

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Kandidát **Mgr. Jan Korábečný**

Školitel **doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph-D.**

Název disertační práce **Syntéza tetrahydroakridinových inhibitorů acetylcholinesterasy**

Inhibitory cholinesteras mají příznivý vliv na kognitivní, funkční i behaviorální projevy Alzheimerovy choroby (AD) a v současné době představují téměř výhradně jedinou linii léčiv používaných pro terapii tohoto onemocnění. Tři z nich jsou schváleny k užívání americkou agenturou Food and Drug Administration – donepezil, rivastigmin a galantamin. Kromě inhibitorů cholinesteras se dále používá memantin, který je představitelem N-methyl-D-aspartátových (NMDA) antagonistů.

Takrin (9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin) se stal prvním schváleným inhibitorem cholinesteras pro léčbu AD. Jeho nežádoucí účinky, zejména hepatotoxicita a gastrointestinální potíže, však limitují jeho širší využití. Nové deriváty takrinu jsou intenzivně zkoumány ve snaze najít látky s nižší toxicitou a postihující více patologických mechanismů účastnících se AD.

V této souvislosti byl připraven v ČR 7-methoxytakrin (7-MEOTA), méně toxický derivát takrinu při zachování jeho farmakologického profilu.

V rámci této práce byly syntetizovány nové deriváty takrinu a 7-MEOTA, u kterých byla hodnocena jejich schopnost inhibovat dva klíčové enzymy – acetylcholinesterasu (AChE, E.C. 3.1.1.7) a butyrylcholinesterasu (BChE, E.C. 3.1.1.8). Z každé série byl dále vybrán nejperspektivnější inhibitor, který byl podroben molekulovému modelování na zmíněných enzimech.

U připravených sérií látek je kromě biologických dat a molekulového modelování dále diskutována závislost mezi strukturou inhibitorů a jejich biologickým účinkem. V případě série močovinných/thiomočovinných derivátů odvozených od takrin-7-MEOTA duálních inhibitorů byla pro nejúčinnější látky stanovena aktivita vůči monoaminoxidasám, NADH dehydrogenase a ovlivnění agregace/depolymerace beta-amyloidních proteinů (insulin, lysozym a A β 1-40). Nejlepší látky v této sérii budou dále navrženy na in vivo toxicitní studii na zvířatech.