

В. В. Халтурина¹, Ю. В. Шкляев¹, Р. Р. Махмудов², А. Н. Масливец²**СИНТЕЗ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ (1Z,3Z)-4-АРИЛ-4-ГИДРОКСИ-1-(3,3-ДИАЛКИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-1(2Н)-ИЛИДЕН)БУТ-3-ЕН-2-ОНОВ**¹ Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия;² Естественнонаучный институт Пермского государственного университета, Пермь, Россия

6-Арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-оны реагируют с 3,3-диалкил-1-метил-3,4-дигидроизохинолинами с образованием (1Z,3Z)-4-арил-4-гидрокси-1-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-илиден)бут-3-ен-2-онов, обладающих анальгетической и противовоспалительной активностью.

Ключевые слова: диоксины, 1-метил-3,4-дигидроизохинолины, анальгетическая и противовоспалительная активность.

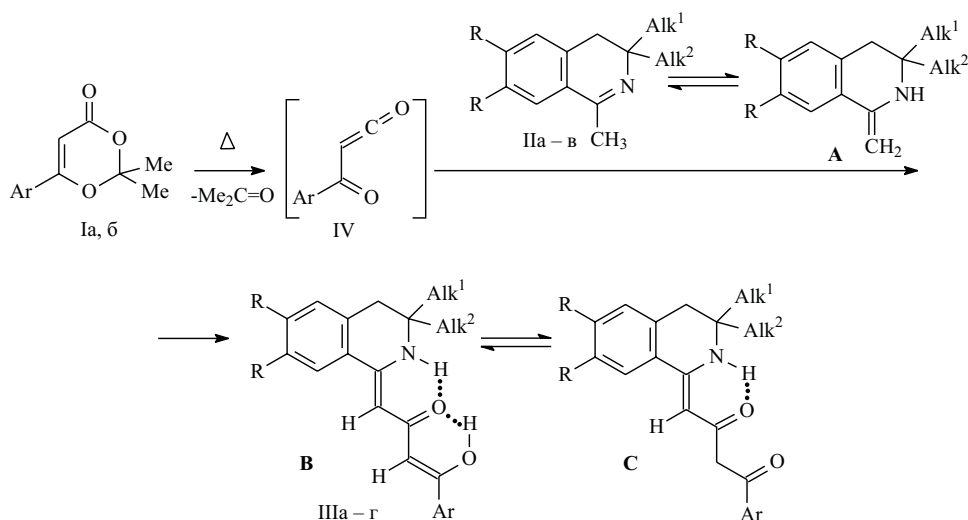
Ацилированием 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов 5-арилфуран-2,3-дионами получены ароилпирувоилзамещенные 1-метил-3,4-дигидроизохинолины — (2Z,5Z)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-илиден)пент-2-ен-1,4-дионы [1], у которых изучена анальгетическая и противовоспалительная активность. С целью исследования анальгетической и противовоспалительной активности ароилацетилзамещенных 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов нами взаимодействием 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-онов (Ia, б) с 3,3-диалкил-1-метил-3,4-дигидроизохинолинами (IIa – в) в соотношении 1:1 при нагревании в среде безводного толуола в течение 60 – 90 мин (контроль ТСХ) получены (1Z,3Z)-4-арил-4-гидрокси-1-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-илиден)бут-3-ен-2-оны (IIIa – г).

Соединения (IIIa – г) получают с высокими выходами (табл. 1) и представляют собой желтые кристаллические вещества или масла, трудно растворимые в

обычных органических растворителях, нерастворимые в воде и алканах.

