

С. Г. Соболева¹, А. Ф. Галатин¹, Т. Л. Карасева²,
А. В. Голтуренко², С. А. Андронатю²

СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА 1-АРИЛ-4-(3,4,5-ТРИМЕТОКСИБЕНЗОИЛ)ПИПЕРАЗИНОВ

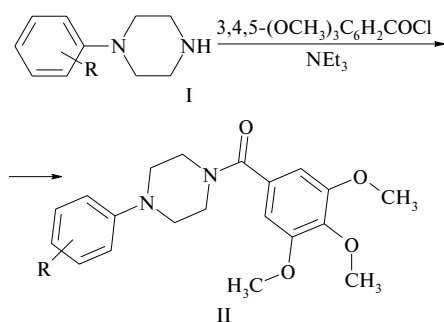
¹ Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова;

² Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса

Синтезированы 1-арил-4-(3',4',5'-триметоксибензоил)пиперазины. Соединения Па, Пв-Пж проявили слабые анксиолитические свойства и умеренно снижали двигательную активность крыс. Вещество Пб проявило анксиолитический эффект на уровне буспилона и в отличие от последнего повышало двигательную активность животных.

Многочисленные производные пиперазина обладают широким спектром фармакологических свойств [1 – 5]. Известно также, что 3,4,5-триметоксифенильный, 3,4,5-триметоксифеноксильный и 3,4,5-триметоксибензоильный радикалы являются структурными фрагментами ряда препаратов, обладающих нейротропными и сердечно-сосудистыми свойствами (резерпин, триоксазин, энципразин и др.) [4, 6 – 9].

С целью поиска новых нейротропных средств мы синтезировали 1-арил-4-(3,4,5-триметоксибензоил)пиперазины II, содержащие оба упомянутых выше фрагмента. Соединения II (табл. 1) получали действием 3,4,5-триметоксибензоилхлорида на 1-арилпиперазины I в безводном толуоле в присутствии триэтиламина.



Структура соединений II подтверждена методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ¹H ЯМР (табл. 1 и 2).

Экспериментальная часть

Индивидуальность веществ контролировали методом ТСХ на пленках “Silufol UV-254” в системах рас-

творителей ацетон – гексан (1:1) и (1:3). Пластинки проявляли при облучении УФ-светом. ИК-спектры растворов соединений в хлороформе получали на спектрофотометре “Specord - 75 IR”.

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 сняты на масс-спектрометре МХ-1321, ионизирующее напряжение 70 эВ, температура камеры ионизации 200 °С. Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

1-(2-Хлорфенил)-4-(3,4,5-триметоксибензоил)пиперазин (Па).

2,79 г (14 ммоль) 1-(2-хлорфенил)пиперазина растворяют в 15 мл безводного толуола и при интенсивном перемешивании прибавляют 3,6 г (15 ммоль) 3,4,5-триметоксибензоилхлорида и 2,3 мл триэтиламина. Реакционную смесь кипятят 3 ч и охлаждают. Тoluольный раствор последовательно промывают водой, разбавленной соляной кислотой (10 %), раствором аммиака, снова водой и сушат поташем. Тoluол отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из 70 % водного спирта. Выход 4,8 г (87 %). Т.пл. 152 – 154 °С.

ИК-спектр: 1620 см⁻¹ (C=O), 1320 и 1100 см⁻¹ (C–O–C), 3080 – 3030 см⁻¹ (C–H ароматических колец), 2920 – 2810 см⁻¹ (C–H метиленовых и метильных групп).

Масс-спектр; *m/z* 390 (M⁺), пик максимальной интенсивности с *m/z* 195 ((MeO)₃C₆H₂CO).

Спектр ¹H ЯМР: химические сдвиги протонов соединения представлены в табл. 2.

Соединения Пб – Пж получают аналогично.

