Instytut Farmakologii
im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

RYVU THERAPEUTICS

ROZPRAWA DOKTORSKA

Marta Olszak-Płachta

Antagoniści receptora 5-HT$_6$ z grupy pochodnych pirydynylopiperazyny o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy

Promotor:
prof. dr hab. Andrzej J. Bojarski

Praca doktorska wykonana w:

Ryvu Therapeutics S.A.

Centrum Badawczo-Rozwojowe Innowacyjnych Leków

ul. Leona Henryka Sternbacha 2

30-394 Kraków

Kraków 2022

Streszczenie

Receptory 5-HT_6 zlokalizowane są głównie w ośrodkowym układzie nerwowym. W wyniku zablokowania receptorów 5-HT_6 podnosi się poziom acetylocholiny oraz kwasu glutaminowego - neurotransmiterów odpowiedzialnych za funkcje poznawcze, koncentrację i pamięć. Niniejsza praca obejmuje syntezę nowych pochodnych pirydynylopiperazyny o antagonistycznym działaniu na receptory 5-HT_6 zaprojektowanych w oparciu o cztery kluczowe elementy strukturalne: dodatnio naładowany atom, pierścień aromatyczny, grupę akceptorową wiązania wodorowego oraz ugrupowane hydrofobowe. Synteza związków opierała się na Reakcji Katritzkiego – formowaniu pierścienia pirydynowego w jednoetapowym procesie z zastosowaniem jako substratów ketonów α,β-nienasyconych, amin oraz 1*H*-benzotriazolo-1-acetonitrylu. Przeprowadzone badania pozwoliły na otrzymanie związku **98** (1-[4-(4-metoksyfenylo)-6-(oksan-4-ylometylo)pirydyn-2-ylo]-4-metylopiperazyny) wykazującego bardzo wysokie powinowactwo do receptora 5-HT_6. Związek charakteryzował się silnym działaniem antagonistycznym na receptor 5-HT_6 oraz dobrą selektywnością wobec receptorów D_2, H_1 i α_1. Dla pochodnej pirydynylopiperazyny **98** uzyskano bardzo dobre wyniki w zakresie przenikalności bariery krew-mózg oraz inhibicji enzymów cytochromu P450. Otrzymane rezultaty mogą stanowić obiecującą perspektywę w poszukiwaniu nowych leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy.

Abstract

5-HT_6 receptors are mainly located in the central nervous system. It has been shown that blockade of 5-HT_6R increases acetylcholine and glutamate level. Acetylcholine and glutamate are neurotrasmitters involved in cognitive functions, learning processes, concentrations and memory. The aim of the thesis focuses on synthesis of a new pyridylpiperazine derivatives as a 5-HT_6 receptor antagonists that affect central nervous system. Design of compounds based on the four key structural elements for 5-HT_6 antagonism: a positive ionizable atom, an aromatic ring, a hydrogen bond acceptor group, and hydrophobic site. The crucial step of synthesis was Katrizkys Reaction – the formation of the pyridine ring in a one pot process involving the reaction of α,β unsaturated ketones, amines and 1*H*-benzotriazole-1-acetonitrile. Final free base compounds were converted into HCl or fumaric acid salt. Research allowed to find new very potent and selective 5-HT_6 receptor antagonist: 1-[4-(4-methoxyphenyl)-6-(oxan-4-ylmethyl)pyridin-2-yl]-4-methylpiperazine (**98**). This new pyridylpiperazine derivative with very high blood-brain barier permeability, good results for cytochrome P450 inhibition might determine promising strategy for further development in treatment of CNS deseases.