

© Коллектив авторов, 2007

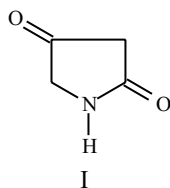
И. К. Сорокина, Л. М. Алексеева, В. А. Паршин, В. Г. Граник

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАМОВОЙ КИСЛОТЫ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ГЕТЕРОТРИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

ФГУП Государственный научный центр "ГНЦА", Москва

Исходя из пирролидин-2,4-диона (тетрамовой кислоты) осуществлен синтез большой группы 3-метилен-, 5-метилен- и 3,5-диметиленпроизводных. Кроме того, из тетрамовой кислоты синтезированы производные пирроло[3,4-*b*]индола и пирроло[3,4-*b*]хинолина. В исследованном ряду 3,5-дизамещенных пирролидиндионов найдены соединения, обладающие противосудорожной активностью.

Тетрамовая кислота (I) — пирролидиндион-2,4 — является привлекательным объектом для исследования различных органических реакций, поскольку содержит ряд структурных элементов для введения разнообразных функциональных заместителей.

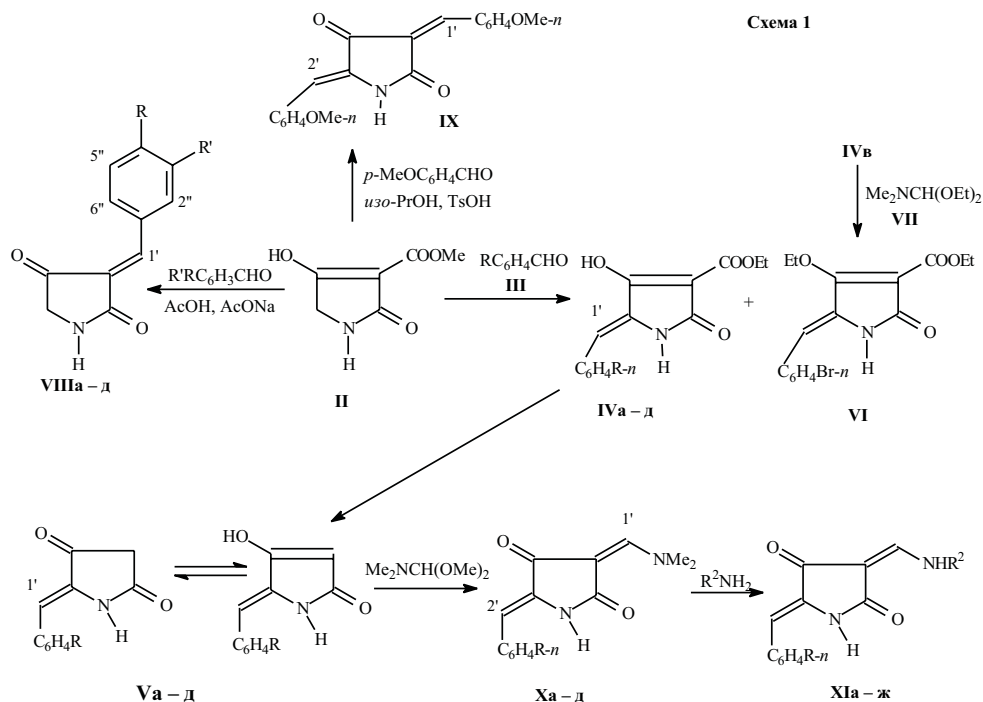


В первую очередь, это — кетонная группировка в положении 4 молекулы и два активных метиленовых звена в положениях 3 и 5. В продолжение ранних исследований по синтезу производных, базирующихся на изучении превращений тетрамовой кислоты (см. например [1]), в настоящей работе изучены реакции I с различными альдегидами. Вполне очевидно, что метиленовое звено в положении 3 является более сильной СН-кислотой по сравнению с 5-CH₂-группой. Вследствие этого для осуществления реакций преимущественно по положению 5 молекулы в целях проведения указанных реакций первоначально в качестве исходного соединения был избран ранее известный [2] 3-метоксикарбонил-4-гидрокси-пирролин-3-он-2 (II), являющийся интермедиатом в синтезе (Схема 1). Реакция соединения II с ароматическими альдегидами III гладко протекает по положению 5 в спирте в присутствии хлористого водорода с образованием 5-арилиденпроизводных