

Abstrakt

Tato práce popisuje syntézy a biologické aktivity dvou typů kondenzovaných 7-deazapurinových nukleosidů, které byly navrženy jako prodloužená analoga 6-hetaryl-7-deazapurinových a 6-amino-7-hetaryl-7-deazapurinových nukleosidů, známých účinných cytostatik. Nejprve byla vyvinuta multigramová syntéza (di)chlor-9*H*-[4,5-*b*]pyrimidoindolů, vycházející ze snadno dostupných chlornitrobenzenů. Pyrimidoindoly byly úspěšně glykosylovány a použity na syntézu 4-hetaryl-6-chlor-, 4,6-bis(hetaryl)-, 4-amino-6-hetaryl-, 4-amino-5-hetaryl- pyrimidoindolových ribonukleosidů a také pyrimidoindolových nukleosidů substituovaných v poloze 4. Hetarylové skupiny byly zavedeny do polohy 4 pomocí Suzukiho nebo Stilleho cross-couplingové reakce. Pro úspěšné provedení reakce s nereaktivním chlorem v poloze 6 bylo nutné najít vhodný katalytický systém a upravit standardní reakční podmínky. Bylo vyzkoušeno několik ligandů, přičemž nejlepší výsledky byly získány při použití ligandu X-Phos. Protože chlor v poloze 4 je aktivovaný pro nukleofilní substituci, amino a dimethylamino deriváty byly připraveny reakcí s vodným amoniakem, respektive s dimethylaminem. Látky nesoucí alkylovou skupinu v poloze 4 byly získány palladiem katalyzovanou alkylací pomocí trialkylhlinitku nebo Negishiho reakcí v případě cyklopropyl derivátu. Cílové volné nukleosidy byly získány přímo z reakcí s nukleofily, případně Zemplénovou metodou. Protože všechny připravené nukleosidy jsou úplně novým typem látek, byla studována jejich cytotoxická a protivirová (HCV a dengue) aktivita. Zatímco všechny 4-amino-5(6)-hetaryl- stejně jako 4,6-disubstituované pyrimidoindolové nukleosidy byly zcela neaktivní, několik sloučenin ze série 4-hetaryl-6-chlorpyrimidoindolových nukleosidů vykazovalo zajímavou aktivitu proti dengue viru a 4-methyl derivát dokonce sub-mikromolární aktivitu proti HCV. Dále byla vyvinuta syntéza dvou izomerních thienopyrrolopyrimidinových nukleosidů. Tricyklické báze byly připraveny z dichlorpyrimidinu a jodthiofenu tříkrokovou syntézou využívající termické nebo fotochemické cyklizace tetrazolů. Cílové nukleosidy nesoucí hetaryl, amino, dimethylamino, methyl, methoxy a methylsulfanylovou skupinu v poloze 4 byly připraveny pomocí stejných reakcí jako v případě pyrimidoindolů. Nukleosidy anelované s thiofenem jsou testovány na cytotoxické, protivirové a antimikrobiální aktivity. Prozatím jsou dostupné jen výsledky testování anti-HCV aktivit, kde několik sloučenin disponuje sub-mikromolární aktivitou, zároveň ovšem i výraznou (mikromolární) cytotoxicitou.