

## Modifikace molekul pentacyklických triterpenů v oblasti kruhu E a A a studium jejich protinádorové a neuroprotektivní aktivity.

Triterpeny jsou přírodní sloučeniny disponující řadou biologických aktivit,<sup>1</sup> 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 submikromolárních<sup>2</sup> 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. Druhou oblastí zájmu jsou triterpeny s neuroprotektivní aktivitou, které vykazují významné ochranné účinky na buněčných modelech Parkinsonovy a Alzheimerovy nemoci.<sup>3</sup> Hlavním problémem aktivních triterpenů je vysoká lipofilita, nízká rozpustnost ve vodě a s tím spojená nedostatečná biodostupnost při perorálním podání. U některých neuroprotektivních sloučenin je pak negativem jejich přílišná cytotoxicita. 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.<sup>4</sup>

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 nebo neuroprotektivní aktivitou než dříve připravené deriváty. U všech nových derivátů proběhne změření hodnot obou sledovaných biologických aktivit a na základě výsledků dojde k selekci vhodných kandidátů pro další vývoj v jedné či druhé kategorii aktivit, ze kterých budou syntetizovány další deriváty s ohledem na farmakologické parametry, zejména rozpustnost, toxicitu 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 biologické aktivity. 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. Gonzalez G., Hodoň J., Kazakova A., D'Acunतो C. W., Kaňovský 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.
4. 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**.