

BIOLOGICKY AKTIVNÍ PYRAZINY PŘÍRODNÍHO A SYNTETICKÉHO PŮVODU

MARTIN DOLEŽAL

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové 5
martin.dolezal@faf.cuni.cz

Došlo 2.11.05, přepracováno 21.3.06, přijato 11.5.06.

Klíčová slova: pyrazin, flavoranty, fragaranty, chemická léčiva, vývoj léčiv

Obsah

1. Úvod
2. Význam derivátů pyrazinu v přírodě
 - 2.1. Nežádoucí a toxické vlastnosti pyrazinů
3. Deriváty pyrazinu syntetického původu
4. Závěr

1. Úvod

Před více než čtyřiceti lety vyšel v Chemických listech souborný referát s názvem Chemie pyrazinu autorů Libora Nováčka, Karla Paláta a Milana Čeladníka¹. Za uplynulou dobu bylo v této oblasti organické chemie získáno velké množství závažných informací, které se přímo dotýkají našeho každodenního života, zejm. potravin, kosmetiky a v neposlední řadě i nových léčiv. 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 ($pK_1 = 0,57$; $pK_2 = -5,51$)². Pyrazinové jádro je planární útvar, který může být znázorněn jako rezonanční hybrid několika základních struktur (viz schéma 1). Pyrazin, podobně jako ostatní diaziny, nepodléhá snadno elektrofilním substitucím, např. Friedel-Craftsovým aromatickým substitucím. Přímý elektrofilní atak je ztížen induktivním efektem dusíkových atomů pyrazinu, a tedy existencí rezonančních struktur, které jsou

příčinou kladného náboje na atomech uhlíku heterocyklu. Výhodnější jsou z tohoto důvodu substituce nukleofilní³.

Pyraziny se v přírodních zdrojích vyskytují v relativně malých množstvích, často se jedná o těkavé a dosti nestálé molekuly, proto byl dlouhou dobu počet známých derivátů přírodního původu relativně malý. Možnosti identifikace takových sloučenin se zlepšily ve 2. polovině 20. století zavedením velmi citlivých analytických metod (HPLC a hmotnostní spektrometrie). Rovněž počet synteticky získaných sloučenin nebyl do 1. poloviny 20. století příliš vysoký, obrát v oblasti syntézy pyrazinových sloučenin nastal zejména na přelomu 70. a 80. let minulého století⁴.

2. Význam derivátů pyrazinu v přírodě

Od 70. let 20. století byla intenzivně studována role jednoduchých látek odvozených od pyrazinu v přírodě, především v rostlinách či hmyzu, kde těkavé pyraziny plní úlohu atraktantů, feromonů či signálních látek^{5,6}, např. alkylované pyraziny jsou součástí poplašných feromonů různých druhů mravenců⁷. Paralelně byly podobné látky objeveny i v potravinách, a následně zjišťovány i jejich senzorické vlastnosti (vonidla, chutidla). Alkylované, vinylované, alkoxylované pyraziny, popř. alkylsulfanylpyraziny představují významnou skupinu těkavých sloučenin běžně se vyskytujících v naší potravě, kde významným způsobem ovlivňují jejich organoleptické vlastnosti. Typickým příkladem jsou vařené, pečené či smažené produkty rostlinného či živočišného původu⁸. Mechanismus tvorby pyrazinového jádra v přírodních zdrojích spočívá v autokondenzaci α -aminokarbonylových sloučenin (viz schéma 2), příp. kondenzaci α,β -dikarbonylových a α,β -diaminosloučenin (viz schéma 3), vznikajících při fermentaci sacharidů a bílkovin^{9,10}.

Důležitou skupinu látek představují dihydropyraziny, které plní např. i v lidském těle velmi významné funkce (indukce apoptózy, aktivace mitogenem aktivované proteinkinasy, indukce mutagenese)¹¹. 1,4-Dihydropyrazinový kruh je esenciální součástí biochemicky důležitých molekul, jako jsou 1,5-dihydroflaviny a luciferiny¹². Aminopyraziny hrají významnou roli v bioluminiscenčních procesech, resp. v antioxidační terapii. Zajímavými sloučenina-

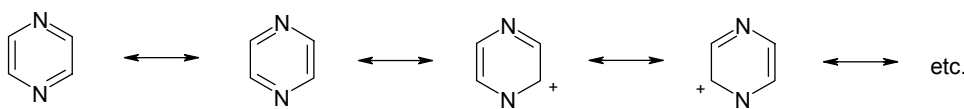


Schéma 1. Rezonanční hybridy pyrazinového kruhu

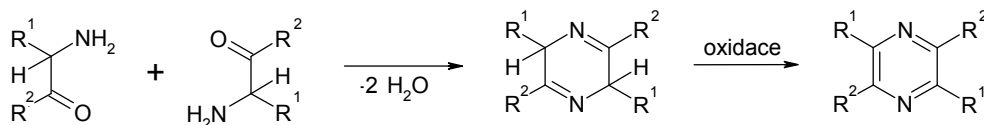


Schéma 2. Autokondenzace α -aminokarbonylových sloučenin na derivát dihydropyrazinu a následná oxidace za mírných podmínek na výsledný substituovaný pyrazin

