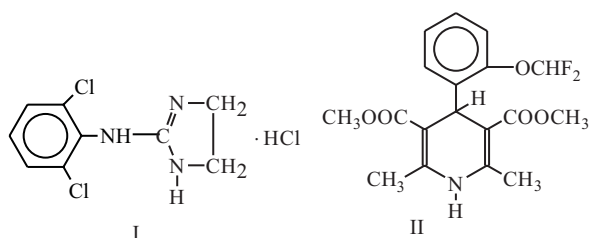


Л. М. Ягупольский¹, Ю. А. Фиалков¹, Е. В. Тарасова²**АНАЛОГИ КЛОФЕЛИНА, СОДЕРЖАЩИЕ ДИФТОРМЕТОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ**¹ Институт органической химии НАН Украины, Киев;² Национальный медицинский университет, Киев

Осуществлен синтез аналогов клофелина, содержащих дифторметоксильную группу, — гидрохлоридов 2-(2-хлор- или 2-бром-6-дифторметоксифениламино)имидазолина. Введение дифторметоксильных групп уменьшает токсичность, вызывает увеличение длительности гипотензивного эффекта и в меньшей степени угнетает работу сердца.

Клофелин (клонидин) — гидрохлорид 2-(2,6-дихлорфениламино)имидазолина (I) — широко применяется в медицинской практике как эффективное гипотензивное средство [1, 2].



В патенте [2] наряду с 2,6-дихлорфенильным производным — клофелином (I) — описано также 2,6-дибромзамещенное соединение и приведены сравнительные данные об их гипотензивной активности и токсичности. Величины последней для обоих соединений близки. Различия в уровне гипотензивной активности значительно большие — дихлорпроизводное (I) в 2,5 раза эффективнее снижает кровяное давление, чем его 2,6-дибромзамещающий аналог.

Особенностью I является то, что непосредственно после введения он оказывает сосудосуживающее действие, и только вслед за ним — гипотензивный эффект. Как существенный недостаток I отмечается также наличие у него сильного седативного действия [1].

В последние десятилетия наблюдается интенсивный рост количества лекарственных средств, в молекулах которых находятся атомы фтора или фторсодержащие заместители [3–5]. К настоящему времени в области синтеза и изучения свойств биологически активных соединений накоплены многочисленные данные о положительных эффектах, которые дает введение фторированных заместителей. Показано, что это благоприятствует проявлению фармакологической активности, повышает устойчивость веществ, приводит к снижению токсичности [3].

Одним из таких заместителей является дифторметоксильная группа CHF_2O , которая легко образуется в результате дифторметилирования ароматических и гетероциклических гидроксипроизводных действием хладона-22 (CHClF_2) в присутствии избытка едкой щелочи в среде водного изопропилового спирта или водно-диоксановой среде. По электронной природе эта группировка близка к атомам хлора или брома, а по липофильности их превосходит [6].

Первым лекарственным средством, содержащим эту группировку, которое применяется в лечебной практике

[1] и производится в промышленных масштабах, является гипотензивный препарат форидон — 2,6-диметил-3,5-диметоксикарбонил-4-(2-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридин (II), созданный совместно ИОХ НАН Украины и Институтом органического синтеза АН Латвии [7, 8]. Хотя II заявлен в СССР еще в 1978 г. и запатентован в Германии, США и других странах в 1979 году [7], в книге [4] ошибочно указывается, что первым лекарственным средством, в молекуле которого содержится дифторметоксильная группа, является препарат пантопразол. Заявка на его патентование была подана лишь в 1983 г., а патент выдан в 1984 г. [9].

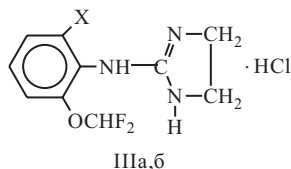
В качестве блокатора кальциевых каналов II обладает почти такой же гипотензивной активностью, как нифедипин (фенигидин), в молекуле которого взамен дифторметоксильной группы в том же положении бензольного кольца находится нитрогруппа. II, однако, имеет ряд существенных преимуществ — он значительно менее токсичен (LD_{50} для II — 395 мг/кг, нифедипина — 185 мг/кг массы животного), не вызывает такой сильной тахикардии и более устойчив, особенно в растворах, чем препараты, содержащие в одной молекуле легко восстанавливаемую нитрогруппу и легко окисляющееся 1,4-дигидропиридиновое кольцо [8]. Последнее обстоятельство позволяет использовать II для создания новых лекарственных форм — инъекционных растворов [10], трансдермальных терапевтических систем [11].

