

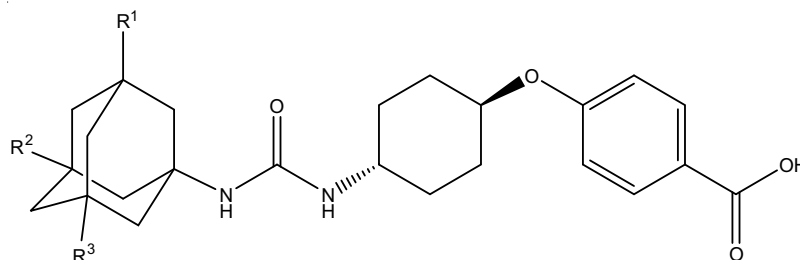
ЗД-16. МЕТАБОЛИЗМ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ ИНГИБИТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ (SEH)

В. В. Бурмистров, Г. М. Бутов

Волжский политехнический институт (филиал)
Волгоградского государственного технического университета,
404121, Россия, Волжский, ул. Энгельса, 42а

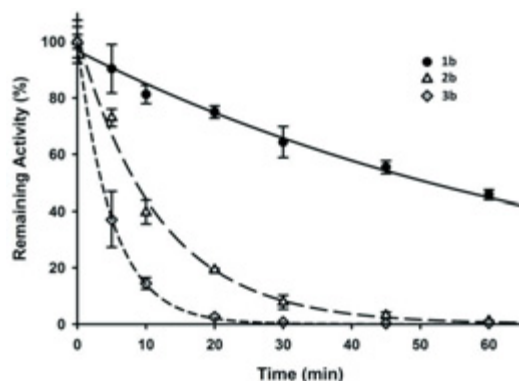
E-mail: butov@volpi.ru

Исследование метаболизма – важный этап в разработке новых лекарственных средств. Нами была изучена скорость метаболизма серии 1-(R-адамантил)-3-(4-циклогексилокси)бензойных кислот, содержащих в узловых положениях адамантана от 1 до 3 метильных заместителей. Предполагалось, что такие заместители могли бы не только защитить непосредственно узловые положения, но и препятствовать окислительному воздействию цитохромов P450 на соседние мостиковые положения.



$R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{H}$ (1b); $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$ (2b); $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$ (3b)

Стабильность ингибиторов оценивалась с использованием микросом печени человека S9. Остаточное количество ингибитора определялось методом LC/MS/MS. Установлено, что введение одной метильной группы не приводит к изменению метаболической стабильности по сравнению с незамещенным адамантаном. Однако введение второй и третьей метильных групп вызывает драматическое снижение стабильности в 8 и 98 раз соответственно. Такое снижение стабильности, по-видимому, связано с повышением липофильности данных молекул, что делает их более удобной мишенью для метаболических ферментов [1].



Библиографические ссылки

1. Effects of adamantane alterations on soluble epoxide hydrolase inhibition potency, physical properties and metabolic stability / V. Burmistrov [et al.] // Bioorg. Chem. Academic Press. 2018. Vol. 76. P. 510–527.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-43-343002, p_мол_a) и Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания на 2017–2019 гг. (проект № 4.7491.2017/БЧ).