ИНГИБИТОРЫ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩЕГО 2-АРИЛГИДРАЗИЛИДЕН-1,3-ДИОНОВОГО СКАФФОЛДА

**Я.В. Бургарт¹, Г.Ф. Махаева², С.В. Луцкекина^{2,3}, Е.В. Щегольков²,
Н.П. Болтнева², Н.А. Елькина¹, Е.В. Рудакова², Н.В. Ковалева²,
О.Г. Серебрякова², В.И. Салоутин¹**

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620990, Россия, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20.

²Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Россия, Черноголовка, Северный проезд, 1.

³Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-61

E-mail: burgart@ios.uran.ru

В докладе обсуждается перспективность создания на основе полифторалкил-2-имино-1,3-дионового скаффолда новых активных и селективных модуляторов карбоксилэстеразы (КФ 3.1.1.1, КЭ) как инновационных средств коррекции метаболизма, повышения эффективности и рационального использования фармакологических препаратов, содержащих сложнотерпенные группировки, и средств терапии ряда метаболических заболеваний, таких как ожирение, диабет 2-го типа, атеросклероз. Данный скаффолд объединяет два фармакофорных фрагмента – полифторкетонную и 1,2-дионовую группы, ответственных за ингибирование КЭ. Отличительной особенностью полифторалкил-2-имино-1,3-дионового скаффолда является замена одной карбонильной функции 1,2-дионового фрагмента на биоизостерную иминогруппу, в качестве которой мы используем арилгидразилиденовый заместитель. Рассмотрены методы синтеза алкил-2-арилгидразинилиден-3-оксопропионовых кислот (I), их алкиловых эфиров (II), производных с остатком природного спирта (III), а также амидов (IV). Определены специфические характеристики эстеразного профиля соединений (I-IV), найденные при их биологическом тестировании и молекулярном моделировании. Показаны различные аспекты антиоксидантного действия кислот (I) и их производных (I-III) в зависимости от их строения.

I

II

III, R = natural alcohol residue

IV

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 20-03-00312а.