

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy
Kandidát: Mgr. Lucia Semelková
Školitel: prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
Konzultant: PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.
Název dizertační práce: Příprava derivátů pyrazinu jako potenciálních antituberkulotik (studium vztahů mezi chemickou strukturou a biologickou aktivitou)

Disertační práce se zabývá hledáním nových derivátů pyrazinamidu s potenciální antituberkulotickou aktivitou. Teoretická část práce shrnuje problematiku tuberkulózy a její epidemiologickou situaci spolu s faktory (rezistence a HIV koinfekce), které komplikují terapii tuberkulózy. Dále je uveden stručný přehled používaných antituberkulotik, které se používají v současných terapeutických režimech. Samostatná kapitola je věnována antituberkulotiku první linie – pyrazinamidu, který je ústřední sloučeninou celé práce, a jeho možným mechanismům účinků.

V praktické části je popisována příprava a vyhodnocení biologické aktivity 112 derivátů pyrazinamidu, které jsou modifikovány v amidové části molekuly a v poloze 3 pyrazinového jádra. První dvě série byly odvozeny od *N*-substituovaných 3-chlorpyrazin-2-karboxamidů, třetí série zahrnuje 3-(fenyلكarbamoyl)pyrazin-2-karboxylové kyseliny a odvozené estery a čtvrtá série sestává z *N*-substituovaných 3-aminopyrazin-2-karboxamidů. Připravené sloučeniny byly *in vitro* testovány na antimykobakteriální aktivitu vůči čtyřem mykobakteriálním kmenům, jmenovitě *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, *M. kansasii*, *M. avium* a rychle rostoucímu *M. smegmatis*. Jedna látka, 3-((4-nitrofenyl)karbamoyl)pyrazin-2-karboxylová kyselina (série 3), vykazala vysokou antimykobakteriální aktivitu vůči *M. tuberculosis* (MIC = 1,25 µg/ml; 5 µM). Obvyklá aktivita se pohybovala v rozmezí od 12,5 do 25 µg/ml. V neposlední řadě byly diskutovány vztahy mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou.

Všechny látky byly doplňkově otestovány na antibakteriální a antifungální aktivitu. Několik látek, zvláště ze sérií *N*-benzyl-3-(benzylamino)pyrazin-2-karboxamidů a 3-amino-*N*-fenylypyrazin-2-karboxamidů, prokázalo vysokou antibakteriální aktivitu vůči stafylokokovým kmenům včetně methicilin rezistentního *Staphylococcus aureus* (MIC = 1,95–15,62 µM). 3-Amino-*N*-(4-ethylfenyl) pyrazin-2-karboxamid prokázal vysokou antifungální aktivitu (MIC =

7,81 μM) vůči *Candida albicans*. Část látek byla také testována na antivirovou a herbicidní aktivitu, ovšem s žádným pozorovaným efektem.

Vybrané látky byly podrobeny *in silico* dockingovým studiím se záměrem navrhnout možný enzymatický cíl působení těchto derivátů. K tomuto studiu byla využita enoyl-ACP reductasa, která je zapojená do biosyntézy mykolových kyselin, a dekaprenylfosforyl- β -D-ribose oxidasa, která je esenciálním enzymem v biosyntéze arabinogalaktanu.