

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ N-АМИНОМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭТОСУКСИМИДА И ПУФЕМИДА

© 2020 г. Н. З. Акопян, З. А. Овасян, С. С. Овакимян, А. Г. Мелконян,
Н. А. Пагутян, Г. А. Паносян, Г. А. Геворгян*

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
e-mail: gyulgev@gmail.com

Поступило в Редакцию 31 июля 2019 г.

После доработки 6 февраля 2020 г.

Принято к печати 8 февраля 2020 г.

Аминометилированием 3-метил-3-этилпирролидин-2,5-диона (этосуксимида) и 3-(4-изопропоксифенил)-пирролидин-2,5-диона (пуфемид) 25%-ным водным раствором формалина и алкил(арил)аминами получены соответствующие N-аминометильные производные. Исследованы антиоксидантная активность синтезированных соединений и их действие на некоторые параметры системы свертывания крови.

Ключевые слова: N-аминометилирование, этосуксимид, пуфемид, антиоксидантная активность, свертывающая система крови

DOI: 10.31857/S0044460X20030096

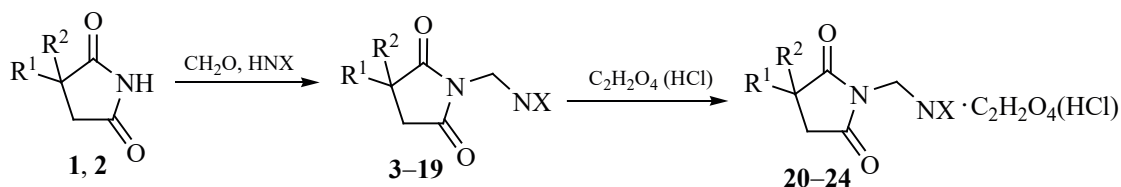
Известно, что имидазы являются физиологически активными веществами широкого спектра действия, обладающими противомикробной, противотуберкулезной, противовирусной, противоопухолевой, противосудорожной и другими видами активности [1]. Из них наиболее известные соединения – этосуксимид и пуфемид – вошли в медицинскую практику как эффективные противосудорожные и противоэпилептические лекарственные препараты [2]. С другой стороны, на основании литературных данных известно, что N-основания Манниха обладают разнообразными фармакологическими свойствами (антибактериальными, противосудорожными, антиоксидантными и др.) [3, 4]. Исходя из имеющихся литературных данных, с целью расширить спектр биологической активности, нами синтезированы N-аминометильные производные этосуксимида и пуфемид; исследованы их антиоксидантная активность и действие на некоторые параметры системы свертывания крови.

Аминометилированием 3-метил-3-этилпирролидин-2,5-диона (этосуксимида) **1** и 3-(4-изопропоксифенил)пирролидин-2,5-диона (пуфемид) **2** 25%-ным водным раствором формалина и алкил-, арил- и циклическими аминами в этаноле (диоксане) получены соответствующие N-аминометильные производные **3–19** (схема 1). Соединения **3, 4, 7, 8**, растворимые в эфире, эфирным раствором щавелевой кислоты переведены в оксалаты **20–23**. Взаимодействием соединения **13** с эфирным раствором хлористого водорода получен соответствующий гидрохлорид **24**.

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C и ИК спектроскопии. В ИК спектрах соединений **3–7, 14** валентные колебания $\text{C}=\text{O}$ группы наблюдаются в области $1777\text{--}1766$, $1713\text{--}1705\text{ см}^{-1}$. Поглощение при $3472\text{--}3442\text{ см}^{-1}$ можно приписать их обертону [5].

Исследована антиоксидантная активность (АОА) синтезированных соединений **6–8, 11–15**,

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{NX} =$ диэтиламино (3, 20), этилбутиламино (4, 21), дициклогексиламино (5), морфолин-4-ил (6, 22), пиперидин-1-ил (7, 23), 4-метилфениламино (8), 4-изопропоксибензиламино (3, 20), 4-карбоксифениламино (10), 4-ацетилфениламино (11), 4-амино-*N*-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензосульфамидо (12), (1-бензилфенилциклогексил)-этиламино (13, 24); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = i\text{-PrOC}_6\text{H}_4$, $\text{NX} =$ 4-(4-фторфенил)пиперазино (14), 4-карбоксифениламино (15), 4-ацетилфениламино (16), 4-этоксикарбонилфениламино (17), 3-бром-фениламино (18), 4-бромфениламино (19).

