

УДК 615.015.11:547.7/8

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1-АРИЛ-4-[(НАФТАЛИМИДО)БУТИЛ]ПИПЕРАЗИНА. СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА

С.Г.Соболева, Т.Л.Карасева*, А.В.Замковая*, С.А.Андронати*

Одесский национальный университет им. И.И.Мечникова,
* Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины
65080, г. Одесса, Люстдорфская дор., 86. E-mail: physchem@paso.net

Ключевые слова: нафталимидо(алкил)пиперазины; синтез; структура; анксиолитические свойства

Синтезированы новые производные 1-арил-4-[(нафталимидо)бутил]пиперазина и изучены их нейротропные свойства. Некоторые из полученных соединений продемонстрировали более высокую в сравнении с бупироном антидепрессивную и анксиолитическую активность. Показано влияние полярных и гидрофобных свойств имидного фрагмента производных арилпиперазина на их фармакологическую активность.

THE NOVEL 1-ARYL-4-[(NAPHTHALIMIDO)BUTYL]PIPERAZINE DERIVATIVES. THE SYNTHESIS AND NEUROTROPIC PROPERTIES

S.G.Soboleva, T.L.Karasyova, A.V.Zamkovaya, S.A.Andronati

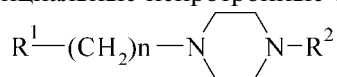
The novel 1-aryl-4-[(naphthalimido)butyl]piperazine derivatives have been synthesized and their neurotropic properties have been studied. Some of the compounds synthesized demonstrated antidepressant and anxiolytic activities, which are higher than ones of buspirone. The influence of polar and hydrophobic properties of the imide fragment of arylpiperazine derivatives on their pharmacological activity has been demonstrated.

НОВІ ПОХІДНІ 1-АРИЛ-4-[(НАФТАЛІМІДО)БУТИЛ]ПІПЕРАЗИНУ. СИНТЕЗ І НЕЙРОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ

С.Г.Соболева, Т.Л.Карасьова, А.В.Замкова, С.А.Андронати

Синтезовані нові похідні 1-арил-4-[(нафталімідо)бутил]пиперазину та вивчені їх нейротропні властивості. Деякі з одержаних сполук продемонстрували антидепресивну та анксиолітичну активність, вищу за бупірон. Показано вплив полярних і гідрофобних властивостей імідного фрагменту похідних арилпиперазину на їх фармакологічну активність.

В настоящее время производные арил(гетарил)пиперазинов I интенсивно изучаются как перспективные потенциальные нейротропные средства [1].



I
R¹ - имидный (амидный) терминальный фрагмент;
R² - арил, гетарил, n = 1 - 8.

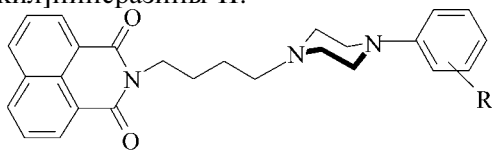
Фармакологический спектр этих веществ включает такие важные свойства как анксиолитические, нейролептические, антидепрессивные и др. В организме человека молекулярными мишенями соединений являются серотониновые (5-НТ_{1А}), дофаминовые (D₁ — D₂) или адренергические (α₁) рецепторы. Препараты данного ряда (буспирон, гепирон, ипсапирон, тандоспирон, флезиноксан и др.) характеризуются большей селективностью анксиолитического действия в сравнении с бензодиазепиновыми анксиолитиками [2-4]. Эти препараты образуют лиганд-рецепторные комплексы с постсинаптическими 5-НТ_{1А} рецепторами ЦНС

и, как следствие, подавляют синтез ц-АМФ и активность пирамидальных нейронов [5].

Арил(гетарил)пиперазиновая часть молекулы соединений I содержит два центра связывания с рецептором — высокоосновный атом азота пиперазинового кольца и ароматическое ядро (бензольное или гетарильное). Недостаточно выяснена роль терминального фрагмента R¹ в связывании веществ I с рецептором. Высказывалось предположение о том, что он, играя роль “гидрофобного якоря”, увеличивает связывание лиганда с рецептором [3, 4].

Другая точка зрения: фрагмент R¹ является третьим центром связывания лигандов I с 5-НТ_{1А} рецептором за счет полярных и гидрофобных взаимодействий. Ранее нами были синтезированы арилпиперазины типа I с различными арильными заместителями R², имидными фрагментами R¹ и различной длиной спейсера (-(CH₂)_n-), изучена связь между структурой лигандов I, их аффинитетом к рецепторам ЦНС и нейротропными свойствами [1, 6-15].

