



Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 17011 – Конкурсна сесия 2017:

„Синтез и охарактеризиране на ново поколение ретиноиди“

Ръководител: Доц. Светлана Фоткова Георгиева, дф

Ретиноидните, както естествени, така и синтетични са мощни агенти за контролиране на клетъчната диференциация и пролиферация.

Основен тласък за развитието на синтетични ретиноиди е техният голям потенциал в лечението и профилактиката на раковите процеси. Той произтича от способността им да взаимодействат с различни ядрени рецептори, което води до ефекта на клетъчната диференциация и пролиферация, регулирайки множество физиологични процеси в организма.

Модифицирането на структурата на естествените ретиноиди доведе до синтеза на нетипични ретиноиди от второ поколение и ретиноиди от трето поколение със здрави полиароматни системи. Тези ароматни производни са по-стабилни, както и по-активни и селективни. Представители на третото поколение включват съединенията адапален, бексаротен и тазаротен.

Бексаротен е антинеопластично средство, клинично използвано за лечение на кожен Т-клетъчен лимфом и изследвано за възможността да се прилага в терапията на други форми на рак. Бексаротенът селективно активира ретиноидните X рецептори (RXRs).

Бексаротенът е забележително съединение, тъй като в допълнение към основното му приложение съществуват множество данни, които да обосноват механизма му на действие при деменция, както и в областта на дерматологията и модулирането на имунния отговор. В допълнение, синергията между бексаротен и различни цитокини като модулатори на диференциация разкрива потенциала за приложение на синтетични ретиноиди в онкологията.

Осъзнаването на факта, че ретиноидите са мощни агенти за контрол на клетъчната пролиферация и диференциация, разширява сферата на знанията за ретиноидите извън класическата им употреба в офталмологията и дерматологията.

Това прави този клас съединения ценен инструмент за изучаване на един от най-важните проблеми в медицината – контрола на диференцирането на клетките и произтичащите от това заболявания.

Непрекъснатото и интензивно проучване на ролята на ретиноидите в комплекса на диференциация, клетъчна пролиферация и регулация на клетъчния растеж определя големия потенциал за приложението на ретиноиди (естествени и синтетични) при лечението на редица аномалии, произтичащи от аномалното развитие на клетките. Особен интерес представлява възможността за тяхното използване при лечението на неопластични процеси в организма.

Въз основа на данните относно бексаротен и в частност неговите антинеопластични ефекти, както и факта, че препаратът е одобрен при лечението на Т-клетъчен кожен карцином, както и ограничената информация в литературата относно възможността за промяна в структурата на бексаротена и синтеза на неговите нови производни, настоящата изследователска работа бе насочена към разработване на методология за синтеза на бексаротенови производни и последващото им охарактеризиране. Целта на настоящата научна работа бе да се синтезират, структурно охарактеризират и изследват група нови, неописани в литературата бексаротенови производни.

Във връзка с постигането на поставената цел бяха изпълнени следните задачи:

1. Да се разработи подходяща методология за синтеза на нови хидразидно-хидразонови производни на антинеопластичния препарат бексаротен.
2. Да се охарактеризират новополучените аналози чрез инструментални методи за анализ, включително:
 - ❖ ИЧ спектроскопия;
 - ❖ ЯМР спектроскопия;
 - ❖ Масова спектрометрия.
3. Да се разработи HPLC метод анализ на синтезираните производни.

Хидразоните са клас органични съединения, които са продукти от кондензация на хидразиди с карбонилни съединения. Като карбонилни реагенти в реакцията могат да бъдат включени различни по структура алдехиди и кетони. Те се характеризират с разнообразни фармакологични ефекти и действат като реагенти при различни важни реакции. Хидразоните и техните азометинови функционални производни са важен клас съединения с широк спектър от фармакологични ефекти.

За синтеза на целевите продукти следните алдехиди участват в реакцията: 2,6-дихлоробензалдеhid; 3-хлоробензалдеhid; 4- (трифлуорометил) бензалдеhid; 4-бромобензалдеhid; 4-хлоробензалдеhid.

За да се докаже структурата на новосинтезираните съединения, е проведен сравнителен ATR-FTIR анализ на спектрите на изходното съединение - бексаротен, неговия метилов естер и ново синтезираните пет производни в границите 4000-500 cm⁻¹.

Изследването на структурата на органичните съединения по метода на $^1\text{H-NMR}$ спектроскопия се основава на магнитните съотношения на водородните атоми в молекулата. Извършен е подробен анализ на данните, получени чрез $^1\text{H-NMR}$ спектроскопия.

Масспектрометрията е аналитична техника, използвана за измерване на съотношението маса към заряд (m/z) на една или повече молекули, присъстващи в пробата. Тези измервания често могат да се използват и за изчисляване на точното молекулно тегло на компонентите в пробата. Обикновено масспектрометрите могат да бъдат използвани за идентифициране на неизвестни съединения чрез определяне на молекулно тегло, количествено определяне на известни съединения и определяне на структурата и химичните свойства на молекулите.

HPLC е универсална, възпроизводима хроматографска техника за оценка на лекарството. Той има широко приложение в различни области по отношение на количествената и качествена оценка на активните вещества.

Повечето методи за HPLC анализ на бексаротен, докладвани в литературата, са разработени за оценка на бексаротен в биологични проби. Следователно те не са подходящи за рутинен анализ. Недостатъчната информация за HPLC анализ на веществото бексаротен и неговите производни налага търсенето на подходящи хроматографски условия за анализ.

За тази цел първо е извършена хроматография на стандартно вещество бексаротен, което играе ролята на свидетел (стандарт) при определяне на съставния състав на проби от новосинтезирани бексаротинови производни.

В резултат на нашите изследвания могат да се направят следните изводи:

1. Разработен е триетапен синтетичен метод за получаване на хидразид-хидразонови производни на антинеопластичния препарат бексаротен, с помощта на който се получават един нов хидразид и пет нови хидразона.
2. Така получените нови съединения се характеризират структурно чрез IR спектроскопия, $^1\text{H-NMR}$ анализ и мас-спектрометрия.

Разработен и утвърден е бърз и точен HPLC метод за идентифициране на бексаротен и неговите производни и в смеси.