17, 21, 24 и их действие на некоторые параметры свертывающей системы крови. Согласно полученным результатам, производные этосуксимида 6, 8, 10, 11, 12 и 21 проявляют слабое прооксидантное действие, а производные пufeмида 15 и 24 проявляют слабое антиоксидантное действие. Соединения 7, 14 и 17 активностью не обладают (см. таблицу).

Результаты по исследованию влияние на некоторые параметры системы свертывания крови привели к выводу, что кроме веществ 8, 10, 11 и 21, которые обладают прокоагулянтной активностью,

Определение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (I)^a

№	I	Разница по сравнению с контролем, %
6	12.01	20.0
7	10.44	4.0
8	12.00	20.0
10	11.50	14.5
11	12.24	22.0
12	12.11	10.6
14	10.00	0.4
15	9.33	7.0
17	10.45	4.0
21	11.21	12.0
24	9.73	3.0

^a В расчете на содержание (нМ.) малонового диальдегида в 1 мг белка. Контроль – 10.04.

исследуемые соединения на свертывающую систему крови не действуют.

Таким образом, аминометилированием этосуксимида и пufeмида водным раствором формалина и алкил(арил)аминами получены соответствующие *N*-аминометильные производные, которые не проявили заметную антиоксидантную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Mercury-300 Varian (300 и 75 МГц, соответственно) в $\text{DMSO}-d_6$ – CCl_4 , внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на приборе Boetius.

Исходные 3-метил-3-этилпирролидин-2,5-дион (этосуксимид) 1 и 3-(4-изопропоксифенил)пирролидин-2,5-дион (пufeмид) 2 синтезированы по методикам [6] и [7] соответственно.

***N*-Аминометильные производные 3–19.** Смесь 0.01 моль 3-метил-3-этилпирролидин-2,5-диона 1 или 3-(4-изопропоксифенил)пирролидин-2,5-диона 2, 1.3 г (0.011 моль) 25%-ного формалина, 0.011 моль амина в 15 мл этанола (диоксана) нагревали при 70–80°C в течение 6–7 ч. После удаления этанола к маслообразному остатку добавляли гексан. Вещество растирали, затем растворитель декантировали. Через некоторое время вещество закристаллизовывалось. Перекристаллизовывали из смеси диэтиловый эфир–этанол (3:1) или ацетона. Соединения 3, 4, 6, которые не удалось закристаллизовать, перегоняли при пониженном давлении.

Оксалаты 20–23 и гидрохлорид 24. К эфирному раствору соединений **3**, **4**, **7**, **8** медленно добавляли по каплям эфирный раствор $C_2H_2O_4$, а к соединению **13** эфирный раствор HCl . Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из абсолютного ацетона.

1-[(Диэтиламино)метил]-3-метил-3-этилпирролидин-2,5-дион (3). Выход 77%, т. кип. 105–107°C (2 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3471, 1776, 1706 (CONCO). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.87 т (3H, $SCCH_2CH_3$, $J = 7.4$ Гц), 1.06 т [6H, $N(CH_2CH_3)_2$, $J = 7.1$ Гц], 1.25 с (3H, $SCCH_3$), 1.55 д. к (1H, $SCCH_2CH_3$, $J = 13.7$, 7.4 Гц), 1.67 д. к (1H, $SCCH_2CH_3$, $J = 13.7$, 7.4 Гц), 2.38 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 2.51 к [4H, $N(CH_2)_2$, $J = 7.1$ Гц], 2.57 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 4.34 с (2H, NCH_2N). Спектр ^{13}C , δ_C , м. д.: 8.2 (CH_3CH_2C), 12.6 [$(CH_3CH_2)_2N$], 23.4 (CH_3), 30.4 ($SCCH_2CH_3$), 39.6 (CH_2C), 43.3 (C^*), 45.0 [$N(CH_2CH_3)_2$], 55.5 (NCH_2N). Найдено, %: C 63.60; H 9.93; N 12.32. $C_{12}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: C 63.68; H 9.80; N 12.38. Оксалат **20**. Т. пл. 169–170°C.

