

**СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ ИПИДАКРИНА С ПИРАЗОЛАМИ
И ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНАМИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ ТЕРАПИИ
БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

**О. Г. Худина¹, Г. Ф. Махаева², Д. Н. Бажин¹, М. В. Горяева¹,
Я. В. Бургарт¹, В. И. Салоутин¹**

¹Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 20/22

²Институт физиологически активных веществ
Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН
142432, Россия, г. Черноголовка, Северный проезд, 1

E-mail: kog@ios.uran.ru

Реакцией алкилирования пиразолов **1a-d** и пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **2a** 2-хлорацет- и 3-хлорпропан-амидами ипидакрина **3a,b** в MeCN (DMFA) в присутствии K₂CO₃ и KI синтезированы конъюгаты **4a,b**, **5a-c**, **6**. Алкилирование пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **2b** в аналогичных условиях прошло по карбоксильной группе с образованием конъюгата **7**. С целью изучения их потенциала как терапевтических агентов для лечения болезни Альцгеймера для некоторых конъюгатов были исследованы эстеразный профиль и радикал-связывающая активность. Найдено, что конъюгаты **4b**, **7** селективно ингибируют бутирилхолинэстеразу при IC₅₀ = 14.5-42.9 μM (таблица 1). Селективные ингибиторы бутирилхолинэстеразы перспективны для терапии болезни Альцгеймера на поздних стадиях. Алкилирование по NH-группе пиразольного цикла гидразона **1a** привело к снижению радикал-связывающей активности конъюгатов **4a,b** в 5-7 раз. По-видимому, свободная NH-группа пиразола в отличие от гидразонной =NNH₂ группы вносит наибольший вклад в связывание свободных радикалов. Слабые антирадикальные свойства показал и конъюгат пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **7**, содержащий гидроксильную группу в пиразольном цикле.

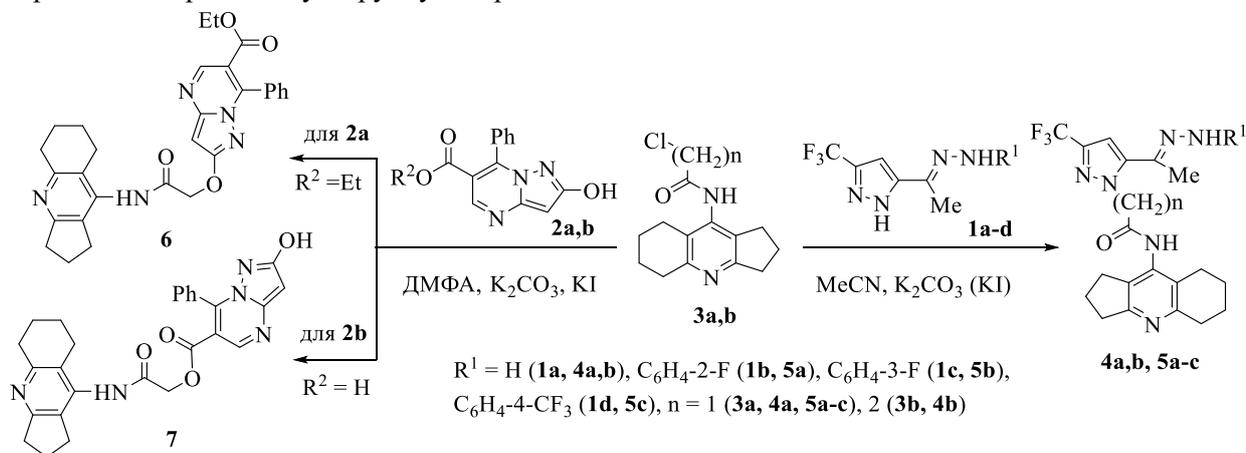


Таблица 1 – Эстеразный профиль и радикал-связывающая активность соединений **1a**, **4a,b**, **7**

Соединение	Ингибиторная активность			ABTS TEAC (IC ₅₀ , μM)
	АХЭ, %	БХЭ % или IC ₅₀ , μM	КЭ, %	
1a	8.2±0.9	Не активен	13.2±1.2	0.46 ± 0.03
4a	5.8±0.5	29.7±0.6%	4.8±0.2	0.09± 0.004
4b	11.5±1.5	14.5±0.8 μM	5.2±0.4	0.07± 0.004
7	10.4±0.5	42.9±2.1 μM	3.3±0.1	0.07±0.003
Ипидакрин	4.44±0.36	0.272±0.015 μM	2.7±0.9	
Тролокс				1.0 (20.4±0.8 μM)

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ гос. рег. 124020500044-4).