IVа — д. В этих условиях метоксикарбонильная группа превращается в этоксикарбонильную, которая может быть легко элиминирована с образованием 3-незамещенных арилиденпроизводных Va — д (при нагревании IVа — г в водном ацетонитриле, а IVд — в уксусной кислоте). Отметим, что соединения V представляют собой смесь дикето- и енольного таутомеров (1:4). Спектр ПМР Vд, ((ДМСО-d₆), δ, м.д.: енол — 5,00 с (1H, 3-H), 6,21 с (1H, 1'-H), 7,75, 8,14 м (по 2H, C₆H₄NO₂), 9,56 уш. с (1H, 4-OH), 11,63 уш. с (1H, N(1)H); дикетон — 3,19 с (2H, 3-CH₂), 6,31 с (1H, 1'-H), 7,81, 8,14 м (по 2H, C₆H₄NO₂), 11,21 уш. с (1H, N(1)H).

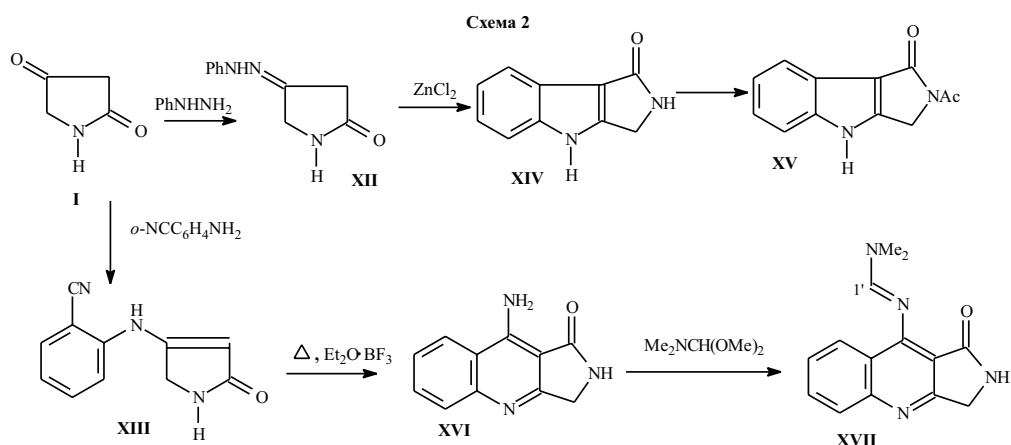
На примере получения арилиденпроизводного IVв показано, что наряду с этим соединением при конденсации II с *n*-бромбензальдегидом протекает также этерификация 3-гидроксигруппы с образованием 3-этоксикарбонил-4-этокси-5-*n*-бромбензилиденпирролин-3-он-2 (VI). Последний получен также встречным синтезом при нагревании IVв с диэтилацеталем диметилформама (VII), который, как известно, является весьма активным и селективным O-алкилирующим агентом по отношению к енольным группам, обладающим достаточно высокой кислотностью [3]. Интересно, что соединение II в условиях, способствующих быстрому гидролизу метоксикарбонильной группы с последующим декарбоксилированием образующейся карбоновой кислоты, реагирует с альдегидами иначе — с получением 3-арилиденпирролидиндионов-2,4 VIIIа — д. В случае же проведения реакции II с *n*-метоксibenзальдегидом в изопропанол в присутствии *n*-толуолсульфокислоты процесс протекает по обоим метиленовым звеньям и в результате образуется 3,5-бис-*n*-метоксibenзилиденпирролидиндион-2,4 (IX). ПМР-спектр, (ДМСО-d₆), смесь *E*, *Z*, соотношение 2:3, δ, м.д.: 3,79, 3,89 с (3H, OCH₃), 6,42, 6,43 с (1H, 2'-H), 7,80, 7,87 с (1H, 1'-H), 6,96, 7,13, 7,64, 8,65 все м (8H, (C₆H₄OCH₃)₂), 10,87 уш. с, (1H, 1-NH).

