

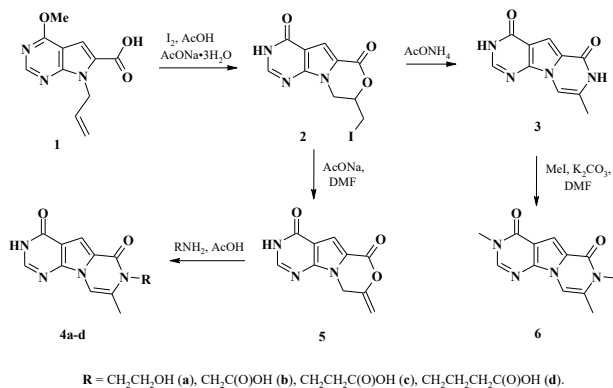
СИНТЕЗ НОВИХ ПІРАЗИНО[1',2':1,5]ПІРОЛО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНІВ ТА ОЦІНКА ЇХ ІНГІБУВАЛЬНОГО ВПЛИВУ НА АКТИВНІСТЬ АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ

Музичка Л. В., Музичка О. В., Смолій О. Б., Вовк А. І.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, Київ, Україна
liubovmuzychka@gmail.com

Ацетилхолінестераза бере участь в гідролізі нейромедіатора ацетилхоліну, що приводить до переривання передачі нервового імпульсу, та задіяна в продукуванні бета-амілоїдних бляшок. Цей ензим є мішенню при симптоматичному лікуванні хвороби Альцгеймера та інших нейродегенеративних захворювань. Відомими інгібіторами ацетилхолінестерази є донепезил, такрин, галантамін, ривастигмін, але через побічні ефекти та протипоказання пошук нових інгібіторів серед природних і синтетичних сполук залишається актуальним завданням.

На основі 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **2**, отриманого реакцією йодолактонізації 4-метоксипіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **1**, розроблено ефективний метод синтезу нових похідних піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину **3**, **4**, **6**. Використання 8-метиленопіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **5** в трансформації оксазинового фрагменту в піразинове краще дало змогу отримати ряд представників нових 4,7-заміщених піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів **4a-d**. Для введення метильних замісників в положення 3, 7 гетероциклічної системи сполука **2** була перетворена спочатку в піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідин **3**, а потім в 3,7-диметилзаміщену похідну **6** обробкою метилйодидом за дії поташу в диметилформаміді.



Згідно з результатами дослідження інгібувального впливу піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів на активність ацетилхолінестерази з електричного вугря заміна гідроксиетильного замісника сполуки **4a** на алкілкарбоксильний фрагмент (сполуки **4b-d**) погіршувала інгібувальну здатність, причому подовження ланцюга привело до зниження впливу на активність ензиму. При цьому найефективнішим інгібітором виявилася сполука **6** зі значенням IC_{50} 1,5 мкМ. Отже, оцінка інгібувальної активності піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів щодо ацетилхолінестерази вказує на перспективність подальшого синтезу і вивчення сполук цього класу.