

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chémie a farmaceutické analýzy

Riešiteľ: Jana Žecová

Vedúci diplomovej práce: PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Zlúčeniny kombinujúce fragment pyrazínamidu a 4-aminobenzoovej kyseliny ako potencionálne antituberkulotiká

Tuberkulóza je závažné infekčné ochorenie, ktoré po storočia sužuje ľudskú svetovú populáciu. Jej stále zastúpenie v rebríčku najsmrteľnejších ochorení, rovnako tak ako výskyt foriem rezistentných na terapiu, naďalej vyžaduje seriózný prístup k tejto problematike a nájdení nových terapeutických možností. V škále liečiv súčasnej terapie TBC sa vyskytujú dve látky, PZA a PAS. Pyrazínamid je liečivo 1. línie, jeho derivátmi sa roky zaoberá výskum na Katedre farmaceutickej chémie a farmaceutickej analýzy. Štruktúrne podobná 4-aminobenzoovej kyseline, PAS je antituberkulotikom 2. línie, ktoré sa po rokoch znovu stáva aktuálnym v liečbe rezistentných foriem *M. tbc*. Táto diplomová práca sa zaoberá možnosťami využitia zlúčenín zložených z fragmentu PZA a 4-aminobenzoovej kyseliny ako potencionálnych antituberkulotík. Práca naďalej zhodnocuje vplyv fragmentu PAS v derivátoch pripravovaných s antimykobakteriálnym účelom.

Teoretická časť práce popisuje súčasný svetový stav tuberkulózy, jej charakteristiky a liečivá používané v antituberkulotickej terapii. Väčšia pozornosť je venovaná PZA a PAS, ktoré sú kľúčové zlúčeniny praktickej časti. Ďalej prezentuje výsledky rešeršnej práce ohľadne skôr pripravených derivátov pyrazínamidu a ich vzťahu štruktúra-účinnosť.

Praktická časť práce nadväzuje na skoršie poznatky ohľadne účinku 4-(5-chlórpyrazín-2-karboxamido)-2-hydroxybenzoovej kyseliny, ktorá bola vyhodnotená ako potencionálne netoxické liečivo účinné voči *M. tbc* H37Rv (MIC 3,13

$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$). V rámci vyjasnenia vzťahu štruktúra-účinok tejto zlúčeniny a prospešnosti štruktúrnych obmien na antimykobakteriálnu aktivitu, bola pripravená séria 13 derivátov. Deriváty boli testované voči *M. tuberculosis* H37Rv, *M. avium*, *M. kansasii*, *M. smegmatis* a *M. aurum*.

Bola hodnotená tiež ich antifungálna a antibakteriálna aktivita, avšak ani jedna zlúčenina neprejavovala aktivitu voči skúšaným kmeňom. Deriváty aktívne proti *M. tuberculosis* H37Rv vykazovali hodnoty MIC v rozmedzí $6,25\text{--}50 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ za použitia INH ako štandardu ($0,2 \mu\text{M}\cdot\text{ml}^{-1}$). Bola zaznamenaná aj aktivita voči *M. smegmatis*.

V poslednom rade bola tiež testovaná *in vitro* cytotoxicita perspektívnych derivátov. Deriváty vykazovali hodnoty SI v rozmedzí 0,36 až 14,22.