Полученные соединения V легко реагируют с диметилацеталем диметилформама, тем самым создаются условия для введения образующихся енаминов Ха — д в реакцию переаминирования, ведущую к получению 3,5-дизамещенных пирролидиндионов-2,4 XIа — ж (схема 1).

Другая очевидная возможность использования структурных особенностей тетрамовой кислоты (I) для построения новых соединений заключается в построении гетероциклических систем, основываясь на способности циклических кетонов конденсироваться по первичной аминогруппе. В данной работе I был введен в реакцию с фенилгидразином с образованием фенилгидразона XII и *o*-аминобензонитрилом с выходом к енаминкетону XIII (схема 2). Строение соединений XII и XIII подтверждено спектрами ПМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 3,01 с (2H, 3-CH₂), 3,99 с (2H, 5-CH₂), 6,70, 7,01, 7,16 все м (по 1H, 2H, 2H,



I – XII: R = H (IVa, Va, VIIIa, Xa, XIa), OH (IVб, Vб, VIIIг, Xб, XIб, в), Br (IVв, Vв, VIIIб, Xв, XIг), OMe (IVг, Vг, VIIIв, Xг, XIд, е), NO₂ (IVд, Vд, Xд, XIж); VIIIa – д: R¹ = H (VIIIa – г), OMe-*m* (VIIIд); XIa – ж: R² = CH₂C₆H₅ (XIa, б, г, д, ж), CH(CH₃)C₆H₅ (XIв, е).

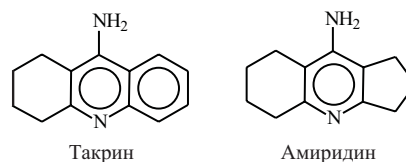


C₆H₅), 8,10 уш. с (1Н, NHС₆H₅), 8,87 уш. с (1Н, 1-NH) (XII) и 4,01 с (1Н, 5-СН₂), 5,11 с (1Н, 3-Н), 7,20, 7,53, 7,66, 7,77 все м (по 1Н, С₆H₄), 7,23 уш. с (1Н, 4-NH), 9,24 уш. с (1Н, 1-NH) (XIII).

Нагревание соединения XII с хлористым цинком приводит к реакции Фишера, в результате которой образуется производное пирроло[3,4-*b*]индола XIV, кристаллизацией которого не удалось получить аналитически чистого образца. В связи с этим для подтверждения структуры было синтезировано ацетильное производное XV. Попытки реализации синтеза производных ряда пирроло[3,4-*b*]хинолина XVI, XVII вызваны следующими соображениями: относительно недавно такие антихолинэстеразные препараты, как такрин и амиридин нашли применение при лечении некоторых старческих деменций, возникающих в начальной стадии развития болезни Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера включает снижение рецепторной активности мускариновых m₂ и никотиновых рецепторов. С повреждением холинергической систе-

мы связана сниженная при этой болезни активность ацетилхолинтрансферазы, высокий уровень обратного захвата ацетилхолина — все это приводит к ослаблению когнитивных функций. Более того, в настоящее время на ряде фармакологических моделей показано участие ацетилхолина в функциях познания и обучаемости.



Следует отметить, что есть данные, показывающие важную роль не только антихолинэстеразного действия, но и непосредственной стимуляции холинергической проводимости, вызванной влиянием препаратов на калиевые мембранные каналы. Эти препараты используются при старческих деменциях, правда, пока в основном как вспомогательные средства. Как видно из приведенных

