

2-оксо-1-пирролидинилацетамиды: методы получения и строение

Берестовицкая В.М., Зобачева М.М., Новиков Б.М., Васильева О.С.,
Усик Н.В., Александрова С.М., Тюренков И.Н.

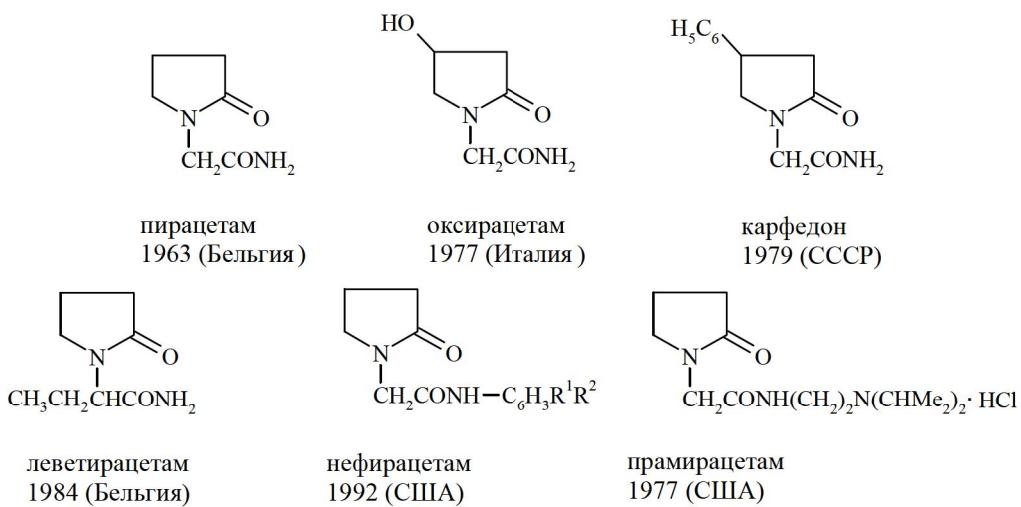
*Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена
191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48*

Достижения современной фармакологии и клинической медицины во многом определяются синтезом новых групп биологически активных соединений. В последние десятилетия усилия химиков и фармакологов направлены на поиск физиологически активных веществ среди метаболитов и органических соединений, близких по строению к лекарственным препаратам. Создание по этому принципу новой группы психотропных средств – ноотропов является значительным достижением психофармакологии лекарственной терапии нервных и психических заболеваний.

Один из первых препаратов этой группы пирацетам (*N*-карбамоилметильное циклическое производное γ -аминомасляной кислоты - ГАМК) получен фирмой UCB (Бельгия) в 1963 году; синтез осуществлен путем аминирования этил-2-оксо-1-пирролидинилацетата газообразным аммиаком [1]. Дальнейшее всестороннее исследование фармакологической активности пирацетама позволило рекомендовать его для лечения многих заболеваний центральной нервной системы [2-9].

В связи с этим большое внимание исследователей было уделено поиску наиболее удобного метода получения пирацетама. В настоящее время известно, что в основе большинства разработанных методик лежат реакции алкилирования 2-пирролидона и последующее аминирование полученных эфиров; они отличаются лишь условиями синтеза натриевой соли 2-пирролидона [10,11], а также алкилирующими агентами [10-12]. В патентной литературе [13-15] приводятся примеры получения пирацетама из 2-оксо-1-пирролидинилуксусной кислоты и хлорформиата с последующим аминированием полученного эфира 2-пирролидон-1-уксусной кислоты газообразным аммиаком.

Модификация структуры пирацетама привела к синтезу целой серии ноотропных препаратов: карфедон [16], оксирацетам [17], леветирацетам [18], нефирацетам [19,20], прамирацетам [21] и др.



