

SOUHRN

Práce se zabývá syntézou antimikrobiálně aktivních sloučenin ze skupiny derivátů salicylanilidů, u nichž byla nalezena vysoká antituberkulotická aktivita rovněž vůči atypickým a rezistentním kmenům *Mycobacterium tuberculosis*. Tyto deriváty sloužily jako výchozí sloučeniny pro syntézu proléčiv typu esterů kyseliny octové a aminokyselin, s cílem snížit toxicitu, optimalizovat fyzikálně chemické vlastnosti a transport na místo účinku. Druhou studovanou skupinou jsou nové modifikace některých současných antituberkulotik (isoniazidu a pyrazinamidu), jejich kombinace přes methinový můstek s druhou aktivní molekulou, které mohou sloužit jako depotní formy, po uvolnění obou částí mohou působit synergicky.

Výsledky literární rešerše, která předcházela syntézu, byly publikovány jako přehledné články v odborných časopisech. Jsou zaměřeny na: a) cyklizační formy proléčiv (**publikace I**), b) salicylanilidy a směry jejich výzkumu (**publikace II**) a c) isoniazid, jeho mechanismus účinku a dosud publikované modifikace struktury (**publikace V**).

Hlavní náplní práce je experimentální část jejíž parciální výsledky jsou součástí přiložených prací (**publikace III, IV a VI**). Nepublikované experimentální výsledky tvoří kapitolu 3, která je doplněna doposud získanými výsledky biologického hodnocení a experimentálně zjištěnými hodnotami parametru lipofility. Po získání všech výsledků z TAACF, bude i tato část odeslána do tisku.

V rámci této disertační práce bylo připraveno celkem 126 sloučenin, z toho je 112 originálních, dosud v literatuře nepopsaných organických sloučenin. Struktury všech připravených látek byly konfrontovány s elektronickými databázemi Beilstein Commander a SciFinder Scholar elektronickou verzí Chemical Abstracts.

Příprava esterů aminokyselin s vybranými salicylanilidy nebyla snadná. Nejprve byly provedeny modifikace esterifikace kyseliny octové a salicylanilidů a ty pak aplikovány na vybrané aminokyseliny. Pro aminokyseliny byla shledána jako nejúspěšnější metoda z peptidové chemie, aktivace karboxylu *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidem. U některých aminokyselin došlo ke vzniku neočekávaných benzoxazepindionových cyklů. Tyto sloučeniny jsou bohužel antimikrobiálně neúčinné. U těch derivátů, u nichž esterifikace *N*-chráněné aminokyseliny proběhla, aminoskupina po uvolnění atakovala amidový karbonylový uhlík za nečekaného přesmyku na hydroxy-*N*-(fenylamino)-oxo-alkyl benzamidy. Stejné produkty byly získány při současném chránění aminoskupiny a aktivaci karboxylové kyseliny u typu Leuchových anhydridů, což potvrdilo navržený cyklizační mechanismus reakce. *N*-Chráněné estery a získané diamidy vykazují velmi dobrou aktivitu zejména vůči atypickým kmenům *Mycobacterium*. V této skupině modifikací se dále pokračuje přípravou esterů di- a tripeptidů.

Příprava *N*-hydrazonových derivátů isoniazidu a pyrazinamidu byla zahájena na odborné stáži ve Slovinsku. Kombinace INH a pyrazinamidu s nukleofily typu dalšího antituberkulotika či jiné molekuly vedou k přípravě depotních forem s možností zvýšení účinku synergickým způsobem. Výsledky biologického hodnocení ukázaly tuto skupinu jako perspektivní pro hledání dalších možných kombinací, působících vůči širší škále kmenů *Mycobacteria*.