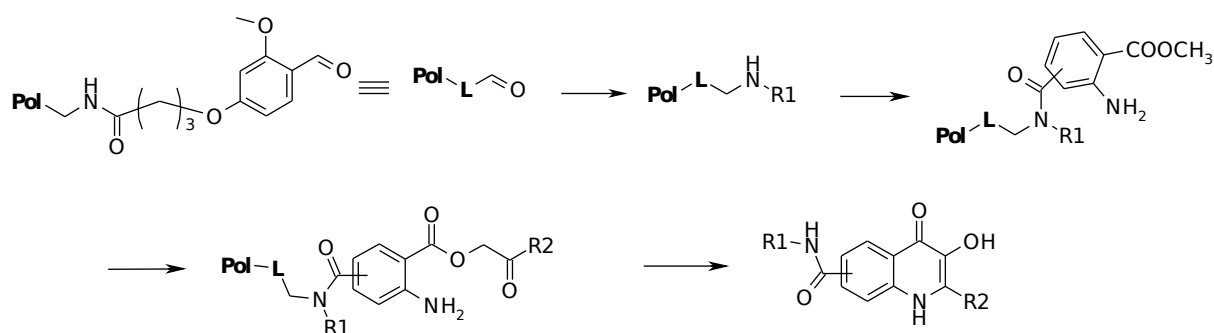
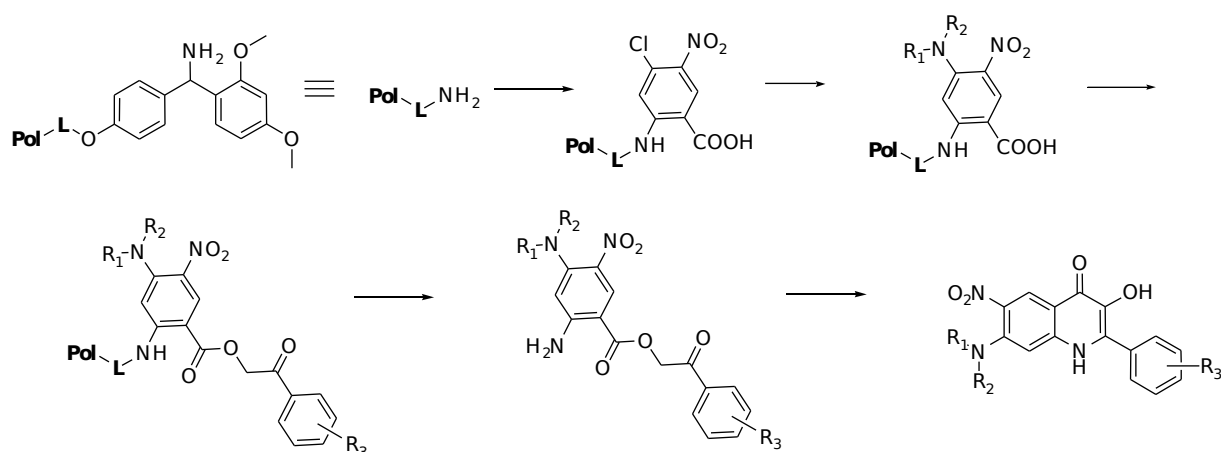


Kombinatoriální chemie v současné době patří mezi důležité součásti procesu výzkumu nových léčiv. Tato metoda umožňuje velmi rychlou a efektivní přípravu velkého počtu sloučenin (chemické knihovny) které slouží k testování biologické aktivity a porovnání vztahu této aktivity a chemické struktury. Velkou výhodou je spojení této metody se syntézou na pevné fázi (solid-phase synthesis). Takto je možno pro přípravu chemických knihoven aplikovat vícestupňovou syntézu bez nutnosti složité izolace jednotlivých meziproductů.

