СИНТЕЗ 3-БЕНЗАЗЕЦИНОВ С АЛЛЕНОВЫМ И ИЛИДЕНОВЫМ ФРАГМЕНТАМИ, ИХ ОЦЕНКА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

**А.Ю. Обыденник¹, А.А. Титов¹, Р. Пургаторио², М. Катто²,
А.В. Варламов¹, К.Д. Алтомаре²**

¹Кафедра органической химии, Российский университет дружбы народов (RUDN University), 117198, Россия, Москва, Миклухо-Маклая, 6.

²Department of Pharmacy-Pharmaceutical Sciences, University of Bari Aldo Moro, 70125, Italy, Bari, Via E. Orabona, 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-416

E-mail: arina.abydennik@gmail.com

Недавно нами разработан эффективный метод синтеза бензоконденсированных хазикли-ческих алленов по реакции 1-R-1-фенилэтинилтетрагидроизохинолинов с терминальными алкинами [1], что позволило изучить некоторые их свойства. Несколько алленовых производных на основе 3-бензазецина, несущих эндоциклический β-енаминоэфирный фрагмент, оказались *invitro* сильнодействующими наномолярными ингибиторами Р-гликопротеина (Р-рр) эффлюксных насосов, связанных с мультилекарственной резистентностью (MDR) в раковых клетках [2].

Биологические исследования показали, что 3-бензазецины **2** и **4** с алленовым фрагментом активнее, чем соединения **3** с экзоциклической двойной связью, при этом аллены не ингибируют BChE, а в отношении MAO A и B, AChE проявили ингибирующую активность в среднем микромолярном интервале концентраций (табл.). Ожидается, что наличие метоксиметильной группы при C6 позволит увеличить гидрофильные свойства молекул.

Соединения				Данные ингибирования ферментов ^(а)			
№	R ¹	R ²	R ³	hAChE	hBChE	hMAO-A	hMAO-B
2d	OMe	4'-MePh	COMe	32.5 ± 4.4	n.i.	28 ± 1 %	38 ± 4 %
4a	OMe	4'-MePh	CO ₂ Me	19.3 ± 3.3	n.i.	30 ± 4 %	30 ± 5 %
2e	OMe	4'-OMePh	COMe	13.2 ± 0.7	n.i.	29 ± 5 %	28 ± 5 %
4b	OMe	4'-OMePh	CO ₂ Me	12.2 ± 2.6	n.i.	37 ± 5 %	23 ± 1 %

(а) Значения IC₅₀ (μM или % ингибирования) представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение трёх независимых экспериментов при 10 μM; n.i. = нет ингибирования при 10 μM.

Литература

- [1] Voskressensky, L. G., Titov, A. A., Dzhankaziev, M. S., Borisova, T. N., Kobzev, M. S., Dorovatovskii, P. V., ... & Varlamov, A. V., New Journal of Chemistry. 2017,41(5), 1902-1904.
- [2] Titov, A. A., Niso, M., Candia, M. D., Kobzev, M. S., Varlamov, A. V., Borisova, T. N., ... & Altomare, C. D., Future medicinal chemistry. 2019,11(16), 2095-2106.