

SÍNTESIS DE (2-ALQUILBENZO[*b*]TIOFEN-3-IL)(NAFTALEN-1-IL)METANONA COMO NUEVOS LIGANDOS DEL RECEPTOR DE CANNABINOIDES CB₁

Javier Romero-Parra¹, Christian Espinosa-Bustos¹, Hernán Pessoa-Mahana, C. David Pessoa-Mahana¹. ¹Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Química, Departamento de Farmacia. Avenida Vicuña Mackenna 4860, Casilla 306, Santiago 22, Chile. jhromero@uc.cl

Introducción

Diversos estudios otorgan valiosa información sobre los efectos medicinales y cognitivos de la *Cannabis Sativa*. Hoy en día podemos comprender la mediación de dichos efectos, gracias a la caracterización farmacológica de dos proteínas de membrana (receptores CB₁ y CB₂) pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR)¹. El conocimiento de las características de los sitios de unión del receptor CB₁ ha incrementado el interés por sintetizar diversas moléculas que tengan mayor potencia que Δ9-THC y posean afinidad por el receptor CB₁². Nuestro interés en sintetizar ligandos del receptor de cannabinoides tipo 1 se basa en las utilidades terapéuticas que están asociadas a este sistema. Para ello, hemos enfocado nuestra síntesis en la emulación de un potente agonista CB₁ llamado WIN-55,212-2, donde hemos sustituido el núcleo heterocíclico indol por un anillo isostérico de benzo[*b*]tiofeno (ver figura 1).

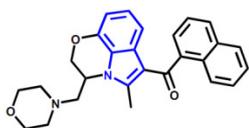
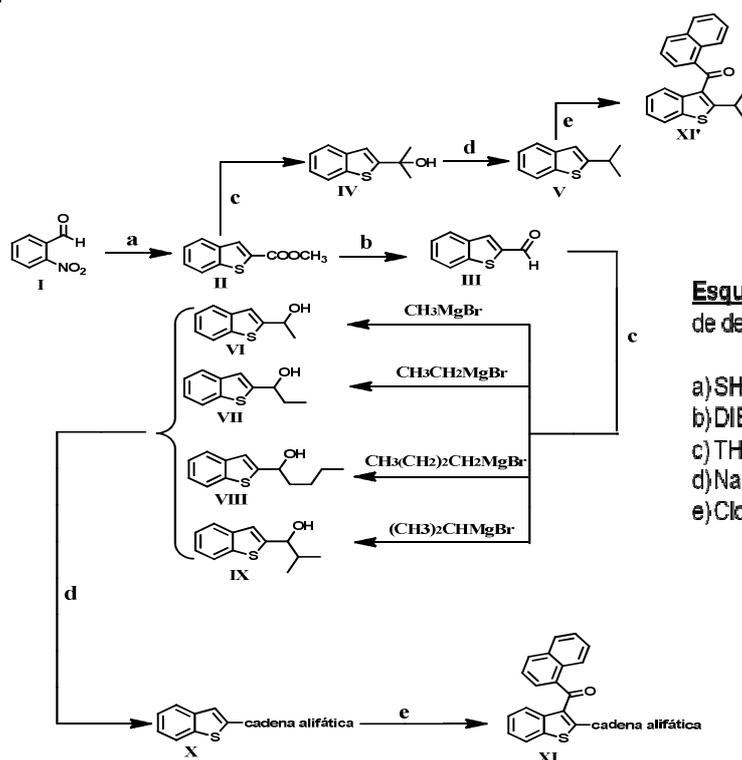


Figura 1: Agonista cannabinoide WIN-55,212-2. El heterociclo indol representa el objetivo de cambio por un anillo de benzo[*b*]tiofeno

Resultados

La estrategia a utilizar para la síntesis de benzo[*b*]tiofenos se presenta en el esquema 1^{2,3,4}.



Esquema 1: Ruta sintética para la obtención de derivados benzo[*b*]tiofénicos:

- a) SHCH₂COOCH₃, K₂CO₃ DMF.
- b) DIBAL, THF anh, N₂, -78°C.
- c) THF anh, distintos Grignard.
- d) NaBH₄, TFA, CH₂Cl₂.
- e) Cloruro de 1-Naftoilo, AlCl₃, ClCH₂CH₂Cl.

