, respectivament. A més, el compost **19** es va fer reaccionar amb l'hidrobromur de la 2-hidrazino-2-imidazolina, en etanol-àcid clorhídric a reflux, per obtenir la indanilguanilhidrazona sulfonamida cíclica **33** (Esquema 4.3).



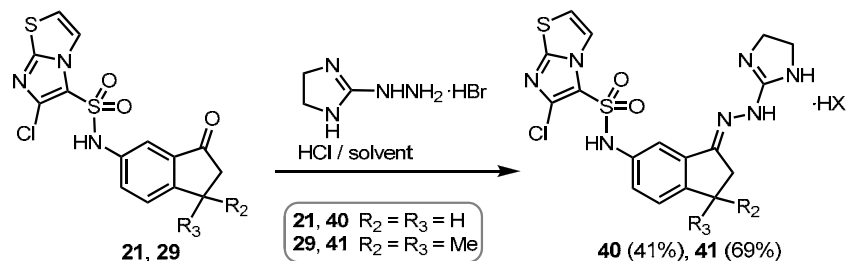
Scheme 4.3. Synthesis of 6-type indanylsulfonamide guanylhydrazones **31–33**

Seguint el mateix procediment experimental, la condensació de les indanones imidazotiazolesulfonamides **21**, **22**, **24**, **26**, **29** i **30** amb l'hidroclorur d'aminoguanidina proporcionà les indanilguanilhidrazones sulfonamides **34–39** (Esquema 4.4).



Scheme 4.4. Synthesis of compounds **34–39**.

Finalment, la reacció dels compostos **21** i **29** amb l'hidrobromur de 2-hidrazino-2-imidazolina, sota les mateixes condicions que en el cas anterior, ens permeté la síntesi de les indanilguanildrazones sulfonamides cíclics **40** i **41**, respectivament.



Scheme 4.5. Synthesis of **40–41**.

➤ Estudis Espectroscòpics

Les estructures de les indanilsulfonamides guanilhidrazones descrites en el present Capítol han estat identificades i confirmades, de forma inequívoca, per mètodes espectroscòpics.

Els espectres de RMN de ^1H dels hidroclofur de les guanilhidrazones **31**, **32** i **34–39** registrats en $\text{DMSO-}d_6$ a 300 MHz, són consistents amb les estructures assignades: pel grup guanilhidrazona, un singlet a 11 ppm pel grup NH i un altre senyal ample a 8 ppm pel grup guanil. Altrament, es realitzaren experiments NOESY 1D del compost **35**, a 500 MHz en el mateix dissolvent, que ens varen permetre concloure que es tractava de l'isòmer *E*, ja que en irradiar el grup metil podíem observar efecte NOE sobre el grup =N-NH- i el grup metilè (Figura 4.3).

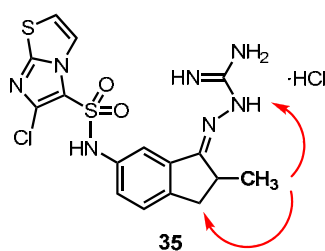


Figure 4.3. Key NMR responses for compound **35**: 1D NOESY experiments

e) Els compostos que inclouen el nucli de 3,3-dimetilindà, com **38** ($K_i = 5,2$ nM) o el grup *N*-metilsulfonamido, com **39** ($K_i = 4,1$ nM) mostraven valors d'afinitat tres vegades inferiors en comparació al compost **34**.

f) Quan es canviava la cadena guanilhidrazona pel grup imidazolinilhidrazona, cas del compost **40** ($K_i = 2,2$ nM), s'observava una afinitat semblant a **34** ($K_i = 1,2$ nM).

Per establir la correlació entre l'afinitat i l'activitat funcional, es determinà l'eficàcia de les guanilhidrazones **31–40**, mitjançant l'assaig de l'activitat de l'adenilciclasa, observant valors de $IC_{50} \geq 47$ nM i I_{max} entre 102 i 187%. Les indanilsulfonamides **31–40** actuaven com antagonistes, més potents que les indenilsulfonamides conformacionalment restringides sintetitzades al Capítol 3.

A més, els compostos **31**, **32**, **34–40** es varen sotmetre a assajos de selectivitat enfront altres receptors adrenèrgics i serotoninèrgics, així com pel transportador de serotonina (SERT) mostrant afinitats negligibles.