1-({4-[(4-ХЛОРБЕНЗОИЛ)АМИНО]ФЕНИЛ}СУЛЬФОНИЛ- L-ПРОЛИН – НОВЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 2

**О.С. Григоркевич¹, Г.В. Мокров¹, С.А. Крыжановский², В.В. Барчуков²,
И.Б. Цорин²**

¹Отдел химии лекарственных средств, ²Лаборатория фармакологического скрининга
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, РФ, Москва, ул. Балтийская, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-501 E-mail: oksana.grigorkevich@academpharm.ru

Матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов (ММП-2, ММП-9) в условиях острого инфаркта миокарда (ОИМ) инициируют деградацию коллагена внеклеточного матрикса миокарда, что сопровождается их выбросом в кровотоки [1]. Известно, что ингибиторы ММП-2/-9 уменьшают постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца [2]. В связи с этим актуальным является разработка селективных ингибиторов как ММП-9, так и ММП-2.

Ранее в НИИ фармакологии был сконструирован и синтезирован потенциальный ингибитор ММП-2/-9 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин (АЛ-828) [3]. Так же было показано, что соединение АЛ-828 в дозе 30 мг/кг/сут *per os* в условиях ОИМ достоверно уменьшало иммунореактивность ММП-9 в плазме крови крыс на уровне доксициклина [3]. Для определения констант ингибирования использовали флуориметрический метод с применением субстрата Mca-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ и комбинационных активированных ММП-2 и ММП-9 человека. Влияние АЛ-828 на содержание ММП-2 в плазме крови крыс с ОИМ определяли на беспородных крысах-самцах. Определение содержания ММП-2 проводили с помощью автоматического биохимического и иммуноферментного анализатора «Chem Well 2910 Combi», США и набора SEA100Ra для иммуноферментного определения ММП-2 крыс (R&D Systems, США). Было показано, что АЛ-828 является селективным ингибитором ММП-2 с константой ингибирования 416±75 мкМ. Соединение АЛ-828 в дозе 30 мг/кг/сут *per os* уменьшает содержание ММП-2 в плазме крови крыс с ОИМ на уровне доксициклина [4].

Таким образом, выявлен селективный ингибитор ММП-2, соединение 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин (АЛ-828), которое может стать основой для создания кардиопротективных препаратов, препятствующих постинфарктному патологическому ремоделированию левого желудочка сердца.

Литература

- [1] F.G. Spinale, *Physiol. Rev.* 2007, 87, 1285-1342.
- [2] J. Simova et al., *Folia Biol.* 2013, 59(5), 181–187.
- [3] О.С. Григоркевич и др., *Хим.-фарм. Журнал.* 2018, 52 (1), 8-14.
- [4] О.С. Григоркевич и др., *Вопр. биол. мед. фарм. химии.* 2020, 23 (11), 46-51.