

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra organické a bioorganické chemie

Školitel: Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.

Konzultant: Ing. Barbora Svobodová, Ph.D.

Posluchač: Daniela Tošnerová

Název diplomové práce: **Syntéza nových derivátů chinazolinu jako potenciálních multipotentních terapeutik pro léčbu Alzheimerovy nemoci**

Alzheimerova choroba (AD, z angl. Alzheimer's disease) je závažné neurologické onemocnění. Současná léčba pouze dočasně oddaluje progresi tohoto onemocnění. Hlavním limitujícím faktorem pro vývoj nových terapeutických sloučenin je přítomnost více patologií současně. Jako alternativní možnost léčby AD se jeví nová skupina potenciálních léčiv nazývaná **multipotentní sloučeniny** (MTDL, z angl. multi-target directed ligands). Do dnešního dne byly publikovány desítky studií na téma MTDL. V rámci experimentální části této diplomové práce byla navržena série malých molekul založených na chinazolinovém skeletu se záměrem ovlivnit aktivitu **acetylcholinesterázy**, **butyrylcholinesterázy**, **monoaminoxidázy A a B** (MAO-A/MAO-B) a podjednotky **GluN1/GluN2B N-methyl-D-aspartátového receptoru** (NMDAR). Následně bylo syntetizováno a biologicky vyhodnoceno 24 nových chinazolinových derivátů potenciálně využitelných k terapii AD. Jako nejlepší derivát se ukázala sloučenina **II-6h** ((5E)-8-chlor-*N*-cyklohexyl-3-methyl-1-methyliden-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*-imidazo[1,2-*a*]chinazolin-5-imin) s inhibičním účinkem vůči MAO-B, s antagonistickým účinkem vůči NMDAR, přijatelným antiproliferativním účinkem a potenciálem pronikat přes HEB. Práce tak přispívá k rozvoji MTDL, nového směru ve vývoji léčiv pro AD, který se snaží ovlivnit více patologických aspektů současně.

**Klíčová slova:** chinazoliny, Alzheimerova nemoc, cholinesterázy, monoaminoxidázy, *N*-methyl-*D*-aspartátové receptory