

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Marek Kratochvíl

Školitel: PharmDr. Jaroslav Roh, PhD.

Název diplomové práce: Syntéza analogů dexrazoxanu jako potenciálních kardioprotektiv II

Doxorubicin, daunorubicin a další anthracyklinová antineoplastická antibiotika jsou velmi důležité protirakovinné látky. Vzhledem k jejich vysoké toxicitě v srdečním svalu jsou tato vysoce účinná léčiva často spojována s akutní kardiotoxicitou a na dávce závislou kardiomyopatií. Tato kardiomyopatie je charakterizována zvětšením levé komory a celkovou systolickou dysfunkcí. Předpokládá se, že hlavní příčina tohoto vedlejšího účinku je způsobena reaktivními formami kyslíku, jejichž vznik je katalyzován tvorbou komplexu anthracyklinů a iontů železa. Jediné klinicky používané léčivo, které prokazatelně snižuje anthracyklinovou kardiotoxicitu, je dexrazoxan (DEX). DEX se *in vivo* metabolizuje na látku ADR-925, která chelatuje ionty železa. DEX je rovněž katalytickým inhibitorem topoisomerázy II (TOP2). Zajímavé je, že kardioprotektivní účinky DEX byly objeveny náhodou a bylo publikováno pouze několik studií, které se zabývají vztahy mezi jeho strukturou a kardioprotektivním účinkem. Cílem této práce bylo vyvinout metodu přípravy DEX analogu 4,4'-(propan-1,2-diyl)bis(piperazin-2-onu) (MK-15), který má ve struktuře místo piperazin-2,6-dionových cyklů cykly piperazin-2-onové, a pomocí této metody připravit množství dostačující k *in vitro* a *in vivo* studiím. Nejprve jsme vyvinuli large-scale syntézu piperazin-2-onu. Poté jsme optimalizovali syntézu MK-15 pomocí reakcí piperazin-2-onu s vhodnými alkylačními činidly a v několika šaržích připravili dostatečné množství MK-15. Kardioprotektivní účinky byly studovány *in vitro* na izolovaných neonatálních kardiomyocytech a *in vivo* na králičím modelu chronické anthracyklinové toxicity. Tyto výsledky nám pomohou porozumět mechanismu účinku DEX a potenciálně objasnit úlohu chelatace železa v kardioprotektivním účinku DEX.