

mgr inż. Witold Kozak

**Tytuł rozprawy: Projektowanie, synteza fosforowych i tiofosforowych pochodnych kumaryny, bifenyli, tyraminy oraz flawonoidów i badanie ich aktywności biologicznej jako potencjalnych inhibitorów sulfatazy steroidowej (STS)**

Choroby nowotworowe są jednym z najpoważniejszych problemów z jakimi zmagają się współczesne społeczeństwa. Rak piersi jest jedną z głównych przyczyn zgonów wśród kobiet w krajach rozwiniętych, dlatego też niezbędne jest opracowanie nowych, skutecznych metod leczenia. Podstawowym problemem w selektywnym zwalczaniu komórek nowotworowych jest ich wysokie podobieństwo do komórek prawidłowych. W związku z dowodami na znaczący udział sulfatazy steroidowej (STS) w procesie kancerogenezy nowotworów piersi, w ostatnich latach rozpoczęto intensywne badania nad otrzymaniem substancji skutecznie hamujących aktywność tego enzymu. Otrzymane w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej nowe inhibitory STS na bazie fosforowych i tiofosforowych pochodnych kumarynowych, bifenylowych, tyraminowych oraz flawonoidowych mogą efektywnie rywalizować z opisywanymi w literaturze związkami należącymi do szerokiej gamy inhibitorów amidosiarczanowych. Jak się okazało, właściwości alkilujące niektórych fosforanów mogą mieć duże znaczenie dla efektywnego hamowania aktywności STS. Ponadto, zaproponowany nowy typ dokowania potencjalnych inhibitorów charakterystyczny dla tiofosforowych analogów bikumaryn czy biflawonów przyczynił się do otrzymania nowej klasy związków wykazujących bardzo wysoką aktywność względem STS.

mgr inż. Witold Kozak

Dissertation title: **Designing, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Phosphate and Thiophosphate Coumarin, Biphenyl, Tyramine and Flavone Derivatives as Potential Steroid Sulfatase (STS) Inhibitors**

Cancer deceases are one of the most complex problems in modern society. Breast cancer is a major cause of mortality among postmenopausal women in developed countries, therefore it is a serious need of finding a new and effective treatment method. A major obstacle in succeeding in the selective eradication of cancer cells is their similarity to normal tissues. Recently, intensified scientific research has been carried out in order to obtain effective and potent steroid sulfatase (STS) inhibitors. Within the scope of this doctoral dissertation I have designed and obtained new STS inhibitors based on phosphate and thiophosphate coumarin, biphenyl, tyramine and flavone derivatives that can effectively compete with previously described compounds that belong to a wide range of sulfamate based STS inhibitors. As it turned out, alkylating properties of the phosphate analogs (e.g. *N*-alkanoyltyramine derivatives) can be of great importance for the effective inhibition of STS. Furthermore, the proposed new type of docking, characteristic for the thiophosphate bicoumarin or biflavones analogs contributed to the synthesis of compounds that had a very high activity against STS.