

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Řešitel: Mgr. Lenka Slavětinská

Školitel: Prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Název rigorózní práce: Deriváty pyrazinu jako potencionální antituberkulotika

Cílem této práce byla příprava derivátů pyrazin-2-karboxylové kyseliny, konkrétně substituovaných anilidů 5-chlorpyrazin-2-karboxylové kyseliny s potencionálním antimykobakteriálním účinkem. V teoretické části práce je uveden stručný souhrn základních údajů týkajících se tuberkulózy (TBC) jako infekčního onemocnění. Zejména problematika zabývající se etiologií a patogenezí TBC, epidemiologií, jak běžné tak rezistentní formy TBC a rozsáhlou problematikou týkající se koinfekce TBC a HIV. Dále je zde popsána základní terapie TBC – antituberkulotika první a druhé linie a nadále i léčiva nacházející se v různých fázích klinických studií. Zvláštní pozornost je věnována pyrazinamidu (PZA), jehož analoga jsou hlavním tématem této práce. V této části jsou uvedeny zejména jednoduché možnosti chemických obměn pyrazinového jádra (prováděných již od 50. let minulého století a pokračujících dodnes) a informace ohledně možných specifických mechanismech účinku pyrazinamidu.

V praktické části této práce je prezentována příprava 12 nových, v literatuře dosud neuvedených látek, konkrétně anilidů 5-chlorpyrazin-2-karboxylové kyseliny. Připravené látky jsou zde charakterizovány teplotou tání, IR, ^1H a ^{13}C NMR spektry a elementární analýzou. Všechny připravené látky byly podrobeny *in vitro* testování na antimykobakteriální aktivitu proti *M. tuberculosis* H37Rv, *M. kansasii* a dvěma různými kmenům *M. avium*. Většina připravených sloučenin vykazovala aktivitu vůči *M. tuberculosis* v rozmezí MIC = 0,78-6,25 $\mu\text{g/ml}$. Nejvýraznější, téměř 20x vyšší aktivita vůči *M. tuberculosis*, v porovnání s pyrazinamidem, po přepočtu na molární koncentraci ($\mu\text{mol/l}$), byla zaznamenána u 5-chlor-*N*-4-hydroxyfenyl-pyrazin-2-karboxamidu. Doplnkově byly látky podrobeny testování na antifungální a antibakteriální aktivitu, u kterých nebyly zaznamenány žádné výraznější výsledky vůči testovaným kmenům.