1-[[Бутил(этил)амино]метил]-3-метил-3-этилпирролидин-2,5-дион (4). Выход 48%, т. кип. 115–118°C (2 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3472, 1777, 1707 (CONCO). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.87 т (3H, $SCCH_2CH_3$, $J = 7.4$ Гц), 0.92 т (3H, CH_3 , Bu, $J = 7.2$ Гц), 1.05 т (3H, NCH_2CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 1.25 с (3H, $SCCH_3$), 1.23–1.36 м (2H, CH_2CH_3 , Bu), 1.39–1.50 м (2H, $CH_2C_2H_5$, Bu), 1.55 д. к (1H, $SCCH_2CH_3$, $J = 13.7$, 7.4 Гц), 1.67 д. к (1H, $SCCH_2CH_3$, $J = 13.7$, 7.4 Гц), 2.38 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 2.43 т (2H, $NCH_2C_3H_7$, $J = 6.9$ Гц), 2.50 к (2H, NCH_2CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 2.57 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 4.33 с (2H, NCH_2N). Спектр ^{13}C , δ_C , м. д.: 8.2 (CH_3CH_2C), 12.7 (CH_3), 13.5 (CH_3), 19.7 (CH_2), 23.4 (CH_3), 29.3 (CH_2), 30.4 (CH_2), 39.6 (CH_2), 43.2 (C), 45.4 (NCH_2), 50.6 (NCH_2), 56.0 (NCH_2) 175.6 (CO), 182.4 (CO). Найдено, %: C 66.15; H 10.22; N 11.16. $C_{14}H_{26}N_2O_2$. Вычислено, %: C 66.10; H 10.30; N 11.01. Оксалат **21**. Т. пл. 136–138°C.

1-[(Дикicloгексиламино)метил]-3-метил-3-этилпирролидин-2,5-дион (5). Выход 48%, т. пл. 69–70°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3442, 1773, 1706 (CONCO). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.85 т (3H, CH_3CH_2 , $J = 7.4$ Гц), 1.20 с (3H, CH_3), 0.94–1.43 м (10H, 11 CH_2), 1.47–1.79 м (12H, 11 CH_2), 2.30 д (1H, CH_2 , $J = 18.0$ Гц), 2.50 д (1H, CH_2 , $J =$

18.0 Гц), 2.66 т. т [2H, $N(CH)_2$, $J = 11.3$, 6.7 Гц], 4.36 д (1H, NCH_2N , $J = 13.6$ Гц), 4.40 д (1H, NCH_2N , $J = 13.6$ Гц). Спектр ^{13}C , δ_C , м. д.: 8.1 (CH_3CH_2), 23.1 (CH_3), 25.3, 26.0, 30.3, 32.2, 39.9, 42.8, 52.7, 57.4 (NCH), 174.9 (CO), 181.6 (CO). Найдено, %: C 71.90; H 10.18; N 8.35. $C_{20}H_{34}N_2O_2$. Вычислено, %: C 71.81; H 10.25; N 8.37.

3-Метил-3-этил-1-(морфолин-4-илметил)-пирролидин-2,5-дион (6). Выход 94%, т. кип. 130–132°C (2 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3470, 1775, 1706 (CONCO). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.90 т (3H, CH_3CH_2 , $J = 7.4$ Гц), 1.28 с (3H, $SCCH_3$), 1.58 д. к (1H, CH_2CH_3 , $J = 13.7$, 7.4 Гц), 1.69 д. к (1H, CH_2CH_3 , $J = 13.7$, 7.4 Гц), 2.44 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 2.45–2.49 м [4H, $N(CH_2)_2$], 2.61 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 3.52–3.56 м [4H, $O(CH_2)_2$], 4.27 д (1H, NCH_2 , $J = 13.1$ Гц), 4.29 д (1H, NCH_2 , $J = 13.1$ Гц). Спектр ^{13}C , δ_C , м. д.: 8.4 (CH_3CH_2), 23.5 (CH_3C), 30.4 (CH_2CH_3), 39.5 (CH_2), 43.5 (C), 50.4 [$N(CH_2)_2$], 59.1 (NCH_2), 65.9 [$O(CH_2)_2$], 175.6 (CO), 182.3 (CO). Найдено, %: C 59.82; H 8.50; N 11.57. $C_{12}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: C 59.98; H 8.39; N 11.66. Оксалат **22**. Т. пл. 124–126°C.