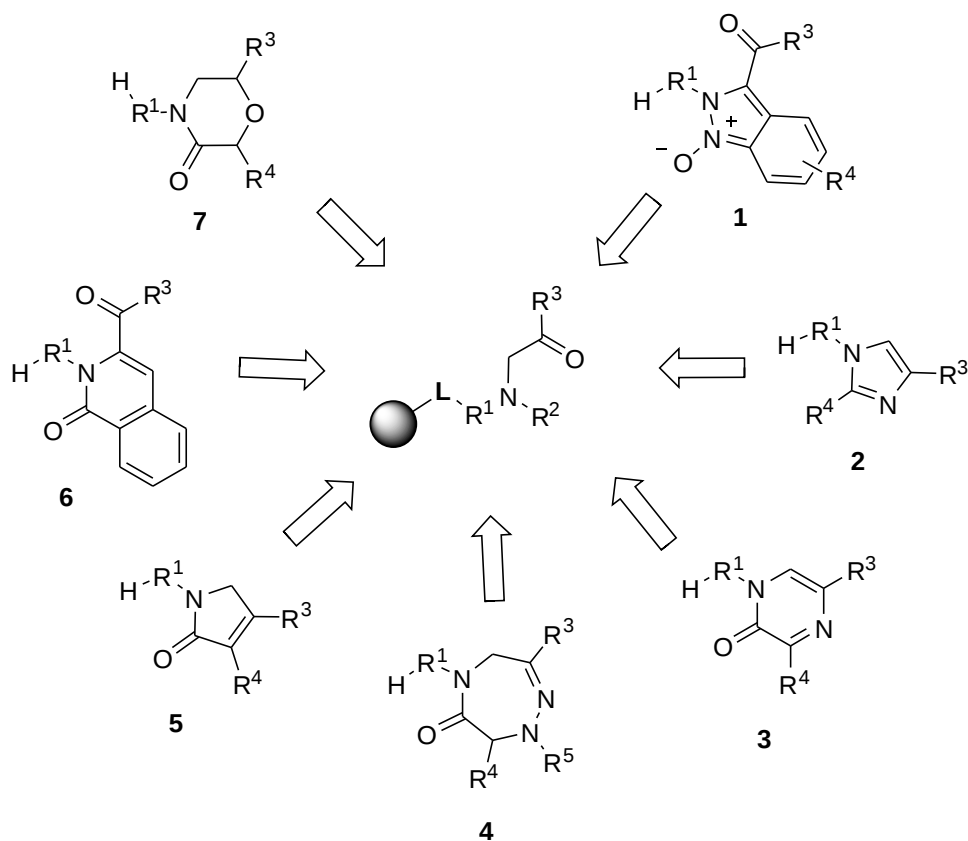
Zmíněná metodika je v současné době na našem pracovišti používána zejména k systematickému studiu látek odvozených od 2-subst.-3-hydroxy-4(1H)-chinolonu (hydroxychinolonů). Prvotní výzkum vedl k vývoji syntézy 2-fenylsubst.-3-hydroxy-4(1H)-chinolon-7-karboxamidů (*J.Comb.Chem.* **2007**, 9, 793-796) a 2-fenylsubst.-3-hydroxy-4(1H)-chinolon-8-karboxamidů (nepublikované výsledky). Připravené série látek byly testovány na protinádorovou aktivitu *in-vitro*, kde nejúčinnější sloučeniny prokázaly aktivitu IC_{50} pod hodnotou 1 $\mu\text{mol/l}$. Neaktivnější deriváty jsou v současné době předmětem pokročilých biologických testů.



V rámci studia derivátů 3-hydroxy-4(1H)-chinolonů byla dále vyvinuta solid-phase syntéza 6-nitrosubstituovaných hydroxychinolonů se dvěma diverzními místy (*J.Comb.Chem.* **2009**, ASAP). Při primárním screeningu připraveného setu sloučenin byly zachyceny výsledky pohybující se v řádu jednotek μmol (IC_{50}) předurčující daný typ derivátů k dalšímu vývoji.

