

# Czech Abstract

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

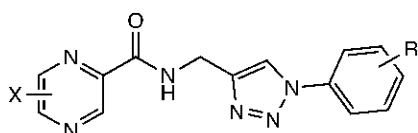
Kandidát: Parinaz Tabarestani

Vedoucí: doc. PharmDr. Jan Zítka, Ph.D.

Konsultant: PharmDr. Priam-Amedeo Hougbedji

Název diplomové práce: Návrh, syntéza a biologické hodnocení pyrazinamidových derivátů obsahujících 1,2,3-triazolový linker

Rezistence vůči antimikrobiálním látkám je vážným problémem, a proto je důležité vyvíjet nové antibiotika. Tato práce se zaměřuje na návrh a syntézu derivátů pyrazinamidu s 1*H*-1,2,3-triazolovým spojovacím článkem a jejich hodnocení z hlediska antimikrobiální aktivity. Inspirováni předchozími pracemi jsme syntetizovali sérii 20 sloučenin, kde je pyrazinamid spojen s fenylovým postranním řetězcem prostřednictvím triazolového heterocyklu. Sloučeniny se liší substitucí na pyrazinovém kruhu (H, 3-Cl, 5-Cl nebo 6-Cl) a na fenylovém postranním řetězci (2-Cl, 2-OH, 4-Et, 4-OMe, 4-OH). Syntéza probíhala vícestupňovým postupem, přičemž hlavní syntéza triazolu zahrnovala kombinaci azidů a alkynů v reakci inspirované klikací chemií s výtěžností v rozmezí 23 až 80 %. Všechny uvedené sloučeniny byly charakterizovány pomocí <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, elementární analýzy a teploty tání. Biologické hodnocení odhalilo slibnou inhibiční aktivitu proti Mtb H37Ra u tří sloučenin: 5-chlor-*N*-((1-(4-hydroxyfenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-2-karboxamid (**19**) MIC = 15,625 µg/ml, 5-chlor-*N*-((1-(2-hydroxyfenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-2-karboxamid (**7**) MIC = 3,97 µg/ml a 5-chlor-*N*-((1-(2-chlorfenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrazin-2-karboxamid (**3**) MIC = 1,98 µg/ml. Většina sloučenin vykazovala dobrou inhibiční aktivitu proti *M. kansasii* s typickými hodnotami MIC v rozmezí od 62,5 do 1,98 µg/ml. Stanovený vztah mezi strukturou a aktivitou naznačuje zvýšení antimikrobiální aktivity v případě 5-Cl substituce na pyrazinovém kruhu, kombinované se substitucí v pozici 2 nebo 4 elektronegativním substituentem. Antibakteriální a antimykotické testování neprokázalo žádnou významnou aktivitu.



R= 2-Cl, 2-OH, 4-Et, 4-OMe, 4-OH

x= H, 3-Cl, 5-Cl, 6-Cl



