

НОВЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦЕЙМЕРА НА ОСНОВЕ ТАКРИНА И 2-АРИЛГИДРАЗОНО-1,3-ДИКЕТОНОВ

Елькина Н.А.¹, Грищенко М.В.¹, Щегольков Е.В.¹, Бургарт Я.В.¹,

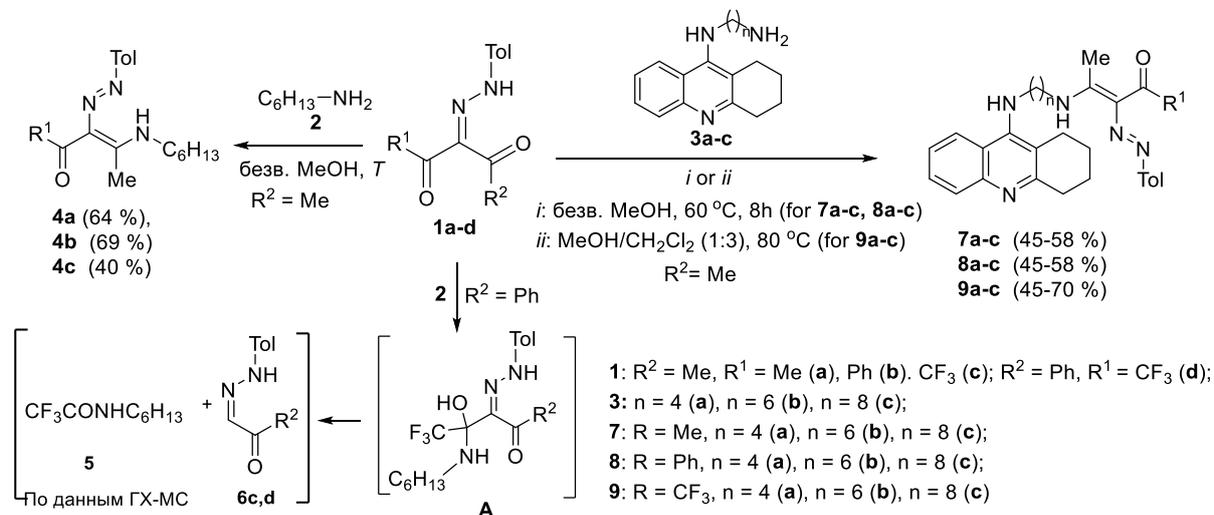
Махаева Г.Ф.², Болтнева Н.П.², Рудакова Е.В.², Ковалева Н.В.², Салоутин В.И.¹

¹Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского, УрО РАН, Екатеринбург

²Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка

natali741258@mail.ru

В докладе рассматривается синтез новых мультитаргетных средств для терапии болезни Альцгеймера. Для начала изучена возможность генерирования 2-арилазо-1,3-аминоенкетонов **4** в реакциях 2-арилгидразоно-1,3-дикетонных **1** с гексиламином. Найдено, что CF₃-1,3-дикетоны **1c,d** взаимодействуют с гексиламином неселективно, и выделить аминоенкетон **4c** удалось только из реакции метилзамещенного дикетона **1c**. Нефторированные аналоги **1a,b** в реакции с гексиламином легко образовывали аминоенкетоны **4a,b**. Конденсацией 1,3-дикетонных **1a-c** с аминоалкилен-замещенными такринами **3a-c** синтезирована серия конъюгатов **7a-c**, **8a-c**, **9a-c**, в которых варьировался заместитель в аминоенкетонном фрагменте и длина алкиленового спейсера.



Исследование эстеразного профиля соединений **7-9** показало, что они эффективно ингибируют ацетил- и бутирилхолинэстеразы (IC₅₀АХЭ 0.24-0.34 мкМ, IC₅₀БХЭ 0.036 - 0.0745 мкМ), практически не влияя на карбоксилэстеразу. Все конъюгаты обладают высокой радикал-связывающей и металл-хелатирующей активностями. Кроме того, они способны вытеснять пропилий из периферического сайта АХЭ, что указывает на их потенциальную способность блокировать агрегацию β-

амилоида – процесса, который играет существенную роль в развитии болезни Альцгеймера

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-33-90204)