

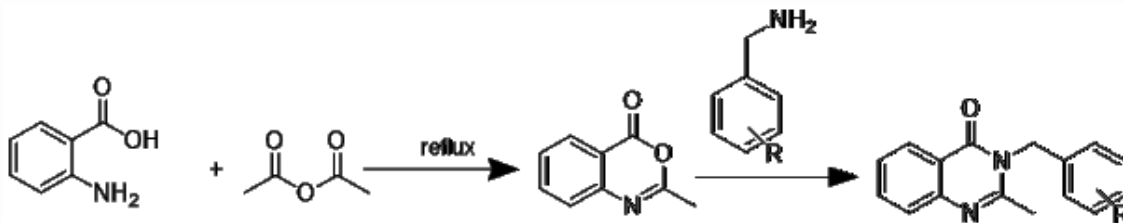
ABSTRAKT (CZECH)

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Řešitel: Asal Askari
Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.
Konzultant: Ghada Bouz, Ph.D.
Název diplomové práce: Návrh, syntéza a hodnocení heterocyklických sloučenin s potenciální antimikrobní aktivitou V

Staphylococcus aureus (SA) je jednou z nejčastějších příčin život ohrožujících infekcí. Jedním ze způsobů, jak kontrolovat infekčnost SA, je vývoj inovativních látek, nejlépe s novým mechanismem účinku, které jsou účinné jak proti kmenům citlivým na léky, tak proti kmenům lékově rezistentním. Chinazolon slouží jako základní kostra pro mnoho různých biologicky aktivních sloučenin. Antistafylokokové chinazolony (AQs) mají v literatuře popsané vztahy mezi strukturou a aktivitou. Penicilin vázající protein (PBP), DNA topoizomeráza a laktátdehydrogenáza jsou některé z molekulárních cílů pro AQs.

S využitím in silico molekulového dokování jsme spojili naše rozsáhlé znalosti antibakteriálních léčiv s tím, co bylo popsáno v literatuře, abychom vytvořili nové, potenciálně aktivní AQs zaměřené na PBP. Výsledkem bylo, že jsme připravili 11 finálních sloučenin s lipofilitou v rozmezí 2,69 až 4,06 reakcí laktonového meziproductu, benzoxazinonu, s různými benzylaminy. Navzdory původnímu návrhu jako antistafylokokové účinné látky nevykazovala žádná z finálních sloučenin významnou antistafylokokovou aktivitu. Jako doplňkové testování byly finální sloučeniny testovány proti panelu patogenů, včetně některých gram pozitivních bakterií, gram negativních bakterií, mykobakterií a hub/plísní. Sloučenina GDM-10 (R = 3-Cl) patřila mezi nejaktivnější sloučeniny proti *M. kansasii* (MIC = 7,81 µg/ml), s rozšířeným spektrem aktivity o *Mtb H37Ra* MIC = 31,25 µg/ml a *M. avium* (MIC = 31,25 µg/ml), což z ní činí nejslibnější sloučeninu. Naše výsledky naznačují, že se zaměření takto navržených sloučenin přesouvá spíše na mykobakterie než na SA. Budoucí práce bude zkoumat, zda je cílem účinných látek mykobakteriální protein vázající penicilin (PBP).



Obrázek 1. Obecný postup a struktury finálních sloučenin připravených v této diplomové práci. R = 2,4-diMeO; 3-MeO; 4-MeO; 3-F; 2-Me; 3-Cl; 4-CF₃; 2,4-diCl; 3,4-diCl atd.