

ARYL-7-DEAZAPURINOVÉ NUKLEOSIDY A JEJICH BIOLOGICKÁ AKTIVITA

PAVLA PERLÍKOVÁ*

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

Došlo 22.10.20, přijato 4.11.20.

Klíčová slova: nukleosid, 7-deazapurin, cytotoxicita, adenosinkinasa

Obsah

1. Úvod
2. Syntéza aryl-7-deazapurinových nukleosidů
3. Aryl-7-deazapurinové nukleosidy s cytotoxickou aktivitou
 - 3.1. 6-Aryl-7-deazapurinové nukleosidy
 - 3.2. 7-Aryl-7-deazapurinové nukleosidy
4. Aryl-7-deazapurinové nukleosidy jako inhibitory mykobakteriální adenosinkinasy
5. Závěr

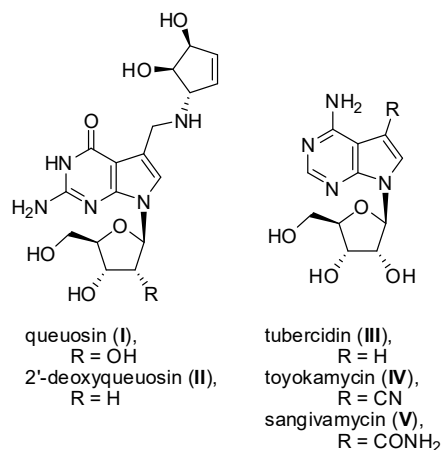
1. Úvod

Nukleosidy přitahují pozornost medicínálních chemiků již po mnoho desetiletí. Přírodní nukleosidy a nukleotidy jsou stavebními kameny nukleových kyselin, účastní se energetického metabolismu a podílí se na buněčné signalizaci. Jejich syntetické analogy proto našly uplatnění jako léčiva s protivirovým a protinádorovým účinkem¹.

7-Deazapurinové nukleosidy jsou strukturně blízké běžným purinovým nukleosidům. 7-Deazapurin se od purinu odlišuje pouze záměnou dusíku v poloze 7 za uhlík. Díky této záměně je však pětičlenný kruh 7-deazapurinu oproti purinu elektronově bohatší. 7-Deazapurin se proto může snadněji zapojit do kation- π a π - π interakcí. Uhlík v poloze 7 navíc umožňuje zavedení dalšího substituentu do této polohy, čehož se často využívá např. při enzymatické přípravě modifikovaných RNA² a DNA³, kde jsou 7-fenyl-7-deazapurinové 2'-deoxynukleotidy dokonce lepšími substráty pro DNA polymerasy než přirozené purinové nukleotidy^{4,5}. Vzhledem k podobnosti purinových a 7-deazapurinových nukleosidů, která se projevuje i na

jejich biologické aktivitě, bude v tomto referátu používáno označení 7-deazapurin s příslušným číslováním namísto systematického názvu pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin.

V přírodě se vyskytují 7-deazapurinové nukleosidy jako sekundární metabolity prokaryot i eukaryot. Jsou také ve formě nukleotidů queuosinu (**I**)⁶ a 2'-deoxyqueuosinu (**II**)⁷ obsaženy v RNA i DNA organismů (obr. 1). 7-Deazapurinové nukleotidy se také často vyskytují v DNA virů, kde tato modifikace slouží jako ochrana před restrikčními enzymy hostitelských buněk⁸. Nejznámější přírodní 7-deazapurinové nukleotidy s cytotoxickou aktivitou, tubercidin (**III**), toyokamycin (**IV**) a sangivamycin (**V**), byly objeveny v 60. letech 20. století v bakteriálních kulturách rodu *Streptomyces*. Všechny tři nukleosidy jsou silně cytotoxické vůči celé řadě nádorových buněčných linií^{9–12}. Společným rysem jejich mechanismu účinku je fosforylace buněčnými kinasami na příslušné mono-, di- a trifosfáty, které se následně inkorporují do RNA a DNA, čímž omezují jejich funkčnost. Zároveň tyto nukleosidy inhibují některé důležité enzymy. Silná a selektivní inhibice proteinkinasy C sangivamycinem (**V**) je dokonce považována za hlavní mechanismus jeho účinku¹³. I přes své slibné vlastnosti přírodní 7-deazapurinové nukleosidy nikdy nebyly schváleny pro klinické použití, protože jsou značně toxické. Jejich biologická aktivita však vedla medicínální chemiky k vývoji celé řady syntetických analogů. 7-Deazapurinové nukleosidy byly předmětem několika nedávných přehledných článků^{14,15}. Tato práce se zaměřuje na arylované 7-deazapurinové nukleosidy, jimž se autorka