Улучшение фармакологических свойств лекарственных препаратов, которое достигается введением в их молекулы дифторметоксильной группы, побудило нас выяснить, как влияет на гипотензивную активность замена одного из атомов галогенов в I и его 2,6-дибромзамещенном аналоге на группу CHF_2O .

С этой целью был осуществлен синтез гидрохлоридов 2-[2-хлор(2-бром)-6-дифторметоксифениламино]-имидазолинов (IIIa, б).

Указанные соединения получались, исходя из 2-нитро-3-хлор- [12] и 2-нитро-3-бромфенолов [13]. Дифторметилированием их с помощью хладона-22 в щелочной среде, содержащей водный изопропиловый спирт и диоксан, с дальнейшим восстановлением 2-хлор(2-бром)-6-дифторметоксинитробензолов (IVa, б) железным порошком в воде в присутствии хлористого аммония получены 2-хлор(2-бром)-6-дифторметоксанилины (Va, б). Из-за значительных пространственных трудностей, создаваемых объемистой дифторметоксильной группой, и малой основности анилинов превратить их в соответствующие производные N-фе-

нитлиомочевины непосредственным действием роданидов калия или аммония не удалось. N-[2-Хлор(2-бром)-6-дифторметоксифенил]тиомочевины (VIa, б) получены щелочным гидролизом их N¹-бензоильных производных, образующихся в результате взаимодействия анилинов (Va, б) с более активным реагентом — бензоилизотиоцианатом.



X = Cl (IIIa); Br (IIIб)

Галогендифторметоксипроизводные N-фенилтиомочевин (VIa, б) кипячением с йодистым метилом в метаноле превращены в изотиуруриновые соли, из которых конденсацией с безводным этилендиамином синтезированы 2-[2-хлор(2-бром)-6-дифторметоксифениламино]имидазолины (VIIa, б). Их гидрохлориды (IIIa, б) получены пропусканием сухого хлористого водорода в бензоильные растворы оснований.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ПМР регистрировались на приборе Varian VXR-300 на частоте 299,95 МГц, внутренний стандарт — ТМС, растворитель для соединений IV – VIIa, б — CDCl₃, для соединений IIIa, б — DMSO-d₆.

Характеристики синтезированных веществ и их выходы приведены в табл. 1. Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

2-Хлор-6-дифторметоксинитробензол (IVa). В раствор 34,7 г (0,2 моль) 2-нитро-3-хлорфенола [12] в 60 мл изопропанола и 40 мл диоксана при температуре 35 – 40 °С и интенсивном размешивании подают через

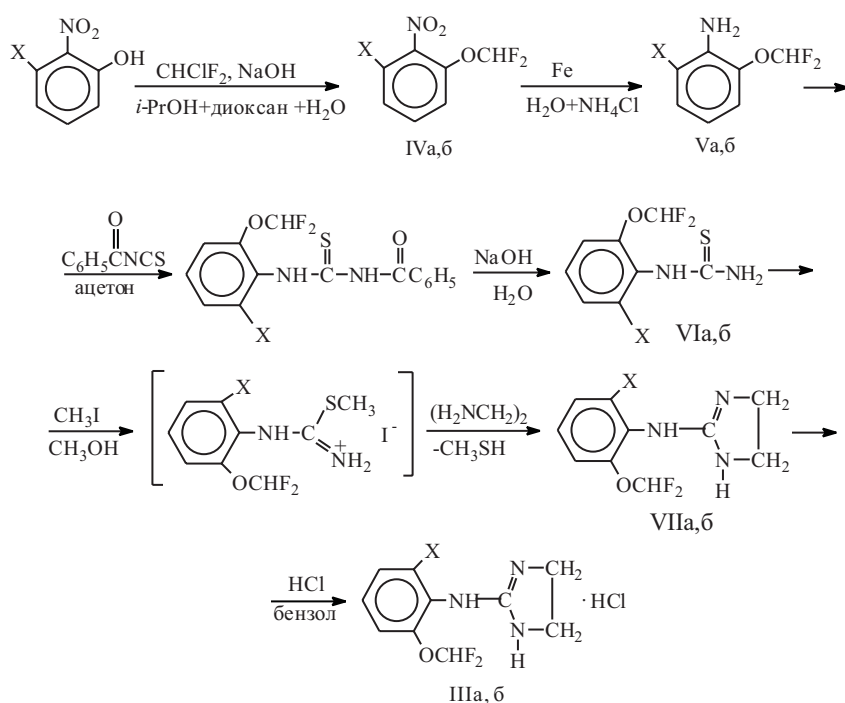
барботер ток дифторхлорметана и за 10 мин прибавляют раствор 50 г (1,2 моль) гидроксида натрия в 60 мл воды. Нагревают образовавшуюся окрашенную в темно-красный цвет суспензию кристаллов нитрохлорфенолята натрия до температуры 65 – 70 °С и пропускают дифторхлорметан в течение 3 ч. Прибавляют 10 мл 50 % водного раствора гидроксида натрия и продолжают подачу дифторхлорметана еще 1 ч. Охлаждают до 20 – 25 °С и отфильтровывают осадок неорганических солей, который промывают эфиром (2 × 50 мл). Фильтрат разбавляют 500 мл воды и извлекают эфиром (4 × 150 мл). Соединенные эфирные промывки и экстракты отмывают водой до нейтральной реакции и сушат сульфатом магния. После отгонки эфира продукт перегоняют в вакууме.

