

Л. М. Косточка, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, С. Б. Середенин

СИНТЕЗ И АНТИСЕРТОНИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРОПАНА

НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, Россия

Проведен синтез производных тропана, направленный на поиск антагонистов серотонина с потенциальной противомигреновой активностью. Синтезирован ряд ароматических и гетероароматических эфиров оксима тропан-3-она. Изучена антисеротониновая цереброваскулярная активность синтезированных соединений. Найдено противомигреновое средство — Тропоксин.

Ключевые слова: тропан, тропоксин, серотонин, противомигреновая активность

Мигрень представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний, так как охватывает от 8 до 10 % работоспособного населения. Для лечения больных мигренью используются препараты, которые относятся к различным группам фармакологических веществ [1].

Известно, что серотонин играет существенную роль в патогенезе приступа мигрени. Для лечения больных мигренью используются как антагонисты, так и агонисты серотониновых рецепторов [2, 3]. Одним из наиболее эффективных средств для межприступного лечения мигрени является производное эрголина — метисергид, блокирующий 5HT₂-рецепторы [4, 5]. Однако он обладает выраженными побочными эффектами, что в значительной степени ограничивает применение его в медицинской практике. В связи с этим поиск противомигреновых препаратов представляет собой актуальную задачу.

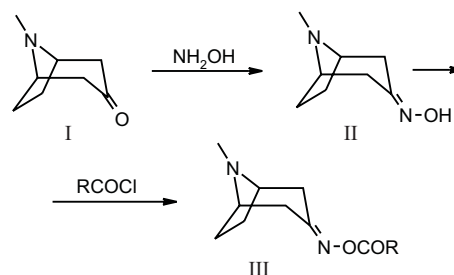
Показано, что производные тропанов обладают антисеротониновой активностью [6 – 8].

В связи с этим целью настоящего исследования является синтез и изучение новых антагонистов серотониновых рецепторов в ряду производных тропана. Ранее в ряду 3α-тропиламина, тропина и оксима тропанона-3, содержащих иминостильбенный и иминодибензильные фрагменты, показано, что производные оксима тропанона-3 превосходят по нейротропной и кардиотропной активности сложные эфиры и амиды тропана. В связи с вышесказанным было очевидно,


что фрагмент $\text{Tr}=\text{N}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ в рассматриваемых моделях вносит большой вклад в реализацию фармакологической активности по сравнению с амидным $\text{Tr}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ и сложноэфирным $\text{Tr}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ фрагментами.

Поэтому высказано предположение о том, что оксим тропанона-3 (II) в сочетании с другими ароматическими фрагментами, входящими в состав известных антагонистов серотонина, содержащих тропановый фрагмент (трописетрон, бемесетрон и т.д.), может превосходить их по антисеротониновой активности.

Учитывая вышеизложенное, из тропанона (I), превращенного в оксим тропинона (II), синтезировали производные эфиров оксима тропинона (IIIа – ж), содержащие оптимальные ароматические и гетероароматические фрагменты, по схеме.



IIIа – ж: R=4-Cl-C₆H₄ (а); 4-F-C₆H₄ (б); 3,5-(CH₃)₂C₆H₃ (в);

3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (г);  (д); C₆H₅-CH=CH- (е); 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (ж).

Соединения IIIа – ж получены по типовой методике ацилированием оксима тропанона [9] в среде бензола или толуола хлорангидридами соответствующих кислот. Соединения IIIа, б, в, г, ж получены в виде гидрохлоридов. Соединение IIIд получено в виде оксалата, а IIIе — в виде *para*-толуолсульфоната. Соединение IIIг выделено также в виде основания. Полученные соединения были перекристаллизованы. Выходы, температуры плавления, аналитические характеристики, данные масс-спектров приведены в табл. 1.

Экспериментальная химическая часть

Масс-спектры сняты на приборе “Varian MAT-112” при 70 эВ, температура плавления определена на приборе “Bötius”. Найденные величины элементных анализов соответствуют вычисленным.

Типовая методика

Пример 1. Гидрохлорид 3-(*n*-фторбензоилоксиимино)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан (III б).

