

© Коллектив авторов, 2004

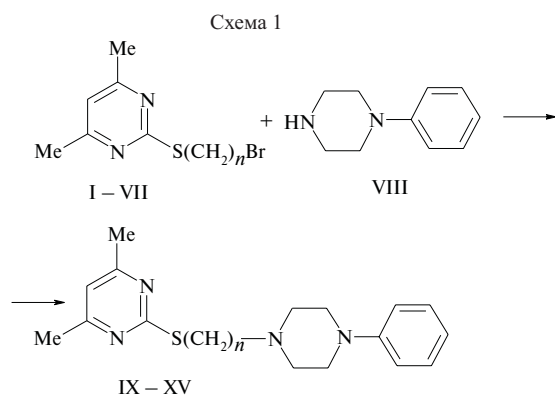
*В. С. Резник, Н. Г. Пашкуров, А. С. Михайлов, В. Д. Акамсин,
И. В. Галяметдинова, В. В. Зобов, А. В. Ланцова*

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ω -(4-ФЕНИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)АЛКИЛТИОПИРИМИДИНОВ

Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, Казань

Ранее нами сообщалось о синтезе двухфрагментных адреноблокаторов, содержащих тетраординированный атом фосфора в различном окружении [1–4]. При этом установлено, что наибольшей гипотензивной активностью обладают соединения, в которых атом азота адренорепторного фрагмента находится на расстоянии трех метиленовых групп от атома фосфора.

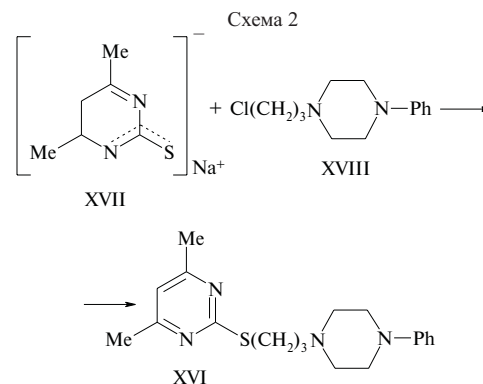
В продолжение исследований нами синтезированы и изучены производные N-фенилпиперазина, содержащие меркаптопиримидиновый цикл в качестве фрагмента, способствующего увеличению сродства соединений к адренорепторам кровеносных сосудов. С этой целью взаимодействием 2-(ω -бромалкилтио)-4,6-диметилпиримидинов (I–VII) с N-фенилпиперазином (VIII) в среде ДМФА в присутствии K_2CO_3 были получены соответствующие 4,6-диметил-2-[ω -(4-фенилпиперазин-1-ил)алкилтио]пиримидины (IX–XV) (схема 1).



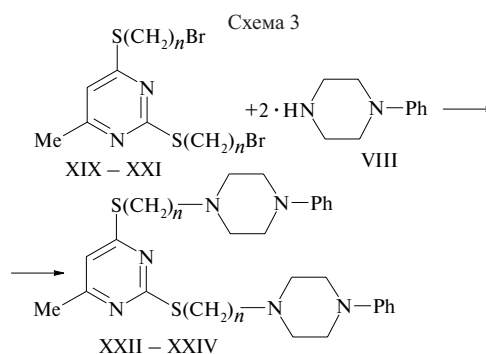
$n = 4$ (I, IX), 5 (II, X), 6 (III, XI), 7 (IV, XII), 8 (V, XIII), 9 (VI, XIV), 10 (VII, XV)

Синтезировать 4,6-диметил-2-[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропилтио]пиримидин (XVI) указанным способом невозможно, поскольку, как было показано ранее [5], нельзя получить необходимое для этого исходное соединение — 2-(3-бромпропилтио)-4,6-диметилпиримидин.

Поэтому соединение XVI было получено другим способом — взаимодействием натриевой соли 4,6-диметил-2-меркаптопиримидина (XVII) с 1-(3-хлорпропил)-4-фенилпиперазином (XVIII) в среде ДМФА (схема 2).



В условиях синтеза IX–XV 2,4-бис(ω -бромалкилтио)-6-метилпиримидины (XIX–XXI) реагируют с N-фенилпиперазином (VIII) с образованием 2,4-бис[ω -(4-фенилпиперазин-1-ил)алкилтио]-6-метилпиримидинов (XXII–XXIV), содержащих два N-фенилпиперазиновых фрагмента (схема 3).

