

Jméno studenta: Tomáš Daniel

Vedoucí práce: Mgr. Monika Tomanová

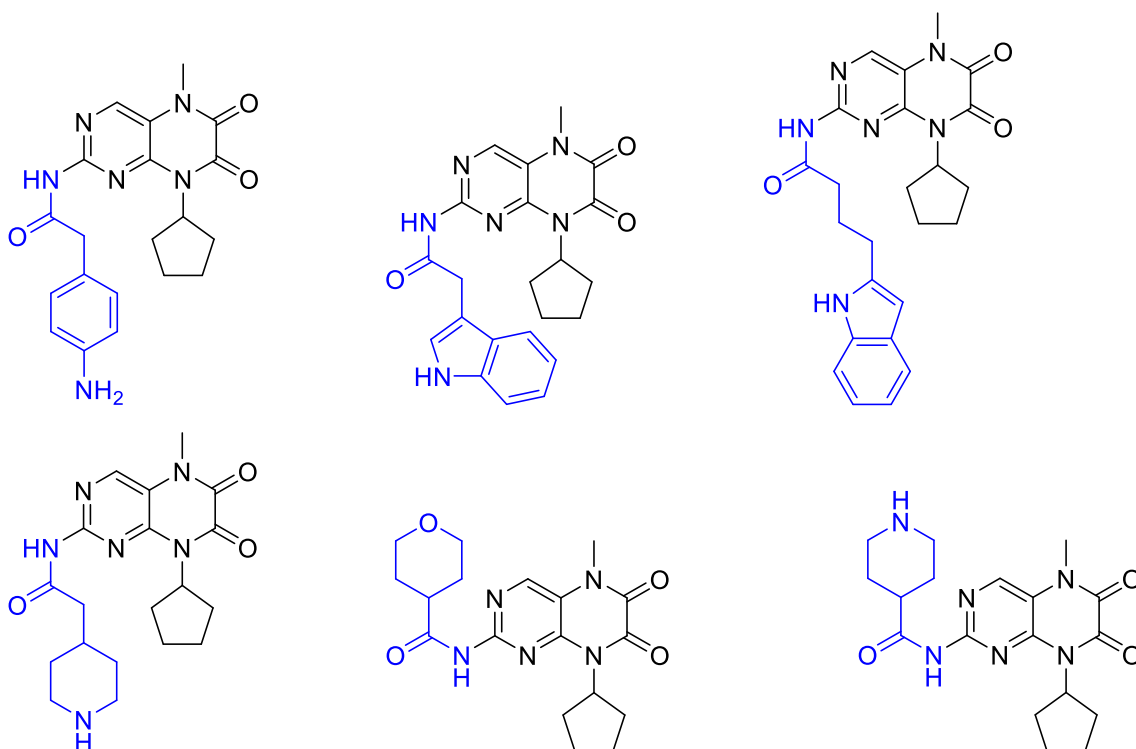
Název práce:

Příprava nových CDK4 inhibitorů s dihydropteridinovým skeletem modifikovaným v poloze 2

