

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Autor: Tomáš Khajl

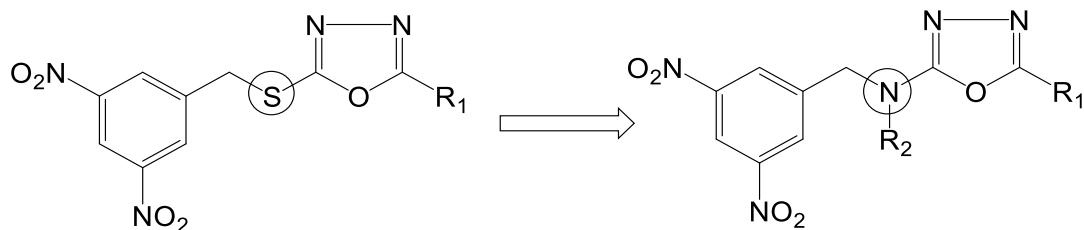
Školitel: Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.

Název diplomové práce: Syntéza aza-analogů sloučenin s vysokou antimykobakteriální aktivitou

Tuberkulóza (TB) je celosvětově rozšířené onemocnění, které je vyvoláváno především bakterií *M. tuberculosis*. TB je 13. nejčastější příčinou úmrtí a z pohledu úmrtí z důvodu infekčních nemocí byla v roce 2020 na 2. místě. TB je také nejčastější příčinou úmrtí u HIV-pozitivních osob. Z důvodu rostoucí rezistence na léčiva 1. linie a 2. linie je nutné se věnovat výzkumu nových antituberkulotik.

Diplomová práce navazuje na výsledky získané na KOBCH FaF UK, kde byly v předchozích letech vynalezené 5-alkyl/aryl-2-((3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl)-1,3,4-oxadiazoly, které vykazovaly výbornou antimykobakteriální aktivitu, jejich minimální inhibiční koncentrace (MIC) dosahovala až 0,03 μM . Tato aktivita je o řády vyšší než má isoniazid, léčivo 1. linie při léčbě TB, který má hodnoty MIC 0,5 μM .

V předchozích pracích bylo ukázáno, že 3,5-dinitrofenylový fragment je klíčovým pro vysokou antimykobakteriální aktivitu a že deriváty s 1,3,4-oxadiazolový cyklem vykazují nejvyšší účinnost ve srovnání s 1*H*/2*H*-tetrazolovými a 1,2,4-triazolovými deriváty. Avšak zůstávala otázka vlivu síry ve spojovacím řetězci na aktivitu. Proto byla cílem této práce syntéza 5-alkyl/aryl-*N*-(3,5-dinitrobenzyl)-1,3,4-oxadiazol-2-aminů, u kterých je síra ve spojovacím řetězci nahrazena atomem dusíku.



Syntéza 5-alkyl/aryl-*N*-(3,5-dinitrobenzyl)-1,3,4-oxadiazol-2-aminů vychází z reakce acylhydrazidů s (3,5-dinitrobenzyl)isothiokyanatanem s následující cyklizací vzniklých 1-acyl-4-(3,5-dinitrobenzyl)thiosemikarbazidů. V této práci byly provedeny pokusy o optimalizaci syntézy (3,5-dinitrobenzyl)isothiokyanatanu, byl zkoumán vliv rozpouštědla, teploty a poměru výchozích látek. Cyklizace 1-acyl-4-(3,5-dinitrobenzyl)thiosemikarbazidů byla provedena za dvou reakčních podmínek a byla porovnána výtěžnost reakcí. Taktéž bylo pokoušeno alkylovat připravené 5-alkyl/aryl-*N*-(3,5-dinitrobenzyl)-1,3,4-oxadiazol-2-aminy.

V rámci práce se podařilo připravit 5 finálních látek, u kterých byla stanovena antimykobakteriální aktivita.