

Léčiva na bázi pyrazinu

doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Synteticky připravené pyraziny jsou používány jako identická „vonidla“ či „chutidla“ v potravinářství, ve voňavkářství či v tabákovém průmyslu. Pyraziny mají celou škálu biologických účinků, používají se i jako důležitá léčiva. Historicky prvními byla sulfonamidová chemoterapeutika sulfapyrazin a jeho strukturní varianta sulfalen, velmi jednoduchým derivátem je stále významné antituberkulotikum pyrazinamid. Dalšími důležitými léčivy jsou kalium šetřící diuretikum amilorid, hypolipidemikum acipimox, perorální antidiabetikum glipizid či nebenzodiazepinové hypnotikum zopiklon. Z vyvíjených látek zasluží pozornost potenciální antineoplastikum pyrazindiazohydroxid či zajímavé antivirotikum 6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamid.

Klíčová slova: pyrazin, chemická léčiva, vývoj léčiv.

Nesubstituovaný pyrazin, 1,4-diazin, představuje vysoce symetrickou molekulu. Jedná se o slabě aromatickou sloučeninu, která se svými vlastnostmi blíží vlastnostem terciárních alifatických aminů a chová se jako slabá dvojsytná báze (3, 14). Jednoduché pyraziny, nejčastěji alkylované, alkoxylované či sirné deriváty se v přírodních zdrojích vyskytují v relativně malých množstvích. V rostlinách či hmyzu pyraziny plní úlohu atraktantů, feromonů či signálních látek, v potravinách mají výrazné senzorické vlastnosti (vonidla, chutidla). Pyraziny jsou vytvářeny rovněž celou řadou plísní (5, 13, 19). Mechanismus tvorby pyrazinového jádra v přírodních zdrojích spočívá v autokondenzaci α -aminokarboxylových sloučenin, příp. kondenzaci α,β -dikarboxylových a α,β -diaminosloučenin, vznikajících při fermentaci sacharidů a bílkovin (13). Počet synteticky získaných sloučenin nebyl do poloviny 20. století příliš vysoký, obrát v oblasti syntézy pyrazinových sloučenin nastal teprve na přelomu 70. a 80. let minulého století. Vedle zpráv o příznivých účincích vyvolaných deriváty pyrazinu se v první polovině 90. let 20. století objevily varovné zprávy o nežádoucích vlastnostech pyrazinů. Toxické diaziny vznikají zahříváním směsi sacharidů, aminokyselin a kreatininu. Ke tvorbě karcinogenních či mutagenních heterocyklických aminů dochází i při zahřívání masa (vedle pyrazinů vznikají zejména pyridiny, thiofeny a thiazoly). Jedná se o typické produkty Maillardovy reakce (17).

Synteticky připravené pyraziny vykazují rovněž celou škálu biologických účinků. Některé z nich byly zavedeny do pra-

xe jako důležitá léčiva. Zájem o tuto skupinu organických látek vzrostl po úspěšném zavedení sulfonamidového chemoterapeutika **sulfapyrazinu** (2-sulfanylamino-pyrazinu) a jeho strukturní varianty **sulfalenu**. Pyrazinové jádro zde není farmakoforem; 1,4-diazin v těchto molekulách je součástí postranního substituentu ovlivňujícího pouze farmakokinetické vlastnosti léčivé látky. U nás se v současnosti tyto sulfonamidy již nepoužívají (12). Pyrazinový kruh najdeme také ve struktuře perorálního antidiabetika **glipizidu**, **ANTIDIAB** tbl., **MINIDIAB** tbl. Jedná se o derivát sulfonylmočoviny druhé generace s výraznou hypoglykemickou aktivitou (12). Stimuluje sekreci inzulínu β -buňkami pankreatu, zlepšuje citlivost periferních tkání na inzulín.