В работе [15] изучались 1-арил-4-[(нафталими-до)алкил]пиперазины II.



II

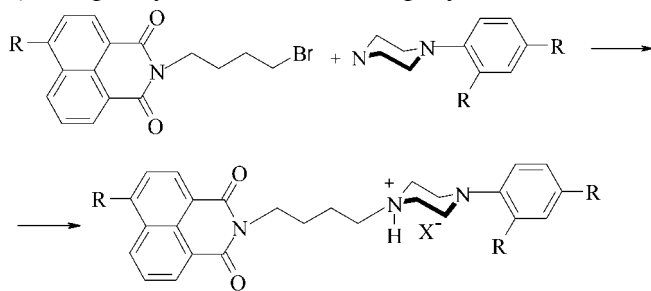
R = CH₃, H, Cl

Было показано, что в ряду этих веществ имеются перспективные соединения, обладающие высоким аффинитетом к 5-НТ_{1А} рецепторам и анксиолитическими свойствами.

Представлялось интересным оценить влияние заместителей различной природы не только в арильном фрагменте, но и в имидном.

С этой целью нами были синтезированы N-(арилпиперазинил)бутил-нафталимиды III и сопоставлены их свойства со свойствами соответствующих незамещенных в нафталимидном ядре соединений II, описанных ранее [15].

Соединения III в виде гидробромидов (2-4, табл. 1) получали кипячением соответствующих N-(δ-бромбутил)нафталимидов IV с 1-арилпиперазинами в бутаноле. В этих условиях получить соединение III (R² = R³ = H, R¹ = NO₂) в виде гидробромида не удалось. С выходом 31% это соединение в виде гидрохлорида I было получено кипячением 4-нитро-N-(δ-бромбутил)-1,8-нафталимида с 1-фенилпиперазином в изопропанол в присутствии поташа с последующей обработкой полученного основания HCl. Промежуточные соединения — бромбутилнафталимиды IV получали алкилированием соответствующих нафталимидов 1,4-дибромбутаном в ацетоне в присутствии поташа.



III

R¹ = H, NO₂, C₆H₅CO; R² = H, CH₃; R³ = H, Cl; X = Br, Cl

Структура соединений 1-4 подтверждена методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ПМР. В ИК-спектрах веществ присутствуют 2 интенсивные полосы поглощения карбонильных групп имидного фрагмента в области 1650-1750 см⁻¹, СН-связей метиленовых групп (2860-2960 см⁻¹) и ароматических фрагментов (3030-3090 см⁻¹). Масс-спектры веществ содержат пики молекулярных ионов их оснований. Спектры ПМР содержат сигналы протонов ароматической и алифатической частей молекул в соответствии с расчетным соотношением интенсивностей сигналов (табл. 1).

Результаты фармакологического изучения соединений III и ранее описанных нами арилпиперазинилбутилнафталимидов 5-7 [15] представлены в табл. 2.

Как следует из данных таблицы, нитрозамещенные соединения 1 и 2 вызывают резкое уменьшение числа наказуемых взятий воды животными в сравнении с соответствующими соединениями 5 и 6, не содержащими этой группы в нафталимидном ядре. При этом соединение 2 проявляет лишь слабо выраженную анксиолитическую активность, тогда как несодержащий нитрогруппу аналог 6 по активности превосходит буспирон. Введение бензоильной группы в положение 4 нафталимидного ядра не приводит к снижению количества наказуемых взятий воды (соединения 3 и 4 в сравнении с соединениями 7 и 6). Вещество 4 даже превосходит по активности аналог 6.

Заместители R¹ (NO₂, C₆H₅CO) увеличивают в различной степени полярность имидного фрагмента, но противоположным образом влияют на его липофильность: нитрогруппа снижает величину logP приблизительно на 0,4, тогда как бензоильная группа увеличивает величину logP приблизительно на 1,5. В целом полученные данные относительно связи структуры и свойств не противоречат представлениям о влиянии как полярных, так и гидрофобных характеристик имидного фрагмента соединений I на их свойства.

Из литературы известно, что производные 1-арилпиперазина буспирон, ипсапирон и др. проявляют антидепрессивные свойства в опытах на мышах и крысах по тесту форсированного плавания Порсолта, и этот эффект опосредован их связыванием с серотониновыми рецепторами подтипов 5-НТ_{1А} и 5-НТ_{1В} ЦНС [17].

