

О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов,
М. И. Вахрин

СИНТЕЗ, АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ И ИНСЕКТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 2-(3-МЕТИЛ-6-МЕТОКСИ-7-ЭТОКСИ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИЛ-1)-ЭТАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

Реакцией циклоконденсации О-этилированного эвгенола с амидами циануксусной кислоты синтезированы амиды 2-(3-метил-6-метокси-7-этоксидигидроизохинолил-1)этановой кислоты. Исследования показали, что гидрохлориды полученных соединений проявляют антигельминтное действие, наиболее активным оказался незамещенный амид, который проявляет активность, равную активности левамизола, и значительно превосходит по активности пирантел. Инсектицидная активность полученных соединений не превосходит имидаклоприд.

Ключевые слова: амиды 2-(3-метил-6-метокси-7-этоксидигидроизохинолил-1)этановой кислоты; антигельминтная, инсектицидная активность.

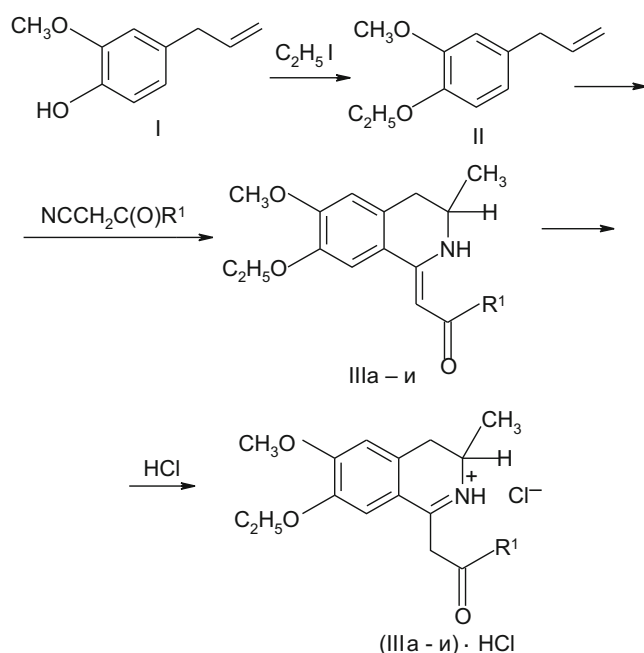
Борьба с гельминтозами является актуальной проблемой современной медицины. В настоящее время в арсенале медицины имеется немало антигельминтных средств [1, 2]. Однако многие из них вызывают побочные эффекты со стороны нервной системы, органов чувств, желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции и др. и имеют множество противопоказаний к использованию, например, гиперчувствительность, беременность, миастения.

Цель данной работы — синтез амидов 2-(3-метил-6-метокси-7-этоксидигидроизохинолил-1)этановой кислоты и выявление их антигельминтной и инсектицидной активности. Выбор в качестве объектов исследования производных изохинолина не случаен,

т.к. изохинолиновый цикл лежит в основе празиквантеля, являющегося одним из наиболее эффективных антигельминтных препаратов.

Экспериментальная химическая часть

Синтез производных изохинолина IIIa — и осуществлён реакцией циклоконденсации О-алкилированного эвгенола с соответствующими нитрилами [3]. Исследования показали, что фенольный гидроксил в молекуле эвгенола может быть практически количественно проалкилирован в условиях межфазного катализа в системе 18-краун-6/КОН. При алкилировании эвгенола I йодэтаном образуется соответствующий эфир II, который без очистки используется для следующей стадии циклоконденсации по Риттеру. Применение в качестве нитрильной составляющей амидов циануксусной кислоты приводит к образованию соответствующих соединений IIIa — и. Для фармакологических исследований использованы гидрохлориды, полученные пропусканием через раствор соответствующего основания сухого HCl. Полученные гидрохлориды (IIIa — и)·HCl представляют собой желтые кристалли-



R¹ = NH₂ (а), NHMe (б), NHEt (в), (-)-L-NHCH(Me)Ph (г), циклогексиламино (д), 1-пирролидино (е), 1-пиперидино (ж), 1-морфолино (з), NHR¹-i (и).

