

2L-01

SYNTEZA N-ETYLOVANÝCH
SELENADIAZOLO-CHINOLÓNOV

MAROŠ BELLA a VIKTOR MILATA*

Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská
Technická Univerzita, Radlinského 9, 812 37 Bratislava
viktor.milata@stuba.sk

V našej predchádzajúcej práci sme opisali prípravu angulárne anelovaných selenadiazolochinolónov použitím Goullou-Jacobsovej reakcie¹. U týchto zlúčenín však bola zistená len slabá antimikrobiálna aktivita. Preto sme sa rozhodli pripraviť ich N-etylované analógy **4**, ktoré by mohli preukázať lepšiu biologickú aktivitu. Priama etylácia vyššie spomenutých selenadiazolochinolónov a ich prekursorov viedla len k polyetylovaným produktom, východiskovým zlúčeninám resp. ku zmesi O- a N-etylovaných produktov. Selektívna monoetylácia aminobenzoselenazolov **1** poskytla N-etylované aminobenzoselenadiazoly **2**. Nukleofilnou vinylovou substitúciou vhodných alkoxymetylénových derivátov N-etylovanými aminobenzoselenadiazolmi **2** boli získané príslušné enamíny **3**, ktoré po následnej cyklizácii v PPA poskytli cieľové N-etylované selenadiazolochinolóny **4** (Schéma 1).

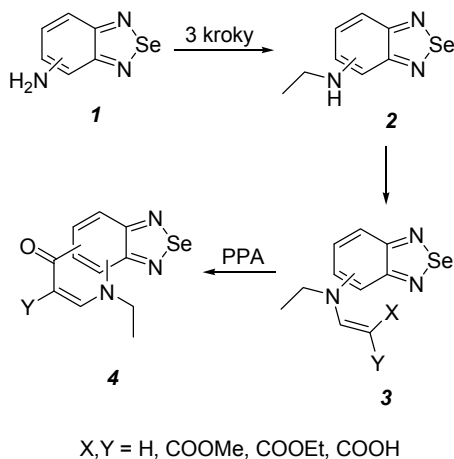


Schéma 1.

Táto práca bola finančne podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja pod číslom grantu APVV-0055-07 a Grantovou agentúrou VEGA pod číslom grantu 01/0225/08.

LITERATÚRA

1. Bella M., Milata V.: Chem. Listy 102, 616 (2008).

2L-02

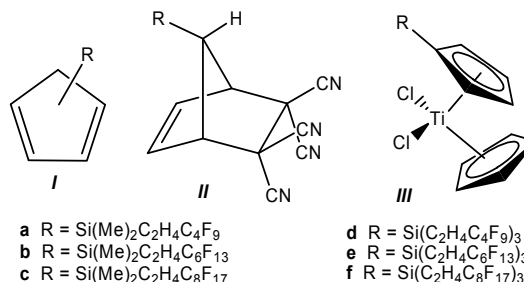
„NÍZKO“ A „VYSOCE“ FLUOROVANÉ
SILYL CYKLOPENTADIENY

LUCIE ČERVENKOVÁ ŠTASTNÁ

Ústav chemických procesů AV ČR, v.v.i., Rozvojová 135,
165 02 Praha 6
stastna@icpf.cas.cz

Fluorované látky lze podle obsahu fluoru rozdělit na vysoce fluorované (> 60 %) a nízko fluorované. Vysoce fluorované látky lze separovat extrakcí kapalina/kapalina, zatím co nízko fluorované sloučeniny využívají separaci pomocí fluorované stacionární fáze. Vysoce fluorované komplexy přechodných kovů nachází uplatnění ve dvoufázové katalýze, která využívá specifické rozpustnosti fluorovaných katalyzátorů v perfluorovaných rozpouštědlech, jejichž mísitelnost s organickými rozpouštědly je teplotně závislá¹.

