Jakub Schabikowski

„Poszukiwanie nowych ligandów receptorów adenozynowych i inhibitorów MAO-B w grupie pochodnych ksantyn”

Streszczenie

Celem pracy było przeprowadzenie badań nad wielokierunkową aktywnością pochodnych ksantyn, w tym próba określenia, które elementy budowy decydują o aktywności wobec podtypów receptorów adenozynowych lub o działaniu hamującym enzym monoaminooksydazę B (MAO-B).

W rozprawie doktorskiej opracowano serię nowych biologicznie czynnych związków, które poprzez swój wielocelowy mechanizm działania tj. antagonizm wobec receptorów A_1 i A_{2A} adenozynowych oraz MAO-B mogą w przyszłości być alternatywą dla stosowanej obecnie terapii chorób neurodegeneracyjnych. Dodatkowo w trakcie 3-miesięcznego pobytu w Instytucie Farmaceutycznym Uniwersytetu Reńskiego w Bonn opracowano serię selektywnych antagonistów receptora A_{2B} adenozynowego.

Szereg modyfikacji prowadzących do otrzymania biblioteki nowych struktur obejmował zmiany w obrębie pozycji – N1, N3, N7 oraz C8 rdzenia ksantynowego. Wymienione modyfikacje spowodowane były chęcią określenia elementów budowy istotnych dla selektywności i aktywności wobec receptorów A_1 i A_{2A}, A_{2B} oraz enzymu MAO-B. Opracowano 165 nowych związków – 135 w seriach ligandów wielofunkcyjnych i 30 w grupie antagonistów receptora A_{2B} adenozynowego.

W grupie ligandów z wielokierunkową aktywnością, związek **JS16029** (A_{2A} AR K_i = 71,1 nM; MAO-B IC_{50} = 4,496 μM) charakteryzował się podwójnym A_{2A} AR/ MAO-B profilem biologicznym, natomiast najbardziej wyrównany poziom wiązania do receptorów A_1/ A_{2A} adenozynowych (A_{2A} AR K_i = 369 nM; A_1 AR K_i = 396 nM) prezentował związek **JS16003.** Z drugiej strony, związek **JS19215**, pomimo niskiego powinowactwa do receptorów adenozynowych, wykazywał bardzo wysoką aktywność wobec enzymu MAO-B (IC_{50} = 1 nM). Podsumowując, w wyniku swojej wielokierunkowej aktywności związki **JS16029**, **JS16003** oraz **JS19215** mogą być w przyszłości brane pod uwagę jako struktury wiodące do dalszych badań nad terapią w chorobach neurodegeneracyjnych. Dodatkowo analiza zależności struktura aktywność opracowanych ligandów jest źródłem informacji, ułatwiającym rozwój badań nad strukturami łączącymi aktywność A_1/ A_{2A} oraz MAO-B w celu otrzymania związków wielofunkcyjnych. Kolejnym efektem niniejszej pracy było wprowadzenie oraz optymalizacja metod syntezy wybranych struktur z użyciem mikrofal, dzięki czemu znacząco obniżono zużycie rozpuszczalników, skrócono czas reakcji lub podniesiono wydajność w porównaniu do opisanych w literaturze metod syntezy.

W grupie związków z ukierunkowaną aktywnością wobec receptora A_{2B} adenozynowego otrzymano struktury o bardzo wysokiej selektywności. Analiza zależności struktura aktywność zsyntetyzowanych związków pozwoliła na określenie kluczowych fragmentów odpowiedzialnych za ich aktywność oraz selektywność. Najaktywniejszym związkiem był **JH-15100** z powinowactwem A_{2B} AR K_i = 0,18 nM. Pokazał również ponad 1000-krotną selektywność w porównaniu do innych receptorów adenozynowych. Znaczącym

sukcesem w przypadku tych związków było opracowanie prostej, taniej oraz bardziej przyjaznej dla środowiska metody oczyszczania struktur finalnych. Wynikiem przeprowadzonych badań było otrzymanie związków, które mogą jako narzędzie farmakologiczne posłużyć do dalszych studiów nad receptorem A_{2B} adenozynowym.

Abstract

The aim of this thesis was to conduct studies on the multidirectional activity of xanthine derivatives, including an attempt to describe which structural elements determine the activity towards adenosine receptor subtypes or the monoamine oxidase B (MAO-B) enzyme inhibitory activity.

In the dissertation, a series of new biologically active compounds were developed, which through their multi-target mechanism of action (antagonism towards A_1 and A_{2A} adenosine receptors and MAO-B) may in the future be an alternative to the currently used therapy of neurodegenerative diseases. Additionally, a series of selective A_{2B} adenosine receptor antagonists were developed during a 3-month stay at the Pharmaceutical Institute of the Rhine University in Bonn.

A series of modifications leading to a library of new structures included changes within positions - N1, N3, N7 and C8 of the xanthine core. These modifications were caused by the desire to determine the structural elements important for selectivity and activity towards A_1, A_{2A}, A_{2B} receptors and MAO-B enzyme. 165 new compounds were developed - 135 in the series of multifunctional ligands and 30 in the group of A_{2B} adenosine receptor antagonists.

In the group of ligands with multi-directional activity, compound **JS16029** (A_{2A} AR K_i = 71.1 nM; MAO-B IC_{50} = 4.496 μM) exhibited a dual A_{2A} AR/ MAO-B biological profile, while the most aligned binding to A_1/ A_{2A} adenosine receptors (A_{2A} AR K_i = 369 nM; A_1 AR K_i = 396 nM) was presented by compound **JS16003**. On the other hand, compound **JS19215**, despite its low affinity for adenosine receptors, showed very high activity against MAO-B enzyme (IC_{50} = 1 nM). In conclusion, as a result of their multi-directional activity, compounds **JS16029**, **JS16003** and **JS19215** may be considered in the future as lead structures for further therapeutic studies in neurodegenerative diseases. In addition, the structure-activity relationship analysis of the developed ligands is a source of information, facilitating the development of research on structures combining A_1/ A_{2A} and MAO-B activities to obtain multifunctional compounds. Another result of the present work was the introduction and optimization of methods for the synthesis of selected structures using microwaves, whereby solvent consumption was significantly reduced, reaction time was shortened or yields were increased compared to synthesis methods described in the literature.

In the group of compounds with targeted activity towards the A_{2B} adenosine receptor, structures with very high selectivity were obtained. Structure activity relationship analysis of the synthesized compounds, allowed us to identify the key fragments responsible for their activity and selectivity. The most active compound was **JH-15100** with affinity (A_{2B} AR K_i = 0.18 nM). It also showed over 1000-fold selectivity compared to other adenosine receptors. A significant success with these compounds was the development of a simple, inexpensive, and more environmentally friendly method for purification of the final structures. The result of this study is the preparation of compounds that can serve as a pharmacological tool for further studies on the A_{2B} adenosine receptor.