

Syntéza modifikovaných lupanových triterpenoidů a studium jejich biologických účinků.

Lupanové triterpenoidy jsou přírodní látky s dlouhou řadou zajímavých biologických aktivit. Bylo zjištěno, že řada jejich derivátů vykazuje značné protinádorové a neuroprotektivní účinky. Cílem této disertační práce bude pokus o modifikaci lupanových sloučenin za účelem zvýšení biologické aktivity, ať už cytotoxické či neuroprotektivní, a zlepšení farmakokinetických vlastností - zejména rozpustnosti. Modifikace bude spočívat ve spojení lupanového derivátu s dalším fragmentem pomocí různých cykloadičních reakcí, zejména v poloze 30, např. pomocí mědí katalyzované cykloadiční reakce alkynu s nitril-oxidem. Tato reakce v chemii triterpenoidů není vůbec prozkoumána, a tak hlavním úkolem bude najít a optimalizovat reakční podmínky jak pro cykloadiční reakci, tak pro přípravu výchozích látek. Připravené sloučeniny budou podrobeny screeningu na cytotoxicitu a neuroprotektivitu. S neaktivnějšími sloučeninami budou posléze prováděny pokročilejší experimenty k odhalení mechanismu jejich účinku. Také bude vypracována literární rešerše o modifikovaných triterpenoidech na A-kruhu a v poloze 30 se zaměřením na jejich biologické aktivity, zejména na cytotoxicitu a neuroprotektivitu. Dále bude vypracována literární rešerše známých neuroprotektivních látek se zaměřením na jejich mechanismus účinků.

1. Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V. V., Noodleman L., Sharpless K. B., Fokin V. V.: Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 210 - 216.
2. Dzubak P., Hajduch M., Vydra D., Hustova A., Kvasnica M., Biedermann D., Markova L., Urban M., Sarek J.: Pharmacological activities of natural triterpenoids and their pharmacological implications; *Nat. Prod. Rep.* 2006, 23, 394 - 411.
3. Kvasnica M., Urban M., Dickinson N. J., Sarek J.: Pentacyclic triterpenoids with nitrogen and sulfur containing heterocycles: Synthesis and medicinal significance; *Nat. Prod. Rep.* 2015, 32, 1303 - 1330.
4. Borkova L., Hodon J., Urban M.: Synthesis of Betulinic Acid Derivatives with Modified A-Rings and their Application as Potential Drug Candidates; *Asian J. Org. Chem.* 2018, 7, 1542 - 1560.
5. Pokorny J., Borkova L., Urban M.: Click reactions in Chemistry of Triterpenes - Advances Towards Development of Potential Therapeutics; *Curr. Med. Chem.* 2018, 25, 636 - 658.
6. Pokorny J., Olejnikova D., Frydrych I., Liskova B., Gurska S., Benicka S., Sarek J., Kotulova J., Hajduch M., Dzubak P., Urban M.: Substituted dienes prepared from betulinic acid - Synthesis, cytotoxicity, mechanism of action, and pharmacological parameters, *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 224, 113706.
7. Gonzalez G., Hodon J., Kazakova A., D'Acunto C. W., Kanovsky P., Urban M., Strnad M.: Novel pentacyclic triterpenes exhibiting strong neuroprotective activity in SH-SY5Y cells in salsolinol- and glutamate-induced neurodegeneration models. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 213, 113168.