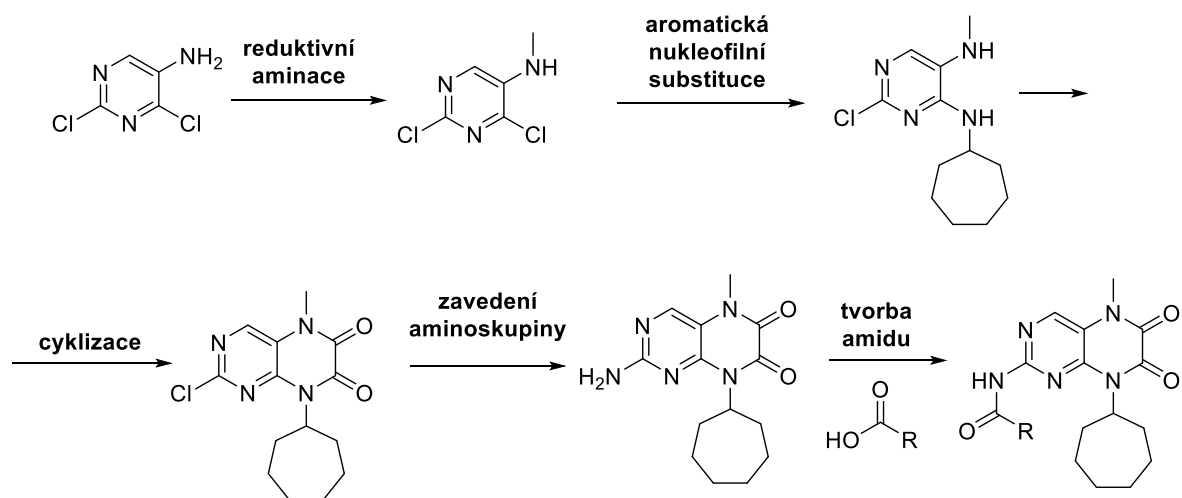
Cyklin-dependetní kinázy jsou enzymy podílející se na regulaci buněčného cyklu. Objasnění jejich funkce přispělo k vývoji cílené léčby nádorových onemocnění. Inhibitory cyklin-dependetních kináz (CDK), zvláště CDK4 a CDK6 jsou považovány za slibné cíle pro různé typy malignit, jelikož je často pozorována deregulace na úrovni exprese a aktivity těchto kináz. V současné době jsou již na trhu látky, které selektivně inhibují CDK4/6.

Bylo pozorováno, že látka mající inhibiční aktivitu na CDK4 vykazuje určité strukturní motivy. Modifikací hlavního skeletu jsme schopni ovlivnit selektivitu na CDK4 vůči CDK2. Navržené dihydropteridinové cykly by tuto vlastnost měly vykazovat. Bakalářská práce bude zaměřená na syntézu nových dihydropteridinových derivátů lišících se od sebe substituentem v poloze 2. Praktická část bude zahrnovat molekulový docking navržených látek a dále jejich přípravu a plnou charakterizaci pomocí HPLC/MS, NMR, HRMS a teploty tání. Všechny připravené látky budou posléze testovány na jejich biologickou aktivitu na buněčných liniích (MV4-11, K562, MCF-7) a vybraných enzimech (CDK2/E, CDK4/D1 a FLT3-ITD).

Navržené struktury:



Návrh syntézy:



Doporučená literatura:

1. Asghar, U.; Witkiewicz, A.K.; Turner, N. C.; Knudsen, E.S. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2015**, 14, 130.
2. Kubecek O. Palbociclib in the treatment of breast cancer. *Remedia.* 2018, 28, 353.
3. Chohan, T. A.; Qayyum, A.; Rehman, K.; Tariq, M.; Akash, M. S. H. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, 107, 1326.
4. Bhullar, K.S.; Lagarón, N.O.; McGowan, E.M.; Parmar, I.; Jha, A.; Hubbard, B. P.; Rupasinghe, V. *Mol Cancer.* **2018**, 17, 48.
5. Yuan, K.; Wang, X.; Dong, H.; Min, W.; Hao, H.; Yang, P. *Acta Pharm. Sin. B.* **2021**, 11, 30.
6. Harashima, H.; Dissmeyer, N.; Schnittger, A. *Trends. Cell Biol.* **2013**, 23, 345.
7. Nurse, P.; Masui, Y.; Hartwell, L. *Nat. Med.* **1998**, 4, 1103.
8. Matthews, H. K.; Bertoli, C.; de Bruin, R. A. M. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2021**, 13, 2.
9. Yuan, K.; Wang, X.; Dong, H.; Min, W.; Hao, H.; Yang, P. *Acta Pharm. Sin. B.* **2021**, 11, 30.
10. Tomanová, M.; Kozlanská, K.; Jorda, R.; Jedinák, L.; Havlíková, T.; Řezníčková, E.; Peřina, M.; Klener, P.; Dolníková, A.; Cankař, P.; Kryštof, V. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 16169.