

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0039****Príprava nových liečiv a ich medziproduktov na báze chirálnych pyrrolidínov**Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Attila Latika, PhD.**Príjemca **SYNKOLA, s.r.o.**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. SYNKOLA, s.r.o.
2. Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra organickej chémie

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Nespolupracovalo

### Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

Neboli

### Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

- 1) Organocatalytic Diastereoselective Synthesis of Spirooxindols via [3+2] Cycloadditions of Azomethine Ylides with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters. T. Peňaška, K. Ormandyová, M. Mečiarová, J. Filo, R. Šebesta, New J. Chem. 2017, 41, 5506-5512.  
(<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/nj/c7nj00189d#!divAbstract>)
- 2) Peptide-catalyzed stereoselective Michael addition of aldehydes and ketones to heterocyclic nitroalkenes. V. Poláčková, P. Čmelová, R. Górová, R. Šebesta, Monatsh. Chem. 2018, DOI: 10.1007/s00706-017-2126-2.  
(<https://link.springer.com/article/10.1007/s00706-017-2126-2>)
- 3) Ormandyová, K.; Bilka, S.; Mečiarová, M.; Šebesta R. Bifunctional thio/squaramide catalyzed stereoselective Michael additions of aldehydes to nitroalkenes towards synthesis of chiral pyrrolidines. European Journal of Organic Chemistry, 2019; v tlači.

### Uplatnenie výsledkov projektu

Vývoj nových liečiv je dlhodobá záležitosť a aj veľkým svetovým farmaceutickým firmám trvá vývoj nového liečiva často aj 15-20 rokov a stojí ich veľké finančné náklady. Počas trvania projektu sa spoluriešitelia zamerali najmä na vývoj pyrrolidínových antibiotických liečiv. V súčasnosti Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) považuje antimikrobiálnu rezistenciu za jednu z najväčších hrozieb. Pripravené látky počas testovania ukazujú veľmi nádejnú antibakteriálnu aktivitu a preto by súčasní spoluriešitelia chceli v tomto výskume ďalej pokračovať. Vyvinutá syntetická cesta prípravy chirálnych pyrrolidínov umožňuje do budúcnosti ich komercializáciu aj vo forme prípravy stavebných blokov a medziproduktov aj pre iné liečivá alebo ďalšie chemické látky.

Projekt rozšíril poznatky v oblasti stereoselektívnej syntézy biologicky účinných zlúčenín. V nadäznosti na výsledky projektu vznikli dva nové projekty (1x VEGA, 1x APVV) vychádzajúce z tejto problematiky. Na riešení projektu sa spolupodieľali aj študenti magisterského a doktorandského štúdia čím projekt prispel aj k výchove novej generácie chemikov.

#### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)**

Z hľadiska prípravy nových látok, ktoré by mohli slúžiť ako liečivá alebo ich medziprodukty sa podarilo naplniť syntetické ciele. Zamerali sme sa najmä na ich použitie ako antibiotických liečiv čo je v súčasnosti v dobe rastúcej antimikrobiálnej rezistencie vysoko aktuálne. Prvé látky boli vyberané na základe literárnej rešerše ako aj vypočítanej potenciálnej biologickej aktivity navrhnutých látok kalkulovanej pomocou programu Dragon. Neskôr sa nové látky navrhovali na základe výsledkov testovania ich antibiotických účinkov. Vypracovali sme jednoduchú praktickú syntézu chirálnych 3,4-disubstituovaných pyrrolidínov, ktorá využíva organokatalytickú Michaelovu adíciu ako kľúčový krok, v ktorom vznikajú stereogénne centrá. Najlepšie výsledky boli dosiahnuté použitím komerčne dostupného Jörgensenovho-Hayashiho katalyzátora v kombinácii s dietyléterom, kedy bol prakticky pripravený len jeden izomér. Pyrrolidínový cyklus je vytvorený v jednom reakčnom kroku – redukciou nitroskupiny, ktorá je nasledovaná cyklizáciou. Veľkou výhodou tejto metódy je obmedzenie použitia stĺpcovej chromatografie a možnosť prípravy bohatej knižnice rôzne substituovaných derivátov. Antimikrobiálna aktivita získaných pyrrolidínových derivátov bola testovaná na kmeňoch *Staphylococcus Aureus* a *Escherichia Coli* (látky boli testované vo forme hydrochloridov). Prvé výsledky testovania ukazujú veľmi sľubnú antimikrobiálnu aktivitu. Dipolárnou cykloadíciou in situ generovaných azometínových ylidov s alfa,beta-nenasýtenými esterami bolo pripravených 20 spirocyklických oxindolov vo vysokej diastereomérskej čistote. Ako katalyzátory boli použité rôzne bifunkčné tiomočoviny a skvaramidy. Tri spirocyklické pyrrolidínové deriváty vykazovali zaujímavú aktivitu proti baktériám *Escherichia coli* a *Staphylococcus aureus*.

#### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)**

Project synthetic goals were fulfilled and enabled to prepare many new substances that could serve as new drugs or their intermediates. In particular, we have focused on their use as antibiotic drugs, which is highly actual at the time of increasing antimicrobial resistance. The first substances were selected based on the literature search as well as the their potential biological activity calculated using the Dragon program. Later new substances were proposed and prepared based on the results of the tests of their antimicrobial activity. We have developed a simple practical synthesis of chiral 3,4-disubstituted pyrrolidines which utilizes the organocatalytic Michael addition as a key step in which stereogenic centers are formed. The best results were obtained using a commercially available Jörgensen-Hayashi catalyst in combination with diethyl ether, where practically only one isomer was prepared. The pyrrolidine cycle is formed in one reaction step by reduction of the nitro group followed by cyclization. A great advantage of this method is the limitation of the use of column chromatography and the possibility of preparing a rich library of different substituted derivatives. The antimicrobial activity of the obtained pyrrolidine derivatives was tested on strains of *Staphylococcus Aureus* and *Escherichia Coli* (the substances were tested as hydrochlorides). The first test results show very promising antimicrobial activity. Twenty spirooxindole derivatives were prepared by cycloaddition reaction of in situ generated azomethine ylides with alfa,beta-unsaturated esters with high diastereomeric purity. Bifunctional thioureas and squaramides were used as catalysts. Three spirocyclic pyrrolidine derivatives showed interesting activity against bacteria *Escherichia coli* a *Staphylococcus aureus*.