

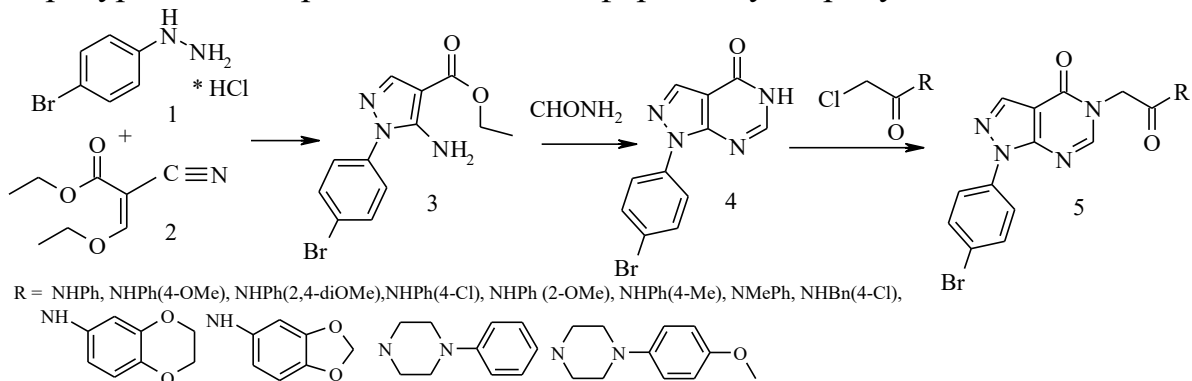
СИНТЕЗ АЛКІЛОВАНИХ ПОХІДНИХ 1-(4-БРОМОФЕНІЛ)-1,5-ДИГІДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[3,4-d]ПІРИМІДИН-4-ОНУ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ

Северіна Г.І., Георгіянець В.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
severina.ai@ukr.net

Похідні піримідину представляють значний інтерес в якості потенційних нейротропних засобів, особливе місце серед яких займають його конденсовані з іншими азотовмісними гетероциклами похідні. Продовжуючи серію досліджень щодо пошуку антиконвульсантів серед похідних піримідин-4(3H)-ону, ми поставили за мету синтезувати конденсований 1-(4-бромобензил)-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он та провести його алкілювання з метою введення додаткових фармакофорних фрагментів. Для синтезу були відібрані похідні для яких за копіювальною програмою PASS спрогнозовано виражену психотропну активність: протиепілептичну, анксиолітичну, антиневротичну, антидепресантну та просудомну дію.

1-(4-Бромобензил)-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он **4** одержували у два етапи. Спочатку було здійснено синтез етил 5-аміно-1-(4-бромобензил)-1H-піразол-4-карбоксилату **3** шляхом взаємодії 4-бромобензилгідразину гідрохлориду **1** та етилетоксиметиленаціаноацетату **2** у середовищі ізопропилового спирту в присутності триетиламіну. Другим етапом було нагрівання одержаного карбоксилату **3** у надлишку формаміду впродовж 2 діб, що привело до утворення цільового піразолопіримідину **4** (схема 1). Алкілювання останнього здійснювали N-арилзаміщеними α -хлорацетамидами, 2-хлоро-1-(4-арил-піперазин-1-іл)етаноном та 2-хлоро-N-(4-хлоро-бензил)ацетамідом витримуючи суміш реагентів протягом 2 годин при температурі 70°C в середовищі диметилформаміду в присутності NaHCO₃.



Наявність декількох реакційних центрів в молекулі піразолопіримідину **4** обумовлює можливість декількох напрямків перебігу реакції алкілювання: за атомом Нітрогену в 5 положенні та за атомом Оксигену в положенні 4. За результатами 1H ЯМР та NOESY спектроскопії встановлено, що дана реакція перебігає селективно в положення 5 піразоло[3,4-d]піримідинової системи.

Для усіх синтезованих сполук був проведений скринінг на протисудомну активність на базовій моделі пентилентетразолових судом у мишей та виявлено сполуки з вираженою антиконвульсивною дією.