

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické botaniky

Kandidát: Matěj Wisura

Školitel: prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Název diplomové práce: Amaryllidaceae alkaloidy jako inspirace pro přípravu selektivních inhibitorů butyrylcholinesterasy I

Čeľad Amaryllidaceae je považována za velice významný zdroj biologicky aktivních přírodních látek, alkaloidů. Tyto látky jsou intenzivně studovány kvůli jejich vlastnostem antivirovým, antifungálním, antiparazitickým, antioxidantním, protizánětlivým a především také jejich schopnosti inhibovat cholinesterázy. O tom, že tento zdroj stále není ani zdaleka vyčerpán, svědčí nedávná izolace zcela nového strukturního typu Amaryllidaceae alkaloidů, karltoninů, z *Narcissus pseudonarcissus* cv. Carlton, které vykazaly významnou inhibiční aktivitu vůči BuChE.

Izolace karltoninů se stala inspirací pro syntézu vysoce selektivních inhibitorů BuChE vycházejících z norbelladinového strukturního typu. Na přípravu pilotní série látek navazuje tato diplomová práce, při které bylo připraveno dalších 21 látek rozšiřujících portfolio a prohlubujících poznání vztahu struktury a účinku ve skupině selektivních inhibitorů BuChE. Připravené látky byly identifikovány pomocí NMR a ESI-HMRS. Všechny látky byly testovány na inhibiční aktivitu vůči AChE a BuChE, byla spočítána jejich schopnost prostupovat přes HEB v podobě BBB skóre. Nejvyšší aktivitu vykazovaly látky FC020 ($IC_{50} = 188,03 \pm 23$ nM, inhibice BuChE $96,31 \pm 0,26\%$), FC012 ($IC_{50} = 193,2 \pm 55,39$ nM, inhibice BuChE $96,38 \pm 0,79\%$) a FC013 ($IC_{50} = 353,13 \pm 98,63$ nM, inhibice BuChE $94,09 \pm 0,35\%$). Tyto tři látky byly následně testovány na cytotoxicitu vůči buněčné linii SH-SY5Y, kde nevykazovaly toxicitu v účinných koncentracích.

Klíčová slova: Amaryllidaceae, alkaloidy, karltoniny, deriváty, cholinesterázy