



Mgr farm. Krzysztof Kubica

STRESZCZENIE

Nowe pochodne chinoliny oraz 2,6-diketopiperazyny jako potencjalne związki biologicznie czynne

Rozprawa doktorska wykonana w Zakładzie Chemii Leków Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor Pracy: Prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek

Niniejsza rozprawa doktorska stanowi zbiór publikacji zawierających wyniki badań wykonanych na przestrzeni lat 2012 - 2018 na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie syntezy oraz oceny aktywności biologicznej nowych pochodnych chinoliny oraz 2,6-diketopiperazyny. W wyniku wyżej wymienionych badań doszło do otrzymania 52 nowych, nieopisanych wcześniej związków, potwierdzenia ich struktury oraz oceny aktywności biologicznej pod kątem działania przeciwnowotworowego lub przeciwdrgawkowego.

Aktywność przeciwnowotworową dwudziestu pochodnych 2-(1-piperazylo)-chinoliny oraz szesnastu pochodnych 7-amino-4-metylochinolin-2(1*H*)-onu określono *in vitro* za pomocą testu żywotności, który przeprowadzono na trzech liniach komórek nowotworowych różnego pochodzenia histologicznego: mysiego czerniaka (B16F10), ludzkiego raka szyjki macicy (HeLa) i ludzkiej białaczki (HL-60) oraz mysich fibroblastach (NIH3T3), stanowiących linię komórek prawidłowych. Dla związków wykazujących pożądaną aktywność biologiczną został przeprowadzony test migracji, mający na celu ustalenie ich zdolności do hamowania ruchliwości komórek nowotworowych.

Uzyskane dane z badań *in vitro* wykazały, że otrzymane substancje posiadają aktywność przeciwnowotworową, przy jednoczesnej niewielkiej toksyczności wobec mysich fibroblastów. Ich siła działania różni się dla poszczególnych typów nowotworów. Osiem związków wykazało znaczącą zdolność do hamowania ruchliwości w testach migracji.

Aktywność przeciwdrgawkowa szesnastu pochodnych perhydropirololo[1,2-*a*]pirazyny została określona przy pomocy testu maksymalnego elektrowstrząsu (MES), testu podskórnego metrazolu (scPTZ) oraz testu 6Hz (test analogiczny do MES, jednak drgawki są wywoływane bodźcem elektrycznym o mniejszym natężeniu). Przebadano również ich neurotoksyczność (Test Rotarod). Testy MES oraz scPTZ wykazały, że najsilniejsze właściwości przeciwdrgawkowe posiadają związki z meta-podstawionym ugrupowaniem fenylowym. Dodatkowo fakt, że cząsteczki z innym podstawnikiem aromatycznym niż fenyl, były nieaktywne, może wskazywać że tylko molekuly z wyżej wymienionym ugrupowaniem fenylowym spełniają elektronowe i steryczne wymagania dla uzyskania powinowactwa do odpowiedniego receptora w centralnym systemie nerwowym.

Otrzymane wyniki pozwalają sądzić, iż otrzymane struktury stanowią dobrą podstawę do kontynuowania badań nad zależnością aktywności od struktury wyżej wymienionych związków oraz syntezy nowych struktur będących pochodnymi molekuł opisanych w niniejszej rozprawie doktorskiej.