3-Метил-3-этил-1-(пиперидин-1-илметил)-пирролидин-2,5-дион (7). Выход 94%, т. пл. 65–67°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450, 1772, 1705 (CONCO). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.89 т (3H, CH_3CH_2 , $J = 7.4$ Гц), 1.26 с (3H, CH_3), 1.30–1.38 м (2H, γ - CH_2 пипер.), 1.46–1.54 м (4H, β , β' - CH_2 пипер.), 1.56 д. к (1H, CH_2CH_3 , $J = 13.7$, 7.4 Гц), 1.68 д. к (1H, CH_2CH_3 , $J = 13.7$, 7.4 Гц), 2.40 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 2.42–2.46 м (4H, α , α' - CH_2 пипер.), 2.58 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 4.25 д (1H, $J = 13.0$ Гц), 4.27 д (1H, NCH_2 , $J = 13.0$ Гц). Найдено, %: C 65.60; H 9.25; N 11.70. $C_{13}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: C 65.51; H 9.30; N 11.75. Оксалат **23**. Т. пл. 123–124°C.

3-Метил-3-этил-1-[(4-метилфенил)амино]-метилпирролидин-2,5-дион (8). Выход 72%, т. пл. 65°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3357 (NH), 1772, 1694 (CONCO). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.71 т (3H, CH_3CH_2 , $J = 7.5$ Гц), 1.18 с (3H, $SCCH_3$), 1.47 д. к (1H, CH_2CH_3 , $J = 13.9$, 7.5 Гц), 1.59 д. к (1H, CH_2CH_3 , $J = 13.9$, 7.5 Гц), 2.19 с (3H, CH_3 -Ar), 2.34 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 2.50 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 4.80 д (2H, NCH_2 , $J = 7.7$ Гц), 5.67 т (1H, NH, $J = 7.7$ Гц), 6.60–6.65 м (2H, C_6H_4), 6.83–6.88 м (2H, C_6H_4). Спектр ^{13}C , δ_C , м. д.: 7.9 (CH_3CH_2), 19.9 (CH_3 -Ar), 23.1 ($SCCH_3$), 30.4 (CH_2CH_3), 39.6 (CH_2),

43.2 ($\underline{\text{CCH}_3}$), 48.0 (NCH_2), 113.0 (2CH), 125.8, 128.8 (2CH), 142.7, 174.9 (CON), 181.6 (CON). Найдено, %: C 69.28; H 7.65; N 10.69. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.20; H 7.74; N 10.76.

1-{[(4-Изопропоксибензил)амино]метил}-3-метил-3-этилпирролидин-2,5-дион (9). Выход 53%, т. пл. 124–125°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3455 (NH), 1771, 1703 (CONCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.86 т (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$, $J = 7.4$ Гц), 1.22 с (3H, CCH_3), 1.30 д (6H, 2CH_3 , $J = 6.0$ Гц), 1.54 д. к (1H, CH_2CH_3 , $J = 13.7$, 7.4 Гц), 1.65 д. к (1H, CH_2CH_3 , $J = 13.7$, 7.4 Гц), 2.36 д (1H, CH_2 , $J = 18.0$ Гц), 2.55 д (1H, CH_2 , $J = 18.0$ Гц), 3.39 уш. с (1H, NH), 3.60 уш. с (2H, NCH_2), 4.47 уш. с (2H, NCH_2N), 4.50 септет (1H, OCH, $J = 6.0$ Гц), 6.69–6.74 м (2H, C_6H_4), 7.14–7.19 м (2H, C_6H_4). Спектр ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 8.2 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 21.6 (CH_3), 23.3 ($\underline{\text{CCH}_3}$), 30.4 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 39.7 (CH_2), 43.2 (CCH_3), 55.1 (NCH_2), 54.4 (NCH_2), 68.6 (OCH), 114.7 (2CH), 129.3 (2CH), 130.5, 156.1, 175.7 (CO), 182.5 (CO). Найдено, %: C 67.79; H 8.28; N 8.85. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.90; H 8.23; N 8.80.

