

Tytuł rozprawy doktorskiej:

Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives and their evaluation as potential CB1 receptor ligands

Autor: mgr Przemysław Szafrąński

Promotor: prof. dr hab. Marek Cegła

Miejsce wykonania: Katedra i Zakład Chemii Organicznej

Właściwości psychoaktywne i potencjał leczniczy *Cannabis sativa* były znane ludzkości od czasów starożytnych, ale dopiero badania z przełomu XX i XXI wieku pozwoliły odkryć i zrozumieć system endokannabinoidowy odpowiedzialny za te właściwości. Współczesna wiedza czyni ten system interesującym przedmiotem badań ze względu na liczbę jego fizjologicznych funkcji, a także potencjalnych zastosowań terapeutycznych.

Celem niniejszej pracy była synteza biblioteki potencjalnych ligandów receptora kanabinoidowego i oceny ich aktywności biologicznej oraz innych właściwości fizykochemicznych istotnych z punktu widzenia nauk farmaceutycznych. Biblioteka syntezowanych związków była dobrana tak, aby zbadać stosowalność modelu farmakoforowego dla kanabinoidów nie-klasycznych w nowej klasie związków: bicyklicznych 1,2,3-triazoli. Wybór 1,2,3-triazolu jako nowego rdzenia został podyktowany zastosowaniem katalizowanej miedzią(I) cykloaddycji azydków i alkinów jako kluczowego etapu syntezy, w celu maksymalnego wykorzystania koncepcji "chemii klik", przedstawionej przez KB Sharplessa w 2001 roku.

Część literaturowa pracy zawiera opis systemu endokannabinoidowego (ECS), szczegółowe omówienie ligandów receptorów kanabinoidowych i wprowadzenie do koncepcji "chemii klik", wraz z opisem katalizowanej miedzią(I) cykloaddycji azydków i alkinów. Część badawcza obejmowała projektowanie związków, prace syntetyczne, określenie powinowactwa do receptorów CB1 dla związków finalnych, a także badania stabilności chemicznej i mikrobiologiczne badania metabolizmu dla wybranego związku modelowego.

Przeprowadzone badania pozwoliły zsyntetyzować szereg nowych pochodnych 1,2,3-triazolu i zbadać je pod względem struktury, powinowactwa receptora CB1, trwałości chemicznej, lipofilowości i metabolizmu. Badania te wskazały związek JCC2-65 jako mikromolowego antagonistę receptorów CB1 i dostarczyły wielu istotnych wskazówek dotyczących zależności struktura-aktywność w obrębie tej klasy związków. JCC1-45 jako modelowy związek zawierający najważniejsze grupy funkcyjne charakterystyczne dla badanej biblioteki okazał się być chemicznie trwały w różnych warunkach, lecz również był on bardzo łatwo metabolizowany przez mikroorganizmy *Cunninghamella*, które posiadają układ cytochromu P450 podobny do obecnego u ssaków. Badania syntetyczne pozwoliły także odkryć związek AMTC jako rozpuszczalny w wodzie ligand chelatowy zwiększający wydajność katalizowanej miedzią(I) cykloaddycji azydków i alkinów oraz opracować wydajne i niezawodne procedury syntetyczne wykorzystujące AMTC.