Проведенные исследования показали, что соединения, которые проявляли самую высокую анксиолитическую активность (4, 6), обладали также антидепрессивным эффектом и на 20-24%, соответственно снижали время иммобилизации мышей в тесте форсированного плавания Порсолта. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, изучавших антидепрессивные и анксиолитические свойства лигандов 5-НТ_{1А} рецепторов [2].

Соединения (1-7) проявили выраженный седативный эффект, который оценивали в "открытом поле" в дозе 10 мг/кг по сравнению с буспироном. По-видимому, это связано с влиянием этих веществ на дофаминергическую систему, что характерно для буспирона и его аналогов [17]. Все изученные соединения обладали низкой токсичностью в опытах на мышах при внутрибрюшинном введении, их LD₅₀ ≥ 400 мг/кг.

Экспериментальная химическая часть

Индивидуальность веществ контролировали методом ТСХ на пластинах "Silufol UV 254" в системе элюентов бутанол:уксусная кислота:вода (2:1:1), проявители — УФ-свет и пары йода.

Таблица 1

1-Арил-4-[(нафталимидо)бутил]пиперазины (III)

№ соед.	R ¹	R ²	R ³	X	Тпл., °С (растворитель)	Выход, %	M ⁺	Спектры ПМР, хим. сдвиги
1	NO ₂	H	h	Cl	218-220	31	458	1.6 м (2H, CH ₂ CH ₂ $\overline{\text{CH}_2}$ CH ₂); 1.77 м (2H, CH ₂ $\overline{\text{CH}_2}$ CH ₂ CH ₂); 2.46 м (2H, CH ₂ -N ⁴ <); 2.60 м (4H, CH ₂ -N ⁴ < $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3}$); 3.09 м (4H, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_2}$ >N ¹ -); 4.20 тр (2H, $\frac{-\text{CO}}{-\text{CO}}$ >N-CH ₂); 6.81-7.27 м (5H), 8.08 м (1H), 8.52-8.70 м (4H) - ароматические протоны; 9.46 с (1H, $\frac{\text{H}}{\text{H}}$)
2	NO ₂	H	Cl	Br	235-240	38	492	1.64 м (2H, CH ₂ CH ₂ $\overline{\text{CH}_2}$ CH ₂); 1.77 м (2H, CH ₂ $\overline{\text{CH}_2}$ CH ₂ CH ₂); 2.46 м (2H, CH ₂ -N ⁴ <); 2.60 м (4H, CH ₂ -N ⁴ < $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3}$); 3.09 м (4H, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_2}$ >N ¹ -); 4.22 тр (2H, $\frac{-\text{CO}}{-\text{CO}}$ >N-CH ₂); 7.00 д (2H), 7.18 д (2H), 8.02 д (2H), 8.40 м (3H) - ароматические протоны
3	C ₆ H ₅ CO	CH ₃	H	Br	218-220	42	531	1.76 уш. с (4H, CH ₂ $\overline{\text{CH}_2}$ CH ₂ CH ₂); 2.28 с (3H, CH ₃); 3.04 уш. с (6H, CH ₂ -N ⁴ < $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3}$); 3.35 ум. с (4H, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_2}$ >N ¹ -); 4.15 уш. (2H, $\frac{-\text{CO}}{-\text{CO}}$ >N-CH ₂); 7.00-7.20 м (4H), 7.60 м (2H), 7.81 м (3H), 7.96 м (2H), 8.27 д (1H), 8.59 д (2H) - ароматические протоны; 9.62 с (1H, $\frac{\text{H}}{\text{H}}$)
4	C ₆ H ₅ CO	H	Cl	Br	248-250	63	551	1.65 м (2H, CH ₂ CH ₂ $\overline{\text{CH}_2}$ CH ₂); 1.70 м (2H, CH ₂ $\overline{\text{CH}_2}$ CH ₂ CH ₂); 2.45 м (2H, CH ₂ -N ⁴ <); 2.92 м (4H, CH ₂ -N ⁴ < $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3}$); 3.04 уш. с (4H, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_2}$ >N ¹ -); 4.15 тр (2H, $\frac{\text{CO}}{\text{CO}}$ >N-CH ₂); 7.10 м (4H), 7.60 м (2H), 7.81 м (3H), 7.96 м (2H), 8.27 д (1H), 8.59 тр (2H) - ароматические протоны; 9.82 с (1H, $\frac{\text{H}}{\text{H}}$)

ИК-спектры записаны на спектрофотометре "Specord IR 75" в таблетках KBr. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре MX-1321, ионизирующее напряжение — 70 эВ, температура камеры ионизации — 200°С. Спектры ¹H ЯМР записаны на приборе Varian WXP-300 с рабочей частотой 299,95 МГц в растворе ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС.