Cílem práce je příprava a systematický screening katalytických vlastností fluorovaných katalyzátorů na bázi titanocenu nesoucích fluorované řetězce připojené pomocí vhodné silylskupiny^{2,3}. V prvním kroku jsou syntetizovány cyclopentadienylové ligandy **I**. Tyto ligandy jsou obtížně charakterizovatelné, protože vzniká směs isomerů, z nichž některé vykazují fluxionální chování a navíc tyto látky nejsou stálé. Pomocí NMR měření při proměnných teplotách se podařilo identifikovat jednotlivé isomery a popsat jejich fluxionální chování⁴. Pro definitivní potvrzení struktury jednotlivých ligandů je možno podrobit cyclopentadieny Diels-Alderově reakci s TCNE, tyto produkty (**II**) většinou ochotně krystalují. V posledním kroku jsou reakcí s CpTiCl₃ připraveny dichlorotitanocen **III**. Takto připravené komplexy titanu budou testovány jako modelové látky pro fluorovou dvoufázovou katalýzu.



Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR LC06070.

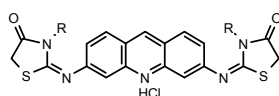
LITERATURA

1. Gladysz J. A., Curran D. P., Horváth I. T., v knize: *Handbook of Fluorous, Light Fluorous Chemistry – A user's Guide*, kap. 8, s. 128. WILEY-VCH, Weinheim 2004.
2. Čermák J., Štátná L., Sýkora J., Císařová I., Kvičala J.: *Organometallics* 23, 2850 (2004).
3. Červenková Štátná L., Auerová K., Kvičala J., Čermák J.: *J. Organomet. Chem.* 692, 1974 (2007).
4. Červenková Štátná L., Čermák J., Cuřínová P., Sýkora J.: *Organomet. Chem.* 695, 537 (2010).

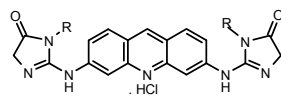
2L-03

SYNTEZA, CYTOTOXICITA A DNA INTERKALÁCIA
3,6-BIS(SUBSTITUOVANÝCH AMINO)AKRIDÍNŮV –
NOVÝCH ANALÓGOV PROFLAVÍNUJÁN IMRICH*, LADISLAV JANOVEC, JÁN
UNGVARSKÝ, MÁRIA KOŽURKOVÁ, DANICA
SABOLOVÁ a HELENA PAULÍKOVÁÚstav chemických vied, Prírodovedecká fakulta, Univerzita
P. J. Šafárika v Košiciach, Moyzesova 11, 041 67 Košice
jan.imrich@upjs.sk

Za účelom hľadania nových antitumorových zlúčenín sme pripravili štyri série analógov proflavínu (akridín-3,6-diamínu, **I**) na báze nami opísaného syntónu, akridín-3,6-diizotiokyanátu (**II**). Jeho reakciou s alifatickými amínmi sme získali príslušné symetricky dialkylsubstituované 3,6-bis(tiomochoviny)akridínu.HCl **IIIa-e** (alkyl = Et, *n*-Pr, *n*-Bu, *n*-Pen, *n*-Hex), z ktorých reakciou s metylesterom kyseliny brómovej sme pripravili 3,6-bis((3-alkyl-4-oxo-1,3-tiazolidin-2-ylidén)imino)akridín hydrochloridy **IVa-e**¹. Použitím mezytlnitroxidu sa tiomochoviny premenili na príslušné symetricky dialkylsubstituované 3,6-bis(mochoviny)akridínu **Va-e**². S HgO/Na₂SO₄/Et₃N sa bis-tiomochoviny previedli *in situ* na 3,6-bis(karbidimidy)akridínu, z ktorých reakciou s etylesterom glycinu.HCl sme pripravili 3,6-bis((1-alkyl-5-oxoimidazolin-2-yl)amino)akridín hydro-chloridy **Vla-e**.



