

## ABSTRAKT

**Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra organické a bioorganické chemie**

**Autor práce:** Enikő Šikorová

**Vedúci diplomovej práce:** doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

**Konzultant:** Mgr. Václav Pflégr

**Názov diplomovej práce:** Syntéza a hodnotenie antimykobakteriálne aktívnych derivátů 1,3,4-oxadiazolu

Tuberkulóza (TBC) je závažné infekčné ochorenie spôsobené obligátne patogénnymi kmeňmi *Mycobacterium tuberculosis complex* (*Mtb.*) a dodnes patrí medzi desať najčastejších príčin úmrtí na celom svete. Jednou z hlavných komplikácií liečby TBC je stále narastajúca rezistencia mykobakteriálnych kmeňov voči používaným liečivám. Preto je vývoj nových antimykobakteriálnych zlúčenín kľúčový pre prekonanie tohto problému.

Výskum a vývoj nových potenciálnych antimykobakteriálnych látok sa často zaoberá modifikáciami klinicky používaných liečiv – veľakrát sa jedná o liečivo prvej línie, izoniazid (INH). Aj východiskom tejto práce je práve štruktúra už spomínaného INH.

Najprv bola pripravená a hodnotená séria 2-alkyl-5-(pyridín-4-yl)-1,3,4-oxadiazolov a *N'*-acylizonikotinohydrazidov ako ich syntetických prekurzorov s veľmi sľubnou aktivitou (vyjadrená ako minimálna inhibičná koncentrácia – MIC) proti niekoľkým mykobakteriálnym kmeňom (MIC *Mtb.* H<sub>37</sub>Rv 1–8 μM). Najaktívnejšie zlúčeniny boli ďalej testované proti vybraným multiliekovo a extenzívne liekovo rezistentným (MDR a XDR) kmeňom *Mtb.* (MIC 4–8 μM). Nebola zaznamenaná žiadna skrížená rezistencia s klinicky používanými antituberkulotikami. Zlúčeniny pochádzajúce z týchto sérií ďalej nevykazovali žiadnu významnú *in vitro* toxicitu voči bunkám línie HepG2 v použitom koncentračnom rozsahu.

Na základe predchádzajúcich výsledkov bola pripravená a hodnotená ďalšia séria modifikovaných 2-alkyl-5-heteroaryl-1,3,4-oxadiazolov a ich prekurzorov. Predmetom modifikácie bolo heterocyklické jadro (zámena izonikotinohydrazidu za izomérený nikotinohydrazid či pikolinohydrazid) alebo alkylový reťazec (jeho rôzne vetvenie, zavedenie dvojnej väzby). Tieto zlúčeniny vykazovali v niektorých prípadoch veľmi

sľubné aktivity, ktoré boli lepšie než u pôvodnej série zlúčenín (MIC pre *Mtb.* H<sub>37</sub>Rv 0,5–4 µM; MIC pre *M. kansasii* 6509/96 1–8 µM).

Asymetrické 1,2-diacylhydrazíny, ako prekurzory k vyššie uvedeným derivátom, boli pripravené dvomi metódami. Prvá metóda spočívala v reakcii INH s vhodným acylchloridom (komerčne dostupným alebo pripraveným na pracovisku) v prítomnosti uhličitanu draselného ako bázy s použitím bezvodého tetrahydrofuránu ako rozpúšťadla. Druhá metóda bola založená na karbodiimidovom C-N couplingu za použitia *N*-(3-dimetylamino-propyl)-*N'*-etyl-karbodiimid hydrochloridu a 1-hydroxybenzotriazol hydrátu ako katalyzátoru. Všetky pripravené 2-alkyl-5-heteroaryl-1,3,4-oxadiazoly sa získali priamo dehydratívnou cyklizáciou prekurzorových 1,2-diacylhydrazínov. Tá prebiehala reakciou s *p*-toluénsulfonylchloridom a trietylamínom v dichlórmétáne ako rozpúšťadle.

#### **Kľúčové slová**

*N'*-acylheteroarylhydrazidy; 2-alkyl-5-heteroaryl-1,3,4-oxadiazoly; antimykobakteriálna rezistencia; cytotoxicita; *in vitro* antimykobakteriálna aktivita; izoniazid; 1,3,4-oxadiazol; tuberkulóza