

К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН**ОБЗОРЫ****СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗЫ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ СЛОЖНОЭФИРНЫЕ ГРУППЫ****Н.П. Болтнева^{1*}, Г.Ф. Махаева¹, Е.В. Щегольков², Я.В. Бургарт², В.И. Салютин²**¹Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, 142432 Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; *эл. почта : boltneva@ipac.ac.ru²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН, 620990, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/ ул. Академическая, 20

В клинической практике применяется большое число пролекарств и активных лекарственных средств, содержащих сложноэфирную, карбаматную или амидную группировку. Ключевым ферментом гидролитического метаболизма таких препаратов в организме являются карбоксилэстеразы (КЭ, КФ 3.1.1.1), которые в значительной степени определяют их фармакокинетику, эффективность и возможные токсические эффекты этих лекарственных средств. Использование селективных ингибиторов КЭ в качестве компонентов комбинированной лекарственной терапии позволяет регулировать скорость гидролитического превращения лекарственных препаратов со сложноэфирной группой и открывает возможность их рационального использования. Создание эффективных и селективных ингибиторов КЭ для применения *in vivo*, является новым перспективным подходом в медицинской химии и фармакологии, позволяющим повысить эффективность, биодоступность и снизить побочные эффекты многочисленных лекарственных средств, содержащих сложноэфирные группировки.

Ключевые слова: карбоксилэстеразы; пролекарства; лекарства со сложноэфирными группами; ингибиторы; полифторалкил-2-имино-1,3-дионовый скаффолд

DOI: 10.18097/BMCRM00026**ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы наблюдается лавинообразный рост числа публикаций по гидролитическому метаболизму с участием карбоксилэстераз (КЭ, КФ 3.1.1.1) – разнообразных по химической структуре лекарственных препаратов, содержащих сложноэфирную, карбаматную или амидную группировку. Это препараты различных фармакологических групп, отдельные представители которых показаны на рисунке 1 [1, 2].

Возросший интерес к данной проблеме обусловлен в значительной степени широким использованием концепции этерифицированных пролекарств для улучшения абсорбции и биодоступности фармакологически активных молекул [3, 4], а также появлением информации о том, что генетический полиморфизм, различные заболевания, лекарственные взаимодействия и ксенобиотики могут изменять активность КЭ у пациента, изменяя таким образом терапевтическую эффективность лекарственных препаратов – субстратов КЭ [1,5,6].

1. КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗЫ – ВАЖНЫЙ ФЕРМЕНТ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВ СО СЛОЖНОЭФИРНЫМИ ГРУППАМИ

КЭ – это сериновые гидролазы, принадлежащие к ферментам фазы I метаболизма ксенобиотиков, содержащих сложноэфирные, амидные или карбаматные группы. Эти ферменты найдены в различных тканях животных (преимущественно в печени, сыворотке крови, лёгких, почках, кишечнике,

гемато-энцефалическом барьере), растениях, грибах, дрожжах. Распределение КЭ по тканям коррелирует с их вовлечением в метаболизм ксенобиотиков.

Реакция катализируемого КЭ гидролиза сложного эфира до спирта и кислоты, как и в случае других сериновых эстераз, происходит с участием каталитической триады Ser-His-Glu и образованием двух тетраэдрических промежуточных соединений – на стадиях ацилирования и деацилирования (рис. 2).

В метаболизме лекарственных препаратов у человека участвуют два основных изофермента КЭ: это карбоксилэстераза 1 – hCE-1 (CES1), локализованная преимущественно в печени, и карбоксилэстераза 2 – hCE-2 (CES2, hiCE), которая находится преимущественно в тонком кишечнике [7, 8]. Изоферменты различаются по своей субстратной специфичности: hCE-1 предпочтительнее действует на эфиры с большой разветвленной ацильной группой и маленькой спиртовой. Примером таких субстратов являются противовирусный препарат тамифлю, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприл и другие. hCE-1 способна также катализировать реакцию переэтерификации. hCE-2 гидролизует преимущественно субстраты с маленькой ацильной и большой спиртовой группой [9]. Например, именно под действием hCE-2 происходит гидролиз антиагреганта прасугрела до его активного метаболита [1] и гидролиз героина в морфин, обладающий высоким сродством к опиатным рецепторам. Соответственно, для медицинского применения нужны ингибиторы как hCE-1, так и hCE-2.



