

Projekt nr: N42/DBS/000335

pt. "Bioizostery pierścienia benzenu w poszukiwaniu selektywnych antagonistów jonotropowych receptorów kwasu glutaminowego"

Cel projektu

Ugrupowanie benzenowe jest jednym najbardziej rozpowszechnionych ugrupowań cyklicznych w strukturach leków i kandydatów na lek, w znacznym stopniu wpływa jednak na niepożądane właściwości fizykochemiczne związków, takie jak wysoka lipofilowość czy niska rozpuszczalność, mające duże znaczenie dla parametrów ADME. Z tego względu w procesie poszukiwania leku jedną z popularnych strategii na etapie optymalizacji struktury wiodącej jest zastąpienie pierścienia benzenu w strukturze aktywnego związku bioizosterami, co poprzez zmianę parametrów fizykochemicznych może prowadzić do zwiększonej aktywności, rozpuszczalności i stabilności metabolicznej przy jednoczesnym zmniejszeniu lipofilowości, wiązania z białkami osocza, hamowania cytochromów P450 i kanału hERG. Do najchętniej stosowanych bioizosterów fenylu zaliczyć można układy heteroaromatyczne (np. pirydyna) oraz jedno lub dwupierścieniowe układy alifatyczne lub heteroalifatyczne (np. układy skondensowane lub spirozwiązki). W ramach projektów prowadzonych w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych opracowano i opublikowano między innymi kilka obiecujących związków hamujących aktywność jonotropowych receptorów kwasu glutaminowego AMPA i KA. Związki te, oparte na strukturze fenyloalaniny lub chinoksalino-2,3-dionu, mają charakter kompetycyjnych antagonistów o wysokim nanomolowym powinowactwie do wybranych receptorów i jako takie cechują się wysokim potencjałem jako struktury wiodące w projektowaniu potencjalnych leków o działaniu przeciwdrgawkowym lub przeciwbólowym. Ze względu jednak na ich niekorzystne właściwości fizykochemiczne, rozszerzone badania *ex vivo* oraz *in vivo* są znacznie utrudnione. Celem obecnego projektu jest zaprojektowanie oraz synteza chemiczna kilku związków z grupy chinoksalinodionów, o strukturze zmodyfikowanej w stosunku do opublikowanych związków aktywnych poprzez zamianę istniejącego pierścienia fenylu na inne ugrupowania potencjalnie bioizosteryczne. Przeprowadzone modyfikacje będą miały na celu poprawę parametrów fizykochemicznych i utrzymanie właściwości biologicznych antagonistów receptorów AMPA i/lub KA.