Структура полученных соединений (IIIa – г) подтверждена данными ИК, ПМР спектроскопии. Так, в ИК-спектрах соединений (IIIa – г) присутствуют полосы валентных колебаний енольной группы ОН и группы NH, участвующих в образовании внутримолекулярных водородных связей (ВВС), в виде широкой полосы в области 3384 – 3417 см⁻¹, карбонильной группы в положении 2, участвующей в образовании ВВС, в виде широкой полосы в области 1582 – 1591 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H растворов соединений (IIIa – г) в ДМСО-d₆ кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют синглет 6 протонов 2 метильных групп в положении 3 изохинолинового фрагмента в области 1,27 – 1,28 м.д. [у соединений (IIIб – г)], синглет 3 протонов метильной группы при 1,27 м.д. и группа сигналов 9 протонов бутильной группы в положении 3 изохинолинового



I: Ar = Ph (а), C₆H₄Me-*n* (б); II: R = H, Alk¹ = Me, Alk² = Bu (а), R = OMe, Alk¹ = Alk² = Me (б), R = OEt, Alk¹ = Alk² = Me (в); III: R = H, Alk¹ = Me, Alk² = Bu, Ar = C₆H₄OMe-*n* (а), R = OMe, Alk¹ = Alk² = Me, Ar = Ph (б), Ar = C₆H₄Me-*n* (в), R = OEt, Alk¹ = Alk² = Me, Ar = Ph (г)

Таблица 1
Константы и выходы соединений IIIa – г

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
IIIa	85	164 – 166	C ₂₅ H ₂₉ NO ₂
IIIб	87	142 – 143	C ₂₃ H ₂₅ NO ₄
IIIв	88	139 – 141	C ₂₄ H ₂₇ NO ₄
IIIг	89	133 – 135	C ₂₅ H ₂₉ NO ₄

фрагмента в области 0,96 – 1,21 м.д. [у соединения (IIIa)], синглет 2 протонов группы CH₂ в положении 4 изохинолинового фрагмента в области 2,82 – 2,84 м.д., синглет протона группы C¹H в области 5,67 – 5,74 м.д., синглет протона группы C³H в области 6,18 – 6,23 м.д., синглет протона группы NH в области 10,42 – 10,51 м.д., синглет протона енольной группы OH в области 16,04 – 16,06 м.д., относящиеся к кетоенольной форме В соединений (IIIa – г). Кроме того, в спектрах ЯМР ¹H соединений (IIIa – г) имеются минорные наборы сигналов дикетонной формы С: сигналы протонов ароматических колец и связанных с ними групп, синглет 6 протонов 2 метильных групп в положении 3 изохинолинового фрагмента в области 1,19 – 1,20 м.д. [у соединений (IIIб – г)], синглет 3 протонов метильной группы при 1,24 м.д. и группа сигналов 9 протонов бутильной группы в положении 3 изохинолинового фрагмента в области 0,90 – 1,25 м.д. [у соединения (IIIa)], синглет 2 протонов группы CH₂ в положении 4 изохинолинового фрагмента в области 2,76 – 2,79 м.д., синглет 2 протонов группы C³H₂ в области 4,00 – 4,07 м.д., синглет протона группы C¹H в области 5,76 – 5,82 м.д., синглет протона группы NH в области 10,95 – 11,07 м.д. Спектральные характеристики соединений (IIIa – г) свидетельствуют о их существовании в растворе в ДМСО-d₆ в виде смеси кетоенольной формы В и дикетонной формы С в соотношении ~ 9:1.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры полученных соединений записаны на спектрофотометре ФСМ-1201 в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-400 (рабочая частота 400 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ТМС. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol, элюенты — этилацетат — бензол, 1:5, этилацетат; хроматограммы проявляли парами иода.

(1Z,3Z)-4-Гидрокси-1-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-4-(4-толил)бут-3-ен-2-он (IIIa). Раствор 2,0 ммоль 2,2-диметил-6-(4-толил)-4Н-1,3-диоксин-4-она (Iб) и 2,0 ммоль изохинолина (IIa) в 20 мл абсолютного толуола кипятят 60 мин, охлаждают, выпавший осадок соединения (IIIa) отфильтровывают. Выход 0,60 г (85 %), т. пл. 164 – 166° С (разл., петролейный эфир).

