

Abstrakt

Mykotická systémová infekce je často velmi závažná, ať už kvůli imunodeficienci pacientů, vedlejším nežádoucím účinkům dostupných antimykotik či klinické nebo lékové rezistenci. Důraz by měl být proto kladen na včasné určení správné diagnózy, vhodné indikace současných léčiv a především vývoj nových antimykotik (ATM).

Základ všech syntetizovaných sloučenin tvoří molekula kyseliny itakonové (IA), respektive anhydrid IA. Výchozí molekula byla zvolena na základě širokého spektra biologických aktivit, mezi něž patří i antibakteriální a antifungální aktivita. Cílem bylo vytvoření deseti monoamidů pomocí jedнокrokové syntézy anhydridu IA s příslušným chlorovaným anilinem. Tyto monoamidy pak byly cyklizovány za vzniku deseti imidů. Výtěžky reakcí za vzniku monoamidů byly až na dvě odchylky (24 % a 31 %) vysoké a pohybovaly se nad 80 %. Výtěžky reakcí za vzniku imidů byly nižší, pohybovaly se v rozsahu 29 – 86 %.

Antimikrobiální aktivita byla otestována pomocí mikrodiluční bujónové metody u všech imidů a většiny monoamidů. Všechny látky byly neúčinné na gram-negativní bakterie, velmi nízkou aktivitu proti gram-pozitivním bakteriím projevily látky 1-(2,4,6-trichlorfenyl)-3-methylenpyrrolidin-2,5-dion, 1-(2,6-dichlorfenyl)-3-methylenpyrrolidin-2,5-dion a 1-(3,4,5-trichlorfenyl)-3-methylenpyrrolidin-2,5-dion. Inhibiční aktivita vůči acetyl- a butyrylcholinesteráze byla otestována u všech sloučenin, avšak výsledkem byly poměrně vysoké hodnoty IC_{50} (nejnižší naměřená hodnota 67,76 μM). Nejvyšší aktivitu projevily testované látky v inhibici hub. Nejlepší naměřené hodnoty MIC (7,81 $\mu\text{mol/l}$) vykazovaly látky 1-(2,4,6-trichlorfenyl)-3-methylenpyrrolidin-2,5-dion a 1-(3,4,5-trichlorfenyl)-3-methylenpyrrolidin-2,5-dion proti kmenu *Trichophyton interdigitale*. Všechny měřené biologické a biochemické aktivity závisely jak na počtu atomů chloru v molekule, tak na pozici těchto atomů (nelze říci, že by s rostoucím počtem atomů chloru aktivita vždy rostla, ani že sloučenina s navázaným chlorem v určité poloze byla vždy aktivní).

Klíčová slova

Antimikrobní aktivita, antimykotická rezistence, antimykotika, inhibice cholinesteráz, kyselina itakonová, mykózy.