Obr. 1. Struktury přírodních 7-deazapurinových nukleosidů

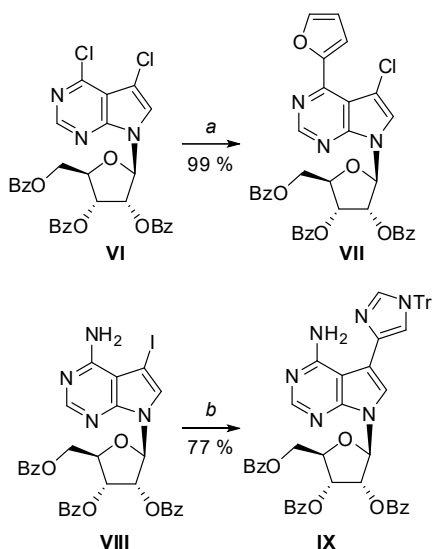
* Autorka je laureátkou ceny Alfreda Badera za bioorganickou a bioanorganickou chemii pro rok 2019.

hlouběji věnuje a shrnuje především výzkum, za který jí byla udělena Cena Alfreda Badera.

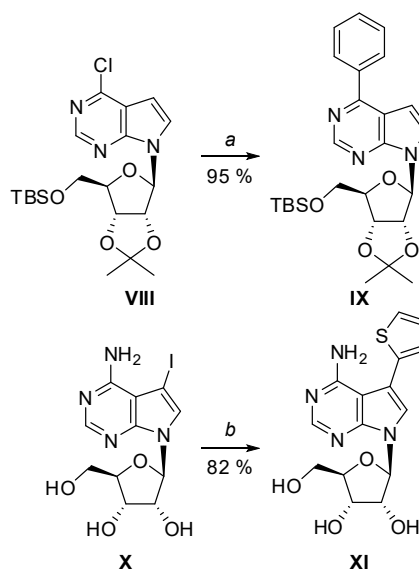
2. Syntéza aryl-7-deazapurinových nukleosidů

Syntéze 7-deazapurinových derivátů se věnovalo v poslední době několik přehledných článků^{14,16}. Možnostmi přípravy 7-deazapurinových nukleosidů glykosylačními reakcemi se dlouhodobě zabývá skupina prof. Franka Seely, která publikovala několik přehledných prací na toto téma^{17–19}. Shrňme proto pouze postupy k zavedení aryl-ové a hetarylové skupiny na nukleobázi 7-deazapurinových nukleosidů.

Nejvíce přímočarou metodou syntézy aryl-7-deazapurinových nukleosidů je cross-couplingová reakce katalyzovaná přechodnými kovy. Výchozími sloučeninami jsou příslušné halogenderiváty – 6-chlor-7-deazapurinové nebo 7-jod- či 7-brom-7-deazapurinové nukleosidy. Pro přípravu aryl-7-deazapurinových nukleosidů je možno použít Stilleho, Negishiho i Suzukiho-Miyauraovu reakci. Výběr se řídí většinou dostupností reaktantů. Stilleho reakce s aryl(tributyl)stannany probíhá za katalýzy Pd(PPh₃)Cl₂ v *N,N*-dimethylformamidu (DMF). Tato reakce se nejčastěji používá pro syntézu 2-thienyl- a 2-furylderivátů a poskytuje vysoké výtěžky. Hydroxyskupiny nukleosidu jsou při této reakci většinou chráněny, není to však podmínkou^{9,20,21}. Vzhledem k různým elektronovým poměrům na šesti- a pětičlenném kruhu 7-deazapurinu reaguje u 6,7-dichlor-7-deazapurinu přednostně chlor v poloze 6 (obr. 2)²². Nevýhodou Stilleho reakce je použití toxických stannanů, jejichž případná rezidua mohou ovlivnit biologické vlastnosti produktů.



Obr. 2. Příprava aryl-7-deazapurinových nukleosidů Stilleho a Negishiho reakcí^{9,22}; a: RSnBu₃, Pd(PPh₃)₂Cl₂, DMF, 100 °C; b: RZnCl, Pd(PPh₃)₄, THF, 90 °C



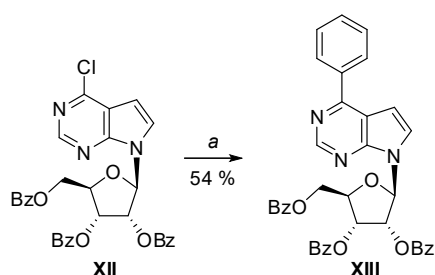
Obr. 3. Příprava aryl-7-deazapurinových nukleosidů Suzukiho-Miyauraovou reakcí^{9,22}; a: RB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, toluen, 100 °C; b: RB(OH)₂, Pd(OAc)₂, TPPTS, Na₂CO₃, voda – acetonitril (2:1), 100 °C

Negishiho reakce s organozinačnatými činidly byla použita pro přípravu hetaryl-7-deazapurinových ribonukleosidů substituovaných pětičlennými dusíkatými heterocykly^{9,22}. Reakce probíhá za katalýzy Pd(PPh₃)₄ v tetrahydrofuranu (THF) a výtěžky se pohybují mezi 40–80 % (obr. 2)²².

