

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutickej chémie a farmaceutickej analýzy

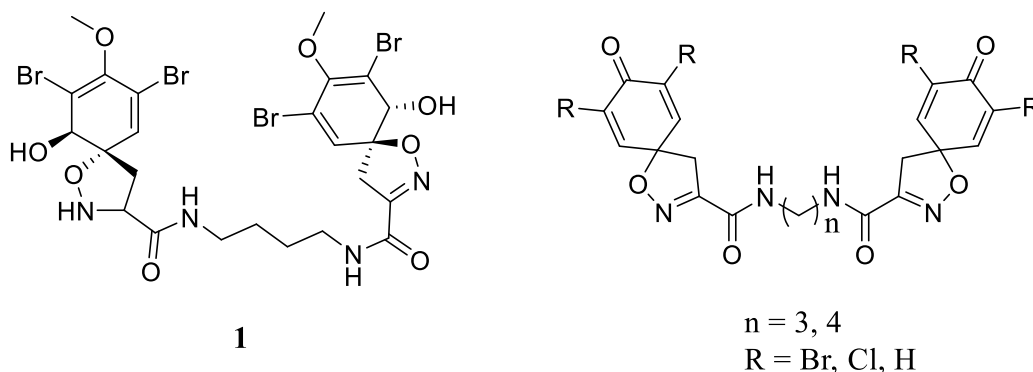
Riešiteľ: Martina Šimovičová

Vedúci diplomovej práce: doc. PharmDr. Jan Zítka, PhD.; Adjunct Prof. Paula Kiuru, Ph.D

Názov diplomovej práce: Syntéza analógov aerothionínu ako potenciálnych antimykobakteriálnych zlúčenín

Kľúčové slová: antimykobakteriálny, tuberkulóza, syntéza, aerothionín, bromotyrozíny

Liečivá súčasne používané na liečbu tuberkulózy sú výsledkom štúdií uskutočnených pred 50 alebo 60 rokmi. So stále narastajúcim problémom rezistencie baktérií na súčasne používané liečivá rastie i význam výskumu zaoberajúceho sa hľadaním nových antimykobakteriálne účinných látok. Morské prostredie má nepochybne obrovský potenciál pre objav nových vedúcich štruktúr pre vývoj antituberkulotických zlúčenín. Jednou z týchto vedúcich štruktúr je spirocyklická zlúčenina aerothionín (**1**), u ktorej bola zistená aktivita proti multirezistentným kmeňom *Mycobacterium tuberculosis*, spolu s tromi netuberkulotickými mykobaktériami (**Obrázok 1**). Navyše, v posledných rokoch sa u viacerých spirocyklických zlúčenín zistilo, že pôsobia na *M. tuberculosis*, čo robí tento štruktúrny segment atraktívny pre antituberkulotický výskum.



**Obrázok 1:** Aerothionín (1) a všeobecná štruktúra produktov.

Nadväzujúc na tieto sľubné výsledky, súčasná diplomová práca je založená na tvorbe bromotyrozínových derivátov podobných arothionínu s cieľom optimalizovať ich biologickú aktivitu a zároveň ich syntézu odstránením niektorých funkčných skupín. Začínajúc od L-tyrozínu, štvorkrokovou syntézou boli pripravené 7,9-dibromo-8-oxo-1-oxa-2-azaspiro[4.5]deka-2,6,9-triene-3-karboxylová kyselina (**MS-4**) a 8-oxo-1-oxa-2-azaspiro[4.5]deka-2,6,9-triene-3-karboxylová kyselina (**MS-11**), ktoré boli následne podrobené reakciám za vzniku amidovej väzby, aby sme získali želané produkty.

**MS-4** and **MS-11** sme dosiahli bez závažnejších komplikácií, avšak tvorba amidovej väzby sa ukázala byť pomerne problematická. Vyskúšali sme viac ako desať syntetických metód, ale iba dve z nich boli úspešné, výsledkom čoho sú tri finálne produkty (a jeden medziprodukt) líšiace sa substitúciou aromatického jadra. Tieto produkty boli testované na svoju antimykobakteriálnu aktivitu *in vitro* s použitím *Mycobacterium marinum* ako testovaného organizmu. Najlepšie výsledky ukázala zlúčenina **MS-20**, ktorá si počas prvých 48 hodín viedla lepšie ako rifampicínová kontrolná vzorka a znížila relatívnu luminiscenciu pod 1 % pôvodnej hodnoty za menej ako 24 h, keď bola podaná spolu s rifampicínom.