

Tytuł pracy: "Arylsulfonamide derivatives of (aryloxy)ethyl alicyclic amines as selective and potent 5-HT₇ receptor antagonists with psychotropic properties" (Arylosulfonamidowe pochodne (aryloksy)etyloamin alicyklicznych jako selektywni i silni antagoniści receptorów 5-HT₇ o właściwościach psychotropowych)

Autor: Vittorio Canale

Promotor: dr hab. Paweł Zajdel

Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia do roku 2020 depresja stanie się najczęstszą przyczyną wielu poważnych zaburzeń oraz czynnikiem wywołującym przedwczesną śmierć. Pomimo postępu w farmakoterapii, obecnie stosowane leki przeciwdepresyjne wykazują jedynie częściową skuteczność. Rezultaty badań przedklinicznych i klinicznych ostatnich lat wskazują że blokada receptorów serotoninowych typu 7 (5-HT₇) może wykazać korzyści w porównaniu do dostępnych leków przeciwdepresyjnych i okazać się skutecznym podejściem w terapii depresji oraz zaburzeń jej towarzyszących, takich jak lęk i deficyty poznawcze.

Kontynuując badania nad poszukiwaniem ligandów receptora 5-HT₇, w Katedrze Chemii Farmaceutycznej UJCM, zaproponowano koncepcję fleksyjnych biomimetyków długołańcuchowych arylopipezazyn (LCAPs). Rezultaty badań pozwoliły na opracowanie nowych selektywnych antagonistów receptora 5-HT₇ w grupie arylosulfonamidowych pochodnych (aryloksy)etyloamin alicyklicznych oraz wyłonienie związku PZ-766 jako struktury wiodącej, wykazującej aktywność przeciwdepresyjną oraz prokognitywną w modelach zwierzęcych. Obiecujące wyniki skłoniły do zaprojektowania oraz syntezy biblioteki 80 nowych połączeń arylosulfonamidowych, amidowych i mocznikowych pochodnych (aryloksy)etyloamin alicyklicznych. Modyfikacje strukturalne w zaplanowanej grupie połączeń obejmowały zróżnicowanie fragmentu sulfonamidowego (podstawniki alkilowe/arylowe oraz *N*-alkilowe), wprowadzenie różnych ugrupowań w pozycji *orto* fragmentu aryloksylogowego (podstawniki małe lub rozbudowane sterycznie oraz fragmenty hydrofilowe), zastąpienie fragmentu sulfonamidowego ugrupowaniem amidowym lub mocznikowym oraz zróżnicowanie rdzenia aminowego cząsteczki (azetydyna, 8-azabicyklo[3.2.1]oktan i 2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan). W celu dalszego potwierdzenia hipotezy biomimetyków LCAP, zaprojektowano oraz zsyntetyzowano serię arylosulfonamidowych pochodnych długołańcuchowych arylopipezazyn, jako bezpośrednich analogów arylosulfonamidowych pochodnych (aryloksy)etylopipezazyn.

Rezultaty badań pozwoliły na identyfikację wielu silnych antagonistów receptora 5-HT₇, selektywnych względem innych receptorów monoaminergicznych (serotoninowych 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, dopaminowych D₂, adrenergicznych α_1 i β_1 , histaminowych H₁ i muskarynowych M₁) i transportera serotoniny (SerT). Wybrane połączenia wykazały zwiększoną stabilność metaboliczną w porównaniu ze związkami PZ-766. Najbardziej obiecujące związki **15** (3-fluoro-N-(1-{2-[(propan-2-ylo)fenoksy]etylo}-piperydyn-4-ylo)-benzenosulfonamid), **79** (3-fluoro-N-{1-[2-(2-cyclopentylfenoksy)etylo]-piperydyn-4-ylo}-benzenosulfonamid) i **83** (3-fluoro-N-(1-{2-[(propan-2-ylo)fenoksy]etylo}-8-zabicyklo[3.2.1]oktan-3-ylo)-benzenosulfonamid) wykazały właściwości przeciwdepresyjne w teście wymuszonego pływania (MED = 0.625–2.5 mg/kg, *i.p.*) oraz w teście zawieszenia za ogon (MED = 2.5 mg/kg, *i.p.*) oraz właściwości przeciwlękowe w teście czterech płytek (MED = 0.625–1.25 mg/kg, *i.p.*) u myszy. Ponadto, wyselekcjonowane pochodne wykazały właściwości prokognitywne w teście rozpoznania nowego obiektu (MED = 1 mg/kg, *i.p.*) u szczurów.

Otrzymane rezultaty skłaniają do podjęcia dalszych badań potwierdzających potencjał terapeutyczny przedstawionej grupy połączeń w leczeniu zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego.