

В. Л. Гейн, В. В. Юшков, Н. Н. Касимова, Н. С. Шуклина,
М. Ю. Васильева, М. В. Губанова

СИНТЕЗ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1-(2-АМИНОЭТИЛ)-5-АРИЛ-4-АЦИЛ-3-ОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

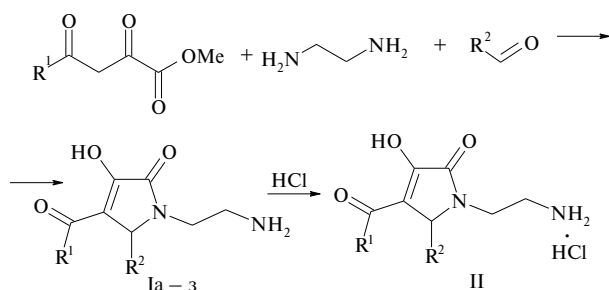
Пермская государственная фармацевтическая академия

Реакцией метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и этилендиамина синтезированы 4,5-дизамещенные 1-(2-аминоэтил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, среди которых обнаружены соединения с выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью и сравнительно низкой токсичностью.

Ранее в ряду замещенных 3-окси-3-пирролин-2-онов обнаружены вещества с противомикробным [1], противовоспалительным [2], анальгетическим [3], противовирусным [4] и ноотропным [5] действием. Биологическая активность соединений данного ряда, содержащих в положении 1 аминоалкильный остаток, практически не изучена. В связи с этим представляло интерес продолжить исследования в ряду замещенных оксипирролинонов, содержащих в положении 1 гетероцикла 2-аминоэтильный остаток.

С этой целью нами была изучена реакция метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с ароматическими альдегидами и этилендиамином.

Проведенные исследования показали, что при взаимодействии указанных реагентов в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуются 1-(2-аминоэтил)-5-арил-4-ацил-3-окси-3-пирролин-2-оны (Ia – 3).



I: R¹ = Me (а), Ph (б – з); R² = *n*-FPh (а), *o*-ClPh (б), *n*-BrPh (в), *n*-MeOPh (г), *m*, *n*-(MeO)₂Ph (д), *n*-(CH₃)₂CPh (е), 2-фурил (ж), 2-тиенил (з). II: R¹ = Me, R² = Ph.

Полученные соединения Ia – 3 представляют собой бесцветные или слабо окрашенные кристаллические вещества, малорастворимые в спиртах, диметилсульфоксиде и диметилформамиде. Соединение Ia малорастворимо в воде.

С целью улучшения растворимости соединение II получено в виде гидрохлорида путем взаимодействия с концентрированной хлороводородной кислотой. Оно представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в воде, этаноле, диметилсульфоксиде, диметилформамиде. Константы полученных соединений приведены в табл. 1.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК- и ПМР-спектроскопии (табл. 2). В ИК-спектрах соединений I и II присутствуют полосы

поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при 1605 – 1650 см⁻¹, лактамной карбонильной группы при 1674 – 1704 см⁻¹, енольной гидроксильной группы при 3030 – 3061 см⁻¹ и первичной (в случае соединения II — протонированной) аминогруппы при 3114 – 3490 см⁻¹. Полоса поглощения енольной гидроксильной группы уширена, а в случае соединения Ie вообще отсутствует.

В ПМР-спектрах соединений I и II наблюдаются сигналы протонов метиленовых групп аминоэтильного остатка в области 2,62 – 4,01 м.д. (C₍₁₎H₂) и 2,85 – 3,29 м.д. (C₍₂₎H₂), синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла при 5,25 – 5,81 м.д., группа линий ароматических протонов в области 6,32 – 7,81 м.д., и уширенный синглет двух протонов первичной аминогруппы при 7,71 – 7,78 м.д. (для соединения II — три протона, 8,35 м.д.). Кроме того, в спектрах присутствуют сигналы протонов ацетильного остатка при 2,32 – 2,36 м.д. (у соединений Ia и II) и протонов групп, связанных с ароматическим кольцом в положении 5 гетероцикла (соединения Iг и Id — протоны метоксигруппы при 3,72 – 3,76 м.д., соединение Ie — протоны изопропильного заместителя при 1,19 и 2,63 м.д.).