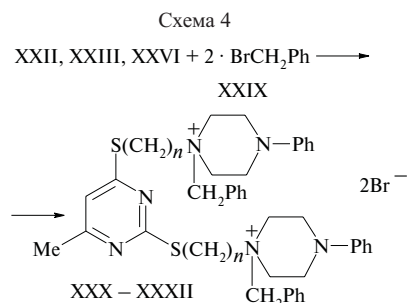


$n = 4$ (XIX, XXII), 5 (XX, XXIII), 6 (XXI, XXIV)

По причинам, изложенным при описании способа получения соединения XVI, синтез 2,4-бис[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропилтио]пиримидина (XXV) и 2,4-бис[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропилтио]-6-метилпиримидина (XXVI) осуществлялся взаимодействием 2 моль XVIII с динатриевыми солями соответственно 2,4-димеркаптопиримидина (XXVII) или 2,4-димеркапто-6-метилпиримидина (XXVIII) в среде ДМФА аналогично схеме 2.

С целью изучения влияния на гипотензивную активность соединений кватернизации атома азота фенилпиперазинового фрагмента, взаимодействием XXII, XXIII и XXVI с бромистым бензилом (XXIX) были синтезированы соответствующие 2,4-бис[ω -(1-

бензил-4-фенилпиперазинио-1-)-алкилтио]-6-метилпиримидин дибромиды (XXX – XXXII) (схема 4).



$n = 3$ (XXX), 4 (XXXI), 5 (XXXII)

Взаимодействие XXII, XXIII и XXVI с XXIX теоретически может проходить как по атомам азота пиримидинового, так и по атомам азота пиперазинового циклов, давая сложную смесь продуктов. Однако нами были выделены только соединения, элементный анализ которых отвечал соотношению реагентов 1:2. Мы полагаем, что рассматриваемая реакция протекает по алифатическому атому азота и полученные соединения имеют строение XXX – XXXII. В пользу такого предположения говорит тот факт, что положение полос поглощения в ИК-спектрах XXX – XXXII, характерное для $\nu_{\text{ар.пир}}$ ($1580 - 1600 \text{ см}^{-1}$), остается в тех же пределах, что и у исходных XXII, XXIII и XXVI. Из этого можно заключить, что алкилирование XXII, XXV и XXVI бромистым бензилом не затрагивает атомы азота пиримидинового цикла, так как известно [6, 7], что кватернизация атомов азота пиримидинового цикла приводит к сдвигу $\nu_{\text{ар.пир}}$ на $70 - 80 \text{ см}^{-1}$ в высокочастотную область. Кроме этого, ранее нами было показано, что взаимодействие фосфорилированных производных N-фенилпиперазина с галоидными алкилами протекает по алифатическому, а не ароматическому атому азота пиперазинового цикла [3].

Структуры всех полученных соединений подтверждены данными ИК-спектроскопии и элементного анализа. Выходы, физико-химические константы и результаты элементного анализа полученных соединений приведены в табл. 1.

Экспериментальная химическая часть

Методы исследования. ИК-спектры получены на спектрометре Specord-75 IR в тонком слое или вазелиновом масле между пластинками KBr в области $400 - 4000 \text{ см}^{-1}$.

Исходные соединения синтезированы по известным методикам: N-фенилпиперазин (VIII) [8], 1-(3-хлорпропил)-4-фенилпиперазин (XVIII) [9], 2-(ω -бромалкилтио)-4,6-диметилпиримидины (I – VII) [5, 10], 2,4-бис(ω -бромалкилтио)пиримидины (XIX – XXI) [11]. Они имели физико-химические константы, совпадающие с литературными данными. Остальные исходные реагенты использовались как продажные препараты.

4,6-Диметил-2-[4-(4-фенилпиперазин-1-ил)бутилтио]пиримидин (IX). Смесь $14,0 \text{ г}$ ($0,086 \text{ моль}$) VIII, $23,7 \text{ г}$ ($0,086 \text{ моль}$) I и $12,0 \text{ г}$ ($0,086 \text{ моль}$) K_2CO_3 в 150 мл ДМФА перемешивают при $100 - 110 \text{ }^\circ\text{C}$ 8 ч . Профильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме (1 мм рт.ст.). Из остатка отгоняют фракцию при $190 - 200 \text{ }^\circ\text{C}$ ($0,001 \text{ мм рт.ст.}$), которая закристаллизовалась. Выход $14,4 \text{ г}$ (39%), см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 650 (C–S); 1580 (аром. пир.); 3040 (=C–H).

4,6-Диметил-2-[5-(4-фенилпиперазин-1-ил)пентилтио]пиримидин (X). Получают аналогично IX за 12 ч , см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 650 (C–S); 1580 (аром. пир.); 3030 (=C–H).

4,6-Диметил-2-[6-(4-фенилпиперазин-1-ил)гексилтио]пиримидин (XI). Получают аналогично IX,

Таблица 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений.

