

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Kandidát: **Mgr. Jan Zitko**

Školitel: **Prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.**

Název disertační práce: **Deriváty pyrazinkarboxylové kyseliny jako potencionální antituberkulotika (příprava a studium biologických vlastností)**

Tato práce se zabývá deriváty kyseliny pyrazin-2-karboxylové (POA) s potencionálním antimykobakteriálním účinkem. V teoretické části práce je kromě stručného popisu tuberkulózy (TBC) jako nemoci popsána epidemiologická situace TBC v celosvětovém měřítku a přidružené rizikové faktory této nemoci v podobě rostoucí rezistence k antituberkulotikům první linie a koinfekce s virem HIV. Dále jsou popsána v současnosti klinicky používaná antituberkulotika a podán přehled nových antituberkulotik v klinické fázi testování. Zvláštní pozornost je věnována pyrazinamidu (PZA), který se uplatňuje jako jedno z nejdůležitějších antituberkulotik první linie. Práce rovněž popisuje současné teorie mechanismu účinku PZA (POA). Důležitou částí této práce je přehled strukturních obměn PZA/POA prováděných v minulosti ve snaze o přípravu nových látek s antimykobakteriálním účinkem a zhodnocení prospěšnosti a významu těchto obměn.

V rámci praktické části této práce bylo připraveno celkem 76 derivátů PZA/POA, z toho 68 nových, v literatuře do té doby nepopsaných, látek. Jednalo se o anilidy pyrazin-2-karboxylové kyseliny, nearomaticky *N*-substituované 6-amino-5-kyanpyrazin-2-karboxamidy a 3-aminopyrazin-2,5-dikarbonitrily, 3-(benzylamino)-5-kyanpyrazin-2-karboxamidy a 3-(benzylamino)pyrazin-2,5-dikarbonitrily. Všechny připravené látky byly testovány na *in vitro* antimykobakteriální aktivitu vůči *M. tuberculosis* H37Rv a většina i proti *M. kansasii* a dvěma různým kmenům *M. avium*. Ve všech skupinách připravených látek se vyskytly deriváty s *in vitro* antimykobakteriální aktivitou proti *M. tuberculosis* srovnatelnou nebo mírně lepší v porovnání s PZA (MIC = 6,25 – 25 µg/ml). Několik látek pak vykazalo aktivitu i proti *M. kansasii* a *M. avium*. V jednotlivých sériích byly diskutovány vztahy mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou daných látek i se zařazením do kontextu s dříve připravenými analogy podobných struktur.

Některé látky byly rovněž testovány na antifungální a antibakteriální aktivitu vůči vybraným lidským oportunním patogenům. U testovaných látek nebyla až na několik výjimek zjištěna významná antifungální aktivita. Žádná z testovaných látek nevykazala antibakteriální aktivitu vůči testovaným kmenům.

Výsledky této disertační práce jsou příspěvkem k dlouhodobému výzkumnému záměru katedry Farmaceutické chemie a kontroly léčiv na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové zaměřenému na studium nových antituberkulotik odvozených od PZA (POA).