

Poszukiwanie nowych, uroselektywnych α_1 -adrenolityków w grupie arylosulfonamidowych pochodnych aryloksyalkiloamin

STRESZCZENIE

Celem pracy było oznaczenie aktywności w stosunku do receptorów $\alpha_{1A/B/D}$ -adrenergicznych 43 związków będących arylosulfonamidowymi pochodnymi (aryloksy)alkiloamin i porównanie do substancji referencyjnych oraz wyselekcjonowanie spośród nich struktur uroselektywnych, działających miejscowo w obrębie układu moczowo-płciowego, o dodatkowych właściwościach cholinolitycznych, które nie wpływałyby istotnie na ciśnienie tętnicze krwi.

Badania nowych struktur przeprowadzono w dwóch fazach. W pierwszej kolejności wykonano przesiewowe badania farmakologiczne obejmujące określenie powinowactwa do receptorów α_1 - oraz α_2 - adrenergicznych oraz aktywność wewnętrzną i wybiórczość do podtypów A i B receptora α_1 – adrenergicznego *in vitro*. Badania screeningowe pozwoliły na wyselekcjonowanie do dalszych eksperymentów czterech struktur o najwyższym powinowactwie i preferencyjności względem receptorów α_{1A} -adrenergicznych.

W poszerzonych badaniach farmakologicznych dokonano oznaczenia aktywności wewnętrznej i wybiórczość do podtypu D receptora α_1 – adrenergicznego *in vitro* oraz aktywności antagonistycznej względem podtypów A, B i D receptorów α_1 -adrenergicznych w badaniach biofunkcyjnych *ex vivo*. Kolejno dokonano oceny aktywności hipotensyjnej po jednorazowym dożylnym oraz po przewlekłym podawaniu dootrzewnowym związków u normotensyjnych szczurów. Następnie określono wpływ tych samych substancji na presyjne działanie metoksaminy w celu potwierdzenia ich aktywności α_1 - adrenolitycznej. Ponadto zbadano, czy związki te w zmieniają osoczowy profil węglowodanowo-lipidowy. Dodatkowo zbadano wpływ owych struktur na prawidłowy elektrogardiogram szczura i określono aktywność cholinolityczną.

Przeprowadzone w ramach niniejszej pracy badania w grupie arylosulfonamidowych pochodnych (aryloksy)alkiloamin pozwoliły na wyłonienie struktur o istotnej aktywności α_1 -adrenolitycznej, równocześnie pozbawionych efektów krażeniowych i korzystnym wpływie na parametry lipidowo-węglowodanowe krwi. Trzy spośród czterech wyselekcjonowanych związków nie wykazały wyższej od związku odniesienia - tamsulozyny preferencji wiązania receptorów $\alpha_{1A/D}$ -adrenergicznych, a także aktywności cholinolitycznej. Brak owej wybiórczości sprawia, że badane struktury pomimo niewątpliwie korzystnych właściwości, takich jak znikoma aktywność hipotensyjna czy też pozytywny efekt metaboliczny, tracą na znaczeniu w kontekście wysokiej efektywności i bezpieczeństwa terapii LUTS/BPH, ponieważ nie wykazują pożądanej uroselektywności. Jedynie związek o wyższej preferencyjności wobec

receptorów $\alpha_{1A/D}$ - adrenergicznych, oznaczony jako **PZ-962**, może posiadać korzystne właściwości w kontekście łagodzenia LUTS/BPH.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the activity of 43 arylsulfonamide derivatives of (aryloxy)alkylamines toward α_{1A} / B / D-adrenoceptors subtypes compared to reference substances and to select uroselective structures acting locally in the urogenital system with additional cholinolytic properties, which do not significantly affect blood pressure.

The study of new structures was carried out in two phases. First, *in vitro* pharmacological screening including the determination of α_1 - and α_2 -adrenoceptor affinities and intrinsic activity and selectivity for A and B α_1 -adrenoceptor subtypes were performed. Four structures with the highest affinity and preference for α_{1A} adrenergic receptors were then selected for further experiments.

In extended pharmacologic studies intrinsic activity and selectivity for D α_1 -adrenoceptor subtypes *in vitro* and the antagonist activity for the subtypes A, B and D of α_1 -adrenoceptors in biofunctional studies were determined. Subsequently the hypotensive activity of selected compounds was measured after single intravenous and after chronic intraperitoneal administration in rats. Nextly the effect of the same substances on the pressore response elicited by methoxamine was determined to confirm their α_1 -adrenolytic activity. Then it was investigated whether those four compounds altered the plasma carbohydrate-lipid profile. In addition, the influence of four selected compounds on the normal rat ECG and the cholinergic activity were determined.

The above-mentioned experiments among the arylsulfonamide derivatives of (aryloxy) alkylamines allowed to identify structures with significant α_1 -adrenolytic activity, demonstrating no relevant effects on cardio-vascular system and possessing beneficial influence on blood lipid-carbohydrate parameters. Unfortunately, three of four selected compounds did not show higher preference to $\alpha_{1A/D}$ -adrenoceptor subtypes comparing to tamsulosin as well as cholinolytic activity. The lack of selectivity toward those adrenoceptor subtypes means that the new structures, despite their undoubtedly beneficial properties, such as low antihypertensive activity or a positive metabolic effect, lose their importance in the context of high efficiency and safety of LUTS / BPH therapy, as they are not uroselective agents. Only a compound with a higher preference for $\alpha_{1A/D}$ -adrenergic receptors, designated as PZ-962, may have beneficial properties in the context of LUTS / BPH alleviation.