

Lipase Catalyzed Synthesis of Alkyl Phenylacetates with Anticonvulsant Activity

María L. SBARAGLINI¹, Sara R. CHUGURANSKY¹, Pablo PALESTRO¹, Luciana GAVERNET¹, Alan TALEVI^{1,*} & Guadalupe GARCÍA LIÑARES²

¹ *Laboratory of Bioactive Research and Development (LIDeB), Department of Biological Sciences, Faculty of Exact Sciences, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), 47 and 115, La Plata (B1900AJJ), Buenos Aires, Argentina*

² *Laboratorio de Biocatálisis. Departamento de Química Orgánica y UMYMFOR, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Universitaria. Pabellón 2, piso 3, Buenos Aires (C1428EGA), Argentina*

SUMMARY. Despite the wide spectra of available antiepileptic drugs, one third of the patients still suffer from drug-resistant epilepsy, justifying the ongoing search of novel therapies. The anticonvulsant activity of propyl 4-hydroxybenzoate was previously identified through *in silico* screening. Here, *Candida antarctica* B (CAL B) lipase was employed as biocatalyst for the enzymatic synthesis of a series of alkyl phenylacetates which, based on their molecular similarity to propylparaben, were tested in two acute mice models of seizure (maximal electroshock seizure and subcutaneous pentylenetetrazol tests). Molecular docking was later applied to explain the observed activities. All the synthesized compounds displayed some degree of protective activity in the maximal electroshock seizure model, whereas none of them showed protection against pentylenetetrazol-induced convulsions. Ethyl 4-methoxyphenylacetate and propyl phenylacetate showed the most promising *in vivo* results. In consistence with the observed anticonvulsant effects, propyl phenylacetate obtained the best predicted binding energy among the synthesized alkyl phenylacetates.

RESUMEN. A pesar del amplio espectro de medicamentos antiepilépticos disponibles, un tercio de los pacientes todavía sufren de epilepsia resistente a los mismos, lo que justifica la búsqueda continua de nuevas terapias. La actividad anticonvulsivante del 4-hidroxibenzoato de propilo se identificó previamente a través de un cribado *in silico*. Aquí, la lipasa de *Candida antarctica* B (CAL B) se empleó como biocatalizador para la síntesis enzimática de una serie de alquil fenilacetatos que, en función de su similitud molecular con el propilparabeno, se probaron en dos modelos de convulsiones en ratones agudos (test de electroshock máximo y test de pentileno-tetrazol subcutáneo). El acoplamiento molecular se aplicó más tarde para explicar las actividades observadas. Todos los compuestos sintetizados mostraron cierto grado de actividad protectora en el modelo maximal electroshock seizure, mientras que ninguno de ellos mostró protección contra las convulsiones inducidas por pentileno-tetrazol. El 4-metoxifenilacetato de etilo y el fenilacetato de propilo mostraron los resultados *in vivo* más prometedores. En coherencia con los efectos anticonvulsivos observados, el fenilacetato de propilo produjo la mejor energía de unión pronosticada entre los fenilacetatos de alquilo sintetizados.

KEY WORDS: alkyl phenylacetates; anticonvulsant drugs; enzymatic synthesis; epilepsy; seizure.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* atalevi@biol.unlp.edu.ar