

# NOWE POCHODNE NLX-219 JAKO LIGANDY RECEPTORA 5-HT<sub>1A</sub>

UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI

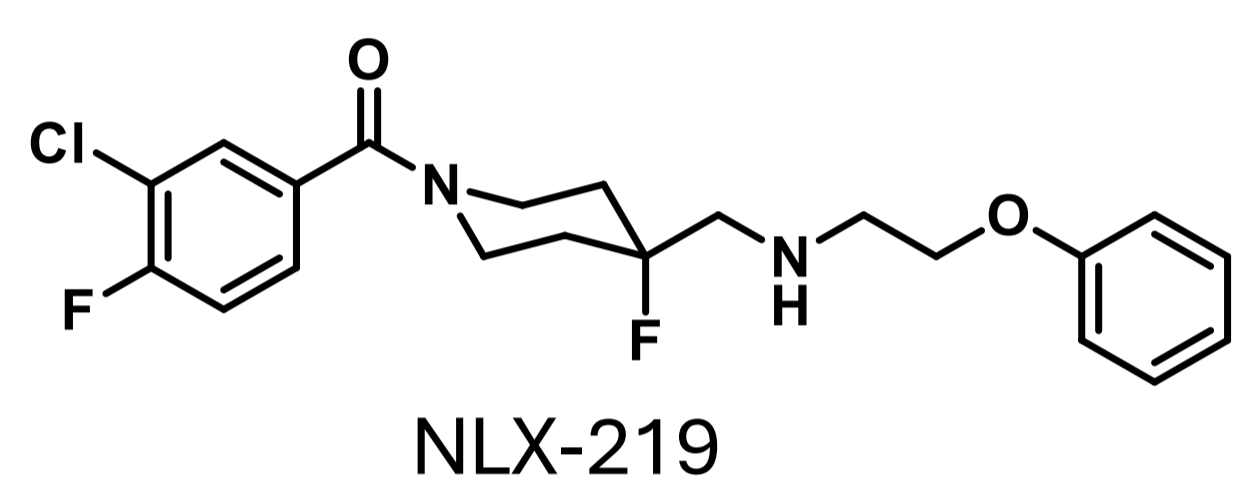
COLLEGIUM  
MEDICUM

Olga Ostrowska, Beata Gryzłó, Krzysztof Więckowski,  
Joanna Śniecikowska Marcin Kołaczkowski\*

Department of Medicinal Chemistry, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9 St., Kraków, Poland  
\*e-mail: marcin.kolaczkowski@uj.edu.pl

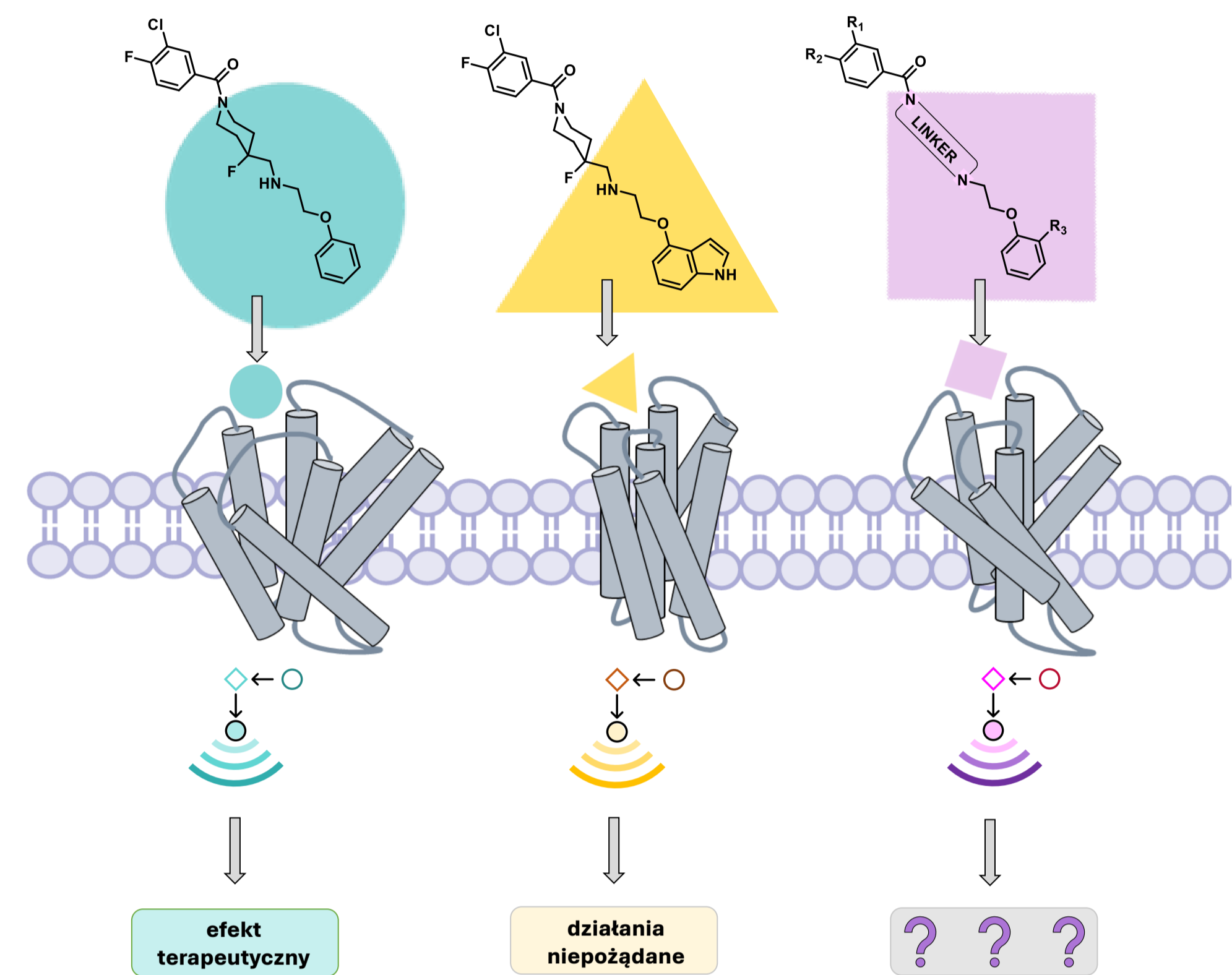
## NLX-219 – stroniczy agonista receptora 5-HT<sub>1A</sub>