2-Хлор-6-дифторметоксанилин (Va). К интенсивно размешиваемой суспензии 18 г (0,32 моль) железного порошка марки ПЖР 3.200.28 или 3.200.30 в растворе 3 г хлорида аммония в 70 мл воды при 95 °С за 30 мин прибавляют 18 г (0,08 моль) нитропроизводного (IVa), размешивают на кипящей водяной бане 2,5 ч, а затем при слабом кипении реакционной смеси еще 1 ч. Прибавляют 10 г гидроокиси натрия, 5 мл воды и отгоняют образовавшийся амин с водяным паром в охлаждаемый приемник, куда помещают 100 г хлорида натрия для облегчения экстракции амина. Его извлекают из отгона эфиром или бензолом (3 × 100 мл). Объединенные экстракты промывают водой до нейтральной реакции, сушат сернокислым магнием, растворитель отгоняют и остаток перегоняют в вакууме.

N-(2-Хлор-6-дифторметоксифенил)тиомочевина (VIa). К раствору бензоилизотиоцианата, полученного из 2,51 г (33 ммоль) безводного роданистого аммония и 4,22 г (30 ммоль) бензоилхлорида в 20 мл сухого ацетона, прибавляют 5,81 г (30 ммоль) замещенного анилина (Va) и кипятят при размешивании 10 – 12 мин. Охлаждают, выливают смесь на 200 мл ледяной воды, выпавший вязкий осадок N¹-бензоильного производного размешивают

до тех пор, пока он не превратится в порошок кремового цвета, который отфильтровывают, промывают холодной водой и отжимают. Полученный осадок суспендируют в растворе 4,4 г (0,11 моль) гидроокиси натрия в 40 мл воды и кипятят при размешивании 10 мин. Охлаждают, отфильтровывают от илистого осадка, а фильтрат на холоду подкисляют концентрированной соляной кислотой. К смеси постепенно прибавляют 10 % водный аммиак до устойчивой щелочной реакции, размешивают 30 мин и продукт извлекают смесью эфир – бензол (1:1, 3 × 70 мл). Экстракты промывают водой, сушат сульфатом магния. Отгоняют эфир и часть бензола так, чтобы осталось 40 – 50 мл растворителя и оставляют на ночь в холодильнике. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают холодным бензолом.

2-(2-Хлор-6-дифторметоксифениламино)имидазолин (VIIa). Смесь 2 г (7,9 ммоль) тиомочевины (VIa) и 0,8 мл (13 ммоль) йодистого метила в 20 мл метанола кипятят 3 ч и оставляют на



где X = Cl (a), Br (б).

