

Aleksandra Singh

Synteza oraz badania aktywności cytotoksycznej nowych analogów nukleozydów pirymidynowych o zmienionej konfiguracji na atomie węgla w pozycji 2' lub 3'

Streszczenie

Analogi nukleozydów pirymidynowych i purynowych znajdują szerokie zastosowanie zarówno w terapiach przeciwwirusowych, jak również przeciwnowotworowych. Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat opracowano szereg koncepcji dotyczących modyfikacji naturalnie występujących nukleozydów w takim kierunku, aby ułatwić ich dystrybucję, zwiększyć odporność na działanie enzymów obecnych między innymi na powierzchni komórki, a także zminimalizować ryzyko występowania niepożądanych skutków ubocznych.

Nadrzędną ideą niniejszej rozprawy była synteza nowych analogów nukleozydów pirymidynowych, wpisujących się w koncepcję pronukleotydów, czyli związków, które dopiero po przekroczeniu bariery błony komórkowej uwalniają aktywny biologicznie metabolit. Istotne uzupełnienie części syntetycznej stanowią badania aktywności cytotoksycznej otrzymanych związków, które przeprowadzone zostały wobec wybranych linii komórek nowotworowych, przy użyciu anionowego barwnika fluorescencyjnego, sulforodaminy B. Cennych informacji dostarczyły również badania z udziałem ludzkich fibroblastów dermalnych, będących odpowiednikiem tkanek zdrowych, gdyż na ich podstawie wyliczono indeks selektywności. Istotnym uzupełnieniem charakterystyki otrzymanych związków były obliczenia wartości $\log P$, czyli współczynnika podziału *n*-oktanol/woda, co umożliwiło zaobserwowanie korelacji pomiędzy polarnością cząsteczki, a jej aktywnością cytotoksyczną.

Przeważającą część otrzymanych molekuł stanowią 5'-amidofosforany takich analogów nukleozydowych jak cytarabina oraz 2,2'-anhydrorybotymidyna. Związki zaprojektowano w taki sposób, aby kluczową cechą decydującą o ich potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej była zmieniona konfiguracja w pozycji C-2'. Dodatkową serię analogów, których zmiana konfiguracji dotyczyła atomu węgla w pozycji C-3', stanowiły 5'-amidofosforany otrzymane w wyniku utworzenia dodatkowej struktury cyklicznej w obrębie cząsteczki tymidyny.

Odrębną część pracy stanowi synteza nowych analogów otrzymanych na drodze katalizowanej jonami Cu(I) lub Ru(II) 1,3-dipolarnej cykloaddycji Huisgena azydek-alkin, co pozwoliło otrzymać 1,4- oraz 1,5-dipodstawione układy 1,2,3-triazolowe. Część uzyskanych w ten sposób koniugatów AZT z pochodnymi 1-etynylobenzenu, przekształcono następnie do postaci 5'-amidofosforanów.

Dodatkowy aspekt pracy stanowiły próby opracowania optymalnych metod blokowania reaktywnych grup funkcyjnych takich cząsteczek jak decytabina oraz 2,2'-anhydrocytydina.

W rezultacie przeprowadzonych badań możliwe stało się zaobserwowanie zależności pomiędzy budową cząsteczki, a jej właściwościami biologicznymi. Wyniki aktywności cytotoksycznej badanych związków dowodzą, iż zaproponowane podejście syntetyczne okazało się w wielu przypadkach w pełni uzasadnione, gdyż część otrzymanych 5'-amidofosforanów wykazała nawet kilkukrotny wzrost aktywności przeciwnowotworowej, w porównaniu do ich macierzystych analogów, a szereg testów z udziałem związków różniących się długością łańcucha alkilowego, rodzajem oraz usytuowaniem zastosowanych podstawników dostarczyły informacji, które pozwolą jeszcze trafniej przewidywać struktury związków wykazujących pożądane właściwości przeciwnowotworowe.