Таблица 1

Свойства синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Выход, %
IIIa · HCl	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ · HCl	196 – 198	78
IIIб · HCl	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ · HCl	206 – 208	67
IIIв · HCl	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ · HCl	210 – 212	65
IIIг · HCl	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₃ · HCl	202 – 204	73
IIIд · HCl	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃ · HCl	204 – 206	74
IIIе · HCl	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ · HCl	190 – 192	75
IIIж · HCl	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ · HCl	194 – 196	82
IIIз · HCl	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₄ · HCl	210 – 212	77
IIIи · HCl	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ · HCl	214 – 216	68

Спектры ПМР гидрохлоридов синтезированных соединений, δ , м.д.

Соединение	3-CH ₃ , д (3H)	3-Н, к	CH ₃ CH ₂ O, т (3H), к (2H), CH ₃ O, с (3H)	4-CH ₂ , дд	1-CH ₂ , с	Ar, 5-Н, 8-Н	Протоны R ¹	NH ⁺ , с
Ша · HCl	1,37	2,92	1,28, 4,03, 3,80	3,03	4,23	7,03, 7,40	8,12 (ушир.с, 2H, NH ₂)	13,04
Шб · HCl	1,35	2,93	1,23, 4,18, 3,78	3,10	4,12	7,02, 7,41	8,89 (ушир.с, NH), 2,81 (с, 3H, CH ₃)	13,06
Шв · HCl	1,38	2,97	1,14, 4,13, 3,93	3,13	4,09	7,04, 7,42	8,92 (с, NH), 1,03 (т, 3H, NCH ₂ CH ₃), 2,91 (к, 2H, NCH ₂ CH ₃)	13,12
Шг · HCl	1,23	3,03	1,13, 4,10, 3,90	3,12	4,04	7,03, 7,43	8,83 (с, NH), 2,91 (кв, 1H, NCH), 2,03 (с, 10H, 5CH ₂)	13,18
Шд · HCl	1,24	3,17	1,08, 4,11, 3,74	3,11	4,16	7,02, 7,38	9,31 (с, NH), 4,71 (к, 1H, CH(CH ₃)), 0,92 (д, 3H, CH(CH ₃)C ₆ H ₅), 7,10 – 7,32 (м, 5H, Ar)	13,17
Ше · HCl	1,30	3,19	1,23, 4,08, 3,90	3,04	4,40	7,04, 7,37	1,23 – 1,48 (м, 4H, 2CH ₂ -C), 3,33 – 3,85 (м, 4H, 2CH ₂ -N)	13,58
Шж · HCl	1,18	3,17	1,07, 4,08, 3,90	3,06	4,38	7,03, 7,18	1,21 – 1,52 (м, 6H, 3CH ₂ -C), 3,32 – 3,83 (м, 4H, 2CH ₂ -N)	13,52
Шз · HCl	1,14	3,18	1,04, 4,10, 3,88	3,12	4,28	7,04, 7,22	3,32 – 3,83 (м, 8H, 4CH ₂)	13,58
Ши · HCl	1,22	3,19	1,13, 4,09, 3,87	3,11	4,31	6,92, 7,28	8,62 (ушир.с, NH), 2,83 (септет, 1H, NHCH(CH ₃) ₂), 1,52 (д, 6H, NHCH(CH ₃) ₂)	13,77

ческие вещества, растворимые в воде. Характеристики впервые полученных веществ представлены в табл. 1.

Структура полученных соединений доказана данными спектров ПМР. В спектрах оснований соединений Ша – и наблюдаются синглет группы HC= в положении 1 изохинолинового цикла (5,24 – 5,42 м.д.) и синглет группы NH цикла (7,86 – 8,12 м.д.), что соответствует N-хелатной форме енаминоамида.