Характеристики синтезированных соединений (IIIa, б – VIIa, б)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С, Т. кип., °С (р., мм рт. ст.)	Спектр ПМР, δ, м.д.	Брутто-формула
IIIa	85	167 – 169	3,65 (с, 2CH ₂ , 4H), 7,28 (т, OCHF ₂ , 1H), 7,36 (т, 4-H, 1H), 7,48 (д, 3-H, 1H), 7,56 (д, 5-H, 1H), 8,48 (уш.с, 2NH, 2H), 10,5 (уш.с, NH, 1H)	C ₁₀ H ₁₁ ClF ₂ N ₃ O
IIIб	70	184,5 – 186,5	3,6 (с, 2CH ₂ , 4H), 7,2 (т, 4-H, 1H), 7,32 (т, OCHF ₂ , 1H), 7,44 (д, 3-H, 1H), 7,66 (д, 5-H, 1H), 8,5 (уш.с, 2NH, 2H), 10,6 (уш.с, NH, 1H)	C ₁₀ H ₁₁ BrClF ₂ N ₃ O
IVa	87	128 – 130 (1,0)	6,5 (т, OCHF ₂ , 1H), 7,2 – 7,4 (м, 3, 4, 5-H, 3H)	C ₇ H ₄ ClF ₂ NO ₃
IVб	57	91 – 93 (0,1)	6,7 (т, OCHF ₂ , 1H), 7,4 – 7,7 (м, 3, 4, 5-H, 3H)	C ₇ H ₄ BrF ₂ NO ₃
Va	84	84 – 86 (0,8)	4,2 (уш.с, NH ₂ , 2H), 6,4 (т, OCHF ₂ , 1H), 6,6 (т, 4-H, 1H), 6,9 (д, 3-H, 1H), 7,1 (д, 5-H, 1H)	C ₇ H ₆ ClF ₂ NO
Vб	72	93 – 95 (0,8)	4,4 (уш.с, NH ₂ , 2H), 6,65 (т, OCHF ₂ , 1H), 6,75 – 7,5 (м, 3, 4, 5-H, 3H)	C ₇ H ₆ BrF ₂ NO
VIa	61	149,5 – 150,5	6,65 (уш.с, NH ₂ , 2H), 6,85 (т, OCHF ₂ , 1H), 7,25 (д, 3-H, 1H), 7,4 (т, 4-H, 1H), 7,6 (д, 5-H, 1H), 7,68 (уш.с, NH, 1H)	C ₈ H ₇ ClF ₂ N ₂ OS
VIб	53	144 – 146	6,8 (уш.с, NH ₂ , 2H), 6,96 (т, OCHF ₂ , 1H), 7,36 (д, 3-H, 1H), 7,48 (т, 4-H, 1H), 7,72 (д, 5-H, 1H), 7,76 (уш.с, NH, 1H)	C ₈ H ₇ BrF ₂ N ₂ OS
VIIa	26	86,5 – 88	3,4 (с, 2CH ₂ , 4H), 4,25 (уш.с, 2NH, 2H), 6,4 (т, OCHF ₂ , 1H), 6,55 (т, 4-H, 1H), 6,9 (д, 3-H, 1H), 7,15 (д, 5-H, 1H)	C ₁₀ H ₁₀ ClF ₂ N ₃ O
VIIб	32	103 – 104,5	3,55 (с, 2CH ₂ , 4H), 4,4 (уш.с, 2NH, 2H), 6,55 (т, OCHF ₂ , 1H), 6,8 (т, 4-H, 1H), 7,1 (д, 3-H, 1H), 7,25 (д, 5-H, 1H)	C ₁₀ H ₁₀ BrF ₂ N ₃ O

12 ч. Метанол полностью отгоняют в вакууме при температуре не выше 40 °С. К образовавшейся изотиуриновой соли прибавляют 0,8 мл (12 ммоль) безводного этилендиамина и размешивают 1,5 ч при температуре 140 – 145 °С. Охлаждают, растворяют в 14 мл теплой 60 % уксусной кислоты, раствор фильтруют и на холоду прибавляют при размешивании к фильтрату 8 % раствор гидроокиси натрия до щелочной реакции. Выпавшее вещество извлекают смесью эфир-бензол (1:1, 3 × 50 мл), экстракты фильтруют, промывают водой и сушат сульфатом магния. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в 25 мл безводного бензола и фильтруют через колонку с силикагелем для отделения от смолистых примесей. Бензол отгоняют, остаток кристаллизуют из смеси гексан – бензол (1:1).