В масс-спектрах соединений Iб, Iг и Iж присутствуют пики молекулярных ионов с *m/z* соответственно 356, 352 и 312 и пики фрагментных ионов, подтверждающие указанную структуру.

Все синтезированные соединения I и II дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа(III), что, наряду с данными спектров, указывает на преимущественное существование их в енольной форме. Соединение II дает качественную реакцию на хлорид-анион с водным раствором нитрата серебра.

Экспериментальная химическая часть

ПМР-спектры сняты на приборе Bruker DRX 500 (рабочая частота 500,13 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан. ИК-спектры записаны на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Масс-спектры получены на приборе Кратос MC 890 с энергией ионизирующего излучения 70 эВ.

Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений Ia – з осуществляли с помощью метода ТСХ на пластинках Silufol-254, используя в качестве подвижной фазы систему ацетонитрил — вода — этанол (1 : 1 : 1). Пятна обнаруживали с помощью паров йода.

Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

1-(2-Аминоэтил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (Ia – з). Общая методика. К раствору 0,01 моль этилендиамина и 0,01 моль ароматического альдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют раствор 0,01 моль метилового эфира ацилпировиноградной кислоты в 10 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре и выдерживают при той же температуре 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают (см. табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений I и II

Соединение	Выход, %	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$ (растворитель)	Брутто-формула
Ia	63	> 300 (изопропанол)	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$
Iб	61	235 – 236 (этанол)	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$
Iв	52	239 – 241 (этанол)	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$
Iг	51	224 – 226 (этанол)	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$
Iд	45	232 – 234 (этанол)	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$
Iе	67	236 – 238 (диметилсульфоксид)	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$
Iж	62	> 300 (диметилсульфоксид)	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$
Iз	43	243 – 245 (диметилсульфоксид)	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
II	70	230 – 232 (этанол)	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений I и II

