

# Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: anorganické a organické chemie

Školitel: Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe, PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

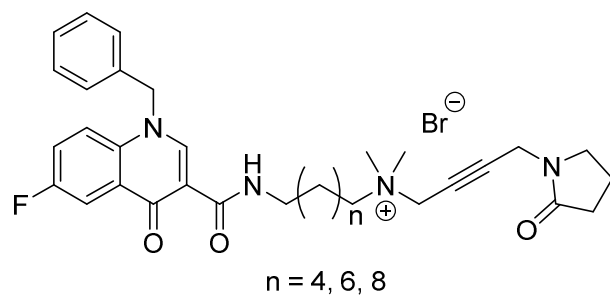
Kandidát: Petr Průša

Název diplomové práce: Návrh a syntéza potenciálních dualsterických modulátorů  $M_1$  muskarinového acetylcholinového receptoru

Dualsterické ligandy modulující aktivitu receptorů spojených s G-proteiny jsou zajímavé nejenom jako farmakologické nástroje pro objasnění aktivity receptorů, ale také jako koncept pro návrh nových léků. Již bylo dokázáno, že dualsterické sloučeniny složené z orthosterického ligandu, který může působit jako agonista nebo antagonist, a alosterické části, která slouží jako adresa určující cílový receptor pomocí vlastní selektivity, mají pozměněnou afinitu k receptoru. Navíc dualsterismus může sloužit ke vnesení selektivity k určitému podtypu daného receptoru.

S G-proteiny jsou spojeny muskarinové acetylcholinové receptory. Doposud bylo rozpoznáno pět podtypů těchto receptorů (značeny  $M_1 - M_5$ ). Aktivace jednotlivých subtypů těchto receptorů má v organismu rozdílné projevy.  $M$  receptory jsou široce zastoupeny v celém organismu a jsou to důležité cíle některých léků. Bohužel, kvůli podobné struktuře vazebných míst těchto receptorů je obtížné dosáhnout funkční selektivity, což vede k různým vedlejším účinkům. Zatím se podařilo připravit pouze selektivní agonisty  $M_2$  receptoru – iper-6-phtp a iper-6-naph.

Ve své diplomové práci jsem se zabýval přípravou dualsterických látek, které by byly selektivní k  $M_1$  receptoru a na těchto receptorech působili jako agonisté. Jako vhodné látky pro takovouto strukturu byly zvoleny fluorovaný derivát benzyl chinolonové karboxylové kyseliny a derivát oxotremorinu spojené vhodným řetězcem (Obr. 1).



Obr. 1: Struktura potenciálních M<sub>1</sub> selektivních dualsterických modulátorů.

Předpokládá se, že selektivní agonisté M<sub>1</sub> receptoru by mohly mít využití v terapii schizofrenie a narušených kognitivních funkcí u Alzheimerovi choroby, kde by mohly působit zlepšení symptomů těchto onemocnění. Navíc jsou předpoklady, že tyto agonisté mohou také pozitivně ovlivňovat patofyziologické procesy spojené s Alzheimerovou chorobou.