4-{[(3-Метил-3-этил-2,5-диоксопирролидин-1-ил)метил]амино}бензойная кислота (10). Выход 70%, т. пл. 186–188°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3358 (NH), 1775, 1698 (CONCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.75 т (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$, $J = 7.4$ Гц), 1.21 с (3H, CH_3), 1.43–1.69 м (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 2.40 д (1H, CH_2 , $J = 18.2$ Гц), 2.55 д (1H, CH_2 , $J = 18.2$ Гц), 4.84 д (2H, NCH_2 , $J = 7.1$ Гц), 6.74–6.79 м (2H, C_6H_4), 6.89 уш. т (1H, NH, $J = 7.1$ Гц), 7.67–7.72 м (2H, C_6H_4), 11.68 уш. с (1H, COOH). Спектр ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 8.0 (CH_3), 23.0 (CH_3), 30.5 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 39.6 (CH_2), 43.3 ($\underline{\text{CCH}_3}$), 46.7 (NCH_2), 111.4 (2CH), 119.3, 130.7 (2CH), 149.4, 167.0 (COOH), 174.9 (CON), 181.5 (CON). Найдено, %: C 62.12; H 6.32; N 9.59. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 62.06; H 6.25; N 9.65.

1-{[(4-Ацетилфенил)амино]метил}-3-метил-3-этилпирролидин-2,5-дион (11). Выход 78%, т. пл. 110–112°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 1770, 1698 (CONCO), 1662 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.75 т (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$, $J = 7.5$ Гц), 1.22 с (3H, CH_3), 1.52 д. к (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$, $J = 13.8$, 7.5 Гц), 1.63 д. к (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$, $J = 13.8$, 7.5 Гц), 2.40 с (3H, COCH_3), 2.40 д (1H, CH_2 , $J = 18.2$ Гц), 2.56 д (1H, CH_2 , $J = 18.2$ Гц), 4.84 д (2H, NCH_2 ,

$J = 6.8$ Гц), 6.77–6.82 м (2H, C_6H_4), 7.09 уш. т (1H, NH, $J = 6.8$ Гц), 7.65–7.70 м (2H, C_6H_4). Спектр ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 8.0 (CH_3), 23.0 (CH_3), 25.3 (CH_3), 30.5 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 39.6 (CH_2), 43.3 ($\underline{\text{CCH}_3}$), 46.5 (NCH_2), 111.4 (2CH), 126.6, 129.7 (2CH), 149.9, 174.8 (CON), 181.5 (CON), 193.7 (COCH_3). Найдено, %: C 66.61; H 6.91; N 9.80. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 66.65; H 6.99; N 9.72.

4-{[(3-Метил-3-этил-2,5-диоксопирролидин-1-ил)метил]амино}-N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензенсульфонамид (12). Выход 27.45%, т. пл. 257–260°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3379 (NH), 1770, 1689 (CONCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.72 т (3H, $\underline{\text{CCH}_2\text{CH}_3}$, $J = 7.4$ Гц), 1.19 с (3H, CCH_3), 1.25 т (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$, $J = 7.5$ Гц), 1.49 д. к (1H, CCH_2CH_3 , $J = 13.7$, 7.4 Гц), 1.60 д. к (1H, CCH_2CH_3 , $J = 13.7$, 7.4 Гц), 2.41 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 2.55 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 2.74 к (2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$, $J = 7.5$ Гц), 4.80 д (2H, NCH_2 , $J = 7.3$ Гц), 6.67 уш. т (1H, NH, $J = 7.3$ Гц), 6.70–6.75 м (2H, C_6H_4), 7.48–7.53 м (2H, C_6H_4). Спектр ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 8.0 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}}$), 13.6 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 23.0 ($\underline{\text{CH}_3\text{C}}$), 23.4 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 30.4 (CCH_2), 39.6 (CH_2), 43.3 (C), 47.0 (NCH_2), 111.1 (2CH), 127.4 (2CH), 133.4, 147.3, 159.1, 169.1, 175.1 (CO), 181.7 (CO). Найдено, %: C 49.50; H 5.35; N 16.11. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 49.41; H 5.30; N 16.01.

