

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie a jaderné chemie



**Karbocyklické analogy nukleosidů obsahující
substituované bicyklické systémy**

Michal Šála

Autoreferát disertační práce

Praha 2010

Úvod

Nukleosidové a nukleotidové analogy hrají velice důležitou roli ve všech biologických systémech. Z těchto důvodů jsou tyto látky v popředí zájmu zejména jako možná antivirotika a cytostatika. Nevýhodou derivátů přírodních nukleosidů je nestabilita N-glykosidické vazby mezi heterocyklickou bází a cukernou částí. Jednoduchá záměna furanosového kruhu za substituovaný uhlovodíkový zbytek zvýší odolnost těchto látek vůči enzymatické degradaci. Takto transformované deriváty se nazývají karbocyklické nukleosidy¹ a mnoho látek z této skupiny vykazuje zajímavé antivirové vlastnosti. Byly připraveny i konformačně uzamčené karbocyklické nukleosidy. Velice dobře prozkoumanou skupinou derivátů jsou látky s bicyclo[3.1.0]hexanovým skeletem². Nedávno byly popsány nukleosidové analogy, které místo cukerné části nesou substituovaný 2-oxabicyclo[2.2.1]heptanový skelet³, a které jsou považovány za prekurzory pro karbocyklické uzamčené nukleové kyseliny (cLNA). Základním cílem této disertační práce byla příprava biologicky účinných látek na bázi komponent nukleových kyselin. První část byla věnována syntéze konformačně uzamčených karbocyklických analogů nukleosidů odvozených od bicyclo[2.2.1]heptanu. Tyto látky byly původně cíleny pro základní testování biologické aktivity. V průběhu této práce bylo zjištěno, že mnoho látek připravených v naší laboratoři působí jako velice dobré inhibitory coxsackieviru B3 (Picornaviry). Tyto velice zajímavé předběžné výsledky odstartovaly program cíleného vývoje nových inhibitorů tohoto typu virů.

Konformačně uzamčené karbocyklické nukleosidy

První část práce je zaměřena na syntézu nových racemických konformačně uzamčených analogů nukleosidů, které mají jako pseudocukernou složku substituovaný bicyclo[2.2.1]hept-2-enový nebo -heptanový skelet. Byly připraveny dvě série těchto látek s odlišnou orientací nukleobáze (*syn* a *anti* konfigurace). Na tyto látky lze pohlížet jako na karbapentofuranosové analogy nukleosidů přemostěné ethylenovou (-CH₂CH₂-) nebo vinylenovou (-CH=CH-) skupinou.

Celá syntetická strategie vycházela z přípravy bicyklického skeletu s vhodně orientovanou aminoskupinou a následné výstavbě příslušné nukleobáze. Klíčovým meziproduktem pro přípravu řady *syn*-nukleosidů byl *syn*-amin **170**, který byl dostupný ve třech krocích z diolu **98** (schéma **1**). Dibenzoylderivát **109** reagoval s ethylazidoformiátem za vzniku triazolinových meziproduktů **167x** a **167y**. Reakční směs byla bez čištění a separace převedena působením silikagelu v dichlormethanovém roztoku na směs žádaného karbamátu -

produkt **168** a aziridinového derivátu **169** v poměru 2:3 v celkovém výtěžku 80%. Karbamát **168** vzniká Wagner-Meerweinovým přesmykem. Látky **168** a **169** lze snadno separovat sloupcovou chromatografií. Volný amin **170** byl uvolněn z látky **168** zahříváním k varu ve směsi ethanol-voda v přítomnosti silné báze (KOH). Na volné aminoskupině byl následně vystavěna thyminová báze (**171**). Získaný nenasyčený nukleosid **171** byl dále hydrogenací ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, methanol-voda) převeden na nasycený derivát **172**.

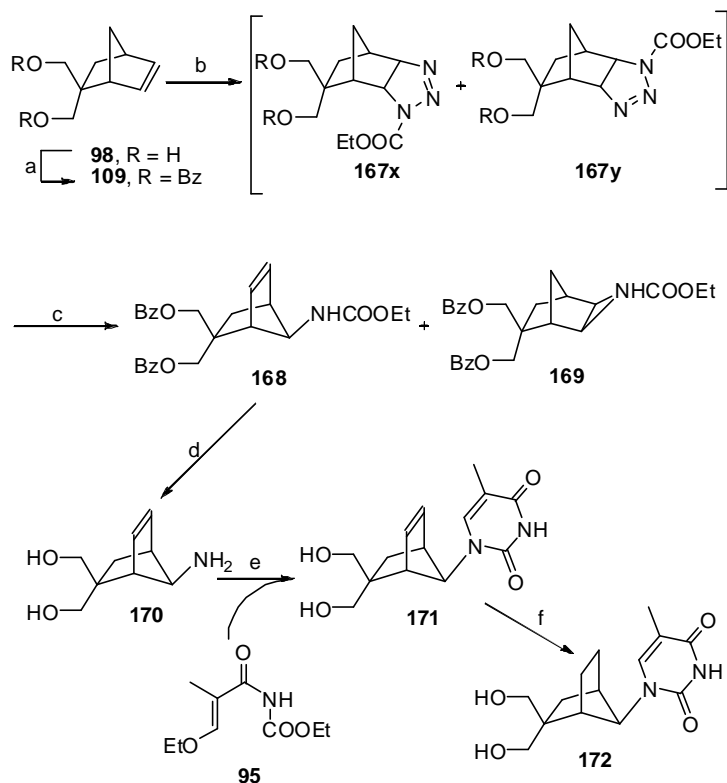


Schéma 1. a) BzCl, pyridin, r.t., 91%; b) ethylazidoformiát, toluen, 6 h, 80 °C; c) silikagel, CH_2Cl_2 , 2 h, 33% pro **168**, 47% pro **169**; d) KOH, EtOH-H₂O, reflux, 14 h, 83%; e) 1. 1,4-dioxan, 100 °C, 3 h, 2. Dowex 50 (H⁺ cyklus), 1,4-dioxan, 100 °C, 2.5 h, 50%; f) H₂, $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH-H₂O, 3 d, 71%.

