

## **ABSTRAKT**

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

**Student:** Mojmír Vaněk

**Školitel:** doc. PharmDr. Jaroslav Roh Ph.D.

**Konzultanti:** PharmDr. Jan Korábečný Ph.D.; PharmDr. Vendula Hepnarová Ph.D.

**Název diplomové práce:** Syntéza a biologické hodnocení nového nekvarterního reaktivátoru cholinesteras proti otravám nervově paralytickými látkami

Nervově paralytické látky (NPL) a pesticidy jsou silně toxické organofosforové sloučeniny s vysokou afinitou k acetylcholinesterase (AChE), která se nachází převážně v nervových a nervosvalových synapsích. Intoxikace NPL vede k akutní cholinergní krizi, která následně může vyústit až ve smrt. Terapie musí být včasná a zahrnuje podání atropinu, reaktivátoru AChE a diazepamů. Mezi základní reaktivátory patří látky odvozené od mono- nebo bis-kvarterních aldoximů. Tyto sloučeniny obsahují permanentní náboj a jejich průnik přes hematoencefalickou bariéru je nízký (do 10 %, obvykle však 1-3 %), a tak je jejich centrální účinek velice limitován.

V rámci diplomové práce byl víceřadovou syntézou připraven nový nekvarterní reaktivátor AChE označený jako K1396, který by mohl dosahovat vyšší schopnosti průniku biologickými membránami. Bylo provedeno in vitro testování (Ellmanovou metodou) jeho schopnosti obnovit aktivitu AChE, která byla vystavena působení NPL (sarin, tabun a VX) a pesticidů (dichlorvos, paraoxon). Byly vypočítány účinnosti reaktivací (v %) při dvou koncentracích (10 a 100  $\mu$ M) nového nekvarterního reaktivátoru a dvou standardních oximových reaktivátorů AChE – obidoximu a pralidoximu.

V porovnání se těmito dvěma standardními reaktivátory dosahoval K1396 lepší reaktivační schopnosti u AChE inhibované dichlorvosem, sarinem a látkou VX.