Nejrozšířenější reakcí pro zavedení aryl-ových substituentů na 7-deazapurin je však Suzukiho-Miyauraova reakce s arylboronovými kyselinami^{9,22} nebo jejich estery s pinakolem²³, které jsou většinou komerčně dostupné. Typické podmínky pro Suzukiho-Miyauraovu reakci na substrátech s chráněnými hydroxyskupinami využívají katalýzu Pd(PPh₃)₄ za přítomnosti uhličitanu draselného jako báze a jako rozpouštědlo se nejčastěji používá toluen (obr. 3)²². Častější se však reakce s volnými nukleosidy, kde je katalyzátorem octan palladnatý v kombinaci s fosfinovým ligandem rozpustným ve vodě, 3,3',3''-fosfantrilyltris(benzensulfonátem) sodným (TPPTS), a reakce se provádí za přítomnosti uhličitanu sodného ve směsi vody a acetonitrilu (obr. 3)^{9,22}.

Kvůli vysoké ceně palladiových katalyzátorů a rovněž kvůli riziku vzniku toxických reziduí v produktech určených k biologickému testování byla nedávno vyvinuta alternativní metoda přípravy 6-aryl-7-deazapurinových ribonukleosidů, která využívá katalýzu železem a mědí²⁴. Zdrojem aryl-ové skupiny je zde příslušné Grignardovo činidlo. Reakce poskytuje výtěžky 20–60 % (obr. 4).

Uvedené reakce mají obecné použití a byla jimi připravena celá řada aryl-7-deazapurinových nukleosidů, jejichž biologické aktivitě se budeme věnovat níže.

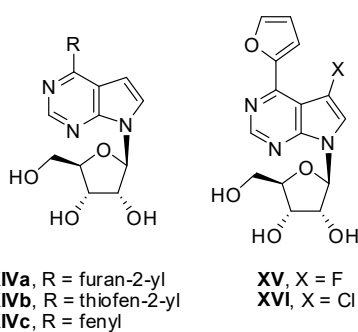


Obr. 4. Příprava 6-aryl-7-deazapurinových nukleosidů bez palladiových katalyzátorů²⁴; a: RMgBr, Fe(acac)₃, CuI, THF, NMP, 0 °C

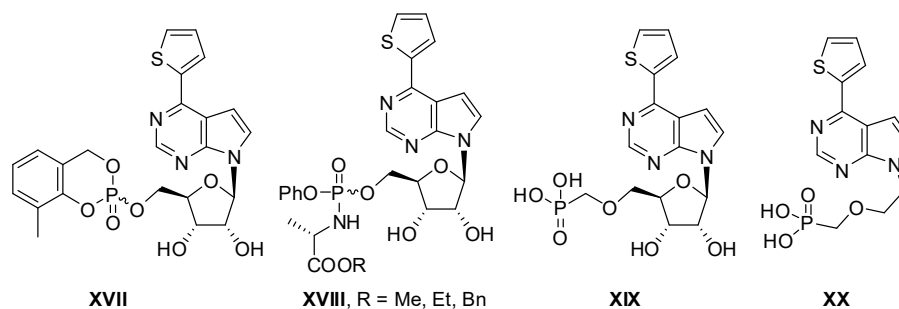
3. Aryl-7-deazapurinové nukleosidy s cytotoxickou aktivitou

3.1. 6-Aryl-7-deazapurinové nukleosidy

Aryl-7-deazapurinové ribonukleosidy je možno rozdělit do dvou strukturálních skupin podle polohy arylu. Zatímco 7-aryl-7-deazapurinové nukleosidy lze považovat za analogy tubercidinu (**III**), 6-aryl deriváty nejsou přímo odvozeny od přírodních nukleosidů. Arylová skupina v poloze 6 znemožňuje standardní Watson-Crickovské párování bazí a může tak velmi ovlivnit mechanismus



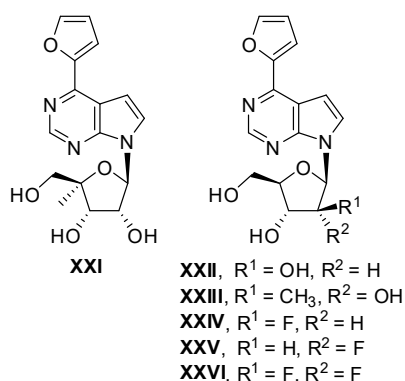
Obr. 5. 6-(Het)aryl-7-deazapurinové ribonukleosidy



Obr. 6. Proléčiva a cyklické a acyklické fosfonáty odvozené od 6-hetaryl-7-deazapurinových nukleosidů