IVa-e



Vla-e

V uvedených sériách sme skúmali ich väzbovú afinitu na DNA teľacieho týmusu (CT) a plazmidovú (pUC19) DNA pomocou UV-vis či fluorimetrických titrácií a cirkulárneho dichroizmu, stanovili väzbové konštanty ($K = 2.2\text{--}6.2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ pre **IVa-e**; $1.9\text{--}7.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ pre **Vla-e**) a teplotné denaturačné profily CT DNA. Najvyššia *in vitro* cytotoxická aktivita voči bunkovým líniam HeLa a L1210 sa zistila u bis(propyltiazolidín)akridínu.HCl s hodnotami IC_{50} 12.9 μM a 6.3 μM a bis(hexylimidazolin)akridínu.HCl – 5.28 μM a 2.12 μM . V sérii bis-imidazolinov **Vla-e** sme pomocou dockingu vypočítali parametre ich interkalácie do modelových duplexov DNA dekamérov C:G a A:T a získané údaje využili pre simuláciu molekulovej dynamiky. Z takto získaných priestorových parametrov sme vypočítali zmeny hodnôt SASA (solvent-accessible surface areas), zmenu tepelnej kapacity u komplexov akridín-DNA a zmenu členu ΔG_{hyd} ako kľúčovej zložky poklesu väzbovej Gibbsovej energie počas komplexácie akridínov s DNA. Na základe analýzy efektu substituentov na ΔG_{celk} a ΔG_{hyd} sme navrhli podstatné faktory vplývajúce na proces interkalácie.

Táto práca vznikla za podpory grantov VEGA MŠ SR
1/0053/08, 1/0476/08 a 1/0097/10.

LITERATÚRA

1. Janovec L., Sabolová D., Kožurková M., Paulíková H., Kristian P., Ungvarský J., Moravčíková E., Bajdichová M., Podhradský D., Imrich J.: *Bioconjugate Chem.* 18, 93 (2007).
2. Kožurková M., Sabolová D., Janovec L., Mikeš J., Koval J., Ungvarský J., Fedoročko P., Kristian P., Imrich J.: *Bioorg. Med. Chem.* 16, 3976 (2008).

2L-04

KRÝSTALOVÉ FORMY DERMATOLOGIKA
ALAPTIDUBOHUMIL KRATOCHVÍL, KATARÍNA BULIAKOVÁ
a JAN ROHLÍČEKÚstav chemie pevných látok, Fakulta chemické technológie,
Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5,
166 28 Praha 6
kratochb@vscht.cz

Alaptid je spirocyklický dipeptid [(8*S*)-8-methyl-6,9-diazaspiro[4,5]dekan-7,10-dion], C₉H₁₄N₂O₂, tvorený spojením päťčlenného a šesťčlenného kruhu (Schéma 1). Jeho syntéza bola popsána Kasafirkem a spol.¹

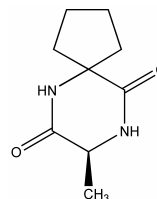


Schéma 1. Alaptid

Alaptid sa používa ve forme veterinárnej masti na liečbu kožných a slizničných poranení, popálenín, odřenín, omrzlín, proleženín atd.

Molekulová a krystalová štruktúra alaptidu bola predikovaná² modulem Polymorph (Material Studio, Accelrys) a potom experimentálne potvrdená z práškových difrakčných dát pořízených na synchrotrone³. Šesťčlenný kruh zaujíma v pevnej fázi vaničkovú konformáciu, pričom navázaný metyl je v ekvatoriálnej poloze. Päťčlenný kruh má konformáciu obálky. V krystalovej štruktúre jsou molekuly alaptidu propojené intermolekulárnymi väzbami N-H...O do nekonečných řetězců paralelních se směrem osy *c*.

Krystalický alaptid je ovšem velmi málo rozpustný a proto jsou hledány i jeho další pevné formy. Protože se jedná o relativně malou molekulu, disponující dobrými donory i akceptory protonu pro H-vazby, byl testován i jeho kokrystalizační potenciál. Byly vyzkoušeny následující kokrystalizační techniky: kokrystalizace z roztoku, společné mletí, syntéza z taveniny a následující kokrystalizační partneři: vinná k., imidazol, glycin, uracil, nikotinová k., sacharin a močovina. Produkty byly identifikovány RTG difrakcí, IČ a NMR spektroskopii.

Tato práce byla podpořena granty MSM 6046137302 a NPV II
2B08021 MŠMT ČR.

LITERATURA

1. Kacafírek E., Štunc A., Roubalová A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 57, 179 (1992).
2. Rohlíček J., Hušák M., Kratochvíl B.: Acta Crystallogr. A65, s317 (2009).
3. Rohlíček J., Maixner J., Pažout R., Hušák M., Cibulková J., Kratochvíl B.: Acta Crystallogr. E66, o821 (2010).

