**Синтез и антихолинэстеразная активность новых производных 6-метилурацила**

***Сулейманов Э.Г.1,2, Шулаева М.М. 2, Петров К.А2, Семёнов В.Э.2***

*Студент, 1 курс магистратуры*

*1Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ, Казань, Росссия*

*2 Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН*

*Казань, Россия*

*E-mail:* *eduard20001101929@gmail.com*

Урациловый цикл в связи с его синтетической доступностью является перспективной платформой для получения на его основе веществ с разнообразной биологической активностью. Помимо направления, связанного с синтезом функционализированных по различным кольцевым атомам производных урацила, успешно разрабатывается подход, в котором производное урацила связывается посредством линкера с фармакофорными фрагментами, призванными обеспечить сродство полученного таким образом конъюгата к определенной биомишени. Связывание урацила или его производного с фармакофором уменьшает его токсичность и дозу, увеличивает сродство к мишени, позволяет преодолеть лекарственную мультирезистентность.

Этот подход оказался плодотворным в поиске потенциальных ингибиторов холинэстераз. Ингибиторы холинэстераз используются в терапии заболеваний, связанных с нарушениями холинэргической передачи, в частности, миастении гравис и болезни Альцгеймера. Нами синтезированы конъюгаты 6-метилурацила с аминобензильными фрагментами - 1,3-бис[α, ω-(*мета*- и *пара*-метоксикарбонилбензиламино-этил)алкил]-6-метилурацилы (**1а**) с варьируемым числом метиленовых групп в соединительных цепочках. Сложноэфирные группировки в составе соединений **1а** гидролизованы до динатриевых солей соответствующих двухосновных кислот (**1б**), в свою очередь солевые формы переводились в кислоты (**1в**). Соединения с карбоксильными заместителями **1б,в** обладают растворимостью в воде. Структура соединений (**1а-в**) подтверждена данными ЯМР 1Н и 13С-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Рис. 1. Структурная формула целевых соединений

У синтезированных конъюгатов 6-метилурацила с аминобензильными фрагментами определялись среднеэффективные концентрации IC50 в отношении холинэстераз – ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ), а также индекс селективности SI. Соединения-лидеры ингибируют фермент в наномолярных концентрациях, и проявляют селективность к АХЭ с индексом селективности, достигающим 7 порядков. Исследования антиацетилхолинэстеразной активности полученных соединений показали, что они являются высокоэффективными и селективными ингибиторами АХЭ, они умеренно токсичны или малотоксичны, способны проходить через ГЭБ и эффективно ингибировать АХЭ мозга мышей.

*Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 19-15-00344П.)*