

Abstrakt

Jednou z možností, jak zmírnit celosvětový problém antibiotické rezistence, je mimo jiné i syntéza a vývoj nových antimikrobních látek. Všechny látky připravené v rámci této práce vychází z molekuly 4-amino-1-benzylpiperidinu nebo jeho izomeru 4-(piperidin-1-ylmethyl)anilinu. Výchozí molekula byla zvolena na základě aktivity zjištěné v předešlých pracích. Pomocí třinácti jednokrokových syntéz byly připraveny iminy, a to reakcí výchozí molekuly aminu s příslušným aldehydem. Dvě další syntézy vedly ke vzniku amidů reakcí výchozí molekuly s příslušnou salicylovou kyselinou. Výtěžky reakcí se pohybovaly u iminů v rozmezí 26-97 % a u amidů byly výtěžky 25 a 39 %. Všechny látky byly připraveny v dostatečném množství a čistotě potřebné pro stanovení biologické aktivity.

U všech patnácti sloučenin byla testována antibakteriální aktivita proti klinicky významným Gram-pozitivním i Gram-negativním kmenům. Dále byly otestovány na jejich antifungální aktivitu, antimykobakteriální aktivitu a byla testována i jejich schopnost inhibovat enzymy acetylcholinesterázu a butyrylcholinesterázu. Z výsledků testování je patrné, že amidy byly antimikrobně neúčinné, ale některé iminy vykazovaly velmi dobré výsledky. Obecně byly látky více aktivní proti patogenním houbám, ale diiodované a dichlorované iminy vykazovaly i dobrou aktivitu vůči Gram-pozitivním kmenům bakterií. Nejnižší MIC (minimální inhibiční koncentrace) u bakterií (15,62 $\mu\text{mol/l}$) i hub (1,95 $\mu\text{mol/l}$) vykazoval (*E*)-2,4-dijod-6-{{[4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl]imino}methyl}fenol.

Největší selektivitu k enzymu acetylcholinesteráza vykazoval (*E*)-2,4-dichlor-6-{{[4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl]imino}methyl}fenol (IC_{50} = 0,60 $\mu\text{mol/l}$ a SI = 0,06) a (*E*)-1-(3-nitrofenyl)-*N*-{{[4-piperidin-1-yl)methyl}fenyl}methanimin (IC_{50} = 0,23 $\mu\text{mol/l}$ a SI = 0,02). SI značí index selektivity, určen výpočtem AChE/BChE. Nejvíce selektivní k butyrylcholinesteráze z připravených sloučenin byl (*E*)-2-{{[1-benzylpiperidin-4-yl]imino}methyl}-4,6-dijodfenol (IC_{50} = 18,33 $\mu\text{mol/l}$ a SI = 1,33).

Klíčová slova

Antimikrobní léčiva, 4-amino-1-benzylpiperidin, enzymová inhibice, cholinesterázy, methicilin-rezistentní stafylokoky, nové sloučeniny, rezistence, salicylová kyselina, syntéza