

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Student: Lucie Svobodová

Školitel: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Eugenie Nepovimová

Název diplomové práce: Takrin-benzothiazolové deriváty v léčbě Alzheimerovy choroby

Alzheimerova choroba (AD) je progresivní neurodegenerativní onemocnění končící smrtí. Projevy AD nesou často neuropsychiatrický charakter, jako je např. ztráta paměti, porucha orientace v prostoru, ztráta kognitivních funkcí aj. Etiologie onemocnění má multifaktoriální charakter a není doposud dobře známa. Mezi hlavní histopatologické rysy patří: přítomnost extracelulárních amyloidních plaků, výskyt intracelulární agregátů hyperfosforylovaného tau proteinu a smrt neuronů, a to zejména cholinergních. Rovněž oxidační stres, který hraje v procesu stárnutí důležitou roli, přispívá k patofyziologii onemocnění. Vzhledem k tomu, že ke vzniku AD přispívá mnoho faktorů, nejnovějším trendem ve vývoji léčiv proti AD je ovlivnění co nejvíce patologických procesů v mozku. Taková léčiva jsou označována jako Multi-Target-Directed Ligands (MTDLs). V rámci této studie bychom chtěli představit takrin-benzothiazolové hybridy kombinující takrin s aminobenzothiazolovým fragmentem. K propojení těchto dvou farmakoforů byly použity uhlíkaté řetězce o různých délkách. Takrin byl prvním lékem schváleným FDA k terapii AD. Mechanismus jeho účinku je založen na inhibici cholinesteras s následným zvýšením hladiny acetylcholinu v synaptických štěrbinách. Benzothiazol by díky své planární struktuře mohl bránit protein-protein interakcím a tím pádem vykazovat antiamyloidní účinek. Kromě toho, benzothiazolový fragment představuje základní skelet inhibitorů beta-amyloid vázající alkohol-dehydrogenasy (ABAD). ABAD je mitochondriální enzym, který přispívá k oxidačnímu stresu v progresi AD. Z tohoto důvodu by mohla jeho inhibice zabránit produkci reaktivních forem kyslíku (ROS) a fungovat neuroprotektivně. Na základě výše uvedených skutečností by se mohly struktury nesoucí takrin a benzothiazolovou farmakofor stát slibnými léčivy v terapii AD. Nicméně pouze *in vitro* a *in vivo* stanovení jejich biologické aktivity odhalí skutečnou hodnotu těchto látek v terapii

Alzheimerovy choroby. Tato práce zahrnuje syntézu látek a jejich *in vitro* hodnocení na cholinesterasach. Sloučeniny vykazaly inhibice acetylcholinesterasy a butyrylcholinesterasy v mikromolárních až nanomolárních koncentracích.