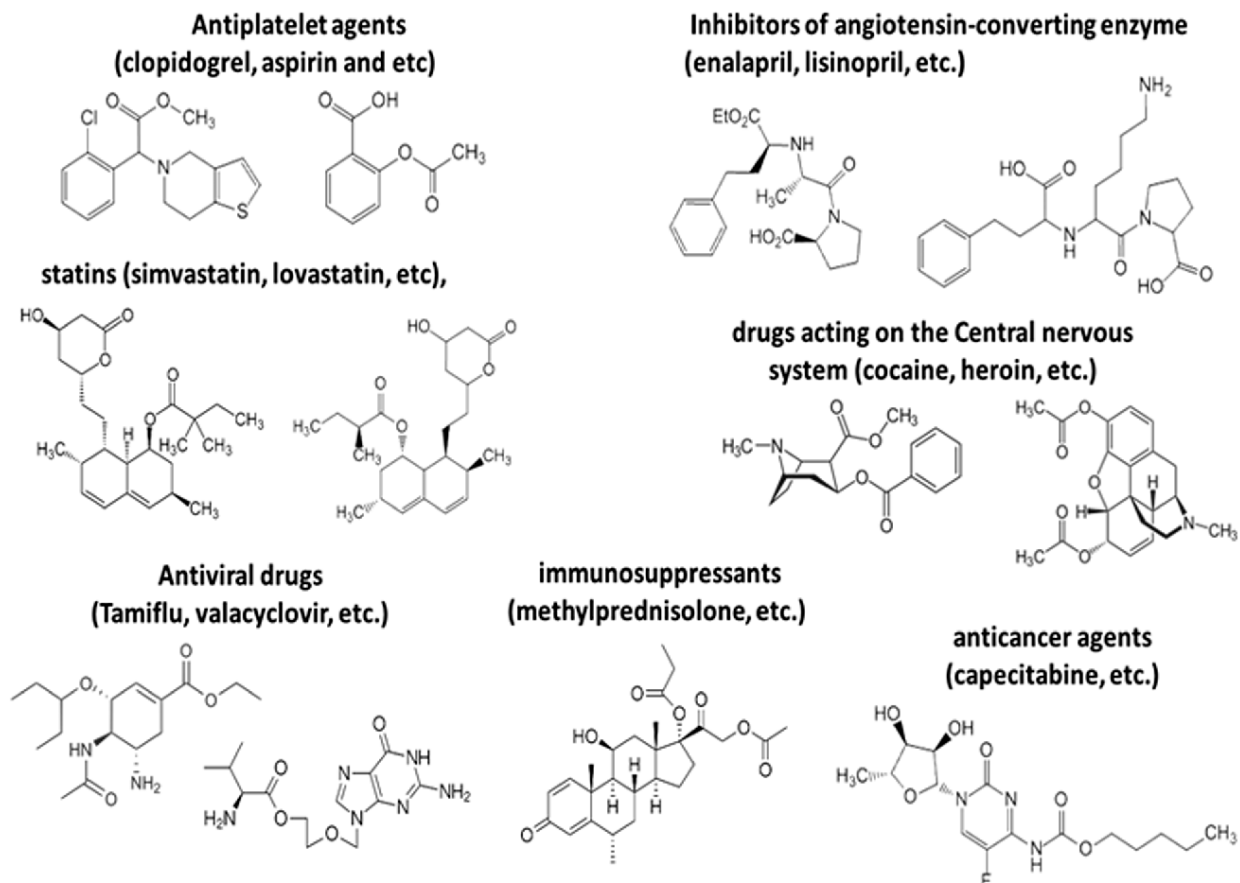


Рисунок 1. Примеры лекарственных препаратов, которые гидролизуются КЭ.

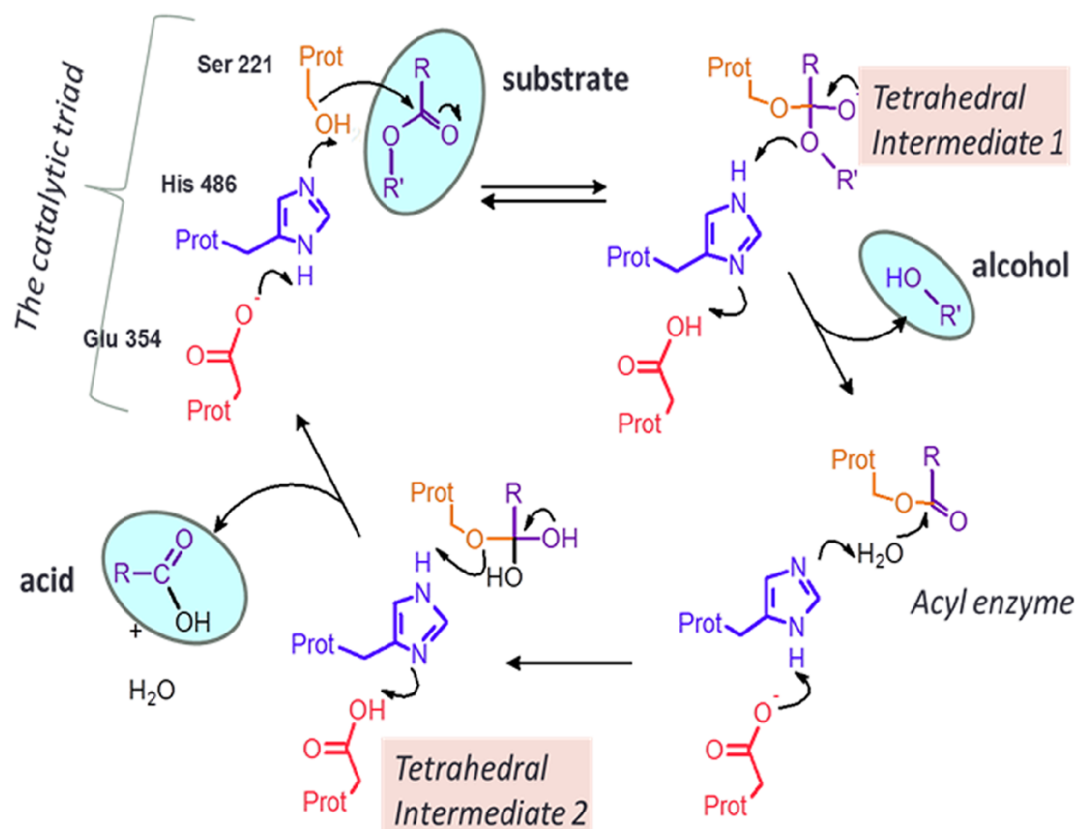


Рисунок 2. Механизм КЭ-гидролиза субстратов.

2. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗ

КЭ ответственны за активацию многих пролекарств и инактивацию многих применяемых на практике лекарственных средств [10]. В связи с этим ингибиторы КЭ, влияющие на скорость гидролиза таких лекарственных препаратов и таким образом определяющие скорость превращения пролекарства в действующее лекарство (рис. 3) или, наоборот, увеличивающие полупериод жизни активного препарата, гидролизующегося КЭ (рис. 4), имеют важное терапевтическое значение [11, 12].

Так, для пролекарств, которые активируются путём катализируемого КЭ гидролиза, в частности для эффективного противоракового средства иринотекана (СРТ-11), ингибиторы КЭ снижают скорость появления активного и при этом токсичного метаболита и таким образом уменьшают опасный для жизни побочный эффект препарата – позднюю диарею [11]. Селективные ингибиторы КЭ позволяют снизить скорость катализируемого КЭ превращения героина в токсичный метаболит морфин и увеличить таким образом время для оказания экстренной медицинской помощи при передозировке героина [13, 14].