Кипятят 5,82 г (0,037 М) II и 3,2 (0,0189 М) хлорангидрида *para*-фторбензойной кислоты в 60 мл толуола в течение 4 ч, затем хлоргидрат II отфильтровывают и к раствору основания продукта в толуоле добавляют

Таблица 1

Характеристики соединений Ша – ж

Соединение	Выход, %	Т. пл. °С	Брутто формула	M ⁺
Ша	65,6	174 – 176 с разл.	C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₂ Cl·HCl	293
Шб	68,9	203 – 205 с разл.	C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₂ F·HCl	276
Шв	79,0	163 – 165	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·HCl	286
Шг	74,6	159 – 160	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₅ ·HCl	348
Шд	46,9	125 – 128	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ ·C ₂ H ₂ O ₄	297
Ше	50,6	143 – 144	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ CH ₃ C ₆ H ₄ ·SO ₃ H·H ₂ O	284
Шж	51,0	159 – 161	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄ ·HCl·0.5H ₂ O	344

эфирный раствор хлористого водорода до нейтральной реакции. Образующийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из изопропилового спирта и сушат в эксикаторе. Получают 4 г (68,9 %) целевого продукта.

Пример 2. 3-(3,4,5-триметоксибензоилоксиимино)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан (Шг).

Кипятят 2,67 г (0,017 М) II, 4 г (0,017 М) хлорангидрида триметоксибензойной кислоты и 1,75 г (0,017 М) триэтиламина в 50 мл сухого толуола в течение 4 ч, затем хлоргидрат триэтиламина отфильтровывают, толуольный раствор упаривают, остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта и сушат в эксикаторе. Получают 3,5 г (58,3 %) целевого продукта. Т. пл. 109 – 110 °С. C₁₈H₂₄N₂O₅.

Масс-спектр M-348, m/e: – 267, 211, 195, 167, 153, 137. ПМР-спектр, 250 МГц (ГМДС в CDCl₃, м. д.): 2,4 (с, 3H, N-CH₃); 3,4 (м, CH, 1H, 5H); 3,9 (м, 9H, 3O-CH₃); 7,3 (м, 2H-Ar).

Экспериментальная фармакологическая часть

Опыты проводили на изолированных кольцевых сегментах базилярной артерии кролика (n = 35). Изменения изометрического напряжения сегментов регистрировали преобразователем ИС-2 на динографе R711 “Бекман” (США). По способности изучаемых соединений уменьшать напряжение кольцевых сегментов базилярной артерии кролика, вызванное серотонином (10⁻⁶ М), судили об антисеротониновых свойствах соединений.

Вторая серия экспериментов проведена на 26 наркотизированных кошках. Изучали изменения мозгового кровотока и артериального давления, вызванные серотонином (20 мкг/кг, внутривенно (в/в)) до и после введения исследуемого вещества. Мозговой кровоток регистрировали с помощью электромагнитного измерителя крови РКЭ-2-БИ и ультразвукового флоуметра фирмы “Transonic System Inc.” (США). Датчик диаметром просвета 1,0 – 2,0 мм устанавливали на общей сонной артерии после перевязки артерий, питающих кровью экстракраниальные ткани головы. Артериальное давление регистрировали в бедренной артерии че-

Таблица 2

Влияние соединений Ша – ж на напряжение базилярной артерии кроликов, вызываемое серотонином (10⁻⁶ М), под влиянием исследуемых соединений в % к исходному уровню

Соединение	Концентрация					
	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
Ша	0	0	0	0	0	36,0
Шб	0	0	0	0	0	33,0
Шв	0	0	0	4,0	6,0	32,0
Шг	4,5	4,3	5,0	14,0	26,0	58,0
Шд	2,8	2,8	0	0	10,8	25,0
Ше	0	0	0	0	12,0	37,0
Шж	0	0	7,0	7,0	7,0	100,0

Таблица 3

Влияние соединений Ша – ж на изменения мозгового кровотока (МК), вызванные серотонином (20 мкг/кг, в/в), у наркотизированных кошек

