

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Jana Sedláková

Školitelé: Dr. Fabrizio Pertusati

doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Název diplomové práce: Syntéza fosforamidátových proléčiv „ProTides“ jako nových potenciálních léčiv pro terapii vrozených poruch glykosylace a syndromu vyčerpání mitochondriální DNA

V současné době není dostupná efektivní léčba pro většinu vrozených poruch glykosylace (CDGs) ani pro léčbu syndromu vyčerpání mitochondriální DNA (MDS). Co se terapie týká, D-manosa-1-fosfát (Man-1-P) poskytuje značný farmakologický potenciál pro zlepšení patologických změn u pacientů zasažených deficitem fosfomanomutázy 2 (PMM2-CDG), podobně jako *N*-acetyl-D-mannosamin-6-fosfát (ManNAc-6-P) v případě GNE myopatie (GNEM). Podávání vybraných deoxyribonukleotidů bylo navrženo jako potenciální farmakologická strategie pro terapii MDS. Naneštěstí, problematický průnik přes membrány takto polárních molekul snižuje jejich efekt a omezuje jejich klinické využití. Hydrofobní, membránou prostupné deriváty sacharidových monofosfátů a nukleotidů, by mohly představovat efektivnější potenciální léčiva pro PMM2-CDG a GNEM, resp. MDS.

V rámci této práce byla syntetizována rozličná fosforamidátová proléčiva (ProTides) pro Man-1-P, ManNAc-6-P a jejich peracetylované deriváty. Pro syntézu byly použity dva různé přístupy: a) coupling požadovaného substrátu s dříve připraveným fosforochloridátem za přítomnosti *t*BuMgCl, b) coupling patřičného substrátu s fosforochloridátem pomocí *N*-methylimidazolu (NMI). ProTides proléčiva byla úspěšně připravena pomocí Grignardovy metody, nicméně NMI metoda nevedla k žádaným fosforamidátům, a to ani po několika pokusech vylepšit reakční podmínky.

Za účelem prozkoumání bioaktivace ProTide proléčiv byl proveden enzymatický experiment s jedním z připravených fosforamidátových derivátů.

ProTide přístup byl také aplikován na 6-methoxyguanosin monofosfát s cílem připravit potenciálně efektivní proléčiva pro terapii MDS. Dva deriváty byly úspěšně syntetizovány couplingem nukleosidu s různými (aryl) (*p*-nitrophenyl) fosforamidáty v přítomnosti *t*BuMgCl.