Amin **170** byl také použit pro přípravu nukleosidů s purinovou bází (schéma 3). Sledem dříve popsaných reakcí s 5-amino-4,6-dichlorpyrimidinem v ethanolu za přítomnosti triethylaminu byl připraven pyrimidinový intermediát **173**. Imidazolový kruh purinové báze byl poté uzavřen reakcí s triethylorthoformiátem v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové. Poloha 6 na purinovém skeletu byla následně derivatizována. Byl připraven adeninový derivát **175** a cyklopropylaminoderivát **176**. Oba dva takto získané deriváty **175** a **176** byly následně hydrogenovány na nasycené analogy **177** a **178** ve vynikajících výtěžcích.

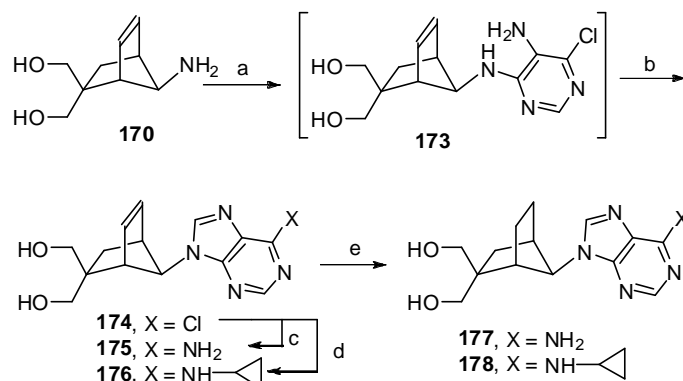


Schéma 2. a) 4,6-dichlorpyrimidin-5-amin, Et₃N, EtOH, 100 °C, 6 d, 97%; b) 1. HC(OEt)₃, HCl, 3 d 2. HCl, THF-H₂O, 4 h, 79%; c) NH₃ (l), 75 °C, 2 d, 95%; d) cyclopropylamin, MeOH, r.t., přes noc, 92%; e) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH-H₂O, 87% pro **177**, 85% pro **178**.

Deriváty guanosinu byly připraveny obdobným způsobem (schéma 3). Reakcí aminu **170** s 2,5-diamino-4,6-dichlorpyrimidinem a uzavřením imidazolového kruhu triethylorthoformiátem v kyselém prostředí byl získán purinový derivát **179**, ze kterého byly modifikací polohy 6 na purinovém skeletu získány guaninový derivát **180** a cyklopropylaminoderivát **181**. Dvojná vazba v obou derivátech byla následně hydrogenována za použití hydroxidu palladnatého. Tímto způsobem byly připraveny nasycené analogy **182** a **183** ve velmi dobrých výtěžcích.

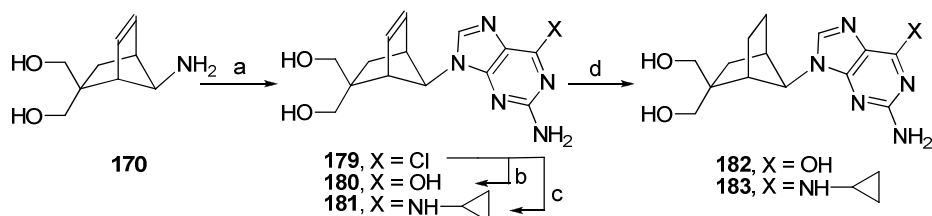


Schéma 3. a) 1. 4,6-dichlorpyrimidin-2,5-diamin, Et₃N, EtOH, 100 °C, 6 d, 2. HC(OEt)₃, HCl, 4 d, 3. HCl, THF-H₂O, 4 h, 79%; b) CF₃COOH, H₂O, 3 d, 94%; c) cyclopropylamin, MeOH, přes noc, 94%; d) H₂, Pd(OH)₂/C, DMF, 87% pro **182**, MeOH-H₂O, 80% pro **183**.

Dále byly připraveny další typy *syn*-nukleosidů, které nesly na bicyklickém skeletu pouze jednu hydroxymethylovou nebo hydroxylovou skupinu. Tyto látky byly syntetizovány zcela obdobným postupem.

Pro syntézu cílových látek s nukleobází na bicyklickém skeletu v pozici 7 a s konfigurací *anti* byla rovněž klíčová příprava aminu **212** (schéma 4), který byl získán v šesti krocích z 5,5-dimethoxy-1,2,3,4-tetrachlorcyklopentadienu **206**. Tento cyklopentadienový derivát poskytl sledem reakcí diol **207**. Atomy chloru byly snadno odstraněny sodíkem v kapalném amoniaku a volné hydroxylové funkce byly chráněny benzoylací. Keton **209** byl připraven deketalizací (Dowex 50, H⁺ cyklus) ve směsi dioxan-voda a byl následně redukován na hydroxyderivát **210**. V reakční směsi byl nalezen pouze jeden z možných izomerů a to ten s konfigurací *anti*. Přítomnost pouze jednoho produktu lze vysvětlit sterickým bráněním, které znemožnilo přístup redukčního činidla ze směru hydroxymethylového substituentu. Závěrečným krokem pro zavedení chráněné aminoskupiny byla Ritterova reakce spočívající v reakci alkoholu s acetonitrilem jako zdrojem dusíku. Ritterova reakce proběhla s retencí konfigurace za vzniku acetamidu **211**. Volný amin **212** byl následně uvolněn za bazických podmínek (KOH) za refluxu ve směsi voda-ethanol.