формул такрина и амиридина, оба они содержат 4-аминоинолиновый фрагмент, конденсированный с насыщенным шести- или пятичленным циклом. С этой точки зрения соединения XVI и XVII могут рассматриваться как достаточно близкие аналоги этих препаратов. Продукт конденсации I с *o*-аминобензонитрилом XIII гладко и с хорошим выходом циклизуется в аминотрицикл XVI, который при воздействии ацеталя диметилформамида превращается в амидин XVII, легко дающий растворимый в воде гидроксид XVIIIа.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ПМР получены на спектрометре АС-300 ("Bruker"). Для тонкослойной хроматографии использовали пластинки "TLC-Cards Silica gel" (Fluka) с проявлением в УФ-свете. Контроль реакций методом ТСХ проводили в системе хлороформ – метанол, 9:1. Масс-спектры соединений IV – VI, VIII – XI сняты на приборе "Varian MAT-112", энергия ионизирующих электронов 70 эВ и соединений XII – XVII на приборе "Waters Micromass" 2Q 2000. Характеристики соединений IV – VI, VIII – XVIIIа приведены в табл. 1. Данные элементного анализа соответствуют приведенным брутто-формулам.

3-Этоксикарбонил-4-окси-5-арилиденпирролин-3-оны-2 (IVа – д) и 3-этоксикарбонил-4-этокси-5-*n*-бромбензилиденпирролин-3-он-2 (VI). В суспензию 7,85 г (50 ммоль) 3-метоксикарбонил-4-оксипирролин-3-она-2 (II), 50 ммоль соответствующего альдегида III в 250 мл спирта пропусают хлористый водород 2,5 ч при 0 – 5 °С, затем 2,5 ч при 60 – 70 °С. Реакционную массу охлаждают до 20 – 25 °С. Выделившийся осадок фильтруют, промывают 20 мл спирта и сушат. Соединение IVа, ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,23 т (3H, COOCH₂CH₃, J 7,2 Гц), 4,24 кв (2H, COOCH₂CH₃, J 7,2 Гц), 6,50 с (1H, 1'-H); 7,32 – 7,66 м (5H, C₆H₅), 9,93 уш. с (1H, 1-NH). В случае соединений IVб, г в качестве растворителя используют бутиловый спирт. При получении соединений IVв маточник от первой фильтрации охлаждают до 0 – 5 °С, выделившийся осадок отфильтровывают, сушат, затем растворяют в минимальном количестве хлороформа и хроматографируют на колонке с силикагелем (2 × 10 см), элюируют хлороформом, растворитель упаривают в вакууме, получают соединение VI.

5-Арилиденпирролин-2,4-дионы (Va – г). Смесь 10 ммоль 3-этоксикарбонил-4-окси-5-арилиденпирролин-3-она-2 (IVа – г) в 50 мл ацетонитрила и 2 мл воды кипятят 1 – 2 ч. Реакционную массу охлаждают до 0 – 5 °С. Выделившийся осадок пирролидиндиона Va – г отфильтровывают, промывают ацетонитрилом и сушат.

5-*n*-Нитробензилиденпирролин-2,4-дион (Vд). Смесь 1 г (3,3 ммоль) 3-этоксикарбонил-4-окси-5-*n*-нитробензилиденпирролин-3-она-2 и 50 мл уксусной кислоты кипятят до образования раствора, затем охлаждают до 20 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают и сушат.

3-Арилиденпирролин-2,4-дионы (VIIIа – д). Смесь 7,85 г (50 ммоль) 3-этоксикарбонил-4-оксипирролин-3-она-2 (II), 60 ммоль соответствующего альдегида, 4,1 г (50 ммоль) уксуснокислого натрия в 200 мл уксусной кислоты кипятят при перемешивании 7 – 8 ч. Смесь оставляют без нагревания на ночь, затем разбавляют 400 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывают и

сушат. Соединение VIIIд, смесь E, Z-изомеров, соотношение 2:3, ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3,82, 3,86 с (3H, OMe), 3,80, 3,88 с (2H, 5-CH₂), 6,88, 6,91 д (1H, 5''-H, J_o 8,4 Гц), 7,53, 7,55 с (1H, 1'-H), 7,82, 7,84 дд (1H, 6''-H, J_o 8,4 Гц, J_m 2,0 Гц), 8,44, 8,45 с (1H, 1-NH), 8,55, 8,83 д (1H, 2''-H, J_m 2,0 Гц), 10,43 ш. с. (1H, OH).

