

ПРОБЛЕМИ СИНТЕЗУ НОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗІ СТРУКТУРОЮ 2,3-БЕНЗОДІАЗЕПІНУ

Суйков С.Ю.¹, Кобраков І.К.², Богза Н.М.¹, Суховій О.В.¹, Богза С.Л.³

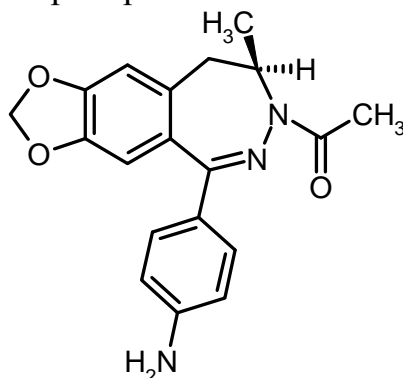
¹Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка Національної академії наук України, 83114, вул. Рози Люксембург 70, Донецьк, Україна

E-mail: s_bogza@mail.ru

²РГУНГ ім. И.М. Губкіна, Росія

³Донецький національний університет

2,3-Бензодіазепіни (гомофталазини) - порівняно новий клас сполук, перша стаття про їх отримання була опублікована в 1954 році [1]. Великий інтерес до похідних цієї гетероциклічної системи розпочався з відкриття їх здатності до неспецифічного зв'язування з АМРА- та NMDA-субсайтами ГАВА рецептора[2]. Особливу увагу зараз приділяють створенню на основі 2,3-бензодіазепінів селективних антагоністів і аллостеричних модуляторів АМРА-рецепторів - перспективних нейропротекторних агентів для лікування і профілактики епілепсії, ішемії, хвороб Паркінсона та Альцгеймера [3]. Наразі закінчуються клінічні випробування препарату TALAMPANEL (IVAX, USA) для лікування нейродегенеративних розладів. Транквілізатори ряду 2,3-бензодіазепіну характеризуються селективністю дії та відсутністю більшості побічних ефектів у порівнянні з препаратами на основі 1,4-бензодіазепіну.

