

Mgr farm. Joanna Warguła

“Synteza nowych indazolopochodnych o działaniu przeciwnowotworowym i przeciwbakteryjnym”

W trakcie realizacji rozprawy doktorskiej zrealizowano kilka zadań:

1) W pierwszej kolejności przeprowadzono prognozy *in silico* właściwości biologicznych i chemicznych blisko 120 pochodnych indazolu zebranych w 4 seriach (sulfony, nitryle, morfoliny i metyloaniliny). Dobór związków do podgrup, np. pochodne halogenowe, 5-członowe azaheterocykle, 6-członowe zasady azotowe i analogi benzenu, miał na celu wstępną analizę SAR i wyselekcjonowanie wartościowych substratów do dalszej syntezy organicznej.

2) Wybrane pochodne indazoli z wyżej opisanych 4 serii otrzymano na drodze syntezy 3- lub 4-etapowej. Pierwszym krokiem było otrzymanie związków azahetrocyklicznych zawierających w swojej strukturze grupę nitrową. Takie pochodne były najczęściej otrzymywane przy użyciu chlorowcopochodnych nitrobenzenu. Drugi etap planowanej syntezy polegał na wykorzystaniu reakcji podstawienia nukleofilowego i zsyntetyzowanych wcześniej 4 różnych prekursorów karboanionu do uzyskania różnych azaheterocykli podstawionych w pozycji *orto* względem grupy nitrowej. Przeprowadzenie reakcji VNS wymagało optymalizacji. Wykorzystano różne zasady (takie jak wodorotlenek potasu, *t*-butanolan potasu, *t*-butanolan sodu), różne rozpuszczalniki organiczne (takie jak tetrahydrofuran, dimetyloformamid, dimetylosulfotlenek) oraz różne warunki termiczne (od -45°C do temperatury pokojowej).

Kolejnym etapem planowanej syntezy była selektywna redukcja grupy nitrowej do odpowiedniej aminy. Przetestowano różne środki redukujące, takie jak hydrat hydrazyny z palladem na węglu lub niklem Raneya jako katalizatorami, chlorek cyny czy ultradźwięki. Skuteczność i efektywność redukcji różniła się w zależności od serii związków.

Ostatnim etapem planowanej syntezy była cyklizacja przez diazowanie. Etap ten zrealizowano z zastosowaniem azotynu izopentyli lub azotynu sodu.

Generalnie zaplanowana synteza pozwoliła na otrzymanie 14 indazoli z serii sulfonowej, 5 indazoli z serii nitrylowej, 4 indazoli z serii morfolinowej i 4 indazoli z serii metyloanilinowej.

3) Wybrane pochodne indazolu zostały przebadane pod kątem działania przeciwnowotworowego we współpracy z Wydziałem Automatyki, Elektroniki i Informatyki Politechniki Śląskiej. Celem tego zadania było wykazanie, przy użyciu adhezyjnych ludzkich komórek gruczolakoraka okrężnicy (HCT116) i nieadherentnych komórek przewlekłej białaczki szpikowej ludzkiego szpiku kostnego (K562), czy nowo zsyntetyzowane związki wywołują cytotoksyczność i kaskadę proapoptotyczną. Komórki HCT116 reagowały lepiej niż komórki K562 na traktowanie indazolami. Związek z rusztowaniem dibenzoindolowym wykazał najlepsze właściwości proapoptopowe dla obu linii komórkowych.

4) Otrzymane związki przebadano w Zakładzie Genetyki i Mikrobiologii Farmaceutycznej metodą dyfuzyjną pod kątem działania przeciwbakteryjnego (wobec *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) i przeciwgrzybicznego (wobec *Candida albicans* i *Aspergillus fumigatus*). W badaniach tych wykazano, że specyficzne właściwości przeciwbakteryjne wykazały pochodne chlorobenzenu, pirazolu, naftalenu, chinoliny, indolu i morfoliny. W stosunku do badanych 2 szczepów grzybów najaktywniejszymi pochodnymi okazały się pochodne morfoliny i metylopiiperazyny.

Poznań, 10.01.2022 r.