

Michał Abram

**Wydział Farmaceutyczny,
Katedra Chemii Farmaceutycznej,
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum**

Nowe związki hybrydowe pochodne pirolidynonu i pirolidynodionu o aktywności przeciwdrgawkowej i przeciwbólowej

Streszczenie

Padaczka zaliczana jest do najczęstszych zaburzeń neurologicznych, dotyka ona ok. 1-2% populacji. Jest schorzeniem o niezwykle skomplikowanym patomechanizmie i wieloczynnikowym charakterze. Podstawą leczenia większości pacjentów epileptycznych jest farmakoterapia. Pomimo wprowadzenia szeregu nowych leków przeciwpadaczkowych w ostatnich 20 latach, około jedna trzecia pacjentów z padaczką nie reaguje na wdrożone postępowanie lecznicze i cierpi na tzw. padaczkę lekooporną (ang. *drug-resistant epilepsy*, DRE). Dlatego istnieje nieustannie zapotrzebowanie na nowe substancje o szerokim spektrum działania i lepszym profilu bezpieczeństwa, które byłyby również skuteczne w leczeniu napadów lekoopornych.

Mając na uwadze właściwości przeciwdrgawkowe związków hybrydowych zidentyfikowanych we wcześniejszych badaniach, w celu uzyskania analogów o korzystniejszych właściwościach farmakologicznych lub/i toksykologicznych, w prezentowanej pracy otrzymano serię nowych pochodnych pirolidyno-2,5-dionu i pirolidyn-2-onu posiadających dodatkowy pierścień aromatyczny inkorporowany do struktury jako fragment fenyloglicyny lub fenyloalaniny. Ponadto, mając na uwadze fakt, iż chiralność jest niezwykle istotną właściwością cząsteczki, która może wpływać na aktywność lub toksyczność, dla związków o najsilniejszym działaniu przeciwdrgawkowym opracowano drogę syntezy oraz uzyskano ich poszczególne enancjomery. Dalszy proces optymalizacji cząsteczek polegał na otrzymaniu rozpuszczalnych w wodzie soli i analogu z pierścieniem pirolidyn-2-onu zamiast sukcyimidu. Związki opisane w niniejszej rozprawie zostały zaprojektowane przez zastosowanie hybrydyzacji molekularnej, tj. integrację na wspólnym rdzeniu fragmentów

chemicznych trzech zróżnicowanych pod względem chemicznym i farmakologicznym leków przeciwpadaczkowych, takich jak etosuksymid, lewetyracetam i lakoamid, a także związku BCTC będącego eksperymentalnym lekiem przeciwbólowym, którego mechanizm działania polega na selektywnym blokowaniu receptorów waniloidowych typu 1 (TRPV1).

W niniejszej pracy otrzymano 61 oryginalnych związków chemicznych, wśród których aż 12 charakteryzowało się szerokim spektrum aktywności w zwierzęcych modelach drgawek padaczkowych, tj. teście maksymalnego elektroszoku (MES), drgawkach chemicznych wywołanych podskórnym podaniem pentetrazolu (*sc*PTZ) oraz modelu drgawek psychomotorycznych wywołanych prądem o niskiej częstotliwości (6 Hz), łącząc właściwości farmakologiczne wszystkich leków przeciwpadaczkowych tworzących strukturę hybrydową. Na podstawie uzyskanych wyników dokonano oceny zależności struktura-aktywność, co pozwoliło na zidentyfikowanie związku wiodącego – (**R**)-**69**. Substancja ta posiada wysoką aktywność we wspomnianych zwierzęcych modelach drgawkowych, tj. ED₅₀ (MES) = 36,0 mg/kg, ED₅₀ (6 Hz [32 mA]) = 39,2 mg/kg, ED₅₀ (*sc*PTZ) = 54,8 mg/kg. Ponadto substancja ta była skuteczna w modelu napadów lekoopornych 6 Hz (44 mA) - ED₅₀ = 117,0 mg/kg oraz charakteryzowała się wysokim profilem bezpieczeństwa w teście obracającego się pręta (*rotarod*) - TD₅₀ = 468,5 mg/kg. Należy podkreślić, iż związek (**R**)-**69** wykazał również silne działanie antynocycyptywne w bólu indukowanym kapsaicyną, w modelu bólu tonicznego indukowanego formaliną oraz w modelu bólu neuropatycznego indukowanego oksaliplatyną u myszy. Prawdopodobny mechanizm działania związku (**R**)-**69** jest złożony i może wynikać z hamowania prądów sodowych/wapniowych, jak również antagonizmu receptora/kanału TRPV1. Ponadto, związek (**R**)-**69** wykazał korzystne właściwości ADME-Tox w badaniach *in vitro*. Wyniki badań własnych stały się przedmiotem międzynarodowego zgłoszenia patentowego WIPO nr PCT/PL2020/050001 (złożonego 5 lutego 2020 r.).