

## Projektowanie i synteza nowych inhibitorów kinaz tyrozynowych

Efektywna i bezpieczna farmakologiczna terapia przeciwnowotworowa stanowi ogniwo pomiędzy klasyczną chemoterapią, a specyficzną terapią genową. Wszystkie poznane modele nowotworów charakteryzują się obecnością wielu wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych, które mogą funkcjonować niezależnie, równolegle lub być ze sobą sprzężone. Mogą więc promować niekontrolowany wzrost komórek w różnorodny sposób. Wyzwaniem w projektowaniu nowych inhibitorów jest lepsze zrozumienie zależności i funkcji przedmiotowych kinaz w progresji różnych typów nowotworów. Cel ten można osiągnąć poprzez badanie biologicznych właściwości wielocelowych inhibitorów. Inhibitory kinaz tyrozynowych są znanymi lekami przeciwnowotworowymi, i od lat prowadzone są w tym zakresie intensywne badania zarówno podstawowe jak i wdrożeniowe. Niniejsza rozprawa powstała w wyniku badań mających na celu weryfikację możliwości wykorzystania układów styrylochinazoliny (nazwa systematyczna: 2-[(*E*)-2-fenyletenyl]chinazolina) w projektowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych o poszerzonym profilu selektywności. Omówiono wybraną taktykę projektowania takich ligandów, wykazujących selektywny efekt antyproliferacyjny względem komórek nowotworowych. Poświęcono także uwagę metodzie ich wieloetapowej syntezy. Otrzymano blisko sto związków chemicznych, wśród których wyróżniają się 4-amino oraz 4-sulfanylo podstawione pochodne. W pierwszym etapie przygotowywano 2-(*E*)-styrylochinazolony jako produkty kondensacji chinazononów z aldehydami aromatycznymi. W kolejnym kroku funkcjonalizowano je grupą benzenosulfonową a następnie poddawano reakcji z aminami bądź tiolami. Wykonane badania biologiczne *in vitro* wykazały, że wśród otrzymanych propozycji znajdują się cząsteczki, które selektywnie hamują rozrost modelowych komórek raka i oddziałują z kluczowymi białkami sygnałowymi. Szczególnie interesujące są związki, które wykazały bardzo dobry efekt przeciwnowotworowy względem modelu lekoopornego raka płuc, przewyższając pod tym względem efektywność klinicznych leków takich jak dasatinib.

## Design and synthesis of novel tyrosine kinase inhibitors

Powerful and safe pharmacological anti-cancer approach is the link in-between classical chemotherapy and gene-based therapy. Each type of cancer displays multiple intercellular signaling pathways, which may function independently or parallel and may couple each other. They may thus promote uncontrolled cell proliferation in different ways. Thus, the knowledge how to design new active molecules come from better understanding of relations and mechanism of action of the kinases participating in cancer progression. That objective may be pursued by means of biological assays of multitargeted inhibitors. In this regards the inhibitors of tyrosine kinases are well accepted drugs. For many years academia and the industry has been conducting extensive research in this field. Presented dissertation was aimed to verify how valuable is styrylquinazoline core (2-[(*E*)-2-phenylethenyl]quinazoline) as a framework of multi – selective kinase inhibitors. The work is focused around ligand design which should reveal selective antiproliferative effect toward cancer cells. Furthermore, author devoted his attention to the method of their multi-step synthesis. Nearly a hundred compounds were obtained including 4-amino and 4-sulfanyl derivatives. Their preparation process was initiated by condensation of styrylquinazolinones with aromatic aldehydes. In the next step the precursors were transformed into reactive benzenesulfonates, followed by amino or sulfanyl nucleophiles. Biological testing *in vitro* showed that obtained molecules are good kinase ligands and suppress proliferation of cancer cell lines. Particularly interesting are compounds which displayed compelling antiproliferative effect to multi-drug resistant lung cancer cell lines. These results made them more effective than clinical drug dasatinib.