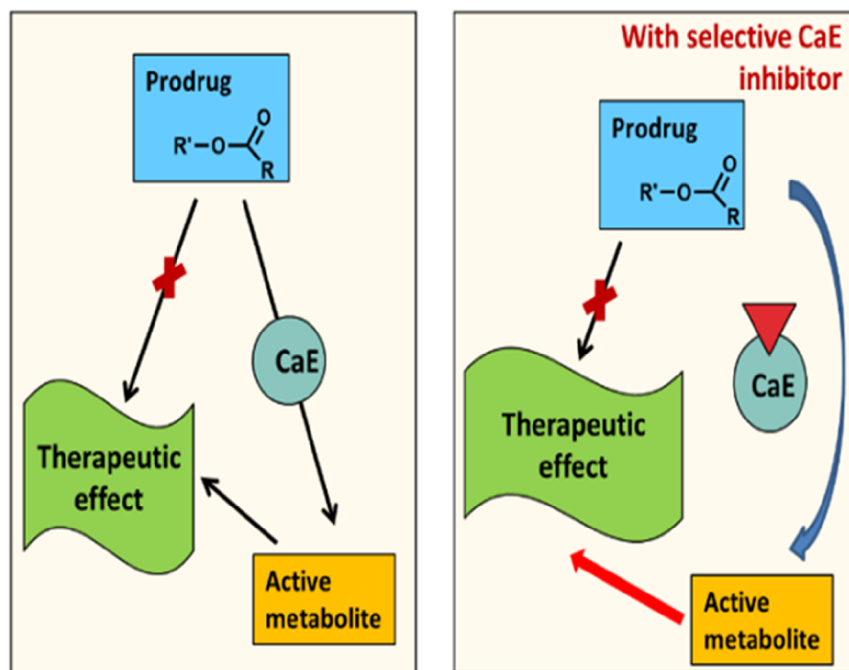


Рисунок 3. Роль КЭ и её ингибиторов в механизме действия пролекарств.

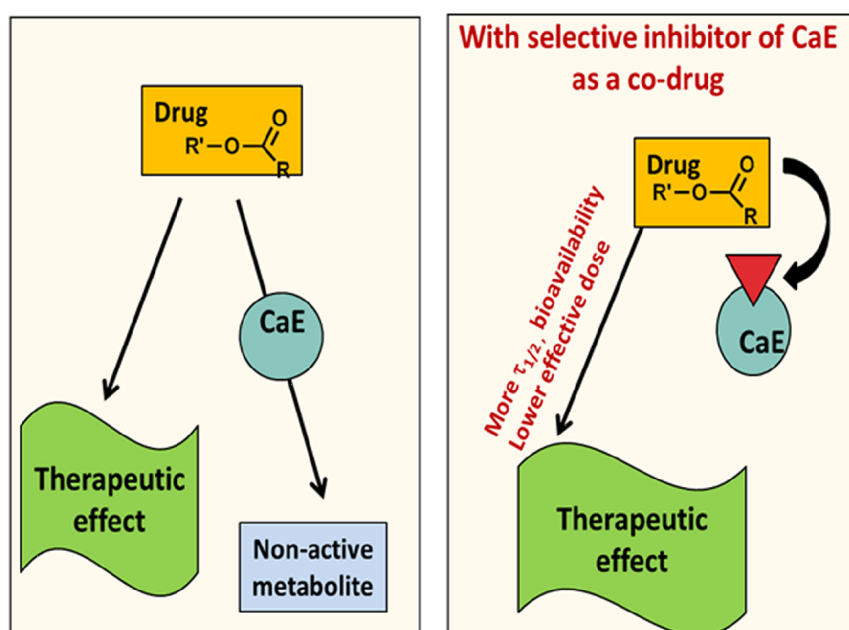


Рисунок 4. Роль КЭ и её ингибиторов в механизме действия лекарств со сложноэфирными группами.

Селективные ингибиторы КЭ могут быть использованы также как безопасные вспомогательные лекарственные средства (компоненты комбинированной лекарственной терапии, адьюванты), повышающие полупериод жизни используемых в клинической практике препаратов короткого действия. Например, флестолола и эсмолола – бета-адреноблокаторов, содержащих сложноэфирные группы, которые быстро гидролизуются и инактивируются КЭ. Полупериод жизни этих препаратов в плазме менее 10 мин, то есть это препараты сверхкороткого действия. Применение селективных ингибиторов КЭ может увеличить полупериод жизни таких препаратов, которые являются на данный момент единственным средством, снижающим риск летального исхода у больных ИБС [11].

3. НЕОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗ

Решением проблемы создания селективных и нетоксичных ингибиторов КЭ в мире занимаются уже достаточно давно, однако в связи с большим структурным сходством сериновых эстераз имеется лишь ограниченное число сообщений о селективных ингибиторах КЭ. Это, прежде всего, фосфорорганические ингибиторы (ФОИ), необратимо и продолжительно ингибирующие КЭ (рис. 5). Известно всего несколько ФОИ, селективно ингибирующих КЭ. Это бис(пара-нитрофенил)фосфат (BNPP) [15], циклические производные фосфорной кислоты Bomin-1, 2, и 3 [16] и селективные ингибиторы КЭ из ряда О-фосфорилированных 1-гидроперфторизопропанолов [17-19]. Однако, практическое применение фосфорорганических ингибиторов КЭ, особенно для человека, вызывает известную осторожность в связи с их возможным отставленным нейротоксическим эффектом. Селективные псевдо-необратимые ингибиторы КЭ с низкой острой токсичностью найдены в ряду О-карбамоилированных 1-гексафторизопропанолов [20, 21].

4. ОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗ

Анализ литературных данных показал, что известно довольно ограниченное количество соединений, обладающих способностью селективно

обратимо ингибировать КЭ. Основные и чрезвычайно активные исследования по поиску селективных ингибиторов КЭ ведутся в лаборатории проф. Р. Potter в сотрудничестве с R.M. Wadkins, С.Е. Wheelock и М. Ross. Этими исследователями были найдены два основных класса эффективных и селективных обратимых ингибиторов КЭ – это бис-арилсульфамиды, которые специфически ингибируют КЭ тонкого кишечника (hCE-2) со значениями K_i в наномолярной области [22, 23], но обладают очень низкой растворимостью и слабой проницаемостью через мембраны (рис. 6) [12], и соединения ряда ароматических 1,2-дионов, ингибирующие как КЭ печени (hCE-1), так и КЭ кишечника (hCE-2) [24].