účinku nukleosidu. Mezi 6-aryl- a 6-hetaryl-7-deazapurinovými ribonukleosidy byly objeveny deriváty se silnou cytotoxickou aktivitou ($IC_{50} < 100$ nM, IC_{50} je koncentrace, kdy přežívá 50 % buněk) vůči nejružnějším nádorovým liniím (např. jsou účinné vůči karcinomu plic A549, karcinomu prostaty Du145, kolorektálnímu karcinomu HCT166 a karcinomu prsu Hs578) (obr. 5)²². Nejaktivnějšími byly deriváty substituované pětičlennými heterocykly, zejména furanem (látka **XIVa**) a thiofenem (látka **XIVb**), naopak sloučeniny s většími substituenty (např. fenyl derivát **XIVc**) byly výrazně méně aktivní, nebo zcela neúčinné. Silná cytotoxická aktivita nebyla ovlivněna přítomností fluoru v poloze 7 u derivátu **XV**, naopak 7-chlorderivát **XVI** byl o řád méně aktivní než výchozí derivát **XIVa**, který nese substituent v poloze 7. Ukázalo se, že účinnost buněčné fosforylace je u 7-chlorderivátu **XVI** oproti nesubstituovanému nukleosidu **XIVa** výrazně nižší. Znamená to, že efektivní fosforylace je, stejně jako u přírodních cytotoxických 7-deazapurinových nukleosidů, pro cytotoxickou aktivitu 6-hetaryl-7-deazapurinových ribonukleosidů klíčová.

Vzhledem k tomu, že účinnost fosforylace 7-deazapurinových nukleosidů buněčnou adenosinkinásou může být limitujícím faktorem pro cytotoxickou aktivitu 6-hetaryl-7-deazapurinových nukleosidů, byly připraveny dvě série jejich fosfátových proléčiv (obr. 6). V případě tzv. *cykloSal*-pronukleotidů (např. **XVII**) se proléčivo samovolně hydrolyzuje z důvodu vyššího vnitrobuněčného pH. U fosforamidátových proléčiv (např. **XVIII**) dochází k enzymatické hydrolyze. V obou případech je do buněk uvolněn příslušný ribonukleosidmonofosfát, čímž odpadá nutnost fosforylace nukleosidu adenosinkinásou. Zatímco *cykloSal*-pronukleotidy (jako **XVII**)²⁵ měly cytotoxickou aktivitu srovnatelnou s příslušnými nukleosidy, u fosforamidátových proléčiv (jako u **XVIII**)²⁶ došlo k výraznému snížení aktivity na mikromolární úrovni, protože tato proléčiva byla velmi účinně transportována ven z buněk. Zdá se tedy, že použití fosfátových proléčiv nevede ke zvýšení cytotoxické aktivity 6-hetaryl-7-deazapurinových ribonukleosidů. Zcela neúčinné pak byly cyklické (**XIX**) a acyklické (**XX**) fosfonáty, které by měly strukturálně napodobovat 6-hetaryl-7-deazapurinové nukleosidmonofosfáty²⁷.

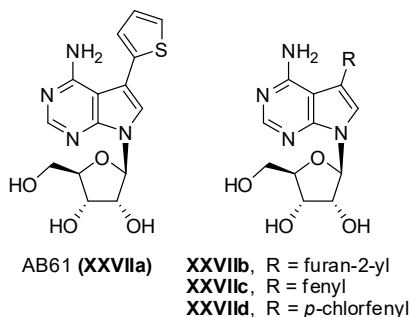


Obr. 7. 6-Hetaryl-7-deazapurinové nukleosidy s cukernými modifikacemi

Dále byla věnována pozornost vlivu cukerných modifikací na cytotoxickou aktivitu 6-aryl-7-deazapurinových nukleosidů (obr. 7). Byly připraveny nukleosidy s modifikacemi v poloze 4' (**XXI**)²⁸ a v poloze 2' (**XXII** a **XXIII**)²⁰, včetně tří sérií fluorovaných nukleosidů (např. **XXIV**²⁰, **XXV**²⁹ a **XXVI**²⁹). Žádná z připravených látek však nebyla aktivní. Ukázalo se tedy, že ribosový motiv je zásadní pro zachování silné cytotoxické aktivity 6-hetaryl-7-deazapurinových nukleosidů. Přesný mechanismus účinku 6-hetaryl-7-deazapurinových ribonukleosidů dosud nebyl popsán. Ví se však, že tyto nukleosidy způsobují (přímou či nepřímou) inhibici syntézy RNA v buňkách²², zatímco syntéza DNA je ovlivněna jen mírně. To je možná jeden z důvodů, proč jsou cytotoxické právě pouze ribonukleosidy. Molekulární cíl těchto látek však zůstává neznámý.

3.2. 7-Aryl-7-deazapurinové nukleosidy

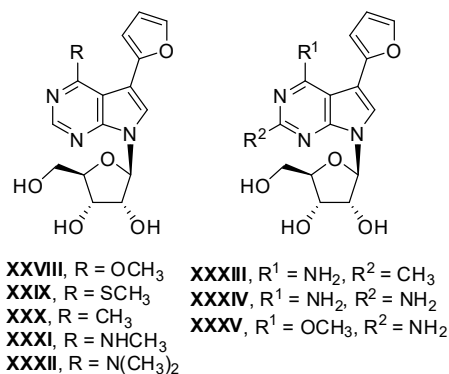
7-Deazapurinové nukleosidy s arylovou skupinou v poloze 7 lze považovat za analogy přírodních cytotoxických nukleosidů, tubercidinu (**III**), toyokamycinu (**IV**) a sangivamycinu (**V**). První deriváty z této skupiny byly připraveny již v 70. letech 20. století a byla u nich pozorována protileukemická aktivita³⁰. Více však byly 7-aryl-7-deazapurinové nukleosidy zkoumány až v posledních letech. Mezi 7-aryl-7-deazaadenosinovými deriváty