La reacción de Grignard para las moléculas II y III con bromuro de metil magnesio (CH_3MgBr), bromuro de etilmagnesio y bromuro de isopropil magnesio ($(\text{CH}_3)_2\text{CHMgBr}$) respectivamente, generaron productos secundarios. El esquema 2 muestra la estructura de los productos colaterales

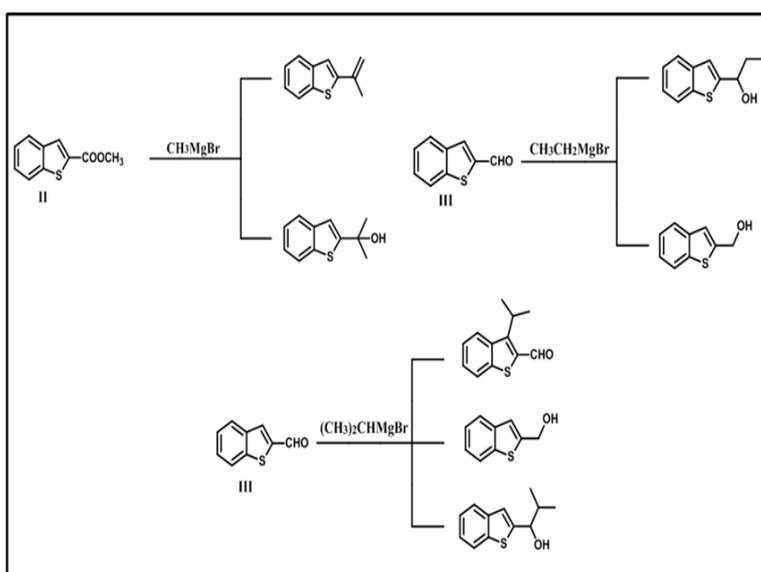
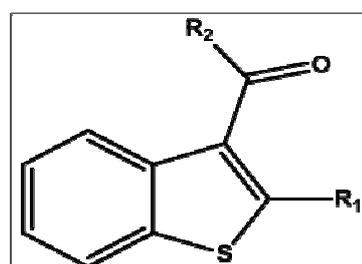


Tabla 1: Compuesto benzo[*b*]tiofénicos sintetizados en conjunto con su esqueleto heterocíclico central.

Molécula	R ₁	R ₂
1	H	1-Naftoil
2	Etil	1-Naftoil
3	Propil	1-Naftoil
4	Pentil	1-Naftoil
5	2-Metilpropil	1-Naftoil
6	Isopropil	1-Naftoil
7	1-Propen-2-il	1-Naftoil



Esquema 2: Co-productos formados de la reacción entre benzo[*b*]tiofenos y distintos reactivos de Grignard

Todos los compuestos benzo[*b*]tiofénicos se encuentran, al igual que WIN-55,212-2, sustituidos en la posición 3 con un grupo 1-Naftoil (ver tabla 1). Se considera que esta sustitución podría otorgarnos valiosa información sobre la contribución del naftaleno a la unión de WIN-55,212-2 con el receptor y, probablemente a la unión de nuestros compuestos también. Las expectativas futuras son realizar estudios de desplazamiento de radioligando para obtener información de la afinidad de cada uno de los benzo[*b*]tiofenos por el receptor CB₁.

Conclusiones

Se ha realizado la síntesis de una serie de derivados benzo[*b*]tiofénicos análogos a WIN-55,212-2, donde se sustituye el núcleo indólico del agonista CB₁ por el heterociclo benzo[*b*]tiofeno. El se naftaleno se mantiene ya que podría otorgar valiosa información sobre la afinidad por el receptor.

Agradecimientos

Los autores agradecen a FONDECYT N° 1100493 y CONICYT por el apoyo doctoral.

Referencias

- [1] B. Bosier, Giulio G. Muccioli, E.Hermans, D. M. Lambert. *Biochemical Pharmacology* **2010**, 80, 1–12.
- [2] Pál Pacher, Sándor Bátkai, and George Kunos. Rev Article. *Pharmacol Rev.* **2006**, 58, 389-462.
- [3] Valderrama, J.A.; Valderrama, C. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2143.
- [4] Smart, Brian P.; Oslund, Rob C.; Walsh, Laura A.; Gelb, Michael H. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, vol. 49, # 10 p. 2858 – 2860
- [5] *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1057-1066. Charles D. Jones,* Mary G. Jevnikar, Andrew J. Pike, Mary K. Peters, Larry J. Black, Allen R. Thompson, Julie F. Falcone, and James A. Clemens.