Установлено, что именно 1,2-дионовый фрагмент обуславливает эффективное ингибирование КЭ. Так, эффективными ингибиторами КЭ оказались изатины (индол-2,3-дионы) [25], 1-фенил-2-пиридинилэтан-1,2-дионы [26] (рис. 6), ряд природных соединений с 1,2-дионовым фрагментом, в том числе таншиноны, β -лапахоны и 1,2-дионсодержащие дитерпеноиды [27-33]. Имеются только предположения о механизме действия дионовых ингибиторов КЭ. В лаборатории Р. Potter в настоящее время ведутся активные исследования в области дионовых структур с задачей найти ингибиторы КЭ для клинического применения.

К известным высокоактивным обратимым ингибиторам КЭ относятся также производные трифторметилкетонов (рис. 6) [34]. Предполагают, что механизм их действия связан с образованием гем-диолов по трифторацетильной группе при взаимодействии с серином активного центра КЭ, которые являются аналогом переходного состояния при гидролизе субстратов данными ферментами [35]. Трифторметилкетоны эффективнее ингибируют КЭ по сравнению с холинэстеразами, но их селективность невысока. Соединения довольно гигроскопичны.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует, с одной стороны, о высокой потребности в ингибиторах КЭ для биомедицинского применения, с другой стороны – о наличии весьма ограниченного числа имеющих в настоящее время структур с необходимыми свойствами. Данный факт подчеркивает важность и актуальность задачи создания новых эффективных и селективных ингибиторов КЭ.

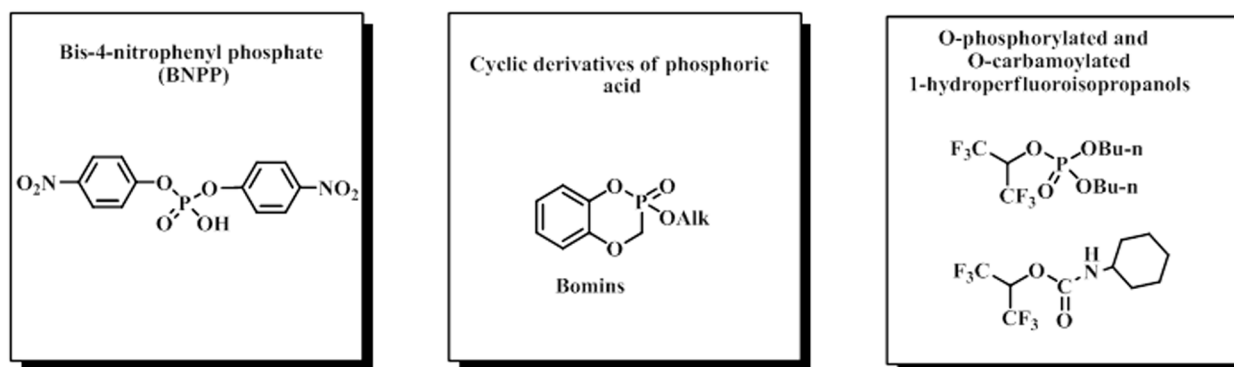


Рисунок 5. Ковалентные селективные ингибиторы карбоксилэстераз.

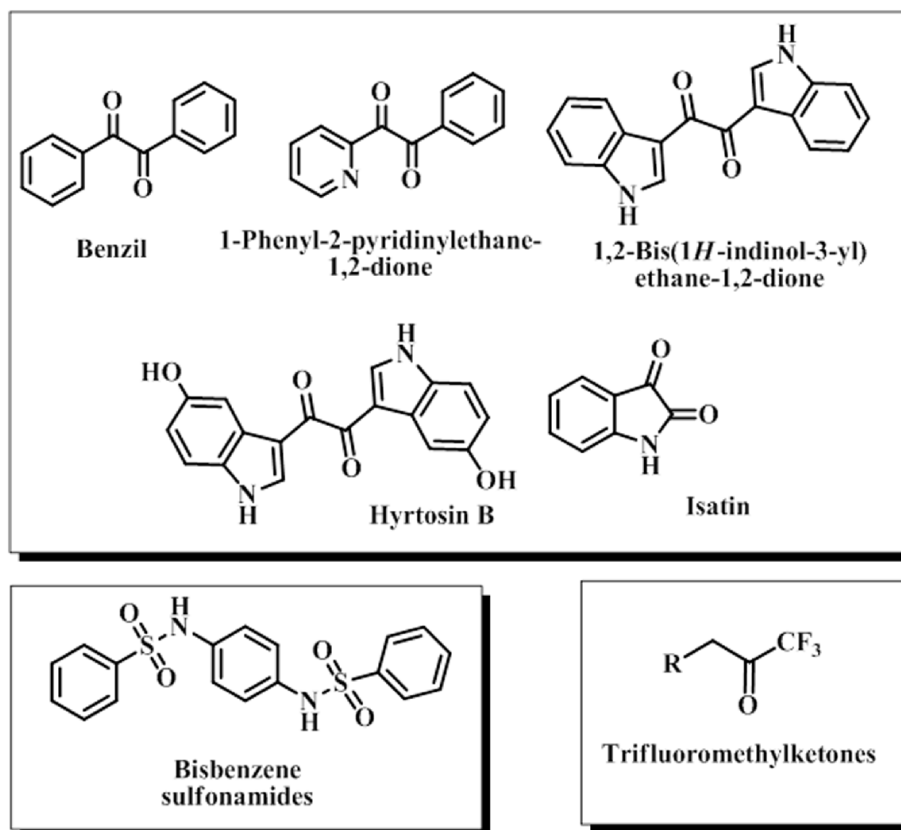


Рисунок 6. Известные селективные обратимые ингибиторы карбоксилэстераз.

5. СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗ, НАЙДЕННЫЕ В СОТРУДНИЧЕСТВЕ ИФАВ РАН И ИОС УРО РАН

Нашим коллективом для создания эффективных ингибиторов КЭ был предложен оригинальный полифторалкил-2-имино-1,3-дионовый скаффолд, объединяющий в одной молекуле два известных хемотипа – трифторметилкетонный и 1,2-дионовый фрагменты, которые обуславливают ингибиторную активность и селективность в отношении КЭ. Отличительной особенностью данного скаффолда является замена одной карбонильной функции 1,2-дионового фрагмента на биоизостерную иминогруппу, которая может быть химически модифицирована.

