

## **Synteza fluorowanych analogów dimerów nukleozydów zawierających łącznik 1,2,3-triazolowy o potencjalnym wykorzystaniu w biologii molekularnej i medycynie**

Glejakami są najczęściej występującymi nowotworami centralnego układu nerwowego człowieka. Pomimo coraz lepszego zrozumienia molekularnego podłoża glejaków, a także połączenia leczenia chirurgicznego z radio- i chemioterapią udaje się osiągnąć jedynie ograniczony sukces terapeutyczny wyrażony kilkumiesięcznym wydłużeniem okresu przeżycia. Niezbędne jest poszukiwanie nowych form leczenia tych nowotworów, ponieważ żadna z terapii nie jest obecnie uważana za wystarczająco efektywną. Synteza substancji aktywnych biologicznie, zwłaszcza potencjalnych leków, jest głównym celem chemii medycznej. Wśród leków stosowanych w terapii chorób nowotworowych syntetyczne analogi nukleozydów i nukleotydów zajmują czołowe miejsce.

Prezentowany projekt badawczy dotyczy przyłączania do naturalnie występujących nukleozydów ich modyfikowanych pochodnych w reakcji „click”, czyli katalizowanej jonami miedzi(I) lub rutenu(II) 1,3-dipolarnej cykloaddycji Huisgena. Ponieważ na drodze chemii „click” można otrzymywać interesujące pod względem aktywności biologicznej koniugaty nukleozydowe, planuje się przeprowadzić syntezy analogów dimerów naturalnych nukleozydów i głównie ich fluorowanych pochodnych o znanej aktywności farmakologicznej (np. floksurydyna, gemcytabina, klofarabina). W wyniku katalizowanej reakcji Huisgena powstaje układ 1,2,3-triazolowy, który nie występuje naturalnie w przyrodzie i zastępuje wiązanie fosfodiesterowe. Ponadto, stanowi on dodatkowy farmakofor, ponieważ odznacza się atrakcyjnymi właściwościami: jest odporny na hydrolizę oraz większość reakcji w warunkach fizjologicznego pH, wykazuje dużą aktywność biologiczną (m.in. przeciwbakteryjną, przeciwnowotworową lub przeciwwirusową) oraz może być traktowany jako sztywny analog wiązania amidowego. Takie modyfikacje wiązania internukleotydowego mają także na celu zwiększenie powinowactwa hybrydizacyjnego w stosunku do naturalnego DNA/RNA, zwiększenie odporności na działanie nukleaz oraz zwiększenie zdolności do przenikania przez błony komórkowe, a przede wszystkim umożliwienie transportu przez błony komórkowe zamaskowanych leków nukleozydowych. Innowacyjność tego projektu polega na eksploatacji chemii „click” w chemii nukleozydów, co umożliwia dodatkowe ich modyfikacje oraz rozwija bardzo dynamicznie chemię fluorowanych nukleozydów, zarówno w zakresie syntezy jak i zastosowania. Zaprezentowane przykłady spełniają obecną koncepcję projektowania nowych leków, które są wystarczająco lipofilowe, aby były zdolne przenikać przez błony komórkowe i przekraczać barierę krew/mózg, ale także zawierają więcej niż jeden aktywny fragment. Stąd ich potencjalne zastosowanie jako leków nukleozydowych będących inhibitorami enzymów biorącymi udział w syntezie DNA lub terminatorami jego biosyntezy ze względu na brak grupy 3'-hydroksylowej.

Niniejszym projekt opisuje i przedstawia syntetyczne protokoły wraz z testami biologicznymi nowych narzędzi molekularnych do leczenia raka.