

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv
Kandidát: Mgr. Barbora Vaňásková
Školitel: Prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
Název disertační práce: Deriváty pyrazinkarboxylové kyseliny jako potenciální antituberkulotika (příprava a studium biologických vlastností)

Disertační práce se zabývá hledáním potenciálních antituberkulotik odvozených od pyrazinkarboxylové kyseliny. Součástí práce je teoretická část, ve které je nastíněna problematika tuberkulózy, faktory ztěžující efektivní léčbu onemocnění (vývoj rezistence a koinfekce HIV) a současné terapeutické postupy. Samostatná kapitola je věnována složení mykobakteriální buněčné stěny. Dále je uveden stručný přehled používaných antituberkulotik první a druhé linie, léčiv nově zavedených do klinické praxe a slibných derivátů v různých fázích preklinického a klinického hodnocení. Zvláštní pozornost je věnována pyrazinamidu, přehledu současných teorií mechanismu účinku tohoto antituberkulotika první linie a specifickému cíli pyrazinkarboxylové kyseliny, tj. ribosomálnímu proteinu S1. Pro úplnost je uveden přehled derivátů pyrazinamidu s antimykobakteriální aktivitou publikovaných od roku 2011 (mimo sloučeniny publikované pracovní skupinou prof. Doležala).

Vlastní praktická část se zabývá přípravou a hodnocením biologické aktivity derivátů pyrazinkarboxylové kyseliny. Konkrétně bylo připraveno 123 derivátů (z toho 111 autorkou disertační práce). V rámci první části se jednalo o *N*-benzyl či *N*-fenylpyrazin-2-karboxamidy (53 látek). Zbývajících 70 sloučenin patřilo k alkylamino, fenylalkylamino a cykloalkylamino derivátům pyrazinamidu, *N*-fenylpyrazin-2-karboxamidu, *N*-(2-chlorfenyl)pyrazin-2-karbox-amidu a *N*-benzylpyrazin-2-karboxamidu. Převážně se jednalo o polohové isomery 5 a 6, v případě alkylamino derivátů *N*-benzylpyrazin-2-karboxamidu i 3-isomery. Všechny připravené látky byly testovány *in vitro* na antimykobakteriální aktivitu vůči *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv a třem kmenům atypických mykobakterií – *M. kansasii* a dvěma kmenům *M. avium*. Ve všech připravených sériích byly pozorovány látky s vynikající *in vitro* aktivitou vůči *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (MIC = 1,56 – 3,13 µg/ml, tj. 5 – 10 µmol/l) srovnatelnou s INH (MIC = 0,2 – 1,56 µg/ml, tj. 1,5 – 11 µmol/l) či výrazně převyšující aktivitu PZA (MIC = 6,25 – 12,5 µg/ml, tj. 51 – 102 µmol/l). Část látek též vykazala aktivitu vůči atypickým mykobakteriím. Na základě získaných dat byly studovány vztahy mezi strukturou a biologickou aktivitou.

U všech látek byla dále testována antibakteriální a antifungální aktivita, u části látek pak aktivita herbicidní či antivirová. Pouze látky ze skupiny cykloalkylamino derivátů vykazaly aktivitu vůči Gram-

pozitivním bakteriím srovnatelnou s použitými standardy. Žádná z látek nevykázala antifungální aktivitu či aktivitu vůči testovaným Gram-negativním bakteriálním kmenům. Až na několik výjimek nebyla pozorována významná antivirová a herbicidní aktivita.

Některé sloučeniny byly dále studovány z hlediska vlivu na syntézu esenciálních složek mykobakteriální buněčné stěny, tj. jako potenciální inhibitory syntasy mastných kyselin I či enoyl-ACP reductázy. Tento mechanismus účinku nicméně nebyl prokázán.