

Streszczenie

Od momentu opracowania terapii antybiotykowych największym problemem współczesnej medycyny jest drastyczny wzrost infekcji grzybiczych. Rozwój przemysłu farmaceutycznego i medycznego doprowadził m.in. do forsownego stosowania antybiotyków szerokiego spektrum, leków immunosupresyjnych, przeciwnowotworowych oraz hormonalnych. Idealny środek przeciwgrzybiczy powinien charakteryzować się: wysoką aktywnością, szerokim spektrum działania, zdolnością do przewycięzania oporności wielolekowej oraz być silnie grzybobójczy. Ponadto nie powinien indukować oporności i musi wykazywać niską toksyczność dla ludzi, przy jednoczesnej wysokiej toksyczności wobec grzybów. Żaden z dostępnych klinicznie leków przeciwgrzybiczych nie spełnia wszystkich tych wymagań, dlatego też istnieje ciągła potrzeba udoskonalania obecnych lub poszukiwania nowych leków.

W ramach badań, opisanych w niniejszej rozprawie doktorskiej, przetestowano możliwości chemicznej modyfikacji części aminocukrowej aglikonu amfoterycyny B i nystatyny A₁. Otrzymano chroniony aglikon AmB, posiadający grupę hydroksylową na atomie węgla C19, który posłużył jako substrat w reakcji substytucji nukleofilowej oraz dehydracyjnej glikozylacji. Opracowano i zoptymalizowano warunki syntezy chronionych pochodnych cukrowych, będących dogodnymi substratami do reakcji z aglikonem makrolidowym. Sprawdzono możliwość przyłączenia następujących związków: metanosulfonianu 3-[(*N*-*tert*-butoksykarbonylo)amino]-1-propylu, *N*-*tert*-butoksykarbonylo-3-fluoroaniliny, bromku 2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo-D-glukozy, 2,4,6-tri-*O*-(trietylosililo)-3-azydo-3-deoksy-D-allopiranozy, 2,4,6-tri-*O*-(tri-etylosililo)-3-azydo-3-deoksy-D-glukopiranozy, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo-D-glukopiranozy, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzylo-D-glukopiranozy oraz 3-azydo-2,3,6-trideoksy-D-ksylozy. W reakcji z pochodną benzyłową glukozy, jak i pochodną ksylozy otrzymano dwie nowe, chronione pochodne amfoterycyny B. Ponadto zoptymalizowano metodę syntezy koniugatów amfoterycyny B oraz nystatyny A₁ z 'parasolami molekularnymi', pochodnymi kwasu cholowego oraz opracowano warunki syntezy analogicznych związków z 'parasolami molekularnymi', pochodnymi kwasu deoksycholowego. Otrzymano dwanaście nieopisanych koniugatów makrolidów polienowych, które zostały przebadane pod kątem aktywności przeciwgrzybowej i selektywnej toksyczności względem krwinek ludzkich, a wyniki tych badań zostały opublikowane.

Wszystkie związki poddano analizie strukturalnej z wykorzystaniem spektroskopii NMR oraz spektrometrii mas. Natomiast obecność koniugatów AmB z pochodnymi cukrowymi potwierdzono za pomocą widm dwuwymiarowych HSQC oraz HMBC.

Summary

One of the biggest problems of modern medicine is the drastic increase of disseminated fungal infections in immunocompromised patients. Extensive use of broad spectrum antibacterial antibiotics, immunosuppressive drugs, anticancer and hormonal drugs generates niches for colonization by human pathogenic fungi and further development of disseminated mycoses, difficult to eliminate with existing antifungal drugs. An ideal antifungal agent should be characterized by: fungicidal action, broad spectrum of antifungal activity, low mammalian toxicity and ability to overcome the multi-drug resistance. None of the clinically available antifungal drugs meets all of these requirements. That is why there is a constant need for looking for novel drugs or improving properties of the existing ones. Polyene macrolide antifungal antibiotics, amphotericin B (AmB) and Nystatin A₁ (NYS), seem to be the good candidates for improving their selective toxicity by chemical modification.

In this study, possibilities of novel chemical modifications of the aminosugar part of AmB and NYS was tested. Conditions were optimized for a multistep preparation of the protected AmB aglycone containing free hydroxyl group at the C19 carbon atom which was used as a substrate for nucleophilic substitution and dehydrative glycosylation. Attempts focused on preparation of an analogous derivative of Nystatin A₁ were not successful, due to the apparent instability of NYS under these conditions. Conditions for the synthesis of novel protected sugar derivatives and non-sugar compounds, as convenient substrates for the reaction with the protected AmB aglycone were determined. Compounds obtained included: 3-[(*N*-*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-propyl methanesulfonate, *N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-fluoroaniline, bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranose, 2,4,6-tri-*O*-(triethylsilylo)-3-azido-3-deoxy-D-allopyranose, 2,4,6-tri-*O*-(triethylsilylo)-3-azido-3-deoxy-D-glucopyranose, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-gluco-pyranose, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose and 3-azido-2,3,6-trideoxy-D-xylose. In reactions of the protected AmB aglycone with tetra-*O*-benzyl glucopyranose and 3-azido-2,3,6-trideoxy-D-xylose, two novel protected derivatives of AmB were obtained.

Conjugates of amphotericin B and nystatin A₁ with 'molecular umbrellas' composed of cholic and deoxycholic acid derivatives were constructed. The former but not the latter demonstrated improved selective toxicity in comparison to the mother antibiotics.

All the novel compounds obtained were characterized by ¹H and ¹³C NMR and mass spectrometry. Moreover, the identity of AmB conjugates with sugar derivatives was confirmed by the two-dimensional spectra HSQC and HMBC.