1-{[(2-(1-Бензилциклогексил)этил)амино]-метил}-3-метил-3-этилпирролидин-2,5-дион (13). Выход 30%, густое масло. Гидрохлорид 24. Т. пл. 154–155°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3361 (NH), 1773, 1702 (CONCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.92 т (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$, $J = 7.4$ Гц), 1.19–1.37 м (5H, C_6H_{10}), 1.33 с (3H, CH_3), 1.45–1.58 м (5H, C_6H_{10}), 1.60–1.81 м (4H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3} + \underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}}$), 2.54 с (2H, CH_2Ph), 2.55 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 2.67 д (1H, CH_2 , $J = 18.1$ Гц), 2.99 уш. с (2H, NCH_2CH_2), 4.56 уш. с (2H, NCH_2N), 7.11–7.25 м (5H, C_6H_5), 10.24 уш. с (2H, NH + HCl). Спектр ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 8.1 (CH_3), 20.9, 22.4, 25.4, 30.2, 30.4, 34.3, 35.4, 39.9, 42.6, 43.4, 44.1, 48.0, 125.3 (CH), 127.3 (2CH), 130.2 (2CH), 137.2, 174.0, 180.8. Найдено, %: C 67.75; H 8.71; N 6.81. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 67.88; H 8.67; N 6.88.

3-(4-Изопропоксифенил)-1-{[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]метил}пирролидин-2,5-дион (14). Выход 36%, т. пл. 157–158°C.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3333, 3177, 1792, 1766, 1713 (CONCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 д (6H, 2CH_3 , *i*-Pr, $J = 6.0$ Гц), 2.63–2.75 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.72 д. д (1H, COCH_2 , $J = 18.1$, 5.1 Гц), 3.03–3.08 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.20 д. д (1H, COCH_2 , $J = 18.1$, 9.6 Гц), 4.05 д. д (1H, CH, $J = 9.6$, 5.1 Гц), 4.42 с (2H, NCH_2N), 4.53 септет (1H, OCH, $J = 6.0$ Гц), 6.77–6.82 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 7.10–7.15 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 6.80–6.93 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Спектр ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.5 (2CH_3), 36.5 (CH_2), 44.5 (CH), 49.2 и 49.8 (4CH_2 , пиперазин), 59.2 (NCH_2N), 68.7 (OCH), 114.7 д (2CH , $J_{\text{CF}} = 21.9$ Гц), 115.4 (2CH), 117.0 д (2CH , $J_{\text{CF}} = 7.5$ Гц), 128.2 (2CH), 129.1, 147.4 д ($J_{\text{CF}} = 2.2$ Гц), 156.0 д ($J_{\text{CF}} = 238.0$ Гц), 156.6, 176.1 (CO), 178.1 (CO). Найдено, %: C 67.68; H 6.71; N 9.81. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.75; H 6.63; N 9.88.

4-({[3-(4-Изопропоксифенил)-2,5-диоксопирролидин-1-ил]метил}амино)бензойная кислота (15). Выход 65%, т. пл. 204–205°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3345 (NH), 1768, 1686 (CONCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 д (6H, 2CH_3 , *i*-Pr, $J = 6.0$ Гц), 2.62 д. д (1H, CH_2CH , $J = 18.1$, 4.9 Гц), 3.16 д. д (1H, CH_2CH , $J = 18.1$, 9.5 Гц), 4.01 д. д (1H, CH_2CH , $J = 9.5$, 4.9 Гц), 4.51 септет (1H, OCH, $J = 6.0$ Гц), 4.91 д (2H, NCH_2 , $J = 7.2$ Гц), 6.71–6.76 м (2H, C_6H_4), 6.78–6.83 м (2H, C_6H_4), 6.96 уш. т (1H, NH, $J = 7.2$ Гц), 6.98–7.03 м (2H, C_6H_4), 7.68–7.73 м (2H, C_6H_4), 11.70 уш. с (1H, COOH). Спектр ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.6 (2CH_3), 36.8 (CH_2), 44.5 (CH), 47.1 (NCH_2), 68.8 (OCH), 111.5 (2CH), 115.4 (2CH), 119.4, 128.3 (2CH), 129.0, 130.8 (2CH), 149.6, 156.6, 167.1 167.0 (CON), 175.4 (CON), 177.3 (COOH). Найдено, %: C 65.88; H 5.85; N 7.28. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 65.96; H 5.80; N 7.33.

