

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Autor práce: Dominik Miffek

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Název diplomové práce: Syntéza a hodnocení duálně působících potenciálních léčiv neurodegenerativních chorob

Alzheimerova (AD) a Parkinsonova choroba (PD) jsou neurodegenerativní onemocnění, postihující zejména populaci vyššího věku. Incidence těchto onemocnění stále roste po celém světě a ani jedna z těchto nemocí nemá v současné době léčbu, která by byla schopná pacienty trvale vyléčit.

Dosavadní léčiva cílí převážně na zpomalení progresu těchto onemocnění. Cílem je u těchto neurodegenerativních onemocnění zlepšit dostupnost léčby, zamezit progresi nebo úplně vyléčit pacienty trpící AD a PD.

Tímto směrem se i vyvíjí nová potencionální léčiva, která by mohla vykazovat uspokojujivý účinek v inhibici cholinesteráz. Acetylcholinesteráza (AChE) a butyrylcholinesteráza (BuChE) hrají totiž významnou roli v patogenezi těchto onemocnění. Zejména u AD dochází k poklesu acetylcholinu coby neuromediátoru zajišťujícího homeostázu a správný chod centrální nervové soustavy (CNS).

V léčbě AD se používají inhibitory (AChE), které zvyšují hladinu acetylcholinu (ACh) v mozku. Mezi využívané zástupce patří, rivastigmin, galanthamin a donepezil. Další skupinou léčiv, které pomáhají v léčbě AD, jsou inhibitory *N*-methyl-D-aspartát (NMDA) receptorů. Ty ovlivňují hladinu glutamátu v mozku a pomáhají tak zpomalit příznaky AD.

U léčby PD se využívají léčiva zvyšující hladinu dopaminu. Ten hraje důležitou roli v regulaci pohybu těla a správné koordinaci pohybů. I proto cílí léčba PD na doplnění dopaminu do mozku. Prvním léčivem využívaným v léčbě PD je levodopa. Levodopa je prekurzorem dopaminu. Ke zlepšení přechodu levodopy do CNS se využívají inhibitory

periferní DOPA dekarboxylázy (benserazid, karbidopa) a inhibitory katechol-*O*-methyltransferázy. (COMT) entakapon a tolkapon. Dalšími využívanými léčivy jsou agonisté dopaminu (pramipexol, ropinirol) a inhibitory MAO-B (rasagilin, selegilin).

Jak již bylo zmíněno, v dnešní době se vývoj nové léčby snaží ubírat směrem k multi-target-directed ligands (MTDLs) léčivům. Ta mají za úkol fungovat jako hybridní molekuly a eliminovat co nejvíce příznaků choroby. Předpokládá se, že oxidační stres, nedostatek ACh a nadměrná degradace katecholaminů (při nichž vznikají škodlivé aldehydy a peroxidy vodíku) mají za příčinu rozvoj AD.

Na základě těchto poznatků byly v této práci připraveny série sloučenin, které vycházely ze tří sloučenin používaných v terapii neuropsychiatrických onemocnění. Prvním byl isoniazid (sloučenina používaná převážně k terapii tuberkulózy), resp. jeho derivát iproniazid, fenelzin (léčivo používané v USA u terapie deprese) a 5-methylisoxazol-3-karbohydrazid jako součást léčiva isokarboxazidu. Všechny tyto výchozí sloučeniny mají schopnost inhibice monoaminoxidasy (MAO), i proto byly dále modifikovány za účelem získání nových a lepších duálních inhibitorů AChE, BuChE či monoaminoxidáz (IMAO-A a IMAO-B).

V této práci se podařilo nasyntetizovat celkem 15 sloučenin. Ve většině případů se jednalo o reakci hydrazinu s karbonylovými sloučeninami za vzniku hydrazidů a hydrazonů v prostředí methanolu jako rozpouštědla. Tyto sloučeniny byly poslány na biologické hodnocení *in vitro* inhibice cholinesteráz.

Vyhodnocení účinnosti proběhlo na základě hodnoty IC_{50} . Některé ze sloučenin vykazovaly velmi dobrou inhibici AChE. Nejlepší afinitu k AChE měly sloučeniny připravené z 3-nitroderivátů, následované sloučeninami 4-nitroderivátů. Rozsah IC_{50} se pohyboval od 16,49 μ M (nejlepší aktivita) až po 159,57 μ M (nejhorší aktivita). Pro porovnání, standard rivastigminu má $IC_{50} = 56,10 \mu$ M.

Sloučeniny v inhibici BuChE nevykazovaly dobrou aktivitu v porovnání se standardy. Nejlepší sloučenina měla $IC_{50} = 53,03 \mu$ M. Standard rivastigminu má inhibici BuChE $IC_{50} = 38,40 \mu$ M. Rozsah IC_{50} se pohyboval od 53,03 μ M až po hodnoty 407,49 μ M.

Klíčová slova: acetylcholin, acetylcholinesteráza, Alzheimerova choroba, butyrylcholinesteráza, fenelzin, inhibitory monoaminoxidáz, inhibitory cholinesteráz, isoniazid, 5-methylisoxazol-3-karbohydrazid, Parkinsonova choroba