

## Abstrakt

**Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Vedoucí diplomové práce:** doc. PharmDr. Jan Zitko, PhD.

**Konzultant:** Mgr. Marek Kerda

**Řešitel:** Miroslav Domanský

**Název diplomové práce:** Syntéza nových inhibitorů lidské topoisomerázy na bázi vysoce modifikovaného fenylového skeletu.

Navzdory pokroku v léčbě rakoviny je toto onemocnění jednou z vedoucích příčin úmrtí na světě. Pacienti léčení protirakovinovou léčbou často trpí mnoha nežádoucími účinky této léčby. To je způsobeno nízkou selektivitou současných léčiv. Cílem vývoje nových léčiv proti rakovině je připravit více selektivní a lépe snášená léčiva.

Topoisomerázy jsou jaderné enzymy vyskytující se v každé buňce lidského těla. Jejich funkcí je zachovávat a opravovat DNA.  $\alpha$  isoforma topoisomerázy II kontroluje a případně upravuje konformaci DNA během buněčného dělení. Její vysoké hladiny se vyskytují ve vysoce proliferujících buňkách, což z ní dělá dobrý cíl pro protinádorovou léčbu.

Design syntetizovaných molekul je založen na dříve publikovaných ATP-kompetitivních inhibitorech lidské topoisomerázy II $\alpha$ . Obměny 3,4-dichloro-5-metyl-N-fenyl-1*H*-pyrol-2-karboxamidu byly syntetizovány na základě počítačem podporovaného designu léčiv. *In silico* studie vychází z dříve publikovaných objevů vazebného motivu do ATP kavity. Bylo objeveno, že halogenem substituovaný pyrol-2-karboxamidový fragment je pro inhibiční aktivitu nezbytný.

Cílem této práce bylo nasyntetizovat nové inhibitory lidské topoisomerázy II $\alpha$ . U připravených sloučenin byla stanovena inhibiční aktivita vůči hTopoII na 25  $\mu$ M. Výsledky testování a podrobnosti týkající se syntézy budou blíže probrány v rámci této práce.