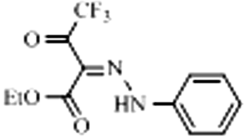
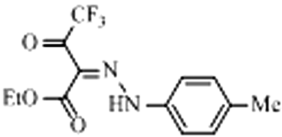
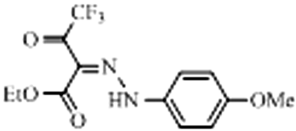
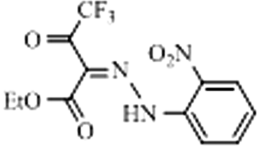
К настоящему времени найдены высокоэффективные и селективные ингибиторы КЭ – алкил-2-арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионаты **I** [36, 37], которые мы назвали **Фоксины (Foxins)**. В результате исследования ингибиторной активности 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфиров **I** в отношении КЭ и структурно близких сериновых эстераз – ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ) установлено, что данные соединения эффективно ингибируют КЭ с величинами IC_{50} в наномолярном диапазоне, проявляя существенно более низкую активность в отношении АХЭ и БХЭ. Полученные величины IC_{50} , характеризующие эстеразный профиль наиболее активных соединений **I**, представлены в таблице 1.

Полученные данные по ингибиторной активности семейства фоксинов **I** в отношении КЭ указывают на перспективность дальнейших расширенных исследований по поиску в данном ряду активных и селективных ингибиторов КЭ с фармакокинетическими и токсикологическими характеристиками для применения *in vivo*.

Следует также отметить, что соединения **I** являются легкодоступными, их синтез малостадийен, хорошо отработан и легко масштабируем. Сначала конденсацией Кляйзена из коммерческих реактивов, полифторкарбоновых кислот и алкилацетатов получают фторированные 3-оксоэферы, из которых реакцией азосочетания с солями арилдiazония синтезируют целевые 2-арилгидразинилиден-3-оксоэферы **I** [38-40].

Эффективные и селективные ингибиторы КЭ также были найдены при исследовании 7-гидрокси-7-полифторалкил-4,7-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **II**, которые являются циклическими изомерами алкил-2-гетарилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионатов [41]. Соединения **II** легко образуются в результате азосочетания 3-полифторалкил-3-оксоэфиров с солями гетарилдiazония, содержащими в α -положении NH группу [42-44]. При исследовании эстеразного профиля соединений **II** найдены эффективные и высокоселективные ингибиторы КЭ среди представителей пиразоло-, триазоло- и тетразолотриазинов (табл. 2). Как видно из таблицы 2, данные соединения практически не ингибируют структурно близкие сериновые эстеразы АХЭ и БХЭ. Повышению ингибиторной

Таблица 1. Ингибиторная активность (IC_{50} , нМ) и селективность фоксинов (алкил-2-арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионатов) **I** в отношении КЭ, АХЭ и ВХЭ

Compounds	IC_{50} (нМ), n=3			Selectivity	
	CaE	AChE	BChE	$IC_{50}AChE/IC_{50}CaE$	$IC_{50}BChE/IC_{50}CaE$
<p>Ia</p> 	6.14±0.73	3220±408	8420±720	524	1371
<p>Ib</p> 	7.41±0.54	7320±270	8340±420	988	1126
<p>Ic</p> 	13.10±1.28	4620±180	70430±5310	353	5376
<p>Id</p> 	4.95±0.60	759±74	8060±270	153	1628

активности соединений в отношении КЭ способствует удлинение полифторакильного радикала, при этом этиловые эфиры проявляют большую активность по сравнению с метиловыми аналогами.

Следует отметить, что потенциал данных структур как ингибиторов КЭ для последующей модификации далеко не исчерпан. Об этом свидетельствуют недавно полученные данные о высокой ингибиторной активности и селективности в отношении КЭ для полифторалкил-2-имино-1,3-дионов, содержащих вместо ариламиногруппы в иминном фрагменте гидроксильный заместитель (соединения **III**, рис. 7).

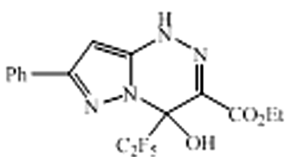
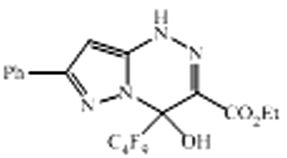
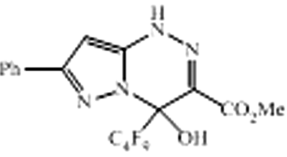
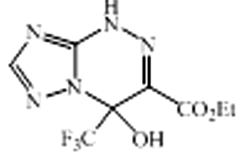
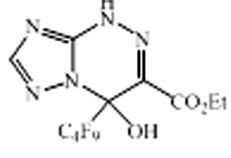
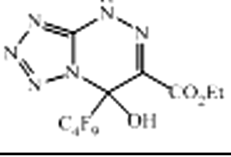
Другим не менее перспективным направлением структурной модификации алкил-2-арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионатов (фоксинов) **I** как эффективных и селективных ингибиторов КЭ является введение в их структуру остатка высшего или природного спирта. По нашим предварительным данным такая модификация 3-оксо-2-толилгидразоно-4,4,4-трифторбутаноатов (соединения **IV**, рис. 7) приводит к сохранению высокой анти-КЭ активности. Следует отметить, что данная структурная модификация применена нами в связи с проводимыми в последнее время исследованиями, показавшими, что ряд веществ

растительного происхождения и их синтетически модифицированные производные обладают высокой антикарбоксилэстеразной активностью и низкой токсичностью [29-32].

