

**CHEMIA KOMBINATORYCZNA W POSZUKIWANIU
NOWYCH LIGANDÓW RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH
5-HT_{1A} I 5-HT_{2A}**

Paweł Zajdel¹, Katarzyna Basista¹, Gilles Subra², Andrzej J. Bojarski³,
Beata Duszyńska³, Jean Martinez², Maciej Pawłowski¹

¹Zakład Chemii Leków, Katedra Chemii Farmaceutycznej,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medium, Kraków

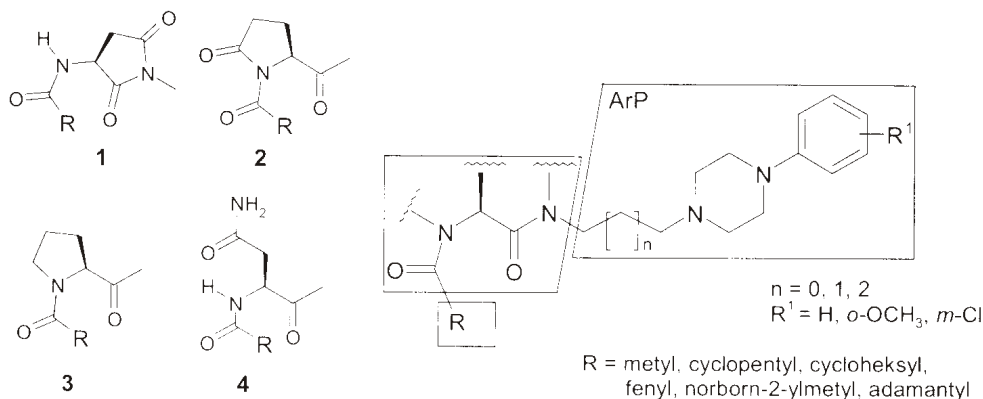
²Équipe Aminoacides Peptides et Protéines Institut des Biomolécules
Max Mousseron IBMM, Université Montpellier I, Montpellier

³Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, Kraków

Poszukiwanie nowych leków jest procesem bardzo złożonym i czasochłonnym. Historycznie, głównym źródłem pozyskiwania związków biologicznie aktywnych były surowce pochodzenia naturalnego, izolowane z roślin, zwierząt, czy też produkty powstałe w wyniku procesów fermentacyjnych.

Metody chemii kombinatorycznej stały się w ostatnich latach istotnym elementem projektów badawczych realizowanych przez przemysł farmaceutyczny oraz laboratoria akademickie. Poprzez zmianę strategii projektowania struktur związków biologicznie aktywnych i podwyższenie jakości syntetyzowanych związków, chemia kombinatoryczna stała się wartościowym narzędziem służącym identyfikacji struktur wykazujących wysoką aktywność w testach przesiewowych (tzw. *hits*) oraz struktur wiodących (*lead structures*).

Realizując projekt mający na celu identyfikację ligandów dla receptorów serotoninowych (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}), które mogą znaleźć zastosowanie w terapii schizofrenii, depresji lub lęku, zaprojektowano i przeprowadzono syntezę tzw. bibliotek kombinatorycznych pochodnych arylopiperazynowych, modyfikowanych fragmentami N-acylowanych aminokwasów [1].



Badania syntetyczne zrealizowano w oparciu o stałe nośniki polimerowe (Lanterny Syn-PhaseTM), według strategii „*sort-and-combine*”. Kolejno wykonane testy powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} oraz wstępne badania farmakologiczne *in vivo*, pozwoliły wyselekcjonować strukturę wiodącą o wysokiej aktywności przeciwdepresyjnej i przeciwłękowej.