

## Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Řešitel práce: Bc. Quynh Anh Vu

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

Název diplomové práce: Syntéza a hodnocení potenciálních inhibitorů vybraných enzymů jako potenciálních léčiv

Tématem diplomové práce je syntéza nových inhibitorů mykobakteriálního enzymu InhA a inhibitorů acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy a jejich potenciální inhibiční efekt vůči vyjmenovaným třem enzymům. Všechny připravené sloučeniny jsou analoga odvozená od triklosanu, která by mohla být vhodnými kandidáty jakožto potenciální léčiva použitelná k léčbě tuberkulózy a neurodegenerativních onemocnění včetně Alzheimerovy choroby.

Teoretická část se zabývá problematikou tuberkulózy včetně rezistence mykobakterií na antituberkulotika a výzkumu nových léčiv proti tuberkulóze. Dále je stručně popsána cholinergní hypotéza a studium nových potenciálních inhibitorů cholinesteráz. V experimentální části jsou popisovány reakční postupy vedoucí k přípravě plánovaných sloučenin a v kapitole Výsledky a diskuze jsou rozebrány korelace mezi naměřenými hodnotami z biologického testování a strukturou jednotlivých sloučenin. V této kapitole je dále diskutována syntéza sloučenin a její komplikace.

Bylo připraveno celkem osm sloučenin (dva prekurzory pro další syntézy a modifikace, dva finální amidy, dvě močoviny a dva karbamáty) v dostatečném výtěžku. Všechny sloučeniny byly testovány na antimikrobní aktivitu a inhibiční aktivitu vůči cholinesterázám. Sloučenina *N*-[5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl]acetamid vykazovala vůči všem třem vybraným mykobakteriím ze všech námi připravených sloučenin nejlepší antimikrobní účinek. Konkrétně vůči *M. smegmatis* měla hodnotu minimální inhibiční koncentrace 31,25 mg/l, vůči *M. aurum* 15,625 mg/l a vůči *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Ra 7,81 mg/l. Tato sloučenina vykazovala také ze všech připravených sloučenin nejnižší hodnotu IC<sub>50</sub> vůči acetylcholinesteráze (48,85 μM) a má lepší inhibiční účinek vůči acetylcholinesteráze než klinicky aplikované karbamátové léčivo

rivastigmin (56,10  $\mu\text{M}$ ). Prekurzor 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)anilin („amino-triklosan“) nejlépe inhiboval butyrylcholinesterázu ( $\text{IC}_{50} = 11,93 \mu\text{M}$ ), což je opět v porovnání s rivastigminem lepší inhibiční aktivita. Triklosan vykazoval srovnatelnou inhibiční aktivitu ( $11,81 \pm 0,04 \mu\text{M}$ ) vůči BuChE jako jeho isoster „amino-triklosan“. Také bylo zjištěno, že triklosan je sám o sobě smíšeným inhibitorem.

Ze stanovení vztahu mezi biologickou aktivitou a molekulovou strukturou vyplývá, že analoga na bázi „amino-triklosanu“ jsou perspektivní k dalším studiím jakožto potenciální inhibitory acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy a experimentálnímu stanovení mechanismu účinku vůči mykobakteriím.