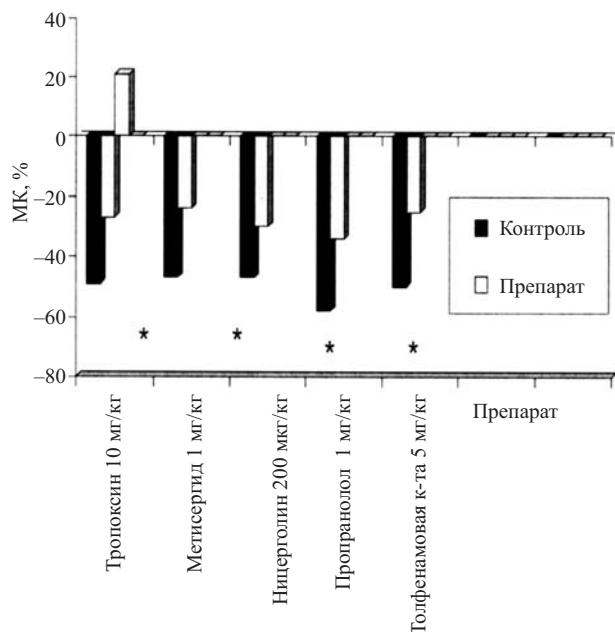
Соединение	Изменения МК ₁ , вызванные серотонином в % к исходному уровню	Изменения МК ₂ , вызванные серотонином после введения соединений в % к исходному уровню	Индекс антисеротониновой активности МК ₂ :МК ₁
Ша	– 67	– 61	0,91
Шб	– 59	– 45	0,76
Шв	– 46	– 39	0,84
Шг	– 49	– 27	0,55
Шд	– 47	– 31	0,62
Ше	– 69	– 51	0,74
Шж	– 58	– 81	1,31

рез предварительно вставленный полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и давления производили на мингографе-81 фирмы “Elema-Schonander”. Данные обрабатывали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При изучении производных оксима тропинона на изолированных кольцевых сегментах базилярной артерии кролика было показано, что все изученные соединения только в концентрации 10⁻⁴ обладают антисеротониновыми свойствами. Соединения Шд, е, ж проявляли некоторую активность при использовании и в других концентрациях. Наиболее стабильную и выраженную антисеротониновую активность проявляло соединение Шг (табл. 2).

Дальнейшее изучение антисеротониновой активности проводили на наркотизированных (уретан 600 мг/кг, хлоралоза 40 мг/кг, в/в) кошках. Антисеротониновую активность соединений оценивали по антисеротониновому индексу, который отражает отношение уровня мозгового кровотока под влиянием серотонина, введенного до и после исследуемого вещества. Для выявления фармакологической актив-



Влияние тропоксина и противомигреневых препаратов на изменение мозгового кровотока (МК в % к исходному уровню), вызванные серотонином.

Таблица 4
Острая токсичность ароматических и гетероароматических эфиров оксима тропинона при внутрибрюшинном введении мышам

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг
IIIa	600
IIIб	750
IIIв	500
IIIг	920
IIIд	100
IIIе	850
IIIж	200

ности по каждому соединению проводили 3–4 опыта и данные оценивали по средней величине.

Эксперименты показали, что все соединения в разной степени проявляли антисеротониновую активность. Наименьший антисеротониновый индекс свидетельствует о наибольшей антисеротониновой активности. Наиболее активными соединениями оказались IIIг, IIIд и IIIе, которые в наибольшей степени ослабляли реакцию сосудов мозга на серотонин. Выраженный антисеротониновый индекс наблюдался у соединения IIIг (табл. 3).

Помимо фармакологической активности новых соединений важное значение имеет их токсичность. Поэтому в отдельной серии была изучена острая токсичность исследуемых соединений на мышах. Опыты показали, что наименьшей острой токсичностью обладает соединение IIIг (табл. 4).

