

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Związki fosforoorganiczne jako terapeutyki i znaczniki w diagnostyce medycznej

mgr inż. Dominika Kozicka

Promotor: dr hab. inż. Jakub Adamek, prof. Pol. Śl.

Promotor pomocniczy: dr inż. Anna Kuźnik

Związki fosforoorganiczne od wielu lat stanowią przedmiot intensywnych badań ze względu na ich wszechstronne zastosowania w syntezie organicznej oraz chemii medycznej. Ważną grupę tych związków stanowią 1-amino-1,1-bisfosfoniany (ABPs). Ich wyjątkowe właściwości, takie jak silne powinowactwo do tkanki kostnej oraz zróżnicowana aktywność biologiczna, budzą ogromne zainteresowanie ukierunkowane zarówno na odkrywanie biologicznych właściwości tych związków, jak również poszukiwanie efektywnych metod ich syntezy. Ważnym kierunkiem badań pozostają także modyfikacje strukturalne ABPs, podobnie jak synteza ich koniugatów z innymi związkami biologicznie czynnymi, co może w znaczący sposób przyczynić się do zwiększenia potencjału terapeutycznego wyjściowych struktur.

Tematyka niniejszej pracy koncentrowała się na opracowaniu uniwersalnych metod syntezy związków 1-amino-1,1-bisfosforowych oraz ich koniugatów z cząsteczkami o znaczeniu biologicznym. Badania właściwości otrzymanych struktur umożliwiły weryfikację ich potencjału terapeutycznego i diagnostycznego.

Badania rozpoczęto od syntezy szerokiej gamy zróżnicowanych strukturalnie *N*-zabezpieczonych pochodnych 1-aminoalkilideno-1,1-bisfosfonowych, na drodze kilkietapowej procedury z chlorowodorów imidoilanów etylu, poprzez odpowiednie 1-etoksyalkanofosfoniany dietylu. Następnie metodę tę rozszerzono na syntezę pochodnych fosfonowo-fosfinoilowych oraz fosfonowo-fosfinowych, dzięki czemu stała się jedną z niewielu znanych, uniwersalnych metod sekwencyjnego otrzymywania związków 1-amino-1,1-bisfosforowych. W pracy opisano także skuteczne warunki deprotekcji i hydrolizy symetrycznych pochodnych 1-amino-1,1-bisfosfonowych oraz wskazano na możliwość przeprowadzenia analogicznych transformacji dla fosfonowo-fosfinoilowych pochodnych ABPs.

W dalszej części skupiono się na modyfikacji struktury wybranej pochodnej ABP. Opracowano prostą i efektywną metodę sprzęgania 1-aminometylideno-1,1-bisfosfonianu tetraetylu ze związkami takimi jak: kwas mykofenolowy, indometacyna, bromki karboksyalkilotrifenylfosfoniowe oraz pochodne betuliny, opartą na tworzeniu wiązania

amidowego z wykorzystaniem ultradźwięków. Metodę tę można zastosować zarówno do przeprowadzenia drobnych modyfikacji struktury ABP, jak również do otrzymania jego koniugatów ze związkami biologicznie czynnymi o bardziej złożonej strukturze.

W ramach pracy podjęto również próby przeprowadzenia modyfikacji struktury deferoksaminy z udziałem wybranej pochodnej ABP, celem otrzymania liganda o strukturze pozwalającej na wykorzystanie go jako znacznika diagnostycznego.

Ostatnim etapem realizowanych badań była ocena aktywności biologicznej wybranych pochodnych 1-amino-1,1-bisfosfonowych i ich koniugatów, obejmująca analizę cytotoksyczności oraz właściwości przeciwbakteryjnych. Uzyskane wyniki pozwoliły na wytypowanie związków o największym potencjale aplikacyjnym.