

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.ф.н., професором П.О. Безуглім

УДК 547.861.3:547.861.6

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N-ФЕНІЛ-N'-БЕНЗИЛЗАМИЩЕНИХ 1,4-ДИГІДРОПІРАЗИН-2,3-ДІОНІВ

В.А.Георгіянць, Н.В.Шиньова, Л.О.Перехода, С.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет

Алкілованням 1-R-1,4-дигідропіразин-2,3-діонів відповідними бензилхлоридами були отримані похідні 1-арил-4-бензил-1,4-дигідропіразин-2,3-діону. Будова одержаних речовин була доведена з використанням елементного аналізу та спектральних даних. Спектри ПМР синтезованих речовин містять ряд загальних сигналів: сигнали метинових протонів при подвійному зв'язку у піразиновому кільці у вигляді дублету дублетів на ділянці 6,82-6,44 м.ч.; до сигналів ароматичних протонів вихідних N-монозаміщених піразинів додаються сигнали ароматичних протонів уведених бензильних залишків. Перед проведенням фармакологічного скринінгу здійснено прогноз біологічної активності синтезованих речовин, який підтверджує високу вірогідність прояву ними протисудомної активності. Результати фармакологічних досліджень показали, що введення бензильного радикалу значно посилює протисудомні властивості у порівнянні з вихідними монозаміщеними піразинонами.

Похідні піразинів зарекомендували себе як високоактивні біологічно активні речовини, які виявляють різноманітні види фармакологічної дії.

Останнім часом у науковій літературі все частіше з'являються дані про перспективність застосування похідних піразину та його гідреваних похідних для лікування захворювань центральної нервової системи. Зокрема, вченими [7] синтезовано ряд похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піразинів, ефективних на тваринних моделях паркінсонізму. Проводяться поглиблені дослідження нових похідних піразолу для лікування нейродегенеративних захворювань [11]. 2,3-Діарипіразини здатні купіювати біль, викликаний запальними процесами [18].

Оскільки традиційним спрямуванням наших досліджень є цілеспрямований пошук протису-

домних засобів, особливо цікавим нам видається факт щодо ефективності синтезованих 8-метилуреїдо-10-аміно-10-метилімідазо[1,2-а]індено[1,2-е] піразинів на моделях максимального електрошоку та аудіогенних судом у тварин [10, 14]. Таку ж активність виявили похідні 4,10-дигідро-4-оксо-4Н-імідазо[1,2-а]індено[1,2-е]піразин-2-карбонових кислот [19]. 2,3-Дигідро-6,7-дихлорпіrido[2,3-б]піразин-8-оксиди виявились специфічними антагоністами гліцину, що підтвердилося у дослідах *in vivo* та *in vitro* [13].

Нами раніше було встановлено, що присутність бензиламідного залишку є сприятливою для прояву протисудомної активності для похідних малонової кислоти [1]. У літературі є чимало відомостей про високу активність на судомних моделях бензиламідів амінооцтової [5], γ-гідроксіта γ-ацетоксимасляної [12], 2- та 3-піперидинкарбонових кислот [9].

Введення бензильного радикалу як замісника при атомах нітрогену в 1,2,3-триазолі [2] та інших гетероцикліческих системах також дозволяє отримати потенційні антиконвульсанти [15, 8, 16].

Зважаючи на аналіз літературних даних, ми вирішили отримати на основі синтезованих нами раніше [3] N-заміщених 1,4-дигідропіразин-2,3-діону сполук, що мають в якості замісника при іншому атомі нітрогену бензильні радикали. Синтез відтворювали відповідно до схеми.

Для синтезу цільових бензилпохідних (3-25) до розчину відповідного 1-R-1,4-дигідропіразин-2,3-діону (1) в диметилформаміді додають відповідний бензилхлорид (2). Ми очікували на певні утруднення при проведенні цієї реакції, пов'язані з тим, що по суті алкілованню піддається амідний атом нітрогену. Але високий вихід (40-70%) одержаних речовин свідчить про високу рухомість атома гідрогену при гетероциклічному нітрогені вихідних піразинів. Вихід синтезованих речовин

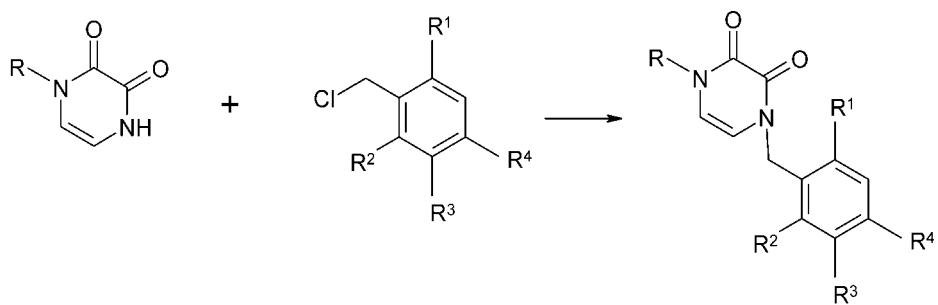
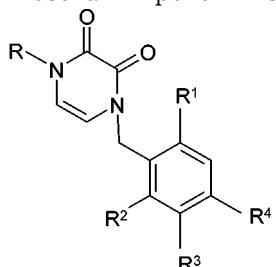


Схема. Синтез N-феніл-N'-бензилзаміщених 1,4-дигідропіразин-2,3-діонів.

Таблиця 1

Характеристики синтезованих речовин загальної формулі:



Сполучка	R^1	R^2	R^3	R^4	Вихід, %	Т.пл., °C	Вирах., % N	Брутто-формула	Знайд., % N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\text{R} =$									
3	CH_3	H	H	H	52	144-146	9,03	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$	9,10
4	H	H	Cl	H	48	170-172	8,47	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_2$	8,32
5	H	H	H	Cl	64	190-192	8,47	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_2$	8,42
6	F	H	H	H	68	158-160	8,91	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$	8,85
7	H	H	F	H	51	160-162	8,91	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$	8,99
8	F	Cl	H	H	44	160-162	8,03	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$	8,12
9	H	H	CH_3	H	69	136-138	9,03	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$	9,12
10	H	H	OCH_3	H	70	122-124	9,03	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$	8,97
$\text{R} =$									
11	H	H	H	Cl	53	138-140	8,22	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$	8,32
12	Cl	H	H	H	55	160-162	8,22	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$	8,34
$\text{R} =$									
13	CH_3	H	H	H	67	158-160	8,74	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	8,88
14	H	H	Cl	H	42	148-150	8,22	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$	8,11
15	H	H	H	Cl	40	172-174	8,22	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$	8,15
16	H	H	F	H	54	180-182	8,64	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$	8,52

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
17	H	H	H	F	58	164-166	8,64	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₂	8,53
18	Cl	H	H	H	68	116-118	8,17	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	7,99
19	H	H	Cl	H	42	120-122	8,17	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	8,22
20	H	H	H	Cl	47	122-124	8,17	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	8,02
21	F	Cl	H	H	57	129-131	7,76	C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃	7,69
22	H	H	H	CH ₃	61	116-118	8,69	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	8,58
23	H	H	H	F	67	108-110	8,58	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₃	8,49
24	H	H	CF ₃	H	46	112-114	7,44	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃	7,38
25	Cl	H	H	H	59	118-120	7,54	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₄	7,44

Таблиця 2

Спектри ПМР синтезованих речовин

Сполука	Ar-H, м	CH=CH, 2H, дд	CH ₂ -N, 2H, с	Сигнали протонів інших функціональних груп
1	7,51-7,20, 8H	6,62-6,52	4,95	3,09, 3H, с (CH ₃)
2	7,49-7,37, 8H	6,75-6,65	4,90	—
3	7,55-7,25, 8H	6,65	4,95	—
4	7,61-7,15, 8H	6,63, с	5,05	—
5	7,55-7,09, 8H	6,75-6,62	4,98	—
6	7,52-7,31, 7H	6,59-6,44	5,25	—
7	7,51-7,20, 8H	6,65	4,58	2,32, 3H, с (CH ₃)
8	7,51-6,85, 8H	6,75	4,59	3,59, 3H, с (OCH ₃)
9	7,55-7,18, 7H	6,60	5,05	2,12, 6H, τ (2xCH ₃)
10	7,43-7,22, 7H	6,75-6,60 с	4,89	2,20, 6H, τ (2xCH ₃)
11	7,18-7,05, 7H	6,60-6,49	4,95	2,28, 9H, с (3xCH ₃)
12	7,48-7,05, 7H	6,75-6,62	4,95	2,25, 6H, с (2xCH ₃)
13	7,42-7,05, 7H	6,61-6,55	4,95	2,25, 6H, с (2xCH ₃)
14	7,40-7,05, 7H	6,68-6,60	4,98	2,32, 6H, с (2xCH ₃)
15	7,45-7,07, 7H	6,70	5,45	2,31, 6H, с (2xCH ₃)
16	7,43-7,04, 7H	6,82-6,59	4,95	2,25, 6H, с (2xCH ₃)
17	7,52-7,02, 8H	6,65	5,05	3,75, 3H, с (OCH ₃)
18	7,45-7,00, 8H	6,75-6,62	4,95	3,75, 3H, с (OCH ₃)
19	7,42-6,95, 8H	6,68	4,95	3,75, 3H, с (OCH ₃)
20	7,43-6,95, 7H	6,65-6,43	5,10	3,75, 3H, с (OCH ₃)
21	7,37-6,95, 8H	6,68	4,95	3,75, 3H, с (OCH ₃); 2,22, 3H, с (CH ₃)
23	7,45-6,95, 8H	6,68	4,95	3,75, 3H, с (OCH ₃)
24	7,85-7,05, 8H	6,80-6,12	5,05	3,75, 3H, с (OCH ₃)
25	7,55-6,98, 7H	6,62, τ	5,05	3,75, 6H, д (2xOCH ₃)

