

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ИНДОЛИЛЭТИЛ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

Н.В. Дозморова, В.Л. Гейн, Н.Н. Касимова,
Л.И. Варкентин, Б.Я. Сыропятов, Н.В. Данилова

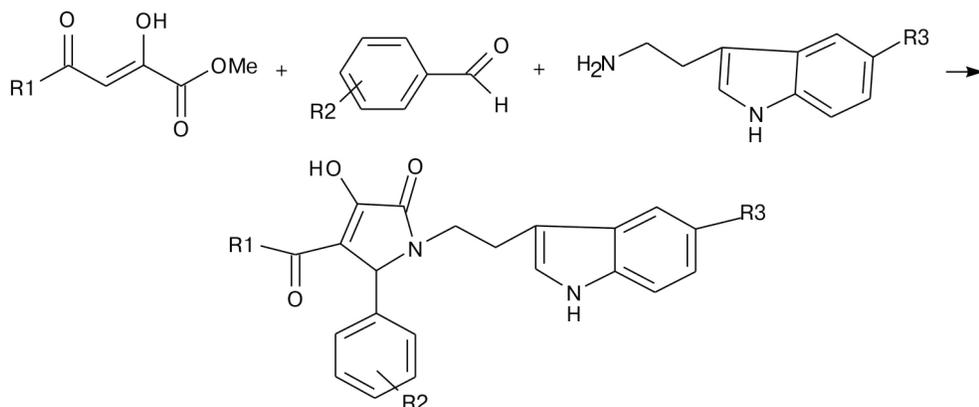
ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»
ул. Ленина, 48, Пермь, Россия, 614990
тел. +79114636467, эл. почта: somvoz@live.ru

Реакцией метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и триптамина или 5-метокситриптамина синтезированы 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(3-индолил)-этил]-2,5-дигидропиррол-2-оны (I). Соединения (I) по реакции с гидразин гидратом преобразованы в 3,4-диарил-1,4,5,6-тетрагидро-6-оксо-5-[2-(3-индолил)-этил]пирроло[3,4-с]пиразолы (II). Установлена их структура. Исследована анальгетическая активность соединений I б-е и II.

Ключевые слова: триптамин, эфиры ацилпировиноградных кислот, 3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-оны, анальгетическая активность.

Ранее в ряду замещенных 3-гидрокси-2,5-дигидропиррол-2-онов были обнаружены соединения, обладающие антимикробным [1], противовирусным [2], ноотропным, анальгетическим [3] действием и антиагрегантной активностью против тромбоцитов [4]. Учитывая изложенное, было необходимо ввести в положение 1 2,5-дигидропиррольного цикла остаток триптамина и оценить биологическую активность синтезированных соединений.

Цель исследования — изучение реакции метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и триптамина. Проведенные исследования показали, что при взаимодействии указанных реагентов в эквимольных количествах в 1,4-диоксане с выходами от 67 до 88% образуются 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(3-индолил)-этил]-2,5-дигидропиррол-2-оны (I а-е).

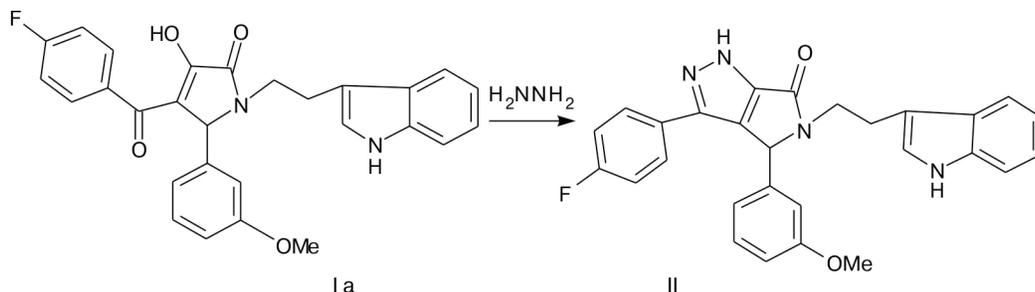


R1 = 4-FPh(I а), Ph(I б), Me(I в, д, е), 4-ClPh(I г)

R2 = 3-OH(I а), 4-OH(I д), 3-OMe(I б), 4-Me(I в, е), 3-Pyridinil(I г)

R3 = H(I а, б, г, д), OCH₃(I в, е)

С целью исследования свойств соединения (I а), а также анальгетической активности его производных нами была изучена реакция с гидразингидратом. Проведенные исследования позволили установить, что при кипячении реагентов в ледяной уксусной кислоте образуется 4-фторфенил-3-метоксифенил-1,4,5,6-тетрагидро-6-оксо-5-[2-(3-индолил)-этил]пирроло[3,4-с]пиразол (II).