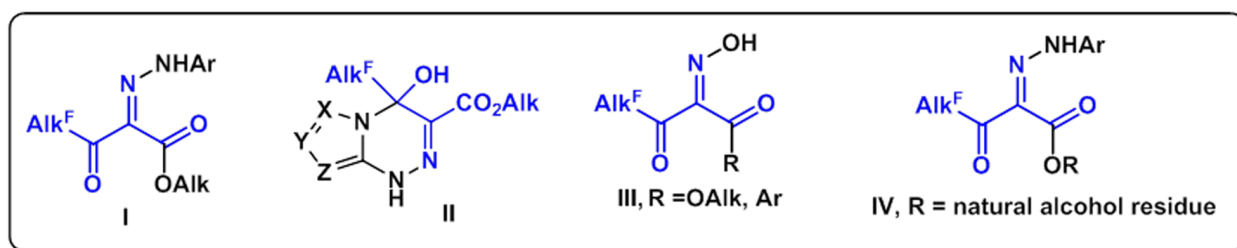
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КЭ являются ключевыми ферментами гидролитического метаболизма многочисленных лекарственных препаратов, содержащих сложноэфирную, карбаматную или амидную группировку, который в значительной степени определяет их фармакокинетику, биодоступность, эффективность и возможные токсические эффекты. Быстрый КЭ гидролиз может быть как причиной высокой токсичности препаратов, так и причиной их низкой эффективности, особенно учитывая широкую вариабельность активности КЭ у индивидуумов. Создание и использование селективных ингибиторов КЭ как компонентов комбинированной лекарственной терапии – это новый перспективный подход в медицинской химии и фармакологии, открывающий возможность тонкой регуляции активности КЭ и рационального применения лекарственных препаратов, повышения их терапевтической эффективности,

Таблица 2. Эстеразный профиль отдельных представителей 7-гидрокси-7-полифторалкил-4,7-дигидроазоло [5,1-с][1,2,4]триазинов II

Compounds	Inhibitor activity of compounds (IC ₅₀ (μM) ± SEM or % inhibition of the enzyme at 20 μM compound)		
	CaE	AChE	BChE
<p>IIa</p> 	3.91±0.43	13.6±1.22%	22.0±2.4%
<p>IIb</p> 	0.46±0.04	n.a.	16.2±1.7%
<p>IIc</p> 	0.96±0.08	11.7±1.2%	11.6±1.3%
<p>IId</p> 	3.6±0.5	n.a.	n.a.
<p>IIe</p> 	0.98±0.08	n.a.	3.7±0.5%
<p>IIf</p> 	0.83±0.07	n.a.	n.a.

Примечание: n.a. - неактивен.

**Рисунок 7.** Новые перспективные ингибиторы КЭ, имеющие 2-имино-3-полифторалкил-1,3-дионовый скелет.

снижения токсичности и других побочных эффектов. В качестве новых перспективных ингибиторов КЭ нами предложены соединения, имеющие 2-имино-3-полифторалкил-1,3-диононовый скаффолд, среди которых уже обнаружены эффективные селективные ингибиторы данного фермента.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-03-00417; Биологические исследования выполнены в соответствии с Государственным заданием (тема № 0090-2017-0019), химическая часть выполнена в рамках государственного задания АААА-А18-118020290121-9.

ЛИТЕРАТУРА

- Laizure, S.C., Herring, V., Hu, Z., Witbrodt, K., & Parker, R.B. (2013) The role of human carboxylesterases in drug metabolism: have we overlooked their importance? *Pharmacotherapy*, 33(2), 210-222. DOI: 10.1002/phar.1194
- Neuvonen, M., Tarkiainen, E.K., Tornio, A., Hirvensalo, P., Tapaninen, T., Paile-Hyvarinen, M., Itkonen, M.K., Holmberg, M.T., Karja, V., Mannisto, V.T., Neuvonen, P.J., Pihlajamaki, J., Backman, J.T., & Niemi, M. (2018) Effects of genetic variants on carboxylesterase 1 gene expression, and clopidogrel pharmacokinetics and antiplatelet effects. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 122(3), 341-345. DOI: 10.1111/bcpt.12916
- Imai, T., & Ohura, K. (2010) The role of intestinal carboxylesterase in the oral absorption of prodrugs. *Current Drug Metabolism*, 11(9), 793-805. DOI: 10.2174/138920010794328904
- Jana, S., Mandekar, S., & Marathe, P. (2010) Prodrug design to improve pharmacokinetic and drug delivery properties: challenges to the discovery scientists. *Current Medicinal Chemistry*, 17(32), 3874-3908. DOI: 10.2174/092986710793205426
- Geshi, E., Kimura, T., Yoshimura, M., Suzuki, H., Koba, S., Sakai, T., Saito, T., Koga, A., Muramatsu, M., & Katagiri, T. (2005) A single nucleotide polymorphism in the carboxylesterase gene is associated with the responsiveness to imidapril medication and the promoter activity. *Hypertension Research*, 28(9), 719-725. DOI: 10.1291/hypres.28.719
- Staudinger, J.L., Xu, C., Cui, Y.J., & Klaassen, C.D. (2010) Nuclear receptor-mediated regulation of carboxylesterase expression and activity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 6(3), 261-271. DOI: 10.1517/17425250903483215
- Imai, T. (2006) Human carboxylesterase isozymes: catalytic properties and rational drug design. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 21(3), 173-185. DOI: 10.2133/dmpk.21.173
- Sanghani, S.P., Sanghani, P.C., Schiel, M.A., & Bosron, W.F. (2009) Human carboxylesterases: an update on CES1, CES2 and CES3. *Protein & Peptide Letters*, 16(10), 1207-1214. DOI: 10.2174/092986609789071324
- Taketani, M., Shii, M., Ohura, K., Ninomiya, S., & Imai, T. (2007) Carboxylesterase in the liver and small intestine of experimental animals and human. *Life Sciences*, 81(11), 924-932. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.07.026
- Satoh, T., & Hosokawa, M. (2006) Structure, function and regulation of carboxylesterases. *Chemico-Biological Interactions*, 162(3), 195-211. DOI: 10.1016/j.cbi.2006.07.001
- Potter, P., & Wadkins, R. (2006) Carboxylesterases - detoxifying enzymes and targets for drug therapy. *Current Medicinal Chemistry*, 13(9), 1045-1054. DOI: 10.2174/092986706776360969
- Hatfield, M.J., & Potter, P.M. (2011) Carboxylesterase inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 21(8), 1159-1171. DOI: 10.1517/13543776.2011.586339
- Redinbo, M.R., & Potter, P.M. (2005) Keynote review: Mammalian carboxylesterases: from drug targets to protein therapeutics. *Drug Discovery Today*, 10(5), 313-325. DOI: 10.1016/s1359-6446(05)03383-0
- Rook, E., Huitema, A., Brink, W., Ree, J., & Beijnen, J. (2006) Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. *Current Clinical Pharmacology*, 1(1), 109-118. DOI: 10.2174/157488406775268219
- Heymann, E., & Krisch, K. (1967) Phosphoric acid-bis-(p-nitro-phenylester), a new inhibitor of microsomal carboxylesterases. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Fur Physiologische Chemie*, 348(6), 609-619.
- Tsvetkov, E.N., Degtyarev, A.N., Bovin, A.N., Makhaeva, G.F., Yankovskaya, V.L. (1985) Russian Federation Patent No. 1187444.
- Makhaeva, G.F., Rudakova, E.V., Aksinenko, A.Yu., Sokolov, V.B., Serebryakova, O.G., Galenko, T.G. (2011) Russian Federation Patent No. 2423132.
- Rudakova, E.V., Makhaeva, G.F., Galenko, T.G., Aksinenko, A.Y., Sokolov, V.B., & Martynov, I.V. (2013) A new selective inhibitor of mouse blood plasma carboxylesterase. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 449, 87-89. DOI: 10.1134/S1607672913020099
- Makhaeva, G.F., Rudakova, E.V., Aksinenko, A.Y., Sokolov, V.B., & Richardson, R.J. (2016) (O,O-Dibutyl)-O-1-trifluoromethyl-2,2,2-trifluoroethyl phosphate (BFP): A selective inhibitor of mouse plasma carboxylesterase. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 191(11-12), 1589-1590. DOI: 10.1080/10426507.2016.1216423
- Makhaeva, G.F., Boltneva, N.P., Mukhamadieva, G.R., Sokolov, V.B., Galenko, T.G. (2012) Russian Federation Patent No. 2449988.
- Mukhamadieva, G.R., Boltneva, N.P., Galenko, T.G., Sokolov, V.B., Epishina, T.A., & Makhaeva, G.F. (2012) Synthesis and biological activity of O-carbamoylated 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanols as new specific inhibitors of carboxylesterase. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 46(8), 461-464. DOI: 10.1007/s11094-012-0825-x
- Wadkins, R.M., Hyatt, J.L., Yoon, K.J., Morton, C.L., Lee, R.E., Damodaran, K., Beroza, P., Danks, M.K., & Potter, P.M. (2004) Discovery of novel selective inhibitors of human intestinal carboxylesterase for the amelioration of irinotecan-induced diarrhea: synthesis, quantitative structure-activity relationship analysis, and biological activity. *Molecular Pharmacology*, 65(6), 1336-1343. DOI: 10.1124/mol.65.6.1336
- Hicks, L.D., Hyatt, J.L., Stoddard, S., Tsurkan, L., Edwards, C.C., Wadkins, R.M., & Potter, P.M. (2009) Improved, selective, human intestinal carboxylesterase inhibitors designed to modulate 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin (Irinotecan; CPT-11) toxicity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(12), 3742-3752. DOI: 10.1021/jm9001296
- Wadkins, R.M., Hyatt, J.L., Wei, X., Yoon, K.J., Wierdl, M., Edwards, C.C., Morton, C.L., Obenauer, J.C., Damodaran, K., Beroza, P., Danks, M.K., & Potter, P.M. (2005) Identification and characterization of novel benzil (diphenylethane-1,2-dione)

