

## ABSTRAKT

### Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra organické chemie a bioorganické chemie

Doktorský studijní program Bioorganická chemie

**Kandidát:** Mgr. Václav Pflégr

Školitel: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

**Název disertační práce:** Syntéza a hodnocení potenciálních antimikrobních léčiv

Předložená disertační práce referuje některé výsledky dosažené v rámci doktorandského projektu zabývajícího se syntézou a hodnocením potenciálních antimikrobních léčiv. Hlavním cílem bylo získání nových derivátů isoniazidu a jeho analog působících proti *Mycobacterium tuberculosis* a atypickým mykobakteriím, a to optimálně včetně rezistentních kmenů. Dílčím cílem byla příprava peptidových nosičů pro antituberkulotika, což je kromě vývoje nových molekul další perspektivní směr vývoje nových terapeutických strategií vůči tuberkulóze.

Disertační práce v teoretické části přehledně zpracovává problematiku tuberkulózy. Je zde rozebrána etiologie onemocnění, morfologie buněčné stěny mykobakterií a vybrané epidemiologické ukazatele. Podrobně je popsána léčba a charakteristika klinicky používaných léčiv, na tuto kapitolu navazuje stručný rešeršní přehled slibných klinicky hodnocených potenciálních antituberkulotik, zejména nových inhibitorů InhA a DprE1, které cílí na syntézu buněčné stěny.

Experimentální část komentuje výstupy výzkumu nových antituberkulotik. Syntéza sloučenin vycházela z isoniazidu, který byl přes pyruvátový linker konjugován s různými aminy, alkoholy (resp. fenoly a jejich sirnými analogy) za vzniku odpovídajících amidů nebo (thio)esterů. Cílové produkty byly získány zpravidla C-N karbodiimidovým couplingem za katalýzy 1-hydroxybenzotriazolem nebo 4-(dimethylamino)pyridinem.

Naše, v naprosté většině originální, syntetizované sloučeniny vykazaly v několika případech vysoký antimykobakteriální potenciál. Pravděpodobně se jedná o inhibitory InhA, u některých sloučenin byla tato inhibice potvrzena experimentálně, někdy s velmi nízkými

hodnotami minimální inhibiční koncentrace (MIC) vůči *Mtb.* (již od  $\leq 0,03 \mu\text{M}$ ), ačkoliv u některých sloučenin (zejm. esterů) je možné diskutovat také doplňkový mechanismus účinku. Některé sloučeniny jeví rovněž výbornou aktivitu vůči kmenům netuberkulózních mykobakterií (MIC, vůči *M. kansasii* již od  $\leq 0,25 \mu\text{M}$ ). V práci jsou podrobně diskutována všechna základní experimentální data tří vybraných publikací týkající se designu, přípravy a hodnocení biologické aktivity předmětných derivátů, které byly designovány mj. jakožto možná proléčiva (s potencionovanou účinností, lepší absorpcí a průchodem přes biologické bariéry či redukovanou toxicitou).

Práce se dále věnuje přípravě a hodnocení peptidových nosičů na bázi tuftsinu pro antituberkulotika, které byly designovány zejména s cílem zvýšit intracelulární aktivitu a snížit toxicitu malých molekul.

V rámci práce se podařilo celkově identifikovat řadu nadějných sloučenin.

**Klíčová slova:** Amidy, antituberkulotika, estery, InhA, isoniazid, tuberkulóza, tuftsin