3,5-Бис-*n*-метоксибензилиденпирролин-2,4-дион (IX). Смесь 3,14 г (20 ммоль) 3-метоксикарбонил-4-оксипирролин-3-она-2 (II), 5,04 г (40 ммоль) анисового альдегида, 2,09 г (11 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты и 80 мл изопропанола кипятят 14 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сушат.

3-Диметиламиноэтилен-5-арилиденпирролин-2,4-дионы (Xа – д). К 5 ммоль 5-арилиденпирролин-2,4-диона Va – д в 15 мл метанола прибавляют 1,2 мл диметилового ацеталя диметилформамида. Смесь перемешивают 2 ч, осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сушат. Получают соединения Xа – г. В случае соединения Xд в качестве растворителя используют ацетон. Соединение Xд, ПМР-спектр (ДМСО- d_6 , T = 50 °С), δ , м.д.: 3,38, 3,70 с (3H, N(CH₃)₂); 6,24 с (1H, 2'-H); 7,52 уш. с (1H, 1'-H); 7,79, 8,14 оба м (по 2H, C₆H₄NO₂); 10,26 уш. с. (1H, 1-NH).

3-Ариламиноэтилен-5-арилиденпирролин-2,4-дионы (XIа, в, г, е). К кипящему раствору 10 ммоль 3-диметиламиноэтилен-5-арилиденпирролин-2,4-диона Xа – д в 40 мл ДМФА прибавляют 2 мл бензил- или α -метилбензиламина. Реакционный раствор кипятят 5 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и оставляют на ночь. Реакционную смесь разбавляют 30 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывают и сушат.

3-Ариламиноэтилен-5-арилиденпирролин-2,4-дионы (XIб, д). К раствору 10 ммоль 3-диметиламиноэтилен-5-арилиденпирролин-2,4-диона Xб, г в 80 мл смеси метанола с водой (3:1) прибавляют 3 мл бензиламина. Смесь оставляют на ночь. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл метанола и сушат. Соединение XIд, смесь E,Z-изомеров, соотношение 1:1, ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3,76 с (3H, OCH₃), 4,61, 4,64 д (2H, CH₂Ph, J 6,3 Гц), 6,14, 6,19 с (1H, 2'-H), 7,87, 8,03 д (1H, 1'-H, J 14,4 Гц), 6,90, 7,27 – 7,41, 7,52 все м (9H, C₆H₄OCH₃, CH₂Ph), 9,58, 9,71 м (1H, 1'-NH, J₁ 6,3 Гц, J₂ 14,4 Гц), 9,68, 9,70 уш. с. (1H, 1-NH).

4-(2-Фенилгидразино)-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-он (XII). К кипящему раствору 2,5 г (25 ммоль) пирролин-2,4-диона (I) в 100 мл метанола при перемешивании прибавляют 2,85 г (26 ммоль) фенилгидразина. Через 30 мин выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 15 мл горячего метанола и сушат.

2-[(5-Оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино]-бензонитрил (XIII). Смесь 4 г (40 ммоль) пирролин-2,4-диона (I), 4,8 г (41 ммоль) 2-аминобензонитрила и 40 мл метанола кипятят 5 – 6 ч. Реакционную массу оставляют на ночь, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сушат.

1,2,3,4-Тетрагидропирроло[3,4-в]индол-1-он (XIV). Смесь 0,94 г (ммоль) фенилгидразона (XII) и 5 г безводного хлористого цинка нагревают до окончания выделения пузырьков газа. К охлажденному плаву прибавляют 30 мл воды, плав растирают до образования кристаллов.

Осадок отфильтровывают, промывают водой, затем изопропанолом и сушат. ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 4,36 с (2H, 3-CH₂); 7,13, 7,47, 7,63, все м (по 2H, 2H, 1H, 5 – 8-H, 2-NH); 11,67 уш. с (1H, 4-NH).