не корелює з характером та розташуванням замісників у бензилхлоридах (2).

Синтезовані сполуки — це білі або білі з жовтуватим відтінком кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення (табл. 1), нерозчинні у воді, розчинні у спиртах та більшості органічних розчинників.

Будова одержаних речовин була доведена з використанням елементного аналізу (табл. 1) та спектральних даних (табл. 2). Спектри ПМР синтезованих речовин містять ряд загальних сигналів: сигнали метинових протонів при подвійному зв'язку у піразиновому кільці проявляються у вигляді дублету дублетів на ділянці 6,82-6,44 м.ч.; до сигналів ароматичних протонів вихідних N-монозаміщених піразинів додаються сигнали ароматичних протонів уведених бензильних залишків, внаслідок чого зростає їх інтенсивність та ускладнюється характер [17, 6]. Про наявність у структурі синтезованих речовин бензильного радикалу також свідчить присутність синглетного сигналу метиленової групи при 5,45-4,98 м.ч.

При введенні до молекули метоксильних замісників на спектрах спостерігаються сигнали, зміщені у порівнянні з метильними в область більш слабкого поля, що узгоджується з даними літератури [17].

Перед проведенням фармакологічного скринінгу нами було здійснено прогноз біологічної активності синтезованих речовин, який підтвердив високу вірогідність прояву ними протисудомної активності. Фармакологічні дослідження проводили на тестах максимального електрошоку та коразолових судом у тварин. Результати показали, що введення бензильного радикалу значно посилює протисудомні властивості у порівнянні з ви-

хідними монозаміщеними піразинонами (1). Вивчаються кількісні співвідношення активності у залежності від фізико-хімічних характеристик синтезованих речовин.

Експериментальна частина

Температури плавлення визначали на приладі відповідно до вимог ДФУ [4]. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Спектри ПМР синтезованих речовин були зняті на приладі Bruker DRX500, розчинник — DMSO-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан (TMS). Хімічні зсуви наведені у шкалі δ (м.ч.).

1-(п-Фторфеніл)-4-(o-метилбензил)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон (3)

До розчину 2,06 г (10 ммоль) 1-(п-фторфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діону в 6 мл диметилформаміду додають 0,4 г (30 ммоль) безводного карбонату калію та 1,45 г (12 ммоль) o-метилбензилхлориду. Отриману суміш нагрівають, перемішуючи при 90°C впродовж 2 годин. Після охолодження додають 10 мл води та відфільтровують осад, який утворився. Продукт перекристалізовується із 10 мл суміші ізопропанол-диметилформамід 1:1. Вихід — 1,61 г (52%). Т. пл. — 144-146°C.

ВИСНОВКИ

1. Алкілюванням 1-R-1,4-дигідропіразин-2,3-діонів відповідними бензилхлоридами були отримані похідні 1-арил-4-бензил-1,4-дигідропіразин-2,3-діону.

2. Структуру синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу та спектроскопії ЯМР ¹H.