4-Нитронафталимидобутилбромид

2 г (0,008 Моль) 4-нитронафталимида, 20 г сухого растертого в порошок поташа и 4,3 г (0,02 Моль) 1,4-дибромбутана в 50 мл ацетона кипятили 24 часа. Горячую смесь фильтровали, осадок промывали горячим ацетоном. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток кристаллизовали из петролейного эфира (40-60°С). Получали 1,8 г (60%) 4-нитронафталимидобутилбромида, Тпл. — 130-132°С.

Аналогично из 4-бензоилнафталимида получали 4-бензоилнафталимидобутилбромид. Выход — 66%, Тпл. — 120-122°С.

1-Фенил-4-[4-(4-нитро-1,8-нафталимидо)бутил]пиперазин (1)

Смесь 0,8 г (0,0024 Моль) 4-нитро-N-бромбутил-1,8-нафталимида, 0,39 г (0,0024 Моль) 1-фе-

нилпиперазина и 0,7 г (0,0048 Моль) безводного поташа кипятили 24 часа в изопропиловом спирте. Горячую реакционную среду отделяли от поташа, который промывали горячим изопропанолом. Спиртовый раствор кипятили с активированным углем. Спирт отгоняли, остаток растворяли в ацетоне и подкисляли раствором HCl в этаноле. Выпавший осадок перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход — 0,44 г (31%), Тпл. — 218-220°С.

1-(o-Толил)-4-[4-(4-бензоил-1,8-нафталимидо)бутил]пиперазин (3)

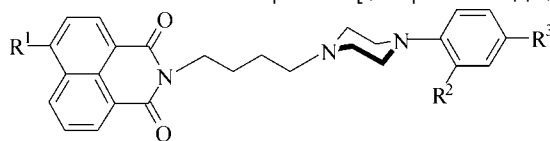
Смесь 0,6 г (0,0014 Моль) 4-бензоил-N-бромбутил-1,8-нафталимида и 0,25 г (0,0014 Моль) 1-(o-толил)-пиперазина в 5 мл бутанола кипятили 48 часов. Охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, эфиром и кристаллизовали из изопропилового спирта. Выход — 0,36 г (42%), Тпл. — 218-220°С. Аналогично получали соединения 2 и 4.

Экспериментальная фармакологическая часть

Фармакологическое изучение веществ проведено на белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 г и мышках-самцах массой 18-20 г.

Таблица 2

Нейрофармакологические свойства 1-арил-4-[(нафталимидо)бутил]пиперазинов



№ соед.	R ¹	R ²	R ³	X	Количество наказуемых взятой воды	Время иммо- билизации (%)	Общая двигательная активность
1	NO ₂	H	H	Cl	7,4±3*	108	16,1±2,2*
2	NO ₂	H	Cl	Br	23,4±4,1*	112	14,2±1,8*
3	C ₆ H ₅ CO	CH ₃	H	Br	18,4±4,3	104,6	10,0±1,5*
4	C ₆ H ₅ CO	H	Cl	Br	95,6±12,6**	75,5	9,2±1,2*
5	H	H	H	***	19,4±4,1	117	13,6±1,7*
6	H	H	Cl	Br	76,5±5*	80,2	10,6±1,7*
7	H	CH ₃	H	***	13,5±1,01	95,7	10,2±1,2*
Буспирон	-	-	-		50,2±4,9*	78	17,4±4*
Контроль	-	-	-		14,8±1,3	100	24,5±3,2

* - при P ≤ 0,05 по сравнению с контролем,

** - при P ≤ 0,05 по сравнению с буспионом,

*** - соединения 5 и 7 - основания.

Анксиолитические свойства изучали на модели “конфликтной ситуации” [18] при столкновении питьевого и оборонительного рефлексов в момент потребления воды из поилки. Критерием оценки анксиолитического эффекта было увеличение числа актов потребления воды животными, несмотря на “наказующую” стимуляцию — ноцицептивное (электроболевое) раздражение. Антидепрессивную активность оценивали по методу форсированного плавания, который широко используется для скрининга как типичных, так и атипичных антидепрессантов. Этот метод предназначен для создания стрессового состояния у мышей путем принудительного плавания. Влияние препарата оценивали по сокращению времени позы иммобилизации животных, находящихся в воде по сравнению с контролем [19].

