

WPŁYW TOPOLOGII PODSTAWNIKA AROMATYCZNEGO NA KIERUNEK DZIAŁANIA FARMAKOLOGICZNEGO 3-PODSTAWIONYCH POCHODNYCH 5- METYLOHYDANTOINY

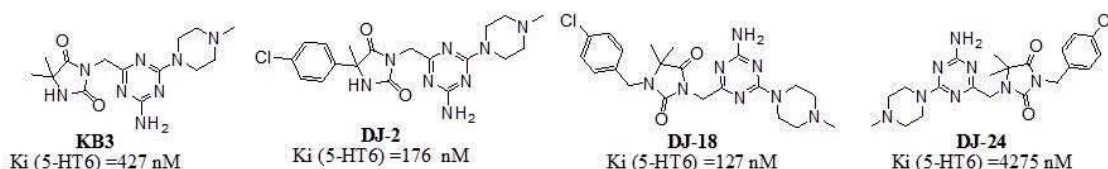
Jadwiga Handzlik¹, Karolina Witek¹, Dorota Łażewska¹, Rafał Kurczab², Kinga Pólchlopek¹, Angelika Nowakowska¹, Grzegorz Satała², Andrzej Sobilo¹, Gniewomir Latacz¹, Andrzej J. Bojarski² i Katarzyna Kieć-Kononowicz¹

¹*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych*

²*Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, Zakład Chemii Leków*

j.handzlik@uj.edu.pl

Hydantoina od lat jest popularnym fragmentem strukturalnym w poszukiwaniu nowych środków leczniczych, które przyniosły bogatą rodzinę połączeń wykazujących aktywność farmakologiczną skierowaną na różnorodne cele terapeutyczne, m.in. receptory GPCR, kanały jonowe czy białka transportujące związane z mechanizmami lekooporności bakteryjnej i nowotworowej. Przedmiotem naszych wcześniejszych badań była seria fenylopiperazynowych pochodnych hydantoiny zawierających w położeniu 5 jedną lub 2 grupy metylowe. Związki takie posiadały istotne i w przewodzie nieselektywne powinowactwo do receptorów α_1 -adrenrgicznych, serotoninowych 5-HT_{1A} i 5-HT₇ oraz dopaminowych D₂, zaś bardzo słabe do receptorów serotoninowych 5-HT₆ [1]. Ponadto niektóre spośród nich miały istotny wpływ na mechanizmy lekooporności bakteryjnej. Wzorując się na części hydantoinowej wcześniej opisanej serii [1], zsyntetyzowano 4 hydantoinowe pochodne triazyny (Rys. 1), z których dwie (**DJ-2** i **DJ-18**) wykazały istotne powinowactwo do 5-HT₆R ($K_i < 200$ nM).



Rys. 1

Oba związki wybrano jako struktury wiodące do dalszych poszukiwań. Przedmiotem obecnych badań jest seria triazynowych pochodnych 5,5-dimetylohydantoiny (analogi **DJ-18**) oraz pochodnych 5-arylo-5-metylohydantoiny (analogi **DJ-2**) różniące się typem i topologią fragmentu aromatycznego. Związki otrzymano na drodze trójetapowych syntez, poddano badaniom radioreceptorowym na powinowactwo do receptorów 5-HT₆ oraz konkurencyjnych: 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₇ i D₂-dopaminowych a także przeprowadzono modelowanie cząsteczkowe w celu przeanalizowania ich oddziaływania z homologicznym modelem receptora 5-HT₆. Wybrane struktury przebadano również pod kątem wpływu na mechanizmy lekooporności bakteryjnej. Uzyskane wyniki umożliwiły ocenę wpływu topologii fragmentu aromatycznego rozważanej grupy pochodnych hydantoiny na kierunek i siłę działania farmakologicznego.

Projekt finansowany przez NCN grant No UMO-2015/17/B/NZ7/02973.

[1] J. Handzlik, A.J. Bojarski, G. Satała, M. Kubacka, B. Sadek, A. Ashoor, A. Siwek, M. Więcek, K. Kucwaj, B. Filipek, K. Kieć-Kononowicz. Eur J Med Chem. 78 (2014) 324-339.