Universiteit Leiden
The Netherlands

Small changes for long term impact : optimization of structure kinetic properties : a case of CCR2 antagonists

Vilums, M.

Citation
Vilums, M. (2014, November 20). *Small changes for long term impact : optimization of structure kinetic properties : a case of CCR2 antagonists*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/29811

Version:	Corrected Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/29811

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/29811 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Vilums, Maris
Title: Small changes for long term impact : optimization of structure kinetic properties : a case of CCR2 antagonists
Issue Date: 2014-11-20

SAMENVATTING

Dit proefschrift begint met een korte beschrijving van de evolutie van de drug discovery van "trial and error experimenten" naar het complexe "rational drug design" en de transformatie van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in het multi-disciplinaire gebied zoals we dat nu kennen (**hoofdstuk 1**). Ondanks alle ontwikkelingen en opgedane kennis, is het nog steeds erg moeilijk om effectieve en veilige geneesmiddelen te ontwikkelen. Onlangs is een paradigmaverschuiving voorgesteld waarbij men in plaats van structuur–affiniteit relatie (SAR) gebaseerd geneesmiddelenonderzoek, zowel de SAR als de structuur–kinetiek relatie (SKR) zou moeten gebruiken. Dit kan resulteren in de volgende evolutionaire sprong van drug discovery en ontwikkeling. Om dit rationaal te testen werd een G eiwit gekoppelde receptor (GPCR) familielid - chemokine receptor 2 (CCR2) - gekozen als doelwit. Ten tijde van de start van dit project omschreef de literatuur een "begraafplaats" van mislukte CCR2 liganden die ontwikkeld waren enkel gebaseerd op de SAR . Echter, verschillende chemische structuren toonden potentieel om hun bindingskinetiek te verbeteren, vooral wanneer een indaan groep werd opgenomen in de structuur (beschreven in dit proefschrift).

Een indaan (2,3-dihydro-1H-indene) ringsysteem is een aantrekkelijke steiger voor biologisch actieve verbindingen en wordt nader beschreven in **hoofdstuk 2**. Het biedt een breed scala aan mogelijkheden om specifieke substituenten in verschillende richtingen op te nemen, en daarom is het een aantrekkelijk sjabloonstructuur voor chemici. Op indaan gebaseerde verbindingen worden met name veel gebruikt in de kliniek om verschillende ziekten te behandelen, zoals indinavir, een HIV-1 protease remmer, indantadol, een sterke MAO - remmer, de amine opname remmer indatraline, en de ultra - langwerkende β-adrenoceptor agonist indacaterol. Gezien de diversiteit van de receptoren waar deze medicijnen via werken, zou men kunnen stellen dat het indaan ringsysteem een bevoorrechte substructuur is, net als indole, de stikstofatoom bevattende onverzadigde versie van indaan.

Hoofdstuk 3 beschrijft de ontwikkeling van een competitie associatie assay voor CCR2, en het onderzoek naar de verhouding van de structuur van het ligand en zijn receptor verblijftijd [SKR] naast detraditionele SAR . Deze benadering resulteerde in de ontdekking van een nieuw 5-bromo-indaan derivaat als CCR2 antagonist, met hoge affiniteit (3.6 nM) en een verblijftijd van 135 minuten.

Hoofdstuk 4 rapporteert onze bevindingen in zowel SAR en SKR studies voor een serie van 3-((inden-1-yl)amino)-1-isopropyl-cyclopentane-1-carboxamides als CCR2 antagonisten. SAR studies toonden aan dat deze klasse van verbindingen een grote verscheidenheid aan substituenten op de indenylring tolereert met slechts kleine veranderingen in affiniteit. Anderzijds wordt de SKR sterk beïnvloed door kleine wijzigingen in de structuur. De combinatie van SAR en SKR in het hit-to-lead proces heeft geleid tot de ontdekking van een nieuwe CCR2 antagonist met hoge-affiniteit en een lange verblijftijd (K_i = 2.4 nM, RT = 714 min).

In **hoofdstuk 5** beschrijven we nieuwe bevindingen over de SAR en SKR van de referentie-verbinding MK-0483, zijn diastereomeren, en zijn structurele analogen als CCR2 antagonisten. Op de "rechter" kant van de moleculen geeft de 7-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline groep over het algemeen een betere affiniteit en langere verblijftijd (RT). Op de "linker" zijde geeft de SAR van de phenylring aan dat lipofiele waterstof brug accepterende substituenten op de 3-positie gunstig zijn. Echter, de SKR suggereert dat een lipofiele groep met een bepaalde grootte is gewenst (bijvoorbeeld 3-Br, 3-*i*Pr). Als alternatief kan een afgeschermde waterstofbrug ook de verblijftijd verlengen. Dit was het meest prominent waargenomen in MK-0483 zelf (K_i = 1.2 nM, RT = 724 min).

Naast de SKR studies beschreven hierboven ontwikkelden we een nieuwe N-(2-oxo-2-(piperidin-4-ylamino)ethyl)-3-(trifluormethyl)benzamide serie vanCCR2 chemokine-receptor antagonisten, beschreven in **hoofdstuk 6**. Een nieuwe kernstructuur werd ontworpen met behulp van een farmacofoormodel op basis van een bekende CCR2 antagonist. Vervolgens werden analogen gesynthetiseerd en SAR studies uitgevoerd waardoor een nieuwe hoge

affiniteit CCR2 antagonist, N-(2-((1-(4-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)amino)-2-oxoethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide, werd gevonden.

Tot slot worden de algemene conclusies over het onderzoek in dit proefschrift beschreven in **hoofdstuk 7**. Dit wordt aangevuld met toekomstperspectieven van CCR2 antagonisten gebaseerd op de kennis en de resultaten die zijn verkregen uit dit werk.