

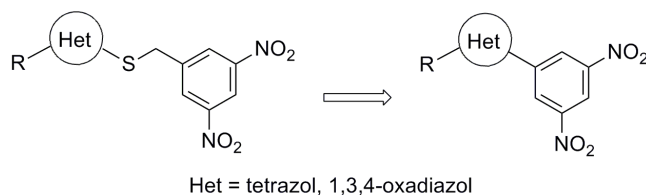
ABSTRAKT

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Pavel Sychra
Školitel: prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.
Název práce: **Pětičlenné dusíkaté heterocykly jako potenciální antituberkulotika**

Tuberkulóza je velice časté infekční onemocnění, jehož původcem je především *Mycobacterium tuberculosis*. V roce 2015 bylo dle Světové zdravotnické organizace po celém světě registrováno 10,4 mil. nových případů onemocnění tuberkulózou a 1,8 mil. úmrtí způsobených tímto onemocněním.

V předchozí práci naší skupiny bylo zjištěno, že 2,5- a 1,5-disubstituované tetrazoly a 2,5-disubstituované oxadiazoly nesoucí 3,5-dinitrobenzylsulfanylovou skupinu vykazují vynikající antimykobakteriální aktivitu *in vitro*. Cílem této práce bylo modifikovat strukturu těchto látek odstraněním methylsulfanylového spojovacího řetězce a připravit tak sérii derivátů tetrazolu a oxadiazolu obsahujících 3,5-dinitrofenylovou skupinu.



Obrázek 1: Obecný vzorec látek zkoumaných v této práci

Nejprve byla připravena série 2- a 1-benzyl-5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolů reakcí 5-(3,5-dinitrofenyl)-1H-tetrazolu s různě substituovaným benzylhalogenidem. Další část práce se zabývala přípravou derivátů tetrazolu obsahujících nasycený dusíkatý heterocyklus. Nejdříve bylo nutné připravit alkylační činidla, která byla následně použita k alkylationi nasycených dusíkatých heterocyklů. U sloučenin s nasyceným dusíkatým heterocyklem, které vykazovaly vysokou antimykobakteriální aktivitu, byly připraveny jejich ve vodě rozpustné soli.

Dalším úkolem bylo připravit sérii 3,5-dinitrofenyl oxadiazolů. Byly použity dvě metody přípravy. První metodou byla reakce chloridu kyseliny s 5-(3,5-dinitrofenyl)-1*H*-tetrazolem, ale produkt nebyl izolován. Cílové oxadiazoly se podařilo získat reakcí hydrazidu s 3,5-dinitrobenzoylchloridem a následným uzavřením oxadiazolového kruhu.

Z dvaceti připravených struktur byla u sedmnácti sloučenin hodnocena jejich antimykobakteriální aktivita a u vybraných látek jejich cytotoxicita. Některé z těchto sloučenin vykazovaly srovnatelnou či vyšší antimykobakteriální aktivitu než standardně používané antituberkulotikum isoniazid.