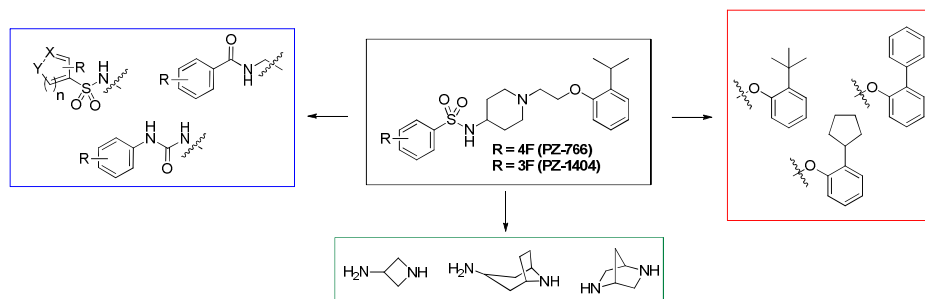


ARYLOSULFONAMIDOWE POCHODNE (ARYLOKSY)-ETYLO AMIN ALICYKLICZNYCH JAKO ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW 5-HT₇ O WŁAŚCIWOŚCIACH PSYCHOTROPOWYCH

V. Canale,^a R. Kurczab,^b A. Partyka,^c G. Satała,^b
M. Jastrzębska-Więsek,^c A. Wesołowska,^c A.J. Bojarski,^b P. Zajdel^a

^a Zakład Chemii Leków, Katedra Chemii Farmaceutycznej,^c Zakład Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688, Kraków, ^b Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków pawel.zajdel@uj.edu.pl

Receptory 5-HT₇ (5-HT₇Rs) należą do rodziny receptorów metabotropowych, sprzężonych z cyklazą adenylanową poprzez białka stymulujące Gas i Gα12. Wyniki badań fazy przedklinicznej oraz klinicznej wskazują na zaangażowanie receptorów 5-HT₇ w patomechanizm zaburzeń afektywnych oraz zaburzeń poznawczych [1,2,3]. W ramach dotychczasowych badań nad poszukiwaniem antagonistów receptorów 5-HT₇, w grupie arylosulfonamidowych pochodne (aryloksy)-etylo piperidyny, zidentyfikowano związki PZ-766 i PZ-1404, wykazujące znaczącą aktywność przeciwdepresyjną i prokognitywną [4,5]. W prezentowanej pracy zaprojektowano, zoptymalizowano z zastosowaniem metod komputerowych *in silico* oraz zsyntetyzowano na nośnikach polimerowych bibliotekę arylosulfonamidowych pochodnych (aryloksy)etylo amin alicyklicznych. Modyfikacje strukturalne w obrębie fragmentu aminowego polegały na zastąpieniu piperidyny, układem azetydyny lub azabicyclo[3.2.1]-oktanem (tropanu) i diazabicyclo[2.2.1]-heptanem, natomiast we fragmencie aryloksylowym wprowadzono rozbudowane sterycznie podstawniki (izopropyl, *t*-butyl, cyklopentyl, fenyl). Dodatkowe zróżnicowanie strukturalne uzyskano poprzez zastąpienie ugrupowania sulfonamidowego jego amidowym lub mocznikowym izosterem.



Zidentyfikowane związki PZ-1417 i PZ-1150, o cechach antagonistów receptorów 5-HT₇, wykazały aktywność przeciwdepresyjną w teście wymuszonego pływania u myszy (FST) w dawce 16 razy niższej (MED = 0.625 mg/kg) niż SB-269970 (MED = 10 mg/kg), stosowany jako związek odniesienia. Ponadto, związki te wykazały porównywalny do diazepam (MED = 1.25 mg/kg) efekt przeciwlękowy w teście czterech płytek (FPT) u myszy (MED = 1.25 i 0.625 mg/kg). Uzyskane rezultaty uzasadniają prowadzenie poszerzonych badań weryfikujących potencjał arylosulfonamidowych pochodnych (aryloksy)-etylo amin w terapii zaburzeń OUN.

[1] Matthys A., Haegeman G., Craenenbroeck K., Vanhoenacker P., *Mol. Neurobiol.*, 230 (2011) 555-568. [2] Wesołowska, A.; Tatarczyńska, E.; Nikiforuk, A.; Chojnacka-Wojcik, E. *Eur. J. Pharmacol.* 555 (2007) 43-47. [3] Nikiforuk A. *CNS Drugs.*, 29 (2015) 265-275. [4] Zajdel P., Kurczab R., Grychowska K., Satała G., Pawłowski M., Bojarski A.J. *Eur. J. Med. Chem.* 56 (2012) 348-360. [5] Zajdel P., Canale V., Partyka A., Marciniak K., Satała G., Kurczab R., Siwek A., Jastrzębska-Więsek M., Wesołowska A., Kos T., Popik P., Bojarski A.J. *Med. Chem. Comm.* (2015) (przyjęta do druku).

Badania były finansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki Nr DEC-2012/05/B/NZ7/03076.