

СИНТЕЗ ТА АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ 1-ФЕНІЛ-4-R-АМІНО-1,5-ДИГІДРОПІРОЛ-2-ОНІВ

© **В.О. Зубков, С.Г. Таран, Л.В. Яковлева, О.В. Кізь, Г.Л. Литвиненко**

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: реакцією взаємодії 1-фенілпіролідін-2,4-діону з первинними амінами з високими виходами одержано нові похідні пірол-2-ону – 1-феніл-4-R-аміно-1,5-дигідропірол-2-они. Фармакологічні дослідження виявили виражені аналгетичні властивості у сполук цього ряду.

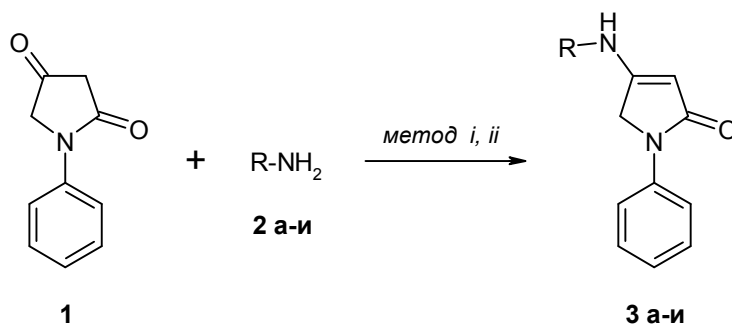
Ключові слова: 1-феніл-4-R-аміно-1,5-дигідропірол-2-они, прогноз PASS, аналгетична активність.

Вступ. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) сьогодні широко використовують для лікування патологічних станів, що супроводжуються лихоманкою, больовим синдромом та запаленням. Незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність сучасних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), всі вони мають певні вади у вигляді побічних ефектів, які спостерігають у 25 % хворих навіть при короткотривалому прийомі [2]. Слід також зазначити, що на ринку України протизапальні засоби, особливо четвертого покоління, представлені здебільшого препаратами імпортного виробництва, які є малодоступними широкому колу споживачів через високу вартість. З огляду на це, проблема створення ефективних та безпечних вітчизняних НПЗЗ залишається актуальною.

Тому нашу увагу привернули 1-феніл-4-аміно-1,5-дигідропірол-2-они як об'єкти цілеспрямованого пошуку фармакологічно активних речовин, що можуть мати перспективу як потенційні НПЗЗ. Комп'ютерне прогнозування за системою

PASS, якому були піддані ці сполуки, з високим ступенем вірогідності припускало наявність аналгетичних властивостей у зазначених 4-амінопохідних, про що свідчать значення P_A та P_i (індекси можливої активності або неактивності відповідно) [7] (табл.1).

Методи дослідження. Синтез цільових 1-феніл-4-R-аміно-1,5-дигідропірол-2-онів (3) здійснено шляхом конденсації 1-фенілпіролідін-2,4-діону (1) з відповідними заміщеними амінами 2. Відомо, що конденсація кетонів з амінами, як правило, є кислотокаталізованим процесом [4, 5]. З метою оптимізації методики синтезу цільових 1-феніл-4-R-аміно-1,5-дигідропірол-2-онів (3) нами було досліджено цю реакцію за різних умов, а саме: конденсація 1-фенілпіролідін-2,4-діону (1) з заміщеними амінами 2 в середовищі толуолу в присутності *n*-толуолсульфо кислоти (метод I); за другим способом (метод II) реакцію проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти з додаванням каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти (схема 1).



R = а) CH₂-Ph, б) CH₂-фурфурил, в) Ph, г) 2-COOPh, д) 4-BrPh, е) 2,5-диСlPh, є) 2-CH₃Ph, ж) 3-CH₃Ph, з) 4-CH₃Ph, и) 3,4-диCH₃Ph

метод i: толуол, *n*-TosOH; метод ii: льодяна CH₃COOH, к. H₂SO₄

Схема 1

Як показав експеримент, виходи кінцевих сполук за обома методами суттєво не відрізнялися та знаходилися в межах 60-78 %, що є досить задовільним рівнем. Таким чином, видно, що синтез 1-феніл-4-ариламіно-1,5-дигідропірол-2-онів (3) можливо з успіхом проводити за різних умов, що надає певну альтернативу при виборі тактики лабораторного та промислового регламентів одержання цих сполук.