1-{{[4-Ацетилфенил]амино}метил}-3-(4-изопропоксифенил)пирролидин-2,5-дион (16). Выход 85%, т. пл. 160–161°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3342 (NH), 1766, 1693 (CONCO), 1663 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 д (6H, 2CH_3 , *i*-Pr, $J = 6.0$ Гц), 2.41 с (3H, COCH_3), 2.63 д. д (1H, CH_2CH , $J = 18.1$, 4.9 Гц), 3.17 д. д (1H, CH_2CH , $J = 18.1$, 9.5 Гц), 4.01 д. д (1H, CH_2CH , $J = 9.5$, 4.9 Гц), 4.51 септет (1H, OCH, $J = 6.0$ Гц), 4.91 д (2H, NCH_2 , $J = 7.0$ Гц), 6.71–6.76 м (2H, C_6H_4), 6.81–6.86 м (2H, C_6H_4), 7.00–7.05 м (2H, C_6H_4), 7.16 уш. т (1H, NH, $J = 7.0$ Гц), 7.67–7.72 м (2H, C_6H_4). Спектр ^{13}C ,

δ_{C} , м. д.: 21.5 (2CH_3), 25.3 (CH_3), 36.7 (CH_2), 44.4 (CH), 46.8 (NCH_2), 68.7 (OCH), 111.5 (2CH), 115.3 (2CH), 126.6, 128.2 (2CH), 128.9, 129.7 (2CH), 150.0, 156.5, 175.3 (CON), 177.2 (CON), 193.8 (COCH_3). Найдено, %: C 69.52; H 6.30; N 7.40. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 69.46; H 6.36; N 7.36.

Этил-4-({[3-(4-изопропоксифенил)-2,5-диоксопирролидин-1-ил]метил}амино)бензоат (17). Выход 89%, т. пл. 144–146°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3336 (NH), 1773, 1688 (CONCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 д (6H, 2CH_3 , *i*-Pr, $J = 6.0$ Гц), 1.34 т (3H, CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 2.62 д. д (1H, CH_2CH , $J = 18.2$, 4.9 Гц), 3.16 д. д (1H, CH_2CH , $J = 18.2$, 9.5 Гц), 4.00 д. д (1H, CH_2CH , $J = 9.5$, 4.9 Гц), 4.23 к (2H, OCH₂, $J = 7.1$ Гц), 4.50 септет (1H, OCH, $J = 6.0$ Гц), 4.91 д (2H, NCH_2 , $J = 7.2$ Гц), 6.70–6.75 м (2H, C_6H_4), 6.79–6.84 м (2H, C_6H_4), 6.98–7.03 м (2H, C_6H_4), 7.04 уш. т (1H, NH, $J = 7.2$ Гц), 7.70–7.75 м (2H, C_6H_4). Спектр ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.0 (CH_3CH_2), 21.5 (2CH_3), 36.8 (CH_2), 44.4 (CH), 46.9 (NCH_2), 58.9 (OCH₂), 68.7 (OCH), 111.5 (2CH), 115.3 (2CH), 118.4, 128.2 (2CH), 129.0, 130.5 (2CH), 149.8, 156.5, 165.1, 175.3, 177.2. Найдено, %: C 67.41; H 6.45; N 6.87. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 67.30; H 6.38; N 6.82.