Соединение	R^1	R^2	ИК-спектр, ν, cm^{-1}					ПМР-спектр, $\delta, \text{м.д.}$							
			CO	CON	OH	NH_2	NH_2	ArCO	Ar	$\text{C}_{(5)}\text{H}$	$\text{C}_{(1)}\text{H}_2$		$\text{C}_{(2)}\text{H}_2$		Остальные протоны
											H_A	H_B	H_A	H_B	
Ia ¹	Me	<i>n</i> -FPh	1605	1704	3030	3114 3240	—	—	7,10 (2H, т, C(о)H) 7,32 (2H, т, C(м)H)	5,46с	3,97м	3,16м	3,26 (2H, м)	2,36 (3H, с, MeCO)	
Iб	Ph	<i>o</i> -ClPh	1638	1680	3038	3153 3208	7,76 уш.с.	7,28 (8H, м) 7,79 (1H, м)	—	5,81с	3,66м	2,95м	2,89 (2H, м)	—	
Iв	Ph	<i>n</i> -BrPh	1640	1680	3060	3395	7,78 уш.с.	7,25 (5H, м)	7,39 (2H, д, C(о)H) 7,76 (2H, д, C(м)H)	5,75с	3,62м	2,91м	2,85 (2H, м)	—	
Iг	Ph	<i>n</i> -MeOPh	1634	1677	3058	3156	7,74 уш.с.	6,88 (2H, т, C(м)H) 7,17 (1H, т, C(п)H) 7,24 (2H, д, C(о)H)	6,74 (2H, д, C(м)H) 7,29 (2H, д, C(о)H)	5,25с	3,61м	2,62м	2,86 (2H, м)	3,72 (3H, с, OMe)	
Iд ¹	Ph	<i>n, m</i> -(MeO) ₂ Ph	1652	1692	3061	3400	—	7,42 (2H, т, C(м)H) 7,54 (1H, т, C(п)H) 7,81 (2H, д, C(о)H)	6,86 (1H, д, C(м)H) 6,90 (1H, с, C(о)H) 6,94 (1H, д, C(о)H)	5,75с	4,01м	3,33м	3,29 (2H, м)	3,76 (6H, д, (OMe) ₂)	
Iе	Ph	<i>n</i> -(CH ₃) ₂ CHPh	1631	1674	—	3184 3125	7,75 уш.с.	7,13 (2H, д) 7,78 (2H, д)	7,24 (3H, кв) 7,29 (2H, д)	5,28с	3,64м	2,93м	2,86 (2H, м)	1,19 (6H, д, (CH ₃) ₂) 2,80 (1H, м, CH)	
Iж	Ph	2-фурил	1641	1689	—	3400	7,75 уш.с.	7,27 (3H, м) 7,79 (2H, д, C(о)H)	6,32 (1H, д, C(4)H) 7,31 (1H, д, C(3)H) 7,49 (1H, д, C(5)H)	5,44с	3,68м	3,06м	2,88 (2H, м)	—	
Iз	Ph	2-тиенил	1640	1690	—	3420	7,71 уш.с.	7,79 (2H, д, C(о)H) 7,24 (3H, м)	6,90 (1H, д, C(4)H) 7,15 (1H, д, C(5)H) 7,27 (1H, д, C(3)H)	5,61с	3,64м	2,95м	2,89м (2H, м)	—	
II	Me	Ph	1650	1686	3050	3436 ² 3490 ²	8,35 ² уш.с.	—	7,42 (5H, м)	5,42с	3,68м	2,72м	2,92 (2H, с)	2,32 (3H, с, MeCO)	

¹ спектр ПМР снят в уксусной кислоте.

² NH_3^+

1-(2-Аминоэтил)-4-ацетил-3-гидрокси-5-фенил-3-пирролин-2-она гидрохлорид (II). К раствору 0,66 мл (0,01 моль) этилендиамина и 1,02 мл (0,01 моль) бензальдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют раствор 1,44 г (0,01 моль) метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты в 10 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре и выдерживают при той же температуре 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этанолом, переносят в выпарительную чашку, растворяют в 15 мл концентрированной хлороводородной кислоты и упаривают на кипящей водяной бане досуха. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают (см. табл. 1).

Экспериментальная биологическая часть

Острая токсичность исследована согласно [6]. Подопытными животными служили беспородные белые мыши обоего пола массой 22 – 26 г. Испытуемые соединения вводили перорально в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи. Количество погибших животных регистрировали в течение суток с момента введения вещества.

Противовоспалительную активность исследовали на беспородных белых крысах массой 220 – 260 г на каррагениновой модели воспаления [7]. Острое воспаление вызывали субплантарной инъекцией в заднюю правую лапу крысы 0,1 мл 1 % раствора каррагенина. Исследуемые вещества вводили в дозе 50 мг/кг и препарат сравнения ортофен в дозе 10 мг/кг перорально в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи за 1 ч до воспаления. Контрольным животным вводили эквивалентные количества 2 % крахмальной слизи. О противовоспалительной активности соединений судили по уменьшению выраженности воспалительной реакции через 1, 3 и 5 ч после моделирования патологического процесса. Каждое соединение изучали на 8 животных (ортофен — на 3 животных).