Таким образом, проведенное исследование по изучению антисеротониновой цереброваскулярной актив-

Таблица 5
Влияние противомигреневых препаратов на изменения мозгового кровотока, вызванные серотонином (20 мкг/кг, в/в), в процентах к исходному уровню

Препарат	Изменения МК	
	после 5НТ	препарат + 5НТ
Метисергид 1 мг/кг, в/в	-47,0 ± 3,5 (n = 9, 39 – 55)	-25,0 ± 4,5 (n = 9, 14 – 36) p < 0,01
Ницерголин 200 мкг/кг, в/в	-47,0 ± 2,9 (n = 5, 39 – 55)	-30,0 ± 5,2 (n = 5, 16 – 44) p < 0,05
Пропранолол 1 мг/кг, в/в	-58,0 ± 2,6 (n = 4, 50 – 66)	-34,0 ± 7,7 (n = 4, 10 – 58) p < 0,05
Толфенамовая кислота 5 мг/кг, в/в	-50,0 ± 5,7 (n = 5, 34 – 66)	-25,0 ± 2,9 (n = 5, 17 – 33) p < 0,01
Тропоксин 10 мг/кг, в/в	-49,0 ± 2,1 (n = 10, 44 – 54)	-27,0 ± 1,9 (n = 7, 22 – 32) p < 0,01 +21,0 ± 4,8 (n = 6, 7 – 34)

ности производных ароматических и гетероароматических эфиров оксима тропинона, позволило выявить самое активное соединение под шифром IIIг, которое в дальнейшем оказалось и наименее токсичным и получило название тропоксин [10].

Было проведено сравнительное изучение антисеротониновых свойств тропоксина с известными противомигреневыми препаратами: метисергидом, ницерголином, толфенамовой кислотой и пропранололом. Все изученные препараты проявляли анисеротониновую активность. Показано, что тропоксин не только значительно ослабляет реакции сосудов мозга на серотонин, но и предотвращает эту реакцию, вызывая увеличение притока крови в мозг, и тем самым превосходит по силе своего эффекта такие противомигреневые препараты как метисергид, ницерголин, толфенамовую кислоту, пропранолол (табл. 5, рисунок).

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Амелин, Ю. Д. Игнатов, А. А. Скоромец, *Мигрень (патогенез, клиника, лечение)*, Санкт-Петербург (2001).
2. K. L. Dechant, S. P. Clissold, *Drugs*, **43**(5), 776 – 798 (1992).
3. N. E. Gilhus, *Migraine: Specific Points and Strategy for Treatment.*, In: Workshop Treatment of Hedache Statens Legemiddelkontroll, Oslo, Norway, Lakemedisverket, Uppsala, Sweden, 3 (1994), pp. 69 – 82.
4. P. Karlsberg, H. W. Elliot, J. E. Adams, *Neurology*, **13**, 772 – 778 (1963).
5. R. S. Mirzoyan, T. S. Ganshina, N. A. Romanytcheva, *Individual differences in antiserotonin cerebrovascular effects of propranolol and tolfenamic acid.*, in: *Biological basis of individual*

- Sensitivity to Psychotropic Drugs*, S. B. Seredenin, V. Longo, G. Gaviraghi (eds.), Graffman Press Ltd (1994), pp. 121 – 125.
6. М. Д. Машковский, Г. Я. Шварц, *Фармакол. и токсикол.*, № 1, 3 – 7 (1979).
7. UK Patent 2131420 GB (1984).
8. GERPatent 342983A1 DE (1985).
9. R. Wilstater, *Ber. B. II*, 399 (1896).
10. Патент РФ № 1832683.

Поступила 26.12.05

SYNTHESIS AND ANTISEROTONINERGIC ACTIVITY OF NEW TROPANE DERIVATES

L. M. Kostochka, T. S. Gan'shina, R. S. Mirzoyan, and S. B. Seredenin

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Tropane derivatives have been synthesized with the aim of finding serotonin antagonists and creating antimigraine drugs. Aromatic and heteroaromatic ethers of tropan-3-one oxime were obtained and their and their cerebrovascular activity manifested by antiserotonin properties have been studied. On this basis, a new antimigraine drug tropoxin has been created.

Key words: Tropane, tropoxin, serotonin, antimigraine activity