

Streszczenie

W części teoretycznej pracy zebrano i omówiono wybrane związki organiczne, posiadające w swojej strukturze charakterystyczny motyw strukturalny – układ trójpierścieniowy z 5, 6 i 7-członowym heterocyklicznym pierścieniem centralnym. Związki o takiej budowie są ważne z punktu widzenia farmakologii, ponieważ występują w kilku znaczących grupach leków o różnorodnym mechanizmie działania i efekcie terapeutycznym.

W części doświadczalnej omówiono opracowanie wydajnych i skutecznych metody syntezy nowych asymetrycznych dilaktamowych układów trójcyklicznych z powiększonym, 8-członowym centralnym pierścieniem o budowie dibenzo[*b,f*][1,5]diazocyny oraz izomerycznej dibenzo[*b,f*][1,4]diazocyny. Asymetria otrzymanych związków wynikać miała z asymetrycznego podstawienia zewnętrznych pierścieni aromatycznych jak i asymetrycznego podstawienia centralnego układu dilaktamowego. Struktura wybranych związków a także niektóre ich cechy w stanie stałym zostały potwierdzone przy pomocy metod rentgenostrukturalnych. Wszystkie nowo otrzymane związki zostały także poddane serii badań biologicznych, mających na celu ustalenie ich profilu cytotoksycznego i potencjalnych właściwości przeciwnowotworowych. W dalszej części pracy opisano wykorzystanie wybranych nowych pochodnych dibenzo[*b,f*][1,5]diazocyny i dibenzo[*b,f*][1,4]diazocyny do syntezy analogów trójcyklicznych leków antydepresyjnych. Zsyntetyzowane związki zostały przebadane pod kątem oddziaływania z typowymi celami molekularnymi tej grupy leków: receptorami serotoninowymi (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 5-HT₇), receptorem dopaminowym D₂, receptorem histaminowym H₁ oraz transporterem serotoniny SERT. Badane związki wykazywały słabe powinowactwo do receptorów serotoninowych, dopaminowych i do transportera serotoniny SERT, natomiast niektóre z nich posiadały stosunkowo wysokie powinowactwo do receptora histaminowego H₁, co daje możliwość dalszej optymalizacji struktury w kierunku stworzenia nowych, selektywnych ligandów tego receptora. W niniejszej pracy opisano także otrzymanie nowych inhibitorów deacetylazy histonowej (HDAC), posiadających trójpierścieniowe rdzenie heterocykliczne z centralnym ośmioczłonowym pierścieniem azocyny lub diazocyny i określenie zależności aktywności biologicznej od budowy chemicznej związku. Najsilniejszymi inhibitorami HDAC okazały się związki posiadające pięciowęglowy łańcuch alifatyczny zakończony resztą kwasu hydroksamowego. Trzy otrzymane związki były silniejszymi inhibitorami HDAC oraz posiadały większą aktywność antyproliferacyjną i większy indeks selektywności niż używany w terapii przeciwnowotworowej związek referencyjny, Vorinostat.