

Synteza, analiza struktury i ocena aktywności biologicznej nowych diamidyn aromatycznych

Autor: mgr farm. Mateusz Rezler

Promotor: prof. dr hab. n. farm. Dorota Maciejewska

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Celem dysertacji było poszerzenie stanu wiedzy o zależności struktura-aktywność diamidyn aromatycznych (nowych analogów pentamidyny), co wpisuje się w nurt poszukiwań nowych leków w terapii pneumocystozy. Jego realizację podzielono na 5 zadań: 1) projekt nowych związków po analizie bibliografii z zakresu chemii organicznej oraz chemii leków; 2) preparatykę organiczną; 3) analizę struktury przestrzennej; 4) zbadanie aktywności biologicznej; oraz 5) modelowanie interakcji z postulowanym celem molekularnym (mały rowek DNA bogaty w pary A-T).

W ramach realizacji zadania nr 1., przeprowadzono wnikliwą analizę bibliografii, która jest powiązana z tematem pracy doktorskiej. Na jej podstawie dokonano niespotykanych wcześniej ilościowych i jakościowych podsumowań, dzięki którym wybrano struktury oraz drogi syntezy kandydatów na lek przeciw pneumocystozowy. Sporządzono oryginalne diagramy SAR, ułatwiające interpretację wpływu zmian strukturalnych na aktywność biologiczną, schemat ewolucji struktur wiodących oraz znormalizowane tabele systematyzujące różne techniki badań aktywności anty-*Pneumocystis*.

W ramach realizacji zadania nr 2. opisano tutaj zoptymalizowane drogi syntezy 10 zaprojektowanych związków, w których wykorzystano różne strategie w zależności od natury związków docelowych. Po raz pierwszy zsyntezowano diamidyny aromatyczne stosując strategię zabezpieczonej grupy amidynowej w formie ugrupowania 5-metylo-1,2,4-oksadiazolowego. Zadanie nr 3 wykonano poprzez interpretację wyników różnych metod instrumentalnych, stosowanych w poznawaniu ułożenia cząsteczek w przestrzeni. Wykorzystano technikę rentgenografii strukturalnej oraz spektroskopii ^{13}C CP/MAS NMR wspomaganą modelowaniem molekularnym. Realizacja zadania nr 4. polegała na zleceniu badań biologicznych do ośrodków zewnętrznych i interpretacji otrzymanych wyników. Zbadano *in vitro* aktywność anty-*Pneumocystis carinii* i toksyczność dla wybranych linii komórkowych człowieka, aktywność bakterio- i fungistatyczną oraz wpływ na receptor NMDA. Według zastosowanej metodyki aż 7 z 10 nowych diamidyn aromatycznych, zsyntezowanych w ramach pracy doktorskiej, jest aktywniejszych od pentamidyny w teście anty-*Pneumocystis*. Wartość IC_{50} najaktywniejszej diamidyny wynosi 0,012 μM , co plasuje ją na 6. miejscu w rankingu najaktywniejszych związków przeciw pneumocystozowych zbadanych techniką bioluminescencyjną. Warto nadmienić, że jest to wartość ponad 15 razy niższa od IC_{50} cyjanku potasu (0,181 μM). Mimo to wszystkie aktywne związki okazały się nietoksyczne dla wybranych komórek ludzkich, nieaktywne przeciwbakteryjnie, przeciwgrzybowo, przeciwnowotworowo, a także bez hamującego wpływu na receptor NMDA. Świadczy to o doskonałej selektywności związków, które zaprojektowano wszakże z myślą, aby działały jednokierunkowo na grzyby *Pneumocystis*. W ramach ostatniego zadania (nr 5) zastosowano ponownie metody modelowania molekularnego, aby podjąć próbę wyjaśnienia na poziomie cząsteczkowym mechanizmu odpowiedzialnego za uzyskane wyniki aktywności biologicznej. Wykorzystano gotowy model teoretyczny, przewidujący wartości IC_{50} (*P. carinii*) na podstawie obliczonej wartości entalpii swobodnej oddziaływania DNA-ligand. Wspomniany model trafnie przewiduje aktywność nowych związków, co potwierdza założenie, że interakcje z DNA są w głównej mierze odpowiedzialne za ich aktywność.