

5-取代苯基-3-吡唑烷酮衍生物的合成及抗癫痫作用研究

李福男,全哲山*,朴虎日,宋成岩(延边大学药学院,吉林 延吉 133000)

摘要:目的 寻找具有抗癫痫作用的化合物。方法 以取代苯甲醛为起始原料经缩合、酯化、环合及酰化得目标化合物,对所得化合物采用最大电惊厥法测定其抗癫痫活性。结果 合成了7个未见文献报道的5-取代苯基-3-吡唑烷酮衍生物。结论 初步药理实验表明,化合物4c、4e显示出较强的抗癫痫活性。

关键词:3-吡唑烷酮;抗癫痫作用;合成

中图分类号:TQ460.6;R971.6 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2004)02-0098-03

Synthesis and antiepileptic activities of 5-Substitued phenyl-3-pyrazolidinones

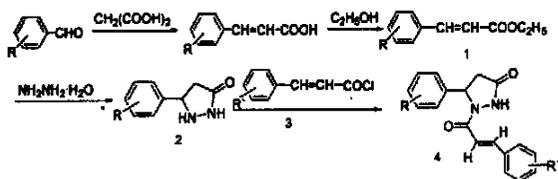
LI Fu-nan, QUAN Zhe-shan, PIAO Hu-ri, SONG Cheng-yan (College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133000, China)

ABSTRACT;OBJECTIVE To search compounds which have antiepileptic activity. **METHOD** These objective compounds were synthesized through condensation, esterification, ring closure and acylation steps using benzaldehyde as a starting material. Antiepileptic activities of these compounds were measured with the convulsive method of maximal electricity. **RESULTS** Seven new derivants of 5-substitued phenyl-3-pyrazolidinones were synthesized. **CONCLUSION** The results of the pharmacological tests showed that compounds 4c, 4e have appreciable antiepileptic activity.

KEY WORDS: 3-pyrazolidinones, antiepileptic activity, synthesis

作者简介:李福男(1971-),男(朝鲜族),吉林梅河口人,讲师,硕士,主要从事药物分子设计及药物合成研究。*联系人:Tel:0433-2660606

凌仰之等^[1]首先报道了 1-正癸基-3-吡唑烷酮具有抗惊厥作用。杜明慧等^[2,3]相继设计和合成了 3-吡唑烷酮的 1、4 和 5 位有不同取代基的衍生物,并进行了构效关系研究。本实验在前人研究的基础上^[4],以 5-苯基-3-吡唑烷酮为先导化合物,按前药设计原理中的结构拼合原理,设计并合成了新化合物 7 个,并进行了构效关系研究。合成路线如下。



化合物(4a)~(4g)的结构均经红外光谱、核磁共振氢谱及质谱得以确证。

1 实验部分

熔点用毛细管法测定,温度计未校正。红外光谱仪用 FT-IR1730 型, KBr 压片法;核磁共振仪用 AC-80 型, TMS 为内标;质谱用 HP1100LS/D 联用仪测定。

表 1 化合物(4a~4g)的理化常数

Tab 1 Physical properties and spectral data of the compounds (4a~4g)

Compd.	R	R'	mp/ °C	Yield/ %	IR (KBr) cm^{-1}	MS (M+)
4a	H	H	160~162	47	1759 1712	293
4b	H	4-Cl	200~202	57	1760 1708	327
4c	H	2,4-diCl	164~166	49	1756 1720	362
4d	H	4-CH ₃	156~158	69	1750 1730	307
4e	H	4-OCH ₃	179~181	62	1754 1735	323
4f	H	3,4-Methyleneedioxy	153~155	43	1758 1726	337
4g	2,4-diCl	3,4-Methyleneedioxy	191~193	53	1755 1725	407

表 2 化合物(4a~4g)的核磁共振氢谱

Tab 2 ¹H NMR data of the compounds (4a~4g)

Compd.	¹ H NMR δ
4a	2.81~3.03(d, 2H, C ₄ -H), 5.28~5.98(t, 1H, C ₅ -H), 6.49~6.69(d, 1H, -CH=), 7.19~7.60(m, 10H, Ar-H), 7.75~7.95(d, 1H, =CH-)
4b	2.85~2.89(d, 2H, C ₄ -H), 5.52~5.70(q, 1H, C ₅ -H), 6.40~6.60(d, 1H, -CH=), 7.26~7.61(m, 9H, Ar-H), 7.69~7.89(d, 1H, =CH-)
4c	3.08~3.14(d, 2H, C ₄ -H), 5.68~5.81(q, 1H, C ₅ -H), 6.43~6.63(d, 1H, -CH=), 7.19~7.60(m, 8H, Ar-H), 7.71~7.91(d, 1H, =CH-)
4d	2.35(s, 3H, CH ₃), 2.80~3.01(d, 2H, C ₄ -H), 5.31~5.50(t, 1H, C ₅ -H), 6.27~6.47(d, 1H, -CH=), 6.99~7.38(m, 9H, Ar-H), 7.77~7.97(d, 1H, =CH-)
4e	2.84~2.90(d, 2H, C ₄ -H), 3.80(s, 3H, -OCH ₃), 5.54~5.71(q, 1H, C ₅ -H), 6.42~6.62(d, 1H, -CH=), 7.11~7.35(m, 9H, Ar-H), 7.65~7.85(d, 1H, =CH-)
4f	3.05~3.14(d, 2H, C ₄ -H), 5.24~5.41(q, 1H, C ₅ -H), 6.06(s, 2H, -CH ₂ -), 6.21~6.41(d, 1H, -CH=), 7.15~7.33(m, 8H, Ar-H), 7.58~7.78(d, 1H, =CH-)
4g	3.14~3.30(d, 2H, C ₄ -H), 4.84~5.21(q, 1H, C ₅ -H), 6.00(s, 2H, -CH ₂ -), 6.15~6.35(d, 1H, -CH=), 6.74~7.25(m, 6H, Ar-H), 7.50~7.70(d, 1H, =CH-)