1-{{[3-Бромфенил]амино}метил}-3-(4-изопропоксифенил)пирролидин-2,5-дион (18). Выход 52%, т. пл. 107–109°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3415, 3377 (NH), 1769, 1699 (CONCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 д (6H, 2CH_3 , *i*-Pr, $J = 6.0$ Гц), 2.60 д. д (1H, CH_2CH , $J = 18.1$, 4.9 Гц), 3.16 д. д (1H, CH_2CH , $J = 18.1$, 9.5 Гц), 4.00 д. д (1H, CH_2CH , $J = 9.5$, 4.9 Гц), 4.51 септет (1H, OCH, $J = 6.0$ Гц), 4.85 д (2H, NCH_2 , $J = 7.3$ Гц), 6.60 уш. т (1H, NH, $J = 7.3$ Гц), 6.70–6.78 м (4H, C_6H_4), 6.94–7.03 м (4H, C_6H_4). Спектр ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.5 (2CH_3), 36.8, 44.4, 47.3, 68.7, 111.1, 115.3, 115.4, 119.5, 122.2, 128.2, 129.1, 129.8, 147.3, 156.5, 175.4, 177.3. Найдено, %: C 57.47; H 5.16; N 6.65. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 57.56; H 5.07; N 6.71.

1-{{[4-Бромфенил]амино}метил}-3-(4-изопропоксифенил)пирролидин-2,5-дион (19). Выход 80%, т. пл. 136–138°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3328 (NH), 1772, 1693 (CONCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 д (6H, 2CH_3 , *i*-Pr, $J = 6.0$ Гц), 2.58 д. д (1H, CH_2CH , $J = 18.2$, 4.8 Гц), 3.15 д. д (1H, CH_2CH , $J = 18.2$, 9.5 Гц), 3.98 д. д (1H, CH_2CH ,

$J = 9.5, 4.8$ Гц), 4.51 септет (1H, OCH, $J = 6.0$ Гц), 4.85 д (2H, NCH₂, $J = 7.4$ Гц), 6.44 уш. т (1H, NH, $J = 7.4$ Гц), 6.70–6.76 м (4H, C₆H₄), 6.93–6.98 м (2H, C₆H₄), 7.13–7.18 м (2H, C₆H₄). Найдено, %: C 57.68; H 5.10; N 6.64. C₂₀H₂₁BrN₂O₃. Вычислено, %: C 57.56; H 5.07; N 6.71.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козьминых В.О. // Хим.-фарм. ж. 2006. Т. 40. № 1. С. 9; Koz'minykh V.O. // Pharm. Chem. J. 2006. Vol. 40. P. 8. doi 10.1007/s11094-006-0048-0
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010.
3. Abdel-Galil E., Abdellatif N.S., Abdelmageed S.M., Afsah E.M. // Am. J. Chem. Mater. Sci. 2017. Vol. 4. N 4. P. 26.
4. Bala S., Sharma N., Kajal N., Kamboj S., Saini V. // Int. J. Med. Chem. 2014. Article ID 191072. doi 10.1155/2014/191072
5. Колямин О.А., Данилов В.А., Кольцов Н.И. // Вестн. Чувашск. унив. 2003. № 2. С. 43.
6. Sircar S.S.G., // J. Chem. Soc. 1927. P. 1252. doi 10.1039/JR9270001252
7. Аветисян С.А., Мнджоян О.Л. // Арм. хим. ж. 1970. Т. 23. № 4. С. 354.

Synthesis and Antioxidant Activity of *N*-Aminomethyl of Derivatives Ethosuximide and Pufemide Anticonvulsants

N. Z. Hakobyan, Z. A. Hovasyan, S. S. Hovakimyan, A. G. Melkonyan,
N. A. Pagutyan, G. A. Panosyan, and G. A. Gevorgyan*

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry,
National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia
*e-mail: gyulgev@gmail.com

Received July 31, 2019; revised February 6, 2020; accepted February 8, 2020

Aminomethylation of 3-methyl-3-ethylpyrrolidin-2,5-dione (ethosuximide) and 3-(4-isopropoxyphenyl)-pyrrolidine-2,5-dione (pufemide) with a 25% aqueous formalin solution and alkyl(aryl)amines yielded corresponding *N*-aminomethyl derivatives. The antioxidant activity of the synthesized compounds and their effect on some parameters of the blood coagulation system were studied.

Keywords: *N*-aminomethylation, ethosuximide, pufemide, antioxidant activity, blood coagulation system