

## Oddělení medicínální chemie – Organická chemie

Oddělení medicínální chemie zaměstnává organické chemiky, kteří se zabývají syntézou strukturně nových látek. Celosvětový výzkum nových léčiv požaduje přípravu velkého množství nových sloučenin. Ty mohou být odvozeny od látek přírodních, nebo se může naopak jednat o látky zcela syntetické, které se v přírodě vůbec nenacházejí. To, zda je látka biologicky aktivní, závisí na její struktuře a i drobná změna může způsobit výrazné zvýšení, či snížení aktivity. Proto na našem pracovišti vyvíjíme metody syntéz, které mohou sloužit k přípravě tzv. chemických knihoven, tedy velkého množství látek se stejným strukturním základem a zároveň rozdílných v jednotlivých substituentech. Například se mění délka a povaha jednotlivých řetízků, zavádění a nahrazování různých heteroatomů ve struktuře, velikosti kruhu.

Mezi základní metody organické syntézy patří klasická syntéza v roztoku a syntéza na pevné fázi. Syntézu v roztoku si můžeme představit jako tradiční „vaření“ v reakčních nádobách, kdy rozpustíme výchozí látku v rozpouštědle a přidáme potřebné reagenty, bázi, či kyselinu, a ponecháme reakční směs míchat za teploty potřebné pro reakci. Výhodou je možná příprava velkého objemu sloučeniny. Tato metoda je standardně využívána ve farmaceutických firmách k výrobě již zavedených produktů. Její nevýhodou je nutnost komplikované izolace dané látky po každém reakčním kroku. Z tohoto důvodu se využívá tzv. syntéza na pevné fázi, která byla původně navržena Brucem Merrifieldem pro syntézu peptidů. Její princip spočívá v možnosti ukotvení výchozí látky s nějakým dalším reaktivním místem na nerozpustný polymerní nosič, nazývaný pryskyřice. Ta se poté umístí do reakční nádoby s fritou, přidá se reakční roztok s reagenty a takto vzniklá reakční směs se třepá na automatických třepačkách. Po ukončení reakčního kroku se díky nerozpustnosti pryskyřice mohou kuličky jednoduše promýt vhodnými rozpouštědly a odpadá složitá izolace meziprojektu, který je pevnou vazbou upevněn na pryskyřici. V závislosti na počtu kroků v reakční sekvenci dochází k opakování reakcí s jinými reagenty tak dlouho, až je nasyntetizován požadovaný produkt. Na konci celé metody přípravy se vzniklá sloučenina jednoduše odštěpí za přesně definovaných podmínek z polymeru a dle nutnosti se přečistí pomocí běžných separačních metod. Konečný produkt o čistotě vyšší než 95% se poté přeměří pomocí analytických metod jako je nukleární magnetická rezonance a hmotnostní spektrometr s vysokým rozlišením, aby se plně potvrdila struktura látky. Ta se odešle na biologické testování. Touto technikou připravujeme vždy přibližně 30 mg látky, což je naprosto dostačující pro první biologický screening, vzniká tzv. chemická knihovna první generace. Velkou výhodou syntézy na pevné fázi je možnost poloautomatizace, či plně automatizace, a tedy přípravy většího množství látek najednou. Metoda přípravy se vždy optimalizuje tak, aby byla univerzální pro různé reagenty (polární, nepolární, aromatické, bazické) a bylo jí možné použít pro přípravu velkého

množství látek.

Metoda přípravy nových látek se vždy pečlivě optimalizuje a její aplikovatelnost se otestuje výrobou relativně malého množství látek – okolo 30 různých látek. Ty se poté posílají na biologický screening. Výsledky testování již vyhodnocuje odborník z laboratoře experimentální medicíny a navrhuje vzhled dalších látek pro přípravu chemické knihovny druhé generace.

Vedle studia biologické aktivity se připravují látky i za účelem využití jejich spektrálních vlastností jako je fluorescence. Tyto látky pak mohou být začleněny do živého organismu jako fluorescenční sondy pro sledování procesů v těle pacienta.

Dále naše oddělení nabízí možnost využití přístrojů pro testování rozpustnosti látek, izolaci aktivní složky léčiv pro biology za použití semipreparativního HPLC, izolaci látek z přírodních materiálů nebo přípravu látek na míru.

Obr. 1 Solid phase: Detail aparatury pro syntézu na pevné fázi



Obr. 2 Solid phase detail strikacek: Detail injekčních stříkaček naplněných pryskyřicí

