

Povzetek

Protitumorsko delovanje cisplatina je bilo pomembno kemijsko-farmacevtsko odkritje v šestdesetih letih 20. stol. Omogočilo je nove načine terapije rakavih obolenj, hkrati pa je cisplatin odprl vrata raziskavam zdravil, ki vsebujejo kovinske centre. Raziskave platinskih učinkovin so se nadaljevale z več novimi zdravili odobrenimi za klinično rabo v naslednjih dveh desetletjih. Ta so nekoliko omilila najtežavnejše stranske učinke cisplatina, vendar so pomembne pomanjkljivosti, kot sta npr. neselektivnost in hiter razvoj odpornosti, ostale. Vzporedno z razvojem novih platinskih učinkovin so potekale tudi raziskave na spojinah, ki vsebujejo tudi druge kovinske ione. Med prvimi kandidati v začetnih bioloških testih so bili oktaedrični kompleksi rutenija(III), ki so se v sledečih letih zreducirali na dva najuspešnejša kompleksa – NAMI-A in KP1019. NAMI-A je nedavno neuspešno zaključil drugo fazo kliničnih testov, poizkusi s KP1019 in sorodnimi formulacijami pa še potekajo. Modernejše spojine z rutenijevim centrom so večinoma osnovane na organokovinskem ruteniju(II), med katerimi sta trenutno najbolj znani spojini RM175 in RAPTA-C. Obe spojini sta trenutno v predklinični fazi raziskav. Nekoliko neopažena je zelo hitro do klinične faze prispela fototerapevtska spojina TLD1433, ki je v osnovi podobna barvilom na osnovi rutenija(II).

Z namenom raziskati osnovne fizikalno-kemijske in osnovne biološke lastnosti sem sintetiziral tri serije spojin – organorutenijeve komplekse z diketonati in pta, organorutenijeve komplekse s kinoloni in pta ter organorutenijeve komplekse z nitroksolinskimi analogi. Nove spojine sem karakteriziral z različnimi spektroskopskimi in analiznimi tehnikami kot so jedrska magnetna resonanca, infrardeča spektroskopija, masna spektroskopija visoke ločljivosti in CHN elementna analiza. Novim spojinam sem s pomočjo rentgenske difrakcije na monokristalih določil kristalne strukture ter jih analiziral v primerjavi s kristalnimi strukturami znotraj serije analogov. V sodelovanju z drugimi raziskovalci sem preučeval njihovo biološko aktivnost (protibakterijske lastnosti, citotoksičnost, inhibicijo katepsinov, itd.). Uporaba fosfinskega liganda pta je pričakovano močno vplivala na biološke lastnosti testiranih spojin.

Ključne besede: rutenijeve koordinacijske spojine, organorutenijeve spojine, diketonati, kinoloni, kristalne strukture, biološka aktivnost.