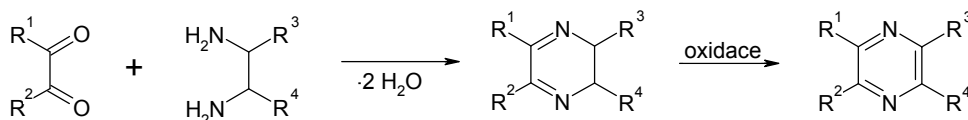
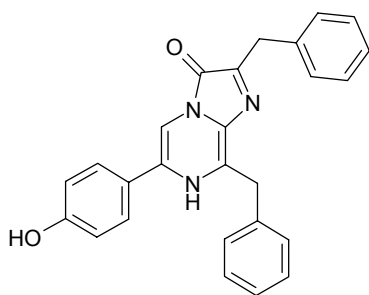


Schéma 3. Kondenzace α,β -dikarbonylových a α,β -diaminosloučenin

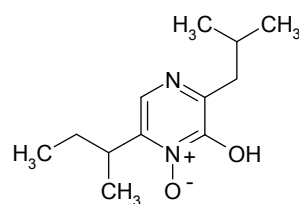
mi z tohoto hlediska jsou např. coelenterazin (imidazolopyrazinonový derivát) a jeho deriváty, které představují nové „vůdčí“ struktury v oblasti vývoje nových léčiv pro antioxidační terapii¹³.



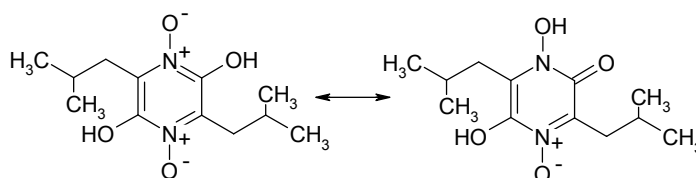
coelenterazin

Přiboudlina obsahuje 2,5-dimethyl-, 2,5-diethyl-, trimethyl-, tetramethyl- a triethylmethylpyrazin. *Galbanum*, tj. klejoprskyřice z ločidla galbanového, se skládá mj. z alkyl- a methoxyalkylpyrazinů. Na kvalitě, tzn. především na chuti a vůni, kakaového másla a kakaových bobů se výraznou měrou podílejí 2,3-dimethylpyrazin, 2-ethyl-3,5-dimethylpyrazin, trimethylpyrazin, 3-ethyl-2,5-dimethylpyrazin a tetramethylpyrazin. Zjišťování kvalitativního a kvantitativního zastoupení těchto sloučenin se používá při analytickém hodnocení kakaových bo-

bů. Velké množství alkyl- a vinylpyrazinů bylo identifikováno v kávových a sojových bobech, ve vařeném hovězím masu, smažených burských oříscích, sýrech, pivu a vínu¹⁴. Bondarovich¹⁵ izoloval a identifikoval velké množství pyrazinů a dihydropyrazinů, které vytvářejí kávové aroma. Zároveň bylo zjištěno, že se složení směsi těchto těkavých pyrazinových sloučenin rychle mění, a v závislosti na tom se mění, resp. ztrácí aroma zkoumaných potravin, tj. nejen pražené kávy, ale i dalších pečených či vařených potravin. Alkylované a alkoxylované pyraziny se nacházejí v červeném vínu (např. Cabernet Sauvignon), kde se např. obsah 3-isopropyl-2-methoxypyrazinu¹⁶ pohybuje v koncentraci okolo 9 ng l⁻¹. Tři extrémně „vonící“ pyraziny, tj. 3-isopropyl-2-methoxypyrazin, 2-sec-butyl-3-methoxypyrazin a 3-isobutyl-3-methoxypyrazin byly identifikovány v zeleném hrášku. Pyrazinové deriváty se významným způsobem projevují na chuti a vůni vařených a pečených brambor a chlebové kůrky¹⁷.



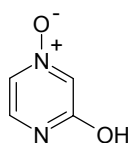
kyselina aspergillová



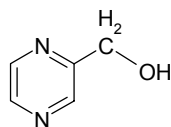
kyselina pulcherriminová a její tautomerní forma

Pyrazinové sloučeniny jsou vytvářeny rovněž celou řadou plísní, např. baktericidně účinné antibiotikum aspergillová kyselina (6-*sec*-butyl-2-hydroxy-3-isobutylpyrazin 1-oxid) byla izolována již v roce 1943 z *Aspergillus flavus*¹⁸, příp. antifungálně aktivní pigment pulcherriminová kyselina je produkována kvasinkou *Candida pulcherrima*¹⁹. Pro jejich vysokou toxicitu se terapeuticky nepoužívají.

