

ABSTRAKT (CZECH)

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v HRadci Králové

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

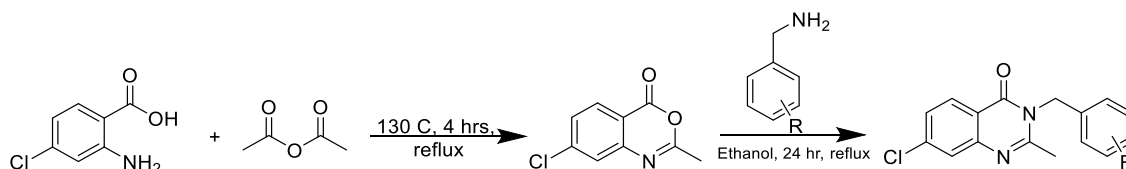
Autor: Hanieh Kamangar

Školitel: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Konzultant: Ghada Bouz, Ph.D.

Název diplomové práce: Syntéza a hodnocení nových chinazonů jako potenciálních antimikrobních sloučenin

Staphylococcus aureus (SA) je převládající bakterie, která může způsobit mírné i život ohrožující infekce. Vývoj nových látek s jedinečným způsobem působení proti kmenům citlivým na léky a rezistentním na léky je nezbytností pro zvládnutí šíření SA infekcí. Quinazolinonová část funguje jako základní stavební blok pro řadu biologicky aktivních látek. V literatuře byly stanoveny vztahy mezi strukturou a aktivitou pro antistafylokokové chinazolony (AQ). AQ se zaměřují na několik molekulárních cílů, včetně laktátdehydrogenázy, DNA topoizomerázy a proteinu vázajícího penicilin (PBP). Zkombinovali jsme naše široké znalosti antibakteriálních látek s publikovanou literaturou pomocí *in silico* docking, abychom vytvořili nové, potenciálně účinné AQ, které se specificky zaměřují na PBP 2a. Výsledkem bylo, že jsme nechali reagovat laktonový meziprodukt, 7-chlorbenzoxazinon, s různými benzylaminy za vzniku 10 konečných sloučenin v rozmezí parametru lipofility logP od 3,11 do 4,5. Žádná z konečných sloučenin nevykazovala významnou antistafylokokovou aktivitu, navzdory jejich původnímu návrhu jako antistafylokoková aktivní činidla. Finální sloučeniny byly hodnoceny proti panelu patogenů, který zahrnoval některé grampozitivní a gramnegativní bakterie, mykobakterie a houby, jako doplňkové testování. GDM22 (R = 4-F) patřil mezi nejúčinnější sloučeniny proti *M. kansasii* (MIC = 3,91 µg/ml), s rozšířeným spektrem aktivity, včetně *Mtb* H37Rv (MIC = 25 µg/ml), což z něj činí nejslibnější sloučenina. Podle našich výsledků by spíše než SA měly být mykobakterie primárním cílem těchto navrhovaných molekul. Budoucí studie prozkoumají, zda je cílem aktivní sloučeniny mykobakterie, protein vázající penicilin 2a.



R= 2-Me; 3-Cl; 4-OH; 2,4-diMeO; 3-MeO; 4-MeO; 2-F; 4-F; 3,4-diCl; 4-CF₃; etc.

Obrázek 1. Syntetické schéma sloučenin uvedených v názvu.