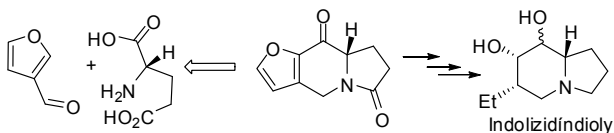
2L-05

STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA NOVÝCH
ALKYLINDOLIZIDÍNDIOLOV

ŠTEFAN MARCHALÍN, JOZEFÍNA ŽÚŽIOVÁ
a PETER ŠAFÁŘ

Oddelenie organickej chémie, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, STU, Radlinského 9, 812 37 Bratislava
stefan.marchalin@stuba.sk

Indolizínový kruh s rôznymi stupňami nasýtenia je súčasťou veľkého počtu prírodných zlúčenín nachádzajúcich sa v rastlinnej a živočíšnej ríši, vykazujúcich široké spektrum biologickej aktivity¹. Medzi uvedenými zlúčeninami významnú skupinu predstavujú indolizidínové alkaloidy, z ktorých niektoré polyhydroxyindolizidíny (kastanospermín, swainsonín) sú veľmi účinnými inhibítormi dôležitých biologických procesov, napr. ako je inhibícia glykozidáz¹. Naš syntetický prístup k substituovaným indolizidíndiolom využíva internú asymetrickú indukciu, pričom chiralita sa v molekule derivuje z vhodne zabudovaného stereogénneho centra.



Sledom stereokontrolovaných redukcí indolizidíndiónov je možné kontrolovať konfiguráciu na novovzniknutých stereogénnych centrách indolizidínového skeletu². Výsledkom nášho nedávneho štúdia katalytickej hydrogenácie furo[3,2-f]indolizidíndiónu bolo zistenie, že diastereoselektivita tohto procesu môže byť efektívne ovplyvnená vhodnou voľbou heterogénneho katalyzátora, pričom k ataku vodíka dochádza z *exo* strany tricyklického systému, analogicky ako pri redukčnej desulfurizácii (benzo)tienoindolizínov³. Kľúčový krok v syntéze nových epimérnych indolizidíndiolov predstavuje tandém reakcií: diastereoselektívna katalytická hydrogenácia furánového kruhu a následné regioselektívne otvorenie príslušného tetrahydrofuránového kruhu.

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-0210-07 a grantom VEGA č. 1/0161/08.

LITERATÚRA

1. Winchester B. G.: Tetrahedron: Asymmetry 20, 645 (2009).
2. Szemes F., Kadlečíková K., Marchalín Š., Bobošíková

M., Dalla V., Daich, A.: Tetrahedron: Asymmetry 15, 763 (2004).

3. Šafář P., Žúžiová J., Marchalín Š., Tóthová E., Prónayová N., Švorc E., Vrábek V., Daich A.: Tetrahedron: Asymmetry 20, 626 (2009).

2L-06

ACTIVATED ENOLETHERS – THEIR PREPARATION,
PROPERTIES AND UTILIZATION OF BIOACTIVE
COMPOUNDS

VIKTOR MILATA

Faculty of Chemical and Food Technology, Slovak University of Technology, Radlinského 9, 812 37 Bratislava
viktor.milata@stuba.sk

Enolethers are frequently used intermediates in the synthesis of various types of organic compounds¹. Because being electron rich substrates, various types of electrophiles react with them. In the case of activation with (two) electron withdrawing group(s) in beta-position to alkoxygroup they become reactive towards nucleophiles.

Because three possible different nucleophiles can react with activated enolethers they are trifunctional electrocyclicophiles. Two new enolethers were developed².

We studied physico-chemical, spectral and biological properties³ of this class of compounds and products of their reaction with mono- and bifunctional nitrogen nucleophiles. Presented will be the mechanism of nucleophilic vinylic substitution with inversion of configuration⁴.

Thus prepared *N*-substituted enamines serve in Gould-Jacobs type of thermal cyclocondensation to produce various types of substituted/condensed quinolones⁵ (fluoro-, nitro-, azolo-, pyrazino-, selenadiazolo etc.) – mechanism was also proposed. Selenadiazoloquinolines are active in photoinduced processes (see also other presentations).

Furthermore, the principally new approach to parent unsubstituted heterocycles will be displayed: in one case we described new, unique coupled ring contraction.

