

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

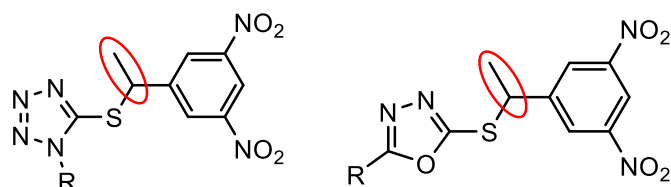
Autor: Zdeněk Mašek

Školitel: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium vztahu mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou v sérii dinitrofenyl-substituovaných heterocyklů

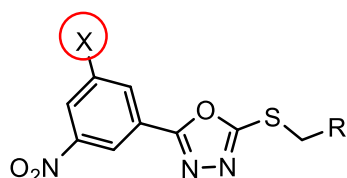
Tuberkulóza je infekční onemocnění se stále vyšší roční incidencí. Odolnost patogenu, jmenovitě mykobakterie *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, k léčbě se stále zvyšuje, a to i proti kombinované terapii. V roce 2020 byla tuberkulóza druhou nejčastější příčinou úmrtí na infekční onemocnění (první bylo onemocnění COVID-19) a vyžádala si přibližně 1,5 milionu obětí. Do budoucna se odhaduje, že kvůli oslabení populace COVIDem-19 tato čísla ještě porostou.

Cílem práce bylo vyvinout deriváty odvozené od dříve studovaných 1*H*-tetrazolů a 1,3,4-oxadiazolů se stericky stíněným atomem síry pomocí methylové substituce (*Obr. I*). Tím by byla síra chráněna před metabolickou oxidací, díky čemuž by se mohla zvýšit aktivita těchto látek proti rezistentním mykobakteriálním kmenům a stejným mechanismem by také mělo dojít k prodloužení jejich biologického poločasu. Byly připraveny dvě série cílových sloučenin, tetrazolová řada a oxadiazolová řada, obě zahrnovaly čtyři sloučeniny, u kterých byla stanovena a porovnána antimykobakteriální aktivita s jejich předlohovými látkami.



*Obr. I – Deriváty 1*H*-tetrazolů (vlevo) a 1,3,4-oxadiazolů (vpravo) s vyznačeným sterickým stíněním*

Jako další byly v rámci třetí série syntetizovány analogy antimykobakteriálně účinných 3,5-dinitrofenyl oxadiazolů, u kterých byla provedena změna jedné nitroskupiny za skupinu halogenovou (*Obr. II*). V blízké budoucnosti bude sledován efekt této substituce na účinek, biologický poločas a další vybrané vlastnosti.



Obr. II – Analogy 3,5-dinitrofenyloxadiazolů s vyznačenou záměnou nitroskupiny za halogenovou skupinu