У1

Для синтеза указанных веществ используются главным образом методы, лежащие в основе получения пирацетама. Вместе с тем опубликованы также способы получения пирацетама и его производных (в частности, оксирацетама), основанные на взаимодействии аминокислот с хлорангидридами галогенкарбоновых кислот или эфиров галогенкарбоновых кислот с аминокислотами [17,22,23] и последующей циклизации выделенных продуктов. В частности, в 1990 году [24] запатентован новый способ получения оксирацетама, заключающийся во взаимодействии глицина с метил-4-хлор-3-метоксибутаноатом, последующей циклизации продукта реакции и поэтапного восстановления и аммонолиза полученного лактама. Аналогично оксирацетаму получают прамирацетам, нефирацетам и леветирацетам [18,19,21,24-29].

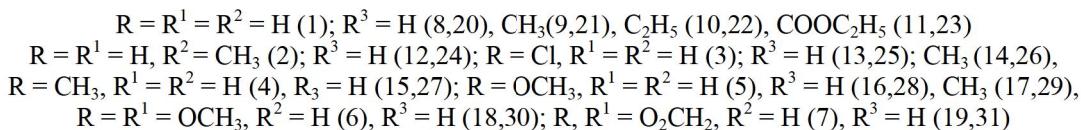
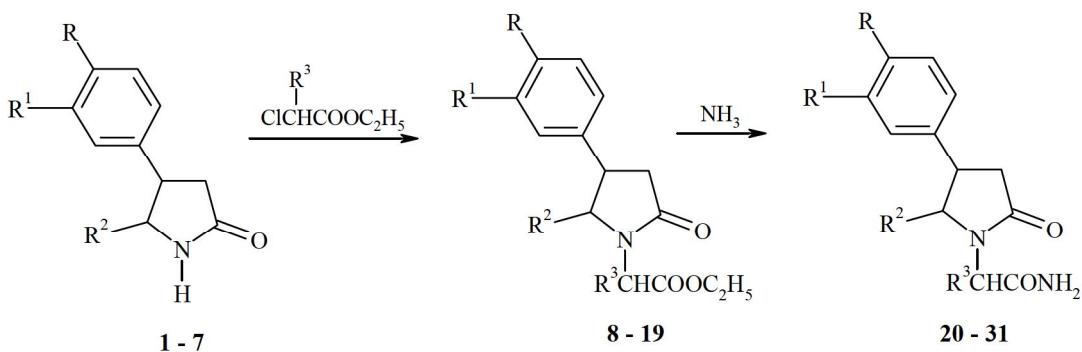
Строение пирацетама и его аналогов детально изучено методами ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии с привлечением квантово-химических расчетов и рентгеноструктурного анализа [30,31].

С целью расширения ряда аналогов пирацетама для фармакологического скрининга и выявления новых перспективных ноотропных и антигипоксических препаратов трансформация структуры 2-оксо-1-пирролидинилацетамида осуществляется по ряду направлений: тионирование его лактамной и амидной функций различными тионирующими агентами [32-34]; замена лактамного карбонила на иминогруппу и другие функции [35]; изменение длины углеводородной цепи при атоме азота гетероцикла [36-38], варьирование заместителей в положениях 3, 4 и 5 гетероцикла [39-42], введение в амидную группу различных заместителей [42-45] и т.д.

Однако наибольший объем информации по синтезу и биологической активности 2-оксопирролидинилацетамида и его производных касается родоначальника этого ряда, его гидроксизамещенного по кольцу (оксирацетама) и пирацетама, содержащего различные заместители как у амидного азота, так и атома С ацетамидного остатка. Сведения об арильных производных пирацетама носят ограниченный характер и касаются, главным образом, синтеза и фармакологии 4-фенил-2-пирролидон-1-ацетамида – карфедона [16,46,47]. Поэтому представляет несомненный интерес расширение ряда арильных производных пирацетама и изучение их биологической активности.

В результате многолетнего систематического изучения химии и биологической активности γ -аминокислот и α -пирролидонов нами разработан общий способ получения амидов 4-арил-2-пирролидон-1-карбоновых кислот и синтезирована целая серия арилпроизводных пирацетама.

Этот метод основан на реакции алкилирования арилпирролидонов хлорацетатом и последующем аминировании образующихся эфиров арилпирролидон-1-карбоновых кислот.



