

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra organické a bioorganické chemie

Kandidát: Mgr. Rudolf Vosátka

Školitel: prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.

Odborný konzultant: PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Název disertační práce: Design a syntéza nových potenciálně antibakteriálně účinných sloučenin

Tuberkulóza (TB) spolu s jejími rezistentními formami patří celosvětově mezi jedno z nejčastějších příčin úmrtí. Je proto předmětem zájmu mnoha vědeckých skupin, stejně tak jako nezanedbatelné globální riziko vzrůstající rezistence bakterií a hub, se kterým se taktéž musí počítat a snažit se mu předcházet. Tato disertace se ve svých úvodních částech snaží shrnout současné poznatky o TB z hlediska epidemiologie, patogeneze, původci *Mycobacterium tuberculosis* a současné léčby i s jejím úskalím v podobě rezistence. Současně uvádí čtyři výchozí struktury, které pak tvoří základní stavební kameny pro část experimentální. Jedná se o triklosan, přímý inhibitor mykobakteriální enoyl-ACP reduktázy, antimikrobiálně vysoce účinné salicylanilidy, isoniazid jako jedno z nejvýznamnějších antituberkulotik a *p*-aminosalicylovou kyselinu, která je součástí druhé linie užívaných antituberkulotik.

Experimentální část se zabývá obměnami těchto struktur vedoucích k biologické odezvě, resp. antimykobakteriální, antibakteriální, antifungální a cytotoxické aktivitě. Získané výsledky jsou diskutovány ve vztahu struktury derivátu k jeho účinku. Za tímto účelem byla připravena knihovna čítající 98 dosud nepublikovaných a 93 publikovaných derivátů (viz čtyři přiložené publikace). Některá z těchto připravených analog dosáhla velmi vysokých inhibičních hodnot srovnatelných se standardy jako isoniazid, bacitracin či flukonazol. Biologickým testováním bylo navíc pokryto celé spektrum vybraných mikroorganismů a v neposlední řadě bylo v některých případech dosaženo i velmi nízkých hodnot toxicit, které jsou jedním z důležitých faktorů pro použitelnost daného léčiva v terapii.