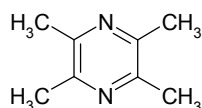
Velmi jednoduchou strukturu mají emimycin, tj. 3-hydroxypyrazin 1-oxid, antifungálně aktivní sloučenina izolovaná z kmene *Streptomyces* No. 2020-1 (cit.²⁰), fungicidní pyrazinmethanol²¹, a dále tetramethylpyrazin, získaný z kmene *Bacillus subtilis* a *B. natto*²².



emimycin



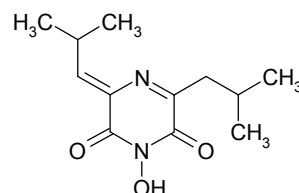
pyrazinmethanol



tetramethylpyrazin

V roce 1993 byl z čínské rostliny *Ligusticum wallichii*, později i z africké rostliny *Jatropha podagrica*, izolován tetramethylpyrazin a pojmenován jako ligustrazin. Jedná se o účinnou substanci drogy používané v tradiční čínské medicíně při léčbě srdečního a mozkového infarktu (vazodilatační, antiagregační účinek). Nedávno bylo zjištěno, že látka na molekulární úrovni zvyšuje hladinu cAMP díky inhibici fosfodiesterasy^{23,24}.

Z poslední doby je třeba jmenovat flutimid, metabolit izolovaný z plísně *Delitshia coferaspora*. Je to částečně oxidovaný pyrazinový derivát s výraznou protivirovou aktivitou (inhibitor endonukleasy). Jeho syntetické analogy charakteru pyrazin-2,6-dionů jsou intenzivně studovány jako potenciální léčiva²⁵.

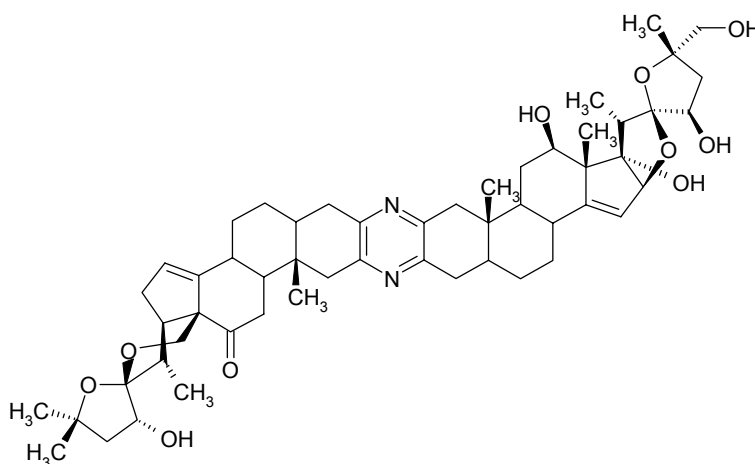


flutimid

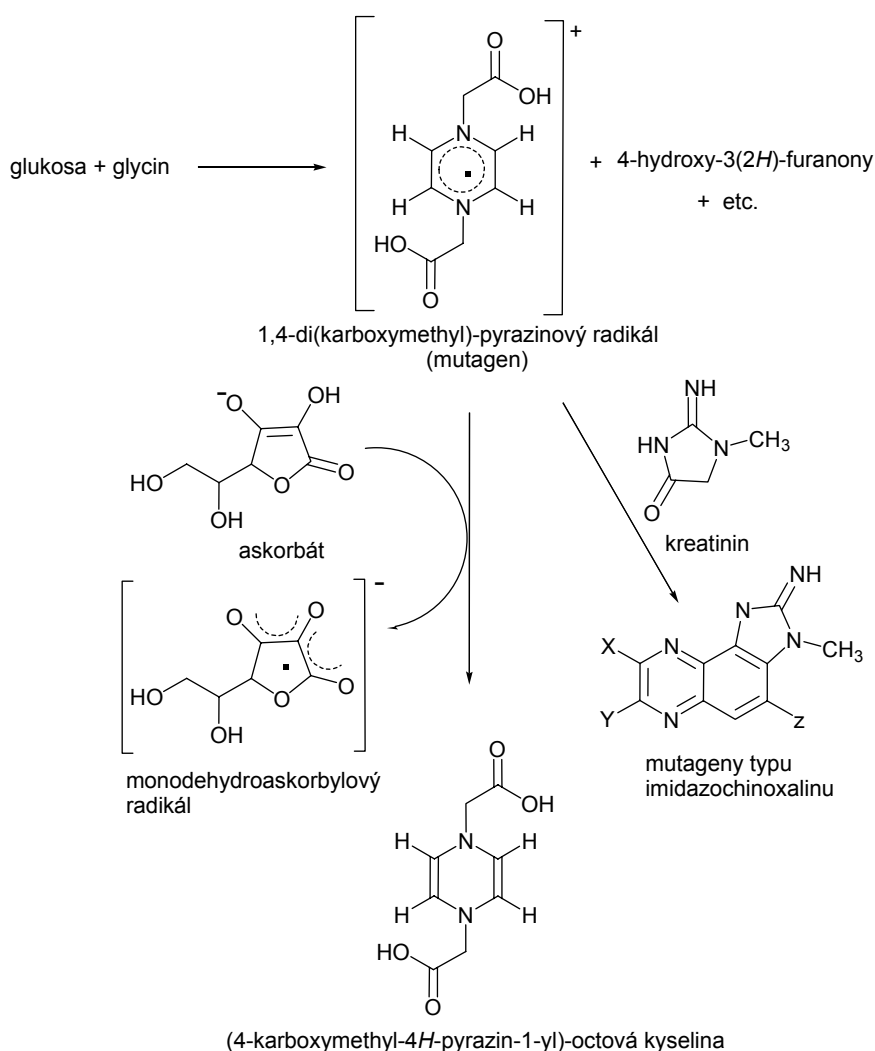
Rovněž mořští živočichové či rostliny produkují deriváty pyrazinu. Jako potenciální protinádorové látky jsou studovány pyraziny substituované steroidem, příkladem může být cefalostatin izolovaný z mořských červů *Cephalodiscus gilchristi*, případně jeho strukturní variace ritteraziny, které byly získány z *Ritterella tokioka*²⁶.