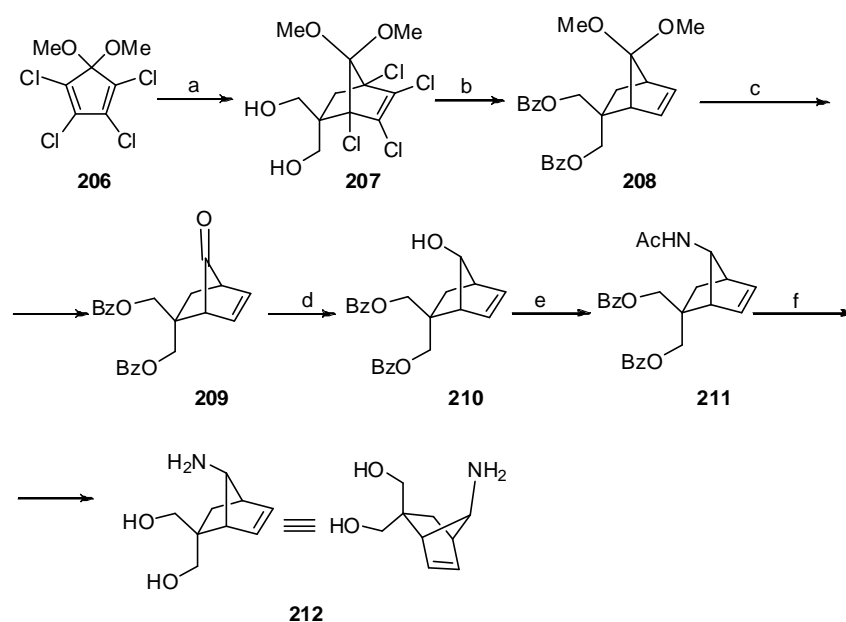


Schéma 4. a) 1. akrolein, 55 °C, 8 h, 2. aq. HCHO, NaOH, 55 °C, 4 h, 3. NaBH₄, MeOH, přes noc, 82%; b) 1. Na, NH₃ (l), THF-EtOH, -45 °C, 2. BzCl, pyridin, přes noc, 78 %; c) Dowex 50 (H⁺ cyklus), 1,4-dioxan-voda, reflux, 10 h, 75%; d) NaBH₄, THF- H₂O, 0 °C, 30 min, 88%; e) CH₃CN, H₂SO₄-AcOH, r.t., 1 h, 84%; f) KOH, EtOH-H₂O, reflux, 9 h, 90%.

Amin **212** byl poté využit při výstavbách heterocyklických bází (schéma 5). Byl připraven thyminový analog **213**, 6-chlorpurinový analog **214** a 2-amino-6-chlorpurinový analog **215**. Pozice 6 na purinovém skeletu byla následně modifikována a byl získán adeninový derivát **216** a dva cyklopropylderiváty **217** a **218** ve vysokých výtěžcích.

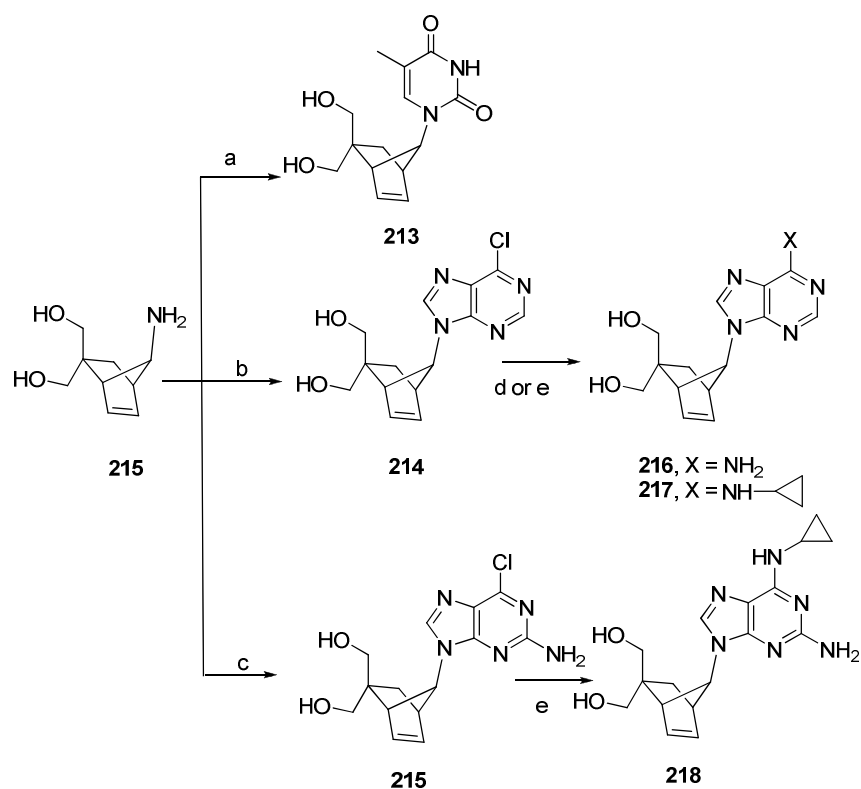


Schéma 5. a) 1. **95**, 1,4-dioxan, 100 °C, 3 h, 2. Dowex 50 (H⁺ cyklus), 1,4-dioxan, 100 °C, 2.5 h, 55%; b) 1. 4,6-dichlorpyrimidin-5-amin, Et₃N, EtOH, 100 °C, 6 d, 2. HC(OEt)₃, HCl, 2 d, 3. HCl, THF-H₂O, 3 h, 63%; c) 1. 4,6-dichlorpyrimidin-2,5-diamin, Et₃N, EtOH, 100 °C, 6 d, 2. HC(OEt)₃, HCl, 5 d 3. HCl, THF-H₂O, 4 h, 67%; d) NH₃ (l), 75 °C, 2 d, 91%; e) cyklopropylamin, MeOH, přes noc, 92% pro **217**, 80% pro **218**.

