

С. А. Андронат¹, С. Г. Соболева¹, С. Ю. Макан¹, В. М. Сава¹,
Г. Е. Колодеев¹, Т. А. Воронина², Г. М. Молодавкин²

АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И АФФИНТЕТ К 5-НТ_{1А} СЕРОТОНИНОВЫМ И D₂-ДОФАМИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ 1-АРИЛ-4-(ФТАЛИМИДОАЛКИЛ)ПИПЕРАЗИНОВ

¹ Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса;

² НИИ фармакологии РАМН, Москва

Обнаружение в конце 80-х годов прошлого столетия важной роли 5-НТ_{1А} рецепторов в патогенезе тревожных состояний и депрессии послужило стимулом к активному поиску их лигандов. Среди соединений, проявляющих высокий аффинитет к 5-НТ_{1А}R, наиболее изучены производные арил(гетарил)пиперазинов, обладающие анксиолитическим эффектом [1, 2], хотя в медицинскую практику внедрены пока только буспирон и гепирон, являющиеся частичными агонистами 5-НТ_{1А}-рецепторов.

Основными факторами, ограничивающими их применение в клинике, являются низкая биодоступность, позднее наступление терапевтического действия (иногда через 2 – 6 недель [3, 4]), высокое сродство этих соединений к адреналиновым (α_1 , α_2 , β_2), дофаминовым (D₂) и некоторым другим рецепторам ЦНС [1, 2, 5 – 9].

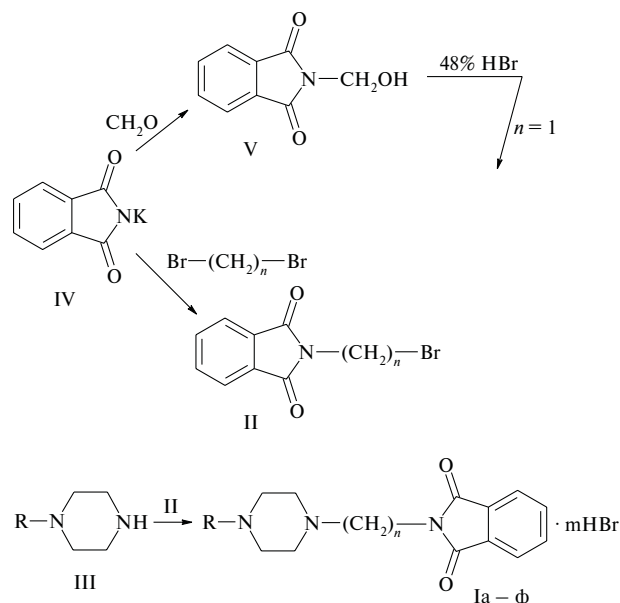
Причиной низкой селективности арил(гетарил)пиперазинов является “эволюционная” близость 5-НТ_{1А}-серотониновых, D₂-дофаминовых и α_1 -адренорецепторов, относящихся к одному и тому же суперсемейству G-белок-сопряженных рецепторов. Анализ первичных аминокислотных последовательностей свидетельствует о высокой степени их гомологичности [1]. Тем не менее, обнаружение таких высокоселективных лигандов 5-НТ_{1А}-рецепторов как (S)-UH-301 [10] и WAY-100635 [11] свидетельствует о существенных различиях в структуре связывающих центров этих рецепторов.

Поиск и выявление структурных особенностей аналогов буспирона, влияющих на селективность к 5-НТ_{1А}-рецепторам [8, 9], важны не только для синтеза потенциальных лекарственных средств с избирательным терапевтическим эффектом, но и для изучения особенностей лиганд-рецепторных взаимодействий.

Цель настоящего исследования — синтез фталимидоалкилпиперазинов, различающихся по длине полиметиленового спейсера, структуре арильного фрагмента, и изучение их аффинитета к 5-НТ_{1А}-серотониновым, D₂-дофаминовым рецепторам головного мозга крыс, а также анксиолитических свойств.