2-Ацетил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[3,4-в]индол-1-он (XV). Смесь 1,72 г (10 ммоль) пирроло[3,4-в]индола XIV и 40 мл уксусного ангидрида кипятят 1 ч. Охлажденную реакционную массу выливают в 80 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, а затем растворяют в минимальном количестве

хлороформа и хроматографируют на колонке с силикагелем (1,5 × 12 см), элюируют хлороформом. Растворитель упаривают в вакууме. ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2,50 с (3H, ОСОСН₃); 4,79 с (2H, 3-CH₂); 7,20, 7,49, 7,73, все м (по 2H, 1H, 1H, 5 – 8-H); 11,95 уш. с (1H, 4-NH).

9-Амино-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-в]хинолин-1-он (XVI). Смесь 1,50 г (25 ммоль) 2-[(5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)амино]бензонитрила (XIII) и 25 мл эфира трихлористого бора кипятят при перемешивании 1 ч. Смесь охлаждают до 0 – 5 °С, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом и эфиром. Затем к осадку при комнатной температуре прибавляют 105 мл 1 М раствора едкого натра до pH ≈ 8. Реакционную массу охлаждают до 0 – 5 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, изопропанолом и сушат. ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 4,31 с (2H, 3-CH₂); 7,61 уш. с (2H, 9-NH₂), 7,44, 7,70, 7,89, 8,32 все м (по 1H, 5 – 8-H), 8,17 уш. с (1H, 2-NH).

9-(Диметиламинометил)амино-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-в]хинолин-1-он (XVII). Смесь 3,55 г (18 ммоль) 9-амино-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-в]хинолин-1-она (XVI), 7,75 мл диметилового ацетата диметилформамида и 19 мл диметилформамида нагревают до образования раствора, затем оставляют на 24 ч. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 5 мл диметилформамида, изопропанолом и сушат. ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 3,34 с (6H, N(CH₃)₂), 4,34 с (2H, 3-CH₂), 7,48, 7,73, 7,85, 8,48 все м (по 1H, 5-8-H), 8,20 с (1H, 1'-H), 8,37 уш. с (1H, 2-NH).

Экспериментальная биологическая часть

Проведенные ранее исследования в ряду пирролидин-дионов показали, что ряд соединений обладает противосудорожной активностью [4].

В продолжение работ был синтезирован ряд новых производных пирроллидин-2,4-диона, содержащих различные заместители в положениях 3,5 пирролидинового гетероцикла. Представляло интерес изучить их фармакологическую активность. Соединения IVa, в, Vв, Xa, в, XIa, г исследовали по показателям противосудорожной, анальгетической активности, общего и нейротоксического действия, а также влиянию на когнитивные функции. Опыты проводили на мышках-самцах массой 18 – 20 г, по 10 – 12 животных в группе на дозу.

Общее действие оценивали на основании визуального наблюдения за поведением и состоянием животных, спонтанную двигательную активность регистрировали с помощью прибора “Анимекс” (Фарад, ЛКВ, Швеция) [4]. Противосудорожную активность оценивали по влиянию на судороги, вызванные максимальным электрошоком (МЭШ), коразолом, бикукулином и стрихнином [5], а нейротоксическое действие — по нарушению координации движений, которое оценивали с помощью “вращающегося стержня” [6]. Острую токсичность исследовали на мышках при введении внутрь. Статистическую обработку результатов проводили с вычислением средней арифметической величины и ее стандартной ошибки. Достоверность различий между средними значениями определяли с использованием критерия Стьюдента.

Ряд растворимых в воде соединений (XVI, XVII, XVIIa), имеющих структурное сходство с известным ког-