Dvojná vazba v těchto látkách byla poté zpracována na dva typy dalších derivátů (schéma 6). Nasycené nukleosidy **219**, **220**, **221**, **222** byly připraveny hydrogenací na hydroxidu palladnatém. Další reakcí na dvojně vazbě byla její *cis*-hydroxylace oxidem osmičelým, která poskytla *cis*-dioly **223**, **224**, **225**, **226**. Pro regeneraci oxidu osmičelého do katalytického cyklu byl použit *N*-methylmorfolin-*N*-oxid.

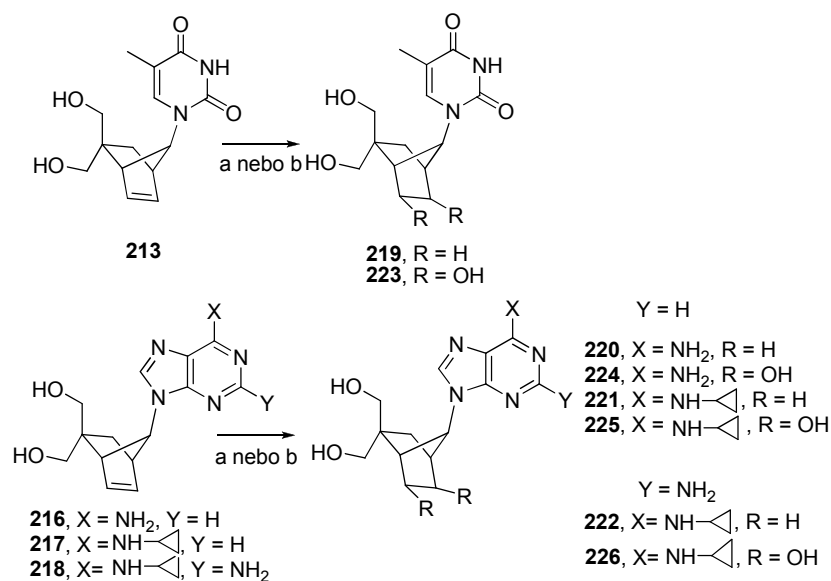


Schéma 6. a) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH-H₂O; b) OsO₄, NMMO, aceton-H₂O.

Látky s tricyklickým systémem byly připraveny také z chráněného amidu **211** (schéma 7). Dvojná vazba byla epoxidována *m*-chlorperoxybenzoovou kyselinou a vzniklý oxiran **227** byl intramolekulárně otevřen během debenzoylace při mírných bazických podmínkách (K₂CO₃). Amin **228** byl poté získán bazickou hydrolyzou hydroxidem draselným. Obecnými postupy byly následně vystavěny nukleosidy **229**, **230** a cyklopropylový analog **231**.

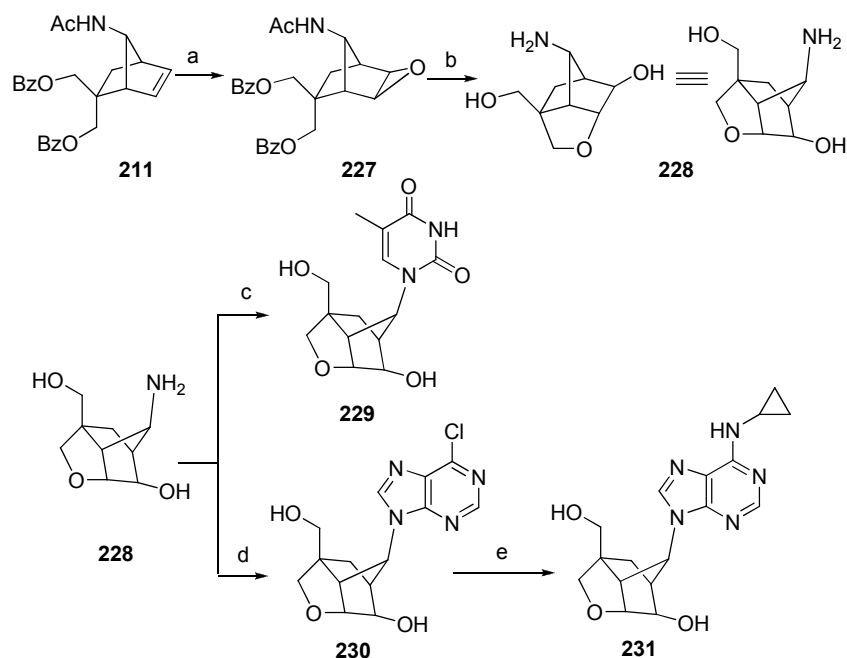
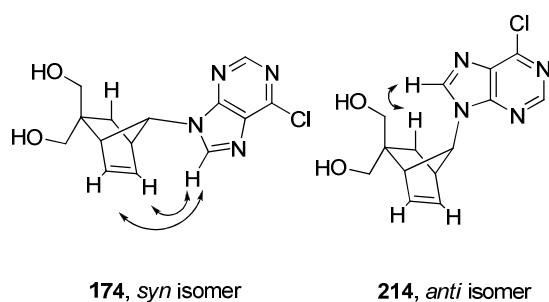


Schéma 7. a) *m*CPBA, CH₂Cl₂, přes noc, kvant.; b) 1. K₂CO₃, MeOH, 2. KOH, EtOH-H₂O, reflux, 9 h, 85%; c) 1. **95**, 1,4-dioxan, 100 °C, 3h, 2. Dowex 50 (H⁺ cyklus), 1,4-dioxan, 100 °C, 2,5 h, 56%; d) 1. 4,6-dichlorpyrimidin-5-amin, Et₃N, EtOH, 100 °C, 6 d, 2. HC(OEt)₃, HCl, 2 d, 2. HCl, THF-H₂O, 3 h, 30%; e) cyklopropylamin, MeOH, přes noc, 92%.

Struktura látek byla potvrzena pomocí NMR spektroskopie. Skutečnost, že při Ritterově reakci se zachovává konfigurace (*anti*), byla potvrzena pomocí NOE spektroskopie. Na obr. 1 jsou znázorněny NOE interakce u obou (*syn/anti*) chlorpurinových derivátů **174** a **214**. V případě *syn*-nukleosidu **174** byla nalezena interakce mezi protonem H-8' (8,47 ppm) a protony na dvojné vazbě H-5 (6,02 ppm) a H-6 (6,07 ppm), zatímco u *anti*-izomeru **214** byla pozorována pouze korelace k protonu H-3*exo* (1,85 ppm) na bicyklickém skeletu.



