

## Abstrakt

V této disertační práci je popsán vývoj obecného a modulárního syntetického přístupu pro 4-substituované fenyly, 2-substituované pyridin-5-yl a 5-substituované pyridin-2-yl 2'-*C*-methyl-*C*-ribonukleosidy, potenciální inhibitory HCV. Nejprve byly přidáním halo(het)aryllithných činidel k benzylovaným 2'-*C*-methyl-*D*-ribonolaktonům získány odpovídající hemiketaly. Ty byly následně převedeny buď přímou redukcí (v případě fenylových derivátů), nebo acetylací a následnou redukcí vzniklých hemiketalových acetátů (v případě pyridylových derivátů) na benzylované  $\beta$ -anomerické bromo(het)aryl-*C*-nukleosidy. Transformace klíčových halogenovaných (het)aryl-*C*-nukleosidových meziproductů palladiem katalyzovanými cross-couplingovými reakcemi, hydroxylacemi a aminacemi poskytly sérii chráněných *C*-nukleosidů s malými hydrofilními a hydrofobními substituenty. Kvůli tvorbě vedlejších produktů při závěrečném odstranění chránicích skupin musely být pro každý derivát optimalizovány různé debenzylační metody, jako je hydrogenace na Pd/C nebo reakce s BCl<sub>3</sub>. Nakonec byly finální *C*-nukleosidy převedeny na jejich 5'-*O*-trifosfáty. Testování biologické aktivity odhalilo, že žádný z volných *C*-nukleosidů nemá protivirovou aktivitu vůči HCV (test na HCV replikonu) a žádný z nukleosidtrifosfátů významně neinhibuje HCV RNA polymerasu.

Dále bylo cílem rozšířit slibnou skupinu biologicky aktivních modifikovaných nukleosidů obsahujících 7-deazapurinovou nukleobázi s anelovanými pětičlennými cykly a byly proto připraveny dvě série izomerních pyrrolo-kondenzovaných 7-deazapurinových ribonukleosidů. Prvním krokem syntézy byla konstrukce tricyklických nukleobází heterocyklizací 4-azido-6-chlor-5-pyrrolylpyrimidinů. Následně byly takto syntetizované heterocykly glykosylovány a vzniklé nukleosidy derivatizovány různými cross-couplingovými reakcemi a nukleofilními substitucemi. Finální nukleosidy nesoucí hetarylovou, aminovou, dimethylaminovou, methylovou, methoxy a methylsulfanylovou skupinu byly testovány na antivirovou a cytotoxickou aktivitu. Zatímco pyrrolo[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinové nukleosidy neměly žádnou cytotoxickou aktivitu, izomerní pyrrolo[2',3':4,5]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinové analogy prokázaly submikromolární cytotoxicitu. Nejlepší aktivity měly deriváty obsahující methylovou, methoxy a methylsulfanylovou skupinu. Tyto látky jsou zároveň selektivní nádorovým buňkám. Bylo také prokázáno, že nukleosidy jsou v buňkách fosforylovány a poté jsou začleněny do RNA a DNA, kde způsobují poškození DNA. Některé pyrrolo-kondenzované 7-deazapurinové ribonukleosidy také vykazovaly submikromolární aktivity proti HCV, stále je však potřeba dalších studií, které by prokázaly mechanismus a přesné biologické cíle.