

Streszczenie rozprawy doktorskiej

„Synteza, właściwości oraz analiza konformacyjna nowych *N*-heksyloarylopiiperazyn jako ligandów receptorów aminergiczych”

mgr inż. Przemysław Zaręba

Choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stanowią obecnie istotny problem zdrowia publicznego na całym świecie. Liczne badania naukowe oraz praktyka medyczna wskazują na szerokie zastosowanie ligandów receptorów serotoninowych i dopaminowych w ich leczeniu. Wysiłki wielu grup badawczych z całego świata skupiają się na poszukiwaniu związków bioaktywnych, wykazujących wysokie powinowactwo względem wymienionych wcześniej celów biologicznych. Niestety otrzymanie dużych bibliotek ligandów niejednokrotnie wiąże się ze sporym obciążeniem środowiska naturalnego, spowodowanym uciążliwością syntezy. **Celem niniejszej pracy było opracowanie szybkiej i ekologicznej metody otrzymywania *N*-heksyloarylopiiperazyn, jako ligandów receptorów aminergiczych grup D₂R, 5-HT_{1A}R, 5-HT_{2A}R, 5-HT₆R oraz 5-HT₇R, istotnych w leczeniu chorób OUN, w szczególności depresji oraz schizofrenii.** Zastosowane podejście miało polegać na przeprowadzeniu ciągu reakcji alkilowania w polu promieniowania mikrofalowego. Zaplanowano dobór odpowiednich warunków syntezy. Opracowana metoda została przetestowana poprzez otrzymanie dużej grupy pochodnych *N*-heksyloarylopiiperazyn, o stosunkowo zróżnicowanej budowie, z modyfikacjami strukturalnymi przeprowadzonymi w obszarach grupy terminalnej, łącznika węglowego, zasadowego atomu azotu oraz grupy arylowej, przyłączonej do piperazyny. Wybór kierunku modyfikacji poprzedzony był wirtualnym badaniem przesiewowym.

Wybrana metoda syntezy zakłada prowadzenie reakcji przy zastosowaniu K₂CO₃ jako środowiska reakcji, TBAB jako katalizatora przeniesienia międzyfazowego (PTC) oraz niewielkich ilości dimetyloformamidu (DMF) lub acetonitrylu (MeCN) w roli rozpuszczalnika. Co ważne, sposób ten pozwala również na syntezę w warunkach bezrozpuszczalnikowych lub w tzw. wariacie jednoetapowym *one-pot*, bez wydzielania produktu pośredniego, a także na użycie wody jako medium reakcyjnego. Zastosowanie promieniowania mikrofalowego o mocy 100 W umożliwiło otrzymanie szerokiego spektrum produktów w czasie 10-60 s w pierwszym etapie (W = 40-90%) oraz 30-60 s (W = 10-80%) w drugim etapie. W ramach prowadzonych badań otrzymano 74 związki z grupy *N*-heksyloarylopiiperazyn oraz dodatkowo 4 pochodne z głębszymi modyfikacjami chemotypu *N*-heksyloarylopiiperazyny, w tym 3 posiadające usztywniony łącznik węglowy, wynikający z wprowadzenia pierścienia alifatycznego lub aromatycznego do struktury oraz 1 wykazujący obniżoną zasadowość, w związku z wbudowaniem grupy karbamoilowej. W przetestowanym zestawie 41 związków wykazywało wysokie powinowactwo do wybranych receptorów serotoninowych lub dopaminowych ($K_i < 50$ nM), w tym aż 36 ukierunkowane było na 5-HT_{1A}R. Szczególnie interesujące właściwości wykazywali silni antagoniści 5-HT_{1A}R (**5.D5.d**, $K_b = 3,6$ nM), (**5.D5.e**, $K_b = 2,0$ nM) oraz niskozasadowy ligand (**5.D5.n**), który pomimo braku zasadowego atomu azotu, zdolnego do tworzenia mostka solnego z D3.32 nie stracił powinowactwa do 5-HT_{1A}R ($K_i = 35$ nM). Analiza ADMET *in vitro* dla **5.D5.n** wykazała wysoką podatność metaboliczną, jednakże właściwość ta nie wyklucza zastosowania związku jako sondy molekularnej. Ligand wykazuje zdolność do penetracji membrany oraz nie jest toksyczny dla wątroby w niewielkich dawkach. Część obserwowanych efektów typu struktura-aktywność wyjaśniono, stosując metody modelowania molekularnego, w tym, dokowanie molekularne, metody hybrydowe (QM/MM), analizę oddziaływania par FMO, dynamikę molekularną, a także analizę właściwości, związanych z rozkładem gęstości elektronowej.