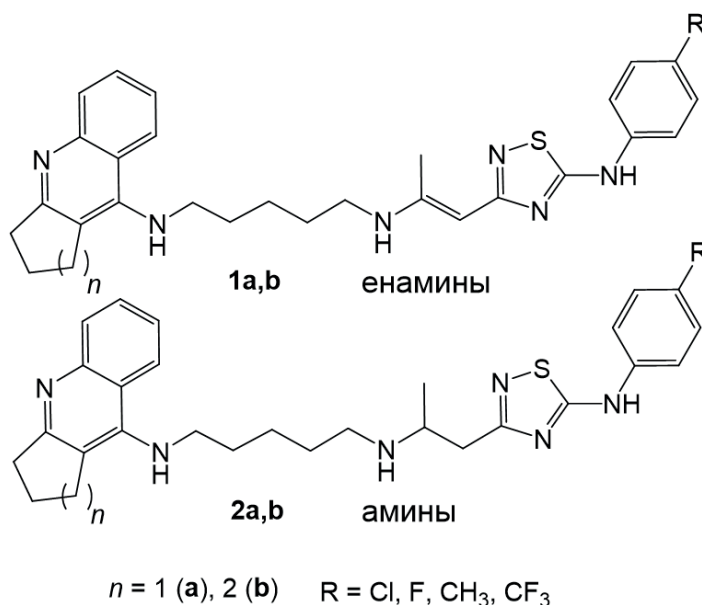


## КОНЬЮГАТЫ ТАКРИНОВ С 1,2,4-ТИАДИАЗОЛАМИ КАК МУЛЬТИТАРГЕТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (БА)

Махаева Г.Ф., Ковалева Н.В., Болтнева Н.П., Рудакова Е.В.,  
Лущекина С.В., Прошин А.Н.<sup>а</sup>, Бачурин С.О.

<sup>а</sup>Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,  
142432 Московской обл., Черноголовка, Северный проезд, 1  
e-mail: gmakh@ipac.ac.ru

Новые конъюгаты производных такрина и тиадиазола (**1,2**) исследованы как мультифункциональные ингибиторы холинэстераз для лечения БА: изучен их эстеразный профиль, антирадикальная активность и потенциальная способность блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию  $\beta$ -амилоида.



Показано, что соединения **1,2** обладают мультифункциональной активностью. Они проявляли высокую ингибиторную активность в отношении ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ) с преимущественным ингибированием БХЭ:  $IC_{50}АХЭ = 0.6-6$  мкМ,  $IC_{50}БХЭ = 0.004-0.08$  мкМ; способность связываться с PAS АХЭ и вытеснять из него пропидий (21-32% при 20 мкМ), что свидетельствует об антиагрегантной активности в отношении  $\beta$ -амилоида, а также высокую антирадикальную активность в тесте АБТС: ТЕАС = 0.4-1.5. По результатам молекулярного докинга конъюгаты **1** и **2** связываются как с каталитическим сайтом АХЭ, так и с PAS. При этом структура спейсера, а именно наличие в нем пропенаминового (**1**) или пропанаминового (**2**) фрагмента оказывает существенное влияние на спектр биологической активности конъюгатов. Полученные результаты показывают перспективность дальнейшей разработки данных мультифункциональных соединений как потенциальных препаратов терапии БА.

Работа выполнена в рамках Госзадания ИФАВ РАН №0090-2017-0019; частично поддержана грантом РФФИ №17-03-00984