Соединение	Брутто-формула	Т. кип. $^\circ\text{C}$ (мм рт. ст.)	Т. пл., $^\circ\text{C}$	$\rho_4^{20} \text{ кг/см}^3$	n_D^{20}	Выход, %
IX	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}$	$190 - 200$ (0,001)	$73,5 - 74,5$	–	–	39
X	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{S}$	$195 - 205$ (0,001)	–	1,0965	1,5850	45
XI	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{S}$	$220 - 225$ (0,001)	–	1,0854	1,5770	46
XXII	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{S}$	–	–	1,0745	1,5670	89
XXIII	$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{S}$	–	$45 - 46$	–	–	75
XIV	$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{S}$	–	–	1,0528	...	89
XV	$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{S}$	–	–	1,0417	...	90
XVI	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}$	$185 - 195$ (0,001)	–	1,1197	1,5950	40
XXX	$\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{S}_2$	–	–	...	1,6125	66
XXXI	$\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{S}_2$	–	–	...	1,6035	78
XXIV	$\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{S}_2$	–	–	–	1,5940	75
XXV	$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{S}_2$	–	–	–	1,6230	70
XXVI	$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{S}_2$	–	–	–	1,6150	68
XXX	$\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{Br}_2\text{N}_6\text{S}_2$	–	100 (разл.)	–	–	89
XXXI	$\text{C}_{47}\text{H}_{60}\text{Br}_2\text{N}_6\text{S}_2$	–	170 (разл.)	–	–	74
XXXII	$\text{C}_{49}\text{H}_{64}\text{Br}_2\text{N}_6\text{S}_2$	–	165 (разл.)	–	–	80

см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 640 (C–S); 1580 (аром. пир.); 3040 (=C–H).

4,6-Диметил-2-[7-(4-фенилпиперазин-1-ил)гептилтио]пиримидин (XII). Смесь 1,45 г (0,089 моль) VIII, 2,8 г (0,089 моль) IV и 1,3 г (0,089 моль) K_2CO_3 в 80 мл ДМФА перемешивают при 100–110 °С в течение 15 ч. Профильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме (1 мм рт.ст.), остаток хроматографируют на колонке с Al_2O_3 . Выход 2,6 г (89 %) (элюент – Et_2O), см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 640 (C–S); 1580 (аром. пир.); 3040 (=C–H).

4,6-Диметил-2-[8-(4-фенилпиперазин-1-ил)октилтио]пиримидин (XIII). Получают аналогично XII, см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 650 (C–S); 1580 (аром. пир.); 3040 (=C–H).

4,6-Диметил-2-[9-(4-фенилпиперазин-1-ил)нонилтио]пиримидин (XIV). Получают аналогично XII, см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 650 (C–S); 1580 (аром. пир.); 3060 (=C–H).

4,6-Диметил-2-[10-(4-фенилпиперазин-1-ил)децилтио]пиримидин (XV). Получают аналогично XII, см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 640 (C–S); 1580 (аром. пир.); 3050 (=C–H).

4,6-Диметил-2-[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропилтио]пиримидин (XVI). К нагретому до 40 °С раствору 12,0 г (0,074 моль) XVII в 250 мл ДМФА при перемешивании прибавляют по каплям 16,6 г (0,074 моль) XVIII в течение 4 ч, выливают в 300 мл воды, экстрагируют CHCl_3 (4 × 100 мл). Экстракт сушат MgSO_4 . Профильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме (10 мм рт.ст.), остаток перегоняют. Выход

10,1 г (40 %), см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 640 (C–S); 1580 (аром. пир.); 3050 (=C–H).

2,4-Бис[4-(4-фенилпиперазин-1-ил)бутилтио]-6-метилпиримидин (XXII). Смесь 8,3 г (0,019 моль) XIX, 6,1 г (0,038 моль) VIII и 5,3 г (0,038 моль) K_2CO_3 в 100 мл ДМФА перемешивают при 110–115 °С в течение 9 ч. Профильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме (1 мм рт.ст.), остаток хроматографируют на колонке с Al_2O_3 . Выход 9,6 г (66 %) (элюент – Et_2O), см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 620 (C–S); 1600 (аром. пир.); 3060 (=C–H).

2,4-Бис[4-(4-фенилпиперазин-1-ил)пентилтио]-6-метилпиримидин (XXIII). Получают аналогично XXII за 16 ч, см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 620 (C–S); 1600 (аром. пир.); 3060 (=C–H).