2.1. Nežádoucí a toxické vlastnosti pyrazinů

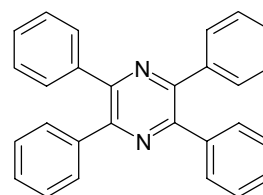
Vedle zpráv o příznivých účincích derivátů pyrazinu se koncem 20. století objevily první varovné informace o nežádoucích či toxických vlastnostech pyrazinů^{27,28}. Velmi toxické diaziny (resp. imidazochinoxaliny) vznikají zahříváním směsi sacharidů, aminokyselin a kreatinu^{29,30}. Ke tvorbě karcinogenních či mutagenních heterocyklických aminů (pyrazinů, pyridinů) dochází zejména při zahřívání masa. Jedná se o typické produkty Maillardovy reakce, neboli neenzymového hnědnutí, které nastává zahříváním nebo skladováním produktů, které obsahují cukry, aminokyseliny nebo jiné dusíkaté látky³¹. Hladinu



cefalostatin

Schéma 4. Vznik pyrazinových mutagenů z glycinu a D-glukosy; (upraveno dle cit.³²⁾)

vznikajících velmi reaktivních pyrazinových kationů či radikálů lze efektivně ovlivnit jednak kontrolou obsahu sacharidů ve zpracovávané potravě, jednak jejich inaktivací přidávkem antioxidantů, např. pomocí vitamínu C (viz schéma 4)³². Některé velmi jednoduché deriváty pyrazinu (např. 2-ethylpyrazin či 2,3-dimethylpyrazin) se mohou projevovat toxicky již v poměrně malých dávkách (nanomoly)³³.



tetraphenylpyrazin

3. Deriváty pyrazinu syntetického původu

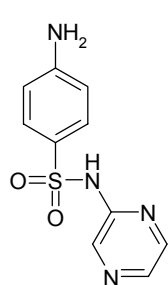
Jako určitou zajímavost lze uvést historicky první zaznamenanou syntézu pyrazinového derivátu tetraphenylpyrazinu (Laurent, 1855), označovaného v dobové chemické literatuře jako Amarone³⁴.

V tepelně upravených potravinách se zcela běžně vyskytuje na 70 alkylovaných, acetylovaných, alkoxylova-

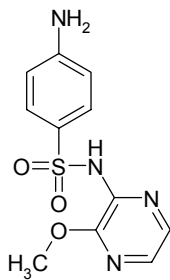
ných pyrazinů, popř. i alkylsulfanylpyrazinů. Jako identická „vonidla“ či „chutidla“ pro výrobu umělých potravinových tuků, instantní kávy nebo při výrobě cukrovinek jsou v potravinářství používány synteticky připravené deriváty pyrazinu. Tyto sloučeniny se stále častěji využívají rovněž ve voňavkářském či v tabákovém průmyslu^{35,36}. Celková roční produkce (a spotřeba) asi 41 identických fragrantů

a flavorantů ze skupiny derivátů pyrazinu činila v roce 1995 v Evropě asi 2700 kg, v USA to bylo v roce 1999 přibližně 2100 kg. Z tohoto množství připadá přibližně 64 % na 3 nejpoužívanější sloučeniny. V Evropě jsou nejoblíbenější 2,3,5-trimethylpyrazin (840 kg v roce 1995), 2-ethyl-3-methoxypyrazin (590 kg) a 2-ethyl-3,5-nebo 6-dimethylpyrazin, zatímco v USA se nejvíce používají 2-acetylpyrazin (920 kg), 2,3,5-trimethylpyrazin (350 kg) a 2,3,5,6-tetramethylpyrazin (140 kg). Předpokládaný příjem těchto aditiv průmyslově upravovaných potravin činí ve vyspělých státech světa okolo 120 µg na osobu a den³⁷.

Synteticky připravené pyraziny vykazují rovněž celou škálu farmakologických účinků. Řada z nich se používá jako důležitá léčiva. Prvními do klinické praxe zavedenými léčivy byla sulfonamidová chemoterapeutika sulfapyrazin (2-sulfanylaminopyrazin v roce 1941)³⁸ a jeho později zavedená strukturální varianta sulfalen³⁹. Pyrazinové jádro zde není farmakoforem; 1,4-diazin v těchto molekulách je součástí postranního substituentu ovlivňujícího pouze farmakokinetické vlastnosti léčivé látky.

