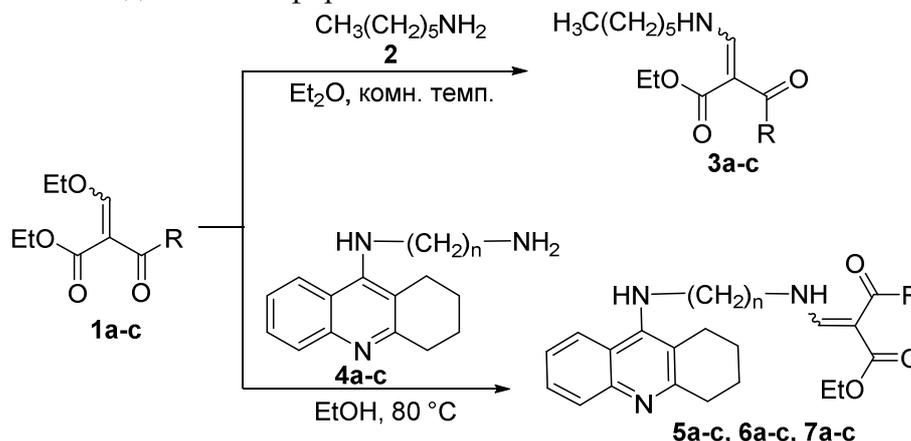


DOI: 10.15643/vnrm-2023-30

КОНЬЮГАТЫ ТАКРИНА С 2-АМИНОМЕТИЛИДЕН-3-ОКСОЭФИРАМИ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**Грищенко М.В.¹, Щегольков Е.В.¹, Бургарт Я.В.¹, Салоутин В.И.¹, Болтнева Н.П.², Рудакова Е.В.², Ковалева Н.В.², Серебрякова О.Г.², Махаева Г.Ф.²**¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия²Институт физиологически активных веществ ФИЦ МХ и ПХФ РАН, Черноголовка, Россияe-mail: morozmv@gmail.com

Создание мультитаргетных агентов на основе ингибиторов холинэстераз, способных воздействовать на несколько факторов развития болезни Альцгеймера (БА), является перспективным подходом для создания лекарственных средств для купирования развития данного заболевания.

В докладе обсуждается синтез и биологические свойства ряда конъюгатов известного ингибитора ацетил- и бутирилхолинэстеразы (АХЭ и БХЭ) *такрина* с различными 2-аминометилиден-3-оксоэфирами **5a-c**, **6a-c**, **7a-c** и соответствующих модельных 2-гексиламинометилиден-3-оксоэфиров **3a-c**.

**1, 3:** R = Me (a), CF_3 (b), OEt (c); **4:** n=4 (a), 6 (b), 8 (c);**5:** R=Me, n=4 (a), 6 (b), 8 (c); **6:** R= CF_3 , n=4 (a), 6 (b), 8 (c); **7:** R=OEt, n=4 (a), 6 (b), 8 (c).

Исследование ингибиторной активности конъюгатов в отношении АХЭ и БХЭ показало, что эффективность ингибирования в большей степени зависит от длины спейсера и в меньшей от заместителя в метилиденоксоэфирном фрагменте. Максимальную активность с $\text{IC}_{50}\text{АХЭ}$ до $1.20 \cdot 10^{-7}$ М и $\text{IC}_{50}\text{БХЭ}$ до $1.59 \cdot 10^{-8}$ М, на уровне и выше исходного фармакофора *такрина*, проявили конъюгаты **5–7** со спейсером $n \geq 6$.

Новые конъюгаты вытесняют *пропидий* из периферического анионного сайта АХЭ на уровне и выше референсного соединения донепезила, что наряду со смешанным механизмом ингибирования АХЭ является показателем их способности блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию β -амилоида, и ингибируют самоагрегацию β -амилоида (1-42), т.е. демонстрируют потенциальное болезнь-модифицирующее действие.

Методом УФ-видимой спектроскопии показана способность конъюгатов связывать ионы металлов (Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+}), накопление которых в головном мозге также относят к факторам развития БА.

Полученные результаты позволяют рассматривать синтезированные конъюгаты как потенциальные мультитаргетные препараты терапии БА.

Работа выполнена в рамках Госзадания ИОС УрО РАН № АААА-А19-119011790134-1 и Госзадания ИФАВ РАН № FFSN-2021-0005 (биологические исследования).