

**mgr Katarzyna Kucwaj-Brysz**

„Poszukiwanie antagonistów receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub> w grupie pochodnych 5,5-dipodstawionej hydantoiny”

## **Streszczenie**

Celem pracy było zaprojektowanie, synteza i badania biologiczne potencjalnych ligandów receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub> oraz przeprowadzenie wspomaganej komputerowo analizy SAR.

Na strukturę wiodącą wybrano związek MF-8, pierwszą zsyntezowaną w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJ CM wysoce aktywną i selektywną do 5-HT<sub>7</sub>R pochodną hydantoiny. Otrzymano 3 serie nowych pochodnych, na drodze trój etapowej ścieżki syntetycznej (45 związków finalnych) oraz uzyskano jej 4 czyste optycznie stereoizomery. Ponad 30% otrzymanych pochodnych wykazało wysokie powinowactwo do receptora 5-HT<sub>7</sub> z  $K_i < 20$  nM, w tym dla 12 związków  $K_i < 10$  nM. Większość pochodnych cechowała selektywność względem receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i D<sub>2</sub>, jednak niższa niż dla związku MF-8. Wyjątek stanowił związek KKB16, mający najwyższą selektywność względem 5-HT<sub>1A</sub> spośród całej otrzymanej biblioteki pochodnych hydantoiny. Przeprowadzona analiza SAR, umożliwiła identyfikację fragmentów strukturalnych niezbędnych do występowania powinowactwa do receptora 5-HT<sub>7</sub> w badanej klasie chemicznej.

Przeprowadzone testy *in vivo* dla 4 z najaktywniejszych związków oraz związku KKB16, potwierdziły ich działanie przeciwdepresyjne. Warto zauważyć, że nie związki o najwyższym powinowactwie do receptora 5-HT<sub>7</sub>, a związek o umiarkowanej aktywności ( $K_i = 79$  nM) i najwyższej selektywności i stabilności metabolicznej (KKB16), był najbardziej aktywny *in vivo*.