Синтезовані 1-феніл-4-ариламіно-1,5-дигідропірол-2-они – слабо забарвлені кристалічні речовини, розчинні у ДМФА та ДМСО, важко розчинні в спиртах, не розчинні у воді. Структура та індивідуальність сполук 3а-и підтверджені методом спектроскопії ЯМР¹H та даними елементно-го аналізу (табл. 1, 2).

Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук записані на приладі Varian VXR-300, робоча частота

Таблиця 1. Характеристики 1-феніл-4-R-аміно-1,5-дигідропірол-2-онів (3а-и)

| Сполука | R | Брутто-формула | Знайдено, % вираховано, % | | | Т.пл. С° | Вихід % метод i/ii | Прогноз PASS (P _A /P _i) |
|---------|---------------------------|--|------------------------------|---------------------|-----------------------|----------|-----------------------|---|
| | | | C | H | N | | | |
| 3а | CH ₂ -Ph | C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O | <u>77,12</u> 77,25 | <u>6,01</u> 6,10 | <u>10,54</u> 10,61 | 222 | i - 67 ii - 64 | 0,726/ 0,012 |
| 3б | CH ₂ -фурфурил | C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ | <u>70,91</u> 70,85 | <u>5,43</u> 5,55 | <u>10,96</u> 11,02 | 208-210 | i - 60 ii - 62 | немає активності |
| 3в | Ph | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O | <u>76,71</u> 76,78 | <u>5,60</u> 5,64 | <u>11,11</u> 11,19 | >300 | i - 78 ii - 75 | 0,754/ 0,009 |
| 3г | 2-COONPh | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ | <u>69,38</u> 69,27 | <u>4,79</u> 4,83 | <u>9,52</u> 9,67 | 288-290 | i - 67 ii - 68 | 0,766/ 0,008 |
| 3д | 4-BrPh | C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O | <u>57,29</u> 58,38 | <u>3,89</u> 3,98 | <u>8,60</u> 8,51 | 284-286 | i - 72 ii - 69 | 0,701/ 0,014 |
| 3е | 2,5-диClPh | C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O | <u>60,08</u> 60,21 | <u>3,54</u> 3,79 | <u>8,56</u> 8,78 | 242-244 | i - 64 ii - 69 | 0,781/ 0,008 |
| 3є | 2-MePh | C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O | <u>77,21</u> 77,25 | <u>5,99</u> 6,10 | <u>10,52</u> 10,60 | >300 | i - 63 ii - 61 | 0,747/ 0,010 |
| 3ж | 3-MePh | C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O | <u>77,31</u> 77,25 | <u>6,02</u> 6,10 | <u>10,51</u> 10,60 | 261-263 | i - 70 ii - 74 | 0,707/ 0,014 |
| 3з | 4-MePh | C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O | <u>77,23</u> 77,25 | <u>6,04</u> 6,10 | <u>10,58</u> 10,60 | >300 | i - 77 ii - 76 | 0,704/ 0,014 |
| 3и | 3,4-диMePh | C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O | <u>77,67</u> 77,73 | <u>6,52</u> 6,61 | <u>10,06</u> 10,13 | 284-286 | i - 74 ii - 76 | 0,702/ 0,014 |

