

Modifikace molekul pentacyklických triterpenů v oblasti kruhu E a A a studium jejich biologických aktivit.

Triterpeny jsou přírodní sloučeniny disponující řadou biologických aktivit,¹ na našem pracovišti se zabýváme zejména sloučeninami s aktivitou cytotoxickou a s tím související protinádorovou. Nejaktivnější deriváty mají IC_{50} v hodnotách nízko mikromolárních až submikromolárních² což v souvislosti s nízkou toxicitou by tyto molekuly předurčovalo k tomu stát se protinádorovými terapeutiky. Vysokou cytotoxickou aktivitou disponují zejména deriváty lupanu (**Obr. 1**) a proto jim je věnována zvláště vysoká pozornost. Problémem aktivních triterpenů je však je vysoká lipofilita, nízká rozpustnost ve vodě a s tím spojená nedostatečná biodostupnost při perorálním podání. Jednou z možností, jak tyto nevhodné vlastnosti upravit, je příprava prodrugs. Přes velké úsilí o nalezení optimálních prodrug jsou výsledky tohoto výzkumu dosud spíše dílčí.³

V rámci této práce budou připravovány nové sloučeniny zejména sledem různých oxidačních reakcí, halogenací, cross-couplingů, cykloadičních reakcí apod. s hlavním cílem nalézt molekuly s lepší selektivní cytotoxickou aktivitou než dříve připravené deriváty. Po změření základních hodnot biologických aktivit budou z těchto sloučenin syntetizovány další deriváty s ohledem na farmakologické parametry, zejména rozpustnost a biodostupnost. Za tímto účelem budou využity dříve vyvinuté postupy přípravy prodrugs, ale budou hledány i nové alternativy. Předpokládá se, že v rámci práce bude připraveno několik sérií derivátů, které budou plně charakterizovány a testovány na jejich cytotoxickou aktivitu. Z výsledků by mělo být patrné, jaký vliv mají jednotlivé modifikace a prodrug skupiny na aktivitu a farmakologické vlastnosti, zejména biodostupnost a metabolismus. Práce by měla vést k formulaci vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou. Všechny syntézy půjdou ruku v ruce s biologickým skríníngem a zpětná vazba z tohoto testování bude určovat směr syntéz k optimalizovaným molekulám vhodným pro vývoj protinádorového léčiva.

Literatura:

1. 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.
2. 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.
3. Biologically active terpenoids usable as prodrugs. Urban, M.; Kvasnica, M.; Dickinson, N. J.; Sarek, J.: pp 25 – 49. In *Terpenoids and squalene – biosynthesis, functions, and health implications*, edited by Alanna R. Bates, Nova Science Publishers, Inc., New York, USA, **2015**.