

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Student: Pavla Čábelová

Školitel: doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.

Školitel specialista: PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.

Název diplomové práce: Syntéza, biologické hodnocení a *in silico* studie 7-MEOTA-donepezilových inhibitorů cholinesteras

Alzheimerova choroba (AD) je neurodegenerativní onemocnění mozku, klinicky charakterizované ztrátou paměti, omezením činností každodenního života a narušenými kognitivními funkcemi. Mezi nejčastější patologické znaky patří neuritické plaky tvořené převážně extracelulárně uloženým β -amyloidním proteinem, intracelulární depozice hyperfosforylovaného tau proteinu a deficit neurotransmiterů. Cílem diplomové práce bylo navrhnout a připravit 7-methoxytakrin-donepezilové deriváty jako potenciální inhibitory acetylcholinesterasy (AChE, EC 3.1.1.7) a butyrylcholinesterasy (BChE, EC 3.1.1.8). Nové sloučeniny vychází ze struktury 7-methoxytakrinu, méně toxického derivátu takrinu, a benzylpiperazinu prezentujícího donepezilovou strukturu. K porovnání účinnosti nově připravených derivátů byla použita Ellmanova kolorimetrická metoda a tato analoga byla následně srovnána s takrinem a 7-methoxytakrinem. Všechny sloučeniny vykázaly inhibiční schopnost v řádech μM a sub- μM hodnot IC_{50} . Pro zjištění možné orientace nejúčinnějších sloučenin do aktivního místa enzymu byly provedeny molekulově modelovací studie na lidské AChE a BChE. Studované sloučeniny byly schopny interagovat současně s aktivním a periferním místem AChE. Duální charakter inhibice AChE společně s vynikající inhibiční vlastností vůči cholinesterasám činí nové sloučeniny zajímavými pro další testování v oblasti AD.