4-Арил-2-пирролидоны вводились в реакцию алкилирования в виде высокореакционных анионов, полученных при их взаимодействии с КОН в смеси растворителей ДМСО:бензол или с металлическим натрием в толуоле.

На примере натриевой соли 4-фенил-2-пирролидона (1) с помощью ИК-, ПМР- и УФ-спектроскопии и сопоставительного анализа собственных и литературных данных [47-49] изучено строение солей арилпирролидонов. Показано, что натриевые соли 4-арил-2-пирролидонов имеют строение сопряженного аниона [50].

Алкилирование 4-арил-2-пирролидонов (1-7) этиловым эфиромmonoхлоруксусной кислоты осуществлено нами без выделения солей из реакционной массы. В результате получены с хорошими выходами этиловые эфиры 4-арил-2-пирролидон-1-уксусных кислот (8-19). Эфиры (8-19) представляют собой высококипящие жидкости желтого цвета, их строение убедительно доказано с помощью ИК- и ПМР-спектроскопии. Так, ИК спектры эфиров 4-арил-2-пирролидон-1-карбоновых кислот (8-19) содержат интенсивную уширенную полосу в области $1775\text{-}1705\text{ cm}^{-1}$, которую следует отнести к валентным колебаниям сложноэфирного и амидного карбонилов соответственно. Спектры ПМР соединений (8-19) содержат сигналы протонов всех структурных фрагментов. Например, в спектре ПМР эфира (8) протоны пирролидонового цикла проявляются в виде мультиплетов в области 2,5 м.д. и 3,4-4,2 м.д., протоны фенильного кольца резонируют в виде синглета при 7,14 м.д. Спектр содержит также сигналы протонов метиленовой группы боковой цепи ($\text{N}-\text{CH}_2$) при 3,99 м.д. и характерный для протонов этильной группы сложного эфира триплет в сильном поле при 1,16 м.д. (CH_3) и квадруплет в области 4,08 м.д. (OCH_2).

Синтезированные эфиры 4-арил-2-пирролидон-1-уксусных кислот (8-19) подвергались аминированию пропусканием амиака через их метанольный раствор при 50°C или при взаимодействии с 25%-ным водным раствором амиака. Выделенные с хорошими выходами (до 80%) амиды 4-арил-2-пирролидон-1-карбоновых кислот (20-31) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, их строение доказано данными физико-химических методов.

В ИК-спектрах амидов (20-31) присутствует уширенная интенсивная полоса в области $1700\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$, которая соответствует валентным колебаниям CO-групп лактама и амида, а также 2 малоинтенсивные полосы в области $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям NH_2 -группы. Спектры ПМР соединений (20-31) соответствуют принятым структурам. Например, сигналы пирролидонового цикла в спектре соединения (21) проявляются в виде мультиплетов (2,96 м.д. и 4,03 м.д.). Протоны метильной группы боковой цепи образуют дублет при 1,47 м.д., а метиновый протон – квадруплет при 4,91 м.д. Протоны NH_2 -группы регистрируются в области 7,35 м.д., а протоны фенильного кольца - при 7,10 м.д.

Таким образом, проведенное исследование позволило разработать удобный общий способ получения арильных производных пирацетама и получить обширный ряд амидов 4-арил-2-пирролидон-1-карбоновых кислот. В результате эти соединения стали доступными для широкого фармакологического изучения.

Биологическая активность синтезированных амидов (20-31) исследовалась в Институте медико-биологических проблем МЗ СССР, Волгоградской медицинской академии (кафедра фармакологии), Санкт-Петербургском медицинском университете (кафедра фармакологии), Институте фармакологии АМН России, Российском государственном педагогическом университете имени А.И. Герцена (лаборатория генетики) и Тартуском государственном университете (Эстония).

Наиболее детально исследовано влияние арильных аналогов пирацетама (20-31) на сердечно-сосудистую систему; среди изученных соединений обнаружены вещества с гипотензивной активностью. Однако наиболее активным и перспективным препаратом оказался амид 4-фенил-2-пирролидон-1-уксусной кислоты (20) [44]. Ему присвоено фармакологическое название "карфедон". Это новое оригинальное средство, оказывающее профилактическое и лечебное действие на животных трех возрастных групп с различными формами экспериментальной гипертензии (генетической, почечной, стрессорной и нейрогенной). Изучение безопасности показало, что карфедон является малотоксичным препаратом.

