

## ABSTRAKT:

V rámci této disertační práce byla připravena rozsáhlá série 5-(acyloxymethyl)-3-aryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onů a zkoumána jejich cytostatická aktivita. Klíčovými kroky přípravy látek byla alkylace esterů substituovaných fenylacetových kyselin 2-jodmethyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxanem a následná cyklizace za vzniku nasyceného laktonu, do kterého byla v další fázi zavedena dvojná vazba. Některé z cílových látek se vyznačují zajímavou cytostatickou aktivitou ( $IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ ) vůči sérii standardních buněčných linií zahrnujících leukemické buňky i linie odvozené od pevných nádorů. Pozoruhodná je zejména aktivita vůči linii buněk kolorektálního karcinomu HT29, která je rezistentní vůči kombinaci běžně používaných cytostatik. V další části je popsán vývoj syntézy 5-alkylidenových analogů těchto látek, která jsou rovněž analogická biologicky aktivním přírodním látkám, jako jsou např. gelastatiny a CR377. Vyvinutý postup využívá 2-jodallylových alkoholů jako výchozích látek, které jsou na cílové 3-substituované-5-alkylidenpentenolidy převedeny pomocí série Pd-katalyzovaných reakcí, tj. Sonogashirovy reakce s methyl-propiolátem, stereoselektivní hydrostannylace, cyklizace na 5-alkyliden-3-tributylstannyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ony a Stilleho reakci těchto látek s alkenyl-, aryl- a heteroaryljodidy. Cílové látky se vyznačovaly selektivní cytostatickou aktivitou ( $IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ ) vůči leukemické linii CCRF-CEM a nádoru děložního čípku HeLa S3.