Таблиця 2. Спектри ЯМР ¹H 1-феніл-4-R-аміно-1,5- дигідропірол-2-онів (3а-и)

| Сполука | Хімічний зсув, δ, м. ч. | | | | |
|---------|-------------------------|--|-----------------|----------------------------|---|
| | NH (1H) | H аром | =CH- (1H, с) | CH ₂ (2H, с) | Інші протони |
| 3а | 7,69 (т) | 7,61 (2H, д); 7,36...7,22(7H, м.); 6,92 (1H, т) | 4,62 | 4,36 | 4,26 (2H,д, CH ₂ -NH) |
| 3б | 7,62...7,56 | (4H, м); 7,26(2H, т); 6,93 (1H, т); 6,42...6,38(2H, м.) | 4,74 | 4,32 | 4,24 (2H,д, CH ₂ -NH) |
| 3в | 9,45 (с) | 7,73 (2H, д); 7,38...7,28(4H, м.); 7,18 (2H, д); 7,00 (2H, т.д.) | 5,37 | 4,56 | |
| 3г | 8,72 (с) | 7,65 (2H, д); 7,35...7,17 (5H, м.); 7,06 (1H, д.д.);6,97 (1H, т) | 4,88 | 4,56 | 2,25 (3H,с,CH ₃) |
| 3д | 9,39 (с) | 7,67 (2H, д); 7,35...7,17 (3H, м.); 7,02...6,95 (3H, м); 6,82 (1H, д) | 5,37 | 4,55 | 2,29 (3H,с,CH ₃) |
| 3е | 9,37 (с) | 7,66 (2H, д); 7,35...7,27 (2H, м); 7,17... 6,94 (5H, м) | 5,29 | 4,54 | 2,25 (3H,с,CH ₃) |
| 3є | 9,56 (с) | 7,67 (2H, д); 7,49 (2H, д); 7,32 (2H, т); 7,15 (2H, д);7,00 (1H, т) | 5,41 | 4,56 | |
| 3ж | 9,10 (с) | 7,66 (2H, д); 7,57...7,52 (2H, м); 7,32 (2H, т); 7,19 (1H, д.д.);7,00 (1H, т) | 5,24 | 4,60 | |
| 3з | 9,34 (с) | 7,66 (2H, д); 7,31 (2H, т); 7,17...6,94 (5H, м) | 5,28 | 4,53 | 2,25 (3H,с,CH ₃) |
| 3и | 9,29 (с) | 7,66 (2H, д); 7,31 (2H, т); 7,11...6,88 (4H, м) | 5,30 | 4,52 | 2,21 (3H,с,CH ₃); 2,16 (3H,с,CH ₃) |

300 МГц, внутрішній стандарт ТМС в розчині ДМСО-*d*₆.

Вихідний 1-фенілпіролідін-2,4-діон (1) було одержано за відомою методикою [1].

1-Феніл-4-феніламіно-1,5-дигідропірол-2-он (3в).

Метод І. 1,75 г (0,01 Моль) 1-фенілпіролідін-2,4-діону (1) розчиняють в 100 мл толуолу, до-

дають 0,93 г (0,01 моль) аніліну та 0,1 г п-толуолсульфокислоти. Суміш кип'ятять протягом 2 годин. Одержаний осад відфільтровують, промивають спиртом, висушують та кристалізують з суміші ДМФА з етанолом. Вихід – 78 %.

Метод II. 1,75 г (0,01 моль) 1-фенілпіролідін-2,4-діону (1) розчиняють в 20 мл льодяної оцтової кислоти, додають 1,02 г (0,011 моль) аніліну та 0,1 мл сірчаної кислоти. Суміш нагрівають на водяній бані протягом 30 хв. Одержаний осад відфільтровують, промивають спиртом, висушують та кристалізують з суміші ДМФА з етанолом. Вихід – 75 %.

Сполуки 3 (а, б, г - и) отримували за аналогічними методиками.

Аналгетичну активність 1-феніл-4-R-аміно-1,5-дигідропірол-2-онів (3) вивчали на моделі оцтово-кислих корчів у мишей [3]. Як референс-препарат використано ортофен, який є ефективним НПЗЗ та широко застосовується в медицині [2]. В експерименті використовували білих мишей обох статей масою 18-20 г по 6 тварин у групі. Величини ED_{50} розраховували з використанням методу найменших квадратів [7]. Анал-

гетичну активність синтезованих 4-амінопохідних 3а-и та ортофену оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин порівняно з контрольною та розраховували за формулою – $AA = (C_k - C_o / C_k) \times 100\%$, де AA – аналгетична активність (%); C_k і C_o – середня кількість корчів у тварин контрольної та дослідної груп відповідно.