Obr. 1. Důležité NOE interakce u analogů **174** and **214**.

Druhá část projektu syntézy karbocyklických nukleosidů se zabývá látkami s vicinálním uspořádáním nukleobáze a hydroxymethylové skupiny. Thyminové deriváty byly připraveny Michaelovou adicí nukleobáze na aktivovanou dvojnou vazbu (schéma 8). Jako báze byl použit DBU nebo K_2CO_3 . V obou případech byly v reakční směsi nalezeny pouze produkty v konfiguraci *trans*. Tyto izomery **233a** a **233b** byly separovány sloupcovou chromatografií. Výtěžek a poměr těchto dvou izomerů závisel na použité bázi. V případě DBU byl poměr **233a/233b** 3,5:1, zatímco při reakci s K_2CO_3 byl tento poměr prakticky obráceně - 1:2,5. Tato metoda se však neukázala vhodná pro použití u purinových bází. Adicí solí adeninu, N^6 -benzoyladeninu a 6-chlorpurinu vznikaly složité reakční směsi.

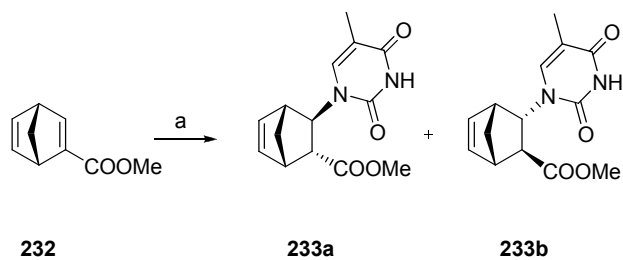


Schéma 8. a) Metoda I: thymin, DBU, DMF, 75 °C, 72 h, 35% pro **233a**, 10% pro **233b**; a) Metoda II: thymin, K_2CO_3 , DMF, 75 °C, 72 h, 16% pro **233a**, 10% pro **233b**.

Cílové thyminové nukleosidy byly připraveny pomocí standardních postupů (schéma 9). Esterová skupina u nenasycených esterů **233a** a **233b** byla redukována na hydroxymethylové deriváty **236a** a **236b** lithiualuminiumhydridem v tetrahydrofuranu při laboratorní teplotě. Nasycené nukleosidy **237a** a **237b** byly připraveny ve dvou krocích. Nejprve byla dvojná

vazba hydrogenována na hydroxidu palladatém a následně byla esterová skupina redukována pomocí lithiualuminiumhydridu za stejných podmínek jako v případě nenasycených analogů. *Cis*-hydroxy deriváty **235a** a **235b** byly připraveny pomocí katalytické dihydroxylace s oxidem osmičelým v přítomnosti *N*-methylmorfolin-*N*-oxidu jako reoxidovadla. Cílové nukleosidy **238a** a **238b** byly poté připraveny redukcí stejným způsobem jako nenasycené deriváty.

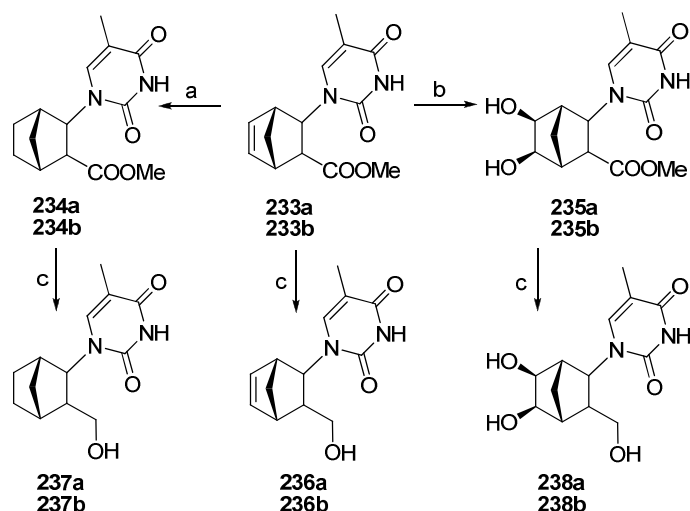


Schéma 9. a) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH-H₂O, 86% pro **234a**, 84% pro **234b**; b) OsO₄, NMMO, aceton-H₂O, 98% pro **235a**, 91% pro **235b**; c) LiAlH₄, THF, r.t., 54% pro **236a**, 69% pro **236b** 55% pro **237a**, 70% pro **237b**, 39% pro **238a**, 58% pro **238b**.

Vzhledem k neúspěchu při zavádění purinových bází Michaelovou adicí bylo nutno najít jiný postup. Byla opět zvolena strategie postupné výstavby purinové báze na odpovídající aminoskupině. Jako další metoda pro zavedení aminoskupiny na skelet byl zvolen Curtiův přesmyk (Schéma 10). Výchozí látka - monoethylester kyseliny fumarové **239** - byl zahříván s cyklopentadienem v dioxanu na 60 °C (schéma 11). Získané kyseliny reagovaly s jódem v bazickém prostředí a došlo k intramolekulárnímu uzavření laktonového cyklu. Byly získány dva produkty - kyselina **240a** a ester **240b**. Směs látek bylo možné separovat na základě jejich acidobazických vlastností. Oba tyto deriváty bylo poté převedeny na aminoalkoholy **242a** a **242b** ve čtyřech krocích zahrnujících Curtiův přesmyk, obnovení dvojné vazby na skeletu, redukcí esterové funkce na hydroxymethyl. Pro tyto oba izomery bylo použito rozdílné pořadí jednotlivých reakčních kroků (schéma 10). Volné aminy **242a** a **242b** nebyly plně charakterizovány a byly rovnou použity pro výstavbu cílových nukleosidů. Plně charakterizovány byly až triacetylderiváty **243a** a **243b**. Standardními postupy byly připraveny nenasycené, nasycené a *cis*-hydroxylované analogy nukleosidů.

