

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Doktorský studijní program Bioorganická chemie

Kandidát: Ing. Vladimír Finger

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

Název disertační práce: Syntéza derivátů purinu s potenciální antimykobakteriální aktivitou

Předkládaná disertační práce v teoretické části stručně shrnuje základní údaje o tuberkulóze (TB), tedy infekčním onemocnění, které je způsobeno bakterií *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb.*). Jsou zde uvedena epidemiologická data vydávaná v každoročním reportu Světové zdravotnické organizace (WHO) a struktury léčiv využívaných v současné terapii TB. V teoretické části je dále stručně přiblížena léčba TB a jsou zde zmíněny čtyři sloučeniny, které jsou v současné době ve druhé fázi klinického testování. Mechanismem účinku těchto látek je inhibice enzymu dekaprenylfosforyl- β -D-ribóza-2'-epimerázy, konkrétně podjednotky DprE1. Tento enzym hraje významnou roli v syntéze mykobakteriální stěny. Další část disertační práce shrnuje výsledky výzkumu týkající se potenciálních purinových a pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinových antituberkulotik odvozených od purin-6-onu **10**. Derivát **10** byl identifikován jako sloučenina se střední anti-TB účinností ($MIC_{99}(Mtb) = 4 \mu M$) v rámci screeningu prováděného farmaceutickou firmou Eli Lilly jako součást programu Eli Lilly Open Innovation. U připravené purinové a pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinové série byl definovaný vztah mezi strukturou a účinkem (SAR) s ohledem na antimykobakteriální aktivitu proti *Mtb*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium avium*, multilékově rezistentním kmenům *Mtb* (MDR-TB) a extenzivně rezistentním kmenům *Mtb* (XDR-TB). U vybraných sloučenin byla stanovena rovněž antibakteriální aktivita (proti G⁺ a G⁻ bakteriím), mikrosomální stabilita, stabilita v plasmě, cytotoxicita a rozpustnost sloučenin ve vodě. V purinové sérii byly identifikovány tři nejúčinnější deriváty s označením **53**, **61** a **72** se shodnou anti-TB aktivitou ($MIC_{99} = 1 \mu M$). U purinové série byl stanoven mechanismus antimykobakteriálního účinku (MÚ), kterým je inhibice enzymu DprE1. MÚ byl stanoven s využitím genové sekvenace kmenů *Mtb*

rezistentních ke sloučenině **10** a potvrzen pomocí sledování osudu radioaktivně značeného substrátu ($[C^{14}]$ acetát) v mykobakteriích za a bez přítomnosti látky **10**.

V pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinové sérii jsme identifikovali dva vysoce účinné deriváty **151** a **152** se shodnou anti-TB aktivitou nejen proti lékově citlivému kmenu *Mtb* ($MIC_{99}(Mtb) = 0,06 \mu M$), ale i proti MDR/XDR-TB kmenům ($MIC_{99} = 0,06 \mu M$). Tyto deriváty navíc vykazaly významnou aktivitu i proti G⁺ bakteriím. Dále u nich byla stanovena cytotoxicita, solubilita, mikrosomální stabilita a v současné době je studován jejich MÚ. Výše zmíněné výsledky vedly k designu nového pyrimidinového typu potenciálních antituberkulotik, který je v současné době na našem pracovišti intenzivně studován.