

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra	Farmaceutické chemie a Farmaceutické analýzy
Kandidát	Mgr. Ondřej Jand'ourek
Školitel	Prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
Konzultant	PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.
Název disertační práce	Deriváty pyrazinu jako potenciální antituberkulotika (příprava a studium biologických vlastností)

Práce se zabývá deriváty pyrazinu se strukturálním vztahem k pyrazinamidu (PZA), u kterých je předpokládán antituberkulotický účinek. V úvodu této práce jsou shrnuty teoretické poznatky o tuberkulóze (TBC), její epidemiologii a především pak vznik rezistence k současně užívaným léčivům. Je nastíněn stručný přehled aktuálních antituberkulotik, dále nových sloučenin zavedených nedávno do terapie, a také nadějných molekul ve vývoji. Šířeji je popisován PZA řazený mezi léčiva 1. linie, který je stěžejní molekulou této práce. Jsou popsány možné mechanismy účinku a částečně také farmakologický profil. Na závěr je uveden stručný přehled v minulosti již připravených derivátů PZA.

Praktická část této disertační práce je zaměřena na syntézu tří výchozích sloučenin (5-chlor-6-methylpyrazin-2,3-dikarbonitril; 3-chlorpyrazin-2-karboxamid; *N*-benzyl-3-chlorpyrazin-2-karboxamid), které byly substituovány pomocí aminodehalogenační reakce v mikrovlnném reaktoru. Jedná se o 79 derivátů, z nichž je 75 nových, v literatuře ještě nepopsaných. Aminodehalogenace tří výchozích látek probíhala v přítomnosti aromatických aminů, benzylaminů, aromatických fenyldiazinů a alifatických či alicyklických aminů. Připravené sloučeniny byly podrobeny *in vitro* antimykobakteriálnímu skríningu (*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, *M. kansasii*, *M. avium* a *M. smegmatis*). Některé deriváty v rámci jednotlivých sérií vykazaly aktivitu proti *M. tuberculosis* srovnatelnou nebo i lepší nežli standard PZA (MIC v rozmezí 6-24 μ M). Ty nejnadějnější sloučeniny se svou aktivitou blížily i hodnotám isoniazidu. Našly se i deriváty účinkující na atypické mykobakteriální kmeny. V rámci sérií byl diskutován vztah mezi strukturou a účinkem. Většina látek byla také doplňkově otestována na antibakteriální, antifungální, antivirovou a

herbicidní aktivitu. I zde byly nalezeny sloučeniny vykazující zajímavé aktivity, především ve spojitosti s antimykotickou účinností.

Výsledky disertační práce navazují na dlouhodobý výzkumný záměr katedry Farmaceutické chemie a Farmaceutické analýzy v rámci Farmaceutické fakulty v Hradci Králové. Především pak na výsledky výzkumné skupiny prof. PharmDr. Martina Doležala, Ph.D., zabývající se studiem nových potenciálních antituberkulotik odvozených od PZA.