

Abstrakt

Předkládaná dizertační práce byla vypracována v rámci výzkumu inhibitorů skládání kapsidy viru HIV-1. Bylo prokázáno, že 2,4-disubstituované deriváty chinazolinu tento proces dokážou inhibovat jak v rámci kompetitivního biochemického testu založeného na technologii AlphaScreen, tak i v tkáňových kulturách. Hlavním cílem práce byla příprava výše zmiňovaných chinazolinů, na základě hodnot IC_{50} získaných při biochemických testech následně navrhnout a připravit nové kandidáty s vyšší aktivitou, a také se pokusit zvýšit rozpustnost těchto jinak nedostatečně rozpustných sloučenin.

Takovéto disubstituované chinazoliny jsou poměrně dobře přístupné z komerčně dostupných derivátů kyseliny anthranilové, které jsou pomocí kondenzačních reakcí převedeny na příslušný chinazolin-4(3*H*)-on. V rámci této práce byly využívány dvě metody pro přípravu chinazolin-4(3*H*)-onů: reakce anthranilamidů s aromatickými acylchloridy poskytovaly 2-arylamidobenzamidy, jejichž následná cyklizace v bazickém prostředí vedla k derivátům 2-arylchinazolin-4(3*H*)-onu; reakce esterů kyseliny anthranilové s aromatickými nitrily, kterouž bylo možné požadovaný chinazolin-4(3*H*)-on získat v jednom reakčním kroku. Chlorace 2-arylchinazolin-4(3*H*)-onů pomocí $POCl_3$ poté vedla k derivátům 2-aryl-4-chlorchinazolinu jakožto klíčovými intermediátům. Nukleofilní substituce těchto 4-chlor derivátů aromatickými i alifatickými aminy pak poskytovala kýmžené *N*-substituované-2-arylchinazolin-4-aminy. Nejběžnější metodou nukleofilní substituce byla kysele katalyzovaná reakce, kterou doplňovala reakce za bazických podmínek – vhodná zejména v případě nereaktivních stericky bráněných anilinů.

Výše popsanou metodikou byla připravena řada cílených knihoven *N*-substituovaných-2-arylchinazolin-4-aminů, jejichž schopnost inhibovat skládání virové kapsidy HIV-1 byla ověřována v biochemickém testu (AlphaScreen) a v některých případech i v tkáňových kulturách. Příprava látek, výtěžky reakcí, orientační hodnoty rozpustnosti a výsledky biochemických testů těchto sloučenin jsou diskutovány v rámci předkládané dizertační práce.