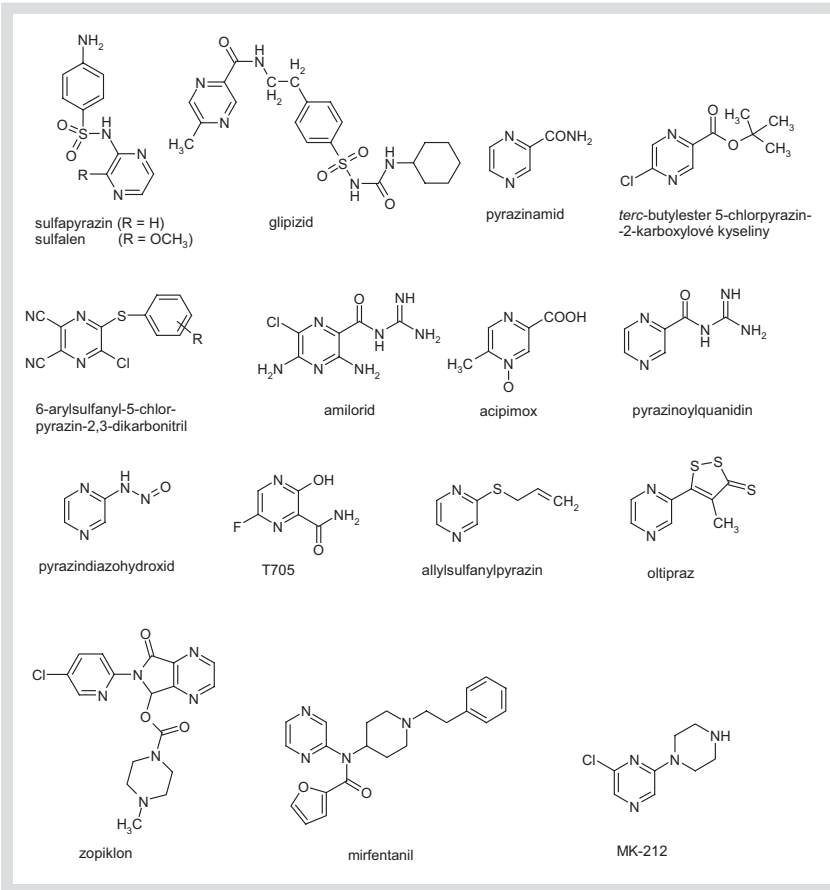
Diametrálně odlišná role připadá pyrazinovému kruhu v případě antituberkulotika 1. linie **pyrazinamidu** (amidu pyrazin-2-karboxylové kyseliny), tato jednoduchá molekula je prekurzorem pro vlastní, uvnitř tuberkulotické buňky účinnou, pyrazin-2-karboxylovou kyselinu. Mechanismus účinku spočívá v intracelulární inhibici nikotinamidasu. Modifikace struktury pyrazinamidu se stala od konce 50. let dvacátého století nosným programem řady laboratorů, které se snažily a stále snaží vyvinout antimykobakteriálně účinnější léčivo než je v praxi stále používaná předloňová látka. Velmi nadějným derivátem je např. **terc-butylester 5-chlorpyrazin-2-karboxylové kyseliny** (2). Podobným úkolem se dlouhodobě zabývá i naše pracoviště (4, 18). Řada přírodních derivátů pyrazinu má vý-

znamné protihoubové vlastnosti, rovněž ve skupině synteticky připravených derivátů se podařilo nalézt významné fungicidní látky, např. **arylsulfanyl-5-chlorpyrazin-2,3-dikarbonitril** (15).

Základem důležitého kalium šetřícího diuretika ze skupiny derivátů amidinu **amiloridu** je opět pyrazin. Amilorid, např. v přípravku **AMICLARAN** tbl., má podobné účinky jako spironolakton, ale není inhibitorem aldosteronu. Působí na distální tubulus, kde zvyšuje vylučování sodných a chloridových iontů, ale snižuje vylučování draselných iontů. Často se používá při léčbě hypertenze (12). Praktickým výstupem systematického studia hypolipidemických vlastností série derivátů pyrazinu, získaných homolytickou alkyací pyrazinového jádra, se stal **acipimox**, tj. 4-oxid 5-methylpyrazin-2-karboxylová kyselina. Látka byla zavedena do terapie hyperlipidemií praxe koncem osmdesátých let dvacátého století (12). Velmi jednoduchou strukturu má další vyvíjené hypolipidemikum **pyrazinoylquanidin**, strukturně se opět jedná o analog nikotinamidu (1).

