

Rezumat Teză de Abilitare

Design and development of new azoles heterocycles with biological potential

Brîndușa Tipericiuc

Teza de abilitare intitulată „**Proiectarea și dezvoltarea de noi heterocicli azolici cu potențial biologic**” reprezintă o sinteză a activităților de cercetare desfășurate după obținerea titlului științific de Doctor în Farmacie, în anul 2000.

Realizările științifice au fost dezvoltate pornind de la activitatea de cercetare desfășurată în cadrul studiilor de doctorat, finalizată cu susținerea publică a tezei de doctorat „Contribuții la obținerea și comportarea unor tiazolil-oxadiazoline și tiazolil-azoli” elaborată sub conducerea domnului Profesor Dr. Marius Bojiță, de la Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca.

Prezenta teză este redactată cu respectarea recomandărilor Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU), fiind organizată în trei secțiuni principale care includ realizările științifice din perioada postdoctorală (Secțiunea I), evoluția în cariera academică, științifică și profesională (Secțiunea II) și perspectivele ulterioare în cariera mea (Secțiunea III).

Realizările științifice ale perioadei postdoctorale (Secțiunea I) sunt grupate în două capitole, concluzii generale și referințe.

Principalele direcții de cercetare au fost reprezentate de dezvoltarea unor noi compuși heterociclici azolici, de la design la sinteză, caracterizare fizico-chimică, farmacologică, farmacocinetică și nu în ultimul rând la studiul unor relații calitative și cantitative între structura chimică și activitatea biologică studiată.

În primul capitol sunt prezentate sinteza și caracterizarea fizico-chimică a heterociclicilor azolici de interes.

Primele serii obținute reprezintă o continuare firească a cercetărilor efectuate în cadrul stagiului de doctorat, respectiv sinteza unor aril- și hetaril-oxadiazoline. Prin înlocuirea izosterică a oxigenului din structura oxadiazolinelor cu un atom de sulf, au fost obținuți noi compuși cu structură 1,3,4-tiadiazolinică, divers substituiți în poziția 5 cu resturi arilice și hetarilice.

Versatilitatea chimică a restului tiosemicarbazonic a fost utilizată pentru obținerea unor noi azoli heterociclici cu nuclee izolate. În aceste noi serii, resturile tiazolice sau bistiazolice au fost legate prin intermediul unui linker alchiliden-hidrazinic de o altă structură aromatică sau heteroaromatică.

Prin condensarea unor tiosemicarbazone cu acid cloroacetic sau cu esterul etilic al acidului cloroacetic, s-au obținut tiazolin-4-one, în care structura tiazolinonică a fost legată printr-un linker hidrazino-alchilen de o altă structură aromatică sau heteroaromatică. Reactivitatea metilenului activ a fost demonstrată prin derivatizare în compuși 5-alchiliden substituiți.

Prin utilizarea ca materie primă a tiazolidin-2,4-dionei (TZD) am sintetizat 5-cromenil-tiazolidin-2,4-dione N-substituite și 5-aril(hetaril)iden-tiazolidin-2,4-dione N-substituite.

Reactivitatea chimică și potențialul bioactiv crescut al N-acil-hidrazonelor au fost utilizate pentru obținerea unor noi tiazol-4-il-metil-carbohidrazone și tiazol-5-il-metil-carbohidrazone.

Deasemenea, am utilizat acilhidrazine tiazolice ca materii prime pentru sinteza de noi sisteme heterociclice hibride cu nuclee izolate: tiazol-5-il-1,3,4-oxadiazoli/1,3,4-tiadiazoli/1,2,4-triazoli-5-tione precum și baze Schiff ale tiazol-5-il-N1-amino-1,2,4-triazol-5-tionei.

Structura tuturor compușilor sintetizați a fost confirmată de datele spectrale și de analiza elementală.