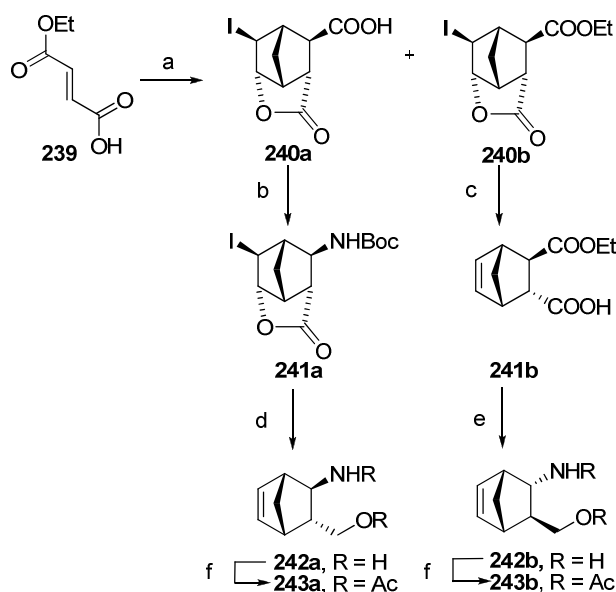
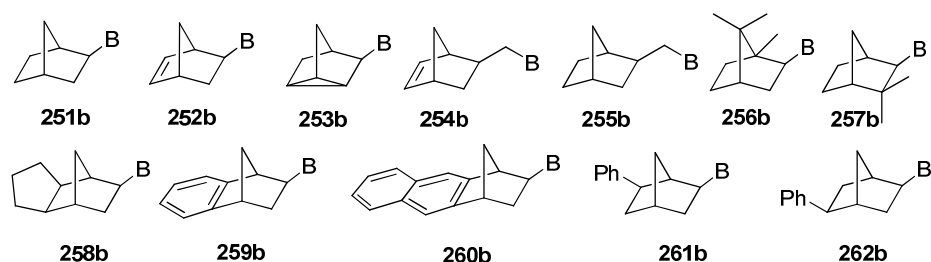


Schéma 10. a) 1. cyklopentadien, 1,4-dioxan, 60 °C, 1 h, 2. I₂, KI, Na₂CO₃, H₂O-CHCl₃, r.t., přes noc, 31% pro **240a**, 41% pro **240b**; b) 1. ClCOOEt, Et₃N, aceton, 0 °C, 1 h, 2. NaN₃, H₂O-aceton, 0 °C, 1 h, 3. toluen, *t*-BuOH, reflux, 4 h, 51%; c) Zn, EtOH, reflux, 1 h, quant.; d) 1. Zn, EtOH, reflux, 2 h, 2. HCl, MeOH, 4 d 3. LiAlH₄, THF, reflux, 12 h, 61%; e) 1. ClCOOEt, Et₃N, aceton, 0 °C, 1 h, 2. NaN₃, H₂O-aceton, 0 °C, 1 h, 3. toluen, aq. HCl, reflux, 13 h; 4. LiAlH₄, THF, reflux, 12 h, 67%; f) Ac₂O, pyridin, r.t., 80% pro **243a**, 92% pro **243b**.

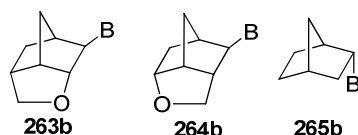
Žádný z připravených nukleosidů z této části práce nevykazoval signifikantní hodnoty biologické aktivity.

Inhibitory replikace viru coxsackie B3

Tento projekt se zabýval hledáním dalších inhibitorů coxsackieviru B3. Byly připraveny dvě skupiny derivátů. První z nich se skládá z látek majících 6-chlorpurin substituovaný v poloze 9 různými karbocyklickými systémy. Do druhé skupiny patří látky získané modifikací základní látky **251b** v purinové části molekuly (v polohách 2, 6, 8). Všechny látky zobrazené na obr. 2 byly připraveny Mitsunobuovou reakcí, která poskytovala výtěžky v rozmezí 14% až 78%. Tato reakce poskytovala pouze N9 izomery s bází v poloze *exo* na karbocyklickém skeletu. V některých případech bylo jednodušší zavedení aminoskupiny než hydroxyskupiny na skelet. Purinová báze byla následně vystavěna na této aminoskupině (obr. 3).

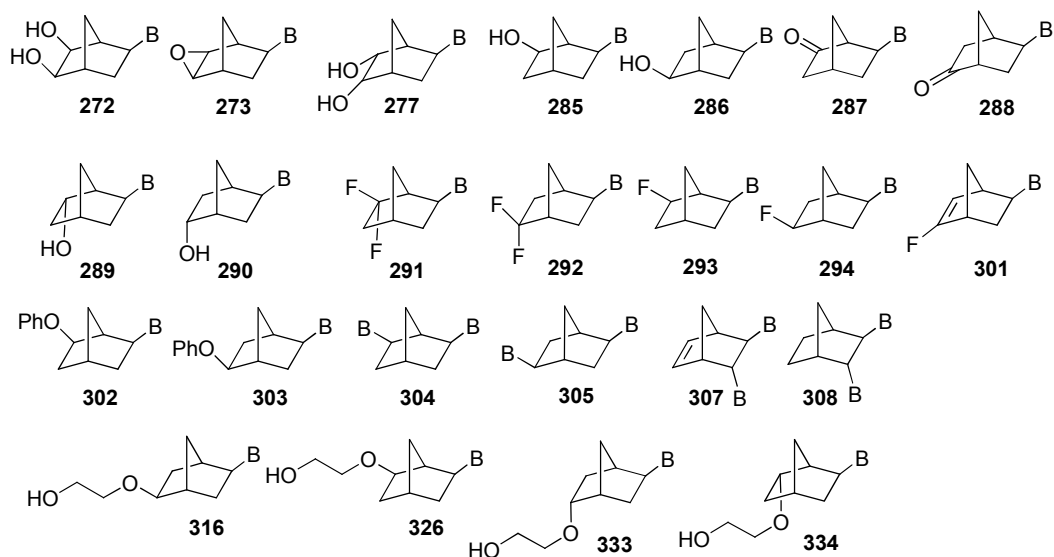


Obr. 2. Látky připravené Mitsunobuovou reakcí. B = 6-chlorpurin-9-yl.



