

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Riešiteľ práce: Simona Antalová

Vedúci práce: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Syntéza a hodnocení potenciálních antituberkulotik na bázi inhibitorů InhA

Tuberkulóza je infekčné ochorenie patriace medzi prvých desať príčin smrti celosvetovo. Pôvodcom tohto ochorenia sú baktérie *Mycobacterium tuberculosis* komplexu. Antimikrobiálna terapia ochorenia je v súčasnosti komplikovaná rapidným nárastom kmeňov rezistentných ku štandardnej antituberkulotickej liečebnej schéme, čo je dôvodom rastúceho záujmu a významu v oblasti hľadania nových látok potenciálne účinných v terapii tohto ochorenia. Jedným z možných prístupov je systematická modifikácia štruktúr so známou antimykobakteriálnou aktivitou. Medzi takéto látky patrí triklosan, ktorý pôsobí ako nekompetitívny inhibítor enzýmu enoyl-acyl-carrier protein reduktázy. (InhA). Ide o proteín, ktorý sa účastní biosyntézy mykobakteriálnych mastných kyselín. Táto molekula nevyžaduje aktiváciu mykobakteriálnym enzýmom KatG, čím sa vyhýba najčastejšej forme rezistencie na izoniazid, ktorý taktiež pôsobí inhibíciou InhA. Cieľom tejto práce bolo syntetizovať a vyhodnotiť nové potenciálne antituberkulotické látky odvodené od triklosanu.

V tejto práci sme syntetizovali a charakterizovali osem štruktúr odvodených od triklosanu, päť z nich vo forme esterov karboxylových kyselín a tri estery sulfónovej kyseliny. Väčšina zo syntetizovaných látok vykazovala porovnateľnú aktivitu s triklosanom voči kmeňu *Mycobacterium tuberculosis* (MIC po 14/21 dňoch inkubácie: 32/64 $\mu\text{mol/l}$, u triklosanu 32/32 $\mu\text{mol/l}$). Zo všetkých pripravených zlúčenín boli dosiahnuté najlepšie výsledky u všetkých kmeňov u (*E*)-5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-(4-methoxyfenyl)-4-oxobut-2-enoátu a 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-acetamidobenzoátu, pri ktorých sme pozorovali pomerne lepšiu aktivitu ako u izoniazidu proti obom atypickým kmeňom. Vo všeobecnosti sa ukázali karboxyláty svojím účinkom výhodnejšie oproti sulfonátom, u ktorých je nepriaznivá prítomnosť aromatického jadra.