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С (растворитель)	M ⁺	Брутто-формула
IVa	60,6	209 – 211 (спирт)	259	C ₁₄ H ₁₃ NO ₄
IVб	70	195 – 198 (спирт)	275	C ₁₄ H ₁₃ NO ₅
IVв	57,4	208 – 209 (CH ₃ CN)	337 (⁷⁹ Br)	C ₁₄ H ₁₂ BrNO ₄
IVг	57	203 – 204 (ацетон)	289	C ₁₅ H ₁₅ NO ₅
IVд	72	268 – 269, разл. (ДМФА)	304	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₆
Va	98	176 – 178 (CH ₃ CN)	187	C ₁₁ H ₉ NO ₂
Vб	93	236 – 238 (CH ₃ CN)	203	C ₁₁ H ₉ NO ₃
Vв	99	208 – 209 (CH ₃ CN)	265 (⁷⁹ Br)	C ₁₁ H ₈ BrNO ₂
Vг	89	199 – 200 (CH ₃ CN)	217	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃
Vд	84	263 – 265 (AcOH)	232	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₄
VI	10,4	152 – 155 (спирт)	365 (⁷⁹ Br)	C ₁₆ H ₁₆ BrNO ₄
VIIIa	80	227 – 228 (80% ИПС)	187	C ₁₁ H ₉ NO ₂
VIIIб	69	241 – 243 (ИПС)	265 (⁷⁹ Br)	C ₁₁ H ₈ BrNO ₂
VIIIв	51	223 – 225, разл. (CH ₃ CH)	217	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃
VIIIг	54	225 – 227 (CH ₃ CN)	203	C ₁₁ H ₉ NO ₃
VIIIд	70	238 – 239 (80% MeOH)	233	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄
IX	66	258 – 259 (ДМФА)	335	C ₂₀ H ₁₇ NO ₄
Xa	85	256 – 258 (ДМФА)	242	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂
Xб	88	307 – 309, разл. (ДМФА)	258	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃
Xв	70	302 – 304 (ДМФА)	320 (⁷⁹ Br)	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O ₂
Xг	74	256 – 258 (ДМФА)	272	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃
Xд	90	> 300 (ДМФА)	287	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄
XIa	90	224 – 226 (MeOH-ДМФА, 1:3)	304	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂
XIб	80	254 – 256 (ДМФА-H ₂ O, 2:1)	320	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃
XIв	98	261 – 262 (ДМФА-H ₂ O, 2:1)	334	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃
XIг	88	268 – 269 (ДМФА)	382 (⁷⁹ Br)	C ₁₉ H ₁₅ BrN ₂ O ₂
XIд	84	216 – 218 (MeOH)	334	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃
XIe	85	195 – 197 (ДМФА-H ₂ O, 2:1)	348	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃
XIж	54	277 – 279 (ДМФА)	349	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₄
XII	60	195 – 197, разл. (MeOH:ДМФА, 9:1)	189	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O
XIII	73	200 – 203 (50% ИПС)	199	C ₁₁ H ₉ N ₃ O
XIV	81	275 – 278	172	C ₁₀ H ₈ N ₂ O
XV	54	> 300 (этанол)	214	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂
XVI	55	> 300 (ДМФА)	199	C ₁₁ H ₉ N ₃ O
XVII	51	221 – 222, разл. (ДМФА)	253	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O
XVIIa	99	220 – 223, разл. (70% ацетон)	253	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₄ O

Противосудорожное и нейротоксическое действие 3,5-замещенных пирролидин-2,4-диона

Соединение	МЭШ-судороги (ЭД ₅₀ , мг/кг)	Судорожное действие коразола (135 мг/кг, п/к)		Нейротоксический эффект, НТД ₅₀ , мг/кг	Острая токсичность, ЛД ₅₀ , мг/кг
		Латентный период, % к контролю			
		судорог	гибели		
IVa	330 (300 – 410)	66,6	73,3	955 (834 – 1061)	1710 (1428 – 2021)
Ха	115 (96 – 185)	37,0	12,5	850 (731 – 956)	1811 (1290 – 2530)
Хв	370 (320 – 450)	14,8	2,5	1070 (938 – 1200)	2230 (1710 – 2420)
XIг	400 (360 – 502)	48,1	30,0	1230 (970 – 1710)	2167 (1840 – 2550)
Дифенин	9,5 (8 – 10)	10,0	8,7	200 (178 – 250)	360 (300 – 430)
ОФ 6435	26 (16 – 37)	12,2	15,0	600 (506 – 768)	2400 (2010 – 2920)

нитивным активатором такрином, изучали по влиянию на активность холинэстеразы и на нарушение выработки условной реакции избегания (УРПИ). Активность холинэстеразы оценивали с помощью набора реактивов фирмы Lachema (Чешская Республика), УРПИ вырабатывали у мышей в тесте *step down* [7] с последующим тестированием через 2 ч. Нарушение обучения моделировали скополамином (1 мг/кг, внутривнутрибрюшинно (в/б), за 15 мин до обучения), соединения вводили внутривнутрибрюшинно в дозах 1 и 10 мг/кг за 30 мин до скополамина.

