

ABSTRACT

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Student: Jan Vosátka

Školitel: PharmDr. Jan Marek, Ph.D.

Školitel specialista: Prof. Morten Grötlí, Marta P. Carrasco, Ph.D.

Název diplomové práce: Syntéza inhibitorů microRNA-21

V nedávné době byly popsány struktury, které negativně ovlivňují některé patologické procesy v organismu, jako například malé molekuly - microRNA. Pro různá onemocnění, typu rakovina nebo srdeční fibrosa, byly popsány specifické typy microRNA, které se účastní patologického růstu v těchto postižených tkáních. MiRNA, jakožto "žhavý" problém, vedly k vývoji inhibitorů těchto malých molekul v různých fázích jejich vývoje. Pro tuto práci byla použita miR-21, která se nachází v různých patologických procesech, hlavně v některých druzích rakoviny a srdeční fibróze. Testy ukázaly, že potlačení miR-21 pozitivně ovlivňuje tyto patologické procesy a výchozí inhibitor byl zvolen jako 4-(2-phenylhydrazinyl)-N-prop-2-ynyl-benzamide. Inhibitor obsahuje azobenzenové jádro, které sloučenině umožňuje po iradiaci přecházet mezi dvěma izomery. Na základě těchto vlastností ji lze považovat za "photoswitchable".

Hlavní cíl této práce byla syntéza nových potencionálních microRNA-21 inhibitorů, založených na známé struktuře, vedoucí ke zvýšení jejich stability a poměru konvrze mezi dvěma izomey po vystavení UV/VIS světlu. Různé skupiny v *ortho* nebo *para* pozicích umožňují změnu biologických a fyzikálních vlastností každé molekuly. V navrhovaných derivátech byly studovány rozdíly na těchto pozicích mezi elektron dotujícími, elektron odtahujícími a objemnými substituenty. Vnějšími podmínkami byly zvoleny světla UV/VIS v příslušných vlnových délkách, pro pozorování změn chování každé sloučeniny.

Výsledky ukázaly výrazné rozdíly vlastností azobenzenů na základě změn substituentů benzenového kruhu. Byly vyzkoušeny různé syntetické cesty k získání finálních sloučenin, které byly klasifikovány jako úspěšné/neúspěšné. Velký podíl v úspěšnosti syntézy hrály odlišné substituenty.