Структура всех синтезированных соединений подтверждена данными ИК- и ¹H-ЯМР-спектров.

Анальгетическая активность полученных соединений была изучена методом «уксусных корчей» [5]. Для эксперимента использовались нелинейные белые мыши весом от 20 до 35 г. Исследуемые соединения вводили в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно в виде взвеси в 2% крахмальной слизи. Через 30 мин. тем же мышам внутрибрюшинно вводили 0,75% уксусную кислоту из расчета 0,1 мл на 10 г веса животного. Показателем болевой чувствительности служило количество корчей у животного, подсчитанное в течении 15 мин. с момента введения уксусной кислоты. Результаты исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Анальгетическая активность производных 1-индолилэтил-3-пирролин-2-онов

Соединение, шифр	Количество корчей	P
I-б	5,0 ± 3,61	<0,001
I-в	4,2 ± 1,85	<0,001
II	3,3 ± 1,09	<0,001
I-г	13,3 ± 1,56	<0,002
I-д	13,3 ± 3,25	<0,02
I-е	11,3 ± 2,06	<0,002
Метамизол натрия	10,5 ± 1,41	<0,001
Контроль	25,0 ± 2,29	—

Как видно из табл. 1, все 6 изученных веществ проявляют анальгетическую активность, причем 3 из них (I г, д, е) незначительно уступают эталону сравнения метамизолу натрия, 3 соединения (I б, в и II) превышают в 2—3 раза активность эталона сравнения. Таким образом, результаты свидетельствуют о перспективности поиска соединений с анальгетической активностью в ряду 1-индолилэтил-3-пирролин-2-онов, а соединение (II) рекомендуется для проведения углубленных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Воронина Э.В.* Синтез и противомикробная активность 5-арил-4-ацил-1(N,N-диметиламино)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов // *Хим.-фармацевт. журн.* — 2001. — Т. 35. — № 3. — С. 31—34.
- [2] *Гейн В.Л., Шумиловских С.В., Андрейчиков Ю.С.* Синтез 4-замещенных 1-метил-5-диарил- и 1,5-диарилтетрагидропирол-2,3-дионов и их противовирусное действие // *Хим.-фармацевт. журн.* — 1991. — Т. 25. — № 12. — С. 37—40.
- [3] *Гейн В.Л., Гейн Л.Ф., Порсева Н.Ю.* Синтез и фармакологическая активность 5-арил-4-ацетил-1-карбоксиялкететрагидропиррол-2,3-дионов // *Хим.-фармацевт. журн.* — 1997. — Т. 31. — № 5. — С. 33—36.
- [4] А.с. 1114676 (СССР). 1,5-Дифенил-3-окси-4-метилсульфонил-2,5-дигидропиррол-2-он в качестве промежуточного продукта для синтеза 1,5-дифенил-3-оксиэтиламино-4-метилсульфонил-2,5-дигидропиррол-2-она, обладающего антиагрегантной активностью против тромбоцитов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, И.Н. Аникина, Б.Я. Сыропятов // *Бюл. изобрет.* 1984. — № 35. — 23.09.84.
- [5] *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. Изд. 2. — М., 2005. — 832 с.

SYNTHESIS AND ANAIGETICAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF 1-INDOLILETHIL-3-PIRROLIN-2-ONES

**N.V. Dozmorova, V.L. Gein, N.N. Kasimova,
L.I. Varkentin, B.Ya. Syropyatov, N.V. Danilova**

State Education Establishment of Russian Federation
«the Perm state pharmaceutical academy of federal agency
on public health and social development»
Lenin str., 48, Perm, Russia, 614990
tel. +79114636467, email: somvoz@live.ru

Interaction of methyl esters of acylpyruvic acids with mixture of aromatic aldehyde and tryptamine or 5-methoxytryptamine leads to 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-[2-(3-indolil)-ethyl]-2,5-dihydropyrrol-2-ones (I). The compounds (I) were transformed to 3,4-diaryl-1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-5-(2-(3-indolil)-ethyl)pyrrolo[3,4-c]pyrazoles (II) by reaction with hydrazine-hydrate. The structure of received compounds is established. The analgetical activity of compounds (I б-е) and (II) is investigated.

Key words: tryptamine, esters of acylpyruvic acids, 3-hydroxy-2,5-dihydropirrolin-2-ones, analgetical activity.