

Abstrakt

Syntetické inhibitory kináz jsou chemickými nástroji pro zkoumání buněčných rolí těchto kináz a hledání nových způsobů léčby lidských onemocnění, která souvisejí s poruchami regulace jejich exprese a aktivity. Tato práce se zaměřuje na dva projekty, které byly věnovány návrhu, syntéze a hodnocení nových sloučenin jako inhibitorů kináz.

V prvním projektu byly, s využitím strukturních dokovacích metod, vyvinuty nové 7-aryl nebo 7-heteroaryl-substituované 4-aminochinazolin-6-karboxamidové sloučeniny jako inhibitory fosfatidylinositol 4-kináz třídy II (PI4K2A/2B). Pomocí jednoduchého syntetického přístupu a následné funkcionalizace byl v šesti syntetických krocích připraven žádaný 4-aminochinazolinový skelet. Vyhodnocení biologické aktivity a selektivity vůči PI4K (tj. PI4K2A a PI4K třídy III) odhalilo několik sloučenin s nízkou mikromolární aktivitou a dobrou selektivitou vůči PI4K2A. Způsob vazby nových sloučenin ve vazebném místě pro ATP PI4K třídy II byl potvrzen rentgenovou krystalografií a naznačuje, že použitý postup může vést k ještě účinnějším a selektivnějším inhibitorům PI4K třídy II pro další výzkum těchto kináz.

Ve druhém projektu byly vyvinuty nové 4,6- a 4,6,7-substituované chinazolinové sloučeniny jako inhibitory receptor-interagujících proteinkináz 2 a 3 (RIPK2/3). Návrh molekul byl veden strukturní analýzou zdokumentovaných inhibitorů RIPK. Tyto precedenty a nové dokovací studie vedly k zavedení aminobenzothiazolové skupiny na pozici 4 chinazolinu. Následně bylo zavedeno několik substitucí v polohách 6 a 7 centrálního skeletu, čímž vznikly tři řady strukturně příbuzných sloučenin. Ty byly připraveny pomocí konvergentní metodiky cyklizace a palladiem katalyzovaných reakcí. Vyhodnocení biologické aktivity v enzymatických esejích proti izoenzymům RIPK1-4 vedly k identifikaci inhibitorů selektivních pro RIPK2, nebo pro obě RIPK2/3 kinázy. V buněčných esejích zaměřených proti RIPK2 většina sloučenin působila inhibicí prozánětlivých drah NOD1/2 už v nanomolárních koncentracích. U vybraných duálních inhibitorů RIPK2/3, překvapivě, hodnocení aktivity proti nekroptóze zprostředkované RIPK3 v buněčných esejích odhalilo pouze omezenou účinnost. Byla změřena stabilita několika hlavních sloučenin v lidských a myších jaterních mikrosomech a plazmě. Měření ukázalo vysokou metabolickou stabilitu v obou případech. Tři nejlepší inhibitory vykazovaly vynikající profily selektivity, když byly hodnoceny proti 58 dalším enzymům z lidského kinomu. Diverzifikace substitucí v polohách 6 a 7 vyvinutých chinazolinových derivátů tak umožňuje zkoumat významné rozdíly v účinnosti a specifitě vůči RIPK2 a RIPK3. Tato zjištění by mohla napomoci dalšímu vývoji nových sloučenin se zvýšenou účinností proti těmto isoenzymům.