Соединения IIIб – г синтезируют аналогично.

Таблица 2
Анальгетическая активность соединений IIIa – г

Соединение	Доза, мг/кг, в/б	Время оборонительного рефлекса, с
IIIa	50	21,7 ± 3,12 *
IIIб	50	18,3 ± 2,10 *
IIIв	50	14,0 ± 1,41 *
IIIг	50	16,3 ± 3,0 *
Анальгин	93 (ЕД ₅₀)	16,30 ± 3,0
Контроль 2 % крахмальная слизь	-	10,6 ± 1,21

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Экспериментальная биологическая часть

Анальгетическую активность изучали на беспородных мышах массой 18 – 22 г по методике “горячая пластинка” [2]. Исследуемые соединения вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53,5 °С металлическую пластинку. Показателем анальгетического действия служило увеличение длительности пребывания животного на “горячей пластинке” до наступления оборонительной реакции — облизывания задних лапок. Эффект оценивали через 2,5 ч после введения соединений. В опыте использовали животных с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Препаратом сравнения служил анальгин.

Противовоспалительную активность изучали на беспородных белых крысах обоего пола массой 180 – 220 г на модели острого воспалительного отека лапки, вызванного субплантарным введением 0,1 мл 1 % раствора каррагенина. Соединения вводили внутрь в дозе 50 мг/кг в 2 % растворе крахмальной слизи за 4 ч до моделирования воспаления. Каждое соединение испытывали на 6 животных. О силе антиэкссудативного действия судили по степени ингибирования воспалительной реакции в % к контролю [3]. Сравнивали эффект с ортофеном.

Таблица 3
Противовоспалительная активность соединений IIIa и IIIв

Соединение	Доза, мг/кг, в/б	Прирост отека по сравнению с исходным фоном через 4 ч после введения каррагенина, %	Торможение отека по сравнению с контролем через 4 ч, %
IIIa	50	35,48 ± 2,18	49,53 *
IIIв	50	46,42 ± 5,99	36,24 *
Ортофен	10 (ЕД ₅₀)	27,88 ± 5,22	61,20 *
Контроль	-	85,60 ± 3,20	-

* $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем

Статистическую обработку данных проводили по критерию Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p \leq 0,05$ [4].

Установлено, что все исследуемые вещества обладают анальгетическим действием (табл. 2). Среди них наиболее активное соединение IIIa, действующее сильнее анальгина, проявляет и противовоспалительную активность (табл. 3).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №№ 08-03-01032).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Халтурина, Ю. В. Шкляев, З. Г. Алиев и др., *Журн. орган. химии*, **5**, 743 (2009).
2. N. B. Eddy, D. J. Leimbarh, *Pharmacol. Exper. Gher.*, **385** (1953).
3. Методические рекомендации по экспериментальному доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ, Москва (1982). Одобрено Фармакологическим комитетом МЗ СССР 11 ноября (1992). Протокол № 22.
4. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медицинская литература, Ленинград (1963).

Поступила 08.06.09

SYNTHESIS AND ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY A(1Z,3Z)-4-ARYL-4-HYDROXY-1-(3,3-DIALKYL-3,4-DIHYDROISOQUINOLINE- 1(2H)-ILIDENE)-BUT-3-EN-4-ONES

V. V. Khalturina¹, Yu. V. Shklyaeв, R. R. Makhmudov², and A. N. Maslivets²

¹ Institute of Technical Chemistry, Ural Branch,, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia;

² Institute of Natural Sciences, Perm State University, Perm, Russia

It is established that 6-Aryl-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxine-4-ones react with 3,3-dialkyl-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolines with the formation of (1Z,3Z)-4-aryl-4-hydroxy-1-(3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2H)-ilidene)-but-3-en-4-ones. The synthesized compounds were tested for anti-inflammatory and analgesic properties.

Key words: Dioxinones, 1-methyl-3,4-dihydroisoquinolines, analgesic activity, anti-inflammatory activity