Zatím úspěšně probíhá preklinické zkoušení nového antineoplastika, strukturně poměrně jednoduchého derivátu **pyrazindiazohydroxidu**, tj. **N-nitrosopyrazinaminu**. Reakcí s vodou vzniká z této reaktivní látky méně toxická sloučenina 2-hydroxypyrazin, který tvoří adukty s DNA. Zatímco dochází k inhibici syntézy DNA, není ovlivněna syntéza RNA či bílkovin (6). Podobný mechanismus účinku má i další vyvíjená látka s označením **T705**, tj. 6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamid. Jedná se o inhibitor viru chřipky A, B a C (8). Mechanismus účinku antineoplastika pyrazindiazoxyhydroxidu i antivirotika 6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamidu zřejmě spočívá v inhibici syntézy nukleových kyselin, obě modifikované nukleobáze můžeme považovat za antimetabolity (9). Ze sirných derivátů pyrazinu pozornost zasluhují dvě velmi jednoduché molekuly, jednak **allylsulfanylpyrazin**, látka vyvíjená opět jako potenciální antineoplastikum, jednak nově vyvíjené chemoprotektivum **oltipraz**, chemicky 5-[2-pyrazinyl]-4-methyl-1,2-dithiol-3-thion. Oltipraz byl původně navržen jako antischistosomiální prostředek, tj. anthelmintikum proti tropickému parazitu krevniče (*Schistosoma*, skupina motolic). Později bylo zjištěno, že látka

Obrázek 1. Struktury používaných či vyvíjených léčiv na bázi pyrazinu



má schopnost zvyšovat hladinu glutathion-S-transferasy a lze ji proto využít jako antiretrovirovou látku, popř. jako antineoplastikum (10, 16).

Na přelomu osmdesátých a devadesátých let se v praxi objevila strukturně nová hypnotika ze skupiny cyklopyrrolonů. První v praxi používanou látkou z této rodiny nebenzodiazepinových derivátů je **zopiklon**, např. ZOPICLON 7,5-SL tbl., součástí jehož polycyklického uspořádání je i pyrazinové jádro. Zopiklon je rychle působící ultrakrátkodobé hypnotikum, váže se allostericky na benzodiazepinové receptory. Velmi rychle se eliminuje, má také antikonvulzivní a myorelaxační aktivitu (12). I další deriváty pyrazinu mají účinek na CNS. **Mirfentanil** je opiátové analgetikum s nižším výskytem vedlejších účinků, chemicky se jedná o (1-fenethyl-piperidin-4-yl)-pyrazin-2-ylamid furan-2-karboxylové kyseliny (7). V mozku má cílové místo účinku i sloučenina **MK-212**, chemicky (6-chlor-2(1-piperazinyl)pyrazin. Látka je agonistou jednak serotoninových 5-HT_{1A/2A/2C} receptorů, podobně jako amfetaminové deriváty DOI či DOB, avšak má vyšší afinitu k 5-HT_{2C}

receptorům. Protože oproti zmíněným zneužívaným látkám nemá tento pyrazinový derivát halucinogenní účinky,

