

Tytuł pracy doktorskiej: *Synteza pochodnych 4-arylopirydo[1,2-c]pirymidyny, związków o podwójnej wiązalności do receptora 5-HT<sub>1A</sub> oraz transportera serotoniny 5-HTT*

Autor pracy: mgr farm. Grzegorz Ślifirski

Promotor: prof. dr hab. n. farm. Jadwiga Turło

Promotor pomocniczy: dr n. farm. Marek Król

#### STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Celem niniejszej pracy doktorskiej była synteza nowych związków o potencjalnej aktywności przeciwdepresyjnej w grupie 2H-pirydo[1,2-c]pirymidyny oraz tetrahydropirydo[1,2-c]pirymidyny, związanych z resztami 3-(piperydyn-3-ylo)-1H-indolu. Mechanizm badanej aktywności biologicznej nowych pochodnych bazuje na podwójnej wiązalności do receptorów 5-HT<sub>1A</sub> oraz transportera serotoniny (5-HTT).

Celowa modulacja farmakologiczna przekąźnictwa serotonergicznego w mózgu jest wciąż jedną z wiodących strategii poszukiwania nowych antydepresantów. Wyniki przeglądu najnowszego piśmiennictwa dowodzą, iż układ serotonergiczny daje duże możliwości opracowywania nowych terapii przeciwdepresyjnych, opartych na połączeniu inhibicji 5-HTT z innymi mechanizmami aktywności farmakologicznej. Staranny dobór celów molekularnych, a co za tym idzie, właściwe wykorzystanie szlaków przekąźnictwa serotonergicznego, wydaje się być w najbliższej przyszłości jedną z najskuteczniejszych strategii augmentacji działania leków poprawiających transmisję w ośrodkowych synapsach 5-HT. Do mechanizmów wywołujących potencjalną aktywność przeciwdepresyjną można zaliczyć selektywną/stronniczą aktywację lub blokadę odpowiednich receptorów (np. stymulację postsynaptycznych receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, postsynaptycznych 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> i 5-HT<sub>4</sub> lub blokadę presynaptycznych 5-HT<sub>1A</sub>, presynaptycznych 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>3</sub> i 5-HT<sub>7</sub>). Modulacja tych receptorów może powodować oddziaływanie również na inne układy neurotransmisji. Lepsze zrozumienie funkcji i sygnalizacji receptorów wpływających na procesy neurogenezy zdaje się być kolejnym elementem, który powinien pomóc w opracowaniu nowych i lepiej ukierunkowanych leków. W części teoretycznej rozprawy zawarto analizę najnowszej literatury, traktującej o koncepcjach badań nad nowymi lekami przeciwdepresyjnymi w kontekście modulacji różnych podtypów receptorów 5-HT.

Badania nad poszukiwaniem ligandów o podwójnej wiązalności do receptora 5-HT<sub>1A</sub> i białka 5-HTT wśród nowych pochodnych pirydo[1,2-c]pirymidyny prowadzone są w Katedrze Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od dekady. Analiza przebiegu i wyników wspomnianych prac stanowiła istotną składową, która przyczyniła się do zaprojektowania badań części doświadczalnej niniejszej pracy doktorskiej. Ugrupowanie pirydo[1,2-c]pirymidynowe jest obecne w wielu produktach syntezy organicznej, w tym substancjach posiadających określoną aktywność biologiczną. Ponadto, pirydo[1,2-c]pirymidyny są atrakcyjnymi substratami ze względu na obecność w układzie grup funkcyjnych zdolnych do reakcji w różnych mechanizmach. Do reakcji tych zaliczyć można alkilowanie, arylowanie, otwarcie pierścienia, czy rearanżację pierścienia. Użytek znajduje również często reaktywność podstawników przyłączonych do atomów węgla pierścienia.

W części eksperymentalnej zsyntetyzowano 54 finalne pochodne pirydo[1,2-c]pirymidyny: 27 związków w szeregu 2H-pirydo[1,2-c]pirymidyny oraz 27 związków w szeregu 5,6,7,8-tetrahydropirydo[1,2-c]pirymidyny. Związki wyizolowano i oczyszczono przy zastosowaniu metod chromatografii kolumnowej grawitacyjnej i *flash*. Czystość związków potwierdzono przy zastosowaniu metod chromatografii HPLC. Analizy fizykochemiczne przy zastosowaniu: badań spektroskopowych (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR oraz widm korelacyjnych); badań krystalograficznych uzyskanych monokryształów (XRD) oraz badań spektrometrycznych (HRMS) pozwoliły na potwierdzenie struktur nowych związków.

Pełna analiza SAR po zestawieniu wyników badań biologicznych *in vitro* oraz *in vivo* pozwoliła stwierdzić, że wybrane nowo otrzymane związki wykazują wysoką wiązalność do obu celów molekularnych. Związki o niepodstawionym pierścieniu indolowym w części farmakoforowej posiadają z reguły silniejsze powinowactwo, zarówno do receptora 5-HT<sub>1A</sub>, jak i białka 5-HTT, niż ich podstawione analogi. Wyższą wiązalnością charakteryzowały się też związki o niepodstawionym, bądź -para podstawionym pierścieniu benzenowym reszty pirydo[1,2-*c*]pirymidyny w części terminalnej. Tę tendencję uzasadnić można większą elastycznością struktury. Na wiązalności do obu celów molekularnych w istotny sposób może wpływać także stopień nasycenia ugrupowania pirydo[1,2-*c*]pirymidyny w części terminalnej, czyli kolejna cecha warunkująca elastyczność części terminalnej. 5,6,7,8-tetrahydro-nasycone pochodne charakteryzują się wyraźnie wyższymi wiązalnościami do 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HTT w porównaniu z ich 2H-nienasyconymi prekursorami. Badania *in vitro* w poszerzonym profilu receptorowym (D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> oraz 5-HT<sub>7</sub>) wykazały selektywność zsyntetyzowanych związków finalnych wobec receptora 5-HT<sub>1A</sub> i białka 5-HTT. Badania *in vivo* wykonane dla wybranych na podstawie wcześniejszych badań cząsteczek, wykazały ich aktywność biologiczną względem presynaptycznych receptorów 5-HT<sub>1A</sub>.

Wyniki badań niniejszej pracy doktorskiej zostały opisane w cyklu trzech publikacji. Uzyskane dane mogą pozwolić na dalszą optymalizację struktury wiodącej z grupy pochodnych pirydo[1,2-*c*]pirymidyny celem uzyskania związku o potencjalnej aktywności przeciwdepresyjnej.