

## 2P-01

## CÍLENÉ DERIVÁTY PACLITAXELU

**MARIE PŘIBYLOVÁ<sup>a,b</sup>, MARCELA DVOŘÁKOVÁ<sup>a,b</sup>  
a TOMÁŠ VANĚK<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Laboratoř rostlinných biotechnologií, Spojená laboratoř ÚEB AV ČR, v.v.i. a VÚRV, v.v.i., Rozvojová 263, 161 06 Praha 6, <sup>b</sup> Katedra Chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Albertov 6, 128 43 Praha 2  
pribylova@ueb.cas.cz

Paclitaxel (PTX) je cytostatikum pocházející z tisu *Taxus brevifolia*. Dnes je PTX využíván při léčbě rakoviny vaječníku a prsu<sup>1</sup>. Příprava cílených derivátů paclitaxelu je možností jak snížit jeho vedlejší negativní účinky. Cílený derivát je komplexem tří molekul: cytostatika, raménka a navigační molekuly.

Navigační molekula je biologicky aktivní látka, na jejíchž receptorech je cílený derivát zachycen, a proto dochází k zakoncentrování léku pouze na vybraných tkáních. Navigační molekulou jsme zvolili peptidický hormon GnRH. Cílem hormonu jsou GnRH receptory na povrchu buněk rakoviny prsu, vaječnicků a prostaty, na nichž se vyskytují ve zvýšené koncentraci<sup>2</sup>.

Byla připravena raménka vhodná pro navázání GnRH např. PTX-sukcinyl-triethylenglykol, PTX-sukcinyl-Phe-Phe-OH, PTX-chloracetyl-glycin, PTX-maleimidomásečná kyselina a mnoho dalších<sup>3–5</sup>. Byly také připraveny kompletní cílené deriváty paclitaxelu. Aktivita těchto látek je testována na vybraných tkáňových kulturách.

Tato práce vznikla za podpory grantu AVOZ50380551.

## LITERATURA

- Rowinsky E. K., Donehower R. C.: *New. Eng. J. Med.* 332, 1004 (1995).
- Volker P., Grundker C., Schmidt O., Schulz K. D., Emons G.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 186, 171 (2002).
- Vaněk T., Velek J., Starý I., Barth T.: Patent PV 2000-2817 (2000).
- Vaněk T., Velek J., Starý I., Barth T.: Patent PV 2000-2818 (2000).
- Vaněk T., Dvořáková M., Příbylová M., Barth T.: Patent PV 2007-441 (2007).

## 2P-02

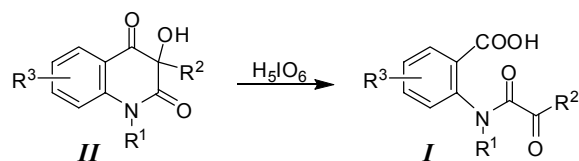
## NEW APPROACH TO

*N*-( $\alpha$ -KETOACYL)ANTHRANILIC ACIDS

**STANISLAV KAFKA<sup>a</sup>, JANEZ KOŠMRLJ<sup>b</sup>, and VĚRA KAŠPÁRKOVÁ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, 762 72 Zlín, Czech Republic, <sup>b</sup> Faculty of Chemistry and Chemical Technology, University of Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenia  
kafka@ft.utb.cz

Surprisingly, there are only few literature precedents for the synthesis of *N*-( $\alpha$ -ketoacyl)anthranilic acids **I**, despite the



$R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{Et, Ph}; R^3 = \text{H, 6-OMe, 7-OMe, 8-OMe}$

fact that this entities possess interesting chemical and biochemical properties. For example, *N*-pyruvoylanthranilic acid and its derivatives are metabolites of a number of microorganisms<sup>1</sup>. From the synthetic standpoint, *N*-( $\alpha$ -ketoacyl)anthranilic acids **I** and derivatives promise to be useful synthons for construction of different heterocycles, which has already been exemplified by the synthesis of 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-one<sup>2,3</sup>, 1*H*-benzo[*e*][1,4]oxazepine-2,5-dione,<sup>2</sup> and quinazolin-4(3*H*)-one skeletons<sup>4</sup>. As a part of our continued interest in the reactivity of 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones **II**<sup>5</sup>, we have studied their reactivity towards paraperiodic acid, and found out that an oxidative ring opening takes place to afford **I**. Factors that influence the reactivity of compounds **II**, including the substitution pattern ( $R^1 - R^3$ ), reaction medium, and temperature were studied. *N*-( $\alpha$ -ketoacyl)anthranilic acids **I** were obtained in moderate to good yields.

This study was supported by the Czech Science Foundation (Grant No. 203/07/0320), by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Project MSM7088352101 and Joint Project Nr 9-06-3 of Programme KONTAKT), and the Slovenian Research Agency (Projects P1-0230-0103 and Joint Project BI-CZ/07-08-018).

## REFERENCES

- Wegfahrt P. F., Rapoport H.: *J. Org. Chem.* 34, 3035, (1969) and references cited therein.
- Lingens F., Sproessler B.: *Justus Liebig's Ann. Chem.* 702, 169 (1967).
- Andreichikov Y. S., Krylova I. V.: *Zh. Org. Khim.* 24, 2212 (1988).
- Freed J. D., Hart D. J., Magomedov N. A.: *J. Org. Chem.* 66, 839 (2001).
- Kafka S., Košmrlj J., Klásek A., Pevce A.: *Tetrahedron Lett.* 49, 90 (2008) and references cited therein.

## 2P-03

POROVNÁNÍ BIODISTRIBUCE MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY TU-20 A JEJÍHO SCFV FRAGMENTU ZNAČENÝCH <sup>125</sup>I VE ZDRAVÝCH MYŠÍCH A V MYŠÍCH S ALS

**VERONIKA KLEINOVÁ<sup>a,b</sup>, HELENA ŠVECOVÁ<sup>a</sup>,  
HANA CHALOUPKOVÁ<sup>a</sup> a MIROSLAV FIŠER<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Ústav jaderné fyziky AV ČR, v. v. i., Oddělení radiofarmak, 250 68 Řež, <sup>b</sup> ČVUT v Praze, FJFI, Břehová 7, 115 19 Praha 1  
kleinova@ujf.cas.cz

III beta-tubulin se hromadí v místě degradace neuronů, což vybízí k využití jako perspektivního diagnostika

k identifikaci neurodegradačních procesů. TU-20 je myši monoklonální protilátka IgG1 specificky syntetizovaná proti C-konci lidské třídy III beta-tubulinu<sup>1</sup>.

Pro ověření specifity TU-20 a jejího scFv fragmentu<sup>2</sup> bylo zvoleno srovnání biodistribuční farmakokinetiky obou preparátů radioaktivně značených <sup>125</sup>I – jak ve zdravých myších, tak v myších s rozvinutou amyotropní laterální sklerózou (ALS – exprimace SOD1 mutace)<sup>3</sup>. Jodace protilátky a jejího scFv fragmentu probíhala při oxidaci chloraminem-T<sup>4</sup>, purifikace probíhala na gelové koloně, bioanalytické vlastnosti byly ověřeny pomocí bis-tris gelové elektroforézy a testem ELISA. V biodistribuční studii u zdravých myši (typ wild-type (+/+ B6CBA) byly u <sup>125</sup>I-scFv i <sup>125</sup>I-TU-20 zvoleny časové intervaly 3 až 144 h. U <sup>125</sup>I-scFv TU-20 byly poločasy eliminace vypočítány podle dvoukompartimentového modelu 2,3 h a 62,4 h, <sup>125</sup>I-TU-20 vykazovala poločasy 8,6 h a 150,7 h. Aktivita navázaná na scFv fragment se primárně akumuluje ve štítné žláze a trávicím ústrojí. Zatímco TU-20 se během šesti hodin distribuuje v orgánech hrudní a břišní dutiny.

V komparativní studii byla zvolena transgenní populace G93A1 Gur. Vzhledem k obtížnému množení byly zvoleny jednočlenné kinetické body – u <sup>125</sup>I-scFv 3 h a u <sup>125</sup>I-TU-20 6 h. Nejvýznamnější rozdíly v distribuci byly pozorovány v oblasti svalů končetin, míchy a páteře. Největší retenci aktivity preparátů vykazovala kaudální část míchy i páteře.

Závěrem lze shrnout, že TU-20 vykazuje lepší imunospecifitu vůči neurodegradačním procesům, ale má pomalejší kinetiku, zatímco její scFv fragment má nižší imunospecifitu, ale vykazuje výrazně rychlejší kinetiku.