Receptory 5-HT<sub>1A</sub> mają znaczący wpływ na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego, biorąc udział m.in. w regulacji nastroju czy percepcji bólu. Jednak wśród obecnie dostępnych leków działających na ten cel biologiczny brak jest takich, które byłyby w pełni selektywne, a zatem wolne od efektów niepożądanych. Ponadto żaden z dostępnych obecnie leków nie jest selektywny funkcjonalnie, co dodatkowo ogranicza ich skuteczność. W odróżnieniu od nich pochodne benzoilopiperydynometanoaminy, takie jak NLX-101, NLX-204, lub NLX-219, są wysoce selektywnymi agonistami receptora 5-HT<sub>1A</sub>. Ponadto, struktury te wykazują preferencję do takich konformacji receptora, które selektywnie aktywują ścieżkę sygnałową opartą na fosforylacji kinazy ERK1/2<sup>1,2</sup>. Ta funkcjonalnie selektywna stymulacja receptora 5-HT<sub>1A</sub> może okazać się korzystna w leczeniu schorzeń takich jak depresja, zaburzenia lękowe, schizofrenia, choroba Parkinsona, czy innych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego.



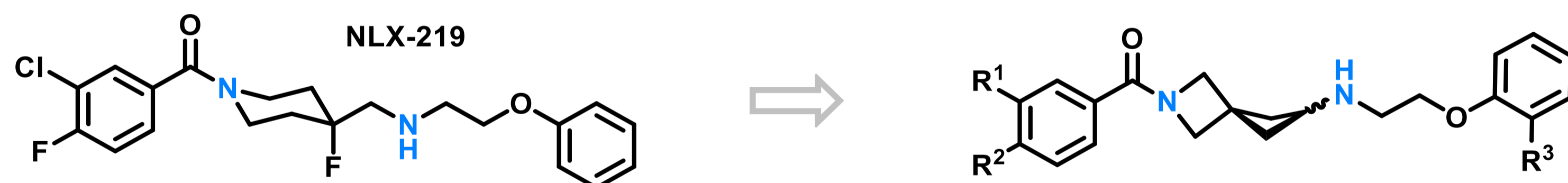
- Selektywność receptorowa
- Preferencja względem fosforylacji ERK1/2
- Wysoki indeks terapeutyczny

## Stabilizacja różnych stanów konformacyjnych receptora 5-HT<sub>1A</sub> może skutkować różnymi efektami farmakologicznymi