- analogues as inhibitors of mammalian carboxylesterases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(8), 2906-2915. DOI: 10.1021/jm049011j
25. Hyatt, J.L., Moak, T., Hatfield, M.J., Tsurkan, L., Edwards, C.C., Wierdl, M., Danks, M.K., Wadkins, R.M., & Potter, P.M. (2007) Selective inhibition of carboxylesterases by isatins, indole-2,3-diones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(8), 1876-1885. DOI: 10.1021/jm061471k
26. Young, B.M., Hyatt, J.L., Bouck, D.C., Chen, T., Hanumesh, P., Price, J., Boyd, V.A., Potter, P.M., & Webb, T.R. (2010) Structure-activity relationships of substituted 1-pyridyl-2-phenyl-1,2-ethanediones: potent, selective carboxylesterase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(24), 8709-8715. DOI: 10.1021/jm101101q
27. McKay, M.J., Carroll, A.R., Quinn, R.J., & Hooper, J.N.A. (2002) 1,2-Bis(1H-indol-3-yl)ethane-1,2-dione, an Indole Alkaloid from the Marine Sponge *Smenospongia sp.* *Journal of Natural Products*, 65(4), 595-597. DOI: 10.1021/np010347v
28. Hatfield, M.J., Tsurkan, L.G., Hyatt, J.L., Edwards, C.C., Lemoff, A., Jeffries, C., Yan, B., & Potter, P.M. (2013) Modulation of esterified drug metabolism by tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* ("Danshen"). *Journal of Natural Products*, 76(1), 36-44. DOI: 10.1021/np300628a
29. Zou, L.W., Li, Y.G., Wang, P., Zhou, K., Hou, J., Jin, Q., Hao, D.C., Ge, G.B., & Yang, L. (2016) Design, synthesis, and structure-activity relationship study of glycyrrhetic acid derivatives as potent and selective inhibitors against human carboxylesterase 2. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112, 280-288. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.02.020
30. Binder, R.J., Hatfield, M.J., Chi, L., & Potter, P.M. (2018) Facile synthesis of 1,2-dione-containing abietane analogues for the generation of human carboxylesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 149, 79-89. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.02.052
31. Hatfield, M.J., Chen, J., Fratt, E.M., Chi, L., Bollinger, J.C., Binder, R.J., Bowling, J., Hyatt, J.L., Scarborough, J., Jeffries, C., & Potter, P.M. (2017) Selective inhibitors of Hhuman liver carboxylesterase based on a beta-lapachone scaffold: novel reagents for reaction profiling. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(4), 1568-1579. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01849
32. Wang, D.D., Zou, L.W., Jin, Q., Hou, J., Ge, G.B., & Yang, L. (2017) Recent progress in the discovery of natural inhibitors against human carboxylesterases. *Fitoterapia*, 117, 84-95. DOI: 10.1016/j.fitote.2017.01.010
33. Weng, Z.M., Ge, G.B., Dou, T.Y., Wang, P., Liu, P.K., Tian, X.H., Qiao, N., Yu, Y., Zou, L.W., Zhou, Q., Zhang, W.D., & Hou, J. (2018) Characterization and structure-activity relationship studies of flavonoids as inhibitors against human carboxylesterase 2. *Bioorganic Chemistry*, 77, 320-329. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.01.011
34. Wheelock, C.E., Severson, T.F., & Hammock, B.D. (2001) Synthesis of new carboxylesterase inhibitors and evaluation of potency and water solubility. *Chemical Research in Toxicology*, 14(12), 1563-1572. DOI: 10.1021/tx015508+
35. Székács, A., Bordás, B., & Hammock, B.D. (1992) Transition state analog enzyme inhibitors: Structure-activity relationships of trifluoromethyl ketones. In: *Rational Approaches to Structure, Activity, and Ecotoxicology of Agrochemicals* (Draber W. & Fujita T., eds.), (pp. 219-249). Boca Raton, Florida: CRC Press.
36. Burgart, Y.V., Makhaeva, G.F., Shchegol'kov, E.V., Khudina, O.G., Boltneva, N.P., Serebryakova, O.G., Lushchekina, S.V., Saloutin, V.I., Bachurin, S.O., Chupakhin, O.N. (2015) Russian Federation Patent No. 2574291.
37. Boltneva, N.P., Makhaeva, G.F., Kovaleva, N.V., Lushchekina, S.V., Burgart, Y.V., Shchegol'kov, E.V., Saloutin, V.I., & Chupakhin, O.N. (2015) Alkyl 2-arylhydrazinylidene-3-oxo-3-oxopropionates as new effective and selective inhibitors of carboxylesterase. *Doklady Biochemistry Biophysics*, 465, 381-385. DOI: 10.1134/S1607672915060101
38. Shchegol'kov, E.V., Burgart, Y.V., Khudina, O.G., Saloutin, V.I., & Chupakhin, O.N. (2010) 2-(Het)arylhydrazono-1,3-dicarbonyl compounds in organic synthesis. *Russian Chemical Reviews*, 79(1), 31-61. DOI: 10.1070/RC2010v079n01ABEH004048
39. Khudina, O.G., Burgart, Y.V., Shchegol'kov, E.V., Saloutin, V.I., Kazheva, O.N., Chekhlov, A.N., & D'yachenko, O.A. (2009) Steric structure of alkyl 2-aryl(hetaryl)hydrazono-3-fluoroalkyl-3-oxopropionates. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 45(6), 801-809. DOI: 10.1134/s1070428009060013
40. Burgart, Y.V., Fokin, A.S., Kuzueva, O.G., Chupakhin, O.N., & Saloutin, V.I. (1998) Synthesis of fluorinated 2(3)-arylhydrazones of 1,2,3-tri(1,2,3,4-tetra)carbonyl compounds and their heterocyclization reactions. *Journal of Fluorine Chemistry*, 92(2), 101-108. DOI: 10.1016/s0022-1139(98)00247-4
41. Shchegol'kov, E.V., Makhaeva, G.F., Boltneva, N.P., Lushchekina, S.V., Serebryakova, O.G., Rudakova, E.V., Kovaleva, N.V., Burgart, Y.V., Saloutin, V.I., Chupakhin, O.N., Bachurin, S.O., & Richardson, R.J. (2017) Synthesis, molecular docking, and biological activity of polyfluoroalkyl dihydroazolo[5,1-c][1,2,4]triazines as selective carboxylesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(15), 3997-4007. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.05.045
42. Shchegol'kov, E.V., Sadchikova, E.V., Burgart, Y.V., & Saloutin, V.I. (2009) Synthesis and structure of 4-hydroxy-4-fluoroalkyl-1,4-dihydroimidazo[5,1-c][1,2,4]triazines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 45(4), 572-580. DOI: 10.1134/s1070428009040174
43. Shchegol'kov, E.V., Sadchikova, E.V., Burgart, Y.V., & Saloutin, V.I. (2008) Alkyl 3-fluoroalkyl-3-oxopropionates in reactions with azolyldiazonium salts. *Russian Chemical Bulletin*, 57(3), 612-616. DOI: 10.1007/s11172-008-0096-6
44. Shchegol'kov, E.V., Ivanova, A.E., Burgart, Y.V., & Saloutin, V.I. (2013) A Convenient Approach to 4,7-Dihydro-1,2,4-triazine Synthesis. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50(S1), E80-E86. DOI: 10.1002/jhet.1068

