КОНЬЮГАТЫ ТАКРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ – НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МУЛЬТИТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

**Н.В. Ковалева¹, М.В. Грищенко², Е.В. Рудакова¹, Н.П. Болтнева¹,
Г.Ф. Махаева¹, Е.В. Щегольков², Я.В. Бургарт², В.И. Салютин²**

¹Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Россия, Черноголовка, Северный проезд, 1.

²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620990, Россия, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-257

E-mail: kovalevanv@ipac.ac.ru

Одним из перспективных подходов к созданию мультитаргетных препаратов для терапии болезни Альцгеймера (БА) является объединение через спейсер двух фармакофоров, где в качестве одного из них используют известный антихолинэстеразный препарат. В плане сравнения свойств конъюгатов на основе отечественного препарата амиридина (А) и снятого с применения такрина (В) в качестве первого этапа в данной работе нами синтезированы гибридные соединения на основе такрина и производных салициловой кислоты – салициламида (С) и салицилальмина (D) (n=2,4,6).

Исследование эстеразного профиля показало, что конъюгаты **C** и **D** эффективно ингибируют ацетил- (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БХЭ) с преимущественным ингибированием БХЭ (IC₅₀БХЭ=10-20 нМ). Анти-АХЭ активность возрастает с увеличением длины спейсера и для соединений с n=6,8 превышает по активности такрин. Ингибирование карбоксилэстеразы достаточно слабое, т.е. не следует ожидать нежелательных лекарственных взаимодействий при терапевтическом применении данных конъюгатов. Конъюгаты ингибируют АХЭ и БХЭ по смешанному механизму и вытесняют пропилий из периферического анионного сайта АХЭ, при этом производные салицилальмина **D** существенно более активны (18-20% при 20 мкМ), что указывает на их способность блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию β-амилоида. Конъюгаты эффективно связывают свободные радикалы, более активны производные салициламида **C** (TEAC = 0.6-0.9). Таким образом, новые гибридные соединения сочетают в одной молекуле способность эффективно ингибировать холинэстеразы, связывать свободные радикалы и антиагрегантные свойства.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 19-53-26016а.