

DOI: 10.15643/vnpm-2023-37

СИНТЕЗ И ИНГИБИРУЮЩАЯ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗУ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ОЛЕАНОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Петрова А.В., Закирова Л.М.

Уфимский институт химии УФИЦ РАН,

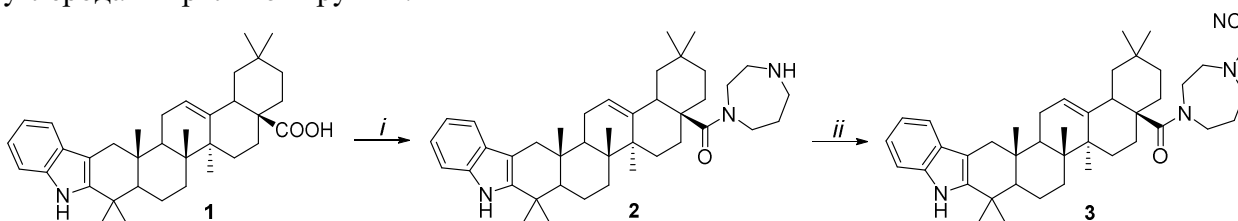
Группа медицинской химии, Уфа, Россия

e-mail: ana.orgchem@gmail.com

Прогрессирующие и необратимые нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, характеризующаяся потерей памяти, поведенческими и многими другими когнитивными нарушениями, является одним из социально-значимых заболеваний и требует активного внимания со стороны ученых. Ингибиторы холинэстеразы, используемые для облегчения симптомов этой болезни, действуя на ферменты локализованные преимущественно в плазме, печени, мышечных тканях и синапсах, создают вероятность возникновения побочных эффектов, приводящие к летальному исходу. Поэтому разработка новых ингибиторов, в том числе на основе соединений растительного происхождения, с расчетом на меньшие побочные эффекты и определенную селективность, является актуальной задачей на сегодняшний день.

Так, в данной работе был осуществлен синтез и модификация гомопиперазинамида 2,3-индолоолеаноловой кислоты. Амид **2** получали хлорангидридным методом путем взаимодействия **1** с гомопиперазином (выход 72%). Дальнейшая модификация путем реакции с хлорацетонитрилом в ДМФА в присутствии поташа позволила получить *N*-замещенное по гомопиперазинильному кольцу нитрильное производное **3** (выход 76%).

Структуру соединений **2** и **3** подтверждали методом ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Для всех соединений в спектрах ^{13}C наблюдался сигнал углерода амидной группы при δ 175-176 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **3** содержал сигнал в области δ 115 м.д., характерный для углерода нитрильной группы.



Реагенты и условия: *i.* 1) SOCl₂, Et₃N, CH₂Cl₂, 25°C; 2) гомопиперазин, Et₃N, CH₂Cl₂, 25°C; *ii.* ClCH₂CN, K₂CO₃, ДМФА, Δ , 3 ч.

Синтезированные соединения проверяли на способность ингибировать активность рекомбинантной человеческой ацетилхолинэстеразы в сыворотке крови человека *in vitro*. Результаты полученных данных о среднеингибирующей концентрации (Табл. 1) демонстрируют, что наиболее эффективным ингибитором оказалось соединение **1** (IC₅₀ 0.78 μM). Введение фрагмента гомопиперазина ослабило активность, тогда как введение дополнительной цианометильной группы в гомопиперазиновое кольцо привело к умеренной активности (IC₅₀ 0.78 μM для АХЭ).

Таблица 1. Ингибирование активности АХЭ соединениями **1-3**

Соединение	IC ₅₀ , μM
1	0.78
2	107
3	12.8

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-73-00266