

Abstrakt

*Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra organickej a bioorganickej chémie*

*Autor: Daniela Mészárosová
Školiteľ: Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.
Názov diplomovej práce: Syntéza substituovaných oxadiazolov s predpokladanou antimykobakteriálnou aktivitou*

Tuberkulóza je infekčné ochorenie spôsobené mykobaktériami *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), ktoré je jednou z desiatich najčastejších príčin úmrtia vo svete. Podľa svetovej zdravotníckej organizácie bolo v roku 2016 zaznamenaných 10,4 milióna nových prípadov a 1,7 milióna ľudí tomuto ochoreniu podľahlo (vrátane 0,4 milióna ľudí s HIV). Liečba tuberkulózy spôsobenej liekovo citlivými kmeňmi *M. tuberculosis* je veľmi úspešná, vylieči sa až 82% pacientov. Veľkým problémom je ale terapia pacientov s liekovo rezistentnými kmeňmi *M. tuberculosis*. Multiliekovo-rezistentná tuberkulóza (MDR-TB) je TB, ktorá sa nedá vyliečiť izoniazidom (INH) ani rifampicínom (RIF), takže dvomi najúčinnšími antituberkulotikami prvej línie. V takomto prípade je TB liečená antituberkulotikami druhej línie, ktoré je nutné podávať až dva roky. I tak sa v Európskej únii podľa štatistiky úspešne vylieči iba 32,2% pacientov s MDR-TB. Preto je dôležité venovať sa hľadaniu a vývoji nových liečiv, ktoré by pôsobili na MDR-TB a mohli pomôcť znížiť dobu a náklady liečby.

V predchádzajúcich prácach na katedre organickej a bioorganickej chémie bolo zistené, že 2,5-disubstituované 1,3,4-oxadiazoly, ktoré vo svojej štruktúre nesú 3,5-dinitrobenzylsulfanylovú skupinu a ich reverzné analógy, ktoré nesú 3,5-dinitrofenylovú skupinu priamo pripojenú na heterocyklus, vykazujú významnú a selektívnu antimykobakteriálnu aktivitu. Spomenuté zlúčeniny vykazujú *in vitro* antimykobakteriálnu aktivitu v rozmedzí MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) 0,03-0,06 μM .

Z predchádzajúcich vykonaných štúdií vzťahov medzi štruktúrou a antimykobakteriálnou aktivitou spomenutých 1,3,4-oxadiazolov bolo zistené, že heterocyklus môže významne ovplyvniť účinnosť zlúčenín. 1,3,4-oxadiazoly vykazovali výrazne vyššiu účinnosť než 1,5- a 2,5-disubstituované tetrazoly a než látky neobsahujúce heterocyklus. Cieľom tejto práce bolo pripraviť sériu látok bioizostérnou zámennou 1,3,4-oxadiazolu za 1,2,4-oxadiazol a zistiť, ako usporiadanie heteroatómov v heterocykle ovplyvní antimykobakteriálnu aktivitu.

Najprv bola pripravená séria 3-aryl-5-((3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl)-1,2,4-oxadiazolov. Boli použité dve metódy prípravy 1,2,4-oxadiazolu. Prvá metóda vychádzala z reakcie odpovedajúceho nitrilu s N,N-diisopropylethylamínom a následným uzavretím 1,2,4-oxadiazolového kruhu pomocou 1,1'-thiokarbonyldiimidazolu. Touto metódou boli pripravené všetky cieľové oxadiazoly vo výťažku 70-87%. Následnou alkyláciou pripravených 3-aryl-1,2,4-oxadiazolov-5-thiolov boli syntetizované finálne látky s výťažkom 31-98%. Druhou metódou bola reakcia 4-chlorbenzamidoximu s ethylchloroformiátom, následná cyklizácia a na 1,2,4-oxadiazol-5-on a zámena karbonylovej skupiny na 1,2,4-oxadiazole za thiokarbonylovú reakciou s Lawessonovým činidlom. Posledná reakcia však neprebíhala a 3-chlorfenyl-1,2,4-oxadiazol-5-thiol sa touto metódou nepodarilo pripraviť.

Následne bola pripravená séria 5-alkylsulfanyl-3-(3,5-dinitrofenyl)-1,2,4-oxadiazolov, teda reverzných analógov. Pre syntézu 3-(3,5-dinitrofenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-thiolu bol použitý rovnaký postup ako pre prípravu 3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-thiolov. Výťažok reverzného 1,2,4-oxadiazol-5-thiolu bol 44%. Alkyláciou tohto thiolu boli pripravené 2 finálne látky. Vzhľadom k nízkym výťažkom metódou postupných reakcií bola použitá metóda „one pot“, ktorá bola pre reverzné analógy výhodnejšia.

Z piatich pripravených štruktúr bola u štyroch zlúčenín testovaná ich antimykobakteriálna aktivita a u dvoch látok ich cytotoxicita a antimykotická

a antibakteriálna aktivita. Látky vykazovali relatívne podobnú či vyššiu antimykobakteriálnu aktivitu než štandardne používané antituberkulotikum 1. línie izoniazid, ale výrazne nižšiu aktivitu než rovnako substituované deriváty 1,3,4-oxadiazolov.