



GÖTEBORGS UNIVERSITET

**Using Light to Regulate the Activity of RET
Kinase**
**Design, synthesis and evaluation of photoswitchable DFG-
out RET kinase inhibitors**

Yongjin Xu

Institutionen för kemi och molekylärbiologi
Naturvetenskapliga fakulteten

Akademisk avhandling för filosofie doktorsexamen i kemi, som med tillstånd från Naturvetenskapliga fakulteten kommer att offentligt försvaras fredagen den 17 september 2021 kl. 09.00 via ZOOM i sal Arvid Carlsson, Medicinargatan 3, Göteborg.

ISBN: 978-91-8009-444-3 (PRINT)

ISBN: 978-91-8009-444-3 (PDF)



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Abstrakt

Proteinkinaser är nyckelkomponenter i cellens interna maskineri för signaltransduktion, kinaser reglerar många cellulära processer såsom metabolism, membrantransport, rörlighet och cellcykel. Även om proteinkinaser spelar en kritisk roll i cellerna och har en stark koppling till sjukdomar, så har detaljerna kring deras fysiologiska och patologiska mekanismer delvis förblivit oklara, särskilt den spatiotemporala dynamiken i signaleringen. Reversibel ljusreglering av kinashämning kan vara ett tillvägagångssätt för att få spatiotemporal kontroll av kinasaktiviteten och därmed lösa de ovan nämnda problemen.

Denna avhandling omfattar syntes och karakterisering av nya ljuskänsliga kinashämmare. 'REarranged during Transfection' (RET) är ett kinas som tillhör receptortyrosinkinasfamiljen. RET har här använts som ett modellsystem vid utvecklingen av ljuskänsliga så kallade DFG-out kinashämmare.

Inledningsvis utvecklades en metodik för syntes av kvävebaserade azoheteroarener, där Buchwald-Hartwig-koppling och mikrovågsassisterad dehydrogenering användes som nyckelsteg. Med denna metodik som huvudstrategi syntetiserades en serie azoheteroarener och deras fotofysiska egenskaper karakteriserades med UV-vis absorptionsspektroskopi och ^1H -NMR-spektroskopi. Kinolin- och 7-azaindolbaserade azoheteroarener visade önskvärda fotofysikaliska egenskaper.

Genom att integrera en kinolinbaserad azoheteroaren i farmakoforen för en känd DFG-out kinashämmare, syntetiserades och utvärderades den första ljuskänsliga DFG-out RET-kinashämmaren med avseende på fotofysikaliska egenskaper och bioaktivitet. Fyra olika strategier användes för att åstadkomma maximal skillnad i biologisk aktivitet mellan *E*- och *Z*-isomererna: (i) införande av substituenten i olika positioner på kinolinringen; (ii) införande av ytterligare en azobrygga; (iii) införande av fluoratomer i ortopositionen på azoheteroarenfenylingen; och (iv) förändring av den heterocykliska gruppen.

Dessutom framställdes motsvarande stilbenföreningar som är termiskt stabila modellföreningar av de azo-baserade kinashämmarna. Detta gav detaljerad information om struktur-fysikaliska egenskaper samt strukturaktivitetsförhållanden. Den 7-azaindol-härledda azohämmaren visade enastående fotofysikaliska egenskaper och även en signifikant skillnad i inhiberingsaktivitet mellan *E*- och *Z*-isomeren i båda biokemiska system och cella ssays.

Nyckelord: RET-kinas, kinashämmare, DFG-out, fotofarmakologi, azoheteroarene, Buchwald-Hartwig-koppling, kinolin, 7-azaindol