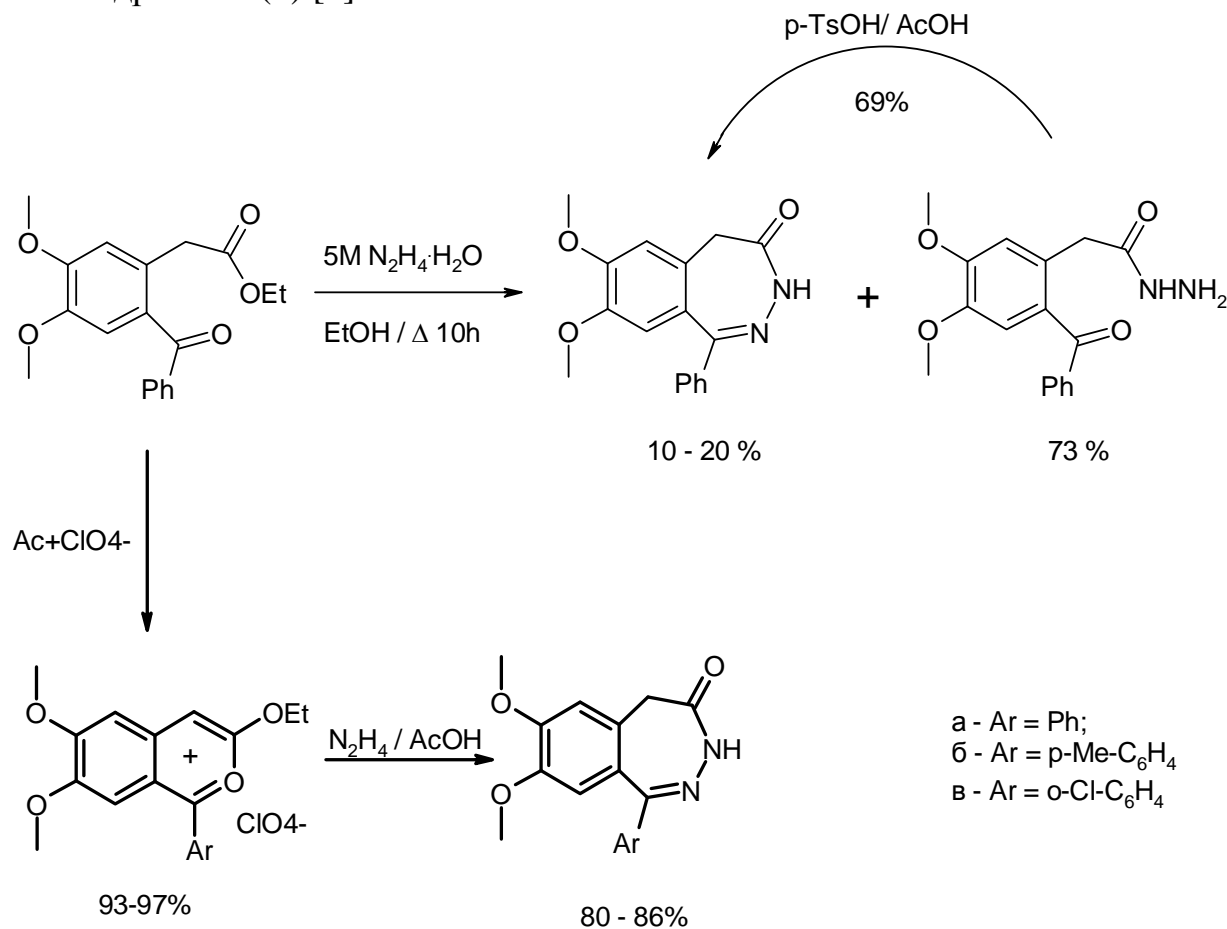


Talampanel

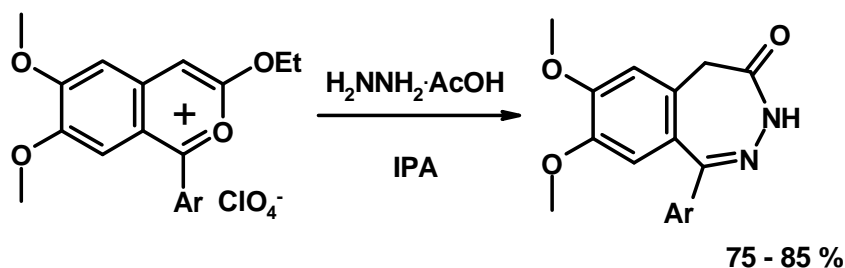
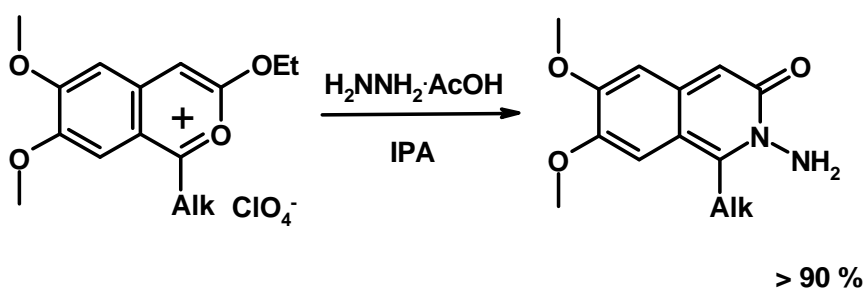
Одна з проблем широкого введення 2,3-бензодіазепінів в медичну практику є суто технологічною — це неселективність реакції циклізації орто-ацильованих арилоцтових кислот або відповідних метилкетонів з гідразином та заміщеними гідразинами: одночасно з семичленним циклом утворюються похідні 2-аміноізохіноліна, причому іноді зі значними виходами - до 40 - 50 % [4]. У виробництві це відповідає, з одного боку, низькій рентабельності через надмірне споживання сировини, з іншого — до утворення значної кількості відходів, що потребують утилізації або ліквідації.

Один з напрямків наших досліджень за останній час - з'ясування причин утворення або семи або шестичленних циклів при взаємодії 2-ароїлзаміщених арилацетатів (1) і 3-алкоксибензо [с] пірилієвих солей (3) з гідразинами. Було експериментально встановлено, що циклізація кетоефірів і рециклізація

кетоефірів та рециклізація пірилієвих солей йдуть за різними механізмами. кетоефірів - через проміжне утворення кетогідрозидів (2), солей пірилію - через утворення гідрозонів (4) [5].