Для оценки двигательной активности использовали методику “открытое поле” [18].

Токсичность соединений изучали при постоянной температуре окружающей среды на инди-

видуально содержащихся животных. Оценку результатов проводили через 24 часа после введения веществ [20].

Исследуемые вещества и буспирон (буспар, “Bristol Mayers” США) вводили по 10 мг/кг внутривенно.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критериев Стьюдента [21].

Выводы

1. На основе полученных данных подтвержден ранее сделанный вывод о влиянии полярных и гидрофобных свойств имидного фрагмента производных арилпиперазинов на их фармакологические свойства.

2. Показана перспективность поиска эффективных анксиолитиков в ряду арилпиперазинов, содержащих в качестве терминального фрагмента остаток замещенных нафталимидов.

Литература

1. Андронати С.А., Макан С.Ю. Азотсодержащие гетероциклические соединения — лиганды серотониновых рецепторов. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. / Ред. В.Г.Карцев, Г.А.Толстикова. — М.: Иридиум-пресс, 2001. — С. 20-30.
2. Chustecka Z. Richmond. — UK: PJB Publications Ltd, 1988. — P. 1-128.
3. New J.S. // Review. — 1990. — Vol. 10, №3. — P. 338.
4. Харин Н.А., Комиссаров И.В., Комиссарова Р.А. // Фармакол. и токсикол. — 1991. — Т. 54, №3. — С. 70-75.
5. Glitz D.A., Rohl R. // Drugs. — 1991. — Vol. 41, №1. — P. 11-18.
6. Андронати С.А., Варавва В.М., Соболева С.Г. и др. // Докл. АН СССР. — 1992. — Т. 327, №3. — С. 341-344.
7. Андронати С.А., Симонов Ю.А., Чумаков Ю.М. и др. // ЖОХ. — 1996. — Т. 66, №10. — С. 1736-1746.
8. Андронати С.А., Колодеев Г.Е., Макан С.Ю. и др. // Докл. АН Украины. — 1994. — №8. — С. 126-131.
9. Сава В.М., Макан С.Ю., Колодеев Г.Е., Андронати С.А. // Вісник фармації. — 1998. — №3-4. — С. 54-57.
10. Андронати С.А., Симонов Ю.А., Дворкин А.А. и др. // Докл. АН Украины. — 1993. — №12. — С. 136-140.
11. Гданец М., Симонов Ю.А., Чумаков Ю.М. // ЖОХ. — 1997. — Т. 67, №11. — С. 147-153.

12. Бондарев М.Л., Калюский А.В., Шапиро Ю.А., Андронати С.А. // *Укр. хим. журн.* — 1991. — Т. 57, №9. — С. 986-991.
13. *Andronati S.A., Voronina T.A., Sava V.M. et al. Molecular recognition and inclusion / Ed A.W.Coleman. — Kluwer Academic publishers, Netherlands, 1998. — P. 245-249.*
14. Карасева Т.Л., Лобасюк Б.А., Соболева С.Г. // *Нейрофизиол.* — 2000. — Т. 37, №1. — С. 11-15.
15. Андронати С.А., Воронина Т.А., Карасева Т.Л. и др. // *Докл. АН Украины.* — 2004. — №4. — С. 169-174.
16. Devid D.J.P., Hascoet M.V.M., Colombel M.C. et al. // *Psychopharm.* — 2001. — Vol. 153. — P. 443-449.
17. Молодавкин Г.М., Воронина Т.А. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 1997. — Т. 60, №2. — С. 3-6.
18. Вихляев Ю.И., Воронина Т.А. *Характеристика фармакологических свойств феназепам. Феназепам.* — К., 1982. — С. 87-100.
19. *Offel M., Lattmann P., Singh H. et al. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* — 2006. — Vol. 339. — P. 163-173.
20. Вихляев Ю.И., Воронина Т.А. *Фармакология феназепам. Новые лекарственные препараты.* — Экспресс-информация ВНИИМИ. — 1978. — С. 2-6.
21. Лакин Г.Ф. *Биометрия.* — М.: Высш. шк., 1990. — С. 49.

Надійшла до редакції 15.10.2007 р.