Гидробромиды 4-(фталимидоалкил)-1-арилпиперазинов (I, $m = 1$) (табл. 1) синтезированы действием ω -бромалкилфталимидов II на 1-арилпиперазины III в среде спирта (бутанол либо пентанол) или ацетонитрила. Основания Ia – г ($m = 0$) получали по этой же схеме, но в присутствии соды или поташа. ω -5-Бромалкилфталимиды II ($n = 2 – 6$) получали кипячением

фталимида калия IV с избытком дибромалкана в ацетоне, а бромметилфталимид — действием 48 % бромистоводородной кислоты на N-(оксиметил)фталимид (V).



R = C₆H₅, o-ClC₆H₄, o-CH₃C₆H₄, o-CNC₆H₄, m-CH₃C₆H₄, n-CH₃C₆H₄, 2,4-(CH₃)₂C₆H₃, 2,5-(CH₃)₂C₆H₃

Значения n и m приведены в табл. 1.

Экспериментальная химическая часть

Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системе элюентов ацетон – хлороформ – гексан, 1 : 2 : 2, для соединений Ia, б; хлороформ – этанол – NH₄OH, 9 : 1 : 0,02, для соединения Ib, бутанол – уксусная кислота – вода, 6 : 2 : 2, для соединений Ig – ф. Пластинки проявляли УФ-светом либо в парах иода. Индивидуальность и строение синтезированных соединений подтверждены данными ТСХ, ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. ИК спектры записаны на спектрофотометре “Specord-75 IR” в таблетках KBr. Спектры ¹H ЯМР записаны на приборе “Varian WXP-300” с рабочей частотой 299,95 МГц в растворе ДМСО-d₆ (99,9 %), внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре МХ-1321, ионизирующее напряжение 70 эВ, температура камеры ионизации 200°С. Данные элементного анализа соответствуют расчетным. Физико-химические ха-

рактические характеристики исследованных соединений представлены в табл. 1.

2-[3-(4-Фенил-1-пиперазинил)пропил]фталимид (Iв). Смесь 3,082 г (11,5 ммоль) 2-(3-бромпропил-1)-фталимида, 1,06 г (10 ммоль) Na_2CO_3 , 1,517 мл (10 ммоль) 1-фенилпиперазина и 15 мл безводного ацетонитрила кипятят 6 ч, охлаждают и разбавляют водой (40 мл). Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола. Получают 2,55 г вещества в виде кристаллов желтого цвета.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 7,84 – 7,69 м (4H, фталимид), 7,23 – 6,81 м (5H, C_6H_5), 3,79 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,04 м (4H, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2,54 т (4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,48 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,91 кв (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Соединения Ia, б,г синтезированы в присутствии поташа в условиях, описанных ранее [16].

Гидробромид 1-(2-хлорфенил)-4-[6-(фталимидо)гексил]пиперазина (Iр). Смесь 1 г (5 ммоль) 1-(2-хлорфенил)пиперазина, 1,5 г (5 ммоль) 6-фталимидо-гексилбромид в 10 мл пентанола кипятят 24 ч и охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, эфиром и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,57 г, ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1763, 1707 ($\text{C}=\text{O}$); ^1H ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 7,85 с (4H, фтали-

мид), 7,45 – 7,08 м (4H, 2- ClC_6H_4), 3,59 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,38 с (6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,15 т (4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 1,70 – 1,32 м (8H, $(\text{CH}_2)_4$).

В близких условиях получают соединения Id – п, с – ф.

