

Abstrakt

Tato práce se zabývá syntézou polysubstituovaných pyrimidinů s potenciálními protizánětlivými účinky. Tyto látky jsou schopny inhibovat produkci prostaglandinu E₂ (PGE₂). Cílem této práce bylo zvýšení rozpustnosti a protizánětlivé účinnosti připravených derivátů pomocí strukturních modifikací vedoucí struktury WQE-134. Pro přípravu látek byl nejvíce využíván Suzuki-Miyaura coupling, nicméně i řada jiných postupů byla aplikována (Heckova reakce, kondenzace, borylace, ozonolýza, nukleofilní substituce, atd.). Celkem bylo připraveno 43 finálních látek. Protizánětlivá účinnost (inhibice produkce PGE₂) byla úspěšně zvýšena u mnoha derivátů. Nejúčinnější látka dosáhla o tři řády vyšší aktivity než vedoucí struktura. Nebyl pozorován žádný obecný vliv délky substituentu v poloze C5 pyrimidinu (C5pyr) na protizánětlivou aktivitu látek. Významnou překážkou v dalším vývoji WQE-134 je nízká rozpustnost této látky a s tím spojená nízká biologická dostupnost. Rozpustnost látek byla úspěšně zvýšena pomocí zavedení skupin nesoucí heteroatom do C5pyr. Nejvíce rozpustná látka dosáhla o dva řády vyšší rozpustnosti než WQE-134 zatímco se biologická aktivita snížila pouze nepatrně. Dále byla syntetizována WQE-134 biotinylovaná v poloze C5pyr přes pegylovaný řetězec, která bude použita v tzv. pulldown experimentech za účelem objasnění mechanismu účinku studovaných derivátů.

Klíčová slova: polysubstituované pyrimidiny, protizánětlivé účinky, prostaglandin E₂, studie vztahu mezi strukturou a aktivitou, cross-couplingové reakce, rozpustnost