*Studie byla vypracována za podpory projektů E13177–DIAGIM (IP040E167), E12510–NEUROTUB(0E91) a IB-S1048301.*

#### LITERATURA

1. Dráberová E., Lukáš Z., Ivanyi D., Viklický V., Dráber P.: *Histochem. Cell. Biol.* 109, 231 (1998).
2. Holliger P., Hudson P. J.: *Nat. Biotechnol.* 23, 1126 (2005).
3. Rosen D. R., Siddique T., Patterson D., Figlewicz D. A., Sapp P., Hentati A., Donaldson D., Goto J., O'Regan J. P., Deng H.X.: *Nature* 362, 59 (1993).
4. Robbles A. M., Balter H. S., Oliver P., Welling M. M., Pauwels E. K.: *Nucl. Med. Biol.* 28, 999 (2001).

#### 2P-04

#### O-(2-[<sup>18</sup>F]FLUORETHYL)-L-TYROSIN: SYNTÉZA A PREKLINICKÁ STUDIE

**HELENA ŠVECOVÁ a FRANTIŠEK MELICHAR**

*Oddělení radiofarmak, Ústav jaderné fyziky AV ČR, v.v.i., 250 68 Řež  
svecova@ujf.cas.cz*

Klinický zájem o aminokyseliny radioaktivně značené fluorem-18 stoupá spolu s rozvojem pozitronové emisní tomografie (PET). O-(2-[<sup>18</sup>F]fluorethyl)-L-tyrosin ([<sup>18</sup>F]FET) patří mezi slibné sloučeniny pro diagnostiku mozkových nádorů<sup>1</sup>. Rychlá akumulace v nádorové tkáni a nízká absorpce

v normální tkáni jsou hlavními výhodami [<sup>18</sup>F]FET oproti 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glukóze, která je dnes nejčastěji užívanou sloučeninou pro PET. Naším cílem bylo [<sup>18</sup>F]FET připravit na našem pracovišti a provést s ním preklinickou studii na potkanech.

Syntéza [<sup>18</sup>F]FET je založená na nukleofilní <sup>18</sup>F-fluoraci prekurzoru O-(2-tosyloxyethyl)-N-trityl-L-tyrosinu tert. butyl-esteru v acetonitrilu za přítomnosti soli tetrabutyl amonia<sup>2</sup>. Následná deprotektce chirálního uhlíku se provádí 5M HCl. Vzorek získaný separací reakční směsi pomocí HPLC na reverzní fázi (10% ethanol jako mobilní fáze) se nakonec zbaví nadbytku ethanolu odpařením a jeho pH se upraví acetátovým pufrům.

Pro preklinickou studii se použili potkani s podkožně implantovaným nádorem typu C6<sup>3</sup>, kterým byl podán roztok [<sup>18</sup>F]FET o průměrné aktivitě 43 MBq. Poté byli potkani snímání na PET kameře. Fyziologická distribuce byla provedena ve zdravých potkanech v intervalech 30 a 60 min.

Radiochemický výtěžek korigovaný na rozpad byl 53±5 % při celkovém čase přípravy 110 minut. Vyššího výtěžku by bylo možné dosáhnout použitím trifluoroctové kyseliny k deprotektci. Ta musela být nahrazena HCl, protože komponenty automatizovaného systému, který byl použit, jsou k TFA citlivé. Radiochemická čistota byla přes 95 %, enantiomerická čistota byla 100 % a pH se pohybovalo kolem 5,0.

PET studií potkanů s implantovanými nádorovými buňkami byly všechny gliomy zobrazeny s vysokým kontrastem. Při fyziologické distribuce se ukázalo, že absorpce aktivity v orgánech je rovnoměrná kromě slinivky, ve které se fluorované aminokyseliny zvýšeně akumuluji.

Závěrem lze říci, že jsme na našem pracovišti připravili O-(2-[<sup>18</sup>F]fluorethyl)-L-tyrosin v kvalitě vhodné pro PET studie.

*Tato práce vznikla za podpory grantu MPO ČR 2A-ITP1/055.*

#### LITERATURA

1. Wester H. J., Herz M., Weber W., Heiss P., Senekowitsch-Schmidtke R.: *J. Nucl. Med.* 40, 205 (1999).
2. Hamacher K., Coenen H. H.: *Appl. Radiat. Isot.* 57, 853 (2002).
3. Groben B., De Deyn D. D., Slegers H.: *Cell Tissue Res.* 310, 257 (2002).

#### 2P-05

#### SYNTÉZA DERIVÁTŮ INDOLU V ANALOGII S PURINOVÝMI CDK-INHIBITORY

**ROMAN BUCHTIK, MICHAL ČAJAN a ZDENĚK TRÁVNÍČEK**

*Katedra anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého, Křížkovského 10, 771 47 Olomouc  
roman.buchtik@upol.cz*

Chemie a syntéza indolu a jeho derivátů se těší pozornosti organických chemiků již více než 120 let. Za tuto dobu bylo připraveno a objeveno statisíce přírodních, významně biologicky aktivních, ale i syntetických sloučenin. Ať už jsou

to různé psychotropní látky (psilocin, psilocibin), neurotransmitery a regulátory biorytmů (serotonin, melatonin), rostlinné hormony (indolyl-3-octová kyselina) nebo jeden z nejvýznamnějších derivátů indolu, esenciální aminokyselina tryptofan.

Naším zájmem je využít této velké biokompatibility indolového skeletu k přípravě nových biologicky aktivních látek. Dosud neexistovala analogie, tedy žádná strukturní podobnost s již známými inhibitory cyklin-dependentních kinas, tzv. CDK inhibitory, na bázi 6-(benzylamino)purinu (olomoucín, roskovitín, apod.). V této práci se snažíme chybějící mezeru vyplnit. To znamená, připravit skupinu derivátů indolu, které jsou substituovány v poloze 1, 4 a 6, což odpovídá substituentům na skeletu purinu v polohách 2, 6 a 9 (viz Schéma 1). Při přípravě se vychází buď z odpovídajících dinitroderivátů indolu nebo je výchozí látkou 4-substituovaný halogenindol.



Schéma 1. Schématické zobrazení skeletu indolu a purinu

Studované látky jsou charakterizovány širokým spektrem fyzikálně-chemických technik (CHN analýza, FTIR, hmotnostní a multinukleární NMR spektroskopie). V současnosti jsou činěny pokusy o přípravu vhodných monokrystalů. Geometrie sloučenin, stejně tak jako výpočet některých fyzikálně-chemických vlastností sloučenin, bude studován pomocí DFT výpočtů. Předpokládáme také, že biologická aktivita těchto indolových sloučenin bude přinejmenším stejně významná jako je tomu v případě jejich purinových analogů.

*Tato práce vznikla za podpory Výzkumného záměru MSM619895218.*

## 2P-06 MONOSUBSTITUCE PIPERAZINU NA ATOMU DUSÍKU

**BARBORA ANDĚLOVÁ, DANA NĚMEČKOVÁ  
a PAVEL PAZDERA**

*Centrum pro syntézy za udržitelných podmínek a jejich management, Ústav chemie, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Lučební závody Draslovka Co. Kolín, Havlíčková 605, 280 99 Kolín  
pazdera@chemi.muni.cz*

Piperazinový motiv je součástí struktury mnoha léčiv. Vyskytuje se např. v léčivech působících proti zhoubnému dělení buněk. Dále tento strukturní motiv můžeme najít v látkách, které mají léčebné účinky při schizofrenii, mániích atd.

Z literatury je známo mnoho reakcí přípravy monosubstituovaných piperazinů. Jedním z velmi často v syntéze používaných derivátů piperazinu je methoxykarboxylpiperazin,

jehož příprava je popsána ve vodném roztoku reakcí methylesteru chlormravenčí kyseliny s piperazinem při pH 3. Reakce probíhá s 30% výtěžkem<sup>1</sup>. Dalším v průmyslu využívaným derivátem je benzylpiperazin, např. ve formě hydrochloridu, který se připravuje reakcí bezvodého piperazinu s piperazinem dihydrochloridem a benzylchloridem v ethanolu. Výtěžek této reakce se pohybuje kolem 90 % (cit.<sup>2</sup>, vztaženo na bezvodý piperazin), ale vedlejším „odpadním“ produktem je piperazin dihydrochlorid, který je z reakční směsi izolován ve stejném množství, jako byl do reakce vložen. Z literatury je také známá příprava butylpiperazinu a to reakcí piperazinu s butylbromidem v ethanolu za použití triethylaminu. Výtěžek reakce je 31 % (cit.<sup>3</sup>).

