

Abstrakt

SLOUČENINY KOMBINUJÍCÍ FRAGMENT PYRAZINAMIDU
A *P*-AMINOSALICYLOVÉ KYSELINY JAKO POTENCIÁLNÍ
ANTITUBERKULOTIKA II

ŽÁK ONDŘEJ

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Karlova univerzita, Česká republika

Byla připravena série nových sloučenin kombinujících pyrazinamid a kyselinu *p*-aminobenzoovou a testována *in vitro* na antimykobakteriální účinnost proti *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*, *M. aurum* a *M. smegmatis*. Dříve připravená kyselina 4-(5-chlorpyrazin-2-karboxamido)-2-hydroxybenzoová ($R^1 = OH$) vykazovala antimykobakteriální aktivitu proti *M. tbc* a *in vitro* nízkou cytotoxicitu na HepG2 buňkách.

Para-aminosalicylová kyselina (PAS) má významné antituberkulotické vlastnosti založené na její podobnosti s kyselinou *p*-aminobenzoovou, čímž interferuje s metabolismusem folátů v mykobakteriích. Abychom posoudili důležitost úlohy fragmentu PAS, navrhli jsme a připravili deriváty se substitucí na fenylovém kruhu (R^1). Další modifikací struktury byla náhrada 5-Cl na pyrazinovém jádru za (alkyl)aminosubstituent (JZ-OZ), který byl úspěšnou modifikací v předchozích sériích. Konečné sloučeniny byly jednoznačně popsány pomocí bodu tání, elementární analýzou, IR spektroskopii a 1H , ^{13}C NMR spektry.

Obměnou fragmentu PAS, kdy jsme odebrali nebo nahradili skupinu OH v poloze 2 benzenového kruhu, se snížila antimykobakteriální aktivita. Maskováním funkčních skupin -COOH a -OH (připravili jsme vnitřní ester), se antimykobakteriální aktivita nezměnila. Čím delší je alkylaminový řetězec na jádře pyrazinu, tím vyšší je lipofilita sloučeniny, což by mohlo ovlivnit průnik buněčnou stěnou.

Nová sloučenina 2-hydroxy-4-(5-(propylamino)pyrazin-2-karboxamido)benzoová (JZ-OZ-2) prokázala nejvyšší antimykobakteriální (mikromolární) účinnost proti *M. tuberculosis* (MIC = 0,78 $\mu g \cdot ml^{-1}$).

Důležitost fragmentu PAS a výhoda delšího alkylaminového řetězce byly potvrzeny. Vztahy mezi strukturou a aktivitou byly diskutovány.