Гидрохлорид 2-(2-хлор-6-дифторметоксифениламино)имидазолина (IIIa). Растворяют 0,52 г (2 ммоль) имидазолина (VIIa) в 15 мл безводного бензола и при охлаждении ледяной водой и интенсивном размешивании 1 ч пропускают ток сухого хлористого водорода. Перемешивают еще 30 мин, выпавший гидрохлорид растирают, отфильтровывают, тщательно промывают безводным бензолом и гексаном и высушивают в вакууме.

Бромпроизводные IIIб – VIIб получены аналогично соответствующим хлорсодержащим соединениям IIIa – VIIa, исходя из 2-нитро-3-бромфенола [13].

Экспериментальная фармакологическая часть

Сравнительное изучение влияния клофелина (I) и его аналогов (IIIa, б) на сердечно-сосудистую систему проводили на наркотизированных тиопенталом натрия белых лабораторных крысах линии Вистар массой 200 – 250 г. Показатели гемодинамики регистрировали на полиграфе фирмы “Nihon-Kohden”. Частоту сердечных сокращений определяли по ЭКГ. Артериальное давление измеряли прямым методом в сонной артерии. Вещества вводили животным в подключичную вену или внутримышечно в дозах 0,1 мг/кг массы тела.

Острую токсичность исследуемых соединений при подкожном и внутривенном способах введения определяли по методике [14] на белых беспородных мышцах массой 20 – 30 г. Вещества вводили в растворе диметилсульфоксида. Препаратом сравнения служил образец фармакопейной субстанции клофелина.

Результаты и их обсуждение

Из приведенных в табл. 2 данных сравнительного исследования гипотензивного действия соединений IIIa, IIIб и клофелина (I) при внутримышечном способе введения видно, что снижение АД_с и АД_д под влиянием аналогов последнего (IIIa, б) менее выражено, чем у клофелина (I), однако продолжительность действия изучаемых

Таблица 2

Влияние клофелина (I) и его фторсодержащих аналогов (IIIa, б) на показатели гемодинамики при внутримышечном введении (в % по сравнению с исходными величинами) и результаты определения острой токсичности

Соединение	АД _с , мм рт. ст.	АД _д , мм рт. ст.	ЧСС, сокращ./мин	Длительность эффекта, мин	ЛД ₅₀ , мг/кг массы*	
					подкожно	внутрижелудочно
Клофелин (I)	↓29,2	↓31,8	↓30,8	60	130 ± 8	325 ± 10
IIIa	↓14,2	↓21,0	↓23,7	120	160 ± 8	325 ± 10
IIIб	↓24,8	↓20,4	↓24,1	90	145 ± 8	325 ± 10

Примечания. АД_с — систолическое артериальное давление; АД_д — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений. Измерения достоверны по сравнению с исходной величиной ($p < 0,05$).

* Литературные данные: (I) — 127,5; 2,6-дибромпроизводное — 113,5 (мыши, подкожно [2]); при внутривенном введении (I) — 328 [15].

Таблица 3
Влияние соединения ШБ и клофелина (I) на показатели гемодинамики при внутривенном введении

Показатель	Соединение	
	ШБ	Клофелин (I)
АД _с , мм рт, ст,	↑14,6 ± 3,5	↑43,3 ± 1,8
АД _{др} , мм рт, ст,	↑11,6 ± 1,2	↑16,0 ± 0,6
Длительность увеличения АД, мин	10	20
ЧСС (в мин)	↓46,4 ± 6,2	↓119,2 ± 9,5

Изменения достоверны по сравнению с исходной величиной ($p < 0,05$).

веществ заметно больше [особенно у Ша], а снижение величины ЧСС слабее, чем у клофелина.

Следует отметить, что замена одного атома брома в молекуле 2,6-диброманалога на дифторметоксильную группу приводит к повышению активности — монобромсодержащее соединение (ШБ) по гипотензивному действию приближается к клофелину (I), тогда как по данным [2] диброманалог в 2,5 раза менее активен, чем соответствующее дихлорпроизводное — клофелин (I).

Из содержащихся в табл. 2 данных видно также положительное влияние, которое оказывает введение дифторметоксильной группы, на снижение токсичности при подкожном введении соединений.

Сопоставление действия бромпроизводного (ШБ) и клофелина (I) при внутривенном введении (см. табл. 3) показало, что в обоих случаях сразу же наблюдается увеличение АД, сопровождающееся снижением ЧСС. Это свидетельствует о том, что характер влияния соединения (ШБ) аналогичен клофелину (I).