2,4-Бис[4-(4-фенилпиперазин-1-ил)гексилтио]-6-метилпиримидин (XXIV). Получают аналогично XXII, см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 620 (C–S); 1600(аром.пир.); 3060 (=C–H).

2,4-Бис[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропилтио]-пиримидин (XXV). К нагретому до 45 °С раствору 7,4 г (0,039 моль) XXVII в 50 мл ДМФА прибавляют по каплям при перемешивании 18,5 г (0,078 моль) XVIII. Перемешивают при 80 °С 4 ч, профильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме (1 мм рт.ст.), остаток хроматографируют на колонке с Al_2O_3 . Выход 14,0 г (70 %), (элюент – Et_2O), см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 620 (C–S); 1600 (аром. пир.); 3070 (=C–H).

2,4-Бис[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропилтио]-6-метилпиримидин (XXVI). Получают аналогично XXV, см. табл. 1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 620 (C–S); 1600 (аром. пир.); 3060 (=C–H).

Таблица 2

Гипотензивная и адrenoблолирующая активность и острая токсичность некоторых ω -(4-фенилпиперазин-1-ил)алкилтиопиримидинов

Соединение	Исходное артериальное давление, мм.рт.ст., кролики	Степень снижения артериального давления в % по отношению к исходному уровню через (мин):					pA_2	ЛД ₅₀ , мг/кг, мыши
		1	5	30	60	120		
Контроль	117,33 ± 6,19	4,00 ± 1,68 [#]	1,20 ± 1,18	3,60 ± 1,87	5,40 ± 2,43	8,50 ± 3,32	–	–
VIII	103,00 ± 3,65	40,03 ± 9,20*	11,14 ± 4,07	8,12 ± 3,04	0	–	6,0	500,0
IX	116,00 ± 3,43	47,12 ± 7,99*	25,09 ± 5,02* [#]	24,02 ± 6,00* [#]	25,22 ± 8,05	28,41 ± 8,01	6,7	250,0
X	109,83 ± 2,82	43,14 ± 6,68*	24,38 ± 6,10* [#]	23,31 ± 4,14* [#]	27,16 ± 18,12	33,12 ± 9,88	7,0	660,0
XI	108,50 ± 4,30	41,31 ± 4,10*	24,17 ± 7,20* [#]	22,15 ± 7,04	22,35 ± 8,14	30,20 ± 9,11	7,3	1380,0
XIII	106,33 ± 4,14	38,07 ± 6,84*	14,65 ± 3,08* [#]	12,18 ± 3,00	13,08 ± 6,11	15,17 ± 4,05	6,7	1500,0
XVI	125,17 ± 4,94	46,11 ± 7,82*	26,52 ± 5,20* [#]	16,43 ± 1,12* [#]	12,19 ± 3,10	9,84 ± 2,01	6,5	220,0
XXII	112,00 ± 4,16	56,48 ± 5,17*	17,21 ± 1,17* [#]	14,13 ± 4,04	15,11 ± 3,22	14,73 ± 3,51	8,2	> 2000,0
XXIII	102,33 ± 4,52	37,37 ± 8,76*	10,35 ± 2,90*	13,02 ± 2,09* [#]	12,75 ± 2,12	12,03 ± 2,22	8,0	> 3000,0
XXIV	121,33 ± 2,19	44,57 ± 6,27*	8,96 ± 2,12*	7,10 ± 0,90	0	–	7,4	> 3500,0
XXVI	113,33 ± 6,90	32,79 ± 6,12*	7,48 ± 2,02*	6,06 ± 0,95	0	–	8,7	1750,0
XXX	115,00 ± 4,93	5,12 ± 1,10 [#]	2,51 ± 0,71	–	–	–	–	–
XXXI	119,00 ± 5,22	5,01 ± 1,91 [#]	1,99 ± 0,30	–	–	–	–	–
XXXII	116,00 ± 3,89	4,13 ± 0,82 [#]	1,86 ± 0,50	–	–	–	–	–
Папаверин	117,67 ± 6,09	31,05 ± 9,87*	3,15 ± 1,12	3,45 ± 1,97	7,13 ± 1,99	8,04 ± 2,16	–	150,0

* — $p < 0,05$ по отношению к контролю;

— $p < 0,05$ по отношению к папаверину

2,4-Бис[3-(1-бензил-4-фенилпиперазинио)пропилтио]-6-метилпиримидин дибромид (XXX). Смесь 6,68 г (0,012 моль) XXVI и 4,2 г (0,024 моль) XXIX в 150 мл абс. метилэтилкетона кипятят 16 ч. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают Et_2O . Выход 9,66 г (89 %), см. табл. 1. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 630 (C–S); 1600 (аром. пир.); 3065 (=C–H).

