

Abstrakt

Salicylanilidy jsou důležitou skupinou aromatických sloučenin, které vykazují široké spektrum různých farmakologických aktivit, především antibakteriální, antifungální a protizánětlivý efekt. Několik studií prezentuje rovněž jejich významný antimykobakteriální účinek a mechanismus působení, lišící se od ostatních antimykobakteriálně aktivních sloučenin. Vzhledem k fenolickému charakteru těchto sloučenin lze předpokládat, že tvorba vhodné formy proléčiva zlepší jejich farmakochemické, farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti.

Tato práce se zabývá vývojem nových forem proléčiv antimykobakteriálně aktivních sloučenin na bázi salicylanilidů, které vykazují srovnatelné aktivity s běžnými antituberkulotiky vůči *Mycobacterium tuberculosis*, ale také vůči některým netuberkulózním kmenům jako je *M. avium* a *M. kansasii*, popř. kmenům, rezistentním na běžná antituberkulotika, kde jsou dokonce účinnější. Na základě literární rešerše, která byla podkladem pro sepsání přehledného článku o literárně dostupných modifikacích léčiv, majících fenolickou hydroxyskupinu, byla cílem této práce příprava vhodné formy proléčiv antimykobakteriálně aktivních salicylanilidů, které by překonaly limitovanou biodostupnost a zlepšily fyzikálně chemické a farmakokinecké vlastnosti těchto fenolických sloučenin formou esterů a karbamátů. Pro esterifikaci byly použity N-chráněné, nejčastěji N-benzyloxykarbonylové aminokyseliny. Jejich estery se ukázaly být srovnatelně aktivní s výchozími salicylanilidy. Během těchto reakcí došlo ke tvorbě sedmičlenných benzoxazepindionů a 2-hydroxy-N-(1-(oxo-(fenylamino)-alkan-2-yl)benzamidů, vzniklých nečekaným přesmykem. Na základě experimentálních studií a díky izolaci a charakterizaci pětičlenného imidazolinonového meziprojektu byl potvrzen jeden z navržených mechanismů přesmyku. Salicylanilidové karbamáty vykazovaly dokonce vyšší antimykobakteriální aktivitu oproti výchozím salicylanilidům. Působí rovněž na 5 rezistentních kmenů v MIC 0,5-2 $\mu\text{mol/L}$ a jako formy proléčiv se zdají být daleko vhodnější ve srovnání s estery, díky poločasu hydrolýzy, který se pohybuje v rozmezí několika hodin. Všechny prezentované výsledky jsou předmětem několika publikovaných sdělení v mezinárodních impaktovaných časopisech, popř. byly zaslány či jsou přijaty k publikaci a vyjdou v nejbližší době.