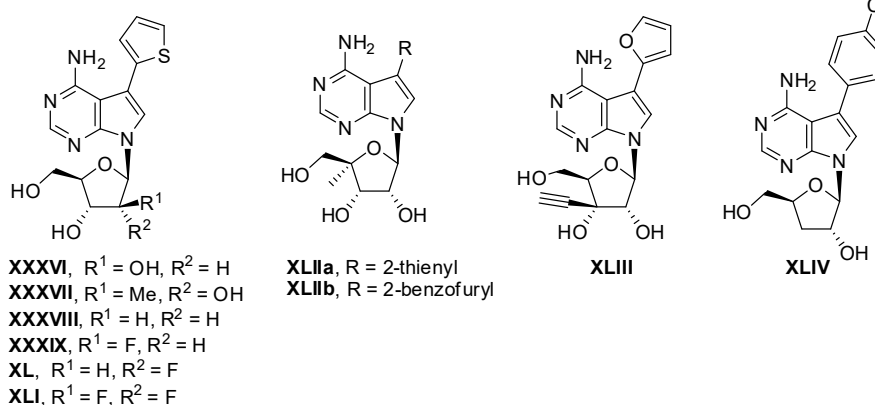
Obr. 8. Cytotoxické a protiparazitární 7-(het)aryl-7-deazaadenosiny

XXVII byla objevena řada látek s cytotoxickou aktivitou vůči nádorovým buněčným liniím⁹ a také s aktivitou proti trypanosomám²³. Silně cytotoxické jsou deriváty substituované pětičlenným heterocyklem, např. thiofenem (**XXVIIa**) nebo furanem (**XXVIIb**). Naopak deriváty s objemnějšími substituenty, např. fenyl derivát (**XXVIIc**), cytotoxickou aktivitu nemají, nebo jsou cytotoxické pouze v mikromolárních koncentracích⁹. Mechanismus cytotoxického účinku byl podrobně studován u látky **XXVIIa** označované jako AB61 (cit.³¹). Látka AB61 (**XXVIIa**) je cytotoxická v nanomolárních koncentracích (IC₅₀ 0,4 až 70 nM) vůči celé řadě nádorových a leukemických buněčných linií, včetně rezistentních linií a linií s mutovaným genem *p53*. Naopak vůči normálním fibroblastům je její cytotoxicita výrazně nižší (IC₅₀ ~ 10 μM). Důvodem vysoké selektivity AB61 (**XXVIIa**) je skutečnost, že je nukleosid v nádorových buňkách účinně fosforylován, kdežto v normálních buňkách je úroveň fosforylace velmi nízká. AB61 (**XXVIIa**) se ve formě ribonukleotidu inkorporuje do buněčné RNA i DNA. Inkorporace do mRNA pak vede k inhibici translace. Přítomnost ribonukleotidu AB61 v DNA aktivuje opravné mechanismy DNA a v DNA vznikají dvouřetězcové zlomy, které nakonec způsobí apoptózu buňky. Navíc je nukleosidtrifosfát odvozený od AB61 substrátem mitochondriální DNA polymerasy γ a může tak ovlivňovat replikaci mitochondriální DNA i další funkce mitochondrií. Působení látky AB61 (**XXVIIa**) je tedy velmi komplexní a svým mechanismem účinku se tato sloučenina odlišuje od jiných známých cytotoxických nukleosidů. Protinádorová aktivita látky AB61 (**XXVIIa**) byla také testována *in vivo* v myších, kde se ukázal slibný účinek proti xenograftům kolorektálního karcinomu a karcinomů prsu a vaječníků³¹.

V rámci studia závislosti cytotoxické aktivity na struktuře byly připraveny série 7-(het)aryl-7-deazapurinových nukleosidů s dalšími modifikacemi na nukleobázi a cukerné části molekuly. Byl zkoumán vliv substituce 7-deazapurinu v polohách 2 a 6 (cit.³²). Přítomnost methylové nebo aminoskupiny v poloze 2 (u derivátů **XXXIII–XXXV**) není tolerována a dané sloučeniny nebyly cytotoxické vůči nádorovým buněčným liniím. Naopak u 6-substituovaných derivátů byl cytotoxický efekt zacho-



Obr. 9. 7-(Het)aryl-7-deazapurinové nukleosidy s modifikacemi v polohách 2 a 6



Obr. 10. 7-(Het)aryl-7-deazapurinové nukleosidy s cukernými modifikacemi

ván. Mezi připravenými sloučeninami byly typicky nejvíce cytotoxické 2-furylderiváty (**XXVIII–XXXII**). Submikromolární cytotoxická aktivita *in vitro* vůči nádorovým liniím 6-methoxy- (**XXVIII**), 6-methylsulfanyl- (**XXIX**), a 6-methylderivátu (**XXX**) byla srovnatelná s již zmíněným 7-deazaadenosinovým derivátem **XXVIIb**. Přesný mechanismus cytotoxického působení 6-substituovaných derivátů není znám. Stejně jako u 7-hetaryl-7-deazaadenosinů **XXVII** však docházelo k výrazné inhibici syntézy RNA v buňkách. Znamená to tedy, že i když nukleosidy ztratí možnost standardního Watson-Crickovského párování, jejich cytotoxická aktivita nemusí být ovlivněna.

