

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Marcela Drechslerová

Konzultant: PharmDr. Marcel Špulák, PhD.

Název diplomové práce: 2,4-Disubstituované deriváty chinazolinu jako potenciální ligandy pro CAR receptory

CAR (konstitutivní androstanový receptor) je jaderný receptor ovlivňující buněčný metabolismus. Negativně reguluje metabolismus tuků (prostřednictvím inhibice liponeogeneze), β -oxidace mastných kyselin a glukoneogeneze. Tento receptor také hraje důležitou roli v metabolismu jak exogenních, tak i endogenních toxinů.

Po zjištění, že 2-(3-methoxyfenyl)chinazolin-4-ol je ligandem CAR receptoru, jsme se zaměřili na syntézu jeho derivátů.

Syntéza tohoto chinazolinu proběhla ve třech krocích s velmi dobrým výtěžkem. První skupina (4-alkyloxy-2-(3-methoxyfenyl)chinazoliny) byla připravena jednoduchými alkylačními reakcemi s alkylhalogenidy. Druhá řada 4-alkylsulfanyl-2-(3-methoxyfenyl)chinazolinů byla syntetizována reakcí výchozího 2-(3-methoxyfenyl)chinazolin-4-olu se sulfidem fosforečným a následně reakcí s methyljodidem. Třetí série derivátů (4-alkylamino-2-(3-methoxyfenyl)chinazoliny) byla syntetizována pomocí nukleofilní substituce *p*-fluorbenzensulfonylovaného intermediátu příslušným aminem, což s uspokojivými výtěžky vedlo k výslednému produktu. Ve snaze vytvořit čtvrtou řadu derivátů s methoxy skupinou posunutou do polohy 4 fenylu jsme prováděli couplingové reakce s přímou aktivací C-H vazby, nicméně tyto snahy byly neúspěšné.

Všechny připravené látky byly následně testovány na afinitu k CAR receptoru