

ARYLOPIPERAZYNYLOPOCHODNE AZOLIDYNO-2,5-DIONU I JEGO SIARKOWEGO ANALOGU JAKO LIGANDY RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH 5-HT_{1A} I 5-HT₇

T. Kowalska^{a)}, P. Kowalski^{a)}, K. Mitka^{a)}, A.J. Bojarski^{b)}, B. Duszyńska^{b)}

a) Instytut Chemii i Technologii Organicznej, Politechnika Krakowska

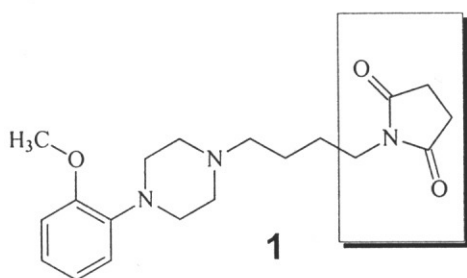
b) Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

Receptory serotoninowe 5-HT_{1A} i 5-HT₇ stanowią bardzo atrakcyjny cel badawczy zarówno dla farmakologii jak i chemii leków. Ustalono, że zaburzenia ich funkcji mają wpływ na powstawanie chorób psychicznych oraz, że ligandy tych receptorów mogą stanowić źródło nowych leków psychotropowych. Jedną z grup aktywnych ligandów tych receptorów stanowią pochodne arylopiiperazyny o ogólnym wzorze:



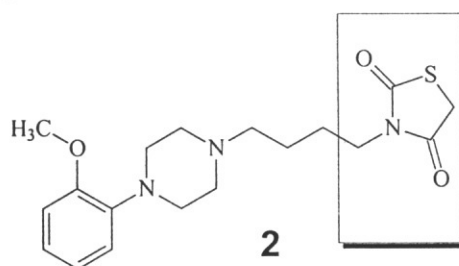
Aktywność tych ligandów, wyrażana przez stałą powinowactwa K_i , związana jest z rodzajem podstawnika aryłowego oraz długością i konformacją łańcucha (łącnika) wiążącego arylopiiperazynę z terminalnie usytuowanym fragmentem imidowym.

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki poszukiwań aktywnych ligandów receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇ dla pochodnych azolidyno-2,5-dionu [1] oraz jego siarkowego analogu (1,3-tiazolidyno-2,4-dionu). Celem ograniczenia ilości wykonywanych syntez oraz radioreceptorowych pomiarów wiązalności badania rozpoczęto od ustalenia najaktywniejszej struktury pochodnej azolidyno-2,5-dionu. Na tym etapie badań zmieniano podstawnik aryłowy w arylopiiperazynie [2] oraz stosowano różne rodzaje łańcuchów (łącniki) [3]. W wyniku tak prowadzonych poszukiwań ustalono, że najaktywniejszym ligandem jest pochodna azolidyno-2,5-dionu o budowie **1**. Zamiana azolidyno-2,5-dionu w **1** na 1,3-tiazolidyno-2,4-dion prowadziło do siarkowego analogu liganda o strukturze **2**. Tak z pozoru niewielka modyfikacja aktywnego liganda o strukturze **1** skutkowała ligandem o jeszcze większym powinowactwie do badanych receptorów. Powinowactwo **2** do receptorów 5-HT_{1A} było 10-cio krotnie wyższe a do receptorów 5-HT₇ wyższe ponad pięciokrotnie od odpowiednich aktywności wyznaczonych dla **1**.



K_i 5-HT_{1A} = 6,4 nM

K_i 5-HT₇ = 90 nM



K_i 5-HT_{1A} = 0,6 nM

K_i 5-HT₇ = 16 nM

1. M. J. Mokrosz, et al., *Med. Chem. Res.*, **4**, 161–169, 1994.
2. A. J. Bojarski, et al., *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 2293–2303, 2005.
3. A. J. Bojarski, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 5863–5866, 2004.