

СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ ИПИДАКРИНА С ПИРАЗОЛАМИ

Вяткина К.А.^(1,2), Худина О.Г.⁽²⁾, Грищенко М.В.⁽²⁾, Махаева Г.Ф.⁽³⁾,

Бургарт Я.В.⁽²⁾, Бажин Д.Н.^(1,2), Салоутин В.И.⁽²⁾

⁽¹⁾ Уральский федеральный университет

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

⁽²⁾ Институт органического синтеза УрО РАН

620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22

⁽³⁾ Институт физиологически активных веществ РАН

142432, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1

Разработано два подхода к синтезу конъюгатов ипидакрина с пиразолами как потенциальных мультифункциональных агентов терапии болезни Альцгеймера. Первый подход заключается в алкилировании 2-хлорацет- и 3-хлорпропан-амидами ипидакрина **1a,b** пиразола **2a**, содержащего гидразонную группу. При этом реакция идет селективно по NH-группе пиразольного цикла с образованием конъюгатов **3a,b** (47–56 %). Попытки получить аналогичные конъюгаты из пиразола **2b**, содержащего тиосемикарбазонный остаток, привели к выделению соединения **4**, при формировании которого алкилирование 2-хлорацетамидом ипидакрина **1a** прошло по атому серы с последующим разрывом амидной связи, отщеплением ипидакрина и циклизацией в тиазолидиноновый цикл. Второй подход, основанный на алкилировании 2-хлорацетамидами пиразолов **5a,b** 1,8-диаминооктан-замещенного ипидакрина **1c**, позволил синтезировать конъюгаты **6a,b**, имеющие длинноцепочечный метиленовый спейсер (50–57 %) (см. схему). Отметим, что удлинение спейсера в конъюгатах должно приводить к повышению их антихолинэстеразной активности и способности ингибировать самоагрегацию β -амилоида. Биологическая активность новых конъюгатов изучается.

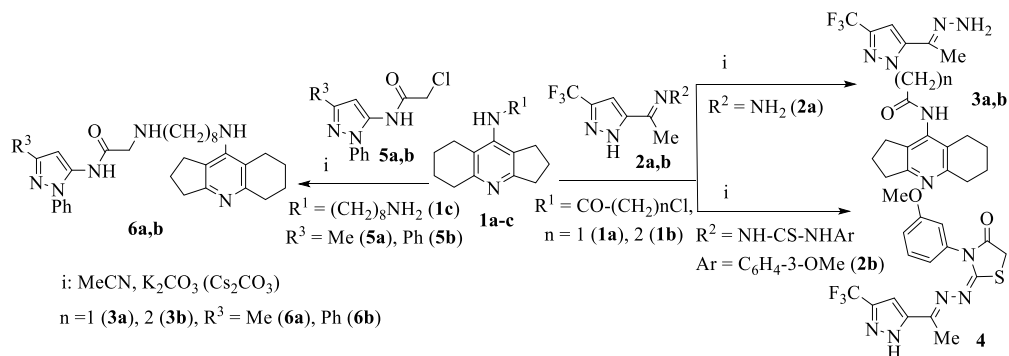


Схема синтеза конъюгатов ипидакрина с пиразолами

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках государственного задания (тема № гос. рег. 124020500044-4).