V příspěvku budou prezentovány výsledky studie monosubstituce piperazinu na atomu dusíku alkylními, acylními činidly a monosubstituce reakcí s kaprolaktamem.

*Tato práce vznikla za podpory grantu Ministerstva průmyslu a obchodu České republiky, projekt č. 2A-ITP1/090.*

## LITERATURA

1. Stewart H. W., Turner R. J., Denton J. J., Kushner S., Brancone L. M., McEwen W. L., Hewitt R. I., Subbarow Y.: *J. Org. Chem.* 13, 134 (1948).
2. Cymerman C. J., Young R. J.: *Org. Synth. Coll. V*, 88 (1973).
3. Yamane T., Hashisume T., Yamashita K., Konishi E.: *Pharm. Bull.* 41, 148 (1993).

## 2P-07 SYNTEZA A ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA 1-[4-(ALKYLSULFANYL)FENYL]-3,3-DIMETHYL- GUANIDINŮ

**KAREL PALÁT<sup>a</sup>, EVGHENIA EMELIN<sup>a</sup> a JARMILA  
KAUSTOVÁ<sup>b</sup>**

*<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, <sup>b</sup>Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava  
palat@faf.cuni.cz*

V návaznosti na dříve syntetizované sloučeniny<sup>1</sup> byla několikastupňovou syntézou vycházející ze 4-substituovaného nitrobenzenu<sup>1,2</sup> připravena série titulních látek (viz Schéma 1).

Připravené sloučeniny byly podrobeny testování na aktivitu proti následujícím kmenům mykobakteria: *M. tuberculosis* (My 331/88), *M. kansasii* (My 235/80 a My 6509/96) a *M. avium* (My 330/88).

Sloučeniny s alkylsulfanylsubstitucí s délkou řetězce C7-C16 vykazují dobrou antimykobakteriální aktivitu, která se blíží proti kmenům *M. tuberculosis* (My 331/88) a *M. kansasii* (My 6509/96) aktivitě standardu, kterým byl isoniazid. Aktivita těchto látek proti kmenům *M. kansasii* (My 235/80) a *M. avium* (My 330/88) je výrazně vyšší než účinnost standardu. Sloučeniny s kratším řetězcem a s fenylsulfanylsubstitucí vykazují daleko nižší antimykobakteriální aktivitu. Nejúčinnější látky vykazují hodnoty MIC = 4–8 μmol l<sup>-1</sup>

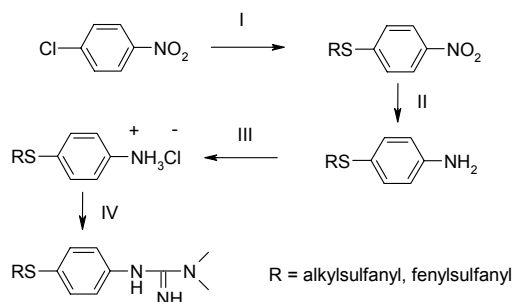


Schéma 1. I – thiol, akt. mēď, uhličitán draselný, DMF<sup>1</sup>; II – chlorid cínnatý<sup>2</sup>; III – chlorovodík; IV – 1, N,N-dimethylkvanamid<sup>1</sup>

na všechny kmeny mykobaktéria na rozdíl od isoniazidu, který je velice málo účinný proti některým testovaným kmenům.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620822 a grantem GA UK 299/2006/B-CH/FaF.

#### LITERATURA

- Braunerová G., Buchta V., Silva L., Kuneš J., Palát K.: *Farmaco* 59, 443 (2004).
- Bellamy F. D., Ou K.: *Tetrahedron Lett.* 25, 839 (1984).

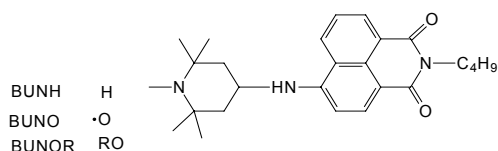
#### 2P-08

##### SPECTRAL CHARACTERISTICS OF ADDUCTS 1,8-NAPHTHALENEIMIDES – STERICALLY HINDERED AMINES; MONORADICALS

JOZEF KOLLÁR, PAVOL HRDLOVIČ, and ŠTEFAN CHMELA

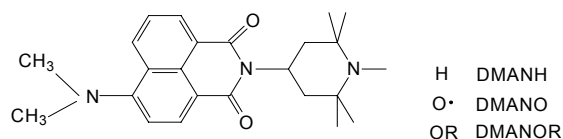
*Polymer Institute, Slovak Academy of Sciences, Dúbravská cesta 9, 842 36 Bratislava, Slovakia*  
upolhrdl@savba.sk

1,8-Naphthaleneimide is chromophore exhibiting interesting spectral and photophysical properties. Its simple and complex adducts with sterically hindered amines were investigated with fluorescence spectroscopy<sup>1,2</sup>. In order to complete these studies the novel probes containing 1,8-naphthalimides as chromophore and one structural units of sterically hindered amine stabilizer (HAS) in different positions were synthesized. One probe has got HAS unit situated on naphthalene ring in position 4 and imino nitrogen was substituted by *n*-butyl groups (BUNR).



Another type of probe represented HAS unit in imino composition, along with substitution of position 4 of naphtha-

lene ring by electron donating dimethylamino group (DMANR).



Absorption and fluorescence spectra of probes based on adducts of 1,8-naphthaleneimide and sterically hindered amine were taken in solution as well as in polymer films. In absorption spectrum the longest wavelength band of both types of probes lies in the range 390 up to 430 nm, depending on the medium. In fluorescence spectrum the maximum lies in the range 460 up to 530 nm. In polar media the maxima of absorption and fluorescence are red shifted as compared with less polar media. The fluorescence is observed for all probes but there is distinctly higher fluorescence intensity for parent amine and alkoxyamine as respective monoradical. The extent of fluorescence enhancement comparing amine and alkoxyamine derivatives with biradical is in the range 2–10 depending on the medium and for both pairs BUNH/BUNO and DMANH/DMANO. The extent of intramolecular quenching is slightly larger for the BUNH/BUNO pair.

Authors thank agency VEGA for support through the projects 2/6015/26 and 2/5108/25 and Grant agency for APVV-51-004904.

#### REFERENCES

- Hrdlovič P., Chmela Š., Danko M.: *J. Photochem. Photobiol., A* 112, 197 (1998).
- Kollár J., Hrdlovič P., Chmela Š.: *J. Photochem. Photobiol., A* 195, 64 (2008).

#### 2P-09

##### MOŽNOSTI ZVÝŠENIA ÚČINNOSTI SIEŤOVANIA BIODEGRADOVATEĽNÉHO POLYESTERU

ZUZANA NÓGELLOVÁ, IVICA JANIGOVÁ, SILVIA PODHRADSKÁ a IVAN CHODÁK

*Ústav polymérov, Slovenská akadémia vied, Dúbravská cesta 9, 842 36 Bratislava, Slovenská republika*  
upolnoge@savba.sk

Sieťovanie polymérov je často používanou metódou modifikácie vlastností materiálov. V poslednom čase sú zaujímavým objektom štúdia biodegradovateľné plasty. Z nich sme ako matricu pre drevoplasty úspešne testovali polykaprolaktón. Podobným materiálom je aj kopolymér kyseliny adipovej a tereftalovej a 1,4-butándiolu, ktorý pod obchodným názvom Ecoflex vyrába firma BASF. Vzhľadom na možné využitie sieťovania na modifikáciu tohto polyméru (či už samotného, alebo ako matrice pre kompozity, či ako zložky zmesi dvoch polymérov), v tejto práci sme sa zaoberali testovaním účinnosti sieťovania Ecoflexu.

Na sieťovanie sme použili dva typy peroxidu: 2,5-dimetyl-2,5-ditercetylperoxyhexín (Luperox 130) a tercetyl-

perbenzoát (t-BPB). Kvôli zvýšeniu účinnosti sieťovania sme na porovnanie pridávali aj koagent sieťovania – triallylkyanurát (TAK).

