

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Pracoviště: Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Diplomant: **Martina Čečetková**

Vedoucí práce: **PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.**

Název diplomové práce: **Deriváty pyrazinamidu jako potenciální antimikrobní látky**

Dokonce i ve 21. století představuje tuberkulóza stále vážné globální ohrožení. Patří mezi jednu z deseti nejčastějších příčin úmrtí. Nejvíce zatěžuje rozvojové země, ale celosvětově je touto nemocí nakažena až 1/3 obyvatelstva. Díky neefektivní terapii tuberkulózy v rozvojových zemích narůstá prevalence tuberkulózy, která již nereaguje na zavedenou léčbu. Je potřeba vyvíjet nová léčiva, která budou účinná proti multirezistentní tuberkulóze a tak zabrání dalšímu šíření nemoci.

Předlohou pro sérii sloučenin připravených v rámci této diplomové práce je 6-chlor-*N*-(4-(4-fluorfenyl)thiazol-2-yl)pyrazin-2-karboxamid, jehož struktura vychází z antituberkulotika 1. linie pyrazinamidu a fragmentu 4-arylthiazol-2-aminu, u kterého byla dříve popsána antimykobakteriální aktivita. Předlohová sloučenina vykazuje vysokou účinnost proti *M. tuberculosis* popsanou MIC = 0,78 µg/mL a nízkou cytotoxicitu. Cílem této práce bylo zjistit vliv substituce chloru v poloze 6 pyrazinového kruhu za alkylaminový zbytek. Jako potenciální cíl těchto sloučenin byl navržen mykobakteriální enzym β-ketoacyl-ACP-synthasa III na základě strukturní podobnosti se známými inhibitory tohoto enzymu a taktéž dle výsledků molekulového dokingu.

Experimentální část této práce je zaměřena na doking daných molekul do příslušného enzymu (pdb: 1U6S) a na následnou syntézu těchto sloučenin. Sloučeniny byly připraveny jedнокrokovou nukleofilní substitucí. Jednotlivé sloučeniny této série byly popsány teplotou tání, ¹H, ¹³C NMR a IČ spektry. Dále byly testovány na antituberkulotickou aktivitu. Obecně obměna předlohové sloučeniny vedla k vymizení antituberkulotické aktivity připravených sloučenin, i přes velice slibné výsledky molekulárního dokingu.