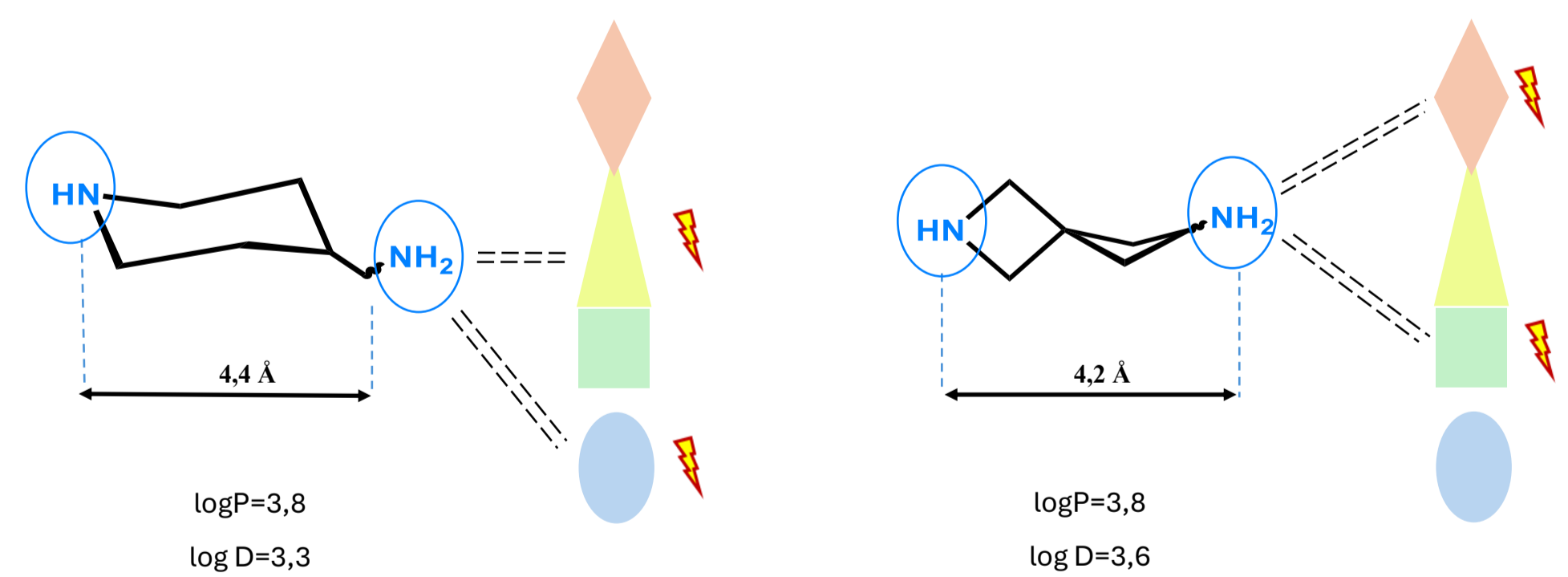


## Cel badań

Poszukując nowych selektywnych funkcjonalnie agonistów receptora 5-HT<sub>1A</sub>, podjęliśmy próbę syntezy kilku analogów związku NLX-219, w których pierścień piperydyny został zastąpiony układem azaspiro[3.3]heptan-6-aminy.