În capitolul 2 am prezentat cele mai relevante rezultate ale studiilor de acțiune biologică pentru compușii noi sintetizați. Direcțiile principale urmărite de noi, au fost reprezentate de dezvoltarea unor noi compuși cu acțiune antimicrobiană, antiinflamatoare și antioxidantă, prin utilizarea unor teste *in vitro* și *in vivo*.

Studiul activității antimicrobiene este prezentat într-o manieră evolutivă în timp, de la determinarea diametrelor zonelor de inhibiție până la determinarea concentrațiilor minime inhibitoare și studii de andocare moleculară, efectuate cu scopul propunerii unor posibile mecanisme de acțiune. Pe rezultatele obținute s-au efectuat studii SAR, de corelare a structurii chimice cu acțiunea antibacteriană sau/și acțiunea antifungică.

În ultimii ani am folosit metode de design rațional pentru dezvoltarea unor 2-alchilamino-5-ariliden-tiazolin-4-one, ca potențiali inhibitori ai triptofanil-ARNt-sintetazei bacteriene.

De asemenea prin studii de andocare virtuală au fost dezvoltate serii de compuși ca inhibitori ai ADN-girazelor (bazele Schiff- tiazolil-1,2,4-triazolice) și ca inhibitori ai lanosterol-demetilazei fungice (tiazolin-4-one, 5-hidroxiariliden-tiazolidin-2,4-dione, baze Schiff tiazolil-1,2,4-triazolice).

O altă direcție de cercetare a fost reprezentată de dezvoltarea unor compuși azolici cu potențial antiinflamator și antioxidant.

Prin utilizarea unui model experimental de inflamație acută, am evaluat proprietățile antiinflamatorii ale: tiazolil, cromonil-oxadiazolinelor și a acil-hidrazonelor intermediare, tiazolil-carbonil-tiosemicarbazidelor, tiazolil-1,3,4-oxadiazolilor, tiazolil-1,3,4-tiadiazolilor și a tiazolil-1,3,4-triazolilor. Compușii testați au prezentat un efect antiinflamator bun, unul dintre mecanismele acțiunii antiinflamatoare fiind reprezentat de inhibarea răspunsului inflamator de fază acută, prin inhibarea sintezei oxidului nitric din calea L-arginină-NO. Tiazolil-carbonil-tiosemicarbazidele și tiazolil-azolii, au fost proiectați ca potențiali inhibitori iNOS cu proprietăți antiinflamatoare și antioxidante.

Diverse studii au demonstrat că NO exogen, produs de NO-sintetazele bacteriene, protejează bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative împotriva stresului oxidativ (OS) și crește rezistența bacteriană la un spectru larg de antibiotice și că rezistența fungică este influențată de capacitatea tulpinilor fungice de a forma biofilm. Plecând de la aceste studii, am evaluat efectul unei noi baze Schiff (SB) cu activitate antibacteriană și anti-Candida albicans, asupra celulelor endoteliale umane și capacitatea acesteia de a modula stresul oxidativ prin evaluarea unor enzime implicate în producerea de specii reactive de oxigen.

În completarea caracterizării farmacologice a compușilor nou sintetizați, o altă direcție de cercetare a fost reprezentată de evaluarea lipofilicității și a profilului farmacocinetic și toxicologic (ADME-Tox).

Evaluarea lipofiliei N1-ariliden-tiosemicarbazonelor și a tiazoldin-2,4-dionelor s-a realizat prin utilizarea analizei componentelor principale (PCA), aplicată pe datele obținute practic prin cromatografierea compușilor.

Bazele Schiff au fost supuse unui studiu *in silico* ADME-Tox, în conformitate cu „Regula celor cinci” a lui Lipinski.