2 药理实验部分

采用最大电惊厥法,将 18~22g 的小鼠,用 110V 交流电耳电极刺激,通电后肢体强直而惊厥者 24h 后用于实验。将供试品用 1.2-丙二醇溶解,腹腔注射,给药 15min,电刺激,肢体不强直者表明有抗癫痫作用。对所合成的 7 个化合物首

1.1 取代肉桂酸乙酯的合成

按文献^[5]合成,所得化合物熔点与文献报道相符。

1.2 5-苯基-3-吡唑烷酮的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中,加入肉桂酸乙酯 14.20g(0.0081 mol) 50%水合肼 12.0g(0.375 mol) 及无水乙醇 35 mL,加热回流 10h,减压回收溶剂得油状物,经醋酸乙酯重结晶,得白色固体 4.40g。按此法制得 5-(2,4-二氯)苯基-3-吡唑烷酮,熔点与文献^[6]相符。

1.3 1-取代肉桂酰基-5-苯基-3-吡唑烷酮衍生物(4a~4g)的合成

在 25 mL 圆底烧瓶中,加入 5-苯基-3-吡唑烷酮 0.20g(1.234 mmol) 取代肉桂酰氯 0.21g(1.234 mol) 及干燥环己烷 10.0 mL,加热回流 6.5h,回收溶剂,得黄色粗品。用硅胶柱色谱分离精制,先用 CH₂Cl₂ 洗脱,后改用 CH₂Cl₂: MeOH = 20:1 分离得浅黄色固体。

化合物(4a~4g)的理化性质、红外、氢谱、质谱见表 1~2。

先进行了初步筛选,有抗惊厥作用的化合物再测定 ED₅₀ 并计算 95% 平均可信限,与其临床常用药丙戊酸钠比较。结果见表 3。

表 3 化合物(4a~4g)的 ED₅₀ 及 95% 平均可信限

Tab 3 ED₅₀ and confidence interval of the compounds (4a~4g)

Соединение	ED ₅₀ (mg·kg ⁻¹)	Confidence interval (95%)
4a	128.00	105.33 ~ 150.67
4b	90.36	76.05 ~ 104.67
4c	76.88	64.70 ~ 89.06
4d	86.82	77.04 ~ 96.60
4e	76.88	64.70 ~ 89.06
4f	104.13	85.68 ~ 122.58
4g	85.11	54.95 ~ 115.27
Sodium valproate	107.20	91.90 ~ 122.50

3 结果与讨论

合成的7个化合物的熔点、收率、波谱数据及抗癫痫药理实验结果见表1~3。环合反应中曾采用取代肉桂酸在正丁醇-甲苯带水条件下与水合肼反应,产物副产物多,只能用硅胶柱色谱分离精制。而酯化后,无水乙醇中加热回流,比其与酸直接反应,副产物少,可用醋酸乙酯重结晶方法简便得到产物,收率也提高。

药理实验结果表明,7个化合物均具有较好的抗癫痫活性。目标化合物的结构中有两个活性中心,即3-吡唑烷酮部分和肉桂酰氨基部分,两个活性中心拼合在一个分子体内可能起联合作用。其中4c、4e活性微强于先导化合物5-苯基-3-吡唑烷酮(ED₅₀ = 78.72 mg/kg),强于对照组丙戊酸钠,苯

环上引入吸电子基团活性有增强趋势,但引入推电子基团甲氧基也得到活性增强。芳环上取代基的构效关系有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 凌仰之,李伟宜,刘维勤,等. 1-氨基丁酸氨基酶抑制剂1-正癸基吡唑烷-3-酮及其类似物的合成[J]. 医药工业,1986,17(2): 18.
- [2] 杜明慧,凌仰之,刘维勤,等. 1-取代吡唑烷酮类抗惊构效关系的研究[J]. 药学学报,1988,23(9):703.
- [3] 全哲山,方顺姬,李仁利. 4-取代-5-苯基-3-吡唑烷酮类化合物的合成及抗惊构效关系的研究[J]. 中国药物化学杂志,1992,2(4):49.
- [4] 全哲山,朴虎日,李玉花. 2-取代酰基-1-烷基-5-苯基-3-吡唑烷酮类化合物的合成及抗惊厥作用的研究[J]. 中国药物化学杂志,2001,11(4):215.
- [5] 徐克勋. 精细有机化工原料及中间体手册[M]. 北京:化学工业出版社,1998:3-316.
- [6] 全哲山,宋宗洙,朴虎日. 5-对氯苯基-1-正丁基-3-吡唑烷酮的合成及抗惊厥作用研究. 延边医学院学报,1992,15(2):116.

收稿日期:2003-04-30