

9 Souhrn v českém jazyce

Autor této práce se v rámci svého doktorského studia podílel na dlouhodobě řešeném tématu při FaF UK v Hradci Králové, který se zabývá hledáním nových potenciálních léčiv proti tuberkulóze. Zvoleným přístupem k řešení tohoto tématu je syntéza analog pyrazinamidu, léčiva první volby terapie TBC, což je linie výzkumu započatá na přelomu 80. a 90. let minulého století na KFCHKL doc. Jiřím Hartlem, CSc., na kterou navázal doc. Martin Doležal, Ph.D. Za celou dobu bylo připraveno přes 800 analog zmíněného léčiva.

V této práci je rozebrán vztah chemické struktury a biologické aktivity následujících strukturních analogií pyrazinamidu. Jedná se o deriváty arylsulfanylpyrazin-2-karboxamid, arylsulfanylpyrazin-2-karbonitril, N-aryl nebo N-thiazolylpyrazin-2-karboxamid a arylaminopyrazin-2,5-dikarbonitril.

Prvním krokem studie a cílem práce autora je syntéza zmíněných analogických struktur. Tyto látky byly následně strukturně analyzovány a jako takové byly postoupeny spolupracujícím stranám pro biologickou analýzu. Ta zahrnovala především antimykobakteriální aktivitu a vzhledem k faktu, že některá antimykobakteriálně účinná léčiva jsou aktivní i jako antifungální látky, byla sledována i aktivita antifungální. Vzhledem k tomu, že připravené látky absorbovaly ve viditelné oblasti elektromagnetického vlnění, byly poskytnuty pro studium jejich potence na inhibici fotosyntézy.

Některé struktury vykázaly velmi solidní antimykobakteriální aktivitu. Jedná se především o *N*-(3,5-dibrom-4-hydroxyfenyl)pyrazin-2-karboxamid, *N*-(3-trifluormethylfenyl)pyrazin-2-karboxamid a 3-{3-(trifluormethyl)fenyl}amino}pyrazin-2,5-dikarbonitril, které vykázaly aktivitu s hodnotou MIC v jednotkách $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Tyto látky byly v rámci screeningu TAACF propuštěny do úrovně 2 hodnocení, kdy byla stanovena toxicita, přesná MIC a vypočten index selektivity těchto látek. Jedna z nich má úspěšný výsledek i v této oblasti a je dále studována.

Z publikovaných výsledků je dobře patrná souvislost mezi strukturou a biologickou aktivitou připravených látek a je naděje, že výběrem dobré látky pro strukturní optimalizaci je možno dojít k velmi nadějně struktuře.

Antifungální aktivita byla stanovena jako slabá až střední a z připravené knihovny derivátů proto nelze racionálně posuzovat souvislosti mezi strukturou a účinkem. Inhibice fotosyntézy byla sledována jako okrajový parametr, nicméně některé z látek vykazaly v tomto směru zajímavou aktivitu.