3. Результати фармакологічного скринінгу показали, що введення бензильного радикалу значно посилює протисудомні властивості у порівнянні з вихідними монозаміщеними піразинонами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Георгіянц В.А. // Вісник фармації. — 2004. — №1 (37). — С. 7-11.
2. Георгіянц В.А., Пліс С.В., Перехода Л.О. // Фармац. журн. — 2004. — №2. — С. 44-47.
3. Георгіянц В.А., Шиньова Н.В., Перехода Л.О. та ін. // Укр. вісник психоневрол. — 2006. — Вип. 2 (47). — С. 105-108.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: PIPEГ, 2001. — 556 с.
5. Beguin C., Le Tiran A., Stables J.P. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12, №11. — P. 3079-3096.
6. Breitmaier E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry. — 3rd ed. — John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2002. — 258 p.
7. Dowling J.E., Vessels J.T., Haque S. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2005. — Vol. 15, №21. — P. 4809-4813.
8. Drabczynska A., Muller C.E., Schumacher B. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12, №18. — P. 4895-4908.
9. Hinko C.N., Crider A.M., Kliem M.A. et al. // Neuropharmacol. — 1996. — Vol. 35, №12. — P. 1721-1735.
10. Jimonet P., Cheve A.M., Bohme G.A. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2000. — Vol. 8, №8. — P. 2211-2217.
11. Krampfl K., Schlesinger F., Cordes A.-L., Bufler J. // Neuropharmacol. — 2006. — Vol. 50, №4. — P. 479-490.
12. Malawska B., Kulig K., Spiewak A., Stables J.P. // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12, №3. — P. 625-632.
13. Micheli F., Cugola A., Donati D. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 1997. — Vol. 5, №12. — P. 2129-2132.
14. Mignani S., Bohme G. A., Boireau A. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2000. — Vol. 10, №6. — P. 591-596.

15. Obniska J., Kaminski K., Zagorska A. et al. // *J. Fluor. Chem.* — 2006. — Vol. 127, №3. — P. 417-425.
16. Pawłowski M., Drabczynska A., Katlabi J. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 34, №12. — P. 1085-1091.
17. Silverstein R.M., Francis X.W. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. — 6th ed. — John Wiley & Sons Ltd, NY, 2001. — 196 p.
18. Singh S.K., Saibaba V., Ravikumar V. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12, №10. — P. 1881-1893.
19. Stutzmann J.-M., Bohme G.A., Boireau A. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 10, №8. — P. 1133-1137.

УДК 547.861.3:547.861.6

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-ФЕНИЛ-N'-БЕНЗИЛЗАМЕШЕННЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРАЗИН-2,3-ДИОНОВ
В.А.Георгиянц, Н.В.Шинева, Л.А.Перехода, С.Н.Коваленко
Алкилированием 1-R-1,4-дигидропиразин-2,3-дионов соответствующими бензилхлоридами были синтезированы производные 1-арил-4-бензил-1,4-дигидропиразин-2,3-диона. Строение полученных соединений доказано с использованием элементного анализа и спектральных данных. Спектры ПМР синтезированных веществ содержат ряд общих сигналов: сигналы метиновых протонов при двойной связи в пиразиновом кольце в виде дублета дублетов в области 6,82-6,44 м.д.; к сигналам ароматических протонов исходных N-монозамещенных пиразинов добавляются сигналы ароматических протонов введенных бензильных остатков. Перед проведением фармакологического скрининга осуществлен прогноз биологической активности синтезированных веществ, который подтвердил высокую вероятность проявления ими противосудорожной активности. Результаты фармакологических исследований показали, что введение бензильного радикала значительно усиливает противосудорожные свойства в сравнении с исходными монозамещенными пиразинонами.

UDC 547.861.3:547.861.6

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF N-PHENYL-N'-BENZYL SUBSTITUTED 1,4-DIHYDROPYRAZINE-2,3-DIONES
V.A.Georgiyants, N.V.Shinova, L.A.Perekhoda, S.N.Kovalenko
The derivatives of 1-aryl-4-benzyl-1,4-dihydropyrazine-2,3-dione have been synthesized by alkylation of 1-R-dihydropyrazine-2,3-diones with the corresponding benzyl chlorides. The structure of the compounds obtained has been proven by the data of ultimate analysis and the NMR spectroscopy. The NMR spectra of the substances synthesized have a number of common signals: that of methyne protons at the double bond in the pyrazine ring as a doublet of doublets in the range of 6.82-6.44 m.d.; the signals of aromatic protons of benzyl radicals introduced are added to the signals of aromatic protons of the initial N-monosubstituted pyrazines. Before the pharmacological screening the prognosis of the biological activity of the substances synthesized was carried out. It confirms a high probability of their revealing of the anticonvulsant activity. The results of the pharmacological investigations have shown that the introduction of benzyl radical increases greatly the anticonvulsant properties comparing with the initial monosubstituted pyrazinones.