Obr. 3. Látky připravené konstrukcí nukleobáze. B = 6-chlorpurin-9-yl.

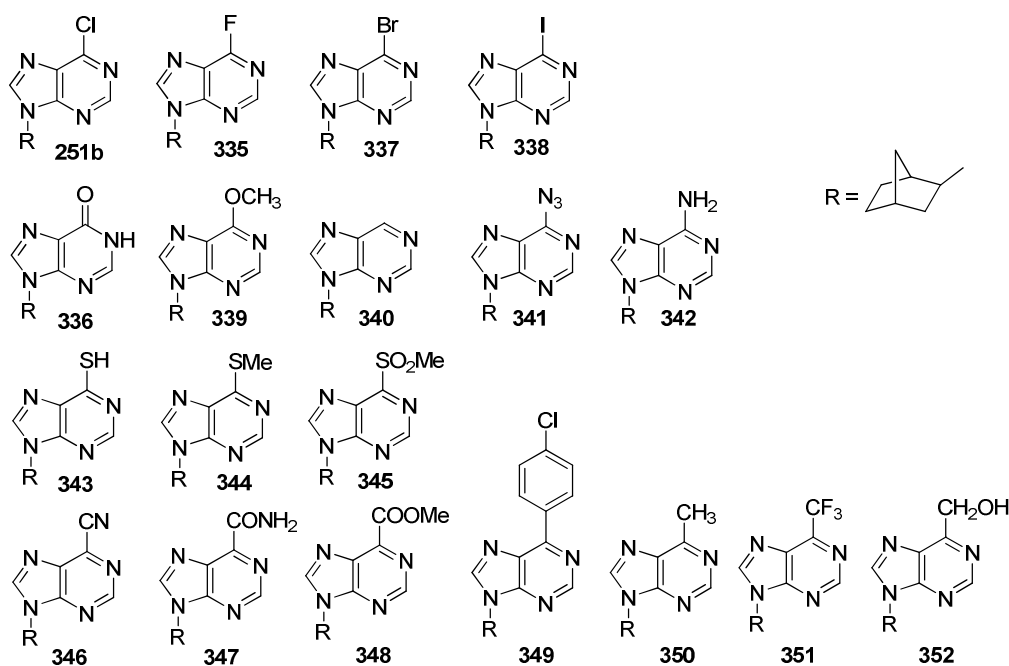
Látky substituované na bicyklickém skeletu (např. hydroxyskupina, fluor, ketoskupina atd.) rozšířily naši knihovnu inhibitorů coxsackieviru B3 a jsou zobrazeny na obr. 4. Tyto látky byly většinou připraveny postupnou syntézou zahrnující Mitsunobuovu reakci pro zavedení 6-chlorpurinu do molekuly. Důležitým poznatkem v těchto syntézách bylo vypracování debenzoylačního kroku v přítomnosti 6-chlorpurinu v molekule. Optimalizovali jsme popsanou metodu⁴ použitím přebytku methyلمagnesiumchloridu jako debenzoylačního činidla v tetrahydrofuranu při 0 °C. Výtěžky tohoto kroku se pohybovaly v rozmezí 35-75%.



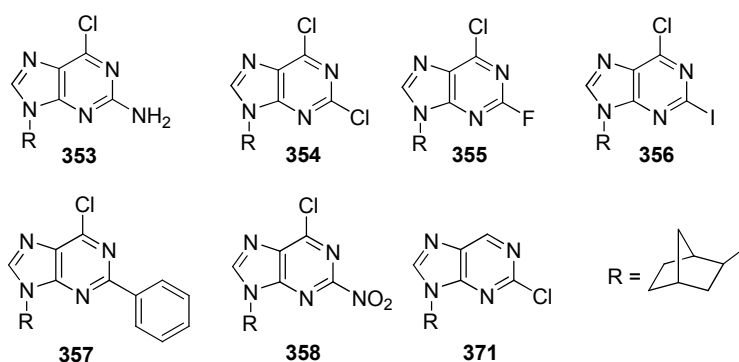
Obr. 4. Látky s modifikací v bicyklickém skeletu. B = 6-chlorpurin-9-yl.

Druhá část projektu hledání nových inhibitorů coxsackieviru B3 je zaměřena na studium vlivu substitutce na purinové části molekuly. V polohách 2,6,8 na purinovém skeletu byla

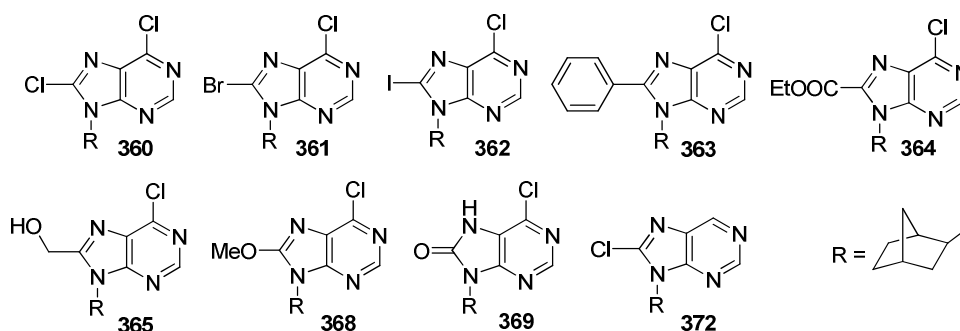
modifikována základní látka **251b**, která je snadno dostupná, dostatečně aktivní, zároveň je bicycklý substituent značně chemicky inertní a není proto třeba na něj brát zřetel při plánování syntéz. Většina látek byla získána pouhou modifikací základní látky **251b** běžnými a známými metodami (nukleofilní aromická substituce, kaplingové reakce nebo vzájemná přeměna těchto funkčních skupin mezi sebou). Vzorce připravených látek jsou zobrazeny na obr. 5, 6 a 7.