Таблица 1

1-Арил-4-(3,4,5-триметоксибензоил)пиперазин

Соединение	R	Т.пл., °С (растворитель кристаллизации)	Выход, %	Брутто-формула	<i>m/z</i>
Па	2-Cl	152 – 154 (толуол)	87	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₄	390
Пб	4-Cl	134 – 136 (CCl ₄)	70	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₄	390
Пв	2-CH ₃	134 – 135 (ацетон – гексан)	85	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄	370
Пг	3-CH ₃	103 – 104 (ацетон – гексан)	66	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄	370
Пд	4-CH ₃	200 – 201 (этанол)	85	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄	370
Пе	3-Br	117 – 118 (CCl ₄)	72	C ₂₀ H ₂₃ BrN ₂ O ₄	434
Пж	4-NO ₂	202 – 204 (этанол)	69	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₆	401

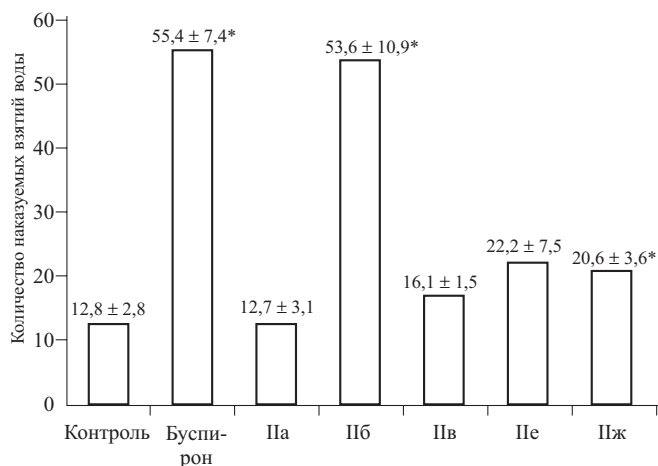


Рис. 1. Влияние соединений Па, б, в, е, ж на потребление воды крысами в тесте "конфликтная ситуация". По вертикали количество приемов воды в условиях ноцицептивной стимуляции в пределах 15-минутных интервалов наблюдения. * $P \leq 0,05$ по отношению к контролю

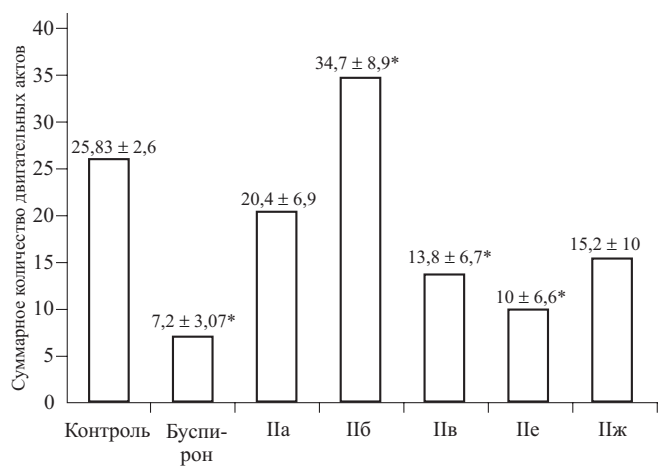


Рис. 2. Влияние соединений Па, б, в, е, ж на общую двигательную активность крыс в тесте "открытое поле". * $P \leq 0,05$ по отношению к контролю

Экспериментальная биологическая часть

Опыты проводили на белых беспородных крысах самцах массой 180 – 200 г. Животные содержались на стандартном рационе в условиях вивария.

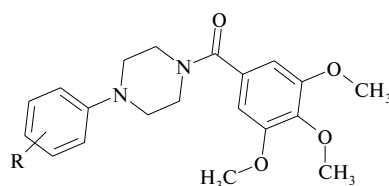
Анксиолитическую активность изучали на модели "конфликтная ситуация", основанной на столкновении питьевого и оборонительного рефлексов в момент потребления воды из поилки. Критерием оценки анксио-

литической активности служило число наказуемых взятий воды [10].

Общую двигательную активность оценивали на модели "открытое поле". Во время пребывания животных в открытом поле (3 мин) регистрировали число вставаний на задние лапы (вертикальная двигательная активность), число переходов из квадрата в квадрат (горизонтальная двигательная активность), число заглядываний в отверстия (норковый рефлекс). Сумма этих показателей представляет собой общую двигательную активность [10].

Данные спектров ^1H ЯМР 1-арил-4-(3,4,5-триметоксибензоил)пиперазинов

Таблица 2



DMSO- d_6 , δ , м.д.