Экспериментальная биологическая часть

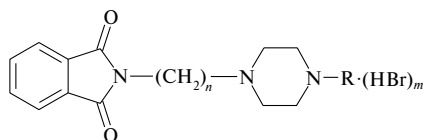
Все эксперименты выполнены на белых беспородных крысах самцах массой 200 – 230 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Аффинитет соединений к 5- HT_{1A} -серотониновым и D_2 -дофаминовым рецепторам головного мозга крыс определяли радиолигандным методом согласно [12, 13]. В качестве радиолигандов использовали [^3H]8-ОН-ДПАТ с удельной радиоактивностью 7,81 ТБк/моль (5- HT_{1A}R) и [^3H]спиперон с удельной радиоактивностью 3,26 ТБк/моль (D_2R), 5- HT_2R блокировали кетансерином. Радиоактивность просчитывали на сцинтилляционном счетчике Rackbeta-1219 (ЛКВ, Швеция). Все эксперименты ставили в 6 параллелях, значения IC_{50} определяли в Logit-координатах, K_i вычисляли по уравнению Ченга-Пруссофа [14].

В табл. 2 представлены усредненные данные 3-х независимых экспериментов \pm стандартная ошибка среднего.

Таблица 1

Физико-химические характеристики 4-(фталимидоалкил)-1-арилпиперазинов



Соединение	n	R	m	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Выход %	Брутто формула	m/z
Ia	1	C_6H_5	0	164 – 165	62	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	311
Iб	2	C_6H_5	0	160 – 161	60	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	325
Iв	3	C_6H_5	0	135 – 137	73	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$	339
Iг	4	C_6H_5	0	139 – 140	55	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	353
Id	4	2- ClC_6H_4	1	208 – 210	57	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl} \cdot \text{HBr}$	397*
Ie	4	2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	1	211 – 213	32	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	377*
Iж	4	2- CNC_6H_4	1	228 – 230	38	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	388*
Iз	4	3- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	1	253 – 255	62	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	377*
Iи	4	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	1	221 – 223	53	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	397*
Iк	4	2,5- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$	1	252 – 254	37	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	391*
Iл	4	2,4- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$	1	207 – 209	52	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	391*
Iм	5	2- ClC_6H_4	1	189 – 190	42	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl} \cdot \text{HBr}$	411*
Iн	5	2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	1	190 – 192	47	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	391*
Io	5	3- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	1	165 – 167	62	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	391*
Iп	5	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	1	189 – 191	64	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	391*
Iр	6	2- ClC_6H_4	1	214 – 216	23	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl} \cdot \text{HBr}$	425*
Iс	6	2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	1	175 – 176	34	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	405*
Iг	6	3- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	1	174 – 176	37	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	405*
Iу	6	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	1	232 – 234	28	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	405*
Iф	6	2,4- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$	1	201 – 203	38	$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$	419*

* Значения m/z оснований соответствующих соединений

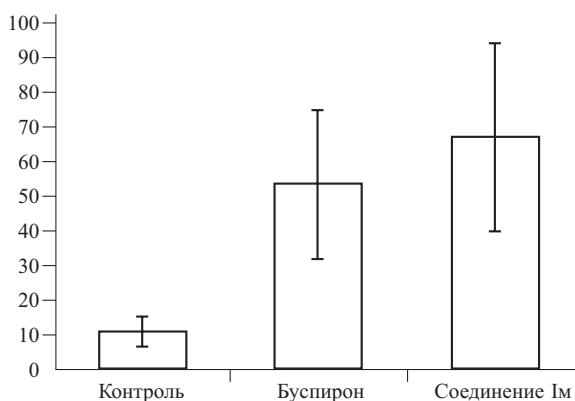


Рис. 1. Анксиолитическая активность соединения Им и буспилона в тесте конфликтной ситуации. По оси ординат — количество наказуемых подходов к поилке.