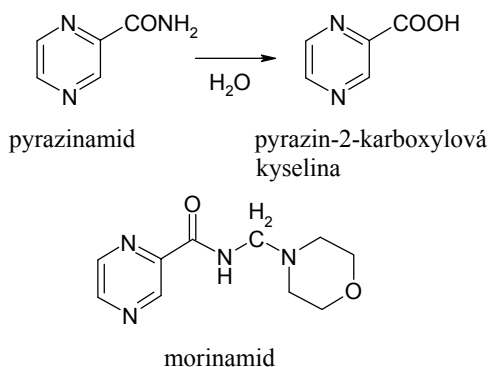


sulfapyrazin



sulfalen

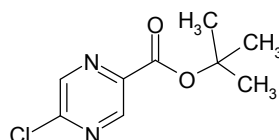
Diametrálně odlišná role připadá pyrazinovému kruhu v případě antituberkulotika pyrazinamidu (amidu pyrazin-2-karboxylové kyseliny)^{40,41}. Jedná se o prekurzor (proléčivo), neboť uvnitř tuberkulotické buňky hydrolýzou vzniká antimykobakteriálně velmi aktivní pyrazin-2-karboxylová kyselina. Ta byla původně syntetizovaná počátkem 30. let dvacátého století jako analeptikum⁴². Mecha-



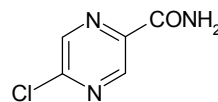
morinamid

nismus účinku pyrazinamidu spočívá v intracelulární inhibici nikotinamidasy, resp. pyrazinamidasy. V 60. letech připravený derivát morinamid (*N*-morfolinomethylamid pyrazin-2-karboxylové kyseliny) v praxi neuspěl, jelikož u se něho nepotvrdily předpoklady jednak o jeho nižší toxicitě, jednak o jeho biokonverzi na pyrazinamid³⁹.

Modifikace struktury antituberkulotika pyrazinamidu se stala od konce 50. let dvacátého století nosným programem řady laboratoří, které se snažily a stále snaží vyvinout antimykobakteriálně účinnější léčivo než je zmíněná, v praxi stále velmi ceněná látka. K perspektivním látkám patří jednoduché chlorované pyrazinové deriváty charakteru proléčiv (estery či amidy pyrazinkarboxylové kyseliny)⁴³.

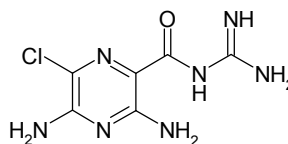


tert-butylester 5-chloropyrazin-2-karboxylové kyseliny

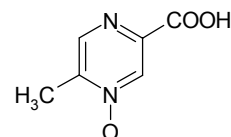


5-chloropyrazin-2-karboxamid

Důležité diuretikum (kalium šetřící) ze skupiny derivátů pyrazinu charakteru amidinu amilorid se často používá při léčbě hypertenze³⁹. Praktickým výstupem systematického studia hypolipidemických vlastností série derivátů pyrazinu, získaných homolytickou alkylací pyrazinového jádra, se stal acipimox, tj. 4-oxid 5-methylpyrazin-2-karboxylová kyselina. Látka byla zavedena do terapie hyperlipidemií praxe koncem 80. let 20. století⁴⁴.

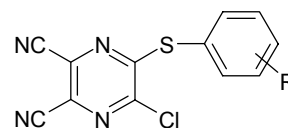


amilorid



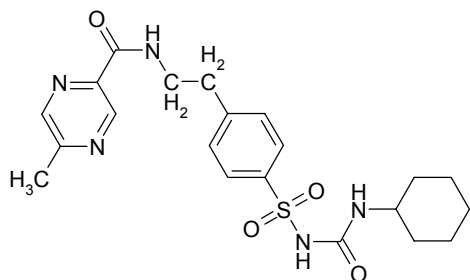
acipimox

U látek odvozených od pyrazinu bylo nejvíce fungicidních látek dosud nalezeno ve skupině pyrazin-2,3-dikarbonitrilů. Portnoy a spol.⁴⁵ připravil a proti plísni bramborové otestoval arylthioderiváty pyrazinu.

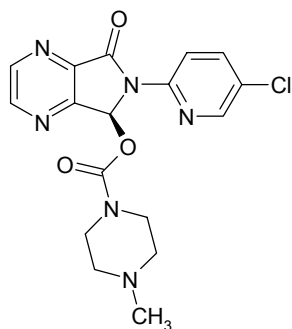


substituovaný 5-chlor-6-fenylsulfanylpyrazin-2,3-dikarbonitril

Pyrazinový kruh najdeme také ve struktuře perorálního antidiabetika glipizidu. Jedná se o derivát sulfonilmocoviny s výraznou hypoglykemickou aktivitou⁴⁶. Na přelomu 80. a 90. let se v praxi objevila strukturně nová hypnotika ze skupiny cyklopyrrolonů. První látkou z této rodiny nebenzodiazepinových derivátů (s farmakologickým profilem velmi podobným např. nitrazepamu) je zopiklon, součástí jehož polycyklického uspořádání je i pyrazinové jádro⁴⁷. Původně se léčivo používalo ve formě racemátu, nyní je zaváděno do praxe v podobě eutomeru jako eszopiklon⁴⁸.