Поступила: 21. 05. 2018.
Принята к публикации: 11. 07. 2018.

SELECTIVE CARBOXYLESTERASE INHIBITORS FOR IMPROVING EFFICACY, SAFETY AND RATIONAL USE OF ESTER-CONTAINING DRUGS

N.P. Boltneva^{1}, G.F. Makhaeva¹, E.V. Shchegol'kov², Ya.V. Burgart², V.I. Saloutin²*

¹Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences, 1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; *e-mail: boltneva@ipac.ac.ru

²Postovsky Institute of Organic Synthesis, Urals Branch of Russian Academy of Sciences, 22/20 S. Kovalevskoy/Akademicheskaya str., Yekaterinburg, 620990 Russia

In clinical practice, a large number of prodrugs and active drugs containing an ester, carbamate or amide moiety are used. Carboxylesterase (CaE, EC 3.1.1.1) is the key enzyme of hydrolytic metabolism of such drugs in the body, it largely determines their pharmacokinetics, bioavailability, efficacy and possible toxic effects. Using CaE selective inhibitors as components of combined drug therapy it is possible us to regulate the rate of hydrolytic transformation of ester-containing drugs and opens the possibility of their rational use. The development of effective and selective CaE inhibitors suitable for *in vivo* application is a new promising approach in medicinal chemistry and pharmacology that allows to improve the efficacy, bioavailability and reduce the side effects of ester-containing drugs.

Key words: carboxylesterases; prodrugs; ester-containing drugs; inhibitors; polyfluoroalkyl-2-imino-1,3-dione scaffold

ACKNOWLEDGMENTS

This work was performed within the framework of the RFBR #16-03-00417; biological research - in the framework of the Russian State assignment № 0090-2017-0019, chemical part - in the framework of the Russian State assignment AAAA-A18-118020290121-9.