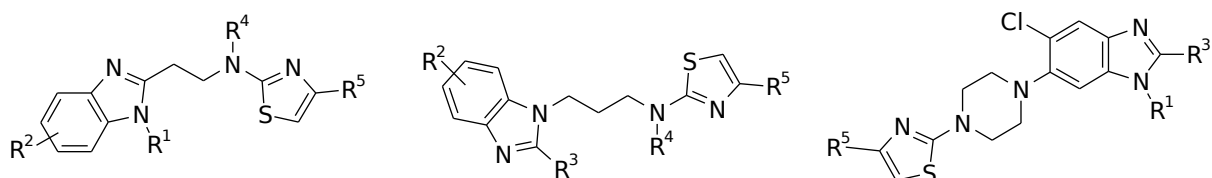


Jiná oblast výzkumu je zaměřena na efektivní chemické přeměny vedoucí k různým *drug-like* heterocyklům. S využitím syntézy na pevné fázi byla syntetizována široká škála chemicky a strukturně různorodých heterocyklických sloučenin, jako jsou *2H*-indazoly a jejich 1-oxidy **1**, *1H*-imidazoly **2**, pyrazin-2-ony **3**, dihydro-triazepin-6-ony **4**, dihydro-pyrrol-2-ony **5**, isoquinolin-1-ony **6** a morpholin-3-ony **7**, a to z amino ketonů ukotvených na pevnou fázi. Snadno dostupné a různě substituované building bloky, stejně jako vysoká čistota surových produktů a mírné reakční podmínky umožnily efektivní kombinatoriální syntézu malých chemických knihoven. Většina připravených derivátů byla podrobena testování cytotoxické aktivity na nádorových liniích *in-vitro*. Dosud nejaktivnější sloučenina má hodnotu $IC_{50} \sim 2 \mu\text{mol/l}$.



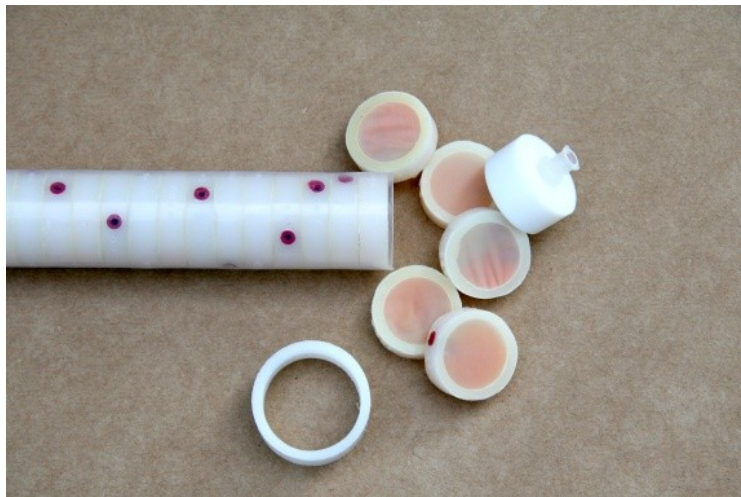
J. Org. Chem. **2008**, 73, 9027-9032; *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 370-374; *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 397-402; *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 851-859

Pozornost je rovněž věnována syntéze a studiu derivátů obsahujících ve své struktuře dva různé heterocyklické systémy. Studovány jsou například sloučeniny obsahující derivát benzimidazolu a thiazolu v rámci jedné molekuly (*J. Comb. Chem.* **2008**, 6, 923-933) či bisheterocyklické deriváty obsahující hydroxychinolonový skelet ve spojení s derivátem purinu. Při primárním screeningu knihovny níže znázorněných derivátů byla u vybraných sloučenin zjištěna cytotoxicita na nádorových buněčných liniích v submikromolární koncentraci (IC_{50}).



Kromě aplikace solid-phase syntézy a kombinatoriální chemie na výzkum originálních organických sloučenin byly studovány alternativní způsoby provedení daného typu chemické

syntézy. Výsledkem je popis nového typu zásobníku pro syntézu na volné pryskyřici, tzv. "resin capsules" (*J. Comb. Chem.* **2008**, 5, 714-720), které byly úspěšně použity v kombinatoriální syntéze výše uvedených bisheterocyklických derivátů.



Studován byl rovněž vliv bobtnání PS-DVB pryskyřice na průběh syntéz prováděných na tomto typu polymeru, přičemž bylo zjištěno, že parametry polymeru zásadním způsobem ovlivňují průběh a zejména výtěžek některých chemických reakcí (*J. Comb. Chem.* **2009**, 2, 213-215).

Výše uvedené výsledky a rozvoj metodiky syntézy na pevné fázi ve spojení s kombinatoriální chemií na našem pracovišti bylo dosaženo díky úzké spolupráci s [prof. Viktorem Krchňákem](#), který v současné době působí na University of Notre Dame (USA).