

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Autor: Jan Kubeš

Školitel: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, PhD.

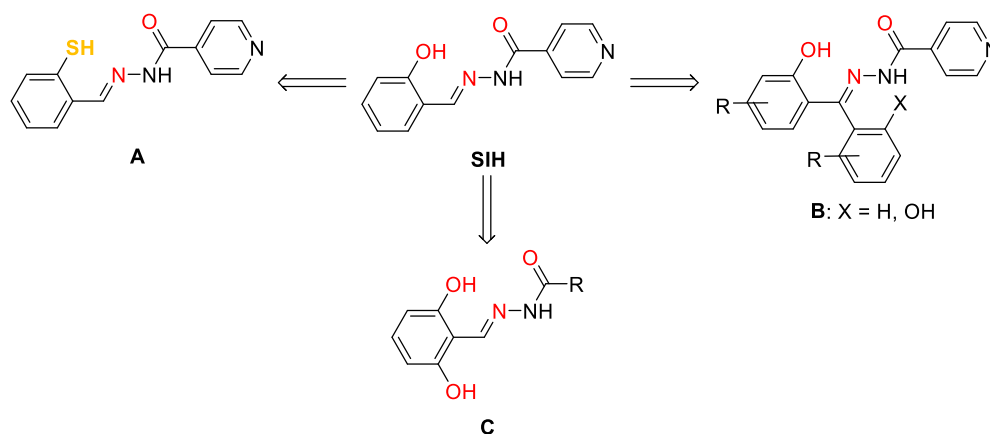
Konzultant: PharmDr. Hana Jansová, PhD.

Název diplomové práce: Syntéza a *in vitro* hodnocení nových chelátorů železa odvozených od salicylaldehyd isonikotinoyl hydrazonu

Ionty železa (Fe) jsou klíčovými mikroelementy nezbytnými pro mnoho životně důležitých pochodů. Nicméně tento přechodný kov může též katalyzovat vznik toxických reaktivních forem kyslíku (ROS).

Salicylaldehyd isonikotinoyl hydrazon (SIH) je chelátor, který vytváří komplexy selektivně s Fe ionty. Díky nízké molekulové hmotnosti a dobré lipofilitě může být podáván perorálně. Plynule pak přechází do buněk, kde účinně chelatuje intracelulární Fe ionty, a je tak schopen významně inhibovat procesy na železe závislé. Jednak tedy produkci ROS, ale též syntézu některých proteinů i enzymů, a tím ovlivňovat procesy, které tyto makromolekuly řídí (například buněčný růst a proliferaci).

V této práci jsem se věnoval návrhům, syntéze a *in vitro* hodnocení nových analogů chelátoru SIH. Konkrétně se jednalo o přípravu jeho thio-analogu (thioSIH – **A**) a analogů odvozených od (di)hydroxybenzofenonu (**B**) a 2,6-dihydroxybenzaldehydu (**C**) (Obrázek 1).



Obrázek 1. Chelátor iontů železa SIH a obecná struktura jeho analogů studovaných v této práci.

Bylo připraveno celkem 16 analogů chelátoru SIH, u kterých byla stanovena jejich schopnost chránit H9c2 potkaní kardiomyoblasty před oxidačním poškozením vyvolaným peroxidem vodíku, dále byla studována jejich toxicita na téže buněčné linii a také antiproliferativní účinek na buňkách cervikálního karcinomu HeLa. Ze studovaných látek prokázaly nejlepší výsledky deriváty odvozené od 2,6-dihydroxybenzaldehydu.