

# Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Student: Matěj Chříbek

Vedoucí práce: prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Název práce: Příprava fenylsubstituovaných benzothiazolů jako potencionálních modulátorů ABAD

Alzheimerova choroba (AD) je neurodegenerativní onemocnění, které způsobuje úbytek kognitivních funkcí. Typická je ztráta paměti, změny chování a osobnosti. Mezi typické patologické znaky této nemoci patří senilní plaky a neurofibrilární shluky hyperfosforylovaného  $\tau$ -proteinu. V současné době neexistuje kauzální léčba, jelikož etiologie zůstává, i přes obrovský zájem vědců, stále neobjasněna.

Současná hypotéza předpokládá toxické působení rozpustné formy beta amyloidu ( $A\beta$ ) uvnitř buňky, mimo jiné také v mitochondriích. Je známo mnoho intracelulárních proteinů, se kterými  $A\beta$  interaguje, mezi nimi také amyloid vázající alkoholdehydrogenasa (ABAD). Bylo ukázáno, že interakce  $A\beta$ -ABAD následně vede ke změně funkce ABAD a způsobuje mitochondriální dysfunkci, což vede k buněčné smrti. Proto inhibice  $A\beta$ -ABAD, spolu s inhibicí ABAD se jeví jako potencionální farmakologický cíl.

Cílem této práce bylo připravit deriváty benzothiazolyl močoviny jako potenciální modulátory ABAD a následně otestovat jejich inhibiční aktivitu. Strukturně vychází z imunopresiva frentizolu, u kterého se ukázaly mírné inhibiční účinky na ABAD ( $IC_{50} = 200 \mu M$ ), a proto bylo připraveno několik sérií analogů s různými substitucemi.

V rámci diplomové práce bylo připraveno 21 potenciálních modulátorů ABAD. Byla stanovena *in vitro* jejich inhibiční aktivita vůči ABAD, výsledky byly vyjádřeny jako procentuální zbývající aktivita ABAD. Na základě získaných výsledků měření byly stanoveny vztahy mezi strukturou a účinkem připravených sloučenin.

13 sloučenin vykazuje inhibiční účinky vůči ABAD, 8 produktů účinky enzymu ABAD naopak zesilují. Sloučeniny s methoxy skupinou v poloze C6 benzo[*d*]thiazolu obecně vykazovaly mírně zvýšené inhibiční schopnosti oproti substituci chlorem nebo fluorem ve stejné pozici. Z hlediska inhibice byla substituce na benzenovém jádře v polohách C3 fluorem a C4 hydroxy skupinou neúčinnější. Neúčinnější inhibitor dokázal snížit aktivitu ABAD o více než 85 %.

Na druhou stranu nejvíce ABAD aktivovaly sloučeniny, obsahující v poloze C2 benzenového jádra methoxy skupinu a v poloze C4 fluor. Neúčinnější aktivátor zvýšil aktivitu ABAD o více než 15 %.

### **Klíčová slova**

Alzheimerova nemoc, Amyloid- $\beta$ , Mitochondrie, Amyloid vázající alkoholdehydrogenasa, Frentizol