



MedChem-Russia 2021

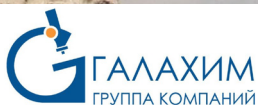


5-я Российская конференция
по медицинской химии
с международным участием
«МедХим-Россия 2021»

ГЕНЕРАЛЬНЫЕ СПОНСОРЫ:



EFMC
European Federation
for Medicinal Chemistry



УДК 54(083)
ББК 24(я4)
М426

Все права на размножение и распространение в любой форме
остаются за разработчиком. Нелегальное копирование
и использование данного издания запрещено.

Организаторы:

Европейская Федерация Медицинской Химии;
Министерство науки и высшего образования Российской Федерации;
Российская академия наук;
отделение химии и наук о материалах РАН;
Научный совет по медицинской химии РАН;
медицинское отделение РАН;
Министерство здравоохранения РФ;
Администрация Волгоградской области;
Волгоградский государственный медицинский университет;
Волгоградский государственный технический университет;
химический факультет Московского государственного университета
им. М.В. Ломоносова;
Институт физиологически активных веществ РАН;
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН;
секция медицинской химии Российского химического общества
им. Д.И. Менделеева;
ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»;
МОО «Ассоциация клинических фармакологов»

М426 **MedChem-Russia 2021.** 5-я Российская конференция по меди-
цинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» :
материалы конференции, Волгоград, 16–19 мая, 2022 / Европейская
Федерация Медицинской Химии ; Министерство науки и высшего
образования Российской Федерации ; Российская академия наук
[и др.]. – Волгоград : Издательство ВолгГМУ, 2021. – Текст : элект-
ронный.

ISBN 978-5-9652-0644-5

**УДК 54(083)
ББК 24(я4)**

© Редакционно-издательское
оформление: Издательство
Волгоградского государственного
медицинского университета, 2021

POLYFLUOROALKYL-2-HYDROXYIMINO-1,3-DIKETONES AS NEW SELECTIVE CARBOXYLESTERASE INHIBITORS

N.P. Boltneva¹, S.V. Lushchekina^{1,2}, O.G. Serebryakova¹, E.V. Rudakova¹, T.Yu. Astakhova², N.A. Agafonova³, E.V. Shchegolkov³, N.S. Boltacheva³, V.I. Filyakova³, E.V. Radchenko⁴, V.A. Palyulin⁴, G.F. Makhaeva¹, Ya.V. Burgart³, V.I. Saloutin³, R.J. Richardson⁵

¹Institute of Physiologically Active Compounds RAS,
142432, Russia, Chernogolovka, Severny proyezd, 1.

²Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, 119334, Russia, Moscow, Kosygina Str., 4.

³Postovsky Institute of Organic Synthesis UB RAS,
620990, Russia, Ekaterinburg, S. Kovalevskoy/Akademicheskaya Str., 22/20.

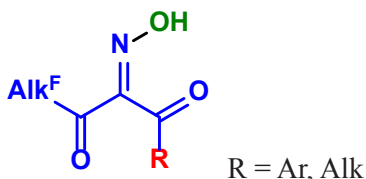
⁴Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
119991, Russia, Moscow, Leninskie gory, 1/3.

⁵Departments of Environmental Health Sciences and Neurology,
University of Michigan, 48109 USA Michigan, Ann Arbor.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-256

E-mail: boltneva@ipac.ac.ru

Carboxylesterases (CES, EC 3.1.1.1) are important enzymes of hydrolytic metabolism for major therapeutic agents and other xenobiotics containing an ester group, as well as endogenous esters and thioesters, including lipids. We have shown that the polyfluoroalkyl-2-imino-1,3-dione scaffold is promising for the design of specific CES inhibitors. In this work, a number of polyfluoroalkyl-2-hydroxyimino-1,3-diketones (DKs) of the general formula was obtained:



Analysis of the esterase profile demonstrated that DKs effectively and selectively inhibit CES with a very weak inhibition of structurally related cholinesterases. Quantum-mechanical calculations of the DK structure agree with the results of X-ray diffraction analysis. The ¹⁹F NMR and QM calculations showed the ease of hydration of CF₃-substituted DKs in polar media, which explains the close anti-CES activity of the ketone and hydrated forms. The mechanism of CES inhibition by diketones and their hydrates was consistent with the results of enzymatic kinetics, molecular docking and QM/MM calculations. All compounds possess high antiradical activity and have favorable ADMET profiles. They are of interest as potential candidates for CES inhibition in biomedical applications.

This work was supported by RFBR 20-03-00312 and Russian State assignment 0090-2019-0005 to IPAC RAS (biological assay).