

Syntéza a studium dusíkatých heterocyklů jako ligandů pro různé biologické cíle

Dusíkaté heterocykly představují velmi důležitou skupinu organických sloučenin. Tvoří běžný strukturní motiv v řadě přírodních či syntetických, biologicky aktivních látek. Přibližně 60% léčiv, která byla do dnešního dne schválena pro klinické použití, obsahuje ve své struktuře dusíkatý heterocyklus. Z tohoto důvodu jsou dusíkaté heterocykly atraktivním chemotypem v oblasti medicínální chemie. K dnešnímu dni bylo připraveno množství derivátů vykazujících rozmanité biologické účinky, např. antibiotické, antibakteriální, antifungální, protinádorové, antivirové, analgetické atd. V literatuře dostupné informace o vztazích mezi strukturou a aktivitou konkrétních derivátů proto umožňují (s pomocí molekulárního modelování, je-li znám biologický cíl) racionální návrh struktury nových analogů s potenciálně výhodnějšími farmakologickými vlastnostmi, např. vyšší aktivitou, selektivitou a metabolickou stabilitou. Cílem disertační práce spadající do této oblasti je hledání nových heterocyklických léčiv na bázi standardního postupu: 1) výběr molekulárního cíle a strukturní design potenciálního ligandu (typicky s použitím metody scaffold hopping nebo molekulárního modelování), 2) vývoj a optimalizace syntetické metody umožňující přípravu cílové struktury, 3) příprava série substituovaných derivátů za účelem studia mezi strukturou a aktivitou (SAR) látek, 4) primární testování a vyhodnocení SAR, 5) další racionální modifikace struktury s použitím dosažených informací, 6) příprava pokročilých derivátů a jejich biologické hodnocení. Konkrétní strukturní motiv bude určen na bázi aktuálních výsledků výzkumné skupiny. V současné době je pozornost věnována zejména cytotoxickým sloučeninám působícím proti nádorovým buňkám a derivátům orientovaným na biologické cíle nacházející se v centrální nervové soustavě. Biologické hodnocení probíhá ve spolupráci s Katedrou experimentální biologie, Ústavem molekulární a translační medicíny a Jagellonskou Univerzitou v Krakově.