

ABSTRAKT: (Czech)

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Název: Návrh, syntéza a hodnocení heterocyklických sloučenin s potenciální antimikrobní aktivitou IV

Kandidát: Amirhossein Fekri

Školitel: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Vinod S. K. Pallabothula

Tuberkulóza zůstává celosvětově jednou z nejsmrtelnějších infekčních nemocí způsobených jediným infekčním agens, rychlý růst rezistence na antituberkulotika brání úspěšné kontrole a léčbě TBC po celém světě, což je výzvou pro vědeckou komunitu, aby vyvinula nová léčiva ke zlepšení v současnosti dostupné léčby. Tato diplomová práce představuje návrh, syntézu a biologické hodnocení dvou sérií sloučenin včetně cyklizovaných (pyrazin-oxazinon) a karboxamidových derivátů jako potenciálně aktivních antimykobakteriálních látek sdílejících společný strukturní fragment pyrazinového jádra, které by mohly potenciálně cílit na mykobakteriální aspartát dekarboxylázu (PanD) a prolyl-tRNA syntetázu (mtProRS). Syntézy finálních sloučenin bylo dosaženo prostřednictvím jednotlivých reakčních kroků zahrnujících acylaci methyl-3-aminopyrazin-2-karboxylátu pro přípravu běžného meziprojektu, který byl následně použit pro syntézu finálních sloučenin. Všechny konečné sloučeniny byly analyzovány ^1H a ^{13}C -NMR spektroskopii, IR spektroskopii a stanovením teploty tání. Ze 14 finálních sloučenin bylo nakonec sedm testováno na aktivitu *in vitro* proti pěti mykobakteriálním kmenům. Celkově pět ze sedmi testovaných sloučenin vykazovalo mírnou až střední antimykobakteriální aktivitu proti některým mykobakteriálním kmenům. Kromě toho bylo provedeno *in silico* molekulové dokování malé knihovny virtuálně připravených ligandů za účelem identifikace nových potenciálních kandidátů pro cílení na mtProRS. Celkový výsledek této experimentální studie povzbuzuje/podporuje další zkoumání nově identifikovaných potenciálních kandidátů na vývoj nových antimykobakteriálních léčiv se zlepšenou selektivitou vůči mykobakteriím a nižší toxicitou pro člověka.