2,4-Бис[4-(1-бензил-4-фенилпиперазинио)бутилтио]-6-метилпиримидин дибромид (XXXI). Получают аналогично XXX, см. табл. 1. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 620 (C–S); 1600 (аром. пир.); 3060 (=C–H).

2,4-Бис[5-(1-бензил-4-фенилпиперазинио)пентилтио]-6-метилпиримидин дибромид (XXXII). Получают аналогично XXX, см. табл. 1. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 625 (C–S); 1600 (аром. пир.); 3065 (=C–H).

Экспериментальная фармакологическая часть

Методы исследования. LD_{50} определяли в острых опытах на белых беспородных мышах обоего пола массой 20 г при внутривенном введении.

Гипотензивное действие изучали в острых опытах на кроликах породы “советская шиншилла”, наркотизированных хлоралозо-уретановой смесью (150,0 – 200,0 мг/кг уретана и 30 мг/кг хлоралозы, внутривенно). Исследуемые соединения растворяли в 25 % водном ацетоне и вводили в наружную вену уха в дозах, эквивалентных эффективной дозе препарата сравнения — папаверина гидрохлорида (2,5 мг/кг) [12]. Каждую дозу соединения испытывали на 6 кроликах. Контрольной группе животных вводили внутривенно растворитель. Объем вводимой в вену жидкости не превышал 0,2 мл/кг массы кролика.

Системное артериальное давление регистрировали с помощью ртутного манометра в сонной артерии через 1 – 120 мин после введения соединений [13].

Результаты обрабатывали статистически по t -критерию [14].

Адреноблокирующую активность изучали на изолированном перфузированном ухе кролика по величинам pA_2 в отношении адреналина (1×10^{-7} – 4×10^{-7} м). Величину pA_2 вычисляли из 5 – 10 опытов [15, 16].

Результаты и их обсуждение

Установлено, что среди изученных веществ соединения VIII – XI, XIII, XVI, XXII – XXIV и XXVI оказывают гипотензивное действие, сопоставимое с эффектом папаверина (табл. 2).

Эти соединения обладают также адреноблокирующими свойствами (табл. 2).

Таким образом, изученные нами ω -(4-фенилпиперазин-1-ил)алкилтиопиримидины проявляют гипотензивные свойства, которые могут быть обусловлены их взаимодействием с α -адренорецепторами периферических кровеносных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. С. Резник, В. Д. Акамсин, И. В. Галяметдинова и др., *Изв. АН, Сер. хим.*, № 5, 987 – 991 (1999).
2. В. С. Резник, В. Д. Акамсин, И. В. Галяметдинова и др., *Изв. АН, Сер. хим.*, № 3, 488 – 491 (2000).
3. В. С. Резник, Я. А. Левин, В. Д. Акамсин и др., *Изв. АН, Сер. хим.*, № 3, 493 – 496 (2000).
4. В. С. Резник, В. Д. Акамсин, И. В. Галяметдинова, *Изв. АН, Сер. хим.*, № 1, 121 – 124 (2001).
5. Н. Г. Пашкуров, В. С. Резник, *Докл. АН СССР*, **171**(4), 874 – 876 (1966).
6. В. С. Резник, Ю. С. Швецов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, № 9, 2006 – 2009 (1971).
7. В. С. Резник, В. С. Бакулин, Б. Е. Иванов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **4**, 875 – 878 (1973).
8. С. В. Pollard, L. G. Mac Dowell, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**(10), 2199 – 2200 (1934).
9. J. Bourdais, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, № 8, 3246 – 3249 (1968).
10. А. С. Михайлов, Н. Г. Пашкуров, В. С. Резник, Г. И. Подзигун, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, № 6, 1396 – 1402 (1984).
11. А. С. Михайлов, Н. Г. Пашкуров, В. С. Резник, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, № 4, 930 – 932 (1982).
12. Г. Е. Батрак, А. Н. Кудрин, *Дозирование лекарственных средств экспериментальным животным*, Медицина, Москва (1979), сс. 116 – 117.
13. Л. Л. Васильева, А. И. Ветюкова, *Большой практикум по физиологии человека и животных*, Высшая школа, Москва (1961), сс. 163 – 167.
14. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Изд-во медицинской литературы, Ленинград (1963), сс. 81 – 117.
15. И. О. Schild, *Br. J. Pharmacol.*, **2**(2), 189 – 206 (1947).
16. Р. Блаттнер, Х. Классен, Х. Денерт, Х. Деринг, *Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц*, Мир, Москва (1983), сс. 167 – 174.

Поступила 04.11.03.