Результати й обговорення. Як видно з таблиці 3, досліджувані речовини виявили виражену аналгетичну активність. Це підтверджується достовірним зниженням кількості корчів у мишей дослідних груп порівняно з контрольною. Найбільш ефективними є сполуки 3а та 3е, які за величиною ED_{50} (0,75 мг/кг) перевищують препарат порівняння майже у 7 разів (ED_{50} ортофену 5 мг/кг). При цьому слід зазначити, що одержані результати свідчать про досить високий рівень кореляції даних фармакологічного експерименту з даними комп'ютерного прогнозу PASS (близько 80 %). Також видно, що знеболювальна дія більш характерна для 4-арилзаміщених (3в-д, е-и) похідних.

Таблиця 3. Аналгетична активність 1-феніл-4-R-аміно-1,5-дигідропірол-2-онів (3а-и)

| Сполука | ED_{50} ; мг/кг | Доза, мг/кг | Середня кількість корчів | Гостра токсичність LD_{50} мг/кг |
|---------|-------------------|-------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3а | 0,75 | 1,0 | 54,54±11,57* | 21800 |
| | | 5,0 | 83,33±3,89** | |
| | | 10,0 | 67,61±7,02** | |
| 3б | - | 1,0 | 47,15±10,14 | |
| | | 10,0 | 26,14±7,15 | |
| 3в | 0,90 | 1,0 | 61,64±6,84* | 17400 |
| | | 5,0 | 42,59±10,03 | |
| | | 10,0 | 46,97±6,84 | |
| 3г | 2,25 | 1,0 | 45,45±19,22 | |
| | | 5,0 | 64,81±8,92* | |
| | | 10,0 | 71,41±6,44** | |
| 3д | 3,00 | 1,0 | 35,79±7,96 | |
| | | 5,0 | 63,43±8,18** | |
| | | 10,0 | 50,99±8,38 | |
| 3е | - | 1,0 | -1,36±16,86 | |
| | | 10,0 | -22,15±11,11 | |
| 3е | 0,75 | 1,0 | 60,00±3,46** | 21800 |
| | | 5,0 | 85,00±4,12** | |
| | | 10,0 | 72,20±8,02 | |
| 3ж | 0,95 | 1,0 | 55,09±7,50* | 21800 |
| | | 5,0 | 53,24±4,22 | |
| | | 10,0 | 76,67±1,36* | |
| 3з | | 1,0 | 37,49±11,81 | |
| | | 10,0 | | |

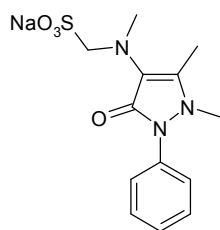
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------|------|------|-------------|-------|
| Зи | 1,20 | 1,0 | 51,13±8,05 | 17400 |
| | | 5,0 | 70,74±5,08* | |
| | | 10,0 | 37,78±4,31 | |
| Ортофен | 5,00 | 1,0 | 14,1 | 370 |
| | | 5,0 | 42,2 | |
| | | 10,0 | 70,4±8,06 | |

* – відхилення достовірне щодо позитивного контролю (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$;

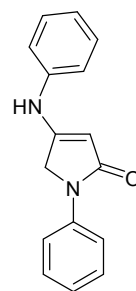
** – відхилення достовірне щодо ортофену (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$

При аналізі структурних передумов наявності аналгетичних властивостей досліджуваних 4-амінопохідних 1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону

(3) привертає увагу схожість структур їх молекул і молекул НПЗЗ та аналгетиків-антипіретиків піразолонового ряду (рис. 1).



Метамізолу натрієва сіль



1-Феніл-4-феніламіно-1,5-дигідропірол-2-он (3в)

Рис. 1.

