

## Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Řešitel: Petr Šlechta

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Konzultant: MSc. Ghada Basem Bouz, Ph.D.

Název diplomové práce: Deriváty kombinující fragment pyrazinamidu a 4-aminosalicylové kyseliny jako antimykobakteriální sloučeniny

Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) je tuberkulóza (TB) celosvětově hlavní příčinou úmrtí na infekční onemocnění způsobené jedním infekčním agens a počet případů s lékově rezistentní TB se neustále zvyšuje. Tyto faktory vytvářejí urgentní potřebu vývoje nových, účinnějších antituberkulotik. Z těchto důvodů v této práci prezentujeme design, syntézu a antimikrobiální zhodnocení série hybridních sloučenin, kombinujících různé deriváty pyrazinamidu a *p*-aminosalicylové kyseliny, jako potencionálních antituberkulotických léčiv. Sloučeniny byly připraveny reakcí různých derivátů pyrazin-2-karboxylové kyseliny, po její aktivaci 1,1'-karbonyldiimidazolem s *p*-aminosalicylovou kyselinou v prostředí dimethylsulfoxidu jako rozpouštědla. Získané sloučeniny byly testovány *in vitro* pro zjištění jejich antimykobakteriální aktivity proti *M. tuberculosis* H37Rv, *M. tuberculosis* H37Ra a čtyřem dalším mykobakteriálním kmenům. Připravené sloučeniny byly dále *in vitro* testovány pro zjištění antibakteriální, antifungální a cytotoxické (HepG2) aktivity. Většina sloučenin prokázala antimykobakteriální aktivitu v rozsahu minimální inhibiční koncentrace (MIC) od 3,13—12,5  $\mu\text{g/ml}$  proti *M. tuberculosis* H37Rv. Nejaktivnější sloučenina byla 4-(6-chlorpyrazin-2-karboxamido)-2-hydroxybenzoová kyselina s MIC proti *M. tuberculosis* H37Rv = 3,13  $\mu\text{g/mL}$  (10,7  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ). Žádná z připravených sloučenin nevykazovala antibakteriální, antifungální nebo cytotoxickou aktivitu.