Zosietenie bez koagenta sieťovania nie je veľmi efektívne – maximálna hodnota nerozpustného podielu (percento gélu) sa dosiahla len okolo 70 hm.%, a to pri najvyššej koncentrácii 2 hm.% peroxidu. Po pridaní koagenta sieťovania sa nerozpustný podiel zvyšoval so zvyšovaním koncentrácie triallylkyanurátu, pričom sa dosiahla hodnota % gélu až do 98 %. Mechanické vlastnosti, ako pevnosť v ťahu, ťažnosť a Youngov modul pružnosti, sa u vzoriek bez koagenta sieťovania so zvyšovaním obsahu Luperoxu mierne znižujú, v prípade t-BPB sú rozdiely veľmi malé. So zvyšovaním koncentrácie TAK sa pevnosť aj ťažnosť znižovala a podobný trend sa zaznamenal aj pri zvyšovaní koncentrácie peroxidu. O niečo lepšie výsledky z hľadiska mechanických vlastností sa získali použitím Luperoxu.

Napriek tomu, že sieťovaním samotného Ecoflexu sa nedosiahlo zlepšenie mechanických vlastností ani v prítomnosti koagenta, sieťovanie by mohlo mať význam pre kompatibilizáciu najmä zmesí nemiešateľných biodegradovateľných polymérov, ako aj pre prípravu kompozitov na báze Ecoflexu plneného organickými časticami.

*Táto práca bola finančne podporená z projektu APVV 51-010405.*

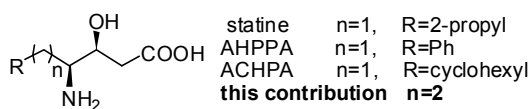
## 2P-10

### $\beta$ -HYDROXY- $\gamma$ -AMINO ACIDS. SYNTHESIS OF THE STATINE CONGENERS

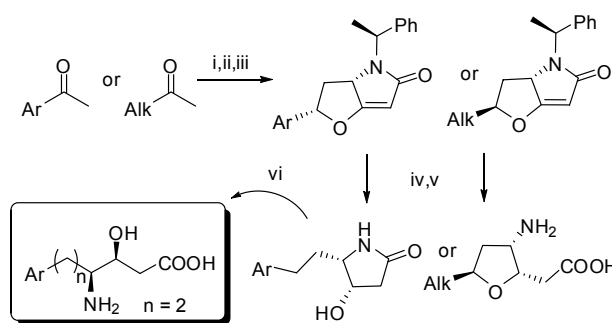
**ANDREJ ĎURIŠ** and **DUŠAN BERKEŠ\***

*Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemical and Food Technology, Slovak University of Technology, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovak Republic  
dusan.berkes@stuba.sk*

Statine and its congeners (AHPPA, ACHPA, isostatine,...) have attracted considerable attention as the vital components of potentially therapeutic small peptides including pepstatine, Hapalasin, Tamandarin A, ...<sup>1</sup>. The  $\beta$ -hydroxy group of statine is important for tight binding of pepstatine and its stereochemistry has a large effect on protease inhibition, a *syn*-diastereomeric relationship between amine and hydroxy group being required<sup>2</sup>.



Here we would like to present an effective synthesis of AHPPA homologues (n = 2) based on our CIAT applications in tandem with Mannich reaction and acid-catalyzed lactonization<sup>3–5</sup>, follow-up by non-classical Wittig reaction of the enantiomerically pure  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -substituted butyrolactones (Scheme 1).



Scheme 1. (i) Mannich reaction + CIAT; (ii) acid-catalyzed lactonization + CIAT; (iii) non-classical Wittig reaction; (iv) reduction; (v) debenzoylation; (vi) hydrolysis

*Financial support by the Slovak Grant Agency No. 1/0629/08 is gratefully acknowledged.*

## REFERENCES

- Ordonez M., Catiavela C.: *Tetrahedron: Asymmetry* 18, 3 (2007).
- Risch D. H.: *J. Med. Chem.* 28, 263 (1985).
- Berkeš D., Kolarovič A., Mandúch R., Baran P., Považanec F.: *Tetrahedron* 16, 1927 (2005).
- Jakubec P., Berkeš D., Kolarovič A., Považanec F.: *Synthesis* 2006, 4032.
- Berkeš D., Jakubec P., Winklerová D., Považanec F., Daich A.: *Org. Biomol. Chem.* 2007, 121.

## 2P-11

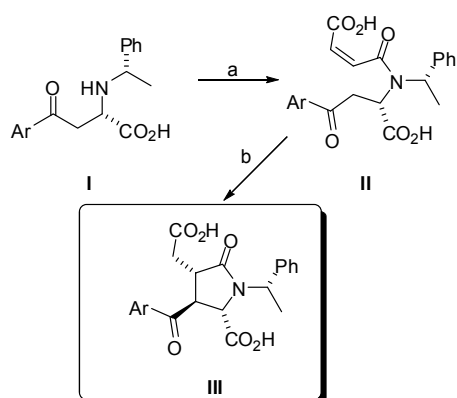
### INTRAMOLECULAR MICHAEL ADDITION IN THE SYNTHESIS OF PROLINE ANALOGUES

**DANIELA MORAVČÍKOVÁ<sup>a</sup>, ANNA KOREŇOVÁ<sup>a</sup>, NADEŽDA PRÓNAYOVÁ<sup>b</sup>, and DUŠAN BERKEŠ<sup>a\*</sup>**

*<sup>a</sup>Department of Organic Chemistry, Institute of Organic Chemistry, Catalysis and Petrochemistry, <sup>b</sup>NMR and MS department, Institute of Analytical Chemistry, FCHPT, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovak Republic  
anna.korenova@stuba.sk, dusan.berkes@stuba.sk*

The asymmetric synthesis of chiral nonracemic prolines has received an enormous amount of attention due to the interest in study conformational rigidity into peptides that influence their biological properties<sup>1</sup>. Replacement of natural amino acids in bioactive peptides by proline analogues possessing the characteristics of other amino acids (namely proline-amino acid chimeras) has led, in some cases, to better understanding of their bioactive conformation<sup>2</sup>. Some of non-proteinogenic pyrrolidine dicarboxylic acids exhibit potent neuroexcitatory activity<sup>3</sup>. This property is attributed to their action as conformationally restricted analogues of the neurotransmitter glutamic acid.

In this contribution we describe synthetic approach to substituted oxoproline analogues **III** from *N*-acylated derivatives **II** obtained through acylation of 2-amino-4-oxobutanoic acids **I** (ref.<sup>4</sup>) (Scheme 1.)



Scheme 1. a) acylation with maleic anhydride; b) intramolecular Michael addition

Financial support by the Slovak Grant Agency No. 1/0629/08 is gratefully acknowledged.

#### REFERENCES

1. Gante J.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 33, 1699 (1994).
2. Plucinska K., Kataoka T., Yodo M., Cody W. L., He J. X., Humblet C., Lu G. H., Lunney E., Major T. C., Panek R. L., Schelkun P., Skeeane R., Marshall G. R.: *J. Med. Chem.* 36, 1902 (1993).
3. Parsons A. E.: *Tetrahedron* 52, 4149 (1996).
4. Berkeš D., Kolarovič A., Mandúch R., Baran P., Považanec F.: *Tetrahedron* 16, 1927 (2005).

#### 2P-12

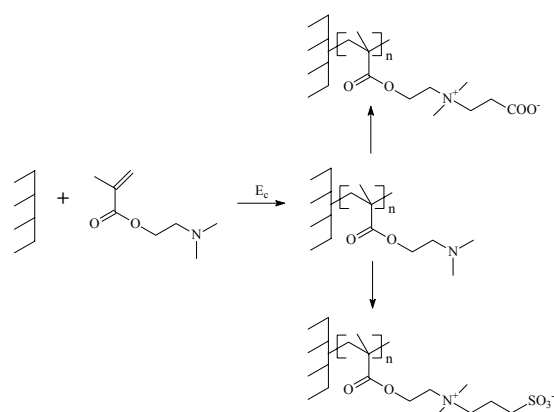
##### ZWITTERIONIC NON-BIOFOULING SURFACES VIA ELECTROGRAFTING POLYMERIZATION

**MAREK STACH, PETER KASÁK, ZUZANA KRONEKOVÁ, and IGOR LACÍK\***

*Polymer Institute, Slovak Academy of Sciences, Dúbravská cesta 9, 842 36 Bratislava, Slovak Republic  
marek.stach@savba.sk*

Biofouling represents one of the major problems in long-term biomedical applications due to accumulation of proteins and cells on the surfaces of implanted biomaterials. The adsorption of proteins and cells leads to the reduced diffusion of nutrients and/or analytes<sup>1</sup>. Polymers bearing zwitterionic group are known for their non-biofouling properties. Consequently, surfaces grafted by these polymers exhibit significant reduction of biofouling.