Спектр гидрохлорида (табл. 2), образующегося при обработке соответствующего основания хлористым водородом, отличается от спектра основания: исчезает синглет винильного протона и появляются синглет 2 протонов в области 4,04 – 4,40 м.д. (группа CH₂ в положении 1) и синглет протона группы NH⁺ цикла в области 13,04 – 13,77 м.д., что соответствует иминоформе гидрохлоридов (Ша – и) · HCl. Кроме того, спектры содержат набор сигналов, характерный для системы CH_AN_B в области 3,03 – 3,13 м.д. (группа 4-CH₂) и сигналы протонов заместителей при амидном фрагменте. В спектрах вторичных амидов Шб – д и Ши наблюдаются сигналы протона NH амидной группы в области 8,62 – 9,31 м.д., синглеты протонов первичной NH₂ группы амида Ша проявляются в виде уширенного синглета в области 8,12 м.д. Все спектры также содержат дублет группы CH₃ в положении 3 в области 1,14 – 1,38 м.д., квадруплет протона в положении 3 в области 2,92 – 3,19 м.д., а также сигналы протонов метокси- и этокси-групп в положениях 6 и 7 изохинолинового цикла.

ИК-спектры оснований третичных амидов Ше – з содержат полосы поглощения карбонила третичной амидной группы (1660 – 1670 см⁻¹). В спектрах амидов Шб – д и Ши имеется полоса поглощения карбонила вторичной амидной группы (1680 – 1685 см⁻¹) и амидной NH группы (3280 – 3300 см⁻¹), в спектре ос-

нования амида Ша наблюдается полоса поглощения свободной NH₂ группы в области 3350 – 3400 см⁻¹ [4].

ИК-спектры оснований содержат уширенные полосы поглощения хелатированной группы NH цикла (3100 – 3150 см⁻¹). Это свидетельствует о том, что основание молекулы имеет Z-конфигурацию, стабилизированную внутримолекулярной водородной связью.

ИК-спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле, спектры ПМР записаны на приборе Bruker AMX 300 (300 МГц) в растворе CDCl₃ (амид Ши) и DMSO-d₆ (все остальные), внутренний стандарт — ГМДС (0,05 м.д. относительно ТМС). Вещества перекристаллизованы из ацетонитрила. Данные элементного анализа (С, Н, N и Cl) соответствуют вычисленным. Контроль за чистотой полученных продуктов осуществлен с помощью ТСХ в системе хлороформ – ацетон, 9:1, проявление парами йода. Основания для снятия спектров ПМР и ИК получены обработкой соответствующего гидрохлорида 25 % раствором аммиака.

Хлориды 3-метил-6-метокси-7-этокси-1-[(2-оксо-2-R¹)этил]-3,4-дигидроизохинолиния (Ша – и) · HCl. Смесь 21,6 мл (0,12 моль) эвгенола (I), 12,1 мл (0,15 моль) йодэтана и 0,5 г (0,019 моль) 18-краун-6 в присутствии 20 г (0,36 моль) КОН в 150 мл бензола интенсивно перемешивают при температуре 40 – 50 °С в течение 2 ч, а затем охлаждают до 20 °С. Охлажденный раствор отфильтровывают, промывая щелочь бензолом 2 раза по 50 мл. Фильтрат отгоняют до объема примерно 70 мл.

