

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Řešitel: Lucie Kučerová

Školitel: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Martin Juhás

Název diplomové práce: Návrh, syntéza a hodnocení derivátů pyrazinamidu jako potenciálních antimikrobních sloučenin II

Tuberkulóza je infekční onemocnění způsobené *Mycobacterium tuberculosis* komplex a v současné době patří k nejčastější příčině úmrtí na infekční chorobu. Léčba tuberkulózy je dlouhodobá, kombinovaná a kontrolovaná, aby se zabránilo vzniku rezistence. Právě rezistence je u tuberkulózy velmi závažná, a proto se léčba provádí vždy s více antituberkulotiky zároveň. Hledání nových léčiv a vylepšování těch stávajících je tak stálou součástí výzkumu.

V teoretické části jsem se snažila shrnout informace o tuberkulóze, jejím původci, diagnostice, možné prevenci a strategii léčby. Popsala jsem nejčastěji používaná antituberkulotika, především pak antituberkulotikum 1. linie – pyrazinamid, ze kterého dále vycházejí deriváty syntetizované v mojí práci.

V experimentální části jsem popsala postupy a reakce při syntéze nových látek, které vznikly spojením pyrazinamidu s různými aminokyselinami. V této práci se zabývám 23 připravenými deriváty. U těchto látek bylo provedeno měření teploty tání, ^1H , ^{13}C NMR, IČ a MS spektrometrie. Všechny látky byly testovány na antimykobakteriální, antibakteriální a antifungální aktivitu. Žádná z těchto látek nevykazovala významnou antifungální a antibakteriální aktivitu. Antimykobakteriální aktivitu (*M. tuberculosis* H37Ra) vykazovalo šest látek – PC-L-Ala-Et (MIC = 3,91 $\mu\text{g/ml}$), PC-L-Glu-diEt (MIC = 31,25 $\mu\text{g/ml}$), PC-L-Met-Me (MIC <3,91 $\mu\text{g/ml}$), PC-D/L-Pgl-Me (MIC <1,95 $\mu\text{g/ml}$), PC-L-OBn-Ser-Me (MIC = 7,81 $\mu\text{g/ml}$) a PC-L-Tyr-Et (MIC = 7,81 $\mu\text{g/ml}$). Většina látek

prokazovala vyšší antimykobakteriální aktivitu v mírně kyselém prostředí – pH 6. Aktivita byla vázaná na sloučeniny s vyšší lipofilitou a převážně na sloučeniny s aminokyselinovým fragmentem v konfiguraci L. U aktivních látek byly zjišťovány i cytotoxické účinky, nejlepší cytotoxický profil vykazovaly látky PC-L-Ala-Et, PC-D/L-Pgl-Me a PC-L-OBn-Ser-Me.