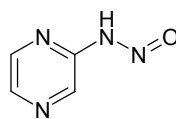
glipizid



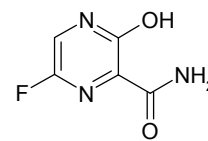
eszopiklon

Z 90. let pocházejí zprávy o úspěšném průběhu preklinického zkoušení nového antineoplastika, strukturně poměrně jednoduchého derivátu pyrazinu pyrazindiazohydroxidu, tj. *N*-nitrosopyrazinaminu. Reakcí s vodou vzniká z této reaktivní látky méně toxický 2-hydroxypyrazin, který tvoří s DNA adukty⁴⁹. Zatímco tímto efektem dochází k inhibici syntézy DNA, nedochází současně k ovlivnění syntézy RNA či bílkovin⁵⁰. Nedávno byly publikovány účinky T705, tj. 6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamidu, jako nového inhibitoru viru chřipky A, B a C (cit.⁵¹). Mechanismus účinku antineoplastika pyrazindiazohydroxidu i antivirotika 6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamidu zřejmě spočívá v inhibici syntézy nukleových kyselin, obě modifikované nukleobáze mohou být aktivní jako antimetabolity či interkalátory⁵². Ze širších derivátů pyrazinu pozornost zasluhují dvě jednoduché molekuly, jednak allylsulfanylpyrazin, látka vyvíjená opět

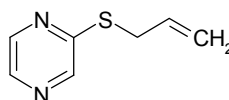
jako potenciální antineoplastikum, jednak ethylsulfanylpyrazin, který je využíván v potravinářství pro své výrazné chuťové vlastnosti³⁶.



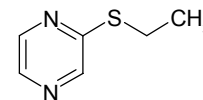
pyrazindiazohydroxid



6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamid

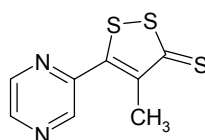


allylsulfanylpyrazin

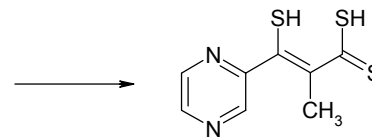


ethylsulfanylpyrazin

Z první poloviny 90. let minulého století pocházejí zprávy o vývoji nového chemoprotektiva. Oltipraz, chemicky 5-[2-pyrazinyl]-4-methyl-1,2-dithiol-3-thion, byl původně vyvíjen jako antischistosomiální látka, tj. anthelmintikum proti tropickému parazitu krevniče (*Schistosoma*, skupina motolic). Později bylo zjištěno, že látka má schopnost zvyšovat hladinu glutathion-S-transferasy a lze ji využít jako antiretrovirovou látku, popř. jako antineoplastikum^{53,54}. Oltipraz lze považovat za prekursor, neboť dochází k jeho biokonverzi na účinnou 3-merkapt-2-methyl-3-pyrazin-2-yl-dithioakrylovou kyselinu.



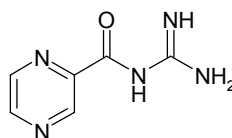
oltipraz



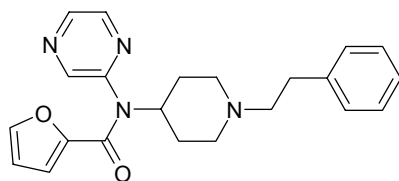
3-merkapt-2-methyl-3-pyrazin-2-yl-dithioakrylová kyselina

Velmi jednoduchou strukturu má pyrazinoylguanidin vyvíjený jako lipolytikum⁵⁵.

Mirfentanil je opiátové analgetikum s nižším výskytem vedlejších účinků, chemicky se jedná o (1-fenethylpiperidin-4-yl)-pyrazin-2-ylamid furan-2-karboxylové kyseliny^{56,57}. V mozku má cílové místo účinku (6-chlor-2(1-piperazinyl)pyrazin MK-212. Látka je agonistou jednak serotoninových 5-HT1A/2A/2C receptorů, podobně jako amfet-

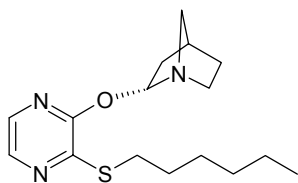


pyrazinoylguanidin



mirfentanil

aminové deriváty DOI či DOB, avšak má vyšší afinitu k 5-HT_{2C} receptorům. Protože oproti zmíněným zneužívaným látkám nemá tento pyrazinový derivát halucinogenní účinky, uvažuje se o jeho využití při odvykací kůře⁵⁸. Z posledního období přicházejí zprávy o vývoji (3*R*,4*R*)-3-(hexylsulfanylpyrazin-2-oxy)-1-azabicyclo[2.2.1]heptanu WAY-132983, tj. potenciálního agonisty muskarinových M₁ receptorů. Na základě dosavadních slibných výsledků preklinického hodnocení se předpokládá, že by tato látka mohla zlepšovat kognitivní funkce u pacientů s Alzheimerovou nemocí⁵⁹.



WAY-132983

4. Závěr

Desítky alkylovaných pyrazinů, dále alkylarylsubstituované pyraziny (5-methylchinoxalin), alicyklicky substituované pyraziny [(cyklohexylmethyl)pyrazin, 5,6,7,8-tetrahydrochinoxalin, 5-methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyklopentapyrazin], pyrazinové deriváty s kyslíkatou funkční skupinou v postranním řetězci (acetylpyrazin, methoxyderiváty pyrazinu), příp. obsahující v postranním řetězci thiolovou či sulfidovou funkční skupinu (2-pyrazinylethanthiol, pyrazinylmethyl methyl sulfid (3,5 nebo 6)-(methylthio)-2-methylpyrazin) jsou součástí živé přírody, a tedy i běžnou součástí lidské stravy. Tyto sloučeniny jsou využívány jako aditiva při průmyslovém zpracování potravin. Vedle toho nelze pominout jejich případné toxické vlastnosti.

