

## Syntéza nových heteroanelovaných 7-deazapurinových nukleosidů a nukleotidů s potenciální biologickou aktivitou a pro modifikace DNA a RNA

V medicíně jsou 7-deazapurinové ribonukleosidy důležitými analogy purinových nukleosidů a představují výsadní strukturu ve výzkumu nových léčebných přípravků na rakovinu, leukémii a virová onemocnění. Tato práce diskutuje syntézu nových heteroaryl-fúzovaných 7-deazapurinových ribonukleosidů a uvádí biologickou aktivitu cílových nukleosidů proti různým liniím rakovinných buněk a virům *in vitro*.

První část práce se zaměřuje na porovnání strategií pro syntézu různých methylpyrazolo-fúzovaných 7-deazapurinových ribonukleosidů. Tricyklická nukleobáze byla připravena (i) šestikrokovým klasickým heterocyklizačním přístupem vycházejícím z 5-chlor-1-methyl-4-nitropyrazolu a (ii) třikrokovým přístupem s využitím cross-couplingu a cyklizace vycházejícím ze zinkovaného 4,6-dichloropyrimidinu a 5-jod-1-methylpyrazolu. Obě strategie vedly celkově ke srovnatelným výtěžkům. Poté byly prozkoumány tři různé metody glykosylace pro získání  $\beta$ -anomerního nukleosidového intermediátu. Pouze glykosylace podle Vorbrüggena poskytla intermediát jako čistý  $\beta$ -anomer. Derivatizace a deprotektce poskytly sérii osmi různých pyrazolo-fúzovaných deazapurinových ribonukleosidů, z nichž některé byly slabě fluorescenční. Methyl-, amin- a methylsulfanylderiváty prokázaly submikromolární cytotoxické účinky *in vitro* proti řadě linií buněk rakoviny a leukémie, stejně jako antivirové účinky proti viru hepatitidy C.

Druhá část práce se zaměřuje na systematické studium funkčního nahrazení C-H u pětičlenných heterocyklů formováním různých sulfoniových solí a jejich využitím jako alternativního substrátu k heteroaryl jodidům v Negishiho cross-couplingu se zinkovaným 4,6-dichloropyrimidinem. Dvanáct různých pětičlenných heterocyklů nesoucích jeden nebo dva heteroatomy bylo podrobeno thianthrenaci a dibenzothiofenaci s thianthren *S*-oxidem (TT=O) a dibenzothiofen *S*-oxidem (DBT=O), v tomto pořadí. Pro oba sulfoxidy byly vytvořeny pouze odpovídající arylsulfoniové soli s pyrrolem, 1-methylpyrrolem, thiofenem a 1-methylpyrazolem. Negishiho cross-coupling mezi methylpyrazol-4-yl-thianthreniovou solí a zinkovaným 4,6-dichloropyrimidinem neposkytl kýžený pyrazolyl pyrimidin produkt. Tato reakce byla provedena také s dibenzothiofeniovými solemi, ale pouze odpovídající derivát thiofenu poskytl požadovaný produkt.

Třetí část práce se zaměřuje na syntézu různých chinolin-fúzovaných 7-deazapurinových ribonukleosidů a jejich aplikaci v biochemii. Syntéza tetracyklické nukleobáze byla založena na přístupu kombinujícím cross-coupling a cyklizaci. Byly prozkoumány a porovnány různé metody cyklizace. Glykosylace podle Vorbrüggena poskytla kýžený nukleosidový intermediát jako čistý  $\beta$ -anomer. Derivatizace a deprotektce poskytly sérii sedmi různých chinolin-fúzovaných ribonukleosidů, které vykazovaly mírnou až slabou cytotoxickou aktivitu proti liniím rakovinných buněk a fluorescenční vlastnosti. Aminový derivát byl poté trifosforylován a jako analog ATP úspěšně začleněn do RNA pomocí *in vitro* transkripce s T7 RNA polymerázou.