

Celem niniejszej pracy było projektowanie oraz synteza nowych tiosemikarbazonów o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych, przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych. Jako podstawy projektowania wykorzystano metody podobieństwa liganda, a w szczególności techniki struktur uprzywilejowanych (PS) - jako PS traktowano m.in. piperazynę.

Na drodze kondensacji podstawionych tiosemikarbazonów z aldehydami lub ketonami w środowisku kwaśnym, otrzymano 102 związki oparte m.in. na aldehydzie 5-bromosalicylowym, aldehydzie salicylowym, 2-chinolinokarbalddehydzie, 2-chlorotioksanonie, 2,5-difluorobenzalddehydzie, 2,6-difluorobenzalddehydzie, 4-hydroksy-3-metoksybenzaldehydzie, 2-nitrobenzaldehydzie i 2-pirydynokarbalddehydzie.

W szczególności przeanalizowano struktury oparte na 3-aminopirydino-2-karbalddehydzie, który jest podstawowym blokiem budulcowym wykorzystywanym w syntezie Triapiny. Ponieważ jednak w literaturze panuje przekonanie, że aktywność TSCs związana jest z ich lipofilowością zaprojektowano nowe pochodne, charakteryzujące się obecnością rozbudowanych podstawników aromatycznych. Związki takie syntezowano w poszukiwaniu cech charakterystycznych dla wysokiej aktywności przeciwnowotworowej.

Wszystkie zaprojektowane i zsyntezowane TSCs zostały przebadane pod kątem ich aktywności przeciwnowotworowej - 26 wykazuje znaczną, a 26 umiarkowaną aktywność cytotoksyczną wobec badanych linii komórkowych nowotworu jelita grubego HCT116 p53^{+/+} i HCT116 p53^{-/-}, linii komórkowych nowotworów mózgu U-251 i Hs683 oraz linii komórkowej nowotworu piersi MCF-7. Badania kompleksowania TSCs potwierdziły, że wybrane ligandy mogą działać jako skuteczne chelatory miedzi i żelaza, co często w literaturze wiązane jest z aktywnością tej klasy związków.

Analiza aktywności poszczególnych zsyntezowanych związków pozwoliła określić relację między budową, a aktywnością otrzymanych TSCs. Tiosemikarbazony w których strukturach znajdują się dodatkowe atomy azotu w pierścieniach aromatycznych cechują się wyższą aktywnością zarówno przeciwnowotworową jak i przeciwbakteryjną oraz przeciwgrzybiczą, natomiast wprowadzenie pierścienia piperazyny powoduje wzrost aktywności przeciwnowotworowej analogów Triapiny w porównaniu do niej samej.

Otrzymane wyniki potwierdzają wielokierunkowe działanie cytotoksyczne zsyntezowanych tiosemikarbazonów oraz ukazują jak zmiana podstawników w strukturze TSCs może drastycznie wpłynąć na aktywność tej klasy związków. Metoda kondensacji tiosemikarbazonów z aldehydami jest wygodną metodą syntetyczną pozwalającą otrzymać wiele nowych interesujących tiosemikarbazonów oraz dowolnie modyfikować ich strukturę.