

VITTORIO CANALE\*, ANNA PARTYKA\*\*, GRZEGORZ SATAŁA\*\*\*,  
RAFAŁ KURCZAB\*\*\*, ANNA WASIK\*\*, MACIEJ PAWŁOWSKI\*,  
ANDRZEJ J. BOJARSKI\*\*\*, ANNA WESOŁOWSKA\*\*,  
PAWEŁ ZAJDEL\*

### ARYLOSULFONAMIDOWE POCHODNE ARYLOKSY-/ ARYLOTIO-ETYLO AMIN ALICYKLICZNYCH JAKO NOWA GRUPA ANTAGONISTÓW RECEPTORÓW 5-HT7

AFILIACJA: \* Zakład Chemii Leków, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Farmacji Klinicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\*\* Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk w Krakowie

Coraz większa liczba danych z badań przedklinicznych i klinicznych potwierdza hipotezę, że antagoniści receptorów 5-HT7 mogą stanowić alternatywę dla leków aktualnie stosowanych w terapii zaburzeń depresyjnych i/lub lęku, jak również zaburzeń kognitywnych towarzyszących starzeniu się oraz chorobie Alzheimera. Efektem ostatnich badań prowadzonych w naszym zespole było opracowanie zintegrowanej metody generowania wirtualnych bibliotek kombinatorycznych i wirtualnego skryningu VCL-VS. Metoda ta posłużyła do projektowania i syntezy biblioteki aryloksy- oraz arylotio-etylowych pochodnych amin alicyklicznych z ugrupowaniami aryloamidowymi i arylosulfonamidowymi jako ligandów receptorów 5-HT7<sup>1</sup>.

W porównaniu do wcześniej opisywanych długołańcuchowych arylopiperazyn (LCAP) fragment arylopiperazynowy zastąpiliśmy giętym układem aryloksyetylo- i arylotioetylo- aminowym z równoczesnym częściowym usztywnieniem we fragmencie odpowiadającym łańcuchowi alkilenowemu. Dalsze modyfikacje polegały na bioizosterycznej zamianie wiązania amidowego ugrupowaniem sulfonamidowym<sup>2</sup>.

W prezentowanych badaniach otrzymaliśmy serię nowych arylosulfonamidowych biomimetyków LCAP. Zasadnicze modyfikacje strukturalne polegały na zastąpieniu centralnego fragmentu piperydynowego układem azabicyklo [3.2.1]-oktanu oraz wprowadzeniu grupy izopropylowej lub podstawnika fenylowego w pozycji orto fragmentu piperazynowego.

Ocena powinowactwa związków do receptorów 5-HT7 i 5-HT1A oraz określenie profilu aktywności wewnętrznej w warunkach *in vitro* pozwoliło na wyse-