Electrografting is a relatively new and powerful technique for modification of electroconductive surfaces with organic material. A very stable polymer/metal interface produced by the cathodic electrografting is due to formation of metal-carbon chemical bonds<sup>2</sup>. Electrografting is thus very suitable for covalent attachment of various polymers onto the (semi)conductive surfaces, which by themselves or after the appropriate chemical modification (Scheme 1) can exhibit required non-biofouling properties. Electrografted polymer



Scheme 1. Electrografting and modification of polymers

brushes of a zwitterionic character bearing different groups investigated *in vitro* have shown a significantly reduced adhesion of fibroblast cells.

This work was supported by the Slovak Research and Development Agency under the contract No. RPEU-0007-06 and by Sixth Framework Program of the EU, IP-031867, P. Cézanne.

#### REFERENCES

1. Wisniewski N., Reichert M.: *Colloids Surf., B* 18, 197 (2000).
2. Bureau C., Chong D. P., Lécayon G., Delhalle J.: *J. Electroanal. Chem.* 433, 227 (1997).

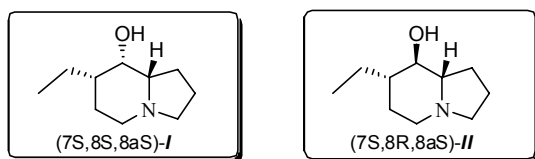
#### 2P-13

##### AN EXPEDIENT SYNTHESIS OF EPIMERIC (8a*S*,7*S*)-7-ETHYLINDOLIZIDIN-8-OLS BASED ON A THIOPHENE REDUCTIVE DESULFURIZATION

**PETER ŠAFÁŘ<sup>a</sup>, JOZEFÍNA ŽÚŽIOVÁ<sup>a</sup>, ŠTEFAN MARCHALÍN<sup>a</sup>, NADEŽDA PRÓNAYOVÁ<sup>b</sup>, and ADAM DAICH<sup>c</sup>**

*<sup>a</sup> Department of Organic Chemistry, Slovak University of Technology, 812 37 Bratislava, Slovak Republic, <sup>b</sup> Central Laboratories, Faculty of Chemical and Food Technology, Slovak University of Technology, 812 37 Bratislava, Slovakia, <sup>c</sup> Laboratoire de Chimie, URCOM, EA 3221, UFR des Sciences and Techniques de l'Université du Havre, BP 540, 25 rue Philippe Lebon, F-76058 Le Havre Cedex, France  
peter.safar@stuba.sk*

We have successfully introduced a new and expedient synthetic entry to 7(*S*)-ethyl-8(*R* or *S*)-indolizidinol alkaloid<sup>1–6</sup> cores **I** and **II** in 5- and 8 steps and overall yields of 20 % or 8 %, respectively<sup>7</sup>. Our uncommon strategy uses as key step a reductive desulfurization of the thiophene ring with a Raney-nickel reductant in which the thiophene constitutes an original alkyl source. The targets (7*S*,8*S*,8a*S*)-**I** and (7*S*,8*R*,8a*S*)-**II** were obtained ultimately by lactam reduction



or by a configurational alcohol inversion with Mitsunobu reaction followed by lactam reduction, respectively. In the latter case, a chemical separation via an easy *O*-benzylation reaction, lactam reduction and debenylation were also advantageously used.

## REFERENCES

1. Karanjule N. S., Markad S. D., Shinde V. S., Dhavale D. D.: *J. Org. Chem.* 71, 4667 (2006).
2. Cronin L., Murphy P. V.: *Org. Lett.* 7, 2691 (2005).
3. Martin R., Murruzzo C., Pericas M. A., Riera A.: *J. Org. Chem.* 70, 2325 (2005).
4. Carmona A. T., Fuentes J., Robina I., Garcia E. R., Demange R., Vogel P., Winters A. L.: *J. Org. Chem.* 68, 3874 (2003).
5. Kim I. S., Zee O. P., Jung J. H.: *Org. Lett.* 8, 4401 (2006).
6. Chaudhari V. D., Ajish Kumar K. S., Dhavale D. D.: *Tetrahedron* 62, 4359 (2006).
7. Marchalín Š., Žúžiová J., Kadlečíková K., Šafář P., Baran P., Dalla V., Daich A.: *Tetrahedron Lett.* 48, 697 (2007).

## 2P-14

**PROPERTIES STUDY OF SA-CS /PMCG MICROCAPSULES USED FOR ENCAPSULATION OF THE BIOACTIVE SUBSTANCES**

**GABRIELA KOLLÁRIKOVÁ<sup>a</sup>, IGOR LACÍK<sup>a\*</sup>, EVA PAPAJOVÁ<sup>a</sup>, DUŠAN CHORVÁT JR.<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Polymer Institute of SAS, Dúbravská cesta 9, 842 36 Bratislava, Slovakia, <sup>b</sup> International Laser Center, Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava, Slovakia  
gabriela.kollarikova@savba.sk, igor.lacik@savba.sk

An important progress has been achieved in the immobilization of biological materials using polymers. Polymers employed in these applications involve different types of gelling polysaccharides and synthetic polymers with the ability to form hydrogels via different mechanisms.

The aim of this contribution is to present the further details on characterization of microcapsules based on polyelectrolyte complexation made of sodium alginate, cellulose sulfate and poly(methylene-co-guanidine) hydrochloride (SA-CS/PMCG)<sup>1</sup>. The effect of various parameters playing role in the design of SA-CS/PMCG microcapsule is demonstrated, such as concentration and composition of polyanion solution, molecular weight of polyanions, the effect of additional coating layer and the stability of microcapsules under the *in vitro* conditions in the CMRL medium were also studied. Inverse size exclusion chromatography<sup>2</sup> by employing narrow mo-

lecular weight distribution pullulan standards was used for determination of molecular weight cut-off. These data were supported by the diffusion measurements of fluorescently labeled dextrans and proteins into the microcapsules using a confocal laser scanning microscopy. The mechanical properties were tested on a Texture Analyzer TA-2Xi. The optical analysis provided the results on the average microcapsule size and membrane thickness.

*This work was supported by the Slovak Research and Development Agency under the contract No APVV-51-033205 and by the Chicago Project coordinated by the University of Illinois at Chicago and the Christopher Foundation.*

## REFERENCES

1. Lacík I.: *Aust. J. Chem.* 59, 508 (2006).
2. Briššová M., Petro M., Lacík I., Powers A. C., Wang T.: *Anal. Bioch.* 242, 141 (1996).

## 2P-15

**LINEÁRNÍ POLYURETHANY NA BÁZI MODIFIKOVANÝCH KAPALNÝCH KAUCUKŮ**

**JIŘÍ PODEŠVA<sup>a</sup>, JANA KOVÁŘOVÁ<sup>a</sup>, LUBOŠ PROKŮPEK<sup>b</sup>, MICHAL BĀRTÍK<sup>b</sup>, JAROSLAV UDATNÝ<sup>b</sup>, MILUŠE HRDLÍČKOVÁ<sup>a</sup>, MILOŠ NETOPIĹÍK<sup>a</sup>, VLADIMÍR ŠPAČEK<sup>c</sup> a MIROSLAV VEČEŘA<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6; <sup>b</sup> Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická, Studentská 95, 532 10 Pardubice; <sup>c</sup> Synpo, a.s., S. K. Neumanna 1316, 532 07 Pardubice  
podesva@imc.cas.cz

Reakcí diisokyanátů s OH-telechelickými nízkomolekulárními polybutadieny (tj. kapalnými kaučuky) lze za vhodné katalýzy připravit nízkomolekulární elastomerní polyurethany (PUR)<sup>1</sup>. V našem případě (2,4-diisokyanato-1-methylbenzen, katalýza dibutylcindilaurátem) vznikly PUR, které obsahovaly 4–6 polybutadienových sekvencí. Na část visících vinylů kapalného kaučuku (cca 5–10 %) byly předem – radikálovou adicí prostřednictvím SH skupiny – připojeny boční řetězce obsahující stéricky bráněné fenolické antioxidanty (FAO)<sup>2</sup>, takže vznikl PUR, nesoucí na svých řetězcích proměnlivý počet chemicky vázaných antioxidačních struktur. Ty – na rozdíl od běžných nízkomolekulárních antidegradantů přidávaných ve formě fyzikální příměsi – se z materiálu nevy-pařují, ani je nelze vymýt žádným rozpouštědlem, což představuje značnou technologickou výhodu. Jeho struktura je znázorněna na schématu 1.

