

KATARZYNA KUCWAJ-BRYSZ*, AGNIESZKA JANKOWSKA*,
KATARZYNA KOWAL*, GRZEGORZ SATAŁA**, ANDRZEJ J. BOJARSKI**,
JADWIGA HANDZLIK*, KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ*

WPŁYW MODYFIKACJI W POZYCJI 5 HYDANTOINY NA AKTYWNOŚĆ I SELEKTYWNOŚĆ POTENCJALNYCH LIGANDÓW RECEPTORA SEROTONINOWEGO 5-HT₇

AFILIACJA: * Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; ** Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk

Receptor 5-HT₇ został odkryty w 1993 roku jako ostatni z grupy receptorów serotoninowych. Jego ekspresję w ośrodkowym układzie nerwowym powiązano z rolą w procesach uczenia się i zapamiętywania, termoregulacji, regulacji cyklu dobowego. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że blokowanie receptora 5-HT₇ indukuje mechanizmy przeciwdepresyjne. Natomiast udowodnienie jego obecności w mięśniach gładkich układu pokarmowego doprowadziło do rozważań na temat leczenia zespołu jelita drażliwego. Ponadto, ostatnie doniesienia literaturowe wskazują, że poszukiwanie selektywnych ligandów receptora 5-HT₇ może mieć istotne znaczenie w łagodzeniu objawów zespołu łamliwego chromosomu X.

Badania prowadzone w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych doprowadziły do syntezy pierwszego selektywnego liganda receptora serotoninowego 5-HT₇ spośród pochodnych 5-(4-fluorofenylo)-5-metylohydantoiny, związku MF-8, który wykazywał wysokie powinowactwo do wspomnianego receptora ($K_i=3\text{nM}$) oraz znaczącą selektywność wobec receptorów konkurencyjnych (40-krotną wobec serotoninowego 5-HT_{1A}, 240-krotną dla dopaminowego D₂ oraz 60-krotną dla adrenergicznego α_1).

Celem pracy jest synteza analogów struktury wiodącej, w których atom fluoru w pierścieniu fenylowym zastąpiono między innymi atomem chloru, bromu, grupą metoksyłową oraz metylową. W ramach przeprowadzonych badań otrzymano serię 12 związków, które następnie przebadane zostaną w testach radioreceptorowych w celu określenia powinowactwa do receptora 5-HT₇ oraz receptorów konkurencyjnych. Wstępne wyniki wskazują, że przeprowadzone modyfikacje nie wpływają znacząco na zmianę powinowactwa receptora 5-HT₇, a także na selektywność względem receptora 5-HT_{1A}. Wpływają jednak na zwiększenie selektywności względem receptora dopaminowego D₂. Najkorzystniejsze wartości zostały uzyskane dla pochodnej, w której atom fluoru zastąpiono grupą metoksyłową.