O altă preocupare a fost reprezentată de stabilirea unor relații cantitative (QR) între structura chimică (S), activitatea biologică (A) și parametrii de retenție (R). Prin aplicarea metodei PCA, pentru tiazolil-carbonil-tiosemicarbazide și tiazolil-azolii, am determinat relațiile dintre coeficienții teoretici de lipofilicitate, parametrii experimentali de retenție, potențialul antiinflamator/antioxidant și unii descriptorii structurali obținuți prin calcule de modelare moleculară.

Prin utilizarea metodei Free-Wilson și a unei metode combinate Free-Wilson-Hansch am dezvoltat un model QSAR de corelare a structurii chimice cu activitatea antimicrobiană pentru o serie de noi benzensulfonil-hidrazinotiazoli.

La final, teza conține lista referințelor bibliografice proprii precum și titluri folosite pentru fundamentarea studiilor întreprinse și a statusului cercetărilor în domeniile investigate.

Rezultatele cercetării științifice din perioada postdoctorală au fost publicate în 64 de lucrări publicate în reviste ISI (factor de impact cumulat: 108.507), 18 ca lucrări de autor principal (factor de impact cumulat: 45.672), 20 de lucrări publicate în reviste BDI, 45 de articole publicate în rezumatul (cu ISBN sau ISSN) unor

manifestări științifice naționale sau internaționale. Activitatea profesională din aceeași perioadă este ilustrată prin publicarea a 20 de cărți, 3 ca prim autor și 17 ca coautor, 10 capitole de carte națională, 7 caiete de lucrări practice și 1 ghid pentru farmaciști (38 în total).

De asemenea, în perioada postdoctorală am participat ca manager de proiect la implementarea a 3 proiecte naționale de cercetare și ca membru în echipa de cercetare, la 5 proiecte, dintre care 2 sunt internaționale.

Indicele Hirsch este 16 în Thomson ISI Web of Science Core Collection și 17 în baza de date Google Scholar.

În viitor, eforturile mele se vor orienta spre dezvoltarea competențelor mele didactice, în vederea desfășurării unor activități care să conducă la creșterea eficienței procesului de predare și învățare universitară. De asemenea, voi sprijini prin activitatea mea procesul de profesionalizare a studenților și dezvoltarea unui comportament funcțional privind îndrumarea studenților în realizarea lucrărilor științifice, participarea la evenimente specifice sau implicarea în diferite proiecte de cercetare sau sociale.

În următorii ani îmi doresc să-mi construiesc profilul profesional pe principiul continuității. Voi rămâne implicată în activitățile de până acum, dar intenționez să dezvolt și să extind aceste activități. Îmi propun să continui să mă implic în dezvoltarea disciplinei de Chimie Farmaceutică și implicit a Universității.

Intenționez să continui să mă implic activ în viața academică a universității prin participarea la activități profesionale și administrative și, de asemenea, în dezvoltarea relațiilor inter-instituționale pentru a susține o vizibilitate ridicată a instituției.

Din punct de vedere științific, intenționez să continui cercetările în direcțiile prezentate și să dezvolt altele noi în conformitate cu direcțiile moderne de dezvoltare a noilor compuși bioactivi. De asemenea, împreună cu colegii ne propunem să creăm echipe de cercetare multidisciplinare naționale și internaționale și, de asemenea, să atragem fonduri de cercetare prin aplicarea proiectelor de cercetare, fonduri cu care dorim să dezvoltăm baza materială a laboratorului dar și infrastructura pentru cercetare.

Dezvoltarea carierei mele în viitor se va baza pe respectarea aceluiași principii de până acum, onestitate și respect, dorință de cunoaștere, lucru în echipă și comunicare cu scopul unei bune integrări în efortul general al comunității noastre academice de a crește prestigiul și vizibilitatea UMF Iuliu Hatieganu din Cluj-Napoca, instituție în care îmi desfășor activitatea de mai bine de 28 de ani.

Realizarea prezentei teze de abilitare nu este doar un efort personal și de aceea vreau să-mi exprim recunoștința față de colegii cu care împărtășesc aceste realizări.