Слід відмітити, що за величиною ефективною дози найбільш активні сполуки (3 а, е) можуть бути порівняні навіть з наркотичними аналгетиками. Відомо, що поряд з периферійною дією в механізмі дії ненаркотичних аналгетиків певну роль відіграє вплив на таламічні центри, який призводить до гальмування проведення больових імпульсів до кори головного мозку [2]. Тож, вірогідно припустити, що і у випадку 4-*R*-амінопохідних 1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону (3) спостерігаються подібні механізми, хоча остаточно стверджувати це можна буде після проведення відповідних досліджень.

Таким чином, враховуючи виражену аналгетичну активність синтезованих 1-феніл-4-*R*-аміно-1,5-дигідропірол-2-онів (3) та їх значну перевагу порівняно з ортофеном і за рівнем гос-

трої токсичності, подальші поглиблені дослідження цих сполук є, безсумнівно, перспективними.

Висновки. 1. Взаємодією 1-фенілпіролідин-2,4-діону з первинними амінами синтезовано нові похідні пірол-2-ону – 1-феніл-4-*R*-аміно-1,5-дигідропірол-2-они.

2. Досліджено умови реакції конденсації вихідних реагентів та показано, що виходи цільових сполук суттєво не відрізняються в розглянутих прикладах.

3. Дослідження аналгетичної активності синтезованих 1-феніл-4-*R*-аміно-1,5-дигідропірол-2-онів виявили, що зазначений вид фармакологічної дії є притаманним для сполук цього ряду, які за величиною ED₅₀ та рівнем гострої токсичності суттєво вирають порівнянно із ортофеном.

Література

1. Зубков В. А., Кизь О. В., Таран С. Г., Гриценко И. С. Димеризация N-арилтетрамовых кислот и их 3-карбэтоксипроизводных // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т. 5, вип.4 (20). – С.10–13.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. – М.: Новая Волна, 2006. – 1206 с.

3. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 307-320.
4. Органикум. Практикум по органической химии: в 2 т. – М.: Мир, 1979. – Т. 2 – 453 с.

5. Швайка О. Основи синтезу лікарських речовин та їх проміжних продуктів: навчальний посібник. – Донецьк, 2004. – 552 с.

6. Kinjo J., Nagao S., Tanaka T., Nonaka Gl., Okabe H. Antiproliferative constituents in the plant. Seeds of

Rhynchosia volubilis // Biol. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 24, № 12. – P. 1443-1445.

7. Poroikov V., Filimonov D. Rational Approaches to Drug Design // Eds. H.-D.Holtje, W. Sippl., Barcelona: Prous Science. – 2001. – P. 403.

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1-ФЕНИЛ-4-R-АМИНО-1,5-ДИГИДРОПИРРОЛ-2-ОНОВ

В.А. Зубков, С.Г. Таран, Л.В. Яковлева, О.В. Кизь, А.Л. Литвиненко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: взаимодействием 1-фенилпирролидин-2,4-диона с первичными аминами с высокими выходами получены новые производные пиррол-2-она – 1-фенил-4-R-амино-1,5-дигидропиррол-2-оны. Фармакологические исследования выявили выраженные анальгетические свойства у соединений этого ряда.

Ключевые слова: 1-фенил-4-R-амино-1,5-дигидропиррол-2-оны, прогноз PASS, анальгетическая активность.

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF 1-PHENYL-4-R-AMINO-1,5-DIHYDROPIRROL-2-ONES

V.O. Zubkov, S.G. Taran, L.V. Yakovleva, O.V. Kiz, G.L. Litvinenko

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: reaction between 1-phenylpyrrolidin-2,4-dione with primary amines have been synthesized new derivatives of pyrrole-2-one – 1-phenyl-4-R-amino-1,5-dihydropyrrol-2-ones with high yields. Pharmacological studies showed high analgesic activity these derivatives of pyrrole-2-one.

Key words: 1-phenyl-4-R-amino-1,5-dihydropyrrol-2-ones, PASS prediction, analgesic activity.