

ABSTRAKT

Tématem této diplomové práce je syntéza derivátů rhodaninu a studium jejich biologické aktivity, zejména jako potenciálních inhibitorů cholinesteráz. Tato skupina látek se uplatňuje v terapii různých onemocnění, např. Alzheimerovy choroby nebo myasthenia gravis.

Všechny syntetizované sloučeniny vycházejí ze struktury rhodaninu (2-thioxothiazolidin-4-on), což je významná heterocyklická sloučenina se širokým spektrem biologických aktivit. Tuto strukturu lze různě modifikovat, čehož lze využít při vývoji nových léčiv. U sloučenin vycházejících ze struktury rhodaninu byl prokázán kromě protizánětlivého nebo protirakovinového účinku také antibakteriální a antifungální účinek, ale také inhibiční aktivita vůči různým enzymům, např. cholinesterázám.

Bylo nasyntetizováno sedmnáct sloučenin v dostatečném množství pro charakterizaci a hodnocení biologické aktivity (7-93 %). Ve většině případů se jedná o amidy, které vychází ze struktury 2-thioxothiazolidin-4-onu nebo thiazolidin-2,4-dionu, a byly připraveny karbodiimidovým couplingem, ostatní deriváty vychází ze struktury 2-thioxothiazolidin-4-onu a 2,4-dioxothiazolidin-3-octové kyseliny a jedná se o nenasycené sloučeniny připravené Knoevenagelovou kondenzací v ledové kyselině octové.

U všech sloučenin byla otestována jejich inhibiční aktivita vůči cholinesterázám, tj. acetylcholinesteráze (AChE) a butyrylcholinesteráze (BChE) pomocí Ellmanovy metody (výsledky byly vyjádřeny jako hodnoty IC_{50}), u nejúčinnější sloučeniny byl stanoven i typ inhibice. Dále byla testována jejich antibakteriální (vůči G+ a G- bakteriím), antifungální a antimykobakteriální aktivita pomocí mikrodiluční bujónové metody (výsledky byly vyjádřeny jako minimální inhibiční koncentrace, MIC). Nejnižší hodnota IC_{50} byla naměřena u 2-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-N-(3,4,5-trichlorfenyl)acetamidu, a to konkrétně 34,42 $\mu\text{mol/l}$ pro AChE, 2,91 $\mu\text{mol/l}$ pro BChE a jednalo se o reverzibilní kompetitivní typ inhibice. Nejnižší hodnoty MIC byly stanoveny u (Z)-5-(5-brom-2-hydroxybenzyliden)-3-methyl-2-thioxothiazolidin-4-onu, (Z)-2-[5-(5-brom-2-hydroxybenzyliden)-2,4-dioxothiazolidin-3-yl]octové kyseliny a (Z)-5-(5-brom-2-hydroxybenzyliden)-2-thioxothiazolidin-4-onu: 125 $\mu\text{mol/l}$ pro bakterie, 62,5 $\mu\text{mol/l}$ pro houby a 15,625 $\mu\text{g/ml}$ pro mykobakterie.

Klíčová slova

Acetylcholinesteráza, Alzheimerova choroba, antimikrobní aktivita, butyrylcholinesteráza, inhibitory cholinesteráz, myasthenia gravis, rhodanin