Quinolones can be modified through chloroaromatisation, which offer possibility for preparation of new type of pyrrolo-, thieno-, pyrazolo-, pyrimido-, pyridopyrimido-, pyrimidobenzimidazo- and pyrimidotriazolo fused polyheterocycles. Some compounds cause cell apoptosis.

This study was financially supported by Scientific Grant Agency (VEGA Projects 1/0225/08) and Research and Development Agency (contract No. APVV-0055-07).

REFERENCES

1. Milata V., Rádl S., Voltrová S. v knize: *Science of Synthesis* (kap. 32.5.3. Product Subclass: Enol Ethers (acyclic, cyclic, i.e. endocyclic C=C-O- unit)), s. 589-756. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008.
2. Černuchová P., Vo-Thanh G., Milata V., Loupy A., Jančová S., Theiszová M.: Tetrahedron 61, 5379 (2005).
3. Milata V.: Acta Chimica Slovaca 1, 221 (2008).
4. Saloň J., Milata V., Gatál A., Prónayová N., Leško J., Černuchová P., Vo-Thanh G., Loupy A.: Eur. J. Org.

Chem. 22, 4870 (2005).

5. Černuchová P., Vo-Thanh G., Milata V., Loupy A.: *Heterocycles* 64, 177 (2004).

2L-07**CHIROPTICKÉ MOLEKULOVÉ PREPÍNAČE NA BÁZE BINAFTALÉNU**

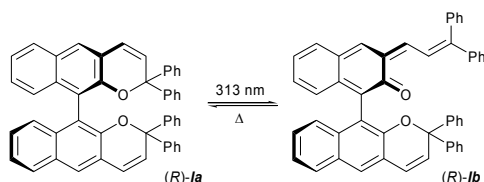
**MARTIN PUTALA^a, ANNA KICKOVÁ^a
a PETER KASÁK^b**

^a Katedra organickej chémie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, ^b Ústav polymérov SAV, Dúbravská cesta 9, 842 36 Bratislava
putala@fns.uniba.sk

V materiálovom výskume sa značná pozornosť venuje vývoju optických pamäťových médií na báze fotochrómnych molekulových systémov. Dôležitú úlohu hrá rýchlosť a dokonalá vratnosť prenutia, nezávislá a citlivá detekcia stavu prepínača. Jednu z možností čítania stavu molekulového prepínača prináša CD spektroskopia, ak fotochemická premena vyvolá zmenu CD signálu. Takúto možnosť prinášajú aj prepínače obsahujúce binaftalénovú štruktúrnú jednotku. V prednáške bude uvedených viacero príkladov takýchto prepínačov z literatúry, kde CD signál je ovplyvnený:

- zmenou dihedrálneho uhla binaftalénu (CD signál prináša kvalitatívnu informáciu o jeho zmene),
- zmenou chirálneho chromofóru (prepojeného s binaftalénom),
- alebo kombináciou týchto faktorov.

Prehľad bude doplnený o vlastné výsledky výskumu, keď pripravený binaftopyránový prepínač **I** podlieha fotochemickému otváraníu jedného pyránového kruhu:



Tento prepínač vykazoval pri prepínaní v roztoku značnú mieru únavy. Jeho imobilizácia v tenkom polymérnom filme zabezpečila veľmi dobrú opakovateľnosť prenutia. Zatiaľčo zmena absorpcie **I** pri vratnom prepínaní nepresahovala 9 % intenzity signálu, pozorovaná bola viac ako 6-násobná zmena intenzity CD signálu **I** v polystyrénovom filme. Pozorované zosilnenie chiroptickej odozvy je pripisované π - π interakcii prepínača s benzénovými jednotkami polyméru.

Táto práca vznikla za podpory grantov APVV-0128-07 a VEGA 1/0243/09.