Анксиолитическую активность изучали в тесте конфликтной ситуации, моделирующей столкновение питьевого и защитного эффектов в момент взятия крысами воды из поилки [15]. Исследуемые соединения и буспирон вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг за 20 мин до начала эксперимента. Анксиолитическую активность оценивали по числу наказуемых подходов к поилке (N). Контрольным животным вводили физиологический раствор. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Вероятность различия (*p*) считали существенной при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Данные радиолигандного анализа свидетельствуют (табл. 2), что соединения, содержащие 1- или 2-звеньевой мостик, характеризуются практически полным отсутствием аффинитета как к 5-HT_{1A}-серотониновым, так и к D₂-дофаминовым рецепторам ЦНС. Соединение Ib, содержащее пропиленовый мостик, обладает субмикромольным сродством к 5-HT_{1A}-серотониновым рецепторам. Удлинение пропиленового мостика на один атом углерода приводит к получению высокоаффинного соединения Ig, причем сродство этого соединения в 18,6 раза выше к 5-HT_{1A}-серотониновым, чем к D₂-дофаминовым рецепторам. Введение *орто*-Cl заместителя в арильный фрагмент (соединение Id) повышает аффинитет к 5-HT_{1A}-серотониновым и снижает к D₂-дофаминовым рецепторам. Следует отметить, что все *орто*-Cl-фенилпроизводные фталимидопиперазинов независимо от количества метиленовых групп в алкильной цепи проявляют высокий аффинитет к 5-HT_{1A}-серотониновым рецепторам (K_i соединений изменяется в интервале 5,2 – 14 нМ).

Замена атома хлора на метильную группу в ароматическом фрагменте приводит к значительному снижению аффинитета к 5-HT_{1A}-серотониновым (Ie), и к D₂-дофаминовым (Iж) рецепторам. Введение метильной группы в *мета*- или *пара*-положения или одновременное введение двух метильных групп в положения 2 и 4, или 2 и 5 арильного фрагмента молекулы 4-фенил-

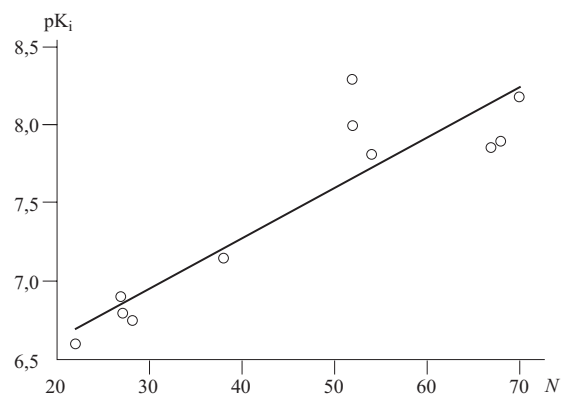


Рис. 2. Корреляция аффинитета (pK_i) и анксиолитического эффекта (N) исследованных соединений. N — число наказуемых подходов к поилке.

алкилпиперазинилфталимида существенно понижает эффективность их связывания с обоими типами рецепторов.

Увеличение длины полиметиленового мостика ($n > 4$) заметно ухудшает связывание с D₂-дофаминовыми рецепторами, делая эти соединения более селективными к 5-HT_{1A}-серотониновым рецепторам.

Соединение Им почти в 100 раз более селективно связывается с 5-HT_{1A}-серотониновыми, чем с D₂-дофаминовыми рецепторами.

Таблица 2
Анксиолитическая активность и аффинитет и 4-(фталимидоалкил)-1-арилпиперазинов к 5-HT_{1A}-серотониновым и D₂-дофаминовым рецепторам головного мозга крыс