Следует однако отметить, что важными преимуществами броманалога (ШБ) по сравнению с клофелином являются значительно более низкая величина и длительность фазы начального увеличения АД. Кроме того, этот броманалог в 3 раза слабее, чем клофелин, угнетает работу сердца.

Таким образом, из полученных результатов сравнительного исследования гипотензивной активности клофелина (I), 2,6-дибромпроизводного и их аналогов (Ша, б), можно видеть, что замена атома хлора или брома в 2,6-дигалогенпроизводных на группу CHF_2O приводит к заметному улучшению фармакологических свойств новых соединений, которые можно рассматривать как потенциальные противогипертензивные средства.

Введение дифторметоксильной группы уменьшает токсичность, вызывает увеличение длительности гипотензивного действия и одновременно снижает продолжи-

тельность фазы и величину начального возрастания АД, а также в значительно меньшей степени уменьшает ЧСС. Последние эффекты, которые проявляются при внутривенном введении изученных соединений, имеют большое значение в клинической практике применения препаратов, так как при этом снижается риск развития осложнений в процессе лечения гипертонических кризов. Это особенно важно в случаях необходимости внутривенного введения гипотензивных средств [1, 16]. Кроме того, при лечении артериальной гипертензии появляется возможность снижения АД, в основном, за счет уменьшения сопротивления сосудов, максимально сохранив при этом работу сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 2, Новая волна, Москва (2000).
2. Boehringer Engelheim G.m.b. H., Brit. Pat. № 1034938 (1964); *Chem. Abstr.*, 65, N8, 12211b (1966).
3. R. Filler, V. Kobayashi, L. M. Yagupolskii (eds.), *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, Elsevier, Amsterdam, London, New York, Tokyo (1993).
4. A. Becker, *Inventory of Industrial Fluoro-Biochemicals*, Editions Eyrolles, Paris (1996).
5. M. Negwer, *Organic chemical drugs and their synonyms*, Academic Verlag, Berlin (1971, 1978, 1987, 1994).
6. Л. М. Ягупольский, *Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями*, Наукова думка, Киев (1988).
7. V. Kastrons, Vu. Fialkov, L. Yagupolsky, et al., DE Pat. № 2900537, 12.07.1979, USSR Appl. № 2569286, 11.01.1978; US Pat. № 4219653, 05.01.1979; *Chem. Abstr.*, 91, N19, 157609g (1979).
8. В. В. Кастрон, Г. Я. Дубур, Р. О. Витолинь и др., *Хим.-фарм. журн.*, 16(11), 1322 – 1329 (1982).
9. J. Senn-Bilfinger, H. Schaeffer, V. Figala, et al., S. African Pat. ZA 84 032.88, 24.12.1984, Appl. CH 83 / 2 401, 03.05.1983; *Chem. Abstr.*, 103, N19, 160504r (1985).
10. А. Г. Одинец, Б. З. Симхович, А. А. Кименис, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, 20(12), 1443 – 1451 (1986).
11. В. П. Георгиевский, *Фармацевтический журн.*, № 5, 3 – 5 (2000).
12. H. Hodson and F. Moore, *J. Chem. Soc.*, 127(II), 1599 – 1604 (1925).
13. H. Hodson and F. Moore, *J. Chem. Soc.*, 128(I), 155 – 161 (1926).
14. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963).
15. М. Е. Godberg (ed.), *Pharmacological and biochemical properties of drug substances*, Vol. 1, Am. Pharm. Assoc., Washington D. C. (1977), pp. 62 – 107.
16. Е. В. Эрина, *Кардиология*, № 8, 108 – 111 (1988).

Поступила 26.02.04

CLOFELIN ANALOGS CONTAINING DIFLUOROMETHOXY GROUPS

L. M. Yagupolskii¹, Yu. A. Fialkov¹, and E. V. Tarasova²

¹ Institute of Organic Chemistry, Nationale Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine;

² Kiev National Medical University, Kiev, Ukraine

A series of 2-(2-chloro- or 2-bromo-6-difluoromethoxy-phenylamino)imidazoline hydrochlorides — clofelin analogs containing difluoromethoxy groups — have been synthesized. The introduction of difluoromethoxy groups decreases the toxicity, increases the duration of hypotensive action, and induces a less pronounced decrease in the heart rate.