

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Organická a bioorganická chemie

Školitel: Doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Konzultant: Ing. Barbora Svobodová, Ph.D.

Student: Zuzana Moravcová

Název práce: **Syntéza nových derivátů 7-aryl takrinů jako potenciálních multipotentních terapeutik pro léčbu Alzheimerovy nemoci**

Alzheimerova choroba (AD, z angl. Alzheimer's disease) je progresivní degenerativní onemocnění mozku, při kterém dochází k úbytku mozkových buněk a ke ztrátě jejich funkcí. Složitost patofyziologie AD je hlavním limitujícím faktorem ve vývoji nových terapeutických sloučenin. Současná léčba pouze zmírňuje symptomy onemocnění, aniž by řešila základní příčiny vzniku této nemoci. Takrin byl první sloučeninou zavedenou v terapii AD. Studie prokázaly jeho inhibiční účinek vůči cholinesterázám (ChE) i antagonismus na NMDA receptorech (NMDAR). Závažná hepatotoxicita takrinu byla ovšem důvodem ke stažení látky z trhu. I proto je v dnešní době věnována pozornost vývoji nových derivátů ve snaze nalézt molekuly s nižší toxicitou, ale zachovaným duálním účinkem. Od této skutečnosti se odvíjí i předložená diplomová práce, která se zabývá návrhem a syntézou nové řady takrinových derivátů substituovaných v poloze sedm různými heteroaromáty. Série 16 sloučenin byla připravena dvou krokovou syntézou, která zahrnovala Friedländerovu kondenzaci a Suzukiho coupling. Následně u všech výsledných produktů byla stanovena inhibiční aktivita vůči cholinesterázám, antiproliferativní vlastnosti a predikce prostupu hematoencefalickou bariérou (HEB). Jako nejlepší deriváty byly vybrány sloučeniny **5a**, **5e**, **5i** a **5m**, u kterých byla navíc stanovena relativní inhibice na NMDAR.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, takrin, 7-heteroaryltakrin, cholinesterázy, N-methyl-D-aspartátové receptory