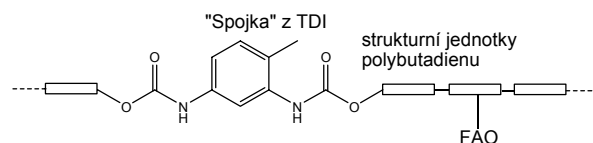


Schéma 1.

Připravené PUR byly charakterizovány jednak SEC s dvojí detekcí (evaporativní a UV), jednak  $^1\text{H}$  NMR. První metoda ukázala, že distribuce molárních hmotností má dle očekávání více maxim odpovídajících různému počtu polybutadienových sekvencí. Druhá metoda sloužila ke stanovení poměru dienové a nedienové složky PUR. Dále byly zkoumány PUR, které byly připraveny tak, že LBH byl nejprve částečně hydrogenován, takže adice FAO nesoucího thioskupinu probíhala pouze na zbylých visících vinylech. Metoda  $^1\text{H}$  NMR zde sloužila rovněž ke stanovení stupně hydrogenace. DSC a TGA měření v reaktivní atmosféře vzduchu byla využita pro stanovení termooxidací stability těchto látek a tím i stabilizační účinnosti polymerně vázaných fenolických antioxidantů.

Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR č. 203/07/0987.

## LITERATURA

1. Pytela J.: Chem. Listy 93, 441 (1999).
2. Podešva J., Kovářová J.: J. Appl. Polym. Sci. 87, 885 (2003).

## 2P-16

**NEW SYNTHESIS AND SYNTHETIC UTILISATION OF PENTAFLUOROBENZALDEHYDE, TETRAFLUORO-TEREPHTHALIC ALDEHYDE AND 2,3,5,6-TETRAFLUOROBENZENE-1,4-DIAMINE AS BUILDING BLOCS FOR NOVEL OPTOELECTRONIC MATERIALS**

**DANIEL VÉGH, TOMÁŠ SOLČÁN, PETER TISOVSKÝ, and ANITA ANDICSOVÁ**

*Institute of Organic Chemistry, Catalysis and Petrochemistry, Slovak University of Technology, Radlinského street 9, 812 37 Bratislava, Slovakia*  
daniel.vegh@stuba.sk

The utilization of perfluoroaromatics for molecular recognition has in recent years been an intensely studied topic. The pentafluorobenzaldehyde (**I**), tetrafluoroterephthalic aldehyde (**II**) and 2,3,5,6-tetrafluorobenzene-1,4-diamine (**III**) important starting materials for the above mentioned research have so far been hardly investigated. With the sole exception of the reduction of pentafluorobenzonitrile<sup>1</sup> to **I** and pentafluoronitrobenzene<sup>2</sup> to **III** all the known methods for the synthesis of **I** and **III** involve multi-step processes with low overall yields and starting from rather inaccessible raw materials.

In the course of our search for alternative cheap and accessible starting materials for the preparation of **I** and **III** we were intrigued by the possible deployment of the hexafluorobenzene and pentafluoroaniline for this purpose.

Nucleophilic displacement of a single fluorine atom in hexafluorobenzene by nitromethane affords 1,2,3,4,5-pentafluoro-6-nitromethylbenzene; replacement of another fluorine affords then 1,2,4,5-tetrafluoro-3,6-bis-nitromethyl-benzene<sup>3</sup> – a compound easily undergoing the Neff reaction when treated with KOH and  $\text{KMnO}_4$  with good yields. The procedure represents a novel, as yet unpublished synthesis of **I** and **II**.

We investigated the reactivity of fluorine substituents in pentafluoroaniline and *N*-pentafluorophenylpyrrole<sup>4</sup> towards azide anion and prepared **III** in 70 % yield. The target compounds **I** and **III** can be used as building blocks for novel materials with optoelectronic properties and supramolecular structure in solid state. Structures of target compounds **I** and **III** were proved by IR, UV,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR and  $^{19}\text{F}$  NMR spectral methods, and by X-ray analysis<sup>3</sup>.

*This work was financially supported by grants from the Ministry of Education of the Slovak Republic No. 1/4453/07.*

## REFERENCES

1. Chapman N. B., Clarke K., Pinder R. M., Shavney S. N.: J. Chem. Soc. C. 293 (1967).
2. Chehade K. A., Spielmann H.: J. Org. Chem. 65, 4949 (2000).
3. Perašinová L., Svoboda I., Végh D., Solčán T., Kožíšek J.: Acta Cryst Sect E62, 1689 (2006).
4. Hrnčariková K., Végh D.: Molecules 8, 536 (2003).

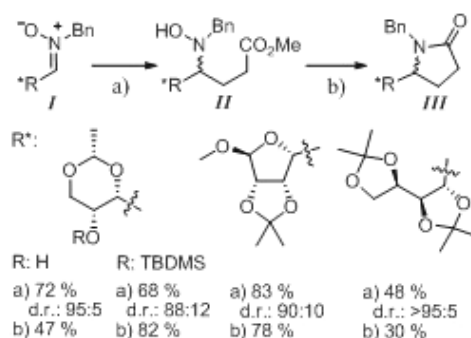
## 2P-17

**SAMARIUM INDUCED DIASTERESELECTIVE COUPLING OF SUGAR DERIVED NITRONES IN THE SYNTHESIS OF CHIRAL PYRROLIDINONES**

**JURAJ REHÁK<sup>a</sup>, LUBOR FIŠERA<sup>a</sup>, and JOZEF KOŽÍŠEK<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> *Institute of Organic Chemistry, Catalysis and Petrochemistry, Slovak University of Technology, 821 37 Bratislava, Slovak Republic,* <sup>b</sup> *Institute of Physical Chemistry, Slovak University of Technology, 821 37 Bratislava, Slovak Republic*  
juraj.rehak@stuba.sk

The  $\text{SmI}_2$  induced diastereoselective reductive coupling of nitrones with  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl derivatives represents very useful methods for the synthesis of the precursors for the biological active  $\gamma$ -amino acids or pyrrolidones<sup>1,2</sup>. The prepared lactams could be effective glycosidase inhibitors and



Scheme 1. a)  $\text{SmI}_2$ , methyl acrylate,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ . b)  $\text{Zn}/\text{AcOH}$



also effective intermediates for the synthesis of diversely substituted sugar mimics (azasugars). In this communication we report the  $\text{SmI}_2$  induced coupling of chiral nitrones for the preparation of biologically important chiral  $\gamma$ -*N*-hydroxyl amino esters. The reaction of sugar derived nitrones **I** with methyl acrylate afforded the  $\gamma$ -*N*-hydroxyl amino esters **II** that were subsequently transformed to new diversely substituted chiral lactams **III** (ref.<sup>3,4</sup>). The obtained pyrrolidinones were reduced with  $\text{LiAlH}_4$  in THF to afford the chiral pyrrolidines.

The authors are grateful to the Slovak Grant Agency (No. 13549/06) and APVV (No. 20/000305).

## REFERENCES

1. Masson G., Zeghida W., Cividino P., Py S., Vallée Y.: *Synlett* 2003, 1529.
2. Desvergnès S., Py S., Vallée Y.: *J. Org. Chem.* 70, 1459 (2005).
3. Reháč J., Fišera L., Kožíšek J., Perašínová L., Steiner B., Kooš M.: *Arxivoc viii*, 18 (2008).
4. Reháč J., Fišera L., Podolan G., Kožíšek J., Perašínová L.: *Synlett* 2008, 1260.

## 2P-18

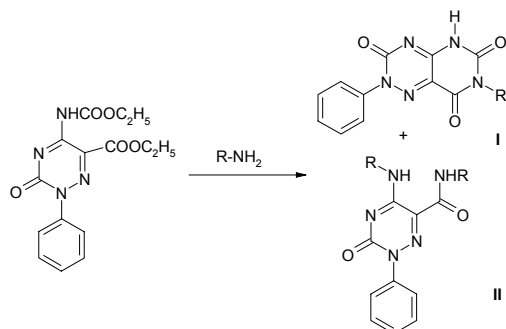
SYNTÉZA 3-*N*-SUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ 6-AZALUMAZINU

**JAKUB STÝSKALA, MARKÉTA PAVLÁSKOVÁ a JAN SLOUKA**

Katedra organickej chémie PĚF UP Olomouc, Tř. Svobody 8, 771 46 Olomouc  
styskala@orgchem.upol.cz

Předmětem tohoto sdělení je syntéza 3-*N*-substituovaných derivátů 6-fenyl-7-oxo-6-azalumazinu **I**. Což jsou dvoujaderné heterocyklické sloučeniny mající jako základ pyrimido[4,5-*e*][1,2,4]triazinový skelet. Sloučeninám obsahujícím pyrimido[1,2,4]triazinový skelet je neustále věnována pozornost, neboť se jedná o sloučeniny s prokázanou biologickou účinností<sup>1–3</sup>. Z tohoto pohledu jsou zvláště zajímavé přírodní antibiotika jako reumycin, toxoflavin a fervenulin jejichž základem je pyrimido[1,2,4]triazinový skelet a vykazují tak silné bakteriostatické účinky.

Příprava zmíněných 3-*N*-substituovaných-6-fenyl-7-oxo-6-azalumazinů **I** je založena na amonolýze ethyl-1-fenyl-*N*-



-ethoxykarbonyl-6-azacytosin-5-karboxylátu<sup>4</sup> primárními aminy, kdy následně dochází k uzavěru pyrimidinového cyklu. Tato reakce však není jednoznačná a je doprovázená i konkurenční reakcí, kdy dochází k nukleofilní substituci celé ethoxykarbonylamínové skupiny za vzniku *N*-substituovaných-1-fenyl-6-azacytosin-5-karboxamidů **II**. Tuto konkurenční reakci lze v obou směrech ovlivnit vhodným rozpouštědlem a koncentrací aminu.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM6198959216.

## LITERATURA

1. Wamhoff H., Tzanova M.: *Coll. Czech. Chem. Commun.* 68, 965 (2003).
2. Wamhoff H., Tzanova M.: *Arxivoc ii*, 98 (2003).
3. Kuschler C., Kuschler W., Heinisch L.: *Arzneim. Forsch.* 16, 1122 (1966).
4. Stýskala J., Slouka J., Švecová V.: *Arxivoc i*, 68 (2006).

## 2P-19

## SYNTÉZA FARMAKOFÓROVÝCH LIGANDŮ PRE VEGFR-2 INHIBÍCIU

**SILVIA KOVÁČOVÁ, LUCIA KUŠNIEROVÁ, LUCIA LINTNEROVÁ, MIROSLAV MEDVEĎ, MARTA SALIŠOVÁ a ANDREJ BOHÁČ**

Katedra organickej chémie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Mlynská dolina CH-2, 842 15 Bratislava, Slovensko  
salisova@fns.uniba.sk

Angiogenéza je proces novotvorby ciev. Nové cievy sú nevyhnutné pre progresiu tumorov. Rakovinové bunky preto produkujú cievne rastové faktory (napr. VEGF). VEGF sa viaže na extracelulárnu časť receptora VEGFR-2, nachádzajúcom sa na povrchu endoteliálnych buniek. Aktivácia vnútrocelulárnej tyrozín kinázovej domény VEGFR-2 je začiatkom zložitého biologického procesu vedúceho k deleniu, migrácii a špecializácii endoteliálnych buniek, čo má za následok neovaskularizáciu a progresiu tumoru a metastáz.

V príspevku prezentujeme možnosť prípravy nových inhibitorov VEGFR-2 tyrozín kinázy za pomoci 1,3-dipolárnej cykloadície „Click chemistry“ z vhodných derivátov azidov a terminálnych alkinov. Z literatúry<sup>1</sup> je známe, že *N*-[5-(ethylsulfonyl)-2-metoxifenyl]-5-(hydroxymetyl)-oxazol-

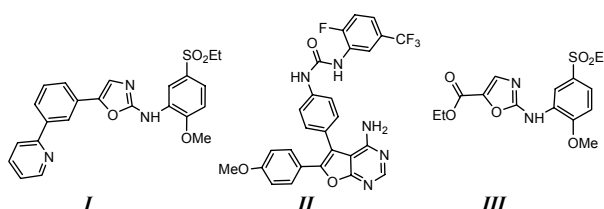


Schéma 1. Štruktúry VEGFR-2 inhibitorov **I** – **III**

-2-amin (I) je účinný nanomolární inhibitor VEGFR-2 tyrozin kinázy. Podobně aktivnou zláčeninou je aj *N*-{4-[4-amino-6-(4-metoxy-fenyl)furo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]fenyl}-*N'*-[2-fluór-5-(trifluór-metyl)fenyl]močovina (II).<sup>2</sup> Pre „Click chemistry“ knižnicu pripravujeme ligandy fluór derivátov arylmočoviny a oxazolu (napr. III) (Schéma 1).

Predpokladáme, že spojením dvoch vhodne vybraných farmakofórových fragmentov potvrdených „in Silico“ predikciou získame nové, účinnejšie VEGFR-2 inhibitory.

Táto práca vznikla za podpory grantov APVV LPP 0153-06, VEGA 1/4467/07, COST CM0602.

#### LITERATÚRA

- Harris P. A., Cheung M., Hunter III. R. N., Veal J. M., Nolte R. T., Wang L., Liu W., Crosby R. M., Johnson J. H., Epperly A. H., Kuma R., Luttrell D. K., Stafford J. A.: *J. Med. Chem.* 48, 1610 (2005).
- Miyazaki Y., Matsunaga S., Tang J., Maeda Y., Nakano M., Philippe R. J., Shibahara M., Liu W., Sato H., Wang L., Nolte R. T.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 2203 (2005).

#### 2P-20

##### NUKLEOSIDY A NUKLEOTIDY S 8-AZA-7,9-DIDEAZAXANTHINEM

DAVID MAŘÁK, MIROSLAV OTMAR\*, MARTIN  
DRAČÍNSKÝ, IVAN VOTRUBA a ANTONÍN HOLÝ

Výzkumné centrum Nová antivirotika a antineoplastika, Výzkumné centrum Gilead Sciences a ÚOCHB, Ústav organické chemie a biochemie, v.v.i., Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6  
otmar@uochb.cas.cz

Pyrrlopyrimidiny zaujímají významné místo mezi biologicky aktivními analogy purinu zejména díky svým protinádorovým účinkům. Pyrrlo[2,3-*d*]pyrimidiny (7-deazapuriny) jsou známými antagonisty kyseliny listové, zatímco pyrrlo[3,2-*d*]pyrimidiny (9-deazapuriny) jsou silné inhibitory purin-nukleosidfosforylasy. Na druhou stranu další látky této série – pyrrlo[3,4-*d*]pyrimidiny (8-aza-7,9-dideazapuriny) nebyly dosud pro přípravu analogů nukleosidů a nukleotidů využity vůbec. Naším cílem byla tedy syntéza analogů nukleosidů a nukleotidů nesoucích místo přirozené nukleobase 8-aza-7,9-dideazapurin. Tak byla připravena série acyklických nukleosidfosfonátů, z nichž některé se ukázaly být silnými inhibitory thymidinofosforylasy (TP) – enzymu, jenž je nezbytný pro angiogenezi v nádorových tkáních. Např. u *N*<sup>1</sup>- a *N*<sup>8</sup>-(8-fosfonooktyl)-8-aza-7,9-dideazaxanthinu byly nalezené hodnoty IC<sub>50</sub> pro inhibici zmíněného enzymu izolovaného z různých zdrojů (lidská TP exprimovaná v buňkách V79, lidská placenta, *Escherichia coli*) v rozsahu 3–23 μM.

Tato práce je součástí výzkumného projektu Ústavu OZ40550506. Byla financována z Programu cílových projektů Akademie věd České republiky #IQS400550501, z Výzkumného centra Nová antivirotika a antineoplastika IM0508 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České

republiky, z NIH grantu 1UC1A1062540-01 a z Výzkumného centra Gilead Sciences a ÚOCHB.

#### LITERATURA

- Zimmerman M. N., Nemeroff N. H., Bock C. W., Bhat K. L.: *Heterocycles* 53, 205 (2000).
- Senda S., Hirota K., Asao T., Yamada Y.: *Synthesis* 6, 463 (1978).

#### 2P-21

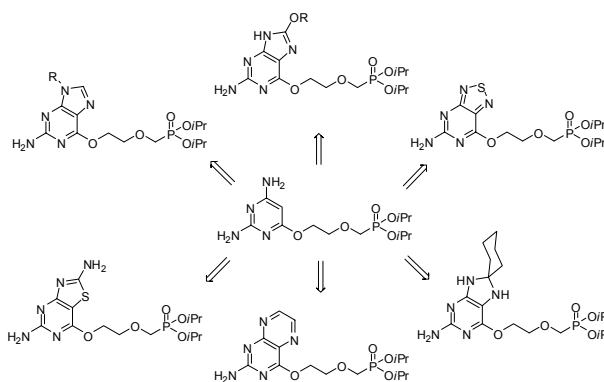
##### EFEKTIVNÍ SYNTÉZY ACYKlickÝCH NUKLEOSID- FOSFONÁTŮ S JEDNÍM OTEVŘENÝM A JEDNÍM NOVĚ UZAVŘENÝM KRUHEM

PETR JANSÁ, ANTONÍN HOLÝ a MARTIN  
DRAČÍNSKÝ

Centrum pro Nová antivirotika a antineoplastika, Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6  
jansa@uochb.cas.cz

Nová generace acyklických nukleosidfosfonátů (ANPs) je strukturně odvozena od 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidinu. Tyto sloučeniny mohou být považovány za purinové deriváty s otevřeným imidazolovým kruhem (“open-ring“ ANPs)<sup>1</sup>. Nové možnosti zvýšení biologické aktivity přináší modifikace polohy 5 pyrimidinového kruhu. 5-substituované “open-ring“ ANPs jsou exkluzivními inhibitory HIV a MSV replikace<sup>2</sup>.

V rámci studia vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou byly připraveny deriváty s nově uzavřeným kruhem mezi polohami 4 a 5 vůdčí struktury. Bylo vypracováno několik syntetických postupů pro formování imidazolového, thiazolového, 1,2,5-thiadiazolového, 1,3-dihydro-2-*H*-imidazolového a pyrazinového kruhu (Schéma).



Tato práce vznikla za podpory projektu OZ40550506 Institutu organické chemie a biochemie, programem cílených projektů #IQS400550501 (AV ČR), Centrem pro Nová antivirotika a antineoplastika IM0508 (Ministerstvo školství), NIH grantem 1UC1A1062540-01 a výzkumným centrem Gilead Sciences a IOCB.

#### LITERATURA

- Holý A., Votruba I., Masojdková M., Andrei G., Snoeck

R., Naesens L., De Clercq E., Balzarini J.: *J. Med. Chem.* 45, 1918 (2002).

- Hocková D., Holý A., Masojdková M., Andrei G., Snoeck R., De Clercq E., Balzarini J.: *J. Med. Chem.* 46, 5064 (2003).

## 2P-22

## SYNTEZA A VLASTNOSTI SUBSTITUOVANÝCH TRIAZOLŮ – ACYKlickÝCH ANALOG RIBAVIRINU

MICHAL ČESNEK, MARTIN DRAČINSKÝ  
a ANTONÍN HOLÝ

Ústav organické chemie a biochemie, v.v.i, Flemingovo nám.  
2 166 10 Praha 6  
cesnekm@uochb.cas.cz

Ribavirin – strukturně blízký analog guanosinu, je znám svojí protivirovou aktivitou proti RNA i DNA virům<sup>1,2</sup>, mj. proti hepatitidě C. Ribavirin je fosforylován buněčnými kinasami a mechanismus účinku u HCV spočívá pravděpodobně v inhibici inosin monofosfát dehydrogenasy<sup>3</sup>. Acyklická analoga nukleotidů jsou rovněž známá svojí antivirovou aktivitou<sup>4-6</sup>. Do dnešních dnů nebyly známy látky acyklická analoga ribavirinových nukleotidů. Proto bude prezentována syntéza a vlastnosti těchto látek a jejich analogů s guanidinem.

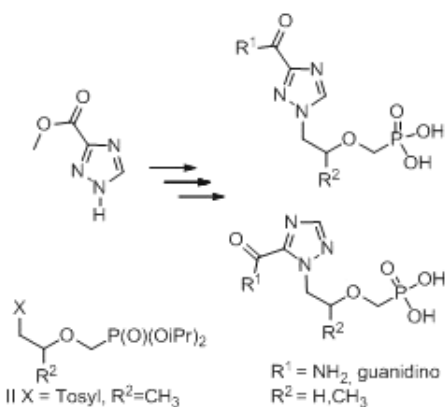


Schéma 1. a) 1/ NaH, II/III, DMF; b) NH<sub>3</sub>/guanidine solution in DMF; c) TMSBr/ CH<sub>3</sub>CN (DMF)

Tato práce vznikla za podpory výzkumného projektu ústavu OZ40550506. Dále byla podpořena „Centrem pro nová antivirovika a antineoplastika“ (IM0508) a Gilead Sciences, Inc. (Foster City, CA, U. S. A.).

## LITERATURA

- Sidwell R. W., Hoffman J. H., Khare G. P., Allen L. B., Witkowski J. T., Robins R. K.: *Science* 177, 705 (1972).
- De Clercq E.: *Adv. Virus Res.* 42, 1 (1993).
- Lanford R. E., Chavez D., Guerra B., Lau J. Y. N., Hong Z., Brasky K. M., Beames B.: *J. Virol* 74, 8074 (2001).
- Holý A.: *Antivir. Res.* 71, 2 (2006).
- De Clercq E.: *Antivir. Res.* 75, 1 (2007).
- De Clercq E.: *Biochem. Pharmacol.* 73, 911 (2007).

## 2P-23

PŘÍPRAVA FPMP DERIVÁTŮ  
N<sup>6</sup>-SUBSTITUOVANÝCH ADENINŮ  
A 2,6-DIAMINOPURINŮ

ONDŘEJ BASZCZYŃSKI, ANTONÍN HOLÝ, MARTIN  
DRAČINSKÝ a BLANKA KLEPETÁŘOVÁ

Centrum pro nová antivirovika a antineoplastika, Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky,  
v.v.i. Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6  
baszczyński@uochb.cas.cz

V minulosti byla objevena zajímavá skupina látek, N<sup>6</sup>-(3-fluoro-2-phosphonylmethoxypropyl) (FPMP) derivátů<sup>1</sup> purinových a pyrimidinových bází jež vykazují specifickou aktivitu proti některým retrovirům<sup>2</sup> (zahrnující také lidský imunodeficitní virus typ 1 (HIV-1) a typ 2 (HIV-2)).

V našem studiu strukturně-aktivitních vztahů jsme se zaměřili na N<sup>6</sup>-substituované FPMP derivativy adeninu a 2,6-diaminopurinu z důvodu, že tato N<sup>6</sup>-substituce často vede k podstatnému zvýšení antivirové a cytostatické aktivity<sup>3</sup> ANPs.

Příprava těchto látek byla provedena dle schématu 1. V současné době je celá série FPMP derivátů testována na antiretrovirovou aktivitu.

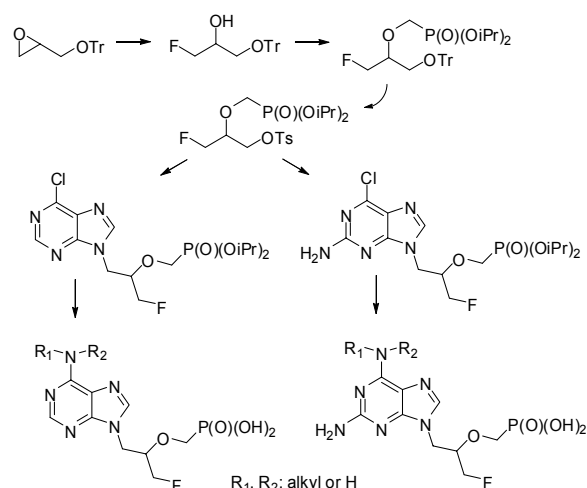


Schéma 1.

Tato práce vznikla za podpory projektu OZ40550506, programem #IQS400550501, Centrem pro Nová Antivirovika a Antineoplastika IM0508, grantem IUC1A1062540-01, Gilead Sciences a UOCHB centrem.

## LITERATURA

- Jindřich J., Holý A., Dvořáková H.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 58, 1645 (1993).
- Balzarini J., Holý A., Jindřich J., Dvořáková H., Hao Z., Snoeck R., Herdewijn P., Johns D. G., De Clercq E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88, 4961 (1991).
- Holý A.: *Curr. Pharm. Des.* 9, 2567 (2003).