К полученному бензольному раствору соединения II добавляют 0,1 моль соответствующего амида циануксусной кислоты, 15 мл ледяной уксусной кислоты, а затем по каплям 30 мл концентрированной серной кислоты. Смесь интенсивно перемешивают при темпера-

Антигельминтная и инсектицидная активность синтезированных соединений

Соединение	Антигельминтная активность	Инсектицидная активность	ЛД ₅₀ , мг/кг
	продолжительность жизни червей, мин	продолжительность жизни личинок, мин ($p < 0,05$)	
Ша · HCl	19,0 ± 0,37 ($p < 0,001$)	> 120	1290 (606 – 6820)
Шб · HCl	> 120	> 120	–
Шв · HCl	> 120	> 120	–
Шг · HCl	> 120	58,4 ± 2,03	–
Шд · HCl	> 120	51,7 ± 5,61	–
Ше · HCl	> 120	42,5 ± 3,85	–
Шж · HCl	85,0 ± 7,82 ($p < 0,001$)	43,3 ± 3,46	–
Шз · HCl	> 120	93,1 ± 1,48	–
Ши · HCl	> 120	> 120	–
Пирантел	215,0 ± 0,37	-	4470 (2983 – 5815)
Левамизол	20,2 ± 2,08	-	282 (159 – 419)
Имидаклоприд	–	38,1 ± 2,36	112 (64,8 – 163,9)

туре 50 – 60 °С в течение 30 мин, после чего выливают в 30 мл ледяной воды и отделяют бензолный слой. Водную фазу нейтрализуют раствором аммиака. Кристаллический осадок основания, выпадающий при охлаждении до 5 – 7 °С, отфильтровывают, сушат, растворяют в 250 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получают гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

Экспериментальная фармакологическая часть

Антигельминтную активность изучали на земляных червях по методике М. П. Николаева [5]. В 0,5 % водный раствор исследуемых соединений помещали земляных червей и фиксировали время наступления смерти. В качестве эталона сравнения использовали пирантел и левамизол, которые различаются по механизму действия: пирантел блокирует передачу импульсов в нервно-мышечные волокна, левамизол нарушает метаболизм [2, 6].

Инсектицидная активность изучалась на личинках комаров *Chironomidae* [7]. В 0,1 % раствор исследуемого соединения помещали личинки комаров (мотыль) и фиксировали время наступления смерти. В качестве эталона сравнения использовали имидаклоприд (танрек). Последний является препаратом, наиболее широко применяемым в быту для дезинсекции и в качестве инсектицида в сельском хозяйстве [8].

При исследовании обоих видов активности в случае отсутствия эффекта в течение 120 мин вещество рассматривалось в качестве малоперспективного для дальнейшего наблюдения.

В опытах использованы таблетки пирантел (Польфа, Польша), декарис (левамизол) фирмы Гедеон Рихтер (Венгрия) и имидаклоприд (танрек) производства ЗАО “Август” (Москва).

Данные исследований (табл. 3) показали, что в случае 7 соединений из 9 продолжительность жизни червей составила более 120 мин (амиды Шб – е · HCl,

Шз – и · HCl). Наиболее активным оказалось соединение Ша · HCl, которое содержит в своей структуре незамещенную амидную группу NH₂. Острую токсичность для этого соединения определяли при пероральном введении нелинейным белым мышам массой 20 – 25 г. Приведенные данные препаратов сравнения получены нами экспериментально. Результаты обрабатывали по Прозоровскому с вычислением средней смертельной дозы (ЛД₅₀) [9]. Как видно из данных табл. 3, соединение Ша · HCl оказалось малотоксичным, ЛД₅₀ = 1290 мг/кг.

Результаты опытов статистически обработаны с использованием коэффициента Стьюдента, достоверным считали отличие при $p < 0,05$ [10]. Количество опытов составило 6 при определении антигельминтной активности и 10 при исследовании инсектицидной.

Таким образом, хлорид 3-метил-6-метокси-7-этоксид-1-(2-ацетамидо)-3,4-дигидроизохинолиния Ша · HCl проявляет активность, равную активности левамизола и значительно превосходит по активности пирантел ($p < 0,001$). При этом данное соединение менее токсично, чем левамизол (в 4,5 раза), но несколько уступает токсичности пирантела.

