

VITTORIO CANALE*, ANNA PARTYKA**, RAFAŁ KURCZAB***,
GRZEGORZ SATAŁA***, MAGDALENA JASTRZĘBSKA-WIĘSEK**,
ANNA WESOŁOWSKA**, TOMASZ KOS****, PIOTR POPIK****,
ANDRZEJ J. BOJARSKI***, PAWEŁ ZAJDEL*

ARYLOSULFONAMIDOWE POCHODNE (ARYLOKSY)- ETYLOPIPERYDINY JAKO ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW 5-HT7 O WŁAŚCIWOŚCIACH PRZECIWDEPRESYJNYCH I PROKOGNITYWNYCH

AFILIACJA: * Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; ** Zakład Farmacji Klinicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; *** Zakład Chemii Leków, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; **** Zakład Badań Nowych Leków, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, Kraków

W świetle dotychczasowych danych wskazujących na zaangażowanie receptorów 5-HT7 w patomechanizm afektywnych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego – depresji i lęku, antagoniści receptorów 5-HT7 wydają się obiecującą grupą dla opracowania nowej generacji leków przeciwdepresyjnych.

Poszukując selektywnych antagonistów receptorów 5-HT7, zaprojektowano i syntetyzowano celowaną bibliotekę arylsulfonamidowych pochodnych (aryloksy)-etylopiperydiny jako bliskich analogów strukturalnych związku wiodącego PZ-766 (K_i (5-HT7) = 0,3 nM, K_b (5-HT7) = 1 nM). Ocena powinowactwa związków do receptorów 5-HT7 i 5-HT1A oraz określenie profilu aktywności wewnętrznej w warunkach *in vitro* pozwoliły na wyselekcjonowanie najbardziej interesujących antagonistów receptorów 5-HT7 do badań behawioralnych *in vivo* w celu określenia ich potencjalnej aktywności przeciwdepresyjnej i prokognitywnej. Badane pochodne wykazały silne właściwości przeciwdepresyjne w teście wymuszonego pływania u myszy (FST), istotnie statystycznie skracając czas bezruchu w zakresie 18–33% w sposób analogiczny do SB-269970. Ponadto wyselekcjonowane związki wykazywały zdolność odwracania deficytu pamięci deklaratywnej wywołanego podaniem fencyklidyny w teście NOR.

W ramach zrealizowanych badań zidentyfikowano związek PZ-1404 (K_i (5-HT7) = 9 nM, K_b (5-HT7) = 26 nM), o cechach silnego antagonisty receptorów 5-HT7, który wykazał silne właściwości przeciwdepresyjne i prokognitywne (2,5 mg/kg w teście FST; 1 mg/kg w teście NOR). Uzyskane wyniki skłaniają do podjęcia dalszych badań nad poznaniem aktywności psychotropowej związku PZ-1404.

Badania współfinansowane z grantu NCN nr DEC-2012/05/B/NZ7/03076 oraz projektu „Prokog” UDA POIG.01.03.01-12-063/09-00.