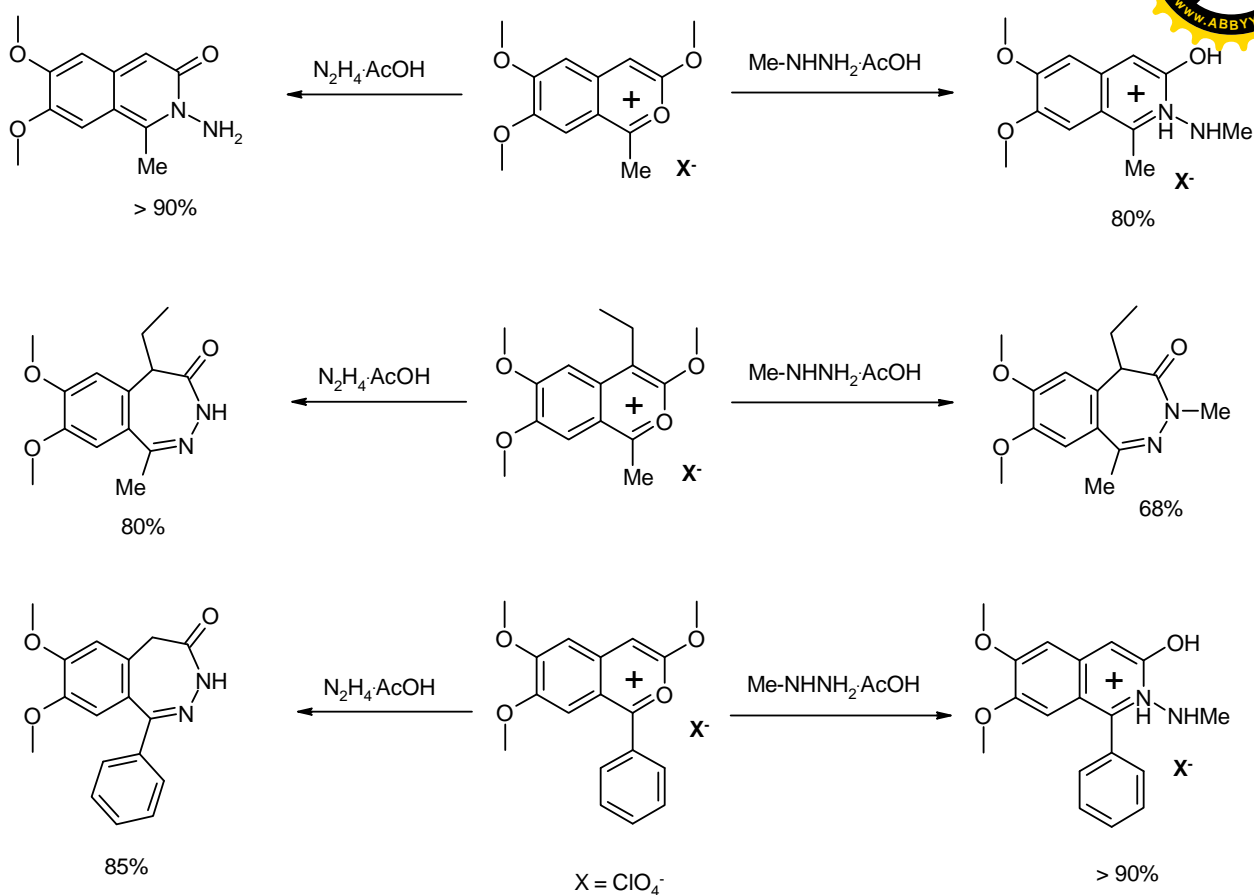
Вода, що міститься в гідрозингідраті, також знижує вихід бензодіазепіну. Використання ацетату гідрозину для рециклізації солей 1-арил-3-алкоксibenзо[с]пірилію замість гідрозингідрату дозволило нам отримати 2,3-бензодіазепін-4-они із загальними виходами до 80%.



Ar: Ph, 2-Cl-Ph, 4-Me-Ph

Нами досліджено вплив замісників в 3-алкоксибензо[с]пірилієвих солях на розмір утворюючогося циклу. При використанні ацетату гідрозину перхлорати 1-алкіл-3-алкоксибензо[с]пірилію з високими виходами перетворюються на ізохінолін, 1-арил-3-алкоксибензо[с]пірилію - у бензодіазепін-4-они.

В літературі є приклади утворення 1-алкілзаміщених 2,3-бензодіазепінів з солей бензо[с]пірилію, що містять замісник у положенні 4 або цикл при атомах 3 і 4 [6 — 9]. У ряді цих прикладів положення 4 заміщено акцептором, і немає даних, чи на утворення семичленного циклу впливає замісник своїми стеричними або електронакцепторними властивостями.



