

Abstrakt

Universita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát Martin Krátký

Školitel prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.

Název disertační práce Design a syntéza nových sloučenin působících zejména vůči multilékově resistantním kmenům mykobakterií

Tato práce je zaměřena na hledání nových potenciálních antimikrobních látek, působících zejména vůči multilékově resistantním kmenům *Mycobacterium tuberculosis*, a to na bázi modifikací salicylanilidů (2-hydroxy-*N*-(fenyl)benzamidů). Druhým tématem je studie přesmyku popsaného v sériích salicylanilidových esterů s aminokyselinami, který poskytuje 2-hydroxy-*N*-(2-oxo-2-(fenylamino)-alkan-2-yl)benzamidy, zkráceně nazývané “diamidy”.

Disertační práce na začátku shrnuje některé základní poznatky o tuberkulóze, jež představuje závažné infekční onemocnění způsobené bakteriemi komplexu *Mycobacterium tuberculosis*. Zabývá se její léčbou a s ní souvisejícími problémy. Pozornost je věnována především problematice lékově resistantní tuberkulózy, zvláště multilékově a extrémně resistantním formám, jejich epidemiologii a léčbě.

Je diskutován vývoj potenciálních léčiv vůči multilékově resistantní tuberkulóze, zejména požadavky na nová léčiva, poslední pokroky a současný stav některých perspektivních molekul podstupujících preklinické a klinické hodnocení, stejně jako moderní a nadějná problematika enzymového cílení mykobakterií.

Salicylanilidy prokázaly řadu zajímavých farmakologických účinků včetně antivirové, antimykotické a antibakteriální aktivity; pravděpodobně působí komplexně více mechanismy a bylo popsáno několik cílových míst jejich zásahu. Tato práce shrnuje základní poznatky o biologické aktivitě salicylanilidů a jejich esterů jakožto potenciálních proléčiv, věnuje se i významu přípravy proléčiv, která mohou být výhodná např. vyšší účinností, lepším průchodem skrze buněčnou stěnu mykobakterií či sníženou toxicitou.

V experimentální části práce shrnuje zkoumání mechanismu přesmyku aminokyselinových esterů salicylanilidů po uvolnění amino skupiny za vzniku 2-hydroxy-*N*-(2-oxo-2-(fenylamino)-alkan-2-yl)benzamidů (“diamidů”). Byl navržen nový mechanismus přesmyku probíhající přes pětičlenný imidazolinový cyklus jako meziprodukt.

Práce se zabývá esterifikací salicylanilidů pomocí aktivačního činidla *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu či přímou acylací salicylanilidových solí, věnuje se syntéze esterů, jejich fyzikálně-chemickým a spektrálním vlastnostem a zejména jejich antimykobakteriální, antifungální a antibakteriální aktivitě. Bylo připraveno a zhodnoceno pět sérií salicylanilidových esterů – s *N*-acetyl-L-fenylalaninem, benzoáty, 4-(trifluormethyl)benzoáty, pyrazinoáty a benzensulfonáty – a série sulfonamidových derivátů-amidů s kyselinou 5-chlorsalicylovou a Schiffových bází odvozených od 5-chlorsalicylaldehydu. Řada nově připravených derivátů vykázala vynikající *in vitro* účinnost vůči mykobakteriím (minimální inhibiční koncentrace $\geq 0.25 \mu\text{mol/L}$), vůči lékově resistantním dokonce od $0.125 \mu\text{mol/L}$, grampozitivním bakteriím a vláknitým houbám ($\geq 0.49 \mu\text{mol/L}$). Je diskutována problematika struktury a biologické aktivity. Některé sloučeniny byly testovány jako potenciální inhibitory dvou esenciálních mykobakteriálních enzymů, isocitrát lyasy a methionin aminopeptidasy. Výsledky ukazují středně silnou inhibici těchto enzymů.

Klíčová slova

Antimikrobiální látky; biologická aktivita; multilékově resistantní tuberkulóza; přesmyk; salicylanilidy; salicylanilidové estery; cílení.