Карфедон вызывает медленно развивающееся, умеренное, но продолжительное снижение артериального давления, которое вызвано уменьшением общего сосудистого сопротивления. При изучении действия препарата на региональное кровообращение животных с нормальным давлением и у спонтанно-гипертензивных крыс (с генетической гипертензией) установлено, что карфедон отчетливо улучшает мозговое и коронарное кровообращение, увеличивает кровоток в почках. Однократное, но особенно субхроническое введение карфедона (в течение недели)

повышает выживаемость животных при перевязке общих сонных артерий и при гравитационных нагрузках, нарушающих мозговое кровообращение.

Карфедон не вызывает синдрома отмены после прекращения лечения. При изучении нейротропных свойств у карфедона выявлено умеренное психостимулирующее действие, что проявилось в активации исследовательского поведения, ускорении выработки условной реакции активного избегания, увеличении времени удержания животных на врачающемся стержне и продолжительности плавания.

Наличие у карфедона психоактивирующего компонента принципиально отличает его от применяемых ныне антигипертензивных средств с центральным механизмом действия, основным недостатком которых является седативный компонент.

В настоящее время завершаются клинические исследования карфедона как антигипертензивного лекарственного препарата. В связи с этим разработана технологически удобная методика его получения, основанная на использовании 4-фенил-2-пирролидона в качестве исходного продукта. Следует отметить, что он является промежуточным соединением в промышленном производстве фенибута [51,52]. Поэтому синтез карфедона может быть осуществлен на этом же технологическом модуле.

Дальнейшее развитие комплексных исследований биологической активности карфедона и некоторых его производных показало, что они обладают антиишемической активностью. Выявленные фармакологические свойства карфедона делают его весьма перспективным лекарственным препаратом для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Итак, анализ имеющегося в настоящее время большого арсенала литературных данных и результатов собственных исследований убедительно свидетельствует о целесообразности поиска новых биологически активных соединений в ряду производных пирацетама.

1. Патент № 1039113, 1964, Бельгия.
2. М.Д. Машковский. *Лекарственные средства*. Харьков: "Торсинг", Ч.1., 1997, с. 108-111.
3. M.G. Genkova-Parazova, M.B. Lazarova-Bakarova // *Eur.NeuroPsychopharmacol.* 6, 4, 285-290 (1996).
4. M.A.F. El-Hazmi, A.S. Warsy, I. Al-Fawaz, A.D. Opawoye, T.H. Abu, Z. Howsawi, A.A. Mohamed, A.W. Aly, S. Pefai // *Acta Haematol.*, 96, 4, 221-226 (1996).
5. В.И. Кресюн, Л.С. Кравченко, Л.Л. Кадирова // *Фармакол. Токсикол.* 53, 2, 29-31 (1990).
6. F. Stockmans, W. Deberdt, A. Nystroem, E. Nystroem, J.M. Vermylen, H. Deckmyn // *Thromb. Haemostasis*, 79, 1, 222-237 (1998).
7. Патент № 5691324, 1994, США.
8. В.П. Акопян, Л.С. Балин // *Ж. эксп. клин. мед.*, 30, 3, 265-268 (1990).
9. Г.В. Ковалев *Ноотропные средства*. Волгоград.: Ниж.-Волж.кн.изд-во, 1990, 368 с.
10. Патент № 163254, 1990, Польша.
11. Патент № 1105357, 1994, Китай.
12. Y. Xu, C. Yang, W. Hua // *Zh. Yiyao Gongue Zazhi*, 27, 2, 54 (1996).
13. Патент № 418452, 1973, Испания.
14. Патент № 436145, 1975, Испания.
15. Патент № 441654, 1975, Испания.
16. Патент № 797219, 1979, СССР.
17. Патент № 984407, 1977, Италия.
18. Патент № 165919, 1984, Бельгия.
19. Патент № 5461157, 1992, США.
20. Патент № 574952, 1992, Европатент.
21. Патент № 4145347, 1977, США.
22. Патент № 63 27477, 1986, Япония.
23. Патент № 03181458, 1989, Япония.
24. Патент № 680293, 1990, Швейцария.
25. Патент № 2011587, 1989, Испания.
26. Патент № 534271, 1984, Испания.
27. Z.-Y. Peng, Y.-J. Sun, C. Oi // *Zh. Yiyao Gongue Zazhi*, 29, 8, 344-345 (1998).