Deriváty pyrazinu našly již své pevné místo v moderní farmakoterapii a v nejbližší budoucnosti bude paleta léčiv jistě obohacena o další pyrazinové sloučeniny jak syntetického, tak i přírodního původu. Význam pyrazinového kruhu pro biologický účinek lze v výše představených sloučenin primárně hodnotit podle velikosti zkoumané molekuly. U relativně malých sloučenin je přítomnost pyrazinu podmínkou účinku, a to na základě podobnosti s tělu vlastní látkou, např. s nikotinamidem (tj. pyridinkarboxamidem) např. u pyrazinamidu, popř. na základě po-

dobnosti s nukleovou bází odvozenou od pyrimidinu (tj. 1,3-diazinu) v případě nově vyvíjených antineoplastik či antivirotik s pyrazinovým (1,4-diazinovým) uskupením. U rozsáhlejších molekul přináší připojení pyrazinového jádra celé sloučenině specificky bazické, resp. slabě aromatické vlastnosti.

Práce je součástí výzkumného záměru MSM 0021620822 a IGA MZd ČR I A8238-3.

LITERATURA

1. Nováček L., Palát K., Čeladník M.: Chem. Listy 57, 298 (1963).
2. Pratt Y. T.: The Pyrazines and Piperazines. In: Elderfield R. C.: Heterocyclic Compounds. Vol. 6., str. 377. J. Wiley & Sons, New York 1957.
3. McCullough K. J.: Pyrazines and Related Ring Structures. In: Ansell M. F.: *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*. 2. vyd., Vol. IV, s. 93-130. Elsevier, New York 1995.
4. Brown D. J.: *The Pyrazines. Supplement 1*. J. Wiley & Sons, str. 576. New York 2002.
5. Woolfson A., Rothschild M.: Proc. Roy. Soc. Lond., Ser. B 242, 113 (1990).
6. Doležal M.: *Pyraziny přírodního a syntetického původu*. Sborník 39. konference Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii, Nymburk, 26. až 28. listopadu 2004, v Chem. Listy 98, 1006 (2004).
7. Duffield R. M., Blum M. S., Wheeler J. W.: Comp. Biochem. Physiol. 54B, 439 (1976); In Chem. Abstr. 85, 14043w (1976).
8. Fernandez X., Kerverdo S., Dunach E., Lizzani-Cuvelier L.: Actualite Chim. 4, 4 (2002).
9. Maillard L. C.: Compt. Rend. 154, 66 (1912); Ann. Chim. 9, 258 (1916).
10. Maga J. A.: Food Rev. Inter. 8, 479 (1992).
11. Takechi S., Yamaguchi T., Nomura H., Minematsu T., Nakayama T.: Mutat. Res. 560, 49 (2004).
12. Shimomura O., Johnson F. H.: Nature (London) 256, 236 (1975).
13. Dubuisson M. L. N., Rees J. F., Marchand-Brynaert J.: Mini-Rev. Med. Chem. 4, 421 (2004).
14. Dlabal K.: *Sírné deriváty pyrazinu*. (písemná práce k odborné kandidátské zkoušce), str. 37. Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Hradec Králové 1986.
15. Bondarovich H.: J. Agr. Food Chem. 15, 1093 (1967).
16. Allen M. S., Lacey M. J., Boyd S. J.: J. Agricult. Food Chem. 43, 769 (1995).
17. Barlin G. B.: *The Pyrazines*, str. 682. John Wiley & Sons, New York 1982.
18. White E. C., Hill J.H.: J. Bacteriol. 45, 433 (1943).
19. MacWilliam I. C.: J. Gen. Microbiol. 21, 410 (1959); In Chem. Abstr. 54, 6 874b (1960).
20. Terao M.: J. Antibiot. 16, 182 (1963); In Chem. Abstr. 60, 5495h (1964).
21. Taylor H. M., Holden H. E. (Lilly, Eli and Co.): Pyra-