LITERATÚRA

1. Kicková A., Donovalová J., Kasák P., Putala M.: *New. J. Chem.* 34 (2010), v tlači.

2L-08**PROGRAM MASSCHECKER JAKO NÁSTROJ OVĚŘENÍ STRUKTURY Z HMOTNOSTNÍCH SPEKTER****OLDŘICH PYTELA**

Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická, Studentská 573, 532 10 Pardubice
oldrich.pytela@upce.cz

Program MassChecker je součástí programu OPchem (<http://webak.upce.cz/~koch/cz/veda/OPgm.htm>) a slouží k rychlému ověření navržené struktury organické sloučeniny prostřednictvím nízkorozlišeného hmotnostního spektra. Ze zadané struktury molekuly ve formátu .mol jsou vygenerovány všechny možné kombinace fragmentů vzniklých současným štěpením jedné až pěti chemických vazeb. Typ a počet štěpených vazeb lze podle potřeby měnit. Vygenerovaný soubor fragmentů je porovnán s experimentálně získaným hmotnostním spektrem. Míru shody je možno posoudit graficky nebo číselně. V zobrazeném hmotnostním spektru lze označit vybraný pik a následně vykreslit odpovídající fragment zadané molekuly v 3D-grafice. Nezávisle lze kombinovat zadání struktury molekuly a experimentálního hmotnostního spektra. Tímto způsobem lze rychle a efektivně analyzovat např. i produkty ve směsích z výstupu GC-MS.

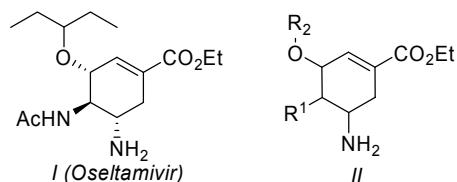
Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 203/08/0208.

2L-09**STUDIES OF ORGANOCATALYTIC MICHAEL ADDITION TOWARDS TAMIFLU DERIVATIVES**

MARTIN HUŤKA, ŠTEFAN TOMA, and RADOVAN ŠEBESTA*

Faculty of Natural Sciences, Comenius University Bratislava, Mlynska dolina CH-2, 842 15 Bratislava
sebesta@fns.uniba.sk

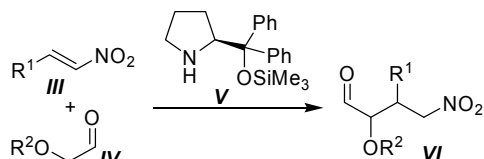
Oseltamivir **I** is highly sought target in organic synthesis. Several its syntheses have been reported¹, but catalytic synthesis excluding use of transition metals would be highly desirable. Moreover, eventual preparation should enable easy access to Oseltamivir derivatives, such as **II** (Scheme 1).



Scheme 1.

Therefore we studied Michael addition of alkyl- and aryloxyacetaldehydes **III** to nitroalkenes **IV** (Scheme 2). A range of organocatalysts have been tested and silylated aminoalcohol **V** afforded the best results in terms of yield and

enantioselectivity. The resulting nitroaldehydes *VI* could serve as a starting material for Oseltamivir synthesis² or the Michael addition can be a part of cascade process.



Scheme 2.

Products *VI* were obtained in good yields and in high enantiomeric purity (up to 96 % ee). Diastereoselectivity, however was low (*syn/anti* 50:50–83:17). Reaction intermediates were observed by HRMS and also studied by DFT computational methods.

This work has been supported by European Commission grant Cataflu.or (FP7-201431) and Slovak Research and Development Agency under the contract No. DO7RP-0017-08.

REFERENCES

1. Shibasaki M., Kanai M., Matsunaga S., Kumagai N.: Acc. Chem. Res. 42, 1117 (2009).
2. Ishikawa H., Suzuki T., Hayashi Y.: Angew. Chem., Int. Ed. 48, 1304 (2009).

2L-10

VÝRAZNÉ OVLIVNĚNÍ PRŮBĚHU TRANSFORMAČNÍ REAKCE 5-FTALID-3-YL ISOTHIURONIOVÝCH SOLÍ METHYL SUBSTITUCÍ

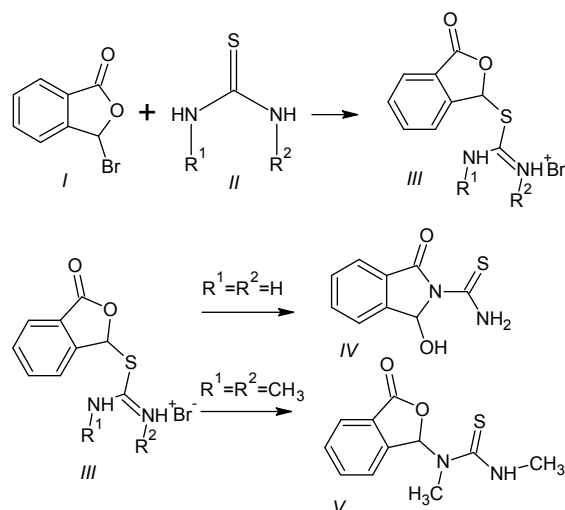
JIŘÍ VÁŇA, JIŘÍ HANUSEK a MILOŠ SEDLÁK

Ústav organické chemie a technologie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice
jiri.vana@student.upce.cz

