

R-53

АНТИКАРБОКСИЛЭСТЕРАЗНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ 2-АРИЛГИДРАЗИНИЛИДЕН-3-ОКСО-3-ПОЛИФТОРАЛКИЛПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ

Н. А. Елькина¹, Е. В. Щегольков¹, О. Г. Худина¹, Я. В. Бургарт¹, Н. В. Болтнева²,
Е. В. Рудакова², Н. В. Ковалева², Г. Ф. Махаева², В. И. Салоутин¹

¹Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского, УрО РАН,
620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 20/22

²Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН,
142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд

E-mail: natali741258@mail.ru

Карбоксилэстеразы (КЭ) являются ключевыми ферментами, определяющими фармакокинетику, биодоступность, эффективность и токсические эффекты препаратов со сложноэфирными группами, поэтому ингибиторы КЭ имеют важное терапевтическое значение в качестве модуляторов скорости гидролиза таких лекарств. Полезным дополнительным свойством ингибиторов КЭ является наличие у них антиоксидантного действия, способствующего защите печени от повреждений, вызванных высокорекреационноспособными метаболитами лекарственных препаратов.

Недавно нами было найдено, что соединения, имеющие полифторалкил-2-арилгидразилен-3-оксоэфирный остов, обладают наномолярной ингибиторной активностью в отношении КЭ в сочетании с высокой селективностью [1]. С целью расширения ряда ингибиторов этого класса нами разработан метод получения 2-арилгидразиениден-3-оксо-3-пропановых кислот **2** путем деалкилирования 2-арилгидразиениден-3-оксоэфиров **1** под действием кислоты Льюиса – $AlBr_3$.

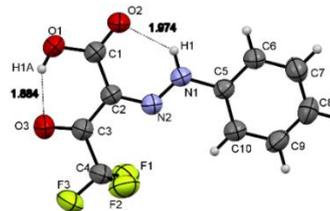
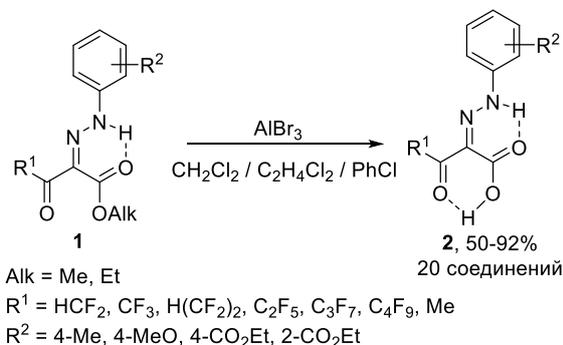


Рисунок 1 – Общий вид молекул 2-арилгидразиениден-3-оксокислот (R¹ = CF₃, R² = H) по данным РСА

Биологические исследования кислот показали, что полифторалкилсодержащие кислоты являются эффективными и селективными ингибиторами КЭ (IC₅₀ до 42 нМ), при этом нефторированные кислоты не проявили анти-КЭ свойств. 2-Арилгидразиениден-3-оксопропановые кислоты, имеющие электронодонорные заместители в арилгидразиениденом фрагменте, показали высокую антиоксидантную активность в тестах ABTS (до 2.10 TEAC), FRAP (до 2.50 TE) и ORAC (до 3.87 TE). Для соединений-лидеров выявлена Fe(II)-хелатирующая способность, мембраностабилизирующая активность, ингибирование индуцированного ААРН перекисного окисления липидов мембран эритроцитов и отсутствие гемолитического эффекта. Полученные соединения обладают низкой острой токсичностью, исследованной на мышах.

Библиографический список

1. Novel potent bifunctional carboxylesterase inhibitors based on a polyfluoroalkyl-2-imino-1,3-dione scaffold / G.F. Makhaeva, S.V. Lushchekina, N.P. Boltneva [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2021. – V. 218. – P. 113385.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 24-63-00016. Благодарим ЦКП ИФВ РАН (FFSG-2024-0021) за предоставление оборудования.