Анальгетическую активность изучали на беспородных белых мышках обоего пола массой 25 – 28 г на модели термического раздражения “горячая пластинка” [8]. Исследуемые вещества и препарат сравнения аналгин вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи. Контрольным животным вводили эквивалентные количества 2 % крахмальной слизи. Об анальгетической активности судили по удлинению времени наступления оборони-

Таблица 3
Острая токсичность и противовоспалительная активность соединений Ia – з

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг (перорально)	% торможения воспалительного отека через		
		1 ч	3 ч	5 ч
Ia		12,6 ± 8,0	24,0 ± 7,6*	20,7 ± 7,3*
Iб		0	9,8 ± 1,9	12,8 ± 4,0
Iв	5375	0	26,5 ± 3,2*	31,8 ± 2,0*
Iг	8813	0	0	0
Iд		0	25,2 ± 5,7*	15,1 ± 6,6
Iе	5750	17,0 ± 6,3	29,4 ± 5,4*	29,2 ± 8,1*
Iж	5563	36,8 ± 8,8*	35,5 ± 7,2*	44,2 ± 4,6*
Iз		0	17,1 ± 9,7	14,0 ± 8,8
II	4281	37,8 ± 5,5*	55,1 ± 5,8* ¹	17,6 ± 0,8* ¹
Ортофен	780	22,3 ± 3,7*	29,0 ± 2,8*	38,7 ± 4,3*

* $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем; ¹ — по сравнению с ортофеном.

тельного рефлекса через 0,5, 1, 2 и 3 ч после введения веществ.

Установлено, что среди исследованных веществ противовоспалительное действие оказывают соединения Ia, в, д, е, ж и II (табл. 3), однако только соединения Iж и II эффективны во все сроки наблюдения, причем если соединение Iж по выраженности эффекта близко к ортофену, то соединение II превосходит последний.

Как следует из данных, приведенных в табл. 4, соединения Iг и II оказывают слабое анальгетическое действие.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 04 – 03 – 96042).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Гейн, С. Г. Питиримова, Э. В. Воронина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(11), 35 – 36 (1997).
2. В. Л. Гейн, А. В. Попов, В. Э. Колла и др., *Хим.-фарм. журн.*, **27**(5), 42 – 45 (1993).
3. В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(5), 33 – 36 (1997).
4. В. Л. Гейн, Е. В. Шумиловских, Ю. С. Андрейчиков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(12), 37 – 40 (1991).
5. В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(9), 23 – 25 (1998).

Анальгетическая активность соединений I и II

Таблица 4

Соединение	Исходное время рефлекса, с	Время оборонительного рефлекса, с, через			
		0,5 ч	1 ч	3 ч	5 ч
Контроль	10,4 ± 2,15	10,8 ± 0,95	10,5 ± 1,20	14,6 ± 2,90	13,6 ± 2,10
I г	11,5 ± 2,23	11,2 ± 1,90	15,1 ± 2,10	26,7 ± 1,97*	15,2 ± 1,18
II	11,7 ± 2,71	12,2 ± 2,01	14,7 ± 1,83	20,6 ± 2,20*	13,2 ± 1,77
Анальгин	10,6 ± 1,51	12,6 ± 1,19	20,8 ± 2,24*	30,3 ± 4,01*	20,2 ± 6,90

* $p \leq 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

6. С. Д. Заугольников, М. М. Кочанов, А. О. Лойт и др., *Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ*, Медицина, Ленинград (1978), с. 184.
7. Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ*, Фармакол. комитет МЗ СССР, Москва (1982), сс. 1 – 5.
8. N. B. Eddy and D. Leimbach, *J. Pharmacol Exper. Therap.*, **107**, 385 – 393 (1953).

Поступила 01.04.04

SYNTHESIS AND ANTIINFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTIVITY OF 1-(2-AMINOETHYL)-5-ARYL-4-ACYL-3-HYDROXY-3-PYRROLIN-2-ONES

V. L. Gein, V. V. Yushkov, N. N. Kasimova, N. S. Shuklina, M. Yu. Vasil'eva, and M. V. Gubanova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

4,5-Disubstituted 1-(2-aminoethyl)-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones have been synthesized via reactions of acylpyruvic acid methyl esters with a mixture of an aromatic aldehyde and ethylenediamine. Some of the synthesized compounds display pronounced antiinflammatory and analgesic activity at a relatively low toxicity.