Transformační reakce, při kterých z jednoho heterocyklu vzniká heterocyklus jiný, patří k účinným nástrojům organické syntézy. S jejich pomocí lze často velice snadno v několika málo krocích připravit sloučeniny jinak velmi obtížně připravitelné¹.

Reakci 3-bromftalidu *I* se substituovanými thiomocovinami *II* byly připraveny příslušné isothiuroniové soli *III*, které v bazickém prostředí přesmykují v závislosti na methyl substituci na různé produkty. V případě thiomocovin s jednou volnou aminoskupinou je produktem substituovaný isoindol *IV*, v případě *N,N'*-substituovaných thiomocovin dochází ke vzniku *N*-ftalid-3-yl thiomocovin *V*. Struktura isothiuroniových solí i produktů transformace byla potvrzena pomocí RTG, NMR a elementární analýzy.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠMT ČR č. 0021627501.



LITERATURA

1. Váňa J., Hanusek J., Růžicka A., Sedlák M.: J. Heterocyclic Chem. 46, 635 (2009).

2L-11

NOVÁ HETEROCYKLICKÁ ANTITUBERKULOTIKA

KAREL WAISSER* a EVA PETRLÍKOVÁ

Karlová Univerzita v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
waisser@faf.cuni.cz

Tuberkulóza pronásleduje lidstvo během celého jeho vývoje. Byla prokázána ve vzorcích kostí a měkkých tkání mumií pocházejících z let 3000–2400 př. Kr.¹ Ani objev R. Kocha v r. 1882 o původci tuberkulózy, *M. tuberculosis*, nedokázal vyřešit léčbu choroby. Historii léčby choroby můžeme rozdělit do několika časových úseků: a) Období beznaděje (přibližně do konce druhé světové války). b) Období objevu úspěšných antituberkulotik (do roku 1965). Za nejúspěšnější antituberkulotikum se považuje heterocyklická sloučenina, hydrazid kyseliny isonikotinové. Byla syntetizována v r. 1912 na pražské Vysoké škole technické. Nevědělo se však o jejím významu při léčbě tuberkulózy. V době, kdy umíral náš básník Wolker, možný lék ležel ve sbírkách Vysoké školy technické. c) Období stagnace (přibližně do roku 1985). Vycházelo se z chybné prognózy, že kolem roku 2000 ve vyspělé části světa tuberkulóza nebude existovat. Více se investovalo do klinického výzkumu (současné podávání malých množství více antituberkulotik). d) Období útoků multirezistentních kmenů mykobakterií na lidskou populaci. V roce 2007 bylo v Evropě registrováno 463 500 nových případů onemocnění. Situace v rozvojových zemích je mnohem kritičtější. Celkem bylo registrováno 9,27 milionů nových onemocnění. (V České republice bylo v roce 2008 registrováno 857 nových případů a hlášeno 57 úmrtí.) Naše fakulta se od svého vzniku zabývala hledáním nových skupin potenciálních antituberkulotik. Prof. Waisser od svého příchodu do Hradce v r. 1972 vycházel z filosofie, že vědečtí pracovníci neustále pátrají po nových