Что касается инсектицидной активности, то следует сказать, что все исследуемые соединения вызывают гибель личинок комаров, не превышая при этом активность имидаклоприда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Е. Гиганшина, В. К. Лепяхина, В. И. Петрова, Р. У. Хабриев (ред.), *Большой справочник лекарственных средств*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2011).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2010), сс. 929 – 936.
3. А. Г. Михайловский, О. В. Сурикова, Е. С. Лиманский, М. И. Вахрин, *Химия природ. соедин.*, **2**, 254 – 256 (2012).
4. Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольгер, *Определение строения органических соединений*, Мир, БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва (2006), с. 301.
5. М. П. Николаев, *Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии*, МЕДГИЗ, Москва (1941).

6. И. А. Архипов, *Антигельминтики: фармакология и применение*, Медицина, Москва (2009).
7. Ю. А. Голдобина, *Вестник ПГФА*, № 12, 65 – 66 (2014).
8. О. Ю. Ерёмкина, Ю. В. Лопатина, *Дезинфекц. дело*, № 2, 46 – 50 (2004).
9. В. В. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, **41**(4), 497 – 502 (1978).
10. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, МЕДГИЗ, Ленинград (1963).

Поступила 15.03.13

SYNTHESIS, ANTHELMINTIC AND INSECTICIDAL ACTIVITIES OF 2-(7-ETHOXY-6-METHOXY-3-METHYL-3,4-DIHYDROISOQUINOLYL-1)-ETHANOIC ACID AMIDES

O. V. Surikova, A. G. Mikhailovskii, B. Ya. Syropyatov, and M. I. Vakhrin

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614000 Russia

A series of 7-ethoxy-6-methoxy-3-methyl-[(2-oxo-2-R1)-ethyl]-3,4-dihydroisoquinolinium chlorides have been synthesized via reaction of cyclocondensation between O-ethylated eugenol and cyanoacetic acid amides. Experiments showed that hydrochlorides of the obtained compounds exhibited an anthelmintic effect. The most active compound was the unsubstituted amide, the activity of which was equal to that of levamisole and significantly exceeded the activity of pyranthel. At the same time, the insecticidal activity of these compounds did not exceed that of imidaclopride.

Keywords: 7-ethoxy-6-methoxy-3-methyl-[(2-oxo-2-R1)-ethyl]-3,4-dihydroisoquinolinium chlorides, anthelmintic activity, insecticidal activity



ПРЕСС-РЕЛИЗ

Препарат Хумира® одобрен к применению для лечения болезни Крона у детей от 6 лет в России

Москва, 23 октября 2014 года. AbbVie Россия сообщает о регистрации нового показания препарата Хумира® (адалimumаб) – лечение болезни Крона у детей от 6 лет. Ранее препарат Хумира® в России был доступен для лечения только взрослых пациентов с болезнью Крона.

Болезнь Крона (БК) – тяжелое, потенциально инвалидизирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) иммунной природы, которое при возникновении (манифестации) в детском возрасте имеет негативное влияние на рост и развитие детей, их качество жизни, социальное благополучие, образование, а в последующем и на возможности трудоустройства, профессиональной деятельности. В последние годы наблюдается неуклонная тенденция к росту заболеваемости БК во всем мире. Около 30% всех случаев БК проявляются в возрасте до 20 лет. В четырех процентах всех случаев первое проявление БК наблюдается у детей в возрасте до 5 лет, в 20% – в возрасте до 10 лет с пиком заболеваемости в подростковом возрасте. В России ежегодно регистрируется 20 случаев БК на 100 тыс. населения, из них дети составляют примерно 10%. У детей в целом наблюдается более тяжелое течение заболевания с более распространенным поражением ЖКТ.

Назначение препарата Хумира® по показанию «болезнь Крона у детей от 6 лет» возможно с даты утверждения данного показания Министерством здравоохранения Российской Федерации в августе 2014 года.

За дополнительной информацией, пожалуйста, обращайтесь:

Анна Самохвалова

Директор по связям с общественностью AbbVie в России и СНГ

anna.samokhvalova@abbvie.com

8 (965) 115 88 61