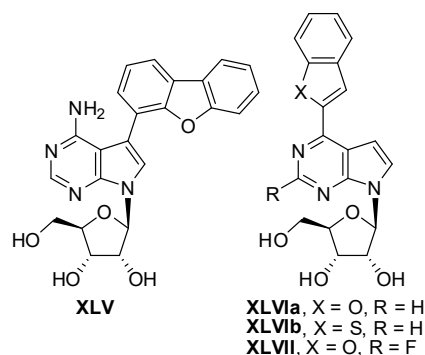
Pozornost byla věnována také nukleosidům s cukernými modifikacemi odvozeným od 7-hetaryl-7-deazaadenosinů (obr. 10). Byly připraveny 2'-modifikované analogy látky AB61 (**XXXVI–XXXVIII**)³³ a fluorované nukleosidy (**XXXIX–XLI**)^{33,34}. Modifikace v poloze 2' obecně vedla ke snížení cytotoxické aktivity. Látky **XXXVI**, **XXXIX** a **XLI** byly cytotoxické vůči nádorovým buněčným liniím v mikromolárních koncentracích, naopak sloučeniny **XXXVII**, **XXXVIII** a **XL** byly zcela neúčinné. Také modifikace v poloze 4' u 7-hetaryl-7-deaza-4'-C-methyl-ribonukleosidů **XLII** vede ke snížení cytotoxické aktivity vůči nádorovým buněčným liniím. Analog látky AB61 (**XLIIa**) je zcela neaktivní, u derivátu **XLIIb**, který nese objemný benzofuranový substituent, byla pozorována pouze mírná cytotoxicita²⁸. Stejně tak i v případě 3'-modifikovaných nukleosidů, jako např. u 3'-C-ethynyl-ribonukleosidu **XLIII**, je cytotoxická aktivita pouze slabá³⁵. Na rozdíl od 6-hetaryl-7-deazapurinových nukleosidů není pro cytotoxický účinek v případě 7-hetaryl-7-deazaadeninových nukleosidů zachování ribosové části molekuly tak striktní. Je však pravděpodobné, že mírná cytotoxicita nukleosidů s modifikacemi na ribose souvisí spíše s jejich odlišným mechanismem účinku oproti ribonukleosidům. Například nukleosidtrifosfát odvozený od fluorderivátu **XLI** je inhibítoem lidské DNA polymerasy α , zatímco ribonukleosidtrifosfát látky AB61 (**XXVIIa**) tento enzym neinhibuje³⁴. Detailní mechanismy účinku však u cukerných derivátů 7-deazaadenosinových nukleosidů

studovány nebyly.

Výrazné snížení cytotoxické aktivity 7-aryl-7-deazaadenosinů substituovaných šestičlennými aromatickými substituenty bylo nedávno úspěšně využito při vývoji látek s aktivitami proti trypanosomám, původcům spavé nemoci a Chagasovy choroby²³. Nízká cytotoxicita nukleosidů je zde vítaná, protože je nutné, aby potenciální protiparazitární deriváty nebyly toxické vůči lidským buňkám. Skupina prof. Van Calenbergha připravila nukleosidy **XXVIIId** a **XLIV**, které byly účinné i *in vivo* na myším modelu Chagasovy choroby³⁶.

4. Aryl-7-deazapurinové nukleosidy jako inhibitory mykobakteriální adenosinkinasy

Řada patogenů jako např. trypanosomy postrádá enzymy pro *de novo* syntézu purinu. Mohou využívat pouze purinovou šetřící dráhu (purine salvage pathway) a jsou závislé na přísunu purinových derivátů od hostitele, čehož se hojně využívá při návrhu nových derivátů proti těmto patogenům. V purinové šetřící dráze se nukleotidy tvoří z nukleobázi a 5'-fosforibosyl-1'-difosfátu, případně fosfo-



Obr. 11. Hetaryl-7-deazapurinové ribonukleosidy jako inhibitory mykobakteriální adenosinkinasy

rylací nukleosidů, například adenosinkinasou. V případě původce tuberkulózy, *Mycobacterium tuberculosis*, jsou sice přítomny obě biosyntetické dráhy, jejich vzájemné propojení a mechanismy jejich regulace jsou však stále nejasné. Mykobakteriální adenosinkinasa (*Mtb*-ADK) je strukturně velmi odlišná od lidské adenosinkinasy a zdá se proto jako vhodný cíl antituberkulotik³⁷.

Inhibitory *Mtb*-ADK (obr. 11) musí být dostatečně selektivní a zároveň nesmí být cytotoxické vůči lidským buňkám. Takové vlastnosti mají 7-deazaadenosinové deriváty s objemným heterocyklickým substituentem v poloze 7, např. látka **XLV** (cit.³⁸). Derivát **XLV** je selektivní inhibitor *Mtb*-ADK ($IC_{50} = 0,6 \mu M$), který je účinný proti různým kmenům *Mycobacterium tuberculosis* v mikromolárních koncentracích. Také mezi 6-hetaryl-7-deazapurinovými ribonukleosidy bylo objeveno několik látek, které výrazně inhibují *Mtb*-ADK (cit.²¹). Jsou to např. deriváty s objemnějším benzofurylovým, resp. benzothienylovým substituentem v poloze 6, **XLVIa** a **XLVIb**, které jsou silnými inhibitory *Mtb*-ADK ($IC_{50} = 14,5$, resp. $7,5 nM$) s vynikající selektivitou a zároveň nejsou vůbec cytotoxické. Další modifikací struktury byl získán ještě účinnější 2-fluorderivát **XLVII** ($IC_{50} = 1,2 nM$)³⁹. U všech zmíněných 6-hetaryl-7-deazapurinových ribonukleosidů však silná inhibice *Mtb*-ADK nekoreluje s antimykobakteriálními aktivitami, které jsou u těchto derivátů jen velmi slabé. Důvodem pro tuto skutečnost může být nedostatečná vnitrobuněčná koncentrace těchto látek způsobená špatným pronikáním těchto nukleosidů přes mykobakteriální buněčnou stěnu. Druhým možným vysvětlením je fakt, že adenosinmonofosfát může být v mykobakteriích syntetizován i alternativními biosyntetickými cestami purinové šetřící dráhy.

5. Závěr

Mezi aryl-substituovanými 7-deazapurinovými nukleosidy byly objeveny látky vhodné pro další vývoj směřovaný k protinádorové léčbě, stejně tak jako sloučeniny se zajímavou protiparazitární aktivitou. Přítomnost arylové nebo hetarylové skupiny má značný vliv na jejich biologickou aktivitu. Změnami velikosti arylového substituentu je možné ovlivnit cytotoxickou aktivitu daného derivátu tak, aby byla zachována protiparazitární aktivita. Vzhledem ke své snadné a přímočaré syntéze představují aryl-7-deazapurinové nukleosidy skupinu látek se značným potenciálem pro uplatnění v medicíně a vývoji nových léčiv.

Autorka děkuje prof. Michalu Hockovi za jeho vedení v průběhu doktorského studia i po něm. Zároveň si velmi váží ocenění Cenou Alfreda Badera a ráda by vyjádřila poděkování České společnosti chemické za podporu mladých českých chemiků a chemiček a organizaci této soutěže.

Tento přehledový článek vznikl za podpory Evropského fondu pro regionální rozvoj; Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání; projekt ChemBioDrug, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000729.

LITERATURA

- Jordheim L. P., Durantel D., Zoulim F., Dumontet C.: *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 447 (2013).
- Milislavljević N., Perlíková P., Pohl R., Hocek M.: *Org. Biomol. Chem.* 16, 5800 (2018).
- Hocek M.: *J. Org. Chem.* 79, 9914 (2014).
- Kielkowski P., Fanfrlík J., Hocek, M.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 7552 (2014).
- Cahová H., Panattoni A., Kielkowski P., Fanfrlík J., Hocek M.: *ACS Chem. Biol.* 11, 3165 (2016).
- Morris R. C., Elliott M. S.: *Mol. Genet. Metab.* 74, 147 (2001).
- Thiaville J. J. a 13 spoluautorů: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113, E1452 (2016).
- Hutinet G. a 18 spoluautorů: *Nat. Commun.* 10, 5442 (2019).
- Bourderieux A. a 15 spoluautorů: *J. Med. Chem.* 54, 5498 (2011).
- Gunic E., Girardet J.-L., Pietrzowski Z., Esler C., Wang G.: *Bioorg. Med. Chem.* 9, 163 (2001).
- Huang B.-G., Bobek M.: *Carbohydr. Res.* 308, 319 (1998).
- Wakao K., Watanabe T., Takadama T., Ui S., Shigemmi, Z., Kagawa H., Higashi C., Ohga R., Taira T., Fujimuro M.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 444, 135 (2014).
- Loomis C. R., Bell R. M.: *J. Biol. Chem.* 263, 1682 (1988).
- De Coen L. M., Heugebaert T. S. A., Garcia D., Stevens C. V.: *Chem. Rev.* 116, 80 (2016).
- Perlíková P., Hocek M.: *Med. Res. Rev.* 37, 1429 (2017).
- Sajadikhah, S. S., Zare, A.: *Chem. Heterocycl. Compds.* 55, 1168 (2019).
- Seela F., Peng X. H.: *Curr. Top. Med. Chem.* 6, 867 (2006).
- Seela F., Peng X. H., Budow S.: *Curr. Org. Chem.* 11, 427 (2007).
- Ingale S. A., Leonard P., Seela F.: *J. Org. Chem.* 83, 8589 (2018).
- Nauš P., Perlíková P., Pohl R., Hocek M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 76, 957 (2011).
- Perlíková P., Konečný P., Nauš P., Snášel J., Votruba I., Džubák P., Pichová I., Hajdúch M., Hocek M.: *MedChemComm* 4, 1497 (2013).
- Nauš P. a 11 spoluautorů: *J. Med. Chem.* 53, 460 (2010).
- Hulpia F., Campagnaro G. D., Scortichini M., Van Hecke K., Maes L., de Koning H. P., Caljon G., Van Calenbergh S.: *Eur. J. Med. Chem.* 164, 689, (2019).
- Li Q., Persoons L., Daelemans D., Herdewijn P.: *J. Org. Chem.* 85, 403 (2020).
- Spáčilová P. a 10 spoluautorů: *ChemMedChem* 5, 1386 (2010).
- Perlíková P., Pohl R., Votruba I., Shih R., Birkuš G., Cihlár T., Hocek M.: *Bioorg. Med. Chem.* 19, 229 (2011).
- Malnuit V., Smoleň S., Tichý M., Poštová Slavětinská

- L., Hocek M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 5409.
28. Nauš P., Caletková O., Perlíková P., Poštová Slavětínská L., Tloušťová E., Hodek J., Weber J., Džubák P., Hajdúch M., Hocek M.: *Bioorg. Med. Chem.* 23, 7422 (2015).
 29. Perlíková P., Jornet Martínez N., Slavětínská L., Hocek M.: *Tetrahedron* 68, 8300 (2012).
 30. Schram K. H., Townsend L. B.: *J. Carb. Nucleos. Nucl.* 1, 39, (1974).
 31. Perlíková P. a 16 spoluautorů: *Mol. Cancer Ther.* 15, 922 (2016).
 32. Nauš P. a 11 spoluautorů: *J. Med. Chem.* 57, 1097 (2014).
 33. Nauš P., Perlíková P., Bourderieux A., Pohl R., Slavětínská L., Votruba I., Bahador G., Birkuš G., Cihlák T., Hocek M.: *Bioorg. Med. Chem.* 20, 5202 (2012).
 34. Perlíková P., Eberlin L., Ménová P., Raindlová V., Slavětínská L., Tloušťová E., Bahador G., Lee Y.-J., Hocek M.: *ChemMedChem* 8, 832 (2013).
 35. Hulpia F., Noppen S., Schols D., Andrei G., Snoeck R., Liekens S., Vervaeke P., Van Calenbergh S.: *Eur. J. Med. Chem.* 157, 248 (2018).
 36. Hulpia F., Van Hecke K., da Silva C. F., Batista D. G. J., Maes, L., Caljon G., Soeiro M. D. C., Van Calenbergh S.: *J. Med. Chem.* 61, 9287 (2018).
 37. Parker W. B., Long M. C.: *Curr. Pharm. Des.* 13, 599 (2007).
 38. Snášel J. a 19 spoluautorů: *J. Med. Chem.* 57, 8268 (2014).
 39. Malnuit V., Poštová Slavětínská L., Nauš P., Džubák P., Hajdúch M., Stolaříková J., Snášel J., Pichová I., Hocek M.: *ChemMedChem* 10, 1079 (2015).

P. Perlíková (*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry of the Czech Academy of Sciences, Prague*):
Aryl-7-deazapurine Nucleosides and their Biological Activity

Aryl-7-deazapurine nucleosides possess interesting cytotoxic and antiparasitic activities. This review summarizes synthetic approaches to introduction of aryl group to the nucleobase of 7-deazapurine nucleosides. Biological activities of 7-deazapurine nucleosides, their mode of action and structure-activity relationships are discussed. The most promising compounds with cytotoxic activities against cancer cells are 6-hetaryl-7-deazapurine ribonucleosides substituted with a 5-membered heterocycle and 7-hetaryl-7-deazaadenosines with the same substituents. A new complex mode of action was described for 7-(2-thienyl)-7-deazaadenosine (AB61). Significant antitrypanosomal activities both *in vitro* and *in vivo* were discovered among 7-phenyl-7-deazaadenine nucleosides. 6-Hetaryl-7-deazapurine ribonucleosides with bulky heterocyclic substituents in position 6 strongly and selectively inhibit mycobacterial adenosine kinase. Due to their diverse application possibilities and relatively easy synthesis, aryl-7-deazapurine nucleosides represent a source of interesting new compounds for further research by medicinal chemists.

Keywords: nucleoside, 7-deazapurine, cytotoxicity, adenosine kinase

Acknowledgements

This work was supported by European Regional Development Fund; OP RDE (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000729).