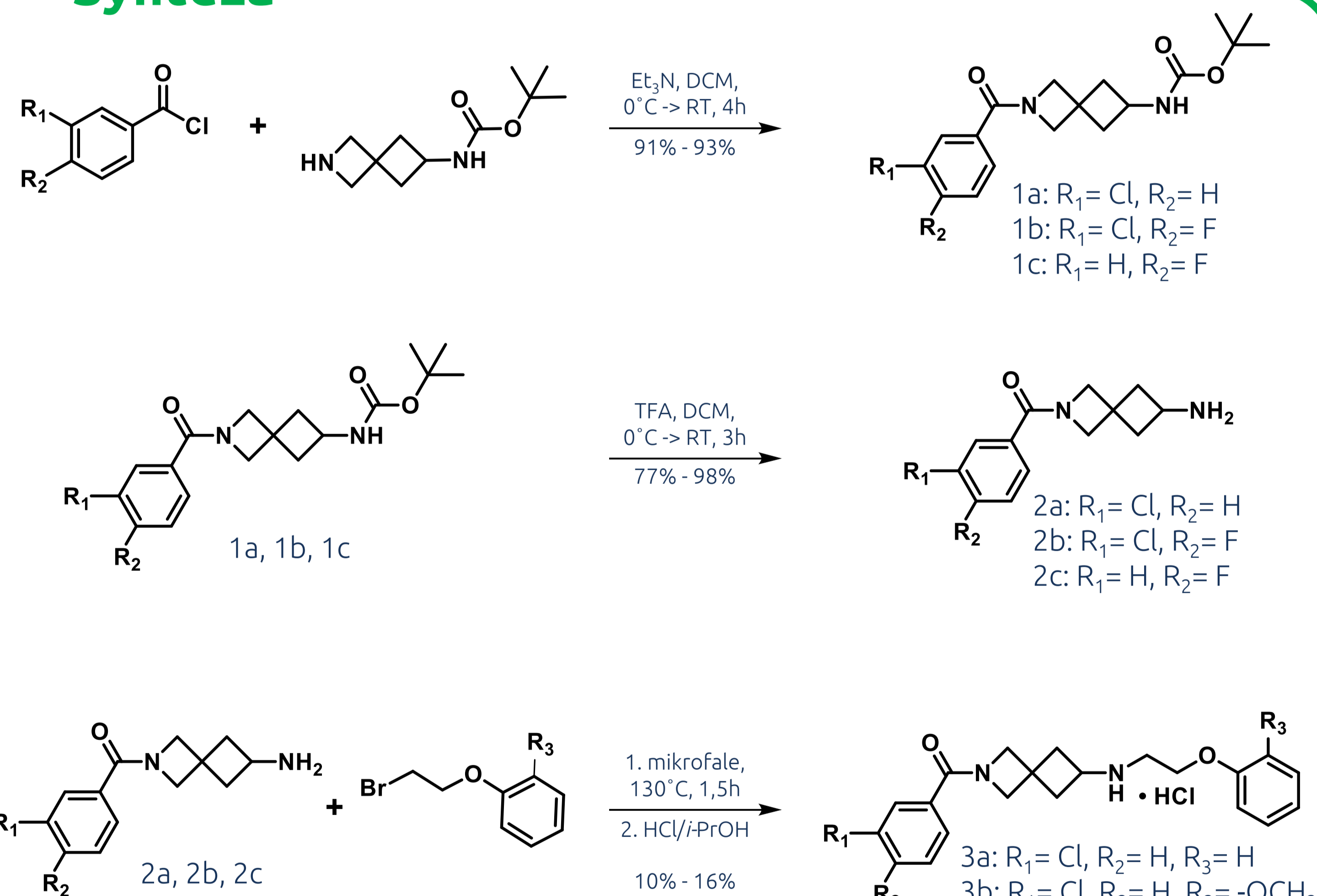


Wyniki modelowania molekularnego wskazują na to, że proponowana modyfikacja zmienia konfigurację przestrzenną elementów farmakoforowych liganda względem związków wyjściowych, co daje szansę na uzyskanie odmiennych efektów farmakologicznych. Jednocześnie zastosowany układ spirocykliczny pozwala utrzymać optymalne parametrów fizykochemicznych<sup>3,4</sup>.



- Zbliżona lipofilowość
- Podobne wymiary
- Odmienna geometria podstawników

## Synteza



- Półprodukty serii 1 i 2 izolowane były za pomocą chromatografii flash.
- Związki finalne serii 3 wymagały oczyszczania za pomocą RPHPLC-prep.
- Czystość i tożsamość produktów potwierdzona została za pomocą HPLC, LC/MS i NMR.

## Podsumowanie

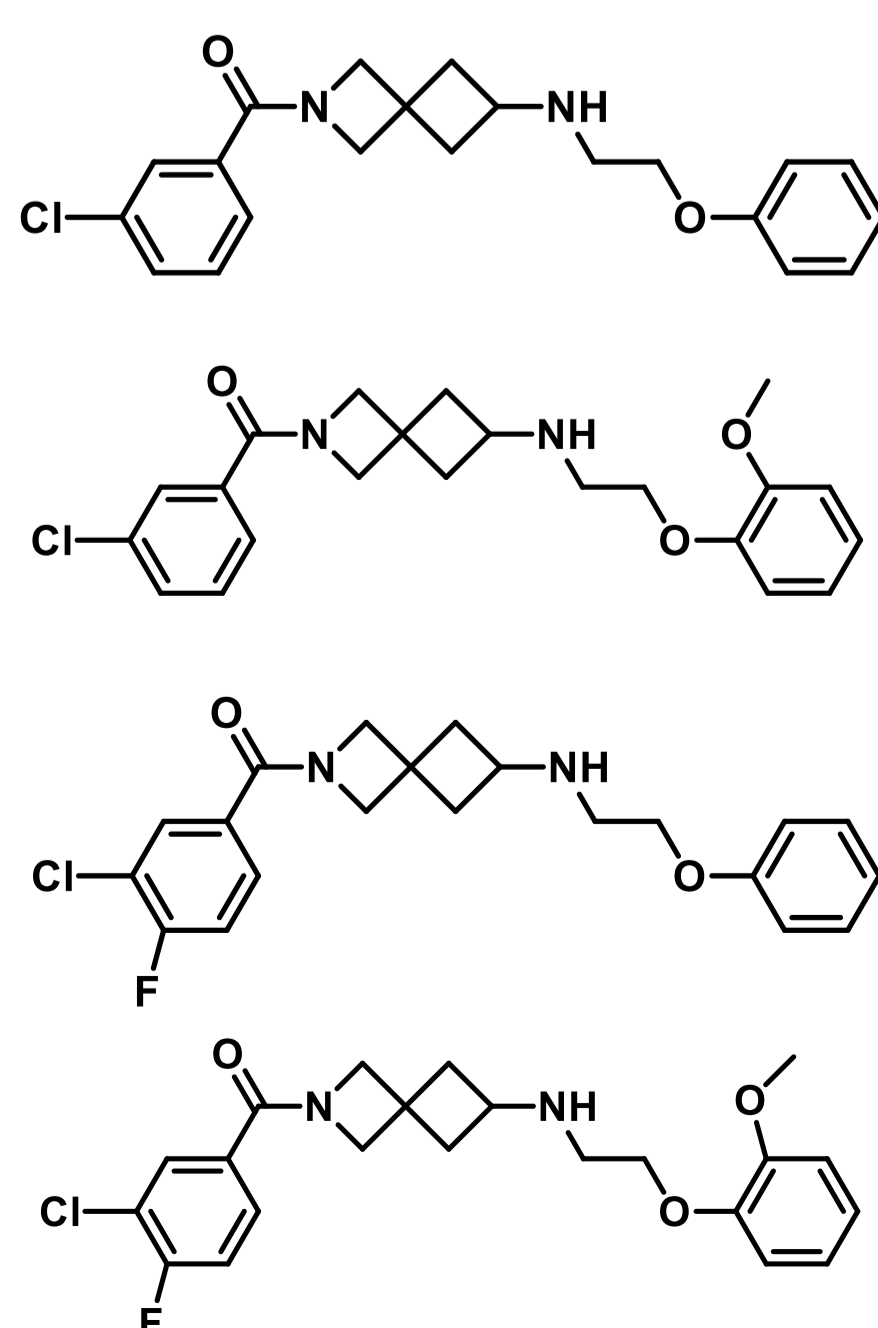
Zaprojektowano nowe analogi związku NLX-219, w których zastąpiono szkielet metylopiperydyny układem 2-azaspiro[3.3]heptanu.

W toku trzyletowej syntezy otrzymano:

- sześć półproduktów
- cztery związki końcowe w formie chlorowodorków.

Otrzymane pochodne są aktualnie przedmiotem badań farmakologicznych obejmujących:

- badania powinowactwa do receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i D<sub>2</sub>
- badania selektywności funkcjonalnej.



## Literatura

- [1] Śniecikowska J, Gluch-Lutwin M, Bucki A, Więckowska A, Siwek A, Jastrzebska-Wiesek M, et al. Discovery of Novel pERK1/2- or β-Arrestin-Preferring 5-HT<sub>1A</sub> Receptor-Biased Agonists: Diversified Therapeutic-like versus Side Effect Profile. *J Med Chem.* 2020 Oct 8;63(19):10946–71.
- [2] Śniecikowska, J., Newman-Tancredi, A., & Kołaczkowski, M. (2019). From Receptor Selectivity to Functional Selectivity: The Rise of Biased Agonism in 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Drug Discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19(26).
- [3] Kirichok AA, Tkachuk H, Kozyriev Y, Shablykin O, Datsenko O, Granat D, et al. 1-Azaspiro[3.3]heptane as a Bioisostere of Piperidine\*\*. *Angewandte Chemie - International Edition.* 2023 Dec 18; 62(51).
- [4] Meyers, M. J., Muizebelt, I., van Wiltenburg, J., Brown, D. L., & Thorarensen, A. (2009). Synthesis of tert-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carboxylate. *Organic Letters*, 11(16).

## Finansowanie

Badania realizowane były w ramach:  
grantu Narodowego Centrum Nauki nr 2021/41/B/NZ7/04275 oraz  
Badań Statutowych Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum.