

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

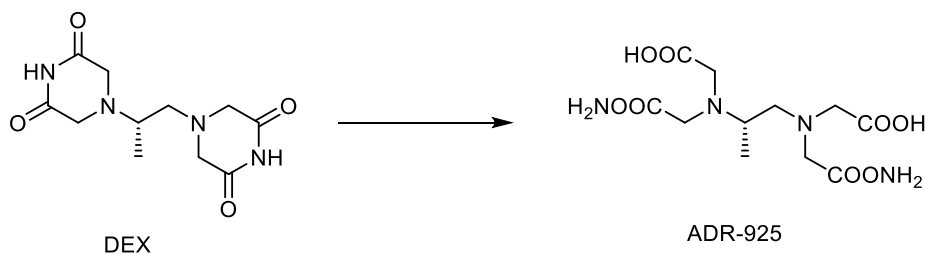
Student: Mgr. Jan Šůs

Školitel: Doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Název rigorózní práce: Syntéza kardioprotektivních chelátorů odvozených od diethylentriaminopentaoctové kyseliny

Anthracykliny (ANTs) jako doxorubicin nebo daunorubicin patří mezi široce rozšířená antineoplastika. Jejich podávání je nicméně spojeno s vysokým rizikem kardiotoxicity. Chronická anthracyklinová kardiotoxicita je charakterizována dilatační kardiomyopatií, s následným rozvojem dysfunkce kontraktility levé srdeční komory a městnavého srdečního selhání. Je předpokládáno, že tvořící se komplexy ANTs s intracelulárními ionty vedou ke vzniku reaktivních forem kyslíku, které způsobují závažné poškození myokardu. Nedávné studie nicméně ukázaly, že mechanismus účinku ANTs je komplexnější a že hlavní úlohu může hrát inhibice topoisomerázy II $\beta$  (TOP2 $\beta$ ).

Jedinou látkou s prokázanou klinickou účinností na kardiotoxicitu ANTs je dexrazoxan (DEX). Mechanismu účinku DEX není zcela objasněn, zahrnuje pravděpodobně buď chelataci intracelulárních iontů jejím metabolitem ADR-925 (Obr.1) nebo inhibici TOP2 $\beta$  parentní látkou.

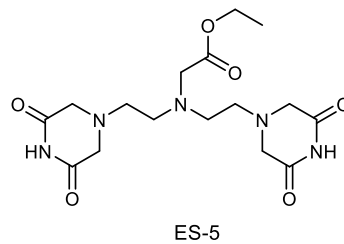
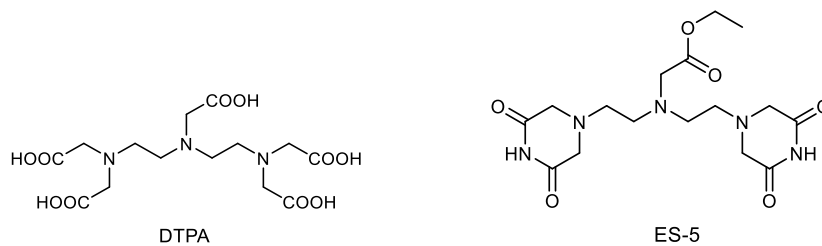


**Obr. 1.** Dexrazoxan a jeho metabolit ADR-925

Tuto práci lze rozdělit na tři části. V té první jsme připravili metabolit dexrazoxanu ADR-925 v množství dostatečném pro následné *in vitro* a *in vivo* studie s cílem objasnit mechanismus kardioprotekce DEX.

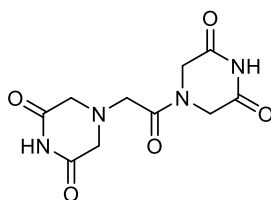
Ve druhé části práce jsme připravili několik potenciálních kardioprotektivních chelátorů železa odvozených od diethylentriaminopentaoctové kyseliny (DTPA, Obr. 2). Hlavní molekula ES-

5 (Obr. 2) byla úspěšně syntetizována a zhodnocena *in vitro* na izolovaných neonatálních potkaních kardiomyocytech a *in vivo* na králičím modelu chronické ANT kardiotoxicity.



**Obr. 2.** Struktury diethylenetriaminopentaoctové kyseliny (DTPA) a ES-5

Ve třetí části jsme se zaměřili na syntézu analogů DEX s modifikovaným spojovacím řetězcem. Byla úspěšně připravena látka JS-X (Obr. 3), která byla určena pro následné *in vitro* a *in vivo* studie.



**Obr. 3.** Struktura JS-X