

Dawid Panek

„Synteza i właściwości nowych ligandów wielofunkcyjnych hamujących cholinesterazy i β -sekretazę o potencjalnym zastosowaniu w chorobie Alzheimera”

Streszczenie

Choroba Alzheimera jest nieuleczalnym, postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym i otępiennym, prowadzącym do śmierci pacjenta. Niezwykle skomplikowana i wielokierunkowa etiopatogeneza choroby skłania do poszukiwania ligandów wielofunkcyjnych, jako potencjalnej możliwości skutecznego jej leczenia.

Nadrzędnym założeniem niniejszej rozprawy było poszukiwanie nowych związków wielofunkcyjnych hamujących ważne dla etiopatogenezy choroby Alzheimera enzymy: cholinesterazy i β -sekretazę oraz procesy: agregację β -amyloidu i białka tau.

Projektowanie nowych struktur oparto na trójelementowej budowie cząsteczek, składających się z farmakoforów odpowiedzialnych za oddziaływanie z wybranymi celami biologicznymi. Jako pierwszy z nich wybrano benzylaminę, która jest fragmentem powtarzającym się wśród licznych inhibitorów cholinesteraz oraz β -sekretazy, jak również wielu inhibitorów agregacji β -amyloidu. W środkowej części cząsteczki zastosowano dwa alternatywne rdzenie odpowiedzialne za interakcje z diadą katalityczną β -sekretazy: heterocykliczne diaminy oraz 2-hydroksyalkilaminę. Jako trzeci fragment wybrano ftalimid i sacharynę lub w innym wariacie grupę amin wyselekcjonowaną w wyniku wirtualnego przesiewu. Zaprojektowane związki zsyntetyzowano, a następnie zbadano ich aktywność biologiczną w testach *in vitro*. Uzyskane wyniki potwierdziły ich zróżnicowaną aktywność wobec wybranych celów biologicznych, pozwoliły na przeprowadzenie analizy zależności pomiędzy strukturą i aktywnością i wyselekcjonowanie ligandów wielofunkcyjnych do dalszych badań.

Jako strukturę wiodącą wybrano związek **98**, z uwagi na jego wysokie aktywności i szeroki, zbalansowany profil aktywności biologicznych. Związek **98** jest selektywnym inhibitorem butyrylocholinoesterazy (*eq*BuChE $IC_{50} = 2.92 \mu M$, *h*BuChE $IC_{50} = 5.74 \mu M$) względem acetylocholinoesterazy. Oprócz tego hamuje także przyczynowy cel biologiczny, którym jest β -sekretaza ($IC_{50} = 41.60 \mu M$) oraz procesy agregacji β -amyloidu ($IC_{50} = 3.09 \mu M$) i białka tau (53.8% w $10 \mu M$). Ponadto związek ten we wstępnych badaniach zdolności do przechodzenia bariery krew-mózg wykazał pozytywne wyniki.

Dawid Panek

“Synthesis and properties of novel multifunctional ligands, inhibiting cholinesterases and β -secretase as potential treatment of Alzheimer’s disease.”

Abstract

Alzheimer’s disease is a complex, fatal and as-yet incurable neurodegenerative disorder. Its complexity calls for multifunctional compounds which could serve as potential therapeutic agents.

The aim of this thesis was to search for new, multifunctional ligands targeting two enzymatic systems: cholinesterases and β -secretase, along with two processes: aggregation of neurotoxic β -amyloid and of tau proteins, both related to the underlying mechanisms of Alzheimer’s disease.

We have designed compounds with a three-part molecular structure, consisting of pharmacophores which mediate activity towards selected biological targets. The first pharmacophore we have chosen was benzylamine, a fragment which appears in many inhibitors of cholinesterase and β -secretase, as well as in various β -amyloid aggregation inhibitors. In the central part, which interacts with the catalytic dyad of β -secretase, we placed two alternative scaffolds: various heterocyclic amines and hydroxyalkylamine. As the terminal fragment we incorporated a phthalimide or a saccharine moiety, as well as various amines selected in virtual screening. All compounds were synthesized and subsequently evaluated for biological activity in an *in vitro* assay. Results confirmed their variable activity towards the presented biological targets. Based on these results, we performed structure-activity relationship analyses and singled out promising multifunctional ligands for further studies.

Our work resulted in identification of compound **98** as a lead structure, owing to its potency and broad, well-balanced biological activity profile. Compound **98** selectively inhibits butyrylcholinesterase activity (*eq*BuChE $IC_{50} = 2.92 \mu M$, *h*BuChE $IC_{50} = 5.74 \mu M$) in preference to acetylcholinesterase. Its activity profile also involves inhibition of disease-modifying targets and mechanisms: β -secretase ($IC_{50} = 41.60 \mu M$), aggregation of β -amyloid ($IC_{50} = 3.09 \mu M$) and aggregation of the tau protein (53.8% at $10 \mu M$). Moreover, preliminary *in vitro* data indicates that compound **98** is capable of crossing the blood-brain barrier.