Соединение	n	Аффинитет (K_i), нМ		Селективность к 5-HT _{1A} -рецепторам	Анксиолитическая активность (N)*
		5-HT _{1A} -рецепторы	D ₂ -рецепторы		
Ia	1	> 10000	> 10000	—	—
Iб	2	> 10000	> 10000	—	—
Iв	3	746,2 ± 31,7	907,8 ± 91,0	1,3	—
Iг	4	10,1 ± 0,9	187,8 ± 11,8	18,6	52,0 ± 11,1
Id	4	5,2 ± 0,5	226,7 ± 20,0	43,6	54,1 ± 11,4
Ie	4	73,1 ± 0,8	693,3 ± 57,2	9,5	37,3 ± 15,4
Iж	4	182,4 ± 13,1	475,3 ± 41,3	2,6	23,1 ± 5,1
Iз	4	128,3 ± 10,6	413,0 ± 39,0	3,2	27,1 ± 7,4
Iи	4	371,5 ± 36,2	710,0 ± 70,0	1,91	—
Iк	4	683,6 ± 70,4	> 1000	—	—
Il	4	900,4 ± 49,7	> 1000	—	—
Im	5	6,8 ± 0,5	627,4 ± 58,2	92,3	70 ± 17,3
In	5	13,1 ± 0,9	743,5 ± 69,7	56,9	68,8 ± 19,7
Io	5	252,3 ± 19,8	300,0 ± 21,0	1,0	22,8 ± 6,9
Ip	5	163,2 ± 13,5	198,0 ± 13,1	1,2	27,4 ± 6,6
Iр	6	14 ± 1,3	411,6 ± 40,8	29,0	67,2 ± 15,4
Iс	6	91,5 ± 7,2	534,0 ± 54,7	5,8	—
Iт	6	243,7 ± 20,0	426,7 ± 49,0	1,5	65,3 ± 20,7
Iу	6	440,5 ± 37,4	252,3 ± 20,4	—	22,2 ± 8,1
Iф	6	734,2 ± 48,5	913,5 ± 87,0	1,4	—

* N — число наказуемых подходов к поилке

Соединение 1м проявляет анксиолитическую активность и по эффективности не уступает бупирону (рис. 1).

Как следует из данных, приведенных на рис. 2, имеет место достоверная зависимость между аффинитетом и анксиолитической активностью исследованных соединений ($R = 0,92$).

Полученные данные могут быть использованы при поиске новых потенциальных анксиолитиков среди селективных лигандов 5-HT_{1A}-серотониновых рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Zifa, G. Fillion, *Pharmacol. Rev.*, **44**(3), 401 – 458 (1992).
2. J. S. New, *Med. Res. Rev.*, **10**(3), 283 – 326 (1990).
3. K. Goa, A. Ward, *Drugs*, **32**, 114 – 129 (1986).
4. R. Enkelmann, *Psychopharmacol.*, **5**(3), 428 – 432 (1991).
5. J. Van Wijngaarden, M. T. M. Tulp, G. Sondijn, *Eur. J. Pharmacol.*, **188**, 301 – 312 (1990).
6. W. Kuipers, C. G. Kruse, J. Van Wijngaarden, et al., *J. Med. Chem.*, **40**(3), 300 – 312 (1997).
7. Z. Chilmoczyk, A. Szelejewska-Wozniakowska, J. Cybulski, et al., *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **330**, 146 – 160 (1997).
8. R. Perrone, F. Berardi, M. Leopoldo, V. Tortorella, *J. Med. Chem.*, **39**, 3195 – 3202 (1996).
9. M. L. Lopez-Rodrigues, M. L. Morcillo, E. Fernandez, et al., *J. Med. Chem.*, **44**(1), 198 – 207 (2001).
10. S. E. Hiller, L. Bjirk, Y.-L. Li, et al., *J. Med. Chem.*, **33**, 1541 – 1544 (1990).
11. A. Fletcher, D. J. Bill, S. J. Bill, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **237**, 283 – 291 (1993).
12. С. А. Андронати, В. М. Варава, С. Г. Соболева и др., *Докл. АН СССР*, **327**, 341 – 344 (1992).
13. X. U. Schouxi, N. Yasuyuki, L. E. Black, *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, **257**(2), 608 – 615 (1991).
14. Y. Cheng, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 3099 – 3108 (1973).
15. Т. А. Воронина, Ю. И. Вихляев, Л. Н. Неробкова и др., *Феназепам*, Наук. думка, Киев (1982), сс. 146 – 147.
16. С. А. Андронати, Ю. А. Симонов, Ю. М. Чумаков, *Ж. общ. химии*, **66**(10), 1736 – 1740 (1996).

Поступила 03.09.02