Literatura

1. A-Rahim YI, Beyer KHJr, Vesell ES. Studies on pyrazinoylguanidine. 3. Downregulation of lipolysis in isolated adipocytes. *Pharmacology* 1996; 53: 197–210.
2. Bergmann KE, Cynamon MH, Welch JT. Quantitative structure-activity relationships for the in vitro antimycobacterial activity of pyrazinoic acid esters. *J. Med. Chem.* 1996; 39: 3394–3400.
3. Bird CW. Heteroaromaticity. 5. A unified aromaticity index. *Tetrahedron* 1992; 48: 335–340.
4. Doležal M, Jampilek J, Osička Z, a kol. Substituted 5-arylpiprazine-2-carboxylic acid derivatives: synthesis and biological activity. *II Farmaco* 2003; 58: 1105–1111.
5. Duffield RM, Blum MS, Wheeler JW. Alkylpyrazine alarm pheromones in primitive ants with small colonial units. *Comp. Biochem. Physiol. B* 1976; 54: 439–440. In: *Chem. Abstr.* 1976; 85: 14043w.
6. Edelman MJ, Meyers FJ, Grennan T, a kol. Phase II trial of pyrazine diazohydroxide in androgen-independent prostate cancer. *Invest New Drugs*. 1998; 16: 179–182.
7. France CP, Winger G, Medzihradsky F, a kol. Mirfentanil – Pharmacological profile of a novel fentanyl derivative with opioid and nonopioid effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 258: 502–510.
8. Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, a kol. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705 Antimicrob. *Agents Chemother.* 2002; 46: 977–981.
9. Hocek M. Synthesis and biological activity of 2- and 6-C-substituted purine bases, nucleosides and acyclic nucleotide analogues. *Chem. Listy* 2002; 96: 978–982.
10. Kessler FK, Ritter JK. Induction of a rat liver benzo[a]pyrene-trans-7,8-dihydrodiol glucuronidating activity by oltipraz and beta-naphthoflavone. *Carcinogenesis* 1997; 18: 107–114.
11. Lee HS, Bastani B, Friedman L, a kol. Effect of the serotonin agonist, MK-212, on body temperature in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1992; 31: 460–470.
12. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. *Farmakologie a toxikologie*. 1. české vydání Praha: Grada Publishing 2002: 696 s.
13. Maga JA. Pyrazine update. *Food Rev. Inter.* 1992; 8: 479–558.
14. McCullough KJ. Pyrazines and Related Ring Structures. In: Ansell MF. *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*. 2nd Edition, Vol. IV, Elsevier, New York, 1995: 93–130.
15. Portnoy RCh. Arylthiodicyanopyrazines as plant disease control agents. *U.S. 4, 113, 724* 1978. In: *Chem. Abstr.* 1979; 90: P72233j.
16. Prochaska HJ, Chavan SJ, Baron P, Polsky BJ. Oltipraz, a novel inhibitor of human-immunodeficiency-virus type-1 (HIV-1) replication. *Cell. Biochem.* 1995; 22 Suppl.: 117–125.
17. Tsai SJ, Jenq SN, Lee H. Naturally occurring diallyl disulfide inhibits the formation of carcinogenic heterocyclic aromatic amines in boiled pork juice. *Mutagenesis* 1996; 11: 235–240.
18. Výzkumné záměry Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR: MSM 0021620822.
19. Woolfson A, Rothschild M. Speculating about pyrazines. *Proc. Roy. Soc. Lond. Ser. B - Biol. Sci.* 1990; 242: 113–119.

uvažuje se o jeho využití při odvykací kúře (11).

Význam pyrazinového kruhu pro biologický účinek v sérii 15 vybraných sloučenin (obrázek 1) lze primárně hodnotit podle velikosti jejich molekuly. U relativně malých sloučenin je přítomnost pyrazinu podmínkou účinku na základě podobnosti s tělu vlastní látkou, např. s nikotinamidem (tj. pyridinkarboxamidem) v případě antituberkulotika pyrazinamidu či pyrazinových hypolipidemik, popř. analogií s nukleovouází odvozenou od pyrimidinu (tj. 1,3-diazinu) v případě vyvíjených antineoplastik či antivirotik s pyrazinovým (1,4-diazinovým) uskupením. U rozsáhlejších molekul poskytuje připojení pyrazinového jádra sloučenině specificky bazické, resp. slabě aromatické vlastnosti. Deriváty pyrazinu mají využití v moderní farmakoterapii a v nejbližší budoucnosti bude paleta léčiv jistě obohacena o další sloučeniny.

doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Univerzita Karlova v Praze

Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

e-mail: martin.dolezal@faf.cuni.cz