Obr. 5. Modifikace v purinové části, poloha 6.



Obr. 6. Modifikace v purinové části, poloha 2.



Obr. 7. Modifikace v purinové části, poloha 8.

Testování těchto připravených látek proti coxsackieviru B3 poskytlo zajímavé výsledky. Většina z připravených látek vykazovala proti tomuto viru signifikantní hodnoty antivirové aktivity a zároveň velmi nízkou cytotoxicitu k Vero buňkám, na kterých bylo testování prováděno. Velmi dobré výsledky poskytovaly zvláště látky nesoucí 6-chlorpurin jako nukleobázi. Modifikace v purinové části molekuly vedly k poklesu antivirové aktivity daných látek oproti původní látce **251b**, pouze látka mající *p*-chlorfenylovou skupinu v poloze 6 vykazovala srovnatelnou hodnotu EC_{50} ($0.87 \pm 0.41 \mu\text{M}$). Z těchto výsledků je zřejmé, že přítomnost 6-chlorpurinové báze je esenciální pro aktivitu proti coxsackieviru B3. Několik látek z této řady inhibovalo replikaci coxsackieviru B3 v rozmezí hodnot EC_{50} $0.66 \mu\text{M}$ - $2 \mu\text{M}$. Zároveň jsou tyto výsledky srovnatelné nebo u některých derivátů lepší než u známého inhibitoru TTP-8307⁵. Sloučeniny **251b** ($EC_{50} = 0.81 \pm 0.20 \mu\text{M}$) a **259b** ($EC_{50} = 0.66 \pm 0.35 \mu\text{M}$) jsou nejlepšími inhibitory z této série. Studie vedoucí k určení mechanismu jejich působení jsou předmětem dalšího výzkumu. Cytotoxicita k Vero buňkám byla nalezena u tří látek (**261b**, **262b**, **309**) ze skupiny sloučenin s modifikovaným bicyklickým systémem, více cytotoxických látek bylo nalezeno ve skupině derivátů s modifikovaným purinem (**335**, **337**, **354**, **355**, **356**, **358**, **362**). Jejich cytotoxické a eventuálně cytostatické vlastnosti budou dále studovány.

Závěr

V první části předkládané práce byly připraveny tři řady nukleosidových analogů odvozených od různě substituovaného bicyklo[2.2.1]heptanového skeletu jako konformačně uzamčených karbocyklických nukleosidů - dvě řady izomerních látek (*syn* a *anti*) s nukleobází vázanou v poloze 7 bicyklického systému, jedna řada s nukleobází umístěnou v poloze 2. Klíčovým krokem syntetických postupů bylo zavedení vhodně orientované aminoskupiny na bicyklický

skelet pro finální výstavbu nukleobáze. Byly použity tři základní metody. *Syn*-nukleosidy byly získány kysele katalyzovaným Wagner-Meerweinovým přesmykem produktů získaných reakcí mezi dvojnou vazbou bicyklického skeletu a ethylazidoformiátem. Pro přípravu *anti*-nukleosidů byla využita Ritterova reakce mezi hydroxyskupinou v poloze 7 na bicyklickém systému a acetonitrilem za kyselých katalýzy, která probíhala s retencí konfigurace a mohla tak být zajištěna konfigurace *anti* pro cílové nukleosidy. Poslední strukturní typ s vicinálním uspořádáním nukleobáze a hydroxymethylové funkce byl získán v případě thyminových nukleosidů Michaelovskou adicí sodné soli thyminu na dvojnou vazbu konjugovanou s esterovou skupinou. Vzhledem k tomu, že tento postup v řadě purinových derivátů selhal, musely být purinové nukleosidy postupně vystavěny. Aminokupina byla v tomto případě na norbornanovém skeletu připravena Curtiovým přesmykem ve velice dobrých výtěžcích. Látky z této první části při antivirových a cytostatických testech nevykazovaly žádnou biologickou aktivitu.

Druhá část práce byla věnována syntéze nových inhibitorů coxsackieviru B3. Nejprve byla studována závislost antivirové aktivity na 6-chlorpurinových derivátech modifikovaných na karbocyklickém skeletu. 6-Chlorpurin byl zaváděn na skelet převážně Mitsunobuovou reakcí s příslušnými bicyklickými alkoholy a to v dobrých výtěžcích. V několika případech bylo synteticky jednodušší vystavět 6-chlorpurin na aminokupině. Vzájemnými transformacemi jednotlivých funkčních skupin na bicyklickém skeletu byla dále knihovna derivátů rozšířena (OH, F, ketoskupina, nasycený, nenasycený skelet atd.). Paralelně s touto studií byla studována antivirová aktivita v závislosti na substituci v purinové části molekuly. U vybrané látky **251b** byly různě modifikovány polohy 2, 6, 8 na purinové bázi. Zde se ukázalo, že žádná modifikace nevedla k lepší hodnotě EC_{50} než jakou měla původní látka **251b**, naopak většina připravených látek nebyla vůbec aktivní.

Mnoho z připravených cílových látek mělo hodnotu EC_{50} srovnatelnou se známým inhibitorem TTP-8307. Dvě nejlepší struktury **251b** ($EC_{50} = 0.81 \pm 0.20 \mu M$) a **259** ($EC_{50} = 0.66 \pm 0.35 \mu M$) budou dále studovány a podrobeny testům proti dalším virům z čeledi picornavirů.