

# Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická Fakulta v Hradec Králové

<b>Katedra</b>	Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy
<b>Doktorský studijní program</b>	Farmaceutická chemie
<b>Kandidát</b>	Mgr. Vinod Sukanth Kumar Pallabothula
<b>Školitel</b>	Doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.
<b>Název doktorské disertační práce</b>	Syntéza, vývoj a biologické hodnocení nových antimikrobiálních sloučenin

Tuberkulóza (TB), způsobená patogenem *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), zůstává významnou globální zdravotní zátěží. Bez ohledu na dostupnost moderních antibiotik se incidence a úmrtnost na TB nadále zvyšuje v důsledku lékové rezistence, což zdůrazňuje potřebu inovativních strategií pro boj s tímto přetrvávajícím onemocněním.

Úvodní část této doktorské disertační práce stručně popisuje TB a aktuální výzvy v léčebném režimu a potřebu nových antibiotik pro boj s lékovou rezistencí. Mykobakteriální prolyl-tRNA syntetáza (mtProRS) je nezbytný enzym pro syntézu proteinů a byl naším hlavním buněčným cílem v boji proti TB, pokud možno bez ovlivnění lidského homologu hsProRS. Aspartát dekarboxyláza (PanD) byla doplňkovým cílem pro vybrané finální sloučeniny na základě jejich strukturní podobnosti s dříve popsány inhibitory.

Návrh antimykobakteriálních sloučenin a potenciálních inhibitorů mtProRS v tomto výzkumu byl založen na potvrzených inhibitech lidské ProRS (hsProRS) obsahujících pyrazinové jádro. Finální sloučeniny vykazovaly zřejmé vztahy mezi strukturou a aktivitou (SAR) s hodnotami MIC v rozmezí 1,95–31,25  $\mu\text{g/ml}$  proti Mtb s konzistentními aktivitami proti multilékově-rezistentním kmenům Mtb s nízkou toxicitou na buňkách HepG2. V rámci hlavního syntetického rámce bylo syntetizováno několik cyklických derivátů obsahujících pyrazin; a tyto byly rovněž testovány na antimykobakteriální aktivitu. Tyto sloučeniny jsou náchylné k metabolizaci na jejich příslušné pyrazinové kyseliny a otevírají tak možnost jejich využití jako proléčiv inhibitorů PanD. Tato disertační práce také obsahuje komentáře k mé práci provedené v doplňkových publikacích (spoluautor), tematicky rovněž zaměřených na antimikrobiální výzkum.