28. Патент № 537803, 1984, Испания.
29. Патент № 549791, 1985, Испания.
30. А.М. Al-Obaid // *Alexandria J.Pharm.Sci.* 6, 1, 1-3 (1992).
31. D. Louer, M. Louer, V.A. Dzyabchenko // *Acta Crystallogr., Sect.B: Struct.Sci.*, 51, 2, 182-187 (1995).
32. А.В. Кадушкин, Т.В. Головко, В.Г. Граник, Р.Г. Глушков, Р.Б. Паримбетова, В.А. Паршин, М.Д. Машковский // *ХФЖ*, 23, 10, 1193-1196 (1989).
33. В.Н. Сергеев, С.А. Артамкин, Ю.И. Бауков // *ЖОХ*, 62, 3, 714-715 (1992).
34. M. Vedso, A. Senning // *Sulfur Lett.*, 18, 1, 19-26 (1994).
35. Д.Б. Нилов, А.В. Кадушкин, Н.П. Соловьева, В.В. Аснина, Р.Б. Паримбетова, В.А. Паршин, В.Г. Граник // *ХФЖ*, 27, 5, 34-38 (1993).
36. Патент № 77116462, 1976, Югославия.
37. Патент № 7700408, 1976, Югославия.
38. Патент № 2225322, 1988, Великобритания.
39. О.М. Глозман, И.С. Морозов, Л.А. Жмуренко, В.А. Загоревский // *ХФЖ*, 14, 11, 43-48 (1980).
40. Патент № 2009126, 1991, Россия.
41. И.К. Сорокина, В.А. Паршин, В.В. Аснина, Р.Б. Паримбетова, В.Г. Граник // *ХФЖ*, 26, 1, 41-44 (1992).
42. Патент № 4333266, 1994, Германия.
43. Патент № 61254587, 1985, Япония.
44. Е.А. Желтоногова, Н.А. Орлова, В.П. Кобзарева, А.Г. Шипов, Ю.И. Бауков // *ЖОХ*, 61, 10, 2254-2262 (1991).
45. А.А. Прокопов, С.А. Суханова, А.С. Берлянд, С.С. Спектор, В.И. Калоша, Т.Н. Робакидзе, А.З. Книжник // *ХФЖ*, 27, 7, 32-34 (1993).
46. Ю.Г. Бобков, И.С. Морозов, О.М. Глозман, Л.Н. Неробкова, Л.А. Жмуренко, В.А. Загоревский // *Бюлл.эксп.биол.мед.*, 95, 4, 50-53 (1983).
47. Б.М. Новиков, В.С. Гринева, И.Н. Киселева, М.М. Зобачева // *Методы синтеза, строение и химические превращения нитросоединений и аминокислот*. Л., 1989, с. 32-37.
48. С.Я. Скочилова, М.Г. Плещаков // *ЖОРХ*, 11, 7, 1570 (1975).
49. C. Oniscu, G. Supratlanu, E. Horoba // *Rivistd de Chimie* 35, 11, 985 (1984).
50. М.М. Зобачева, Б.М. Новиков, О.С. Васильева, Н.В. Усиқ, В.В. Перекалин // *ЖорХ*, 32, 3, 474-475 (1996).
51. V.V. Perekalin, E.S. Lipina, V.M. Berestovitskaya, D.A. Efremov. *Nitroalkenes*. N-Y.: John Wiley & Sons, 1994, p.102-103.
52. Справочник Видаль. *Лекарственные препараты в России: Справочник*. М.: OVPEE-АстраФармСервис, 2000, с. Б-551-Б-552.