

KATARZYNA KUCWAJ-BRYSZ\*, DAWID WARSZYCKI\*\*,  
GRZEGORZ SATAŁA\*\*, ANDRZEJ J. BOJARSKI\*\*,  
JADWIGA HANDZLIK\*, KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ\*

## POSZUKIWANIE SELEKTYWNYCH LIGANDÓW RECEPTORA SEROTONINOWEGO 5-HT7 POŚRÓD AMINOALKILOWYCH POCHODNYCH HYDANTOINY

AFILIACJA: \* Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; \*\* Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk w Krakowie

W literaturze wskazuje się na istotną rolę receptora 5-HT7 w procesach termoregulacji, pamięci i uczenia się, regulacji hormonalnej, a także wpływ na aktywność hipokampu, cykl dobowy oraz mechanizm depresji. Zsyntetyzowane dotychczas ligandy wyżej wymienionego receptora pomimo wysokiego powinowactwa powodują również skutki uboczne ze względu na brak selektywności, która wciąż pozostaje trudnym wyzwaniem pośród receptorów GPCR. Prace w ramach niniejszego projektu pozwoliły na znalezienie selektywnego ligandu receptora 5-HT7 pośród aminoalkilowych pochodnych hydantoin, związku MF-8. Ze względu na to, że był on jedynym związkiem w tej klasie, obecnie prowadzone są modyfikacje w obrębie jego struktury w celu określenia cech strukturalnych odpowiedzialnych za selektywność przy zachowaniu wysokiego powinowactwa do receptora 5-HT7. W ramach modyfikacji otrzymano związki, które wykazują wysoką aktywność ( $3 \text{ nm} < K_i < 141 \text{ nm}$ ) i selektywność (m.in. ok. 70-krotną względem receptora 5-HT1A oraz 240-krotną względem receptora D2). Nowe związki zostały otrzymane w wyniku trójetapowej syntezy: reakcji Bucherera-Berga, Mitsunobu oraz kondensacji z użyciem promieniowania mikrofalowego. Otrzymane wyniki pozwoliły na wstępną analizę zależności pomiędzy strukturą a aktywnością badanych pochodnych. Projekt wsparty jest nowoczesnymi technikami modelowania molekularnego, pozwalającymi na wybór związków do syntezy oraz badania nad oddziaływaniem białko – ligand. Prowadzone prace dają nadzieję na wyselekcjonowanie silnego i selektywnego ligandu receptora 5-HT7, będącego pochodną hydantoiny, gotowego do badań *in vivo*, co może mieć kluczowe znaczenie w leczeniu zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego.

Badania zostały częściowo sfinansowane z programu K/ZDS/003323.