- zine fungicides. Ger., Offen. 1,913,726 (1969); In Chem Abstr. 72, P20872a (1970).
22. Kosuge T., Kaniya H.: Nature 194, 1099 (1962).
 23. Alice Lai Shan Au, Yiu Wa Kwan, Ching Chi Kwok, Rong-Zhen, Zhang, Guo-Wei He: Eur. J. Pharm. 468, 199 (2003).
 24. Liu S. Y., Sylvester D. M.: Life Sci. 55, 1317 (1994).
 25. Singh S. B., Tomassini J. E.: J. Org. Chem. 66, 5504 (2001).
 26. Kasal A.: Chem. Listy 97, 921 (2003).
 27. Stich H. F., Stich W., Rosin M. P., Powrie W. D.: Food Cosmet. Toxicol. 18, 581 (1980).
 28. Yamada K., Shimizu A., Ohta A.: Biol. Pharm. Bull. 16, 203 (1993).
 29. Stratil P., Kubáň V.: Chem. Listy 99, 3 (2005).
 30. Sinha R., Kulldorff M., Chow W. H., Denobile J., Rothman N.: Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 10, 559 (2001).
 31. Čopíková J.: Chem. Listy 93, 3 (1999).
 32. Kiyomi Kikugawa: Foods Food Ingredients J. Jpn. 208, 174 (2003).
 33. Melkonian G., Eckelhoefer H., Wu M., Wang Y. H., Tong C., Riveles K., Talbot P.: Toxicol. Sci. 75, 393 (2003).
 34. Pratt J. Y.: *The Pyrazines and Piperazines*. v : Elderfield R. C.: *Heterocyclic Compounds* Vol. 6, str. 367. J. Wiley & Sons, New York 1957.
 35. Zviely M., Shqara E. A., Hodrien D.: Perfumer Flavorist 28, 30 (2003).
 36. *Flavors & Fragrances* 2003-4, str. 140. Aldrich Chemical Company, Milwaukee 2003.
 37. Mattia A., Renwick A. G., Sipes I. G.: *Pyrazine derivatives. V: Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series: 48*, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm> (20. 10. 2005).
 38. Sansville J. W., Spoerri P. E.: J. Am. Chem. Soc. 63, 3153 (1941).
 39. Melichar B. (ed.): *Chemická léčiva*, str. 705. Avicenum, Praha 1987.
 40. Kushner S., Dalalian H., Sanjurjo J. L., Bach F. L. Jr., Safir S. R., Smith V. K. Jr., Williams J. H.: J. Am. Chem. Soc. 74, 3617 (1952).
 41. Yamamoto T., Moriwaki Y., Takahashi S., Hada T., Higishano K.: Biochem. Pharmacol. 36, 2415 (1987).
 42. Dalmer O., Walter E. (E. Merck): Ger. 632,257 (1936); v Chem. Abstr. 30, 6894 (1936).
 43. Bergmann K. E., Cynamon M. H., Welch J. T.: J. Med. Chem. 39, 3394 (1996).
 44. Ambrogi V. B., Bloch K., Daturi S., Logemann W., Parenti M. A.: J Pharm Sci. 61, 1483 (1972).
 45. Portnoy R. Ch. (du Pont de Nemours E. I., and Co.): U.S. 4,113,724 (1978); V Chem. Abstr. 90, P72233j (1979).
 46. Ambrogi V. B., Logemann W. (Carlo Erba): DE 2012138 (1970); V Chem. Abstr. 73, P120674b (1970).
 47. Cotrel C., Jeanmart C., Messer M. N. (Rhône-Poulenc): DE 2300491 (1973); V Chem. Abstr. 79, P92284c (1973).
 48. Anonym: Drugs News Perspect 18, 282 (2005).
 49. Whitehead R. P., Unger J. M., Flaherty L. E., Kraut E. H., Mills G. M., Klein C. E., Chapman R. A., Doolittle G. C., Hammond N., Sondak V. K.: Invest. New Drug 20, 105 (2002).
 50. Edelman M. J., Meyers F. J., Grennan T., Lauder J., Doroshow J.: Invest New Drugs. 16, 179 (1998).
 51. Furuta Y., Takahashi K., Fukuda Y., Kuno M., Kamiyama T., Kozaki K., Nomura N., Egawa H., Minami S., Watanabe Y., Narita H., Shiraki K.: Antimicrob. Agents Chemother. 46, 977 (2002).
 52. Wang L., Schultz P. G.: Chem. Commun. 1, 1 (2002).
 53. Prochaska H. J., Chavan S. J., Baron P., Polsky B.: J. Cell. Biochem. Suppl. 22, 117 (1995).
 54. Kessler F. K., Ritter J. K.: Carcinogenesis 18, 107 (1997).
 55. A-Rahim Y. I., Beyer K. H. Jr., Vesell E. S.: Pharmacology 53, 197 (1996).
 56. Prochaska H. J., Yeh Y., Baron P., Polsky B.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90, 3953 (1993).
 57. France C. P., Winter G., Medzihradsky F., Seggel M. R., Rice K. C., Woods J. H.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 258, 502 (1991).
 58. Lee H. S., Bastani B., Friedman L., Ramirez L., Meltzer H. Y.: Biol. Psychiatry 31, 460 (1992).
 59. Bartolomeo A. C., Morris H., Buccafusco J. J., Kille N., Rosenzweig-Lipson S., Husbands M. G., Sabb A. L., Abou-Gharbia M., Moyer J. A., Boast C. A.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 292, 584 (2000).

M. Doležal (*Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Biologically Active Pyrazines of Natural and Synthetic Origin**

In plants or insects, pyrazines play the roles of attractants, feromones and signal substances. Similar substances were found in food and therefore their sensoric properties were investigated. Pyrazines are also synthesized by a number of fungi, such as antibiotic aspergillilic acid and fungicidal pigment pulcherrimin. Synthetic pyrazines are used as additives in food manufacture and in tobacco industry. Some of them are important pharmaceuticals such as sulfonamides sulfapyrazine and sulfalene, antituberculous pyrazinamide, potassium-sparing diuretic amiloride, hypolipidemic acipimox, peroral antidiabetic glipizide, benzodiazepine hypnotic eszopiclone, potential antineoplastic pyrazine diazohydroxide and antiviral 6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide.