

Syntéza NK1 antagonistů

Lucie Puchnerová

Katedra organické a farmaceutické chemie, Farmaceutická fakulta,

Univerzita Seville

Antagonisté NK-1 receptorů jsou doposud zastupovány pouze jediným na trhu dostupným léčivem Aprepitant, který je používán k prevenci pocitu nevolnosti a zvracení způsobených chemoterapií. Nicméně se předpokládá, že látky schopné antagonizace receptoru NK-1 by se mohly v budoucnu uplatnit také při terapii migrény, revmatické artritidy, astmatu, zánětlivých onemocněních střev, Parkinsonovy choroby, úzkosti anebo deprese.

Tato práce se zabývá asymetrickou syntézou několika derivátů 2-amino-4*H*-pyranu, které díky své substituci odpovídají struktuře farmakoforu NK-1 antagonistů.

Jako výchozí látka pro jejich přípravu byl použit methyl-(*p*-tolyl)sulfon a menthyl-(*S*)-*p*-toluensulfinát, z kterého byl nukleofilní substitucí nasyntetizován (*R*)-methyl-(*p*-tolyl)sulfoxid.

Tyto sloučeniny byly podrobeny reakci s ethyl-2-pikolinátem za vzniku příslušného β -ketosulfoxidu a β -ketosulfonu, z kterých jsme prostřednictvím Michaelovi adice získali 2-amino-4*H*-pyrany.

U derivátů nasyntetizovaných z β -ketosulfoxidu jsme nadále provedli redukci sulfoxidové skupiny a trifluoracetylaci aminoskupiny, čímž jsme získali sloučeniny, u kterých byl prokázán agonistický účinek na NK-1 receptory. Tímto byla potvrzena nezbytnost alespoň jednoho kyslíku navázaného na síře a aminoskupiny v poloze 2. Navíc u derivátů se sulfonovou skupinou byla zjištěna vyšší antagonistická aktivita než u derivátů se sulfoxidovou skupinou.