

Streszczenie

Wpisując się w aktualny nurt poszukiwań związków koordynacyjnych stanowiących alternatywę dla obecnie stosowanych cytostatyków platyny(II), głównym celem badań zaprezentowanych w niniejszej dysertacji było otrzymanie nowych azolowych kompleksów platyny(II) i rutenu(II) oraz określenie ich struktury i potencjału przeciwnowotworowego. W ramach pracy doktorskiej zsyntetyzowano związki koordynacyjne platyny(II) typu $[\text{PtCl}_2(\text{N-donor})_2]$, $[\text{PtCl}_2(\text{DMSO})(\text{N-donor})]$ oraz $[\text{Pt}(\text{N-donor})_2(\text{ox})]$, gdzie N-donor stanowi: (1S,4R,5R)-4-(4-fenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan, 1-(benzofuran-2-yl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etenon, 1-(benzofuran-2-yl)-2-(1H-imidazol-1-yl)etenon, a także bifenylove kompleksy rutenu(II) typu $[(\eta^6\text{-bip})\text{RuCl}_2(\text{N-donor})]$, gdzie N-donor stanowi 5,7-dimetylo-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirymidyna, 7-izobutylo-5-metylo-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirymidyna lub 5,7-difenylo-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirymidyna.

Z wykorzystaniem różnych metod eksperymentalnych (^1H , ^{13}C , ^{15}N oraz ^{195}Pt NMR, spektroskopii IR, dyfrakcji rentgenowskiej) oraz obliczeń teoretycznych DFT określono skład i geometrię sfery koordynacyjnej w płasko-kwadratowych kompleksach platyny(II) oraz pseudooktaedrycznych kompleksach rutenu(II).

Szerokie badania potencjału terapeutycznego otrzymanych związków Pt(II) i Ru(II), obejmujące: i) oznaczenie lipofilowości, ii) ocenę reaktywności względem glutationu, iii) wyznaczenie aktywności cytotoksycznej i antyproliferacyjnej oraz iv) analizę wpływu kompleksów na przebieg cyklu komórkowego i ich oddziaływanie z DNA, umożliwiły wytypowanie czterech związków koordynacyjnych (trzech platyny(II) i jednego rutenu(II)) jako obiecujących kandydatów na potencjalne chemioterapeutyki przeciwnowotworowe. W porównaniu z cisplatiną związki te charakteryzowały się: i) wyższą lipofilowością ($\log P = 0,87 - 1,43$), ii) obniżoną reaktywnością wobec glutationu, iii) mniejszą toksycznością względem komórek prawidłowych (IC_{50} kompleksów = $5,01 - 23,87 \mu\text{M}$; IC_{50} cisplatyny = $4,87 \mu\text{M}$), iv) odmiennym mechanizmem działania, niezwiązanym z bezpośrednim oddziaływaniem z DNA.

Ponadto wykazano, że enkapsulacja wybranych kompleksów Pt(II) i Ru(II) w micelach Pluronic®P123 generowała znaczącą poprawę ich właściwości przeciwnowotworowych, umożliwiając osiągnięcie submikromolarnych wartości IC_{50} ($0,07 - 0,94 \mu\text{M}$). Uzyskane rezultaty wskazują, że połączenie azolowych kompleksów platyny(II) lub rutenu(II) z polimerowymi systemami nanonośnikowymi (Pluronic®P123) stanowi obiecujące podejście w projektowaniu chemioterapeutyków nowej generacji.