Соединение	Chemical structure fragments						R
	4-OCH ₃	3,5-(OCH ₃) ₂					
Па	3,70, с (3H)	3,81, с (6H)	3,30, с (4H)	3,00, м (4H)	7,41 – 7,44, м (1H) 7,29 – 7,36, м (1H) 7,17 – 7,20, м (1H) 7,04 – 7,09, м (1H)	6,73, с (2H)	–
Пб	3,70, с (3H)	3,80, с (6H)	3,34, с (4H)	3,18 м (4H)	7,24 – 7,27, м (2H) 6,95 – 6,98, м (2H)	6,72, с (2H)	–
Пв	3,70, с (3H)	3,81, с (6H)	3,34, с (4H)	2,85 м (4H)	7,13 – 7,19, м (2H) 6,95 – 7,05, м (2H)	6,73, с (2H)	2,27, с (3H) (CH ₃)
Пе	3,70, с (3H)	3,80, с (6H)	3,35, с (4H)	3,23, м (4H)	7,11 – 7,20, м (2H) 6,94 – 6,97, м (2H)	6,73, с (2H)	–
Пж	3,70, с (3H)	3,81, с (6H)	3,57, с (4H)	3,33, м (4H)	8,07 – 8,10, м (2H) 7,1 – 7,04, м (2H)	6,75, с (2H)	–

Препаратом сравнения служил бупирон (буспар, "Bristol Mayers", U. S. A.). Все исследуемые соединения и бупирон вводились в дозе 10 мг/кг за 30 мин до начала исследований.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы "Microsoft Excel" для Windows-2000.

Установлено, что среди изученных веществ соединения Пв – Пж проявляют слабое анксиолитическое действие (рис. 1) и умеренно снижают двигательную активность (рис. 2), тогда как соединение Пб оказывает выраженное анксиолитическое действие, не уступая по активности бупирону, но, в отличие от последнего, усиливает двигательную активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Negwer, *Organic-Chemical drugs and their synonyms (an international survey)*, 7th edition, v.v. 1 – 4, Academic Verlag, Berlin (1994).

2. J. A. Maer, Пат. США 4920121 (1990), *РЖ Химия*, О238П (1991).
3. H. Ohtaka, K. Yoshida, K. Sazuki, et al., *Chlin. and Rharm. Bull.*, **36**(10), 3948 – 3954 (1988).
4. J. Engel, I. Fleischner, V. Jakovlev, et al., *J. Med. Chem.*, **33**, 2976 – 2981 (1990).
5. С. А. Андронати, С. Ю. Макан, *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, В. Г. Карцев и Г. А. Толстиков (ред.), Т. 1, "Ирридиум пресс", Москва (2001), сс. 20 – 30.
6. P. N. Natorojan, S. T. Chew, *Canadian J. Pharm. Sci.*, **8**(2), 61 – 63 (1973).
7. Х. Сугихара, К. Нисикава, Яп. заявка 3232864 (1991), *РЖ Химия*, 17 О 41 П, (1993).
8. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, Медицина, Москва (1997), с. 83.
9. Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт, *Клиническая фармакология*, Т. 2, Медицина, Москва (1993), сс. 346 – 347.
10. Т. А. Воронина, Ю. И. Вихляев, Л. Н. Неробкою и др., *Характеристика фармакологических свойств феназепама*, в кн.: Феназепам, Наук. думка, Киев (1982), сс. 146 – 150.

Поступила 02.02.04.

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 1-ARYL-4-(3',4',5'-TRIMETOXYBENZOYL)PIPERAZINES

S. G. Soboleva¹, A. F. Galatin¹, T. L. Karaseva², A. V. Golturenko², and S. A. Andronati²

¹ Odessa National University, Odessa, Ukraine;

² Bogatsky Institute of Physical Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

A series of 1-aryl-4-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)piperazines (IIa – IIg) having the structures containing 3,4,5-trimethoxybenzoyl fragments were synthesized and characterized. Compounds IIa and IIc – IIg demonstrated weak anxiolytic properties and moderately decreased the locomotor activity in rats. Compound IIb exhibited anxiolytic activity comparable with that of buspirone but, in contrast to this reference drug, increased the locomotor activity of test animals.