Для з'ясування природи впливу замісника в положенні 4 катіона пірилію на розмір циклу, який утворюється при рециклізації гідразином, ми провели модельні реакції солей 1-метил-, 1-феніл- та 1-метил-4-етил-3-алкоксибензо[с]пірилію з ацетатом гідразину та метилгідразином в оцтовій кислоті.

Зі схеми видно, що введення нейтрального етильного замісника в положення 4 солі спрямовує реакцію в бік утворення семичленної структури. Ймовірно, вплив замісника на напрям реакції полягає в порушенні планарності інтермедіату при розкритті піранового циклу молекулою гідразину і збільшенні відстані між карбонільними фрагментами. Навіть в реакції з метилгідразином, який як правило реагує з похідними бензо[с]пірилію з утворенням 2-аміноізохінолінів, перхлорат 1-метил-3-етокси-4-етилбензо[с]пірилію перетворюється на діазепінон з досить високим виходом - 65 - 70 %.

Наш висновок підтвердився проведенням аналізом поверхонь потенційної енергії конформаційних переходів для 2,3-бензодіазепінон-4-онів. Найбільший вплив на висоту бар'єру (максимальна дестабілізація планарної структури) має замісник в положенні 5, замісники в положеннях 1 і 3 значно менш ефективні.

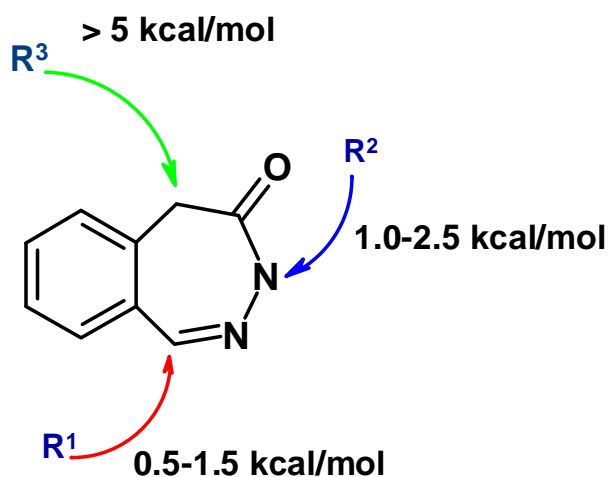


Рис- Вплив замісників на бар'єри конформаційних переходів в модельній структурі 2,3-бензодіазепін-4-ону

ЛІТЕРАТУРА

1. Muller, A., Lempert-Sreter, M., Karczag W. A. *J. Org.Chem.* 1954. Vol. 19,-P. 1533-1547.
2. Gizella A Solyom S., Csuzdi E., Bersenyi P., Lang T. Tarnawa I., Hamori T., Pallagi I., Horvath K., Andrasi F., Kapus G. *Bioorg. Med. Chem.-2000.* Vol. 8, No.8,-P. 2127-2144.
3. B. Elger, A. Huth, R. Neuhaus, E. Ottow, H. Schneider, E. Seilheimer, L. Turski. *J. Med. Chem.* - 2005. - Vol. 48.-P. 4618- 4627; R. Gitto, M. Zappala, G. De Sarro, A. Chimirri. *Il Farmaco Ed. Sci.* - 2002.-Vol. 57. - P. 129-134.
4. M. Zappala, G. Postorino, N. Mikale, S. Caccamese, N. Parrinello, G. Grazioso, G. Roda, F. Menniti, G. De Sarro, S. Grasso. *J. Med. Chem.* - 2006. - Vol. 49, No 2. - P. 575-58.
5. V.Yu. Popov, A.I. Hyzhan, K.M. Khabarov, S.L. Bogza. *Dopovidi NAN Ukrainy (Reports of NAS of Ukraine)*, 2008.-№1.- C.143-146.
6. Bogza S.L., Nikolykin Yu.A. *Chem.Heterocyclic Comp.* 29, 1268-1270 (1995)
7. Bogza S.L., Suikov S.Yu., Bogdan N.M., Nikolykin Yu.A., Dulenko V.I. *Chem.Heterocyclic Comp.* 40, 1421-1426 (2004)
8. Богза С.Л., Малиенко А.А., Зубрицкий М.Ю., Заритовская Т.Н., Суйков С.Ю., Кобраков К.И., Дуленко В.И. *Журн. Орг. Хим.* 32, 596 – 603 (1996).
9. Bogza S.L., Suikov S.Yu., Bogdan N.M., Kobraikov K.I. *Chem.Heterocyclic Comp.* 40, 1300-1304 (2004).