

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Řešitel: Katharina Zenkerová

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.; Prof. Romano Silvestri

Název diplomové práce: Návrh a příprava nových derivátů 3-aroyl-1-arylpyrrolu jako potenciálních inhibitorů polymerizace tubulinu

Klíčová slova: protinádorové sloučeniny; pyrrol; inhibitory polymerizace tubulinu

Rakovina je celosvětově významným problémem a zůstává jednou z nejobtížněji léčitelných chorob. Jelikož procento lidí trpících rakovinou roste, je zapotřebí obrovské úsilí navrhnout a vyvinout lepší léčiva.

Mikrotubuly jsou klíčovou složkou cytoskeletu ve většině eukaryotických buněk a představují vhodný cíl pro protinádorová léčiva, v důsledku významné míry mitózy nádorových buněk. Protože rakovinné buňky obvykle vykazují vyšší míru proliferace než normální buňky, léčiva, která interferují s dynamickou rovnováhou mikrotubulů, také známá jako antimitotická léčiva, se stala plodným přístupem k vývoji protinádorových látek v klinickém použití. Ve skutečnosti, látky interferující s mikrotubuly mohou buď inhibovat tubulinovou polymerizaci nebo blokovat rozpad mikrotubulů, což způsobí zastavení buněčného dělení a následně buněčnou smrt.

V průběhu let bylo zjištěno, že řada sloučenin nesoucích ve své struktuře pyrrolové jádro je účinná jako inhibitory polymerizace tubulinu. V této souvislosti profesor Silvestri a spolupracovníci nedávno popsali deriváty 3-aroyl-1-arylpyrrolu (ARAP) jako novou třídu silných inhibitorů tubulinu. Inspirována těmito slibnými výsledky, jsem založila svoji diplomovou práci na vývoji nových derivátů ARAP s cílem zlepšit inhibici jak tubulinové polymerizace, tak růstu nádorových buněk MCF-7, vazbou na kolchicinové vazebné místo. Byly syntetizovány tři deriváty ARAP, odlišně

substituované v polohách 1 a 3 pyrrolového jádra. Syntetické schéma je založeno na pěti různých krocích.

Prvním krokem přípravy nových sloučenin ARAP byla Friedel-Craftova reakce mezi 1-(p-tolylsulfonyl) pyrrolem a příslušným benzoylchloridem v dichlormethanu, v přítomnosti bezvodého chloridu hlinitého při pokojové teplotě po dobu 20 min pod proudem argonu. Výsledný acylovaný meziprodukt byl poté hydrolyzován za použití NaOH 6 M, v ethanolu při 80 °C po dobu 4 hodin, čímž byla získána vhodná acylpyrolová sloučenina. Nakonec byl acylpyrolový meziprodukt rozpuštěn v dioxanu a nechal se zreagovat s vhodnou chráněnou purinovou bází (dříve syntetizovanou) za přítomnosti uhličitanu cesného, jodidu měďnatého a fenantrolinu. Reakce byla poté zahřívána při 110 °C přes noc, pod argonem, čímž byl získaný chráněný meziprodukt. Následné štěpení silylové ochranné skupiny kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu při pokojové teplotě, vedlo k získání požadované sloučeniny ARAP. Chráněná purinová báze byla syntetizována reakcí vhodné purinové báze s trimethylsilylchloridem v dichlormethanu při laboratorní teplotě přes noc.

Aktivita této nové malé knihovny derivátů 3-arylyl-1-arylpyrolu bude hodnocena na tubulinové polymeraci *in vitro*, vazbě [³H] kolchicinu na tubulin a na růstu buněk rakoviny prsu MCF-7.