poznatcích, avšak nesnaží se analyzovat uveřejněná fakta. Rešerše nejprve třídil podle chemické struktury součenin. Z heterocyklických sloučenin to byly deriváty furanu a thiofenu², thiazolidinu³, thiazolu⁴, fenazinu a chinoxalinu⁵ a pyrazinu⁶. Později jsme se soustředili pouze na poznatky z posledních 15 let^{7–9}. Tím naše snahy o rešerše skončily, protože později se již jednalo ročně o tisíce sloučenin (důsledek, že prognóza byla mylná). Naše rešerše přinesla své plody. Poznali jsme některé farmakofory, které se ve sloučeninách často vyskytovaly. Pomáhali jsme v hledání nových potenciálních antituberkulotik zahraničním pracovištím (např. univerzitám v Drážďanech, Jeně a Mnichově) a o některé poznatky se opírá i náš současný výzkum. Naše prognózy byly přesné, avšak nedokázali jsme předpovídat vedlejší nežádoucí účinky. V přednášce bude část věnována novým potenciálním heterocyklickým antituberkulotikům z posledních let (podle Chem. Abstr.) V roce 2009 vyšlo 66 prací věnovaných potenciálním heterocyklickým antituberkulotikům. Při jejich porovnání vznikají komplikace, protože autoři používají různých způsobů vyjádření aktivity (někteří při vyjádření minimální inhibiční koncentrace pracují v molárních koncentracích, jiní ve váhových koncentracích, často své látky neporovnávají s hodnotami používaných léčiv).

Sdělení jsou převážně uveřejňována ve významných časopisech, jako je J. Med. Chem., Heterocycles, Arch. Pharm., Eur. J. Med. Chem., Tetrahedron, Bioorganic and Medicinal Chemistry, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Journal of Chemical Sciences, Molecules, Pharmaceutical Chemistry Journal, Science, Antimicrobial Agents Chemotherapy, Arzneimittel Forschung, Journal of Heterocyclic Chemistry, Letters in Drug Design and Discovery, Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Méně významné časopisy (např. ruské, polské, čínské, indické) jsou v menšině. Lze však konstatovat, že i když probíhá velmi intenzivní výzkum antituberkulotik, pokrok je velmi malý. Posledními látkami v praxi jsou chinolony. Řada sloučenin je však v klinických testech. Evropa, i když multirezistentními kmeny ohrožená, věnuje výzkumu jen nevelké úsilí. Nejvíce do výzkumu investuje USA.

V našich studiích preferujeme molární koncentrace a vždy současně pro srovnání sledujeme aktivitu hydrazidu isonikotinové kyseliny. Z posledních let se lze zmínit o 1-fenyl-5-benzylsulfanyltetrazolech (I), 1,3-benzoxazine-2,4-(3H)-diones (II), 3-(4-alkyl)fenyl-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazin-2(3H)-onech (III), 3-(4-alkylfenyl)-1,3-benzoxazin-2,4-(3H)-dithionech (IV). Řada látek svojí aktivitou *in vitro* překonává soudobá léčiva. Jsou účinnější než hydrazid isonikotinové kyseliny (INH). Látky nejsou dosud

publikované. V tabulce I jsou tři představitelé skupiny. Záleží tedy na vedlejších účincích, zda se jako léčiva prosadí.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 62808.

LITERATURA

1. Zink A., Sola C., Rejchl I., Graber W., Rastogi N., Wolf H., Nerlich A.: J. Clin. Microbiol. 41, 359 (2003).
2. Waisser K., Goderema W., Čeladník M.: Česk. Farm. 37, 79 (1988).
3. Waisser K., Kucharčík P., Čeladník M.: Česk. Farm. 38, 36 (1989).
4. Waisser K., Vohnická M.: Česk. Farm. 38, 312 (1989).
5. Waisser K., Hounbedji N.: Česk. Farm. 39, 233 (1990).
6. Dlabal K., Waisser K.: Česk. Farm. 41, 25 (1992).
7. Waisser K., Drhová L.: Česk. Slov. Farm. 48, 147 (1999), 48, 195 (1999).
8. Waisser K., Dostál H., Kubicová L., Kolář K.: Česk. Slov. Farm. 49, 113 (2000).
9. Waisser K., Holý P., Bureš O.: Česk. Slov. Farm. 49, 211 (2000), 49, 268 (2000), 50, 159 (2001), 50, 211 (2001), 50, 267 (2001).

Tabulka I

Antimykobakteriální aktivity 6-brom-3-(4-alkyl)fenyl-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazin-2(3H)-onů (III)

Alkyl	MIC [$\mu\text{mol l}^{-1}$] inkubace 14d/21d		
	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. kansasii</i>
ethyl	0,5/0,5	32/32	4/8
isopropyl	0,25/0,5	4/8	4/8
sek-butyl	0,25/0,5	16/32	2/4
INH	1/1	>250/>250	8/8