

Adam Hogendorf

„Aromatic Basic Groups in the Design and Synthesis of Serotonin Receptor Ligands”

Streszczenie

Odkrywanie nowych leków to wieloetapowy proces, rozpoczynający się wraz z identyfikacją, związanego z etiologią danej choroby celu biologicznego, którego oddziaływania z cząsteczką egzogenego związku chemicznego będą wpływać na pojawienie się efektu terapeutycznego. Etapy badań realizowanych przez chemików polegają na odkryciu związków oddziałujących z celem biologicznym, przeprowadzenie optymalizacji ich struktury i znalezienie tzw. związku wiodącego. Kolejne badania mają doprowadzić do otrzymania związków, spełniających bardzo restrykcyjne wymagania, warunkujące ich dopuszczenie do badań klinicznych m.in: wysoką aktywność, niską toksyczność, odpowiednie parametry farmakokinetyczne, rozpuszczalność i stabilność metaboliczną.

Kluczową rolę w opisanym procesie pełnią związki narzędziowe, czyli cząsteczki wiążące się selektywnie z celami biologicznymi, zdolne do wywołania odpowiedniej reakcji biologicznej i wykazujące określony profil właściwości fizykochemicznych.

Począwszy od odkrycia chloropromazyny, w latach pięćdziesiątych XX wieku, jako główny punkt uchwytu leków psychotropowych zaczęto uznawać receptory aminergiczne, których endogennymi ligandami są małowcząsteczkowe aminy biogenne: serotonina, dopamina, adrenalina, noradrenalina, histamina, acetylocholina oraz tzw. aminy śladowe, a także inne białka związane z syntezą, degradacją i transportem wymienionych neuroprzekaźników. W grupie tej, szczególnie duże znaczenie mają receptory należące do klasy A GPCR (czyli receptorów sprzężonych z białkiem G), stanowiące cele terapeutyczne dla ok 25% obecnych leków.

Tworzenie kompleksu ligand-receptor GPCR przez biogenne aminy opiera się na powstawaniu kotwiczącego oddziaływania, pomiędzy zasadowym fragmentem cząsteczki związku, a resztą kwasu asparaginowego Asp3.32. Odkrycie tego mechanizmu doprowadziło do przyjęcia paradygmatu stanowiącego, że ligand receptorów aminergicznych musi być cząsteczką zasadową. Z tego powodu wszystkie znane, egzogenne ligandy receptorów aminergicznych były projektowane wokół

fragmentu aminowego. Pierwsze przykłady odejścia od tej reguły pojawiły się pod koniec lat 90-tych, gdy dla kilku typów receptorów histaminowych i serotoninowych, opublikowano struktury niskozasadowych ligandów. Mimo, iż odkrycie to już 20 lat temu powinno otworzyć nową przestrzeń chemiczną dla projektowania cząsteczek działających na receptory aminergiczne, do dziś wśród pojawiających się w literaturze przedmiotu leków działających na receptory aminergiczne, nie można znaleźć tego typu połączeń.

W przedstawionej pracy doktorskiej zweryfikowałem hipotezę zakładającą, że układy heterocykliczne o zróżnicowanej zasadowości stanowią substytut używanych dotychczas alifatycznych grup aminowych i układów alicyklicznych z wbudowaną grupą aminową, w ligandach wykazujących wysokie powinowactwo do receptorów serotoninowych.

Związki zaprojektowane zgodnie z powyższym założeniem wykazują znaczną przewagę w porównaniu do ligandów klasycznych pod względem parametrów fizyko-chemicznych oraz ujawnianych własności farmakodynamicznych i farmakokinetycznych istotnych dla działania leku. Miedzy innymi cechują je: niezwykle wysoka selektywność oddziaływania z receptorami (prawdopodobnie ze względu na odmienny mechanizm działania), wysoka rozpuszczalność w wodzie oraz bardzo dobre parametry przenikania bariery krew-mózg związana z dominacją formy niesprotonowanej w warunkach fizjologicznych.

Do zaprojektowania i syntezy antagonistów receptora 5-HT₆ oraz agonistów receptora 5-HT₇ użyłem odpowiednio fragmentów 2-aminoimidazolu oraz 1-alkiloimidazolu. Powstałe związki z obu grup przeszły bardzo skrupulatną charakterystykę farmakologiczną, mającą na celu wykazać potencjał tego typu grup do otrzymania nowych sond molekularnych lub leków działających na układ aminergiczny. Związki wiodące z obu grup wykazały bardzo korzystne z punktu widzenia farmakologii właściwości. Charakterystyka pierwszej serii pochodnych 1-alkiloimidazolu wraz z opisem badań związku wiodącego AGH-107 została opublikowana w 2017 roku w czasopiśmie Scientific Reports, a synteza i charakterystyka związków AGH-282 i AH-494 zostały opublikowane w 2018 roku w Medicinal Chemistry Communications. W trakcie badań wykazano bardzo prawdopodobne tworzenie wiązania halogenowego między najbardziej aktywnymi związkami z serii a resztą seryny 5.42. Kolejnym krokiem była synteza fluorowanych pochodnych najbardziej aktywnych związków, co miało w założeniu zwiększyć anizotropię ładunku na atomie halogenu i w konsekwencji zwiększyć powinowactwo receptorowe lub/i aktywność. Wśród pochodnych fluorowanych otrzymano związek AGH-194, będący najsilniejszym niskozasadowym agonistą receptora 5-HT₇, który okazał się najbardziej selektywnym

a zarazem posiadającym najkorzystniejsze właściwości fizykochemiczne i biologiczne związkami narzędziowymi. Związek wykazuje wysoką aktywność w eksperymentach *in vitro* oraz bardzo silne działanie w niskich dawkach w testach behawioralnych.

Zaproponowano metody które mogą posłużyć do otrzymania agonistów receptora 5-HT₇ znakowanych izotopami ¹¹C oraz ¹⁸F które mogłyby służyć jako radioligandy do obrazowania PET. Prace są kontynuowane i potencjalnie mogą zakończyć się otrzymaniem pierwszego skutecznego radioliganda receptora 5-HT₇ do zastosowań w badaniach *in vivo*.

Dzięki wnioskowi wyciągniętemu z badań krystalograficznych oraz dokowania do modeli homologicznych receptorów 5-HT₆ i 5-HT₇ udało się zaproponować mechanizm tworzenia kompleksu ligand-receptor dla ligandów z obu grup. Zaproponowane hipotezy są obecnie dalej badane przy użyciu m.in. mutagenyzy.

Należy się spodziewać się, że dzięki zastosowaniu zaproponowanej w niniejszej pracy strategii, możliwe będzie odkrycie wielu innych grup ligandów działających na różne podtypy receptorów aminergicznym, które oprócz funkcji selektywnych związków narzędziowych powinny wykazywać bardzo korzystne właściwości farmakologiczne podnoszące ich potencjał terapeutyczny.