

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Manuela Voráčová

Školitelé: prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.

doc. Paula Kiuru, Ph.D.

Název: Syntéza analog přírodních látek jako potenciálních kancerostatik

Klíčová slova: kombretastatin, kombretafuranon, purpurealidin, cytotoxický, inhibitory Kv10.1, syntéza analog

Nádorová onemocnění jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí i přes značný pokrok v prevenci, diagnostice a léčbě. Ve snaze najít nová potenciální léčiva se i nadále obracíme k přírodě jakožto zdroji vůdčích molekul. Příkladem takovýchto vůdčích molekul, které se staly předlohou pro syntézu potenciálních protinádorových látek v této diplomové práci, jsou kombretastatin A- 4 izolovaný z kůry kmene stromu *Combretum caffrum* a purpurealidin I izolovaný z mořské houby *Pseudocerotina purpurea*.

Kombretastatin A4 je známým supresorem polymerizace tubulinu skrze jeho interakci s kolchicinovým vazebným místem. Způsobuje silnou inhibici buněčného růstu, dále inhibici angiogeneze a rovněž narušuje cévy nádoru. Jedná se o derivát *cis* stilbenu, který snadno podléhá izomerizaci na termodynamicky stálejší, avšak méně aktivní *trans* formu. Jeho nevýhodou je rovněž špatná rozpustnost ve vodě. Prvním z cílů této práce proto byla příprava analog, která tyto nevýhody odstraní a která budou podrobena testům biologické aktivity.

Tato práce volně navázala na předchozí práci naší výzkumné skupiny týkající se antifungálních laktonů. Spojovací můstek v původním kombretastatinu A4 byl proto nahrazen furanonovým seskupením a byly zkoumány vlivy jak oxygenovaných, tak halogenovaných substituentů na biologickou aktivitu. V rámci této práce se v 3–5 krokových syntézách podařilo připravit 13 finálních sloučenin z komerčně dostupných substituovaných acetofenonů nebo fenacylbromidů. Následně byly u 12 látek

hodnoceny jejich cytotoxické účinky vůči rakovinným a normálním buněčným liniím a rovněž byly stanoveny protiinfekční účinky těchto látek. Sedm derivátů vykazovalo cytotoxicitu vůči rakovinným buňkám (nejnižší $IC_{50} = 0,12 \mu M$), avšak zachovaly si také poměrně vysokou toxicitu i vůči buňkám nenádorovým. U jednoho hydroxymetylovaného derivátu byla zjištěna aktivita vůči bakterii *Staphylococcus aureus* ($MIC_{95} = 7,81-5,62 \mu M$), přičemž tento analogon nebyl pro zdravé buňky toxický až do nejvyšší měřené koncentrace – $40 \mu M$. U žádné ze sloučenin nebyla zjištěna aktivita vůči infekčním patogenním houbám.

Druhým přírodním produktem, který inspiroval syntézu potenciálních vůdčích molekul, byl nedávno objevený purpurealidin I patřící mezi bromotyrosinové alkaloidy mořského původu. Mnohé z mořských alkaloidů vykazují širokou škálu biologické aktivity, včetně např. cytotoxicity, či aktivity vůči iontovým kanálům. Druhým cílem této práce tak byla syntéza zjednodušených analog purpurealidinu I přes purpurealidin E k otestování jejich cytotoxicity a inhibice napětově řízeného draselného kanálu $K_v10.1$. $K_v10.1$ se jeví jako atraktivní cíl protinádorového zásahu, jelikož se ektopicky vyskytuje ve více než 70 % lidských nádorů. Protože by takováto specifita mohla potenciálně snížit nežádoucí vedlejší účinky léčby, jsou inhibitory $K_v10.1$ považovány za vůdčí molekuly při vývoji nových kancerostatik.

V této práci byl purpurealidin E úspěšně syntetizován ve čtyřech krocích z tyraminu s celkovým výtěžkem 80 %, čímž byl vylepšen výtěžek popisovaný v literatuře. Osvědčený postup syntézy umožnil připravit dvě nová analoga a tyto meziprodukty byly podrobeny kaplingu s různými aromatickými karboxylovými kyselinami. U 12 sloučenin byla poté testována inhibiční aktivita vůči $K_v10.1$ a několik derivátů inhibovalo zmíněný kanál v mikromolárních koncentracích. Dvě z připravených sloučenin vykazovaly aktivitu vůči zhoubné buněčné linii melanomu ($IC_{50} < 15 \mu M$), avšak byly ekvimolárně toxické i pro nezhooubné buňky.

Celkově tedy bylo připraveno 27 nových analog přírodních produktů, z nichž některé vykazovaly zajímavou biologickou aktivitu. Výsledky obou projektů poskytly cenná data týkající se vztahů mezi strukturou a aktivitou a tato data posloužila jako základ pro další výzkum a syntézu analog s lepší selektivitou.