Результаты и их обсуждение

Нерастворимые соединения вводили в виде взвеси в 1 % растворе КМЦ внутрь в желудок за 60 мин до эксперимента.

Исследования общего действия и острой токсичности показали, что при введении в дозах до 1000 мг/кг внутрь соединения отличались друг от друга по влиянию на ЦНС. Так, соединения IVa и Ха, начиная с дозы 400 мг/кг, а IVb — с 200 мг/кг, оказывали угнетающее действие на ЦНС и вызывали нарушение локомоции и мышечного тонуса. Соединения Хв и XIг, начиная с дозы 400 мг/кг, оказывали активирующий эффект на ЦНС, что выражалось в появлении двигательной гиперактивности через 4 ч после введения. Как показали проведенные исследования, наиболее выраженным противосудорожным действием по влиянию на МЭШ обладало соединение Ха — его эффективная доза (ЭД₅₀) составила 115 мг/кг. Соединения IVa, Хв, XIг защищали от судорог 50 – 66 % животных, величины эффективных доз для них составляли 330, 370 и 400 мг/кг, остальные соединения не проявляли противосудорожной активности (табл. 2).

Исследования также показали, что соединения IVa, Ха, XIг в дозе 200 мг/кг достоверно увеличивали латентный период возникновения у мышей клонических, тонических судорог и гибели, вызванных коразолом. Осталь-

ные соединения проявляли эти свойства в незначительной степени (табл. 2). В дозах 1/10 и 2/10 от ЛД₅₀ (100 и 200 мг/кг) исследуемые соединения не оказывали влияния на судороги, вызванные бикикуллином и стрихнином.

Сравнительное с такрином (3 мг/кг, в/б) изучение влияния XVI, XVII и XVIIa (1 и 10 мг/кг, в/б) на нарушение УРПИ у мышей, вызванное скополамином, показало отсутствие данной активности у соединений.

Таким образом, в исследованном ряду 3,5-замещенных пирролидиндионов отмечены соединения, обладающие противосудорожной активностью, которые однако уступают известному лекарственному препарату дифенину. Производные 2,3-дигидропирролохинолона (соединения XVI, XVII и XVIIa), являющиеся структурными аналогами такрина, в проведенном исследовании не показали антихолинэстеразной активности и когнитивных свойств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (контракт № 1/05).

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Matsuo, M. Kimira, T. Kinuta, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(10), 4197 – 4204 (1984).
2. I. Yoshikazu, O. Masaki, *Bull. Chem. Soc.*, Jap., **35**, 1941 – 1943 (1962).
3. В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Р. Г. Глушков, *Успехи химии*, **46**, 685 – 711 (1977).
4. T. H. Svensson, G. Thime, *Psychopharmacol.*, **14**, 157 – 163 (1969).
5. E. A. Swiniyard, W. C. Broun, and L. Goodman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **106**, 319 – 330 (1952).
6. N. W. Dunham and T. A. Miya, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.*, **46**, 208 – 209 (1957).
7. J. Bures and O. Bureshova, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **56**, 268 – 272 (1963).

Поступила 02.05.06

FUNCTIONAL DERIVATIVES OF TETRAMIC ACID: NEW APPROACHES TO THE SYNTHESIS OF HETEROTRICYCLIC COMPOUNDS

I. K. Sorokina, L. M. Alekseeva, V. A. Parshin, and V. G. Granik

State Scientific Center for Antibiotics, Moscow, Russia

A large group of 3-methylidene, 5-methylidene, and 3,5-dimethylidene derivatives, as well as pyrrolo[3,4b]indole and pyrrolo[3,4b]quinoline derivatives have been synthesized on the basis of pyrrolidine-2,4-dione (tetramic acid). Some of the synthesized 3,5-disubstituted pyrrolidine-2,4-diones exhibit anticonvulsant activity.