

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Student: Martina Hoppová

Školitelé: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.; Dr. Rafael Peláez Lamamie de Clairac Arroyo

Název diplomové práce: Syntéza nových antimitotik

Rakovina je v současnosti jednou z hlavních příčin úmrtí na světě a proto je vývoj nových protinádorových léčiv jednou z hlavních oblastí farmaceutického výzkumu. Snahou je získat takové léčivo, které bude účinné, bude cílit zejména na nádorovou tkáň a bude mít výhodné farmakologické vlastnosti a minimum nežádoucích účinků.

Jedním ze základních rysů nádorových buněk je rychlá proliferace, ovlivnění mitózy jakožto fáze dělení buněk může být tedy vhodným způsobem léčby rakoviny. Jedním z možných cílů je tubulin, bílkovina rychle polymerizující v mikrotubuly a opět depolymerizující, která mj. během mitózy tvoří dělicí vřetenko. Mnohé látky zabraňující polymerizaci nebo stabilizující již vzniklé mikrotubuly jsou v současnosti používaná léčiva, zároveň však probíhá výzkum týkající se nových antimitotik interagujících s tubulinem. Jednou z takových látek je kombretastatin A-4, látka přírodního původu, a jeho četná syntetická analoga, vážící se do vazebného místa pro kolchicin na tubulinu.

Cílem této práce je syntéza a hodnocení sloučenin, které by měly mít dvojí mechanismus účinku. Mělo by jít o inhibitory polymerizace tubulinu (naftalensulfonamidy) a zároveň deriváty alkylfosfolipidů (alkylfosfonáty esterifikované alkoholy se čtyřmi různými polárními hlavami: *N*-dimethylethanolamin, *N*-methyl-4-hydroxypiperidin, cholin a *N*-diethyl-3-propanolamin), rovněž protinádorové látky s nižší účinností, ale lepší rozpustností ve vodě. Snahou tedy byla příprava účinných a zároveň dobře rozpustných sloučenin cílících na nádorovou tkáň.

Tato diplomová práce je založena na pětikrokové syntéze, která začíná syntézou naftalensulfonamidu a jeho alkylací α,ω -dihalogenalkany s 4–6 uhlíky. Koncový halogen následně reaguje s triethylfosfitem za vzniku příslušných ethyl-fosfonátů, které byly hydrolyzovány na fosfonové kyseliny a poté reesterifikovány. Produkty reakcí byly purifikovány, charakterizovány a podrobeny biologickým testům s výjimkou esterů 4-